



Insuffisance hépatique aiguë Hépatopathies chroniques

Prise en charge Transplantation hépatique

Dr Laetitia Ottolenghi
Service de transplantation hépatique et rénale
Chirurgie vasculaire, digestive et urologique
CHU Bordeaux Pellegrin
DESAR 29 septembre 2011

Plan

- **Insuffisance hépatique aiguë**
 - Etiologies
 - Pronostic
 - Complications
 - Traitements

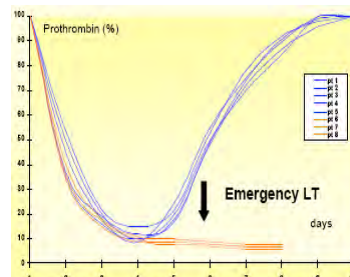
- **Hépatopathies chroniques**
 - Etiologies
 - Critères de **Transplantation Hépatique**

Insuffisance hépatique aiguë : IHA

Définitions

Altération majeure et globale des fonctions hépatiques installée sur un intervalle de temps de quelques jours à quelques semaines **sur foie auparavant normal**

- **Sévère** : TP ou V < 50%
- **Grave** : TP ou V < 50% + Encéphalopathie
- **Délai Ictère-Encéphalopathie** :
 - **Fulminante** < 15 jours
 - **Sub-fulminante** : 15 jours à 3 mois



Bernuau J et al . Semin Liver Dis 1986

Insuffisance hépatique aiguë

Définitions



Maladie aiguë du foie
sur 100 patients

Insuffisance hépatique aiguë (TP/F. V <50%)
< 10%

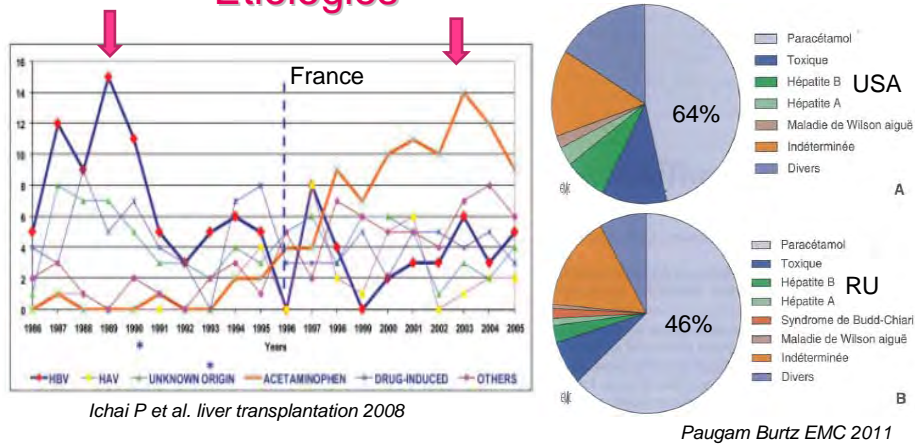
Insuffisance hépatique + Encéphalopathie
< 1%

Admission en réanimation

!! Pas de corrélation niveau TP et notion encéphalopathie !!



Insuffisance hépatique aiguë Étiologies



1^{ère} cause en Europe et USA : Paracétamol
2^{ème} cause : Les Indéterminées 14 à 43%
3^{ème} cause : VHB

Figure 1. Étiologies des insuffisances hépatiques aiguës aux États-Unis dans une série de 1 147 patients inclus entre janvier 1998 et juillet 2007 dans une base de données du Groupe américain d'étude des insuffisances hépatiques aiguës, d'après Lee et al.¹⁹¹ (A) et étiologies des insuffisances hépatiques au Royaume-Uni dans une série de 1 237 patients inclus entre 1998 et mai 2008, d'après Marudanayagam et al.¹⁹² (B).

Insuffisance hépatique aiguë Étiologies

Tableau 1 Principales étiologies d'hépatite fulminante.

