



Généralités sur la TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Partie 2

Dr Corinne Vézinet
GHPS

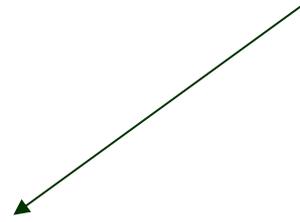
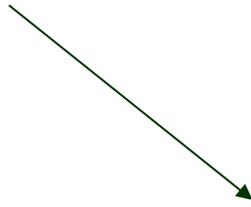
Receveur

Donneur

EFG

Grefe

Post-grefe



I-Complications immédiates

1° - Hémorragies

- drainage / hémocue / SvO2

2° - Non Fonction Primaire

- biologie / production biliaire

3° - Rejet Hyperaigu

- vérification groupe donneur/receveur per-op

II- Complications **Chirurgicales** à la phase aiguë

1)- Vasculaires : Fréquence estimée à 9%

➤ **Thrombose de l'Artère Hépatique**

- la + fréquente (< 5%), la + grave
- incidence plus élevée chez l'enfant (14 à 25%)
- précoce : dans les 15 premiers jours
- révélée par l'échographie
 - des complications biliaires
 - des complications infectieuses
- intérêt de l'anticoagulation / anti aggrégation
sur les anastomoses à risque?

Complications vasculaires post TH

Complication	Time of presentation after transplantation
Hepatic artery thrombosis	First two weeks (Late HAT occurs, but is less devastating)
Hepatic artery stenosis	Few weeks to several months
Portal venous thrombosis	Majority within one month
Portal venous stenosis	Usually late (>6 months)
Hepatic venous stenosis	Usually late (>6 months)

HAT: Hepatic artery thrombosis

II- Complications à la phase aiguë

1)- Vasculaires

➤ **Thrombose Portale**

- beaucoup moins fréquente que celle de l'artère
- peut être asymptomatique (abstention)
- sinon : hémorragie digestive,
 - +/- ascite réfractaire abondante
 - +/- insuffisance Hépatocellulaire Aiguë
- dérivation - désobstruction - retransplantation

Thrombose de l'artère hépatique (AHT)

Early vs Tardive

Collaterals

Bile duct necrosis

Initially, symptoms, signs and abnormal laboratory values
are absent in eHAT

⇒ screening by routine Doppler Ultrasound Screening (DUS)
is of utmost importance.

3 different treatment modalities :

revascularization, retransplantation and observation

Causes of early Artery Hepatic Thrombosis

■ Chirurgicales

- Retransplantation (RR 6)
- Arterial conduits
- Prolonged operation time
- Low recipient weight
- Variant arterial anatomy
- Transplantation Pédiatrique
- Low volume transplantation centers (< 30 TH / an)

■ Medicales

- Rejet
- Mismatch CMV (R- / D+) : effet procoagulant?
- HypoTA, bas débit ?



Early Hepatic Artery Thrombosis (eHAT) after Liver
Transplantation: A Systematic Review of the
Incidence, Outcome and Risk Factors

