

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE

HUG
Hôpitaux Universitaires de Genève

TRANSPLANTATION HEPATIQUE

collaboration généralistes-spécialistes

Dr E Giostra
Gastroentérologie et Hépatologie
Transplantation

HEPATOLOGIE
GASTRO-ENTEROLOGIE
GENÈVE

Greffe hépatique: adultes

Suivi années	Survie %
1	90
3	85
5	83
7	79
10	73
15	66
20	56
25	47

Greffe 2001-2010

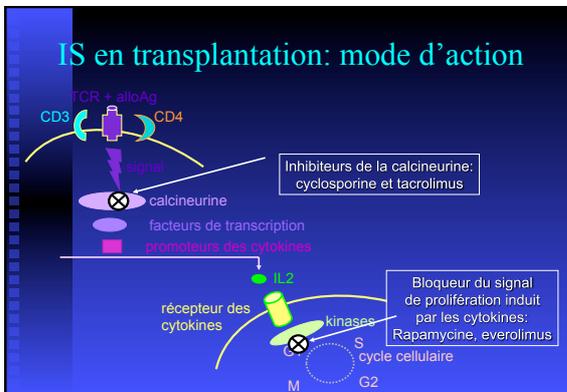
Suivi années	Survie %
1	91%
3	86%
5	86%
7	81%
10	76%

IS en transplantation : principes généraux

Organe transplanté d'un donneur = allo-greffe reconnue par le système immunitaire du receveur comme étrangère

IS

destruction de la greffe = rejet aigu ou « chronique »

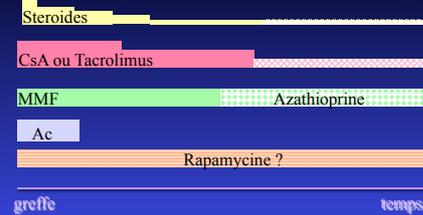


- ### Classification des immunosuppresseurs
- Inhibiteurs calcineurine
 - Neoral® (cyclosporine, Optoral®)
 - Progra® (tacrolimus)
 - Inhibiteurs de la prolifération: mTOR
 - Certican™ (everolimus)
 - Rapamune® (sirolimus)
 - Inhibiteurs IL2
 - Simulect® (basiliximab)
 - Zenapax® (daclizumab)
 - Inhibiteurs de la synthèse DNA
 - Cellcept® (mycophenolate mofetil)
 - Myfortic® (mycophenolate sodium)
 - Imuran® (azathioprine)
 - Corticostéroïdes
 - prednisone, prednisolone, cortisol

En pratique: règle 3x3

1. **Partager les effets collatéraux**
 - Stéroïdes ou anticorps
 - Inhibiteurs calcineurine
 - Antiprolifératif
2. **Adapter le choix aux risques**
 - Rejet
 - Infection
 - Récidive de la maladie
3. **Périodes**
 - Immédiate
 - Stabilisation
 - Chronique

Dynamique de l'IS dans le temps



Effets secondaires de l'IS

Cyclosporine A	Tacrolimus	Rapamycine
Hypertension et néphrotoxicité Hirsutisme Hyperplasie gingivale Troubles neuro-psy	Néphrotoxicité Diarrhées Troubles neuro-psy	Diarrhées Troubles de la cicatrisation Téatogénicité Ulcères Buccaux (solution > Cp)
Cholestérol ↑ Urates ↑	Diabète Magnésium ↓ Phosphates ↓	Thrombocytes ↓ Anémie (MCV ↓) Leucopénie Lipides ↑

Effets secondaires de l'IS

Mycophenolate Mofetil	Azathioprine	Stéroïdes
Troubles gastro-intestinaux Téatogénicité Troubles neuro-psy	Alopécie Hépatotoxicité (Allergie)	Cushing Atrophie cutanée Cataracte Nécrose de la tête fémorale Ostéoporose
Leucopénie (3 lignées) (Pseudo-Pelger)	Leucopénie Anémie (MCV ↑)	Diabète Lipides ↑

Morbidité après la greffe hépatique

- Risque augmenté d'infection
- Complications métaboliques: diabète, hypertension, hyperlipidémie
- Insuffisance rénale
- Tumeurs

IS et susceptibilité aux infections

- Sous IS une infection peut se présenter de façon atypique et évoluer rapidement en septicémie:
- Des infections opportunistes peuvent survenir
- Les infections doivent donc être bien documentées et un traitement rapidement débuté

Deux règles: II et investigations maximalistes et diminuer l'IS de 1/3 ou 1/2, voire arrêt temporaire

IS et susceptibilité aux infections

Infections bactériennes	Infections virales	Infections fongiques	Infections parasitaires
Inf. de plaie / cutanées	CMV	Candidose	Pneumocystis carinii*
Inf. urinaires	EBV (PTLD*)	Candidémie*	Sepsis à strongyloïdes*
Pneumonies	HCV	Mucormycose*	
Sepsis	Herpesvirus (VZV, HSV, VZV, HHV8)	Aspergillose*	
Tuberculose	Polyomavirus*		
Nocardiose*	Papovavirus		

PTLD: post-transplant lympho-proliferative disease
* Fait suspecter une immunosuppression exagérée

IS et susceptibilité aux tumeurs

- L'IS augmente le risque de certaines tumeurs ... mais ... la pathologie qui mène à une greffe d'organe peut constituer un facteur de risque tumoral
 - ◆ tabac, alcool, hépatites
- L'IS influence directement
 - ◆ les tumeurs cutanées (spino- et basocellulaires)
 - ◆ les tumeurs viro-induites
 - PTLD (EBV)
 - Sarcome de Kaposi (HHV8)
 - Carcinome du col utérin (Papovavirus)