Infection virale	Virus des hépatites A, B, C (rare), D, E, non-A non-G Cytomégalovirus Virus d'Epstein-Barr Virus de l'herpès
Toxique médicamenteuse	Paracétamol associé ou non à l'alcool, anti-inflammatoires non stéroïdiens, isoniazide, valproate de sodium, méthyl-dopa, tétracycline, halothane, triméthoprim + sulfaméthoxazole, amoxicilline + acide clavulanique
Toxique non médicamenteuse	Tétrachlorure de carbone, amanite phalloïde, herbes médicinales
Ischémique	Thrombose de l'artère hépatique, syndrome de Budd-Chiari, insuffisance cardiaque droite, tamponnade péricardique, état de choc cardiocirculatoire
Métabolique	Stéatose aiguë de la grossesse, syndrome de Reye
Autres	Hyperthermie, HELPP syndrome, auto-immunité, maladie de Wilson

Colin C et al. Réanimation 2007

Insuffisance hépatique aiguë

Bilan étiologique

Anamnèse+++ et Bilan paraclinique:

Colin et al. Réanimation 2007

- Médicaments ou toxiques

Dosage sanguin et urinaire des principaux toxiques et Paracétamolémie

- Hépatites virales

A,B,C,D,E et CMV, EBV, HSV, VIH, VZV

- Maladies auto-immunes ou de système

ACAN, anti muscle lisse, Anti-LKM, anti-mitochondrie

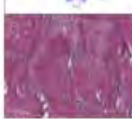
- Métabolisme du cuivre

Cuprémie, cuprurie, céruloplasmine

- **Écho doppler hépatique**

- +/-Biopsie hépatique par voie transjugulaire (forme subfulminante)

Argument pronostique et orientation thérapeutique



Insuffisance hépatique aiguë

Pronostic

- Survie sans transplantation des IHA :

Bernuau J et Al. J Hepatol 2009

Rôle majeur de l'encéphalopathie

- Avec encéphalopathie sévère : entre 21 et 39 %
- Avec encéphalopathie modérée : entre 28 et 67 %

- Pronostic spontané de l'IHA :

- Lien direct avec capacité / délai régénération du foie agressé
- Variation spectaculaire fonction de l'étiologie

Insuffisance hépatique aiguë Pronostic spontané selon étiologies

Pronostic favorable

- Intox. Paracétamol :
30 à 60% survie spontanée
- VHA :
50 % survie spontanée

Survie spontanée < 20 %

- VHB (PI, RA, CoVHD)
- Origines indéterminées
- Méd. non paracétamol
- Auto Immunes

Insuffisance hépatique aiguë Pronostic et enjeux

- Définir le pronostic : Démarche lourde de conséquences
 - Subir inutilement intervention à risque / immunosuppression à vie
 - Disponibilité des greffons hépatiques
 - Ne pas reconnaître un patient dont la seule chance de survie = TH
- Intérêt des critères pronostiques : prédire la nécessité de TH
- Valeurs pronostiques : TP / Lactates / Encéphalopathie

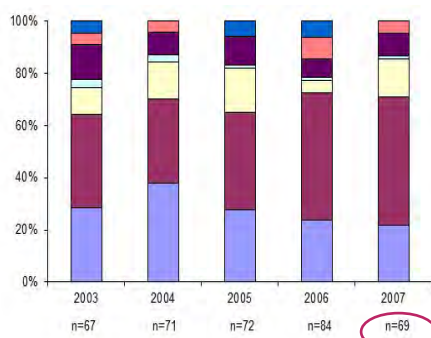
Insuffisance hépatique aiguë Critères de TH

CRITERES	CONTENU
Critères de Clichy [6]	Confusion ou coma (encéphalopathie grade 3 et 4) Facteur V < 30 % si âge > 30 ans ou Facteur V < 20 % si âge < 30 ans
Critères du Kings College [19]	2 critères + : taux survie en l'absence de TH < 10% Bonne VPP mais Se limitée
Hépatite fulminante liée au paracétamol	pH < 7,3 ou Lactate artériel > 3 (après remplissage vasculaire) Créatinine > 300 µm/l plus INR > 6,5 plus encéphalopathie hépatique > grade 3
Hépatite fulminante non liée au paracétamol	INR > 7 ou au moins trois des critères suivants : INR > 3,5 Bilirubine > 300 µm/l Âge < 10 ans ou > 40 ans, Délai ictère-encéphalopathie > 7 jours

