

Suivi à Long Terme des Transplantés Hépatiques

Professeur Faouzi SALIBA
Centre Hépato-Biliaire, Hôpital Paul Brousse-AP-HP,
Université Paris Sud, Villejuif.

On assiste durant ces dernières années à un meilleur contrôle du rejet aigu post-greffe et surtout à une franche amélioration à court et moyen terme de la survie des patients et des greffons. Cependant les conséquences des traitements immunosuppresseurs à long terme demeurent la principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients survivants au-delà de 1 an (1).

1. Les complications liées à l'immunosuppression incluent :

- La surcharge pondérale et l'obésité
- Les complications cardio-vasculaires
- L'hypertension artérielle
- Le diabète et ses conséquences
- Les perturbations du profil lipidique
- La néphrotoxicité (Insuffisance rénale chronique) particulièrement des inhibiteurs de la calcineurine
- Les complications infectieuses pouvant être responsable de 10% des décès tardifs
- Le cancer de novo cutané ou de l'organe
- Les complications ostéoarticulaires

| Toxicité | Incidence à 1 an (%) | Incidence à 5 ans (%) |
|-------------------|----------------------|-----------------------|
| Rénale | 16 | 48 |
| Cardio-vasculaire | 11 | 35 |
| Diabète | 16 | 26 |
| Osteoporose | 9 | 22 |
| Cancer | 8 | 18 |
| Hypertension | 34 | 52 |

D'après G. Levy, *Liver Transplantation* 2001, 7, N°11 : S53-9.

Peu d'études dans la littérature sur les stratégies de traitement immunosuppresseur au long cours. Même s'il y a une meilleure compréhension des mécanismes des immunosuppresseurs et des phénomènes de tolérance, la majorité des modifications sont fondées sur l'expérience des équipes de transplantation et la nécessité de réduire l'immunosuppression, devant les effets secondaires du traitement et leurs risques de morbidité et de mortalité à long terme.

Le tableau ci-dessous résume les principales complications rencontrées avec les traitements immunosuppresseurs actuels.

| Effets Secondaires | Immunosuppresseurs |
|-----------------------------------|--|
| Diabète post-transplantation | Tacrolimus +++ Ciclosporine + Corticostéroïdes + |
| Hyperlipidémie | Sirolimus +++ Everolimus ++ Ciclosporine + Corticostéroïdes + |
| Hypertension artérielle | Ciclosporine +++ Corticostéroïdes + Tacrolimus ++ |
| Insuffisance rénale | Ciclosporine +++ Tacrolimus +++ |
| Myélosuppression | Azathioprine + Mycophénolate mofétil + Sirolimus + |
| Ostéoporose | Corticostéroïdes ++ Ciclosporine + Tacrolimus + |
| Hirsutisme, hyperplasie gingivale | Ciclosporine ++ |
| Alopécie | Tacrolimus + Azathioprine + |

D'après M.R.First, Transplant Proc 2001, 33 : 2207-2211.

Ces réductions de traitement sont parfois lourdement payées par le risque d'un rejet aigu tardif du greffon, souvent de mauvais pronostic, voire de dysfonctionnement chronique du greffon.

Les phénomènes de tolérance ne sont pas complètement élucidés. Le manque de marqueurs permettant d'identifier les patients « tolérants » ne permet pas de pratiquer une réduction ou un arrêt de l'immunosuppression sans

risque. Cependant, on peut individualiser un groupe de patients qui sont dits à « haut risque immunologique » chez lesquels il faudra maintenir une immunosuppression optimale : les receveurs hyper immunisés, les rares greffes ABO incompatibles, la cirrhose autoimmune, la cholangite sclérosante primitive, la cirrhose biliaire primitive, les retransplantations pour rejet...

2. La Récidive de la maladie initiale sur le greffon :

- Hépatite virale B
- Hépatite virale C
- Hépatite autoimmune
- Cirrhose biliaire primitive
- Cholangite sclérosante
- Carcinome hépato-cellulaire
- Autres

3. Le Rejet chronique

Devenu très rare (<5%)

4. Les Complications chirurgicales tardives :

- Thrombose de l'artère hépatique
- Les complications biliaires

5. Les autres pathologies rares du greffon

- Découverte histologique (intérêt des biopsies systématiques à 5, 10, 15, 20 ans après la greffe)
- Hépatite autoimmune de novo

6. Les particularités liées à la grossesse et à l'allaitement.

Conclusion :

La transplantation hépatique expose à un risque cardiovasculaire plus élevé que la population normale. L'amélioration de la survie à long terme nécessite un suivi médical et régulier au long cours afin de prévenir les complications citées ci-dessus. Une meilleure optimisation de l'immunosuppression, l'apport de nouveaux immunosuppresseurs ainsi que les nouveaux traitements antiviraux devraient permettre de réduire davantage les risques cardio-vasculaires, infectieux ainsi que celui du cancer de novo.