Risque relatif de tumeur de novo après greffe de foie

- Cancéris cutanés: basocellulaire et spinocellulaire jusqu'à 70%, mélanome 2-5%
- Lymphome: 10-30%
- Cancer ORL et oesophage: 3-14%
- Cancer du poumon: 1.7-2.5%
- Cancer colorectal: 25-30% en cas de colite ulcéreuse
- Cancer du rein: 5-30%

Troubles métaboliques engendrés ou aggravés par l'IS



Hypertension	> but: TAH < 140/90 mmHg > Anticalciques, IEC ou ARA2 contre l'hyperfiltration
Diabète	> but: Hb glyquée < 7% > insulinothérapie ou ADO (transitoire) > poids ↓, stéroïdes ↓, ciclosporine au lieu de tacro
Cholestérol	> but: cholestérol total < 5.5mmol/l > diététique, statines, tacrolimus au lieu de CSA

Hyperlipidémie et greffe de foie

- Après la greffe, beaucoup de patients ont un taux de lipides élevé

Mathe D et al. Transplantation 1992
Gisbert C et al. Liver Transpl Surg 1997

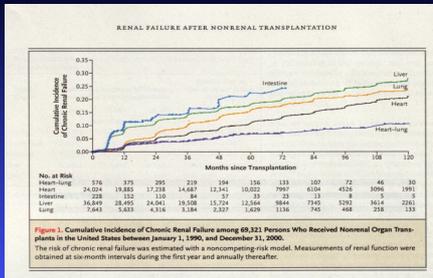
- Etiologie: obésité, diabète, médicaments (stéroïdes, ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus)

Insuffisance rénale chronique

- Après 5 ans GFR 63-70 ml/min
- Diminution de 26% comparé à pre-greffe
- 25% GFR < 50 ml/min
- GFR bas associé avec ciclosporine $\geq 100 \mu\text{g/L}$ ou tacrolimus $\geq 8 \mu\text{g/L}$

Mizard I et al., *Ornal Transplant* 2006

Insuffisance rénale:



Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ.
Ojo AO et al. N Engl J Med 2003

Maladies cardiovasculaires

- Third most common cause of late mortality, after recurrence of the primary liver disease and complications of immunosuppression

Asfar S et al. Transplantation 1996

- 3rd cause of death after infection and de novo malignancy

Jain A et al. Ann Surg 2000

Follow-up ad vitam!

Prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaire après 1an

- Syndrome métabolique: 50-60%
- Hypertension: 40-85%
- Diabète: 10-64%
- Obésité: 24-65%
- Dyslipidémie: 40-66%
- Tabagisme: 10-40%
- Chronic kidney disease st 3-4 (GFR 15 à 60 ml/min): 30-80%
- End stage kidney disease: 5-8%

Grossesse et greffe de foie

- On demande 1 an d'attente après la TH avant toute grossesse
- Une contraception doit être pratiquée après la TH lors de la reprise de l'activité sexuelle
- La grossesse doit être suivie par un obstétricien expert des grossesses à risque
- IS: tacrolimus en monothérapie, éventuellement azathioprine ou ciclosporine ou prednisone

Immunsation des patients avec TH

- Avant la greffe: influenza, pneumocoques, hépatites A et B, tétanos/diphthérie/pertussis non vivant, Papilloma virus, varicelle, zoster
- Après la greffe: influenza, Tetanos/diphthérie/pertussis acellulaire si nécessaire (rappels)
- Vaccin fièvre jaune= vaccin vivant, formellement interdit! (faire CM pour voyage)

Contrôles et examens chez les patients après TH

- Biologie: tests hépatiques, fonction rénale, formule sanguine, lipides **tous les 2-3 mois**
- Contrôle dermatologique: 1x/année
- Contrôle gynécologique: 1x/année
- Coloscopie: tous les 5 ans
- Selon facteurs de risque: contrôle ORL ou œsophage, pneumologie etc

Immunosuppression et compliance

- L'adhérence au traitement peut diminuer avec le temps
 - ◆ « Lourdeur » du traitement
 - ◆ Effets secondaires
 - ◆ Contrôles médicaux répétés

- **Rôle fondamental du praticien**

- Identification de baisse de compliance et / ou de problèmes psycho-sociaux
- Renforcement positif
- Alerte au centre de transplantation



Perturbation des tests hépatiques après la greffe

- Rejet
- Hépatite auto-immune de novo
- Récidive de la maladie initiale: hépatites virales, alcool, cholangite sclérosante, cirrhose biliaire primitive, etc
- Toxicité médicamenteuse
- Lésions biliaires
- Thrombose vasculaire
- Gilbert
- Lésions systémiques ou métaboliques: diabète, stéatose hépatique etc

Conclusion

- Collaboration étroite entre généraliste/interniste et hépatologue
- Surveillance des paramètres biologiques, dépistage des facteurs de risque CV et traitement peuvent être le fait des généralistes/internistes
- Référer les patients en cas de perturbation des tests ou de problèmes de traitement

Centre Universitaire Romand de Transplantation

- Chirurgie: G Mentha, Ph Morel, P Majno, C Toso, T Berney
- Gastroenterologie-Hépatologie: E Giostra, I Morard, L Spahr, F Negro, P Bichard, JL Frossard
- Pathologie: L Rubbia-Brandt, AL Rougemont
- Radiologie: S Terraz, R Breguet, C Becker
- Anesthésie: E Schiffer, CE Klopfenstein
- CHUV: D Moradpour, M Pascual