Critères de Transplantation en urgence

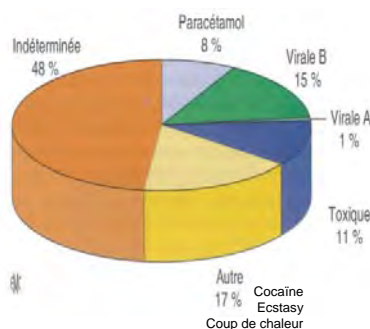
Paugam-Burzt, Les essentiels SFAR 2011

Insuffisance hépatique aiguë SU / TH selon étiologies



Étiologies des hépatites fulminantes inscrites en Super Urgence en France

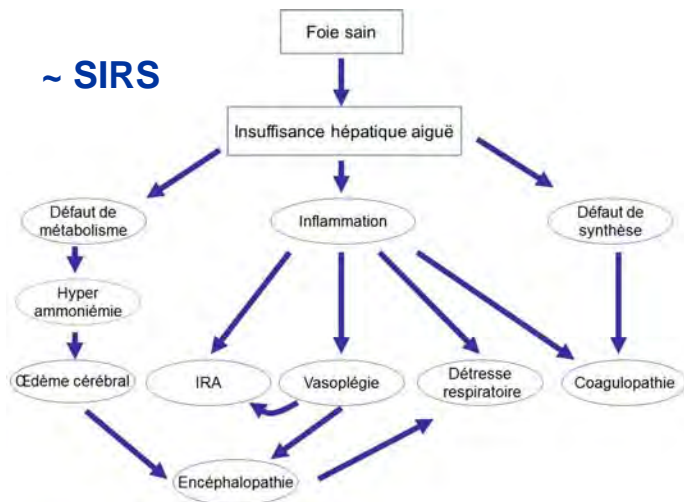
D'après les données de l'Agence de la Biomédecine. Bilan annuel du Collège Experts Foie
Paugam Burtz Les essentiels SFAR 2011



Étiologies des insuffisances hépatiques aiguës transplantées en Europe

D'après les données du registre européen des greffes hépatiques (ELTR)
Paugam Burtz EMC 2011

Insuffisance hépatique aiguë Conséquences



Synthèse des anomalies physiopathologiques et cliniques observées lors IHA

Paugam Burzt EMC et Les essentiels SFAR 2011



Insuffisance hépatique aiguë Encéphalopathie hépatique

Existence clinique d'un œdème cérébral

- grade 1 : ralentissement idéomoteur
- grade 2 : flapping
- grade 3 : confusion
- grade 4 : coma

Trey C et al. Progress in Liver Diseases 1970

Facteurs majoration :

- Sédation
- Sepsis
- IRA...

Risques évolutifs :

- HTIC
- Engagement, Mort cérébrale



Insuffisance hépatique aiguë Encéphalopathie hépatique

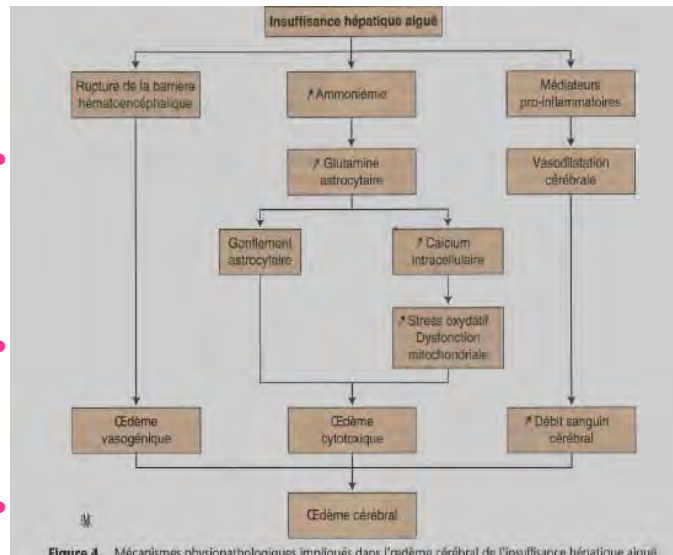


Figure 4. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'œdème cérébral de l'insuffisance hépatique aiguë.



Insuffisance hépatique aiguë Insuffisance Rénale Aiguë

- IHA sévère et IRA (score RIFLE) :
 - 50% des patients à l'admission
 - 2/3 des patients lors séjour
- Multifactorielle :
 - CIVD
 - Toxique
 - Hypovolémie
- Facteurs prédictifs indépendants survenue :
 - Sévérité IHA
 - SIRS
 - HypoTA
 - Age
 - Intoxication paracétamol

Leithead JA et al. Gut 2009



Insuffisance hépatique aiguë

Biologie

- **Sévérité coagulopathie : facteur pronostic IHA**
- F. demi-vie courte V et VII pour surveiller évolution IH
- Hypofibrinogénémie, thrombopénie fréquentes
- ASAT ALAT toujours, mais inégalement augmentées
 - Taux > 50N dans formes fulminantes
- ↗ ALAT : hépatites virales ou toxiques
- ↗ ASAT : hépatites hypoxiques ou alcooliques
- Ictère presque constant



