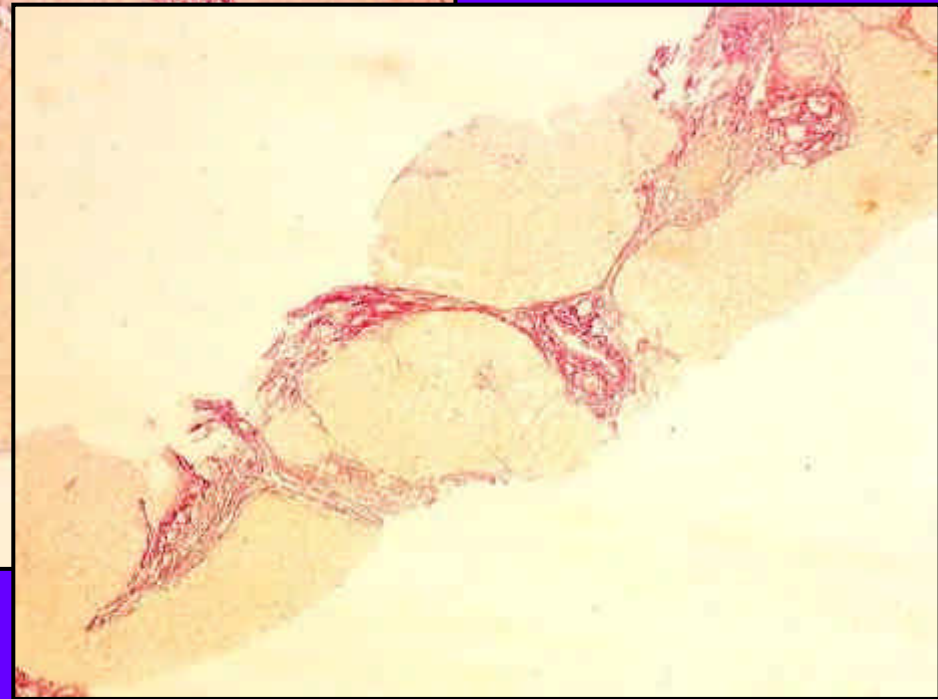
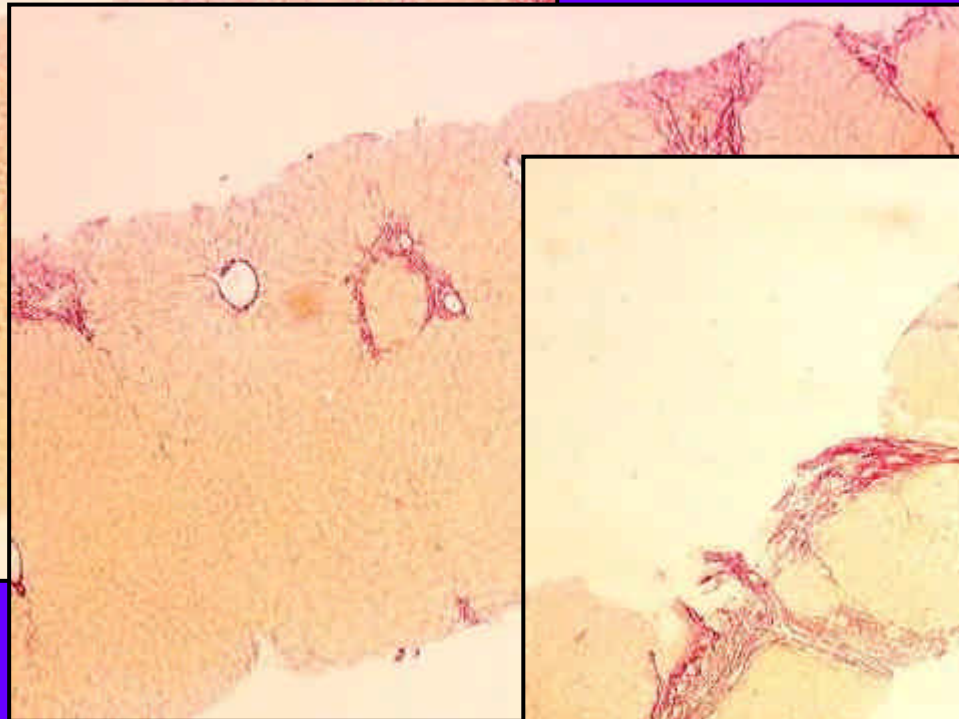
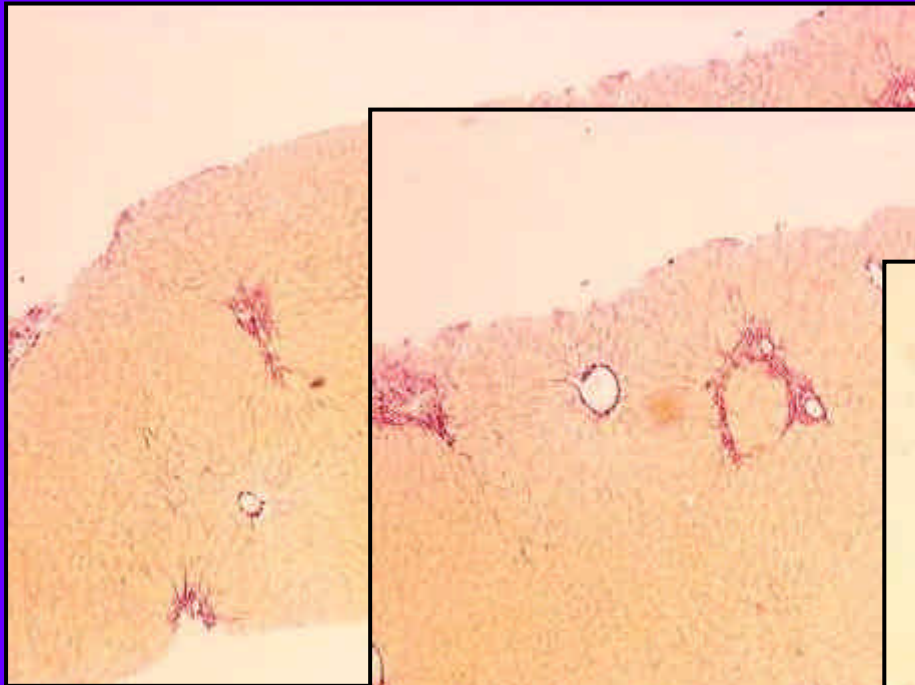


Indications de transplantation hépatique

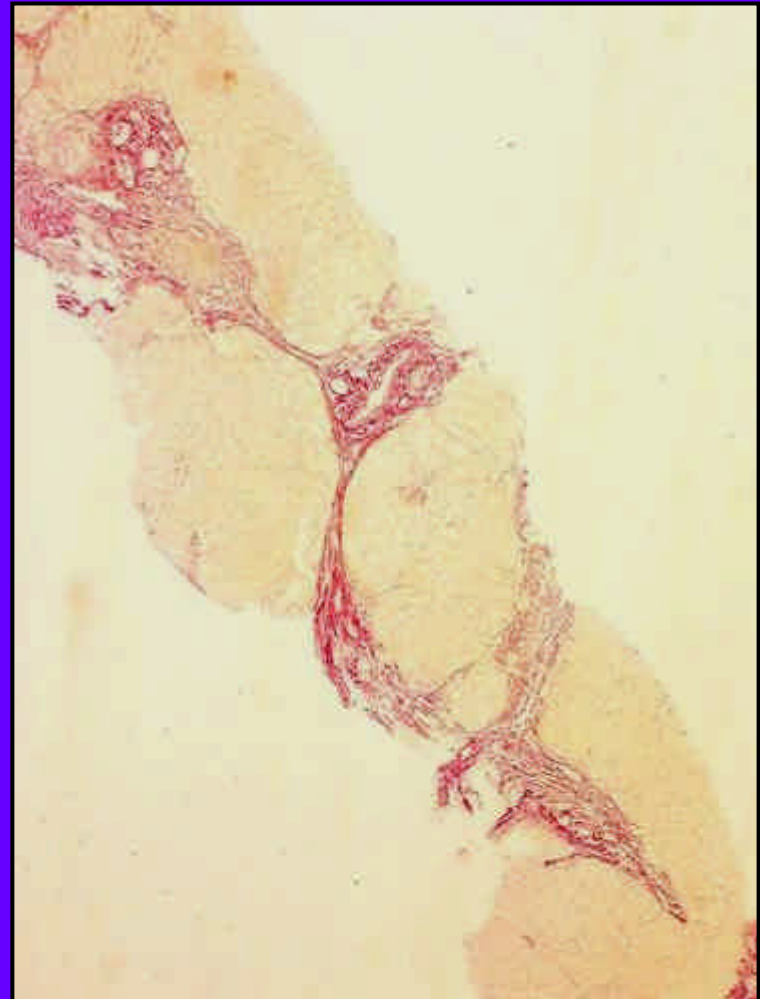
1. Cirrhose décompensée
2. Tumeurs malignes du foie
3. Insuffisance hépatique aiguë
4. Maladies métaboliques