Bekker J

Am J of Transplantation 2009; 9: 746–757

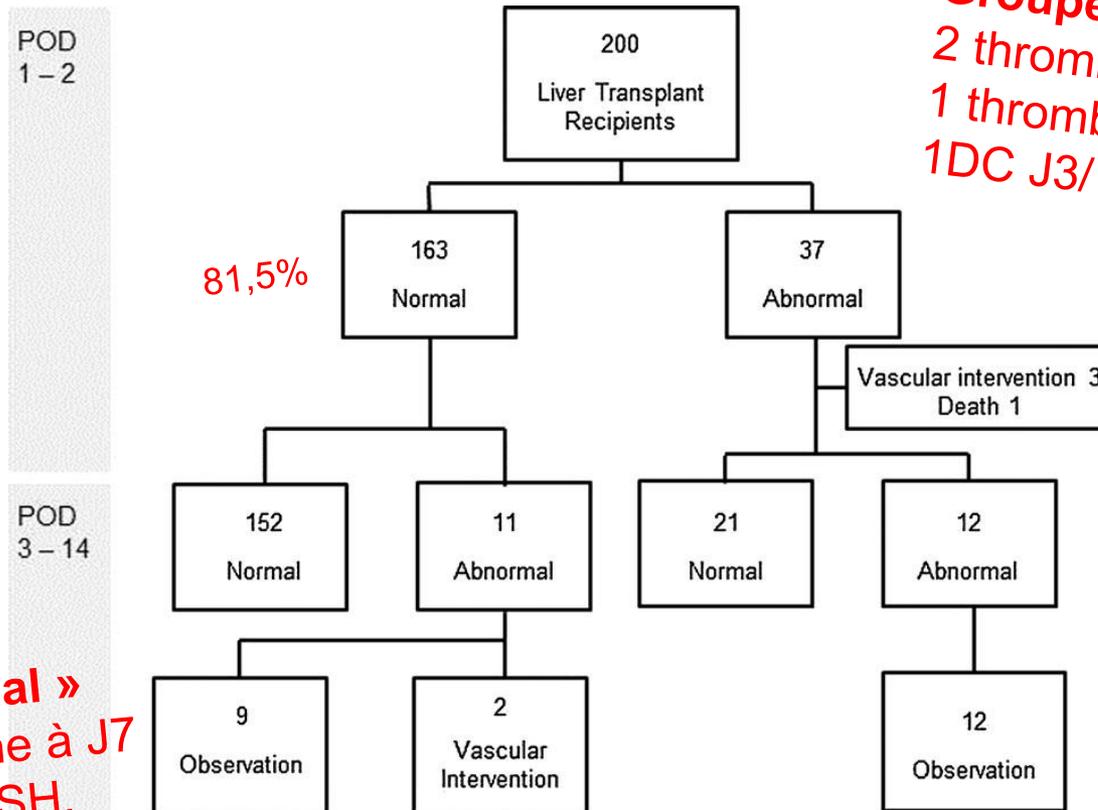
**Doppler ultrasound screening (DUS) protocols
varied from
'no routine' to 'three times a day'**

**The incidence of eHAT was 4.4% in adults
The median time to detection was at day seven.
The overall retransplantation rate was 50% in adults
Mortality in adults 34.3%**

The Effect of Doppler Ultrasound on Early Vascular Interventions and Clinical Outcomes After Liver Transplantation

Lee H

World J Surg (2014) 38:3202–3209



81,5%

Groupe « anormal »
2 thrombectomies AH(J2)
1 thrombectomie VP(J1)
1DC J3/ sd hémorragique

incidence of vascular complication
requiring vascular interventions
2,5%

Groupe « normal »
sur CT de routine à J7
1 Thrombose VSH,
1 dissection AH

II- Complications Chirurgicales à la phase aiguë

2)- Biliaires (1)

Les différents modes
de reconstruction biliaire

n'influencent pas le taux de complication

- Bilio biliaire
- Choledoco-choledocienne (DTC, Kehr)
- Choledoco-jejunaie (DTC)

II- Complications Chirurgicales

2)- Biliaires (2)

a) Fistule Biliaire

- Sur l'anastomose (drain n° II)
- Sur l'orifice de sortie
- Evolution le + souvent spontanément favorable(en l'absence de thrombose artérielle)

b) Sténose Biliaire Anastomotique

Cholestase

Dilatation des voies biliaires

+/- angiocholite

c) Sténose Biliaire Non Anastomotique

Hilaires, intra-hépatiques diffuses

Favorisées par :

ischémie froide prolongée

ischémie artérielle

un rejet chronique

une transplantation ABO incompatible

Complications Médicales post-greffe

➤ Immunologique

- rejets aigus/chroniques

➤ Non immunologique

- dysfonction ou non fonction primaire
- récurrence de la maladie initiale
(virus, cancer, auto-immune...)
- effets secondaires des traitements

Complications Médicales

Le Rejet

Réponse immunitaire normale du receveur
contre les antigènes du donneur

→ **Rejet Aigu (cellulaire)**

- le plus souvent cliniquement asymptomatique
- contrôlable par réajustement de l'immunosuppression
- incidence 20 à 50 %

→ **Rejet Chronique (humoral)**

- plus tardif
- artériopathie oblitérante

COMPLICATIONS MEDICALES

LE REJET

- Le diagnostic du rejet est HISTOLOGIQUE
- La Ponction Biopsie Hépatique (PBH) est réalisée par voie
 - transpariétale
 - trans jugulaire (en cas d'ascite, de thrombopénie,...)