Insuffisance hépatique aiguë

Orientations clinico-biologiques

- Hépatites VZV et HSV :
 - Terrain immunodéprimé fréquent, rares vésicules
 - Sd fébrile, très cytolytique
 - HSV : pronostic effroyable
- Intoxication amanite phalloïdienne:
 - Sd cholériforme, contagé familial
- Intoxication paracétamol
 - Coma brutal
 - La plus cytolytique
 - Rarement ictérique
- Formes indéterminées
 - Peu cytolytiques
 - Inconstamment ictérique

Insuffisance hépatique aiguë Diagnostic positif

- Diagnostic étiologique
- Evaluation pronostique

➔ **Avis spécialisé le plus précoce possible**



Avis spécialisé

**Transfert / Rapprochement
vers Centre Spécialisé**

Transplantation Hépatique



Insuffisance hépatique aiguë Thérapeutiques de base

« **Mettre les patients natures** »

- Pas de psychotropes (sédatifs, NLP..)
- Perfuser avec SSI, pas de G5%
- Ne pas corriger les F. Coagulation en l'absence de saignement clinique ou geste invasif

Importance du suivi de la cinétique des FC

Insuffisance hépatique aiguë Thérapeutiques étiologiques

N Acétyl Cystéine en IV le plus précocément

Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure Lee WM et al Gastroenterology. 2009

	NAC (n= 81)	Placebo (n= 92)	
Survie 3 sem	70%	66%	NS
Survie sans TH	40%	27%	P 0,043
Taux de TH	32%	45%	P 0,09 (NS)

Mise sous NAC recommandée sur toutes IHA à forme précoce

300mg/Kg/j dont 150mg/Kg/les 6 premières heures

Poursuite jusqu'à TP > 50%



Insuffisance hépatique aiguë Thérapeutiques étiologiques

Causes	Traitements
Intoxication paracétamol	NAC
HSV	Aciclovir
Sb Budd Chiari	Désobstruction VSH
Maladie de Wilson	D pénicillamine
HAI	Corticostéroïdes



Insuffisance hépatique aiguë Gestion œdème cérébral

- Controverse sur la PIC
- Intérêt du Doppler Trans-Cranien
- Prévention des ACSOS
- Traitements poussées HTIC
- Sédation par propofol



Insuffisance hépatique aiguë Risques infectieux

- **Taux infections bactériennes précoces de 40 à 80 %**
Urinaires, pulmonaires, bactériémies et infections fongiques
- **Sepsis :**
 - Aggravation encéphalopathie
 - Instabilité hémodynamique et majoration HTIC
 - 1ère cause de mortalité postopératoire précoce
- **Antibiothérapie et rationnel ?**
 - Systématique ? Pas de diminution de mortalité postop prouvée
 - Probabiliste ?
Ecouvillons +, Mise en liste, aggravation encéphalopathie..



Insuffisance hépatique aiguë Place des assistances hépatiques

Suppléer la fonction hépatique le temps d'obtenir un greffon ou d'attendre la régénération spontanée de la fonction hépatocytaire

- Systèmes de dialyse à l'albumine

Bernal W et al. Lancet 2010; 376:190-201.

Délai moyen attente en SU: 48h

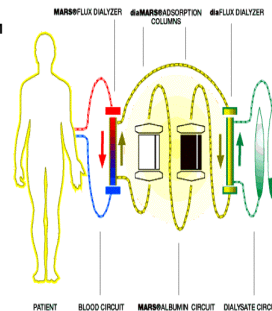
- **Molecular Absorbent and Recirculating system MARSTTM**

- pourrait réduire l'encéphalopathie hépatique et l'œdème cérébral
- pourrait améliorer le syndrome hyperkinétique associé à l'IHA
- pourrait améliorer le pronostic des patients en IHA avec CI à la TH
- bénéfices sur la mortalité non démontrés

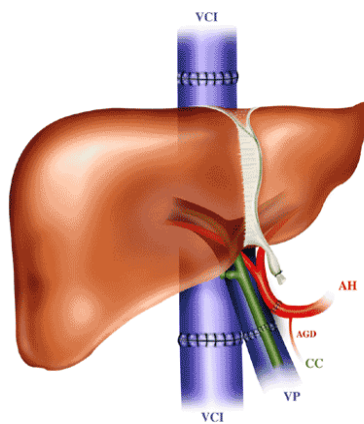
Saliba F et al. Hepatology 2008; 48:377A

Camus C et al. Intensive Care Med 2006; 32:1817-25

- Foies bio artificiels : réacteurs avec hépatocytes



Insuffisance hépatique aiguë Transplantation Hépatique



Transplantation Hépatique Orthotopique.
VCI = Veine Cave Inférieure ; VP = Veine Porte ;
AH = Artère Hépatique ; CC = Conduit Cholédouque.



