

Transplantation hépatique pour hémochromatose

Yvon Calmus
Hôpital Saint-Antoine, Paris
Université Pierre et Marie Curie



Société médicale des Hôpitaux de Paris 2014

Indications de transplantation hépatique pour hémochromatose

Hémochromatose

Type 1	HFE	RA
Type 2A	Hémojuvéline	RA
Type 2B	Hepcidine	RA
Type 3	Tf R2	RA
Type 4	Ferroportine	DA

Cofacteurs :
alcool, syndrome dysmétabolique...

Cirrhose

Carcinome
hépatocellulaire

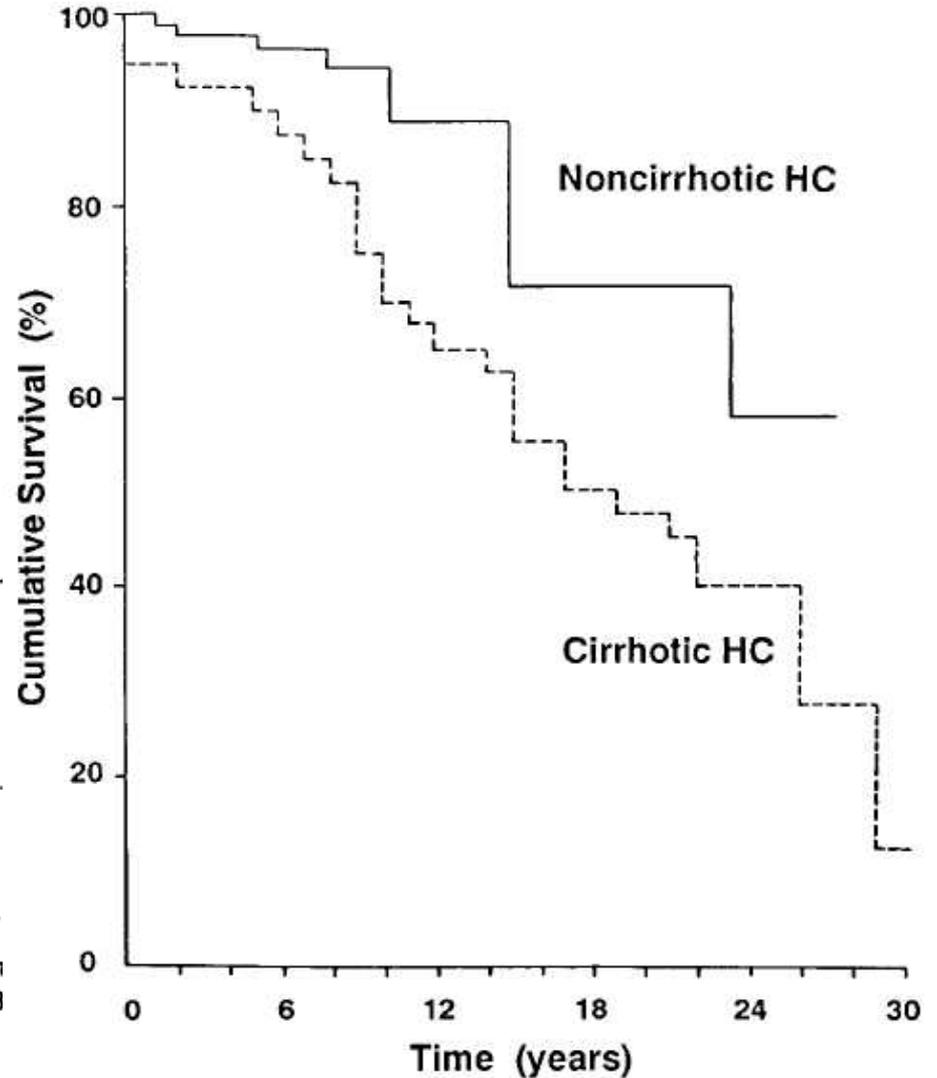
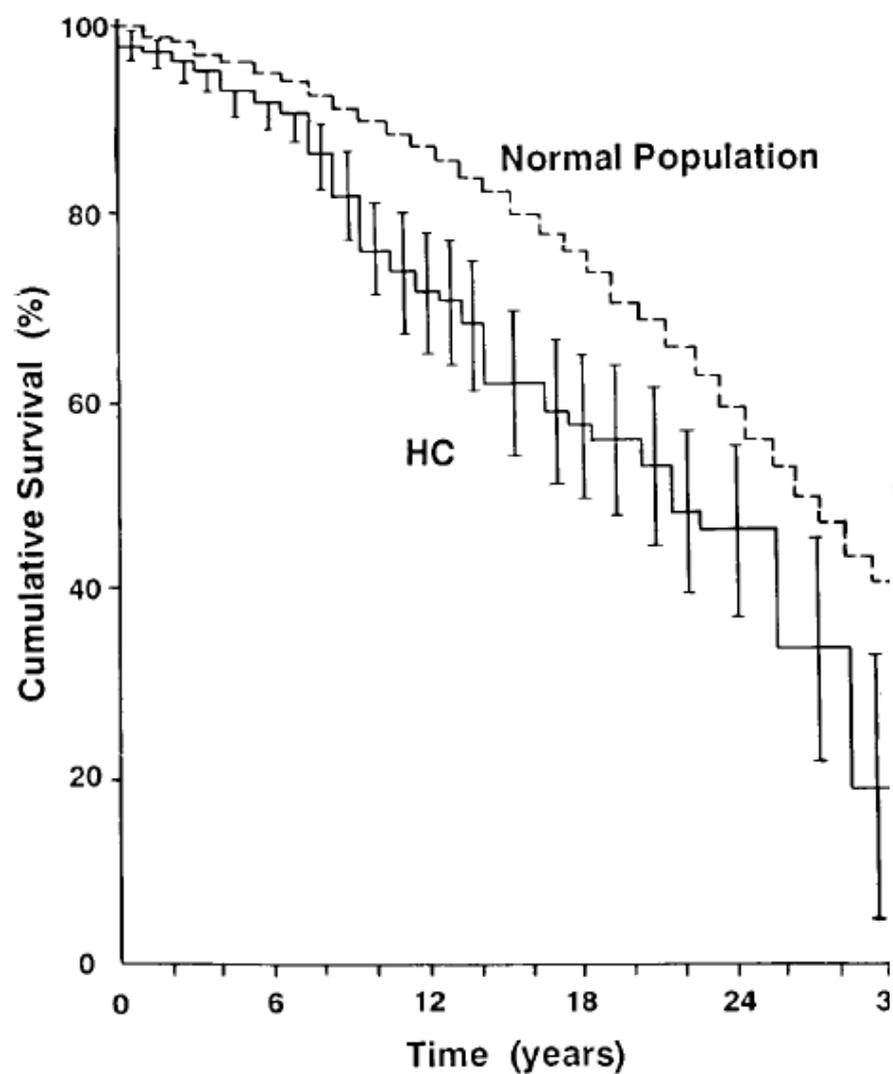
Diabète