COMPLICATIONS MEDICALES

LE REJET AIGU

- L'examen histologique analyse :
 - infiltration portale par des cellules mononuclées (0-3)
 - inflammation des canaux biliaires(0-3)
 - inflammation sous-endothéliale des branches portales ou centro-lobulaires (0-3)

COMPLICATIONS MEDICALES

LE REJET AIGU

Score semi-quantitatif (0 - 9)

- non corrélé aux conséquences cliniques ou biologiques du rejet
- ne prédit pas l'efficacité du traitement

COMPLICATIONS MEDICALES

LE REJET AIGU

- **Immunité Cellulaire**
- **Chronologie** : à partir de J7 - J10
- **Clinique du rejet** :
 - cholestase et/ou cytolyse à degrés variables avec inconstamment:
 - fièvre
 - sensation de malaise général
 - diminution du débit/décoloration biliaire

COMPLICATIONS MEDICALES

LE REJET CHRONIQUE

Mise en jeu de l'immunité humorale

La définition est histologique, et non chronologique... même si exceptionnel à la phase aiguë !

Les lésions histologiques diffèrent complètement de celles du rejet aigu :

- artériopathie oblitérante
- disparition des canaux biliaires intra-lobulaires

COMPLICATIONS MEDICALES

LE REJET CHRONIQUE

Le diagnostic précoce est difficile car :

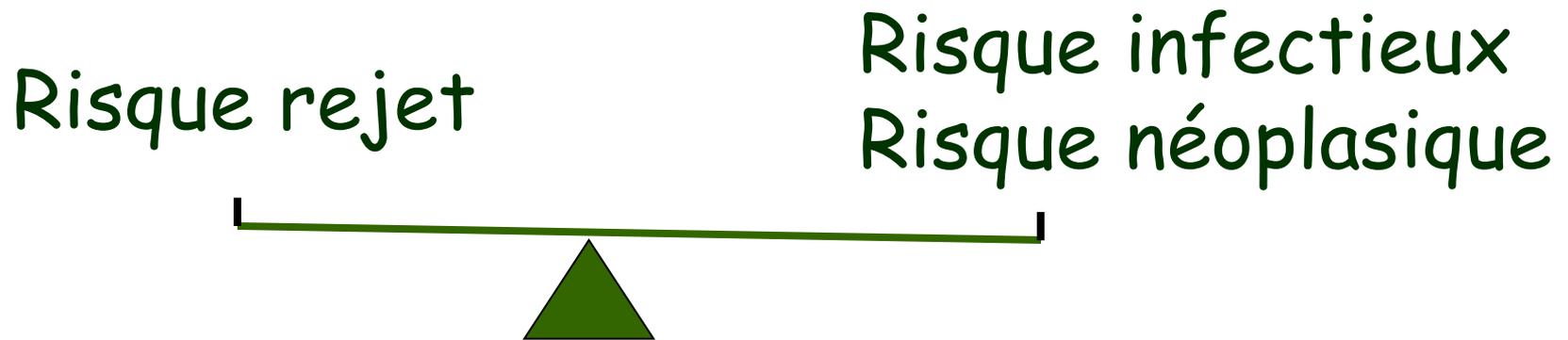
- la raréfaction biliaire est hétérogène d'un territoire à l'autre
- les lésions artérielles peuvent être « proximales », et donc non vues par la biopsie

COMPLICATIONS MEDICALES

LE REJET CHRONIQUE

- Le rejet aigu est le principal facteur de risque identifié
- Le second facteur de risque pourrait être l'infection à CMV
- Traitement : Intérêt du FK ?
- Evolution traitée médicalement :
1/3,1/3,1/3
- Place de la retransplantation ?