Insuffisance hépatique aigue Transplantation Hépatique

- IHA isolée **oui**
- DMV 2nd à IHA **OUI**
- DMV incluant IHA **NON**

Pas si simple dans la pratique...

IHA et TH

Recommandations de 2005

- **Maladie hépatique aigüe**
Hépatite fulminante = Super Urgence nationale

- **Maladie hépatique chronique**

Stade terminal = Liste d'attente

- **Conditions:**
 - Pronostic vital engagé
 - Absence d'alternative thérapeutique
 - Survie prévue à 5 ans ≥ 50%

Table 2. Indications for Liver Transplantation

Chronic noncholestatic liver disorders
Chronic hepatitis C
Chronic hepatitis B
Autoimmune hepatitis
Alcoholic liver disease
Cholestatic liver disorders
Primary biliary cirrhosis
Primary sclerosing cholangitis
Biliary atresia
Alagille syndrome
Nonsyndromic paucity of the intrahepatic bile ducts
Cystic fibrosis
Progressive familial intrahepatic cholestasis
Metabolic disorders causing cirrhosis
Alpha-1-antitrypsin deficiency
Wilson disease
Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis
Hereditary hemochromatosis
Tyrosinemia
Glycogen storage disease type IV
Neonatal hemochromatosis
Metabolic disorders causing severe extrahepatic morbidity
Amyloidosis
Hyperoxaluria
Urea cycle defects
Disorders of branch chain amino acids
Primary malignancies of the liver
Hepatocellular carcinoma
Hepatoblastoma
Fibrolamellar hepatocellular carcinoma
Hemangioperithelioma
Fulminant hepatic failure
Miscellaneous conditions
Budd-Chiari syndrome
Metastatic neuroendocrine tumors
Polycystic disease
Retransplantation

Transplanter
par excès



Décès en liste
d'attente

Insuffisance hépatique aiguë Pronostic après Transplantation Hépatique

TH et IHA: Survie globale des formes graves d'IHA passée de < 20 % entre 1973 et 1982 à presque 60 % entre 2003 et 2006 *O'Grady JG. Liver Transpl 2008*

Table 1. Etiology and Clinical Characteristics of 1,147 Cases of ALF

Feature	Acetaminophen (n = 532)	Drugs (n = 133)	Indeterminate (n = 161)	Hepatitis A (n = 31)	Hepatitis B (n = 83)	All Others (n = 207)
Age (years)*	37 (28-45)	46 (33-56)	38 (26-50)	47 (40-57)	42 (29-54)	42 (29-56)
Female Sex	76%	67%	58%	45%	42%	76%
Jaundice to Coma (days)*	0 (0-1)	9 (3-20)	9 (2-20)	3 (1-8)	7 (2-14)	7 (1-17)
Coma grade \geq 3	52%	38%	50%	55%	54%	41%
ALT (U/L)*	4067 (2138-6731)	600 (260-1537)	847 (396-2111)	2404 (1367-3333)	1707 (745-2815)	650 (172-1867)
Bilirubin (mg/dL)*	4.5 (2.9-6.6)	20.2 (12.1-28.3)	23.0 (9.2-29.7)	11.9 (9.7-27.5)	19.7 (12.4-25.6)	15.3 (6.3-26.7)
Spontaneous Survival	65%	29%	25%	58%	25%	34%
Transplantation	9%	41%	43%	29%	47%	33%
Death Without Transplantation	26%	31%	32%	13%	28%	33%

Summarized and updated (after the workshop) from the ALF Study Group database, 1998-2007.^{3,4}

Lee WM et al. Hepatology 2008

Taux de survie à 1 an des IHA transplantées actuellement de l'ordre de 70 %

Bernal W al. Lancet 2010; 376:190-201.

