

Facteurs prédictifs de non-réponse à l'acide ursodésoxycholique après transplantation hépatique chez les patients transplantés pour une cholangite biliaire primitive

Léa Duhaut¹, Valérie Cailliez¹, Pauline Houssel-Debry², Lucy Meunier³, Filomena Conti⁴, Jérôme Dumortier⁵, Olivier Roux⁶, Teresa Antonini⁷, Audrey Coilly¹

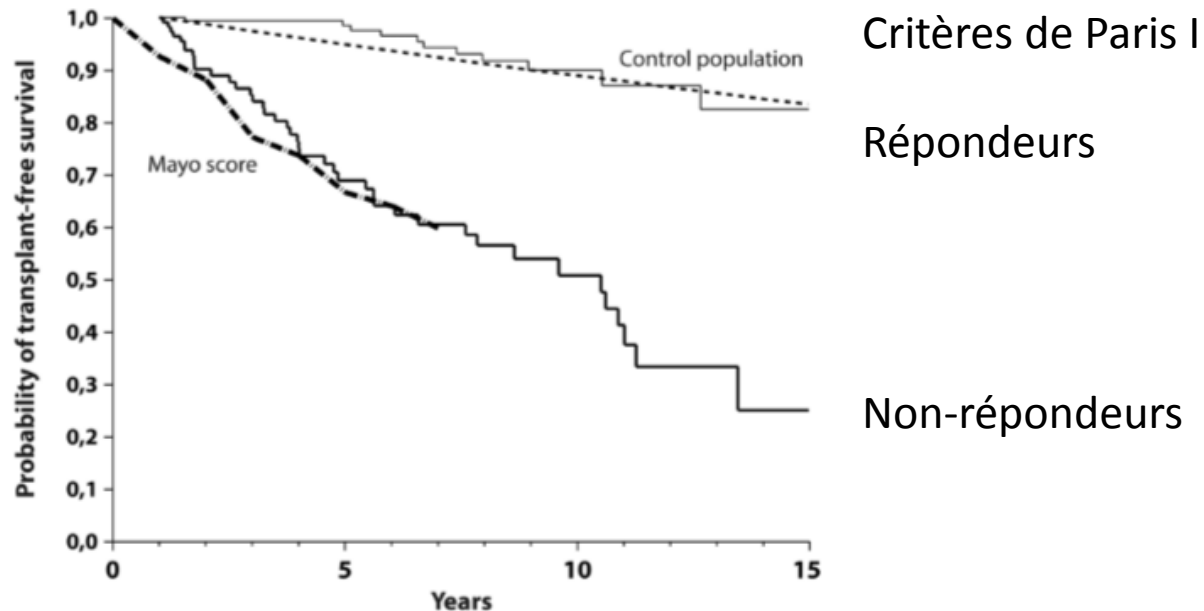
¹Centre hépato-biliaire, CHU Villejuif ; ²service des maladies du foie, CHU Rennes ; ³service d'hépatogastro-entérologie, CHU Montpellier ; ⁴service d'hépatogastro-entérologie, CHU Pitié-Salpêtrière ; ⁵service d'hépatogastro-entérologie, CHU Edouard Herriot ; ⁶service d'hépatologie, CHU Beaujon ; ⁷service d'hépatologie et gastroentérologie, CHU de la Croix-Rousse

Liens d'intérêt

Aucun lien d'intérêt

Introduction

- Prévalence : 120 à 250/1 000 000
- Progression de la fibrose → cirrhose → complications
- AUDC : ralentissement de la progression des lésions si réponse