Immunosuppression(IS) :



- Absence de protocole « idéal »
- Absence de marqueurs biologiques
- Associations médicamenteuses
 - Traitement à vie

LES IMMUNOSUPPRESSEURS (IS)

L' Idéal serait de:

- avoir un marqueur immunologique
- limiter à terme le nombre de molécules associés / effets secondaires
- limiter le nombre de prise / compliance, observance

Effets secondaires des IS

Corticoïdes

- Solumedrol*
- Cortancyl *

Anti-calcineurines

- Sandimmun*
- Néoral *
- Prograf */ Advagraf*

Anti-purines

- Imurel*
- Cellcept*
- Myfortic*

Infectieux

HTA

I. Rénale

Diabète

Dyslipidémie

Surpoids

Ostéoporose

Neuro-psy

I. Rénale

HTA

Tremblements

Convulsions

Hyperplasie gingivale

Hypertrichose

Leucopénie

Thrombopénie

Troubles du transit

A - LES CORTICOIDES

- Traitement de "base",
stop à partir d'1 mois (selon etio hépatopathie et evolution)
- **Mécanismes d'action :**
 - Empêchent la prolifération de LT
 - Inhibent la reconnaissance de l'Ag
 - Inhibent les mécanismes amplificateurs de la réponse
 - Inhibent indirectement la sécrétion d'IL2
- **Posologie :**
 - à JO : Solumedrol 5 mg/Kg x 2
 - dès J1 : Solumedrol 20 mg / j, +/- stop à 1 mois

B- LA CICLOSPORINE

- Chef de file des anticalcineurines
Propriétés immunosuppressives découvertes en 1972
- **Mécanismes d'action :**
bloque le cycle cellulaire des LT(CD4 et CD8)
inhibe la transcription des gènes codant pour l'IL2
- **Présentation :**
SANDIMMUM^o
NEORAL^o (absorption peu dépendante des sels biliaires, des aliments...)

B- LA CICLOSPORINE

■ Posologie :

- Néoral 10 à 15 mg / Kg en 2 prises à jeun
- Adaptée aux dosages sanguins T0 et/ou T2
- Aux effets secondaires
- introduit à partir de J1, en l'absence de dysfonction rénale

C-FK 506 ou Tacrolimus

- Connu depuis 1986
- Commercialisé en 1996
- Activité plus puissante que la ciclo
- **Mécanismes d'action :**
 - celui de la ciclo (anticalcineurines)
 - + inhibition de l'activité des Cellules B
 - + inhibition de la production d'autres cytokines
- Vitesse et taux d'absorption réduits en cas d'administration post-prandiale

C-FK 506 ou Tacrolimus

- **Posologie :**
 - 0,1 mg / Kg en 2 prises à jeun(Prograf®),
ou 1 prise (Advagraf®)
 - introduit progressivement dès J1, en l'absence de dysfonction rénale
 - adaptée aux dosages sanguins T0 (8 à J7)
aux effets secondaires
 - éviter forme IV
- **Effets Secondaires proches de la ciclo, mais:**
 - moins d'HTA
 - moins d'hirsutisme
 - pas d'Hyperplasie Gingivale
 - moins d'infection à CMV ?
 - plus d'hyperglycémies ?

D - MYCOPHENOLATE MOFETIL (CELLCEPT°, MYFORTIC°)

- AMM en transplantation Rénale

- Mécanismes d'action :

Inhibition

- de la prolifération des Lympho T et B
- de la formation des AC
- de l'adhésion des L aux cellules endothéliales
- de la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire

D-MYCOPHENOLATE MOFETIL (CELLCEPT^o IV ou PO, MYFORTIC^o PO)

■ Posologie :

1 à 2g en 2 prises dès J0 IVL

avec relais po à la reprise du transit

Stop envisageable à M3-M6

AUC possibles

E- INHIBITEURS DES M-TORS

Rapamune (Sirolimus^o), Everolimus (Certican^o)