Insuffisance hépatique aiguë Transplantation Hépatique et CI

- Contre-indications absolues :
 - Sepsis grave non contrôlé
 - Acidose métabolique non corrigeable
 - Défaillance multiviscérale incluant IHA
 - Hypotension réfractaire et PPC < 40 mmHg.
- Contre-indications relatives :
 - Thrombose de la veine porte ou mésentérique.



Hépatopathies chroniques

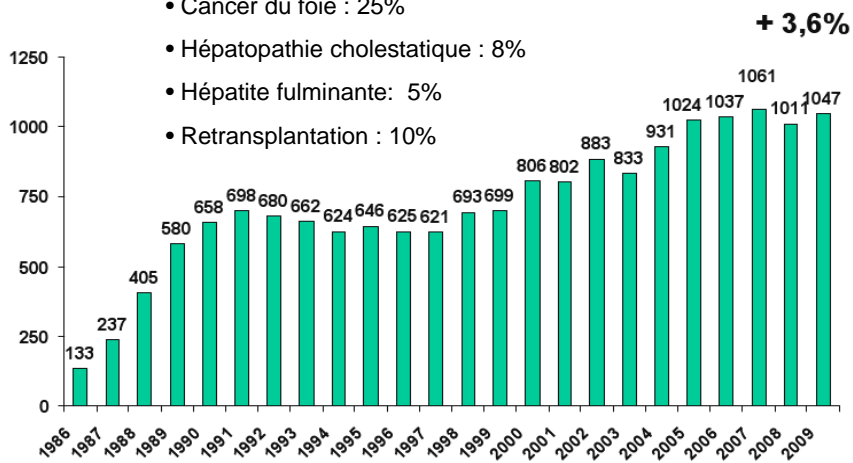
et

Transplantation Hépatique

Transplantation Hépatique

Indications

- Cirrhose: 40% dont 25% OH
- Cancer du foie : 25%
- Hépatopathie cholestatique : 8%
- Hépatite fulminante: 5%
- Retransplantation : 10%



+ 3,6%

Hépatopathies chroniques Indications de TH

Recommandations de 2005

- Maladie hépatique aiguë
Hépatite fulminante = Super Urgence nationale

- Maladie hépatique chronique

Stade terminal = Liste d'attente

Pronostic vital menacé dans un délai de 2-3 ans

- Conditions:
 - Pronostic vital engagé
 - Absence d'alternative thérapeutique
 - Survie prévue à 5 ans \geq 50%

Table 2. Indications for Liver Transplantation

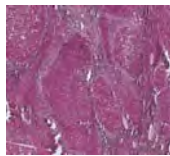
Chronic noncholestatic liver disorders
Chronic hepatitis C
Chronic hepatitis B
Autoimmune hepatitis
Alcoholic liver disease
Cholestatic liver disorders
Primary biliary cirrhosis
Primary sclerosing cholangitis
Biliary atresia
Alagille syndrome
Nonsyndromic paucity of the intrahepatic bile ducts
Cystic fibrosis
Progressive familial intrahepatic cholestasis
Metabolic disorders causing cirrhosis
Alpha-1-antitrypsin deficiency
Wilson disease
Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis
Hereditary hemochromatosis
Tyrosinemia
Glycogen storage disease type IV
Neonatal hemochromatosis
Metabolic disorders causing severe extrahepatic morbidity
Amyloidosis
Hyperoxaluria
Urea cycle defects
Disorders of branch chain amino acids
Primary malignancies of the liver
Hepatocellular carcinoma
Hepatoblastoma
Fibrolamellar hepatocellular carcinoma
Hemangioendothelioma
Fulminant hepatic failure
Miscellaneous conditions
Budd-Chiari syndrome
Metastatic neuroendocrine tumors
Polycystic disease
Retransplantation

Transplanter
par excès



Décès en liste
d'attente

AASLD practice guidelines. Evaluation of the patient for liver transplantation. 2005



Transplantation Hépatique Cirrhoses décompensées



OH 30% des cirrhoses greffées à Bordeaux

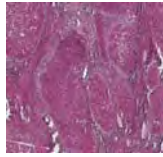
- Child-Pugh C

Kamath PS et al. Hepatology 2001
Freeman RB et al. Hepatology 2008

- Ascite réfractaire
 - Encéphalopathie
 - Hydrothorax réfractaire
 - S. hépato-rénal
 - S. hépato-pulmonaire
- } Avis d'experts

- OH: sevrage > 6 mois admis par la plupart des équipes...
- Hépatite alcoolique aiguë corticorésistante : Discuté au cas par cas

Conférence de consensus. Indications de la transplantation hépatique. 2005

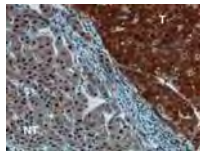


Transplantation Hépatique

Cirrhoses décompensées



- Cirrhoses post VHC :
 - 25% des cirrhoses greffées à Bordeaux
 - Risque récidive VHC sur greffon de 99%
 - Immunosuppression spécifique



Transplantation Hépatique

CHC



Sur cirrhoses : VHC, OH, VHB...