Atteinte cardiaque :

Myocardiopathie

Troubles du rythme/conduction

Survie des patients atteints d'hémochromatose



Evolution de la fibrose après saignée

Stage of hepatic fibrosis	Mobilizable iron (g)	Liver iron (mg/g dry wt)
0	10.1 ± 0.9	11.6 ± 1.8
1	13.7 ± 1.3	13.9 ± 1.1
2	17.4 ± 1.5	16.9 ± 1.4
3	25.7 ± 1.7	22.4 ± 2.0
All patients	21.1 ± 1.1	16.1 ± 1.6

Fibrosis stage	At diagnosis (%)	After documentation of iron removal (%)
0	21/185 (11.4)	30/185 (16.2)
1	32/185 (17.3)	42/185 (22.7)
2	39/185 (21.8)	32/185 (17.3)
3	93/185 (50.2)	81/185 (43.8)
Total		

Moment du diagnostic d'hémochromatose

	<i>Année</i>	<i>n</i>	<i>Hémochromatose méconnue</i>	<i>Saignée absente ou incomplète</i>	<i>CHC</i>
<i>Yu</i>	2007	177	46 %	74 %	14 %
<i>Dar</i>	2009	22	18 %	55 %	27 %
<i>Bardou-Jacquet</i>	2013	18	5 %	33 %	89 %

Table 3. Relationship Between the Presence of Liver Cirrhosis and Symptoms in 251 Patients With Hemochromatosis at the Time of Diagnosis

	Symptoms (%)		Total
	Present	Absent	
Cirrhosis			
Present	135 (95.1)	7 (4.9)	142 (56.6)
Absent	68 (62.3)	41 (37.6)	109 (43.4)
Total	203 (80.9)	48 (19.1)	251 (100)

NOTE. $\chi^2 = 42.5$; $P < 0.7 \times 10^{-10}$.

Hémochromatose : risque de carcinome hépatocellulaire

Cause of death	Mortality ratio (observed/expected)
All causes	2.79
Neoplasms	3.29
of liver	118.75
of other sites	0.99
Diabetes mellitus	13.79
Diseases of the circulatory system	1.97
Cardiomyopathy	13.9
Myocardial infarction	1.27
Others	1.40
Diseases of the digestive system	7.2
Liver cirrhosis	10.00
Others	3.64
Trauma	2.61
Others	0.58

Effet de la surcharge en fer sur le risque de CHC

Table 3. Logistic model of risk factors for hepatocellular carcinoma

	Odds ratio	95% CI	<i>P</i> -value
Iron			0.02
None	Referent	–	
Mild	1.59	1.07, 2.38	
Excess	2.10	1.25, 3.52	
Disease category			< 0.001
Biliary	Referent	–	–
Viral	9.92	6.35, 15.5	
Alcohol	2.79	1.66, 4.69	
Autoimmune	0.28	0.04, 2.09	
Metabolic	3.34	1.69, 6.65	
Other	5.06	3.181, 8.06	

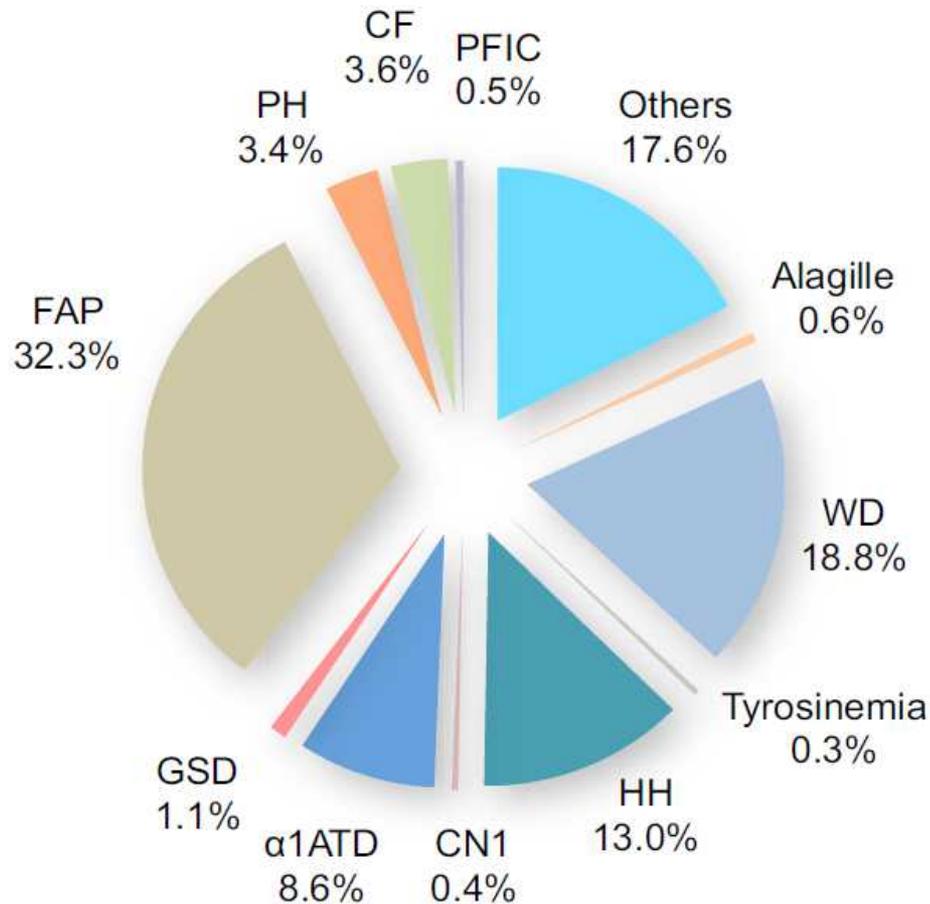
CHC au moment du diagnostic d'hémochromatose