- Jamais utilisés à la phase précoce de la transplantation, Introduit après le 3^o mois en general (problemes de cicatrisation, de thrombose artérielle hépatique et de pneumopathies)
- **Indications :**
 - Soit neoplasiques** (limitation du recive de CHC sur des CHC de mauvais pronostic histologique sur l'analyse histologique de l'explant, ou en cas d'apparition d'un cancer de novo apres la transplantation) du fait de son effet antiangiogenique avec une role antineoplasique
 - Soit d'insuffisance rénale** pour s'affranchir ou diminuer la posologie des anticalcineurines
- **Posologie,**
en 1 prise journaliere orale le matin pour la rapamune
et en deux prises journalieres pour l'everolimus (pas de forme IV),
adaptée aux dosages résiduels (objectifs 6-8)
- **Nombreux effets secondaires:** apparition ou majoration proteinurie, hyperlipidemie, aphtes, lymphoedeme, pneumopathies non infectieuses,....



F-Les immunosuppresseurs biologiques

- AC polyclonaux et monoclonaux
- Obtenus par injection à des animaux de lymphoblastes ou de LT
- Les AC purifiés sont extraits du sérum de l'animal immunisé

Anticorps monoclonaux

Basiliximab (SIMULECT°)

- Anticorps monoclonal recombinant chimérique murin/humain dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2 (antigène CD25).
- **Utiliser en cas d'insuffisance rénale, en association aux corticoïdes et au MMF, pour permettre de retarder l'introduction des anticalcineurines à J7**
- La posologie standard est de 40 mg, administrée en 2 doses IVL de 20 mg chacune administrées à J1 et J4.
- Effets secondaires : risque accru de développer à court-moyen terme des infections, avec en particulier certaines infections opportunistes (CMV) et à plus long terme des syndromes lymphoprolifératifs (comme un lymphome)