Critères de TH

Critères de Milan 1996

1 nodule < 5cm ou 3 nodules < 3cm

Critères de San Francisco 2001

Vers un élargissement des critères

Problématique

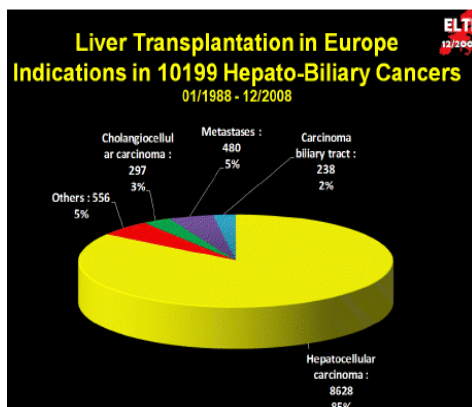
Attente sur liste et évolution tumorale

Traitements dans l'attente TH...

CIAH

Radiofréquence

Réssection hépatique



Transplantation Hépatique Comorbidités



Maladie neuro-psychiatrique : seule CI formelle

- Psychose sévère
- Maladie neuro-dégénérative

Age : pas de limite formelle

- Mais < 75 ans : ↑ neurotoxicité des anticalcineurines

Coronaropathie sévère : Scintigraphie myocardique (echostress)/coronarographie

HTAP :

- PAPM > 50 mmHg
- PAPM entre 35 et 50 mmHg et RV pulmonaire > 240 dynes.sec.cm⁻⁵

Insuffisance respiratoire

Insuffisance rénale

- Greffe combinée? : IRC organique avec DFG <30 ml/min

Transplantation Hépatique Mise en liste

Pathologie initiale	Gr-Rh	AGE (ans)	Poids (kg) Taille (cm)	MELD FOIE Régist	Date DSC	Marg accept greffe
Polykystose hépatique	A+	58	67 1,64	5 (249)	26/07/11	100
CHC + OH	A+	66	86 1,67	10 (205)	20/04/11	90
OH (cystite pleurale)	A-	52	110 1,81	25 (24)	02/08/11	90

- Décision multidisciplinaire
- Données anthropométriques
- Compatibilité ABO
- Score de MELD Model For End-Stage Liver Disease

MELD Score = (0.957 * ln(Serum **Creat**) + 0.378 * ln(Serum **Bilirubin**) + 1.120 * ln(INR) + 0.643) * 10 (if **hemodialysis**, value for Creatinine is automatically set to 4.0)

- Avis d'expert

Transplantation Hépatique Attribution du greffon et MELD Score

- Sévérité des patients : élément déterminant
- MELD : Score pronostique
 - Score de mortalité à 3 mois selon MELD Score

	<9	10-19	20-29	30-39	>40
Mortalité	1.9%	6%	19.6%	52.6%	71.3%
Mortalité + trop malade	2.9%	7.7%	23.5%	60.2%	79.3%

Wiesner et Al. Gastroenterology 2003

Transplantation Hépatique Attribution du greffon et MELD Score

Mortality Risk on The Waiting List by Meld Score

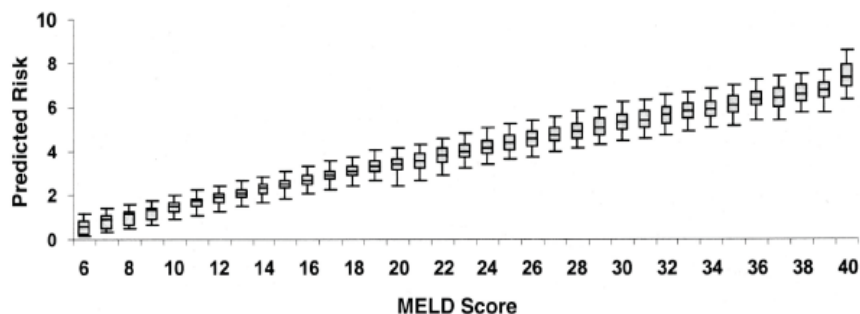


Figure 2. Box plots of mortality risk on the waiting list, by MELD score.