	<i>Année</i>	<i>n</i>	<i>Hémochromatose méconnue</i>	<i>Saignée absente ou incomplète</i>	<i>CHC</i>
<i>Yu</i>	2007	177	46 %	74 %	14 %
<i>Dar</i>	2009	22	18 %	55 %	27 %
<i>Bardou-Jacquet</i>	2013	18	5 %	33 %	89 %

Activité de transplantation hépatique en France : 2011

Indication	2011		
	N	%	pmh
Cirrhose alcoolique	305	26,2	4,7
Cirrhose post-hépatite C	105	9,0	1,6
Cirrhose post-hépatite B ou B+D	28	2,4	0,4
Carcinome hépatocellulaire	281	24,1	4,3
Autre tumeur maligne	18	1,5	0,3
Autre tumeur bénigne	2	0,2	0,0
Hépatite fulminante	46	3,9	0,7
Cirrhose d'origine biliaire	21	1,8	0,3
Atrésie des voies biliaires	37	3,2	0,6
Cholangite sclérosante	29	2,5	0,4
Pathologie métabolique	51	4,4	0,8
Cirrhose auto-immune	25	2,1	0,4
Autre cirrhose	41	3,5	0,6
Autre pathologie	66	5,7	1,0
Retransplantation	109	9,3	1,7
Total	1164	100,0	17,9

Maladies monogéniques accessibles à la transplantation hépatique



ELTR-Adult series
4082 out of 73,615 OLT (5.4%)

PFIC = Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis

CF = cystic fibrosis

PH = primary hyperoxaluria

FAP = familial amyloid polyneuropathy

GSD = glycogen storage disease

CN1 = Crigle-Najjar disease

HH = hereditary hemochromatosis

WD = Wilson disease

Hémochromatose

Type 1	HFE	RA
Type 2A	Hémojuvéline	RA
Type 2B	Hepcidine	RA
Type 3	Tf R2	RA
Type 4	Ferroportine	DA



Cirrhose



Carcinome
hépatocellulaire

N < 18
(1 %)

N < 6

n = 12

Registre américain = 1,1 %

Yu, Ioannou, Gastroenterology 2007

Inscription en liste nationale d'attente de TH

« Cirrhose »

CHC TNM2

MELD = 10 x [
0,957 x log_e créatinine (mg/dl)
+ 0,378 x log_e bilirubine (mg/dl)
+ 1,12 x log_e INR
+ 0,643]