Fibrose hépatique



Cirrhose: causes

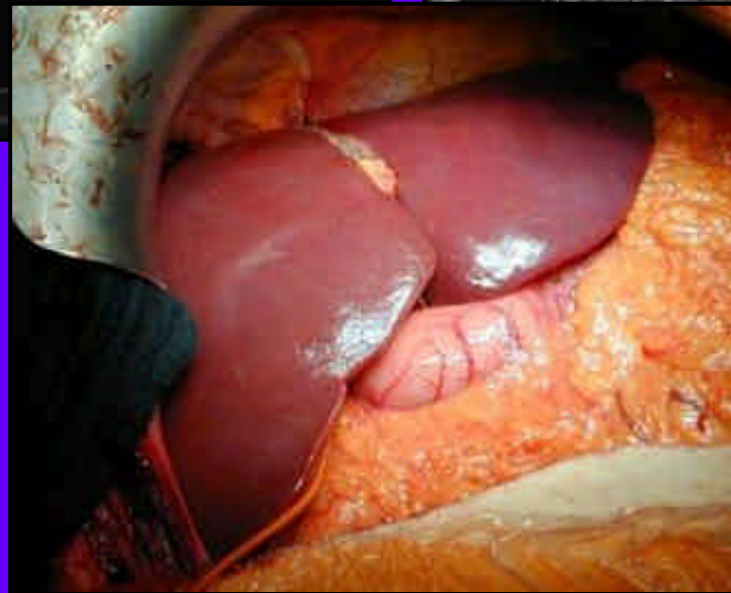
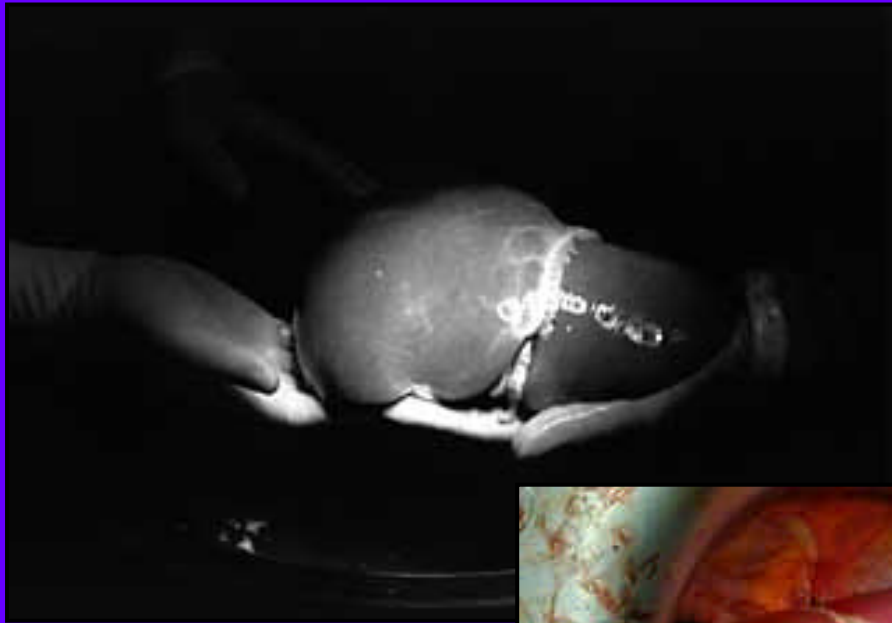
- Alcool
- Hépatites virales
 - Virus B
 - Virus C
- Hépatites auto-immunes
- Maladies des voies biliaires
 - cirrhose biliaire primitive
 - cholangite sclérosante
- Maladies génétiques
 - Hémochromatose (fer)
 - Wilson (cuivre)

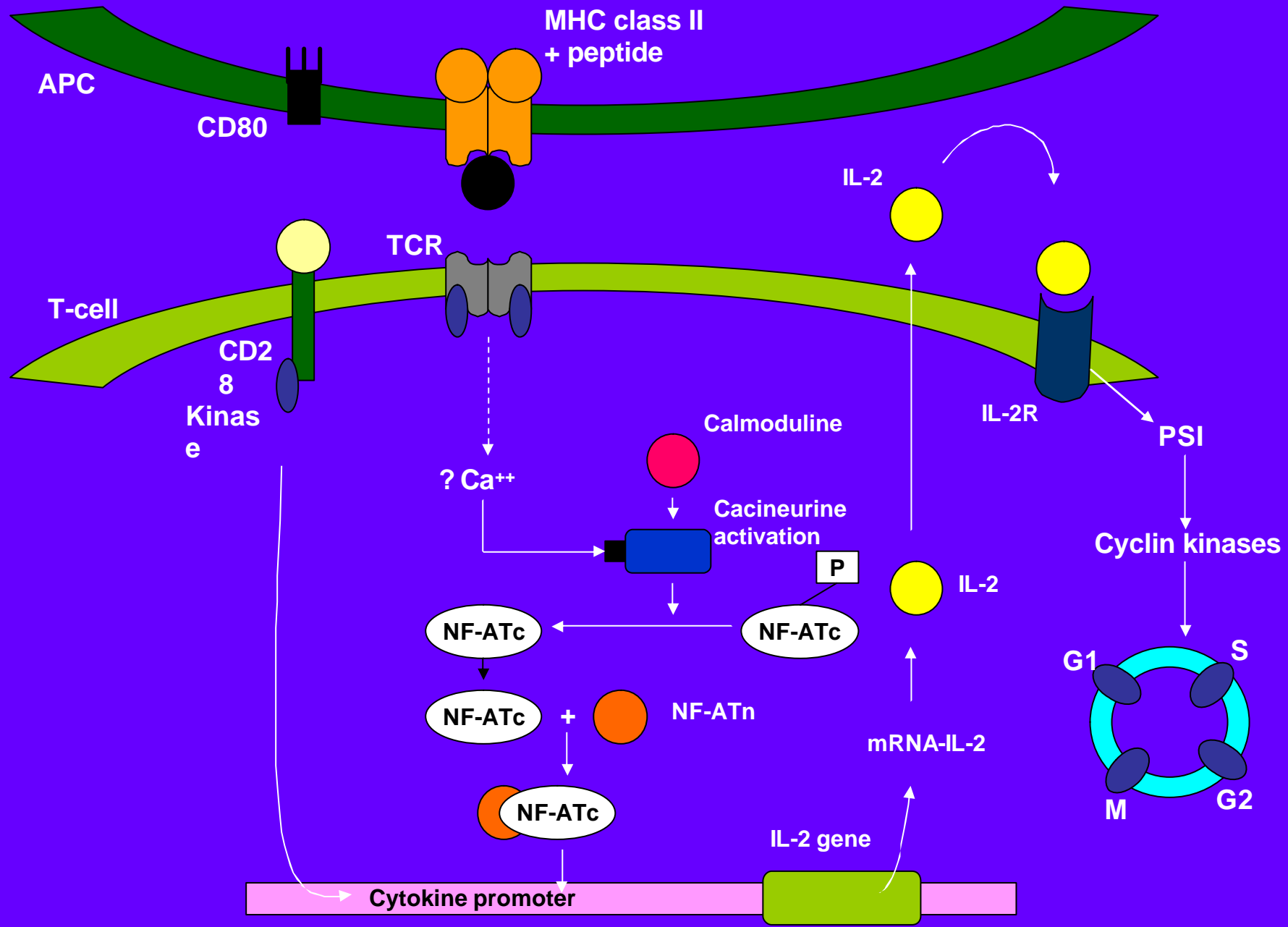


Cirrhose: conséquences

- Insuffisance hépatique (baisse du TP)
- Ascite
 - Réfractaire (dénutrition)
 - Infection d'ascite
- Hypertension portale
 - Varices oesophagiennes
 - Hémorragies digestives
- Encéphalopathie
- Carcinome hépatocellulaire

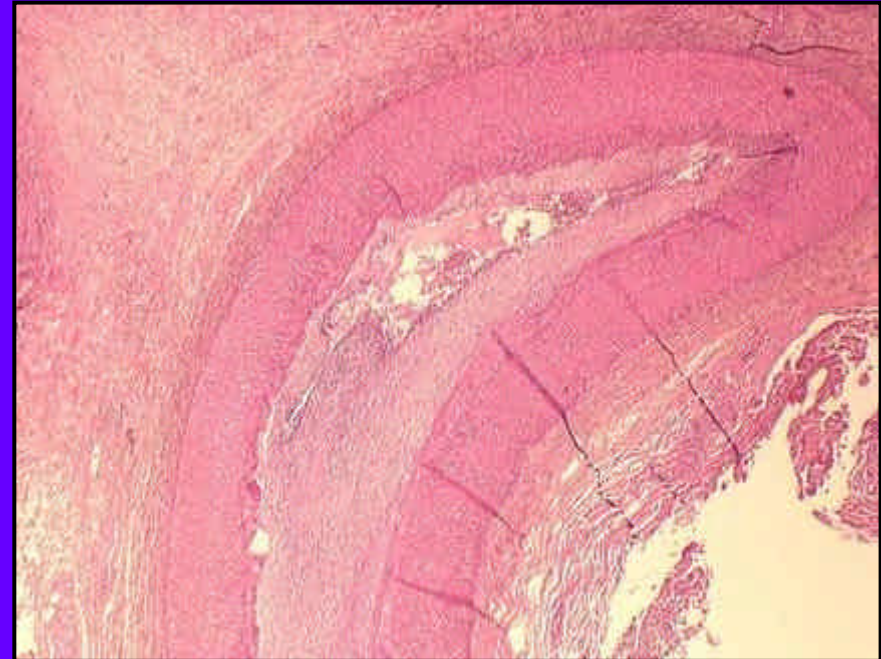
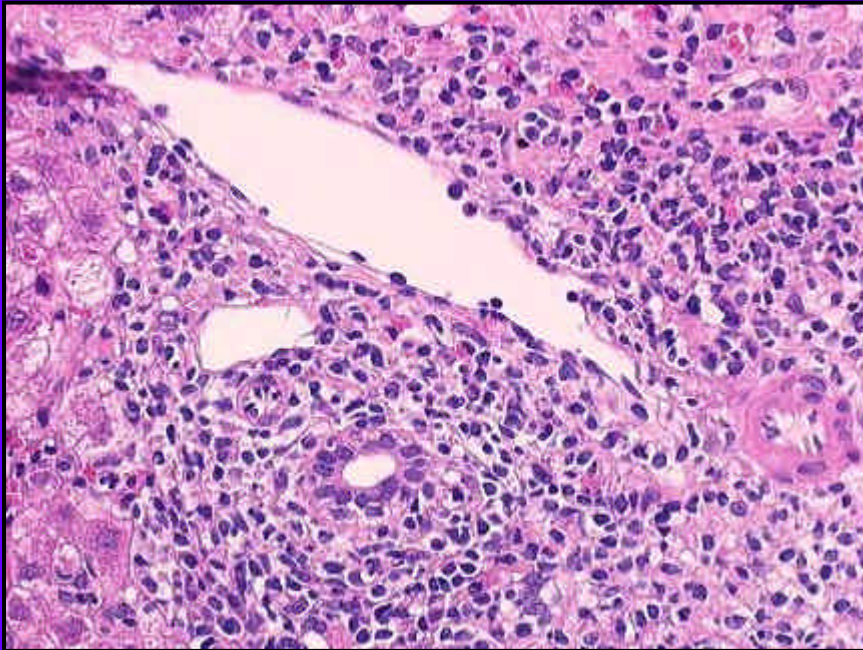
Transplantation hépatique