P < 0,0001

Survie sans transplantation en fonction de la réponse à l'AUDC

Introduction

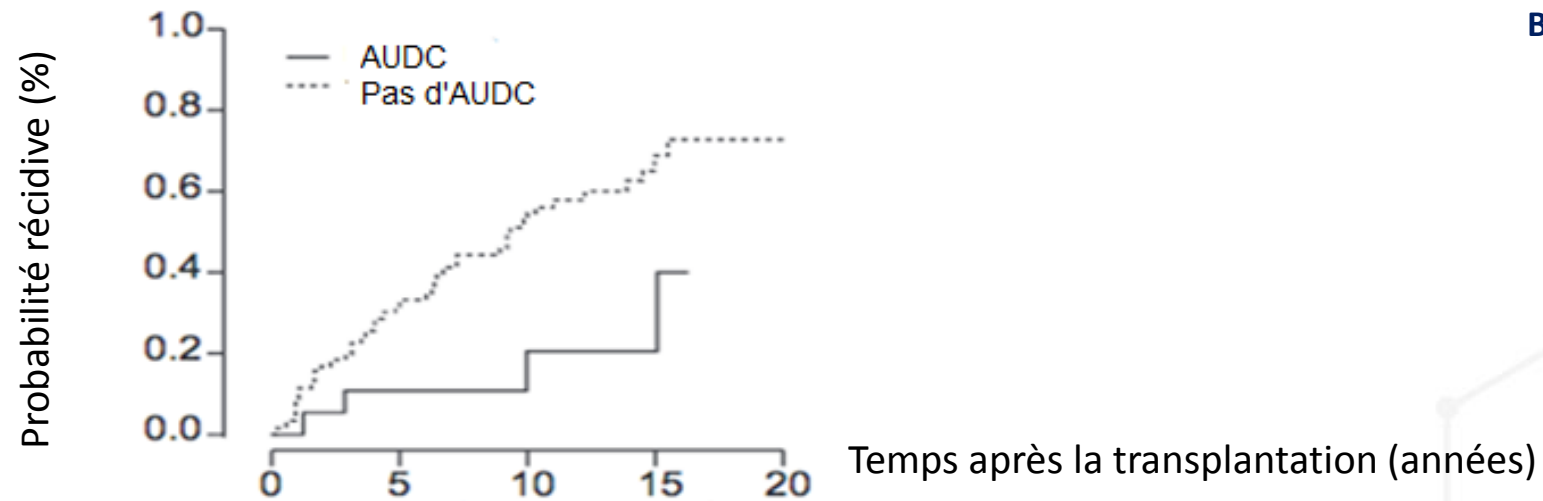
- Survie globale à 10 ans post transplantation > 70-80 %
- Principal enjeu : la récurrence (9-35% des patients)
- Efficacité de l'AUDC pour la prévention de la récurrence

Carbone. J Hepatol 2014.

Montano-Loza. Gastroenterology 2019.

Bosch. J Hepatol 2015.

p = 0,014
HR = 0,32



- Efficacité après la récurrence : amélioration biologique

Guy. Liver Transplantation 2005.

Charatcharoenwithaya. Liver Transplantation 2007.

Introduction

- Incidence de la non-réponse à l'AUDC après la TH ?
- Pas de critère validé après la TH
- Non-réponse avant la TH :
 - Paris II : bilirubine totale $< 17 \mu\text{mol/L}$ avec PAL $< 1,5\text{N}$ et ASAT $< 1,5\text{N}$ à M12
- Non applicables après TH
- Traitements de 2^e ligne avant la TH : acide obéticholique et bézafibrates
- Nécessité d'identifier les patients transplantés non-répondeurs

Nevens . NEJM 2016.
Corpechot. NEJM 2018

Objectifs

- Objectif principal
 - Identifier les facteurs prédictifs de non-réponse à l'AUDC après TH
- Objectifs secondaires :
 - Taux et délais de récurrence, re-transplantation (reTH), décès ; causes de reTH et de décès
 - Données cliniques, biologiques et histologiques
 - Progression de la fibrose
 - Immunosuppression