AC Polyclonaux

Le Sérum Anti Lymphocytaire(SAL), THYMOGLOBULINES®

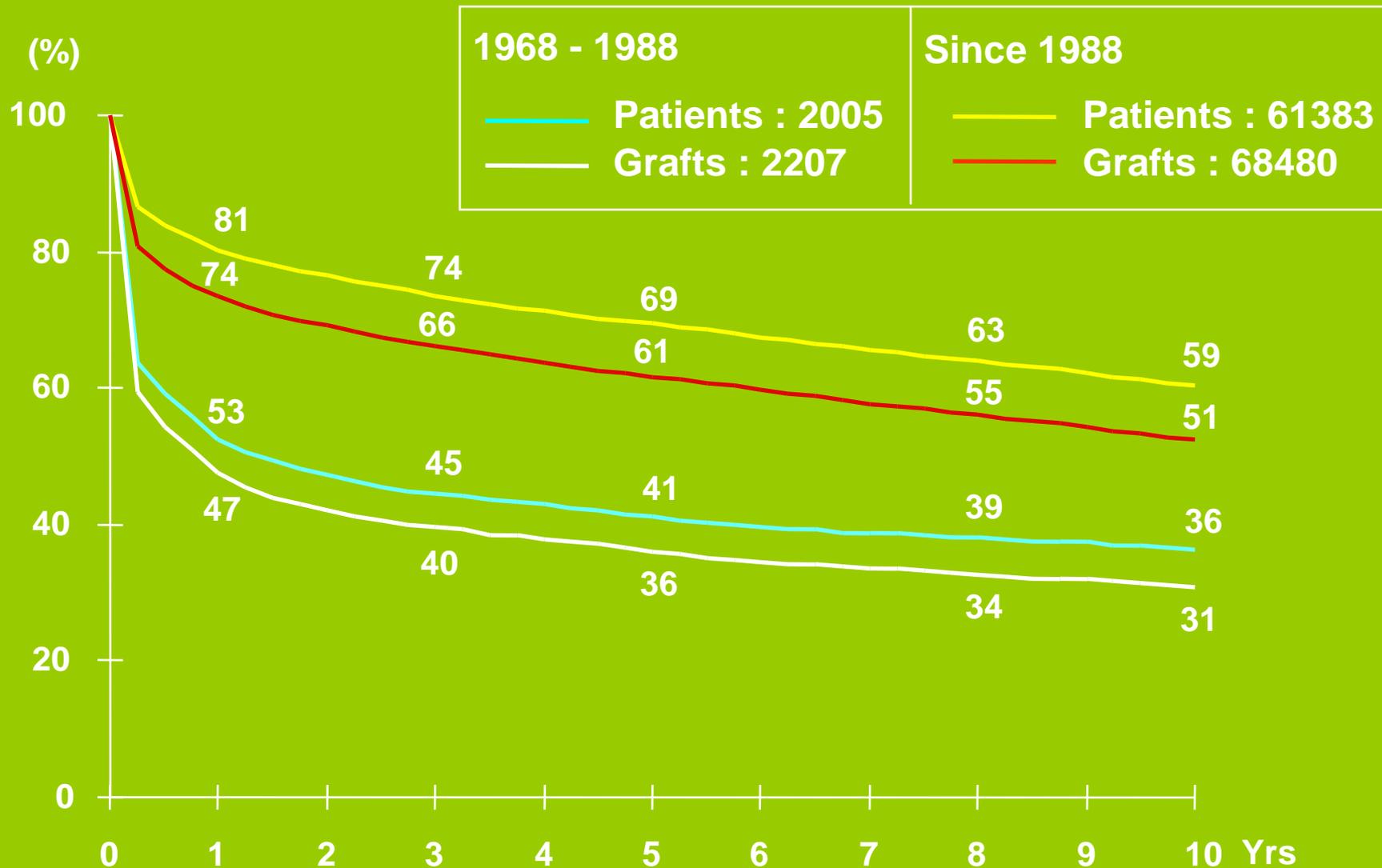
- Ig purifiée de lapin anti-thymocytes humains(anti-CD2 CD4, CD8...)
- Indications (peu frequentes depuis les ac anti CD 25):
« Induction » immunosuppressive si I Rénale,
ou rejet humoral
- **Traitement** de 7 à 10 jours
- **Perfusion lente** de 8 à 12 heures à encadrer par les corticoïdes
- **Posologie** : 75 à 100 mg/j
- **Effets Secondaires:**
 - Allergiques+++ avec fièvre, frissons, arthralgies,
 - Rashes cutanés,...(presence de proteines animales)
 - Thrombopénie, Leucopénie

Rôle des nouveaux ImmunoSuppresseurs (IS)

- Effet sur l'incidence des rejets et sur les effets secondaires
- Non significatif sur la survie des greffons
- Créer un état de « tolérance immunologique »

Patient and Graft Survival following Liver Transplantation

05/1968 - 06/2006



Protocoles IS GHPS

En l'absence d'insuffisance rénale
(créatininémie < 150 μ moles/l)

PROGRAF + CELLCEPT + SOLUMEDROL

avec comme objectif à J7 : $7 < T_0 \text{ FK} < 10$ +++

Protocoles IS GHPS

En présence d'une insuffisance rénale
(créatininémie > 150 μ moles/l)

- Protocole n°2 :

SIMULECT + CELLCEPT + SOLUMEDROL ,
avec introduction si possible à partir de J5-J7 de
PROGRAF

Protocole IS GHPS

Cas Particuliers

En présence de cas particuliers :

cachexie,

ou malade jugé particulièrement immunodéprimé (Super U),

ou en cas de retransplantation,

ou de transplantation multiorganes ...,

ou dans certaines conditions pouvant faire craindre particulièrement certains effets secondaires du protocole standard (thrombopenie, leucopénie marquée, ...)