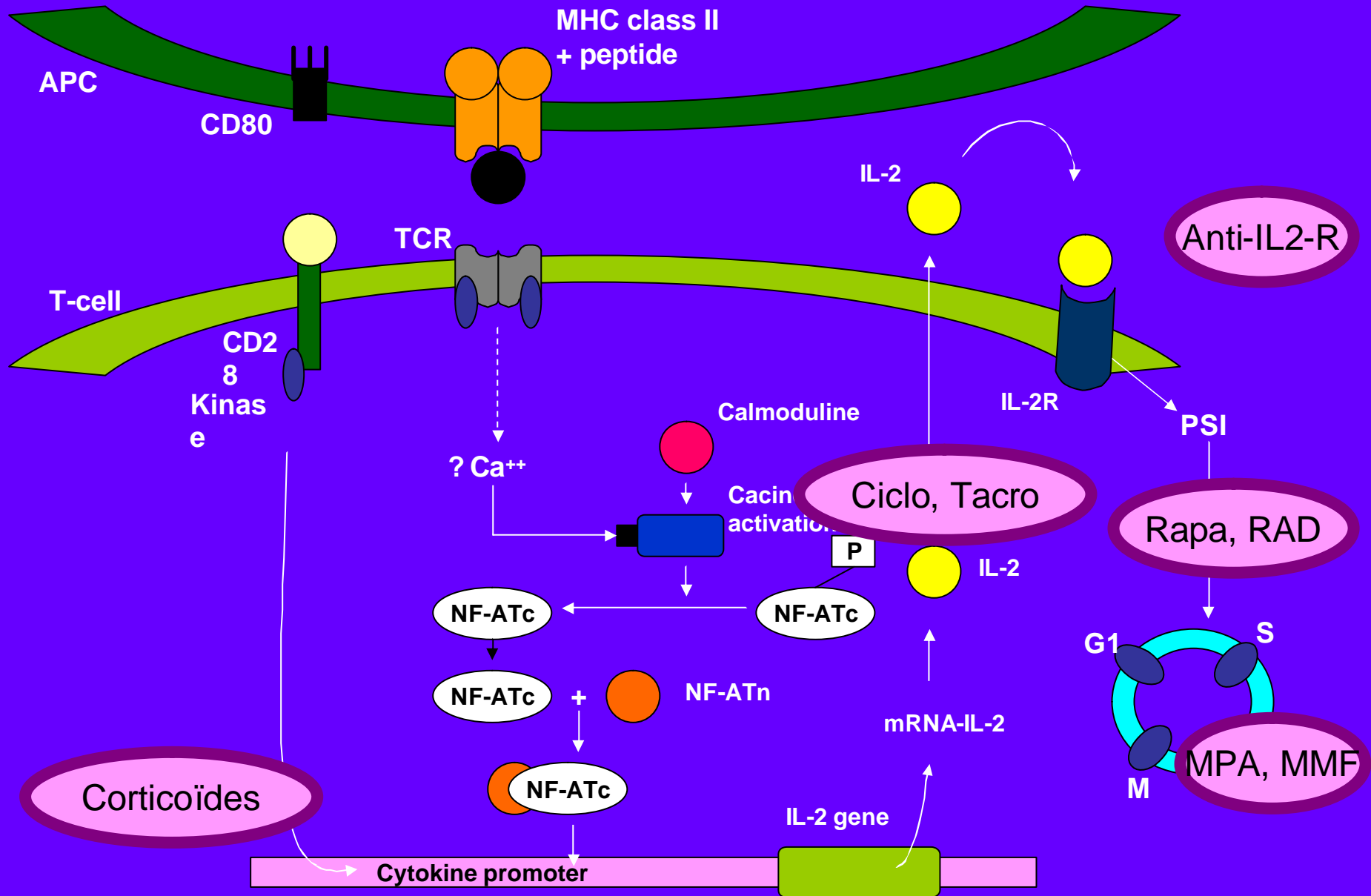


Réaction immunitaire: Rejet

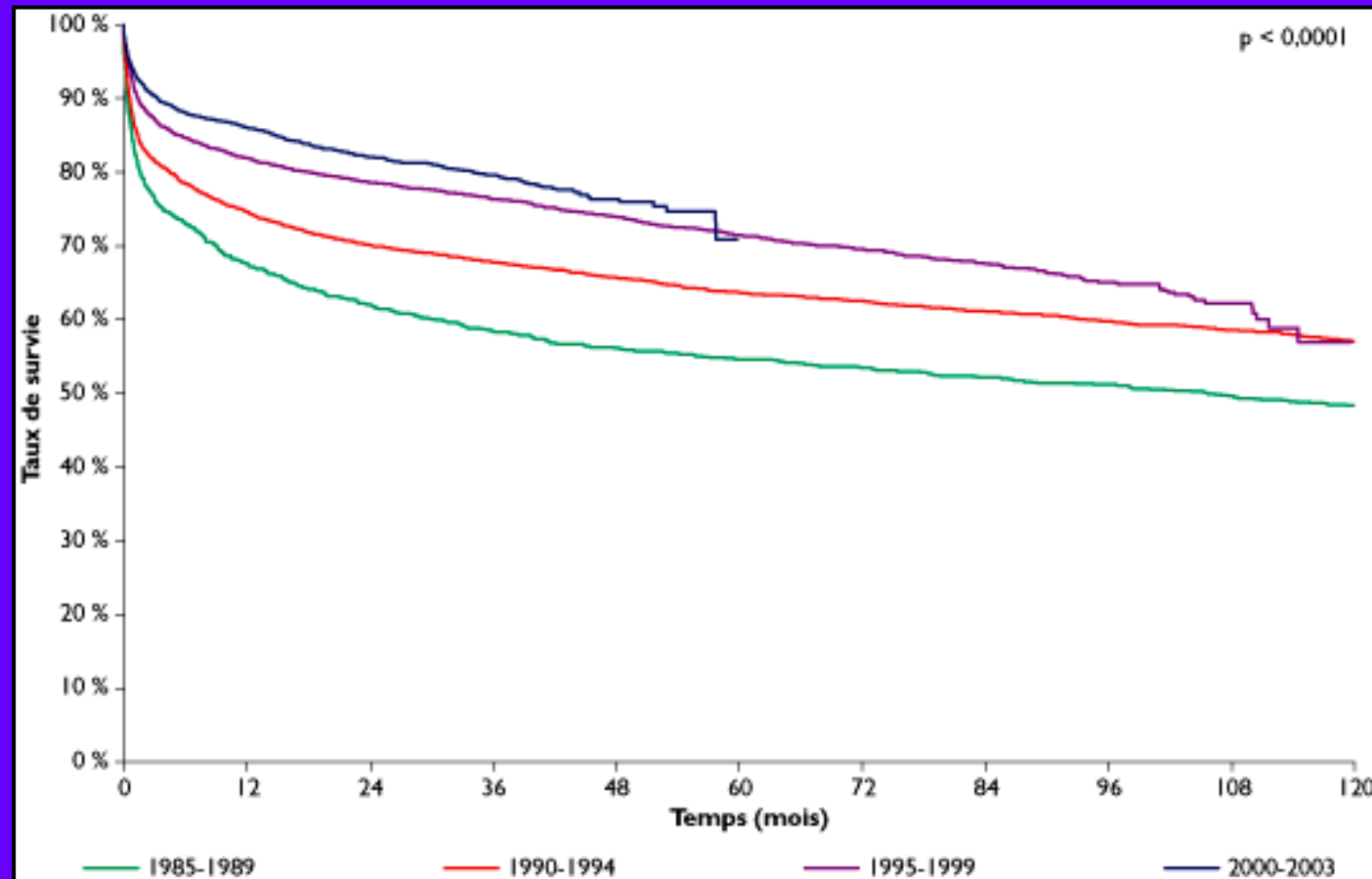
Rejet aigu



Rejet Chronique



Transplantation hépatique: résultats

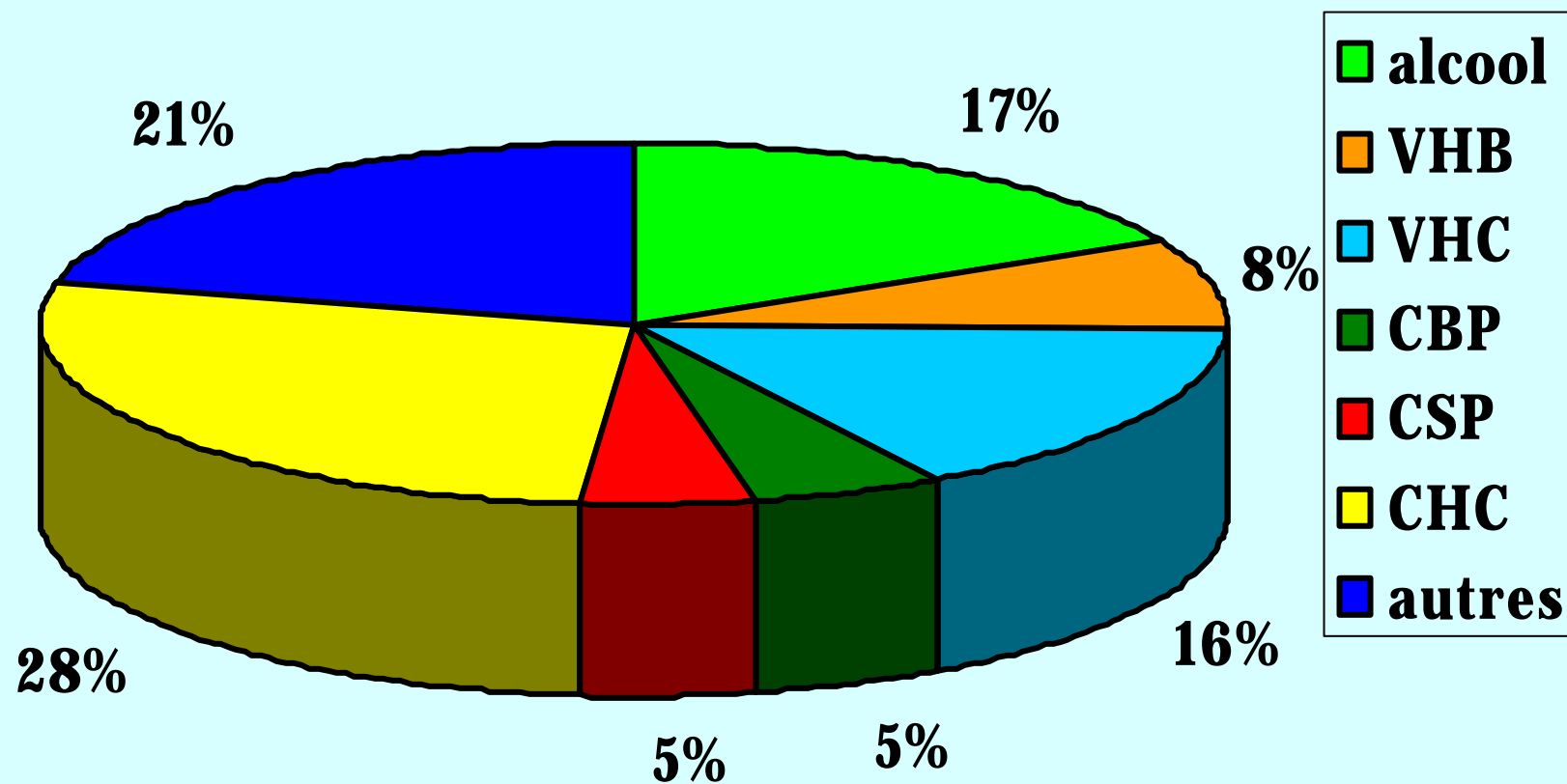


Agence de la Biomédecine 2004

Maladies infectieuses et transplantation hépatique

- Maladie infectieuse: justification de la transplantation
- Maladie infectieuse: complication de la transplantation
 - précoce
 - tardive
- Maladie infectieuse: facteur limitant
 - récurrence de la maladie initiale
- Transplantation et VIH

Indications de TH électorales: Beaujon



Cirrhose virale B: étape 1

- Etape 1: plus de réplication du VHB
 - Sinon, récurrence > 80% des cas (grave)
- Arrêt de la réplication
 - Spontané = 80% des cirrhoses décompensées
 - Sinon, traitement antiviral
- Critère:
 - Absence d'ADN du VHB en hybridation (< 10^3 cp/mL)
 - Absence d'ADN du VHB en PCR (< 400 cp/mL)...?

Cirrhose virale B: étape 1

Traitement pré - TH:

- Lamivudine (100 mg/j)
 - Arrêt rapide de la réplication (1-2 mois)
 - Mutants résistants: 10-15% à 1 an
 - Possibilité d'amélioration (sortie de liste)
- Adéfovir (10 mg/j)
 - Effet plus lent
 - Efficace sur les mutants à la lamivudine
- Autres
 - Entécavir
 - Ténofovir....

Cirrhose B: étape 2

- Etape 2 = prévention de la récurrence
 - Ig anti-HBs IV à vie
 - Objectif: Ig anti-HBs > 500 UI/L
 - 10 000 UI / 2-3 mois
 - + antiviral
 - Lamivudine
 - Adéfovir si résistant pré TH
 - Autres: évaluation

Cirrhose B: Justification de la prévention