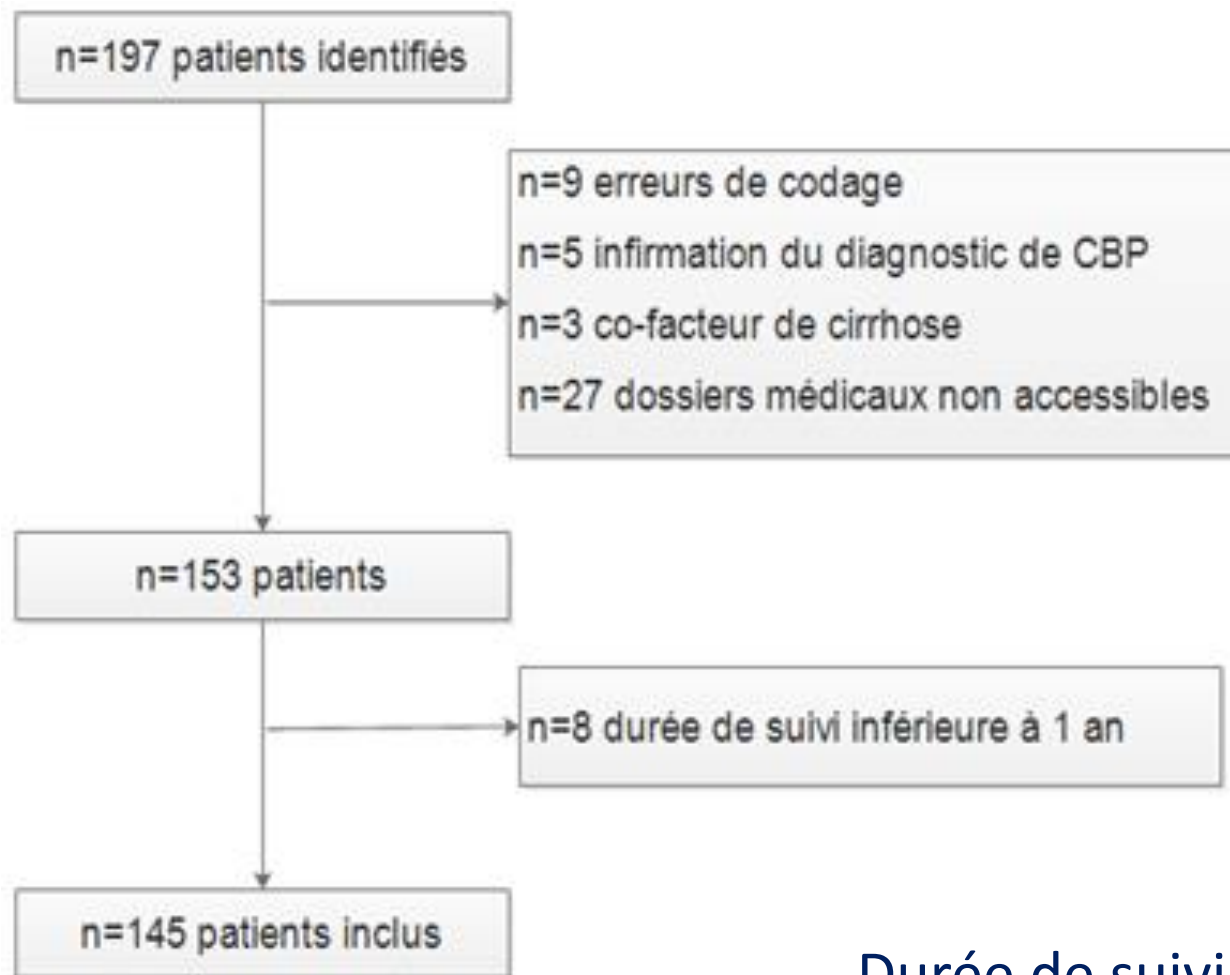
Matériel et méthodes

- Définir la non-réponse à l'AUDC
- AUDC à visée préventive : réintroduction antérieure au diagnostic de récurrence
 - récurrence de la CBP histologiquement prouvée
- Sous AUDC à visée curative : réintroduction postérieure au diagnostic de récurrence
 - Décès ou reTH liés à la récurrence de CBP
 - Progression de la fibrose : gain d'un moins un stade de fibrose (METAVIR)

Matériel et méthodes

- Recueil de données dans 7 centres de transplantation français
- Critères d'inclusion :
 - Âge ≥ 18 ans
 - TH 1995-2017 et CBP confirmée sur explant
 - Suivi ≥ 12 mois
- Critères d'exclusion :
 - VIH, VHB, VHC, alcool (OMS)