■ Protocole n°3 :

IMMUNOSUPPRESSION AU CAS PAR CAS



Complications

Post Transplantation

Non Infectieuses Non Immunologiques

Autres Effets Secondaires de l'IS

- Hypertension artérielle (X 6 à 8)
- Insuffisance rénale (multifactorielle)
 - 10 à 80 % d'IRC
 - jusqu'à 20% d'hémodialysés à long terme
- Diabète
- Surpoids
- Dyslipidémies
- Ostéoporose

Prévalence de l'HTA, à 5 ans, après transplantation

Population française	10 %
Tx Rein	60 - 80 %
Tx Foie	45 - 80 %
Tx Cœur	67 %
Tx Poumon	61 %

HTA post Transplantation

- Origine multifactorielle (médicaments, surpoids,...)
- Intérêt du Holter TA (HTA nocturne)
- Attention :
 - aux interactions avec les inhibiteurs calciques
 - à la néphrotoxicité des anti-HTA...
 - et surtout au risque rénal de l'HTA !

Complications Neurologiques

- Clinique

- confusions (séquelles d'EH Chronique?)
- convulsions (médicaments+++), PRES Syndrome
- coma (hépatites fulminantes)
- troubles cérébelleux
- et meme conversion hysterique

- lésions périphériques (mal positions), tétraparésie

- Favorisées par

- mauvais état pré-op (dénutrition, EH)
- rejet, dysfonction de greffon
- médicaments (corticoïdes, ciclo, FK)

- Intérêt de

EEG, IRM métabolique avec spectro

Complications Osseuses

Ostéoporose

Risque accru si hépatite cholestatique
corticothérapie
ménopause

Réversibilité lors de la diminution des IS

Mise en jeu du pronostic fonctionnel +++

Interet suivi osteodensitometrie

+/- supplementation Ca, Diphosphonates

Cancers et Transplantation

- Risque accru
 - profondeur de l'IS
 - durée de l'IS (incidence accrue avec le temps)

En particulier :

- Lymphome (EBV induit)
 - Sarcome de Kaposi (HHV8)
 - autres, en fonction des facteurs de risques(OH, tabac...)
- Intérêt dépistage / prévention +++



Cancers et Transplantation

a-Syndromes LymphoProliferatifs (SLP)

-les SLP de type B

- EBV induits +++

- prolifération viro-induite, associée à la baisse de l'immuno surveillance par les LT

-les SLP de type T

- rares après Tx

Cancers et Transplantation

b-Sarcome de KAPOSI

- Essentiellement chez l'homme après 6 mois
- Consult dermato annuelle, ou + si FdR
- Facteurs de risque :
 - origine méditerranéenne
 - origine africaine
 - rôle de l'HHV8?
- Pronostic médiocre

Cancers et Transplantation

c-Cancers traités avant transplantation ?

- Surveillance+++ , Bilan annuel (CHC)
- Réduire les FDR
- Stratégie Immunosuppressive?
- Rôle à préciser des molécules anti-néoplasiques, +/- anti -angiogéniques (Rapamune, Everolimus)

Hygiène de Vie

- Compliance, Observance
- Alimentation
- Vigilance accrue / Syndromes infectieux
- Réduire les FDR Cardiovasculaires
- Réduire les FDR Rénaux
- Réduire les FDR néoplasiques
- Activité Professionnelle
- Voyages
- Sexualité / Grossesse

Après la greffe ?

Un écueil, ...

le traitement immunosuppresseur

- A poursuivre à vie / Prévention du rejet
 - Posologie difficile à ajuster
 - Effets secondaires dose et temps dépendant:
 - Rénaux, cardiaques, métaboliques, hématologiques
 - Sensibilité aux INFECTIONS et aux CANCERS
- => la greffe est une étape et non une guérison!

Profil post-transplantation

■ Physique

- fonction du greffon
- tolérance aux immunosuppresseurs

■ Psychologique

- personnalité antérieure
- motivation : « envie de vivre / peur de mourir »
- approche optimiste ou pessimiste
- nature de la maladie
 - aigue ou chronique
 - «curable» ou risque récidive

■ Social

- réhabilitation familiale
- réhabilitation socio professionnelle

Quelques chiffres...en 2015,

- 1355 transplantations hépatiques par an en France
- 1800 nouveaux inscrits par an
- 180 décès sur liste d'attente (6%)
- 120 sorties liste
- 73 % de survie à 5 ans et 62,4 à 10 ans sur la période 1993-2014

<http://www.dondorganes.fr/>