44 transplantés sans récurrence VHB à 10 ans

Ag HBs neg: 44/44

Faibles titres d'ADN-VHB dans le sérum: 24/44

ADN-VHB dans les lymphocytes 12/44

HBV-DNA dans le foie: 9/44

Cirrhose B: étape 2

Sélection/Prévention

Récidive 5 ans

ADN-VHB pos pré TH et Ig anti
HBs (100 UI/L)

90%

ADN-VHB neg pré TH et Ig anti
HBs (100 UI/L)

34%

ADN-VHB neg pré TH et Ig anti
HBs (500 UI/L) et antiviraux

11%

Roche D et al. Hepatology 2003; 38: 86.

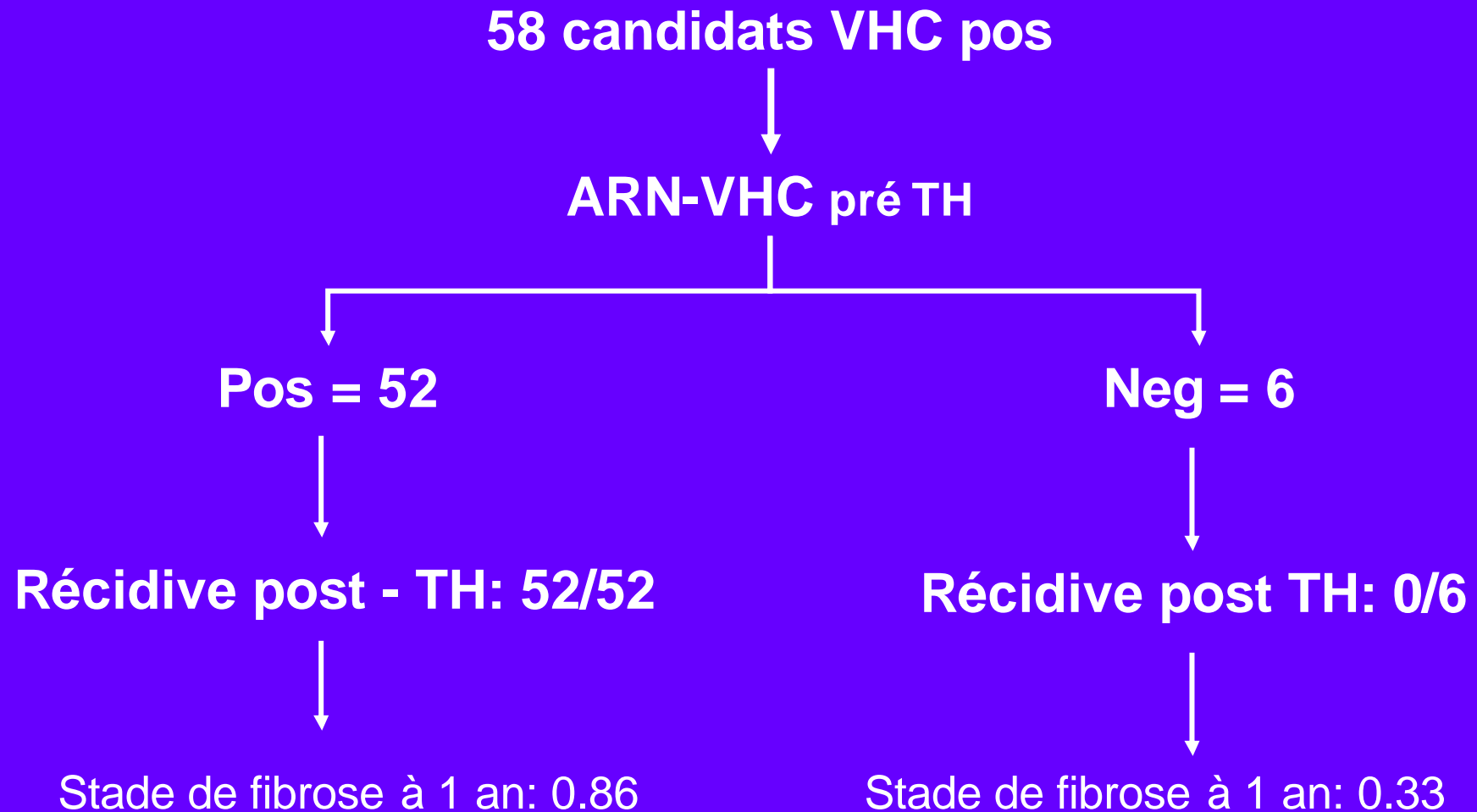
VHB et transplantation: Quizz

- Donneur:
 - homme de 67 ans, mort encéphalique post AVC
 - ASAT N, ALAT N, GGT N, bili 17 $\mu\text{mol/L}$
 - échographie hépatique: normale
 - VHC neg, Ag HBs neg, Ac HBs neg, Ac HBc neg
- Receveur:
 - femme de 62 ans, cirrhose biliaire primitive
 - VHC neg, Ag HBs neg, Ac HBs neg, Ac HBc neg

Cirrhose C : sélection

- Réplication (ARN-VHC) non prise en compte car:
 1. presque constante en cas de cirrhose
 2. arrêt de réplication/antiviraux presque impossible
 3. interféron: mauvaise tolérance
 4. ribavirine seule: inefficace
 5. récurrence (relativement) peu agressive
- Récurrence presque constante

Cirrhose C : traitement pré TH



Maladies infectieuses et transplantation hépatique

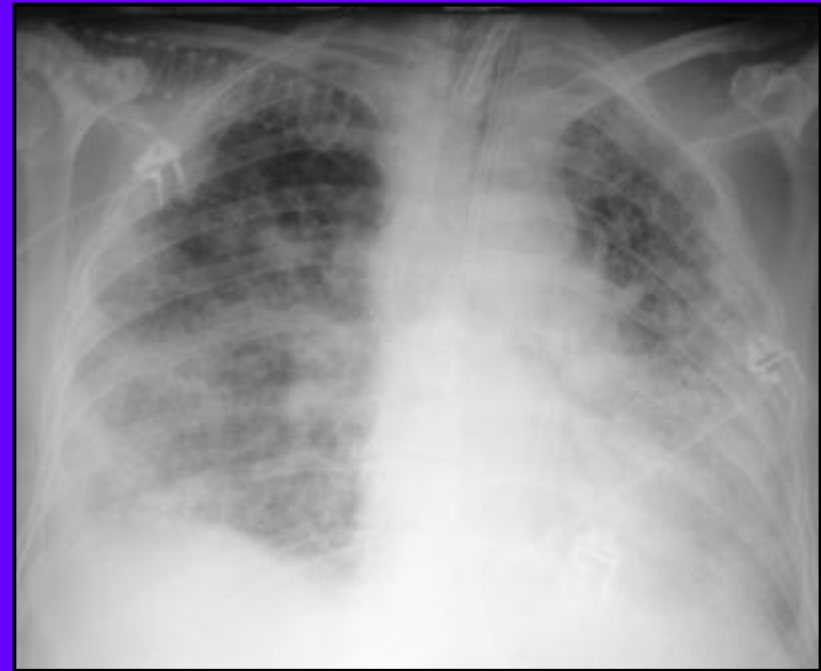
- Maladie infectieuse: justification de la transplantation
- Maladie infectieuse: complication de la transplantation
 - précoce
 - tardive
- Maladie infectieuse: facteur limitant
 - récurrence de la maladie initiale
- Transplantation et VIH