Résultats



Durée de suivi : 122,5 ± 78,5 mois

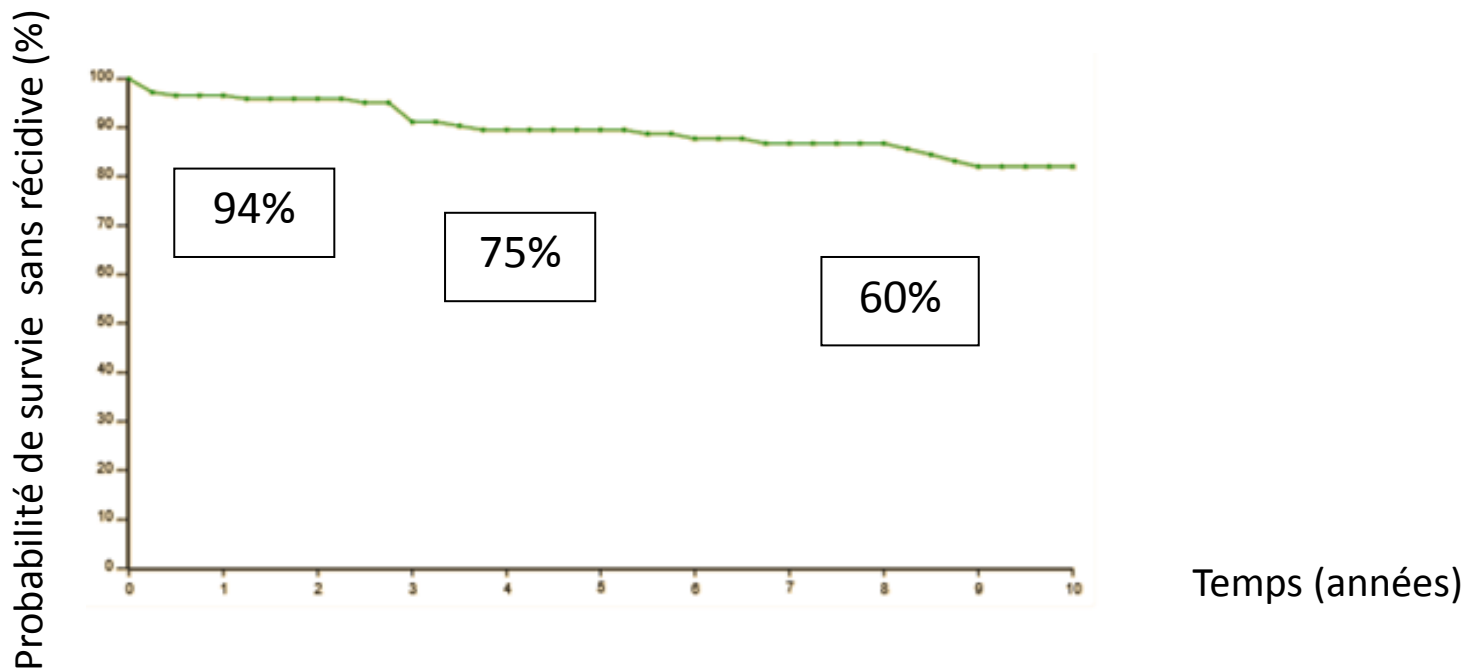
Résultats : caractéristiques des patients

Sexe féminin	126 (86,9%)
Âge diagnostic / TH	45,8 ± 9,9 ans / 54,9 ± 9,6 ans
Cirrhose	123 (91%)
CHC	4 (2,8%)
Ac anti M2	105 (89,7%)
CBP-HAI / CBP-CSP	4 (2,8%) / 6 (4,1%)
MELD à la TH	19,5 ± 8,6
Child-Pugh à la TH	9,2 ± 2,8
Hémorragie dig.	29 (22,8%)
Hydrothorax	22 (17,1%)
Infection ascite	22 (17,1%)
Éléments sd métabo	
0 / 1	109 (81,3%) / 21 (15,7%)
2 / 3	3 (2,2%) / 1 (0,7%)