Merion Liver Transplant 2004



Transplantation Hépatique

Acceptation greffon

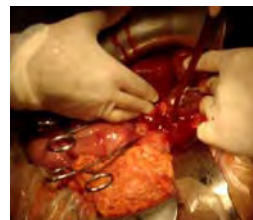
Equilibre entre « attendre le bon greffon » et « transplanter un greffon de moins bonne qualité », avant que ne surviennent des complications mettant en jeu le pronostic vital

- Acceptation du greffon selon :
 - Age
 - Degré stéatose
 - Souffrance ischémique, LowFlow
 - Hypernatrémie
- TH Orthotopique donneur cadavérique
 - La plus effectuée

Transplantation Hépatique

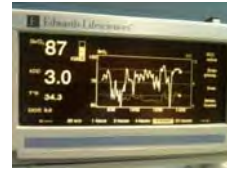
Temps opératoires

- Dissection hépatique / hépatectomie
- Anhépathie
- Transplantation avec anastomoses veineuses (purge), artérielles, voies biliaires
- Durée ischémies froide, tiède et totale
- Absence HTP et mauvaise tolérance HD aux clampages
 - Confection anastomose portocave temporaire
 - Shunt veinoveineux





Transplantation Hépatique Gestion peropératoire

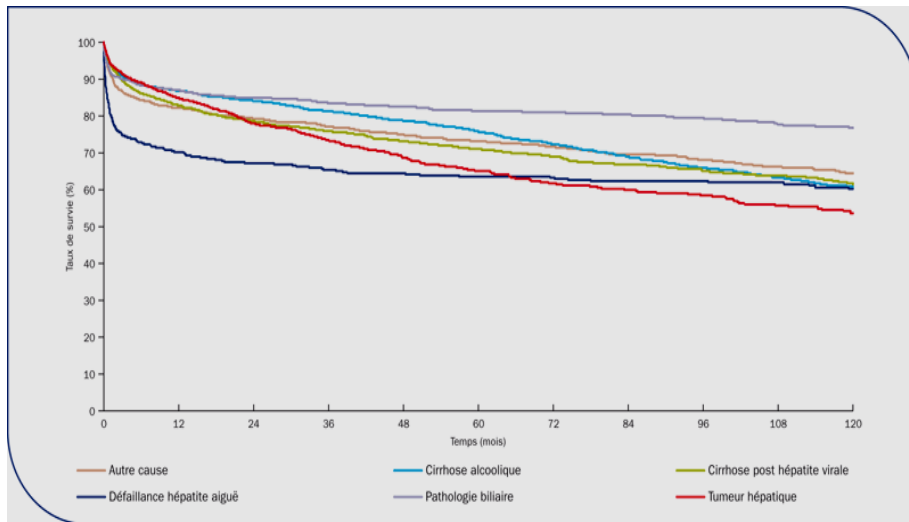


- Equipements veineux central et artériel
- Atelier transfusionnel
 - Système pour perfusion intraveineuse haut débit
 - Système récupérateur pour transfusion autologue si possible
- Monitoring hémodynamique pour suivi DC, RVS, SVcO2...
- Antibio prophylaxie et statut SARM nasal
- Protocole immunosuppression
- Suivis métabolique et hématologique itératifs : Purge +++

Transplantation Hépatique Gestion postopératoire immédiate

- Suivi du pic de cytolysé hépatique, bilan coagulation
- Aspect bile, production ascite
- Examens imageries hépatiques itératifs
- Gestion immunosuppression, statut CMV...
- Suivis nutritionnel, métabolique et neuropsychique
- Risques précoces :
 - Rejet aigu
 - Hémorragie
 - Thrombose vasculaire :AH et VP
 - Infections
 - Complications biliaires
 - Récidive HVC

Transplantation Hépatique Pronostic à distance



Survie selon étiologie, source Agence BioMédecine

Insuffisance hépatique aiguë Conclusion

- Encéphalopathie en fait la gravité
- Etat de DMV
- Avis centre spécialisé pour PEC
- NAC à administrer précocément
- TH améliore la survie de 70% à 1 an
- Place des assistances à déterminer

Transplantation Hépatique

Conclusion



- Respect des critères de mise en liste...
- Pénurie des greffons disponibles
- Intervention lourde / Immunosuppression à vie
- Amélioration de la survie