Infections précoces

1. Infections « banales » post chirurgie lourde
2. Chez des immunodépprimés (cirrhose)
3. Recevant des immunosuppresseurs
4. Pas (peu) d'infections du greffon (# poumon)
5. Bactéries > infections fongiques
6. Transplantation hépatique = pneumopathie bactérienne

Pneumopathie post-transplantation

- Pneumopathies localisées
 - base droite
- Pneumopathies bilatérales diffuses
- Œdème lésionnel / sepsis
- Œdème de surcharge



Infections à Staphylocoque

Facteurs de risque:

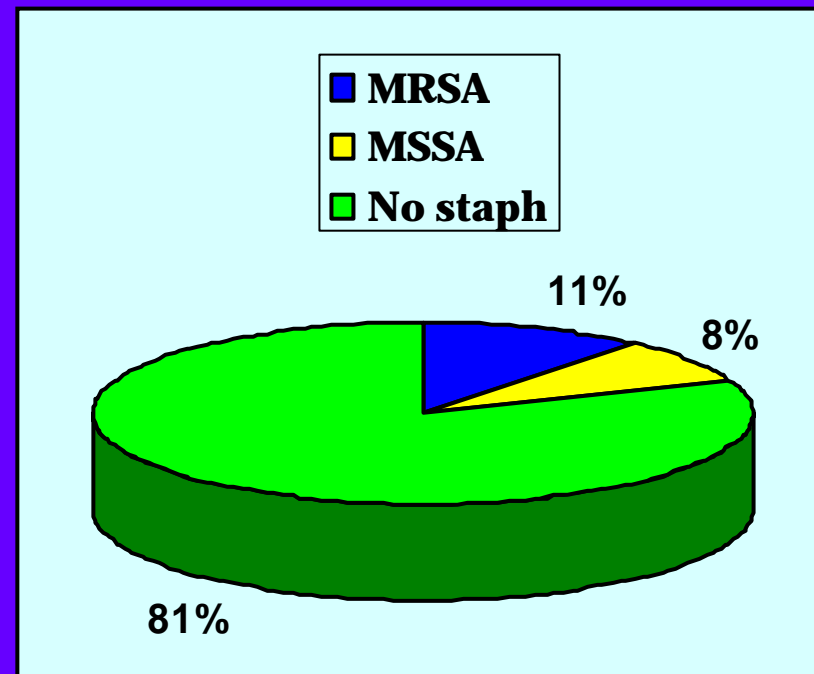
- Portage nasal de MRSA (OR=20)
- Portage nasal de MSSA (OR=3,5)
- Cirrhose alcoolique (OR 1,2)
- TP bas

Sites:

- Poumon 43%
- Bactériémie 22%
- Cicatrice 21%
- Péritonite 17%

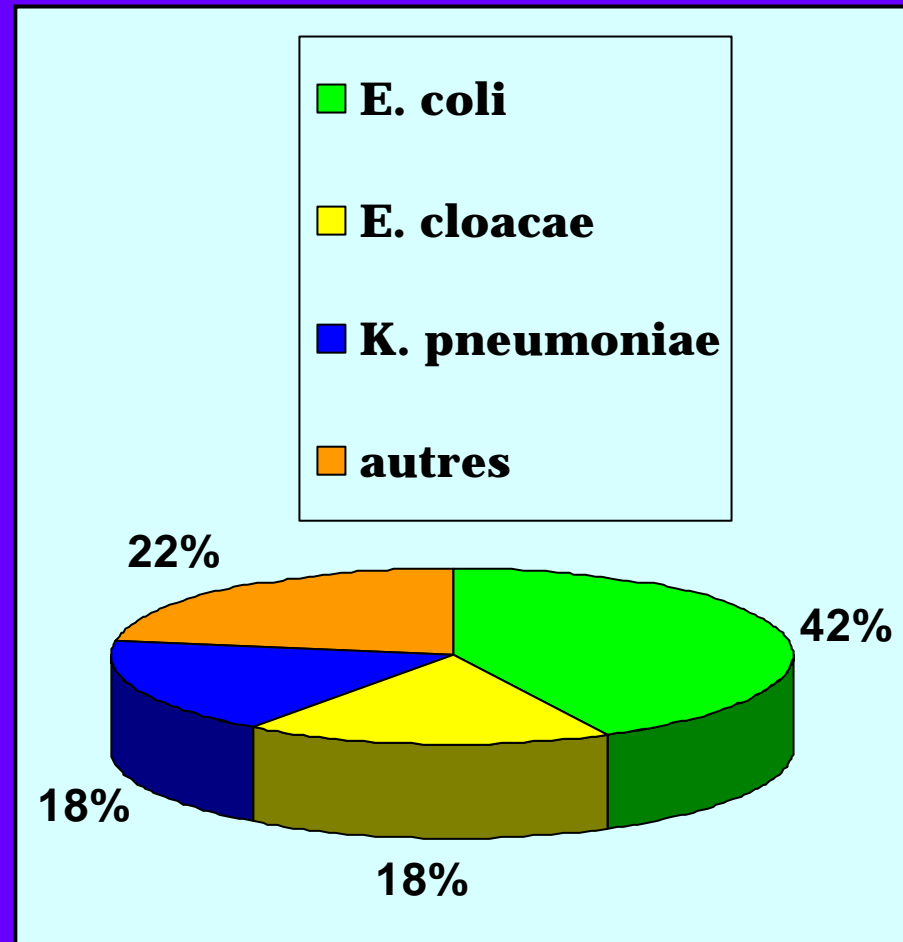
Beaujon 1997-2003

323 patients



Bactériémies à entérobactéries

- Incidence: 12%
- Origine
 - Abdo. 32%
 - Urinaire 18%
 - Pulmonaire 10%
- Facteurs de risque
 - bile positive
 - reprise chirurgicale



Antibiothérapie

- Vancomycine post opératoire systématique si portage nasal de MRSA
- Si « sepsis » bactérien, antibiothérapie large puis adaptation
- Attention à la toxicité rénale
 - terrain (cirrhose)
 - toxicité rénal des anticacineurines (ciclo-tacro)

Infections précoces plus « spécifiques »

- Aspergillose
 - Incidence ~ 5%
 - Variable selon la structure (poussière)
 - Précoce (1^e mois)
 - Disséminée
 - Défaillance multiviscérale rapide
- Dépistage: antigénémie + prélèvements bronchiques
- Diagnostic: culture, examen direct, histo.
- Traitement:
 - voriconazole
 - caspofongine
- Mortalité: > 90%

Candidoses

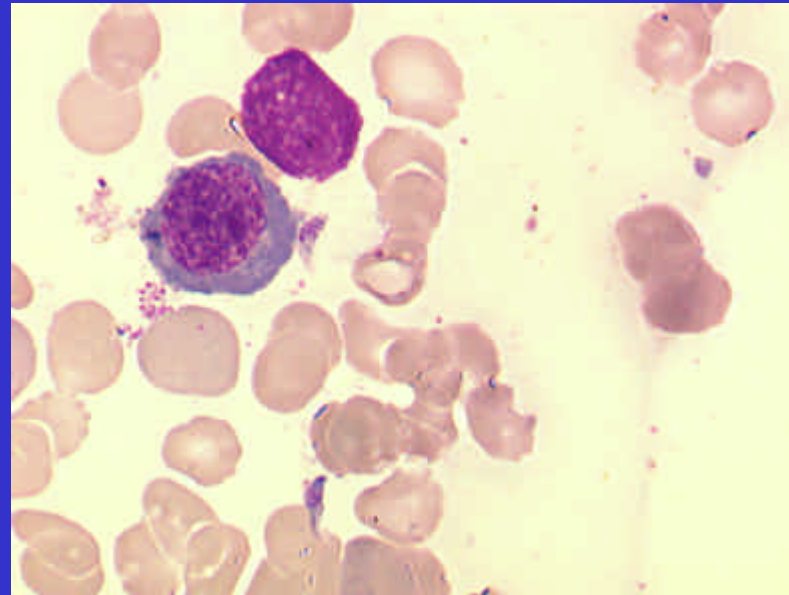
- Incidence ~ 5-10%
- Localisée ou disséminée
- Infections persistantes après candidémies
 - arthrites
 - endocardites
 - abcès cérébraux...
- Diagnostic: culture, direct, histo
- Traitement: fluconazole

Toxoplasmose

- Très rare (<1%)
- Mais très grave (disséminée)
- Terrain
 - Receveur toxo neg
 - Donneur toxo pos ± diaphragme
- Tableau
 - Choc septique
 - Syndrome d'activation des macrophages

Toxoplasmose

- Diagnostic:
 - Sérologies D/R
 - PCR sang
 - LBA
 - Myélogramme
- Traitement:
- Pyriméthamine
- Sulfadiazine



Pneumocystose

- Très rare (1%)
- Pneumopathies hypoxémiantes
- Diagnostic: LBA
- Traitement: Bactrim

CMV : mécanismes d'infection en transplantation

		Donneur	
		CMV (-) (10-30%)	CMV (+) (70-90%)
Receveur	CMV (-) (30%)	-	Primoinfection
	CMV (+) (70%)	Réactivation	Réactivation/ Surinfection

CMV: Manifestations cliniques

Asymptomatique

CMV infection

Symptomatique

CMV disease

CMV sévère

Effets directs

Dissémination sanguine : Syndrome grippal, leucopénie, thrombopénie

Atteinte d'organe, avec atteinte préférentielle de l'organe transplanté

Foie, Poumon, Tube digestif, Pancréas, Rein, Rétine...

Effets indirects

? Infections fongiques

? SLP EBV-induits

? Thromboses vasculaires ?

Interaction CMV-VHC ?

Diminution de la survie ?