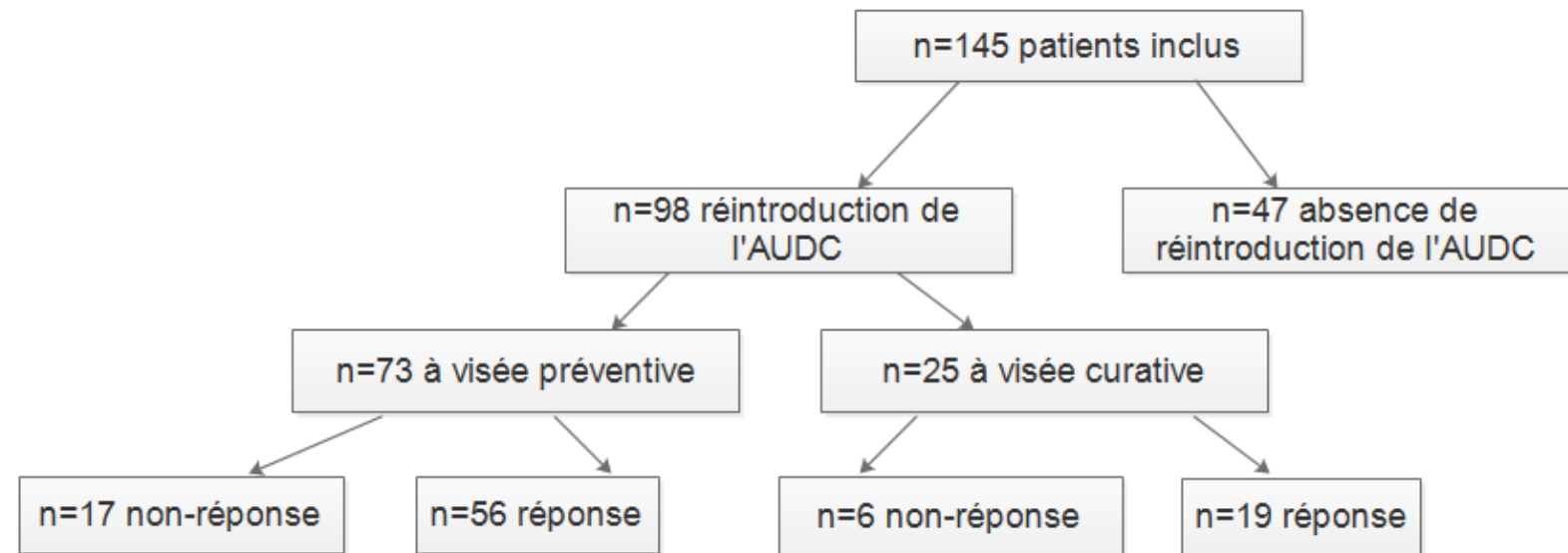
Ischémie froide	515,8 ± 164,5
Foie partagé	21 (14,9%)
Rejet aigu	44 (30,3%)
Rejet chronique	9 (6,2%)
A la sortie / 2 ans	
Tacrolimus	118 (87,4%) / 100 (84%)
Ciclosporine	15 (11,1%) / 16 (13,4%)
MMF	84 (63,2%) / 66 (55,9%)
Azathioprine	17 (12,8%) / 7 (6%)
Arrêt corticothérapie :	
Avant 1 an	47 (37%)
Avant 2 ans	74 (60,7%)

Résultats : données de survie sur l'ensemble de la cohorte

- Survie globale : 87% à 10 ans de la TH
- Survie du greffon : 82% à 10 ans de la TH
- Survie sans récurrence :



Résultats : incidence de la non-réponse



Réintroduction : 67,5% de la cohorte

- Visée préventive : délai $16,0 \pm 26,8$ mois
- Visée curative : délai $45,5 \pm 52,1$ mois

Non-réponse : 23,4% (préventive 23,2% ; curative 24%)

6 non-réponse sous AUDC à visée curative = 6 progression de la fibrose

Résultats : facteurs prédictifs de non-réponse à l'AUDC

Univariée

Facteurs	p
Âge à la TH	0,004
Prurit	0,031
Rejet aigu	0,002
Rejet chronique	0,031
Récidive hépatite auto-immune	0,012
Avant récurrence (AR) :	
Ciclosporine	0,018
Azathioprine	0,046
Absence de MMF	0,036
Poursuite corticothérapie > 1 an	0,029