Facteurs favorisant la progression vers une maladie à CMV (symptomatique)

- Absence d'immunisation antérieure (D+/R-)
- Immunosuppresseurs: OKT3, ATG, SAL, bolus corticoïdes, MMF (?)
- Facteurs liés au virus : charge virale, génotype
- Coinfection HHV6, HHV7

CMV: Outils diagnostiques

Méthode	Principe	Utilisation clinique	Commentaires
Culture	Isolement du virus	Diagnostic	faible Sp, bonne Se Technique longue
Sérologie	Détection IgM, IgG	Bilan pré-greffe	Non utilisable pour le diagnostic
Antigénémie	Détection Ag pp65	Diagnostic rapide Indication/surveillance du ttt	Bonne Se Opérateur dépendant
Génome viral	Détection ADN	Diagnostic rapide	Ne fait pas la différence latence/réplication

CMV: Prophylaxie

- Donneur CMV + / Receveur CMV –
 - Ganciclovir IV, relai per os par Valganciclovir
- Dans tous les autres cas
 - Acyclovir IV, relai per os par Valacyclovir
- Prévention dans tous les cas pendant 3 mois

Traitement curatif

- Ganciclovir (Cymévan®) voie intra-veineuse
 - Inhibiteur de l'ADN polymérase du CMV
 - Résistance (CMV UL97) -> monitoring charge virale
 - Effets secondaires
 - Leucopénie, thrombopénie, convulsions, insuffisance rénale
- Valganciclovir (Rovalcyte®)
 - Relai per os
 - Prodrogue du ganciclovir

Infections par EBV

- Immunisation des receveurs adultes > 90%
- Augmentation de la charge virale post TH
 - sujet non immunodéprimé: < 10 cp/million de lymphocytes circulants
 - transplanté: en moyenne 50 cp/million de lymphocytes circulants
 - Grande variabilité
- Relation avec les syndromes lymphoprolifératifs

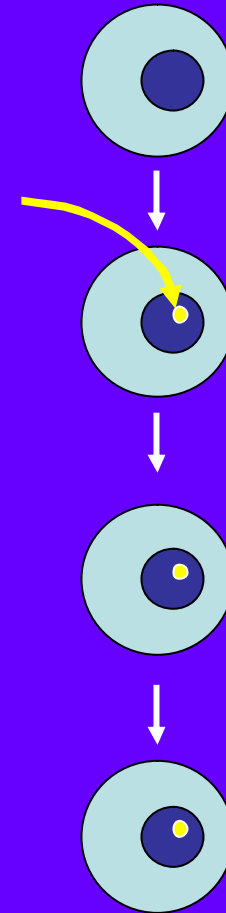
EBV et syndrome lymphorpolifératif

Lymphocyte B

Lymphocyte B infecté par EBV

Prolifération polyclonale

Prolifération monoclonale



Syndrome lymphoprolifératif

- Incidence chez l'adulte: 26%
- Pic de fréquence: 6 mois
- Plus souvent nodulaire
- Facteurs de risque:
 - enfant ou âge avancé
 - primo infection EBV
 - Immunosuppression prolongée
 - sérum antilymphocytaire
 - VHC ?

Syndrome lymphoprolifératif

- Arguments pour un syndrome lymphoprolifératif EBV induit:
 - Charge virale EBV élevée
 - Immunomarquage positif pour LMP1
 - Hybridation tissulaire positive pour EBER
- Impact thérapeutique : Ac anti-CD20
- Intérêt d'un monitoring des virémies ?

HHV 8 et Kaposi

- HHV8 : induit des cytokines angiogéniques
- Association avec le sarcome de Kaposi
- Prolifération de progéniteurs de cellules endothéliales
- Rare (0.5%)
- Lésions cutanées et/ou viscérales
- Intérêt du sirolimus
 - immunosuppresseur (TOR-inhibiteur)
 - Anti-angiogénique

Prophylaxie/suites précoces

Agent	prophylaxie	modalités
S. aureus		
Portage nasal neg	-	-
Portage nasal pos	+	Vanco
CMV		
R+	+	valaciclovir
D-/R-	+	valaciclovir
D+/R-	+	valganciclovir

Prophylaxie/suites précoces

Agent	prophylaxie	modalités
EBV	-	-
Aspergillus	-	-
Candida	-	-
Pneumocystose	-	-
Toxoplasmose	-	-

Complications infectieuses tardives

- Traitement immunosuppresseur au long cours
 - tacrolimus/ciclosporine
 - ± mycophénolate mofétil
 - ± corticoïdes
- Infections « opportunistes »
 - CMV < 5%
 - Tuberculose < 1-2%
 - Pneumocystose < 1%
 - Toxoplasmose < 1%

Maladies infectieuses et transplantation hépatique

- Maladie infectieuse: justification de la transplantation
- Maladie infectieuse: complication de la transplantation
 - précoce
 - tardive
- Maladie infectieuse: facteur limitant
 - récurrence de la maladie initiale
- Transplantation et VIH

VHB : prévention de la récurrence

Sélection/Prévention

Récurrence 5 ans

ADN-VHB pos pré TH et Ig anti
HBs (100 UI/L)

90%

ADN-VHB neg pré TH et Ig anti
HBs (100 UI/L)

34%

ADN-VHB neg pré TH et Ig anti
HBs (500 UI/L) et antiviraux

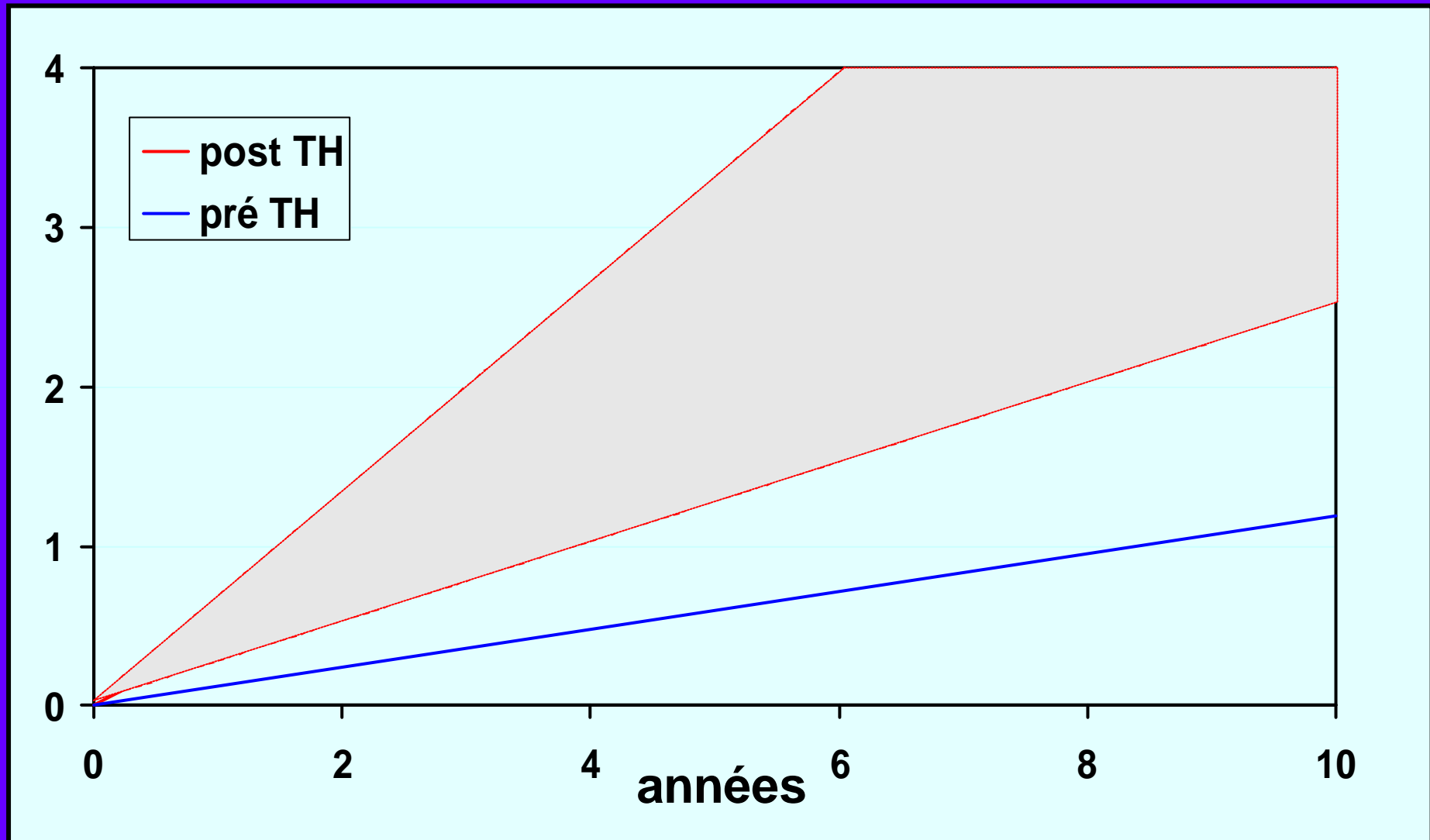
11%

Roche D et al. Hepatology 2003; 38: 86.

Récidive de l'hépatite B

- Histoire naturelle très agressive
 - perte du greffon en 6 mois - 1 an
 - Traitements:
 - Interféron: rejet
 - Lamivudine (si pas de résistance avant)
 - 25-30% de résistance à 1 an
 - Adéfovir: seconde intention, peu de résistances
 - Entécavir, Ténofovir: alternatives

VHC: Progression de la fibrose post-TH



Poynard T Lancet 1997; Berenguer M, J Hepatol 2000; 32-673.

Récidive de l'hépatite C: impact sur la survie

	VHC pos	VHC neg	p
malades	283	239	
Child (A/B/C) %	20/49/31	13/50/37	ns
Perte du greffon	40%	25%	0.0001
Survie à 5 ans	61%	76%	0.0001

Berenguer M et al. Hepatology 2002; 36: 202.



Survie post TH et VHC: comorbidités

1. Diabète*

	VHC pos	VHC neg	p
Diabète pré-TH	17%	13%	ns
Diabète post TH	64%	28%	0.0001

2. Alcool

3. Lymphomes

4. Insuffisance rénale

* Baid S et al. Transplantation 2001; 72: 1066.



Traitement: IFN peg et ribavirine

	transplantés	non transplantés
Auteur	Rodriguez H *	Fried MW †
Année	2004	2002
Patients	19	453
Arrêt de traitement	38%	10%
Réponse fin de traitement	42%	69%
Réponse prolongée	26%	56%
Rejet	0	-

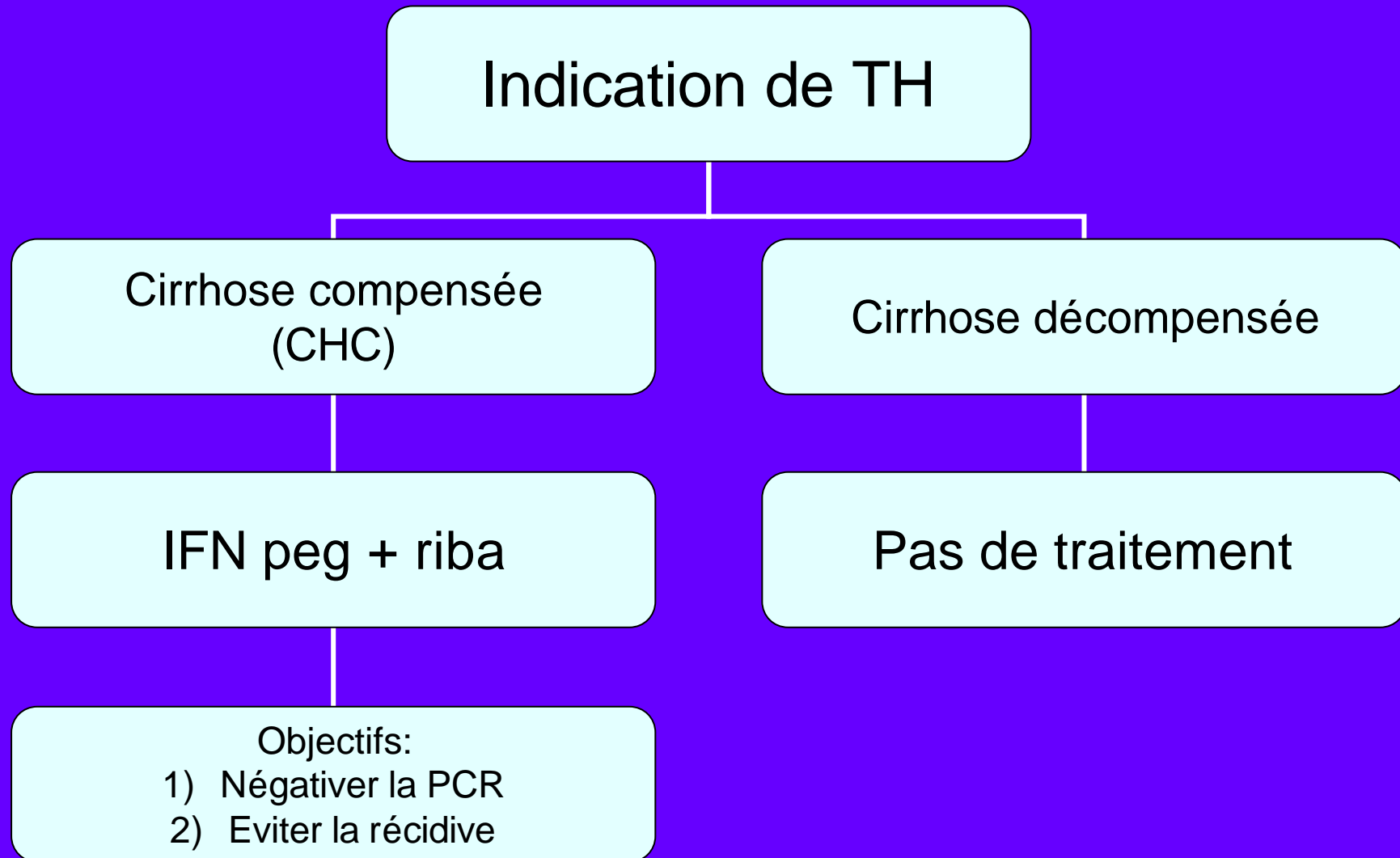
* Transplantation 2004; 77: 190; † N Engl J Med 2002; 347: 975

Traitement: IFN peg et ribavirine

	transplantés	Co-infectés VIH
Auteur	Rodriguez H *	Tornani FJ †
Année	2004	2004
Patients	19	290
Arrêt de traitement	38%	25%
Réponse fin de traitement	42%	71%
Réponse prolongée	26%	40%
Rejet	0	-

* Transplantation 2004; 77: 190; † N Engl J Med 2004; 351: 438

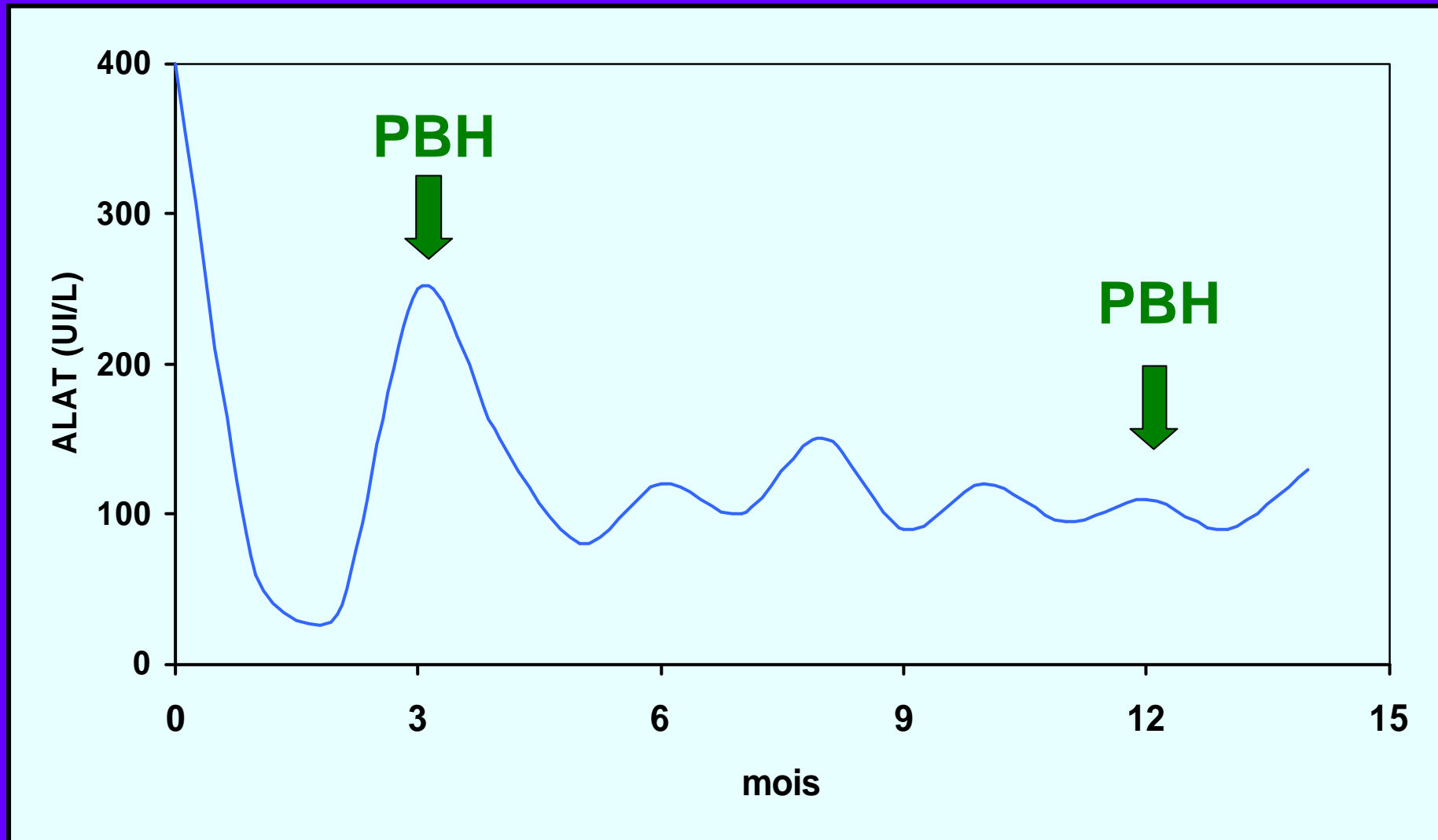
Conduite pratique (1)



Conduite pratique (2)

1. Eviter les donneurs âgés (si possible...)
2. Optimiser l'immunosuppression
 - Prograf + Cellcept
 - Eviter le rejet aigu et les bolus de prednisone
 - Pas d'arrêt brutal des corticoïdes (rebond)

Conduite pratique (3)