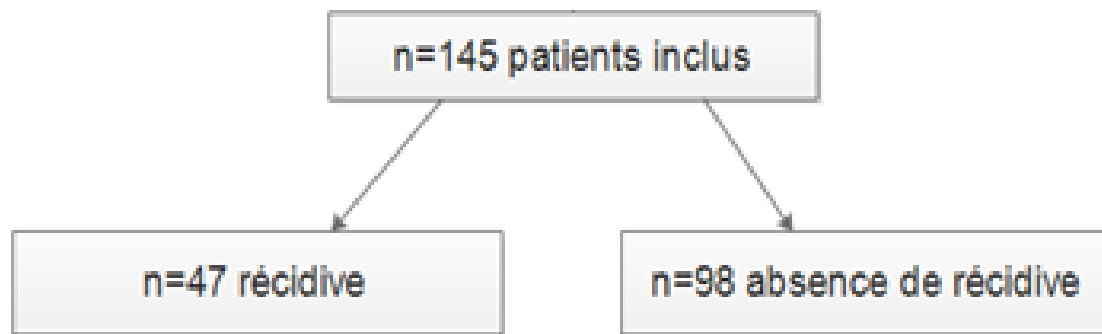
Multivariée

Facteurs	OR	IC 95%	p
Rejet aigu ou chronique	6,960	[1,85 ; 26,22]	0,0041
Âge du receveur à la TH	0,920	[0,86 ; 0,99]	0,0292
Absence de MMF à la récurrence	5,080	[1,64 ; 19,28]	0,0171

Résultats : facteurs prédictifs de non-réponse à l'AUDC

- Aucun facteur prédictif en analyse multivariée :
 - « AUDC à visée préventive »
 - « AUDC à visée curative »
- Impact de la réintroduction précoce ?
 - « réintroduction < 3 mois post TH » : aucun facteur prédictif

Résultats : récurrence et facteurs associés



Taux de récurrence : 32,6%

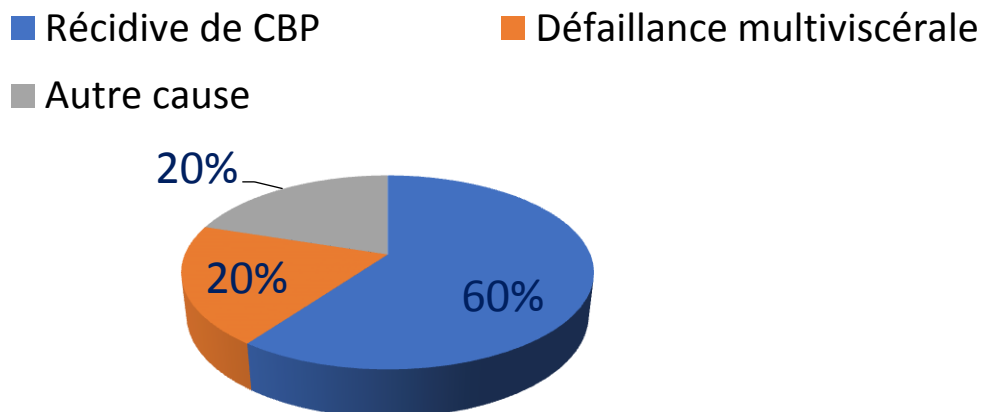
Délai de 60,1 ± 62,2 mois

Facteurs	OR	IC 95%	p
Absence d'AUDC avant récurrence	3,53	[1,07 ; 5,99]	0,0354
Absence de MMF avant récurrence	2,5	[1,03 ; 6,06]	0,0430
Age à la TH	0,95	[1 ; 0,91]	0,0495
MDRD pré TH	0,98	[1 ; 0,97]	0,0135

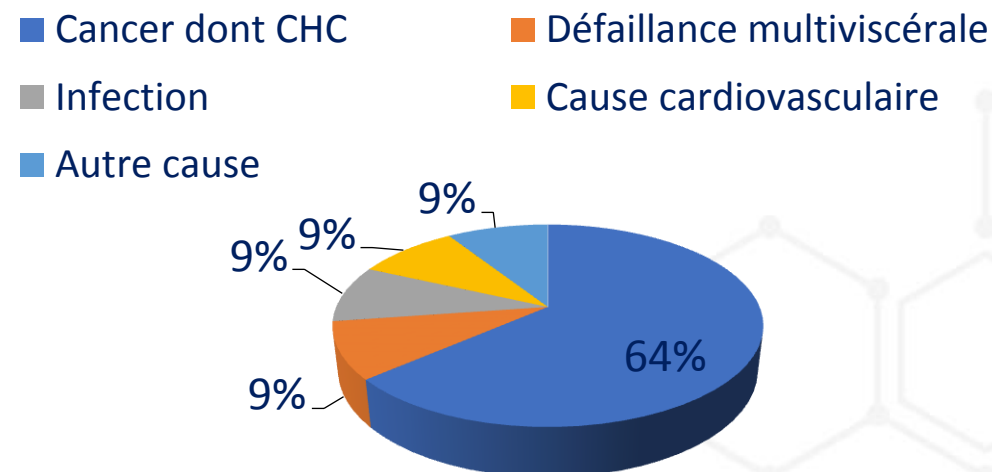
Résultats : impact de la non-réponse et causes de décès

- Aucun impact sur la survie globale ni du greffon
- Décès au cours du suivi : 17,2% (50% de cancer)

Causes de décès chez les patients non-répondeurs n=5



Causes de décès chez les patients répondeurs n=11



Résultats : re-transplantation

- 13 reTH (9%) dont 6 sous AUDC :
 - non-réponse : 4 pour récurrence, 1 pour rejet chronique
 - réponse : 1 pour complication chirurgicale

Discussion

- Premières données sur la non-réponse à l'AUDC après la TH
- Réintroduction préventive : 73% des patients sous AUDC vs 1,6% à 21%
 - Réintroduction > 50% des patients pour 5 centres

Bosch. J Hepatol 2015.
Montano-Loza. Gastroenterology 2019.
- Taux de non-réponse à l'AUDC préventif < données antérieures : 23,2% vs 32%

Jacob. Clin Transplant 2006.
- Taux de récurrence plus faible qu'attendu
 - Mais délai de suivi moins long

Bosch. J Hepatol 2015.
- Hétérogénéité des pratiques : biopsies protocolaires 2 centres/7

Discussion

- Association âge jeune du receveur et non-réponse sous AUCD préventif :
 - Retrouvé dans les études antérieures
 - Suivi et survie prolongés
- Association rejet et non-réponse sous AUCD préventif :
 - Pas de données similaires
 - Mais incidence du rejet très variable selon pratiques de biopsie
- Association absence de MMF et non-réponse sous AUCD préventif :
 - Récidive ou progression de la fibrose sous AUCD favorisée par faible IS ?

Liermann Garcia. Hepatol 2001.
Montano-Loza. Gastroenterology 2019.

Discussion

- Association récurrence-absence d'AUDC à visée préventive
- « Réintroduction à visée préventive » discutable :
 - Délais TH-réintroduction et réintroduction-biopsie
 - Sous-groupe « réintroduction AUDC avant 3 mois » : pas de facteur prédictif
 - Délai optimal pour réintroduire d'AUDC après la TH ?

Bosch. J Hepatol 2015.

Discussion

- Pas d'impact de la non-réponse sur la survie mais chez les non-répondeurs
 - Cause principale de mortalité = récidence
 - Motif principal de reTH = récidence
- Chez les patients avec récidence :
 - 14,9% de reTH ; données antérieures < 4%
 - 6,3% de décès ; données antérieures 14%
 - variabilité des pratiques de re-transplantation

Liermann Garcia. Hepatol 2001.

Charatcharoenwithaya. Liver Transplant 2007.

Manousou Liver Transplant 2010.

Bosch. J Hepatol 2015.

Conclusion

- Taux de non-réponse à l'AUDC après la TH : 23,4%
- Facteurs prédictifs de non-réponse : âge jeune du receveur à la TH ; rejet aigu ou chronique ; arrêt du MMF avant le diagnostic de récurrence
- Pas d'impact de la non-réponse sur la survie globale et du greffon

Sujet jeune avec CBP agressive et rejet

Récurrence sous AUDC ou progression de la fibrose sous AUDC

Majoration de l'immunosuppression ?

Proposition d'une deuxième ligne de traitement ?

Remerciements

- Statistiques : Valérie Cailliez
- Centres participants :
 - Paul Brousse (Villejuif) : Dr Audrey Coilly
 - Pontchaillou (Rennes) : Dr Pauline Houssel-Debry
 - Saint Eloi (Montpellier) : Dr Lucy Meunier
 - Pitié Salpêtrière (Paris) : Pr Filomena Conti
 - Edouard Herriot (Lyon) : Pr Jérôme Dumortier
 - Beaujon (Clichy) : Dr Olivier Roux
 - Croix-Rousse (Lyon) : Dr Teresa Antonini