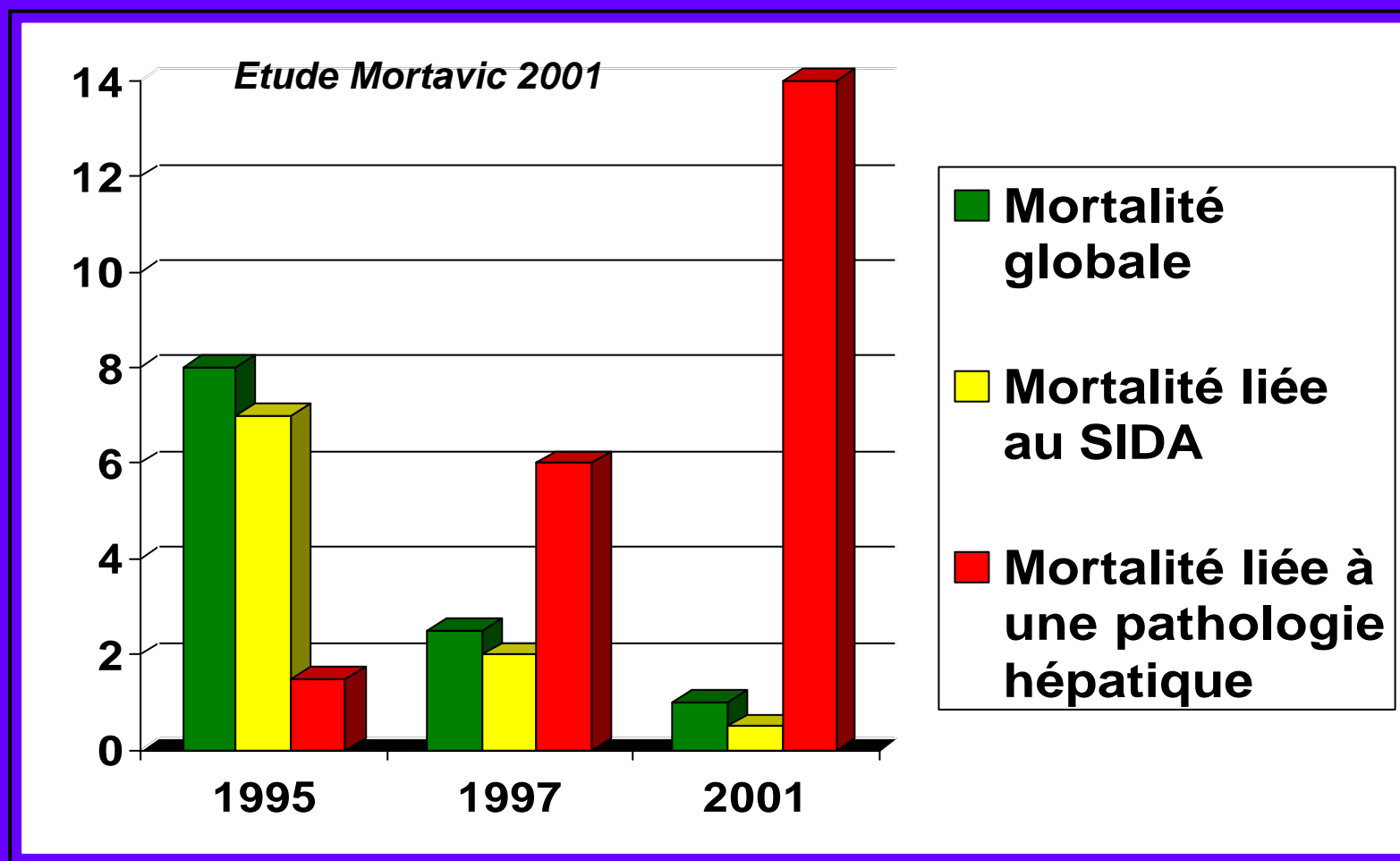
Conduite pratique (4)

- PBH à 1 an : fibrose F0 ou F1
 - pas de traitement
 - biopsie à 3 ans
- PBH à 1 an : fibrose > F1
 - IFN peg + ribavirine
 - doses progressives
 - anémie = érythropoïétine
 - leucopénie = GCSF
 - thrombopénie ?
 - ne pas trop diminuer l'immunosuppression

Maladies infectieuses et transplantation hépatique

- Maladie infectieuse: justification de la transplantation
- Maladie infectieuse: complication de la transplantation
 - précoce
 - tardive
- Maladie infectieuse: facteur limitant
 - récurrence de la maladie initiale
- Transplantation et VIH

VIH: causes de mortalité



VIH et Hépatites Virales (VHB, VHC)

- Association fréquente
- Modes de contamination
 - Transmission sanguine (transfusion, matériel contaminé)
 - Transmission sexuelle (homo, hétérosexuelle)
 - Transmission verticale

Patients VIH	Prévalence En Europe
AgHBs	10%
<i>AntiHBc</i>	60-90%
VHC	15-50%

Transplantation hépatique et VIH

Résultats (1980-1992)

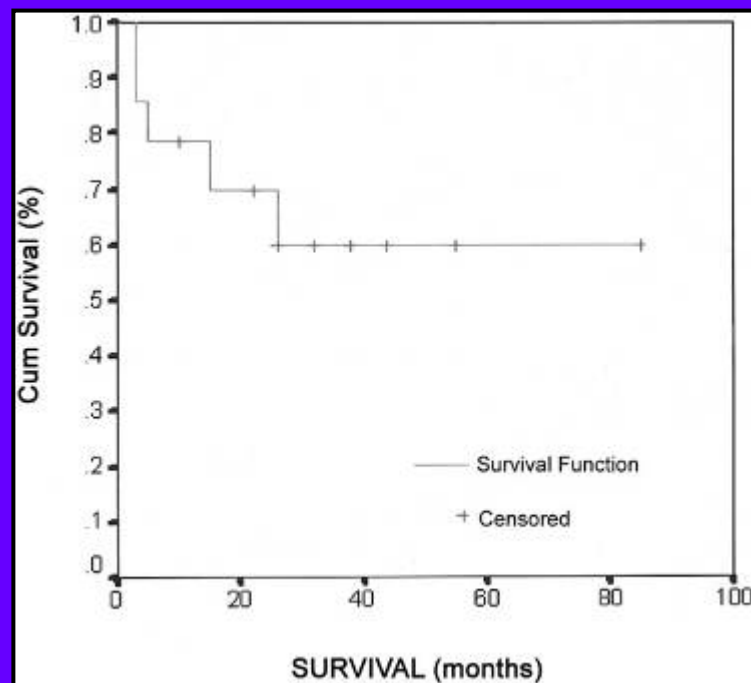
Auteur	Patients	VIH	Suivi	Survivants
<i>Fung, 2000</i>	18	préTH=7	12,75 ans	2 (11%)
<i>Ragni, 1990</i>	4	-	4-44 mois	0
<i>Erice, 1991</i>	22	préTH=10	-	2 (9%)

- Mauvais résultats
 - Traitement antirétroviraux peu efficaces
 - Échappements fréquents au traitement (résistances)
 - Décès par infections opportunistes
- Contre-indication à la TH

Transplantation hépatique et VIH

Résultats (1997-2005)

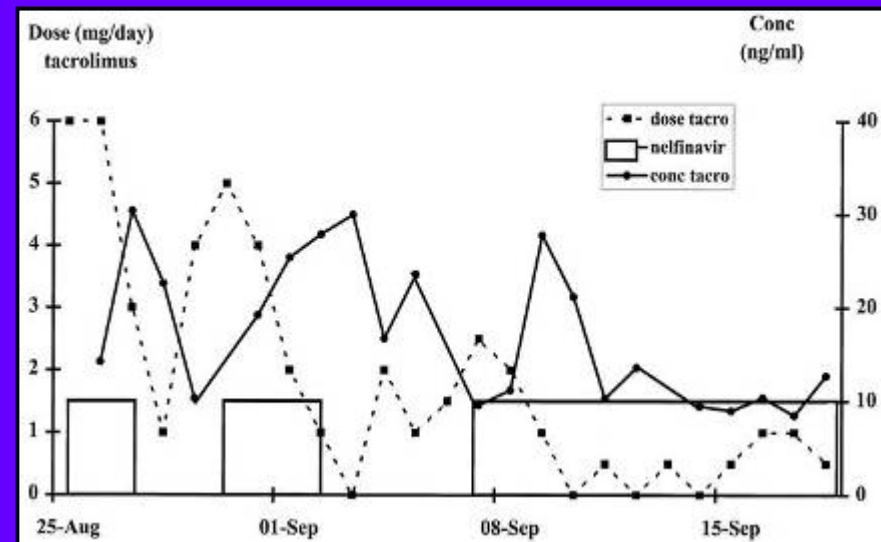
Centre	Survie 1 an
<i>Pittsburgh, 2003 (n=29)</i>	77%
<i>Miami, 2003 (n=6)</i>	100%
<i>Clichy/Rome, 2004 (n=10)</i>	80%
<i>King's, 2005 (n=14)</i>	79%
<i>Madrid, 2005 (n=4)</i>	75%



Norris, Liver Transpl 2004

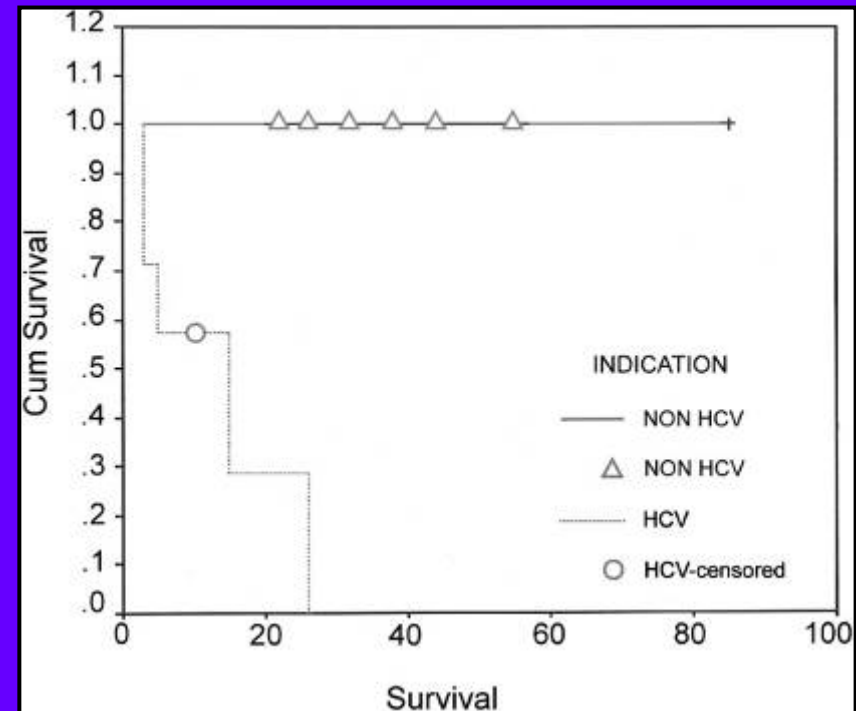
Traitement immunosuppresseur

- Comparable aux VIH (-)
 - Prograf/corticoïdes
- Interactions médicamenteuses avec les ARV (Anti-Protéases)
 - Effet inducteur
 - Risque de toxicité
- Difficultés d'équilibration du traitement +++



Récidive du VHC après TH

- Réinfection : 100%
- VIH (-) : 20% de cirrhose à 5 ans
- VIH (+)
 - Formes cholestatiques fibrosantes (40-50%) très sévères
 - Traitement antiviral
 - Peu efficace
 - Mal toléré
 - Toxicité accrue par le traitement antirétroviral



Norris, Liver Transpl 2004

Indications de transplantation chez les patients infectés par le VIH

- Maladie grave du foie
 - Hépatite fulminante médicamenteuse
 - Cirrhose B
 - Cirrhose C ?
- Maladie VIH contrôlée
 - CD4 > 200/mm³, charge virale indétectable
 - Pas d'antécédent d'infection opportuniste
 - Virus peu résistant aux ARV