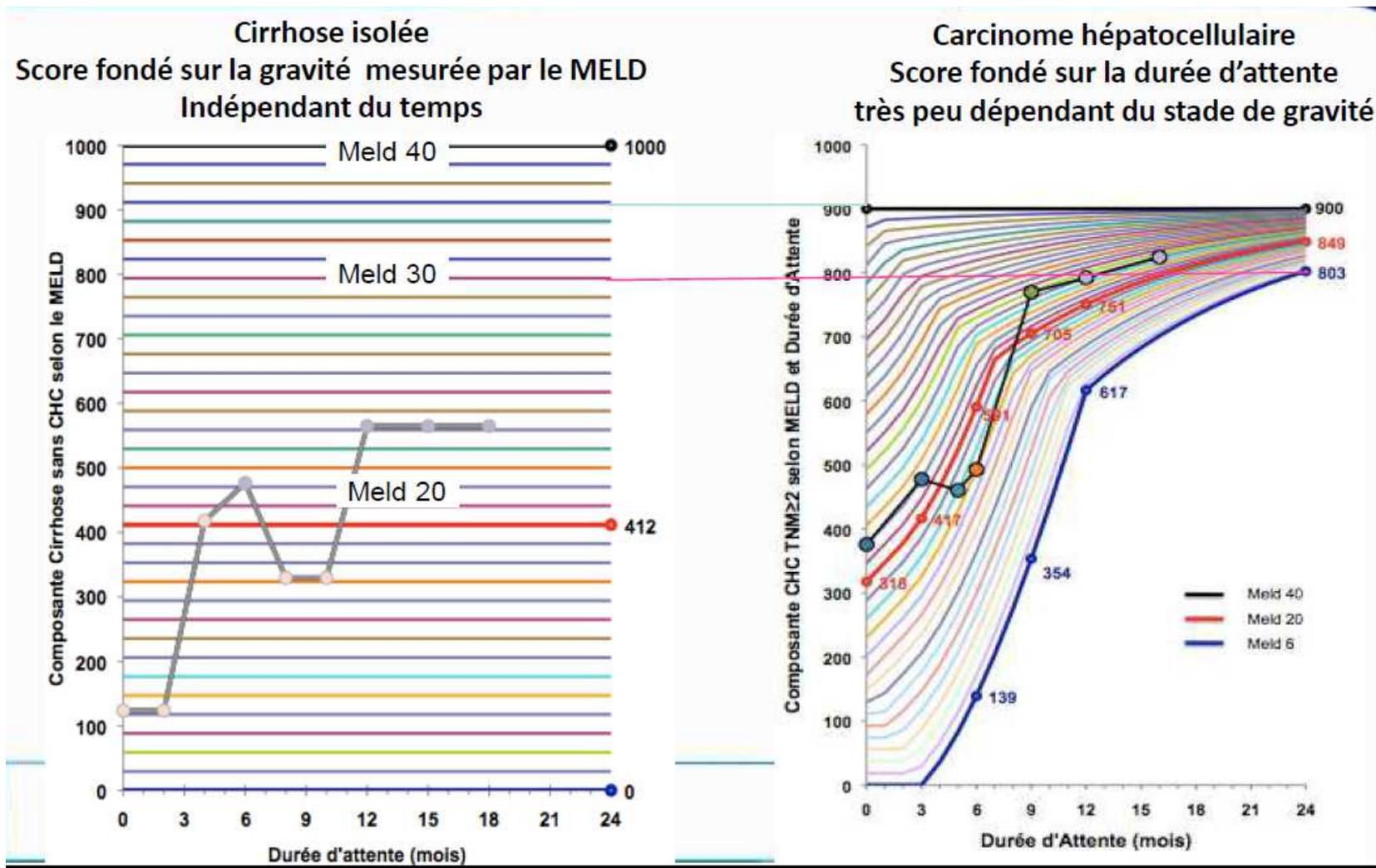
« in Milan » :

1 lésion < 5 cm

3 lésions < « cm

Score Foie V4 (2011)

Introduction d'une fonction réduisant le pouvoir discriminant du MELD
Pour permettre une compétition plus juste avec les cirrhoses graves



CHC in Milan mais à score α FP > 2

Patient porteur d'une cirrhose et d'un CHC

CHC « in Milan » :

1 lésion unique de ≤ 5 cm

3 lésions dont la principale ≤ 3 cm

Score MELD même élevé (> 20)

Mais score α FP > 2

e.g. α FP > 100 ng/mL et nodule > 3 cm

Calcul du score α FP tous les trois mois

Effondrement des points liés à la durée d'attente pour les malades avec un score α FP > 2 (Attention : si valeur manquante le score dépasse 2 +++).

Réponse :

Downstaging réduisant l' α FP
au dessous de 100

Foie « hors tour »

Paramètre	Classe	Score
Taille	≤ 3 cm	0
	3-6 cm	1
	> 6 cm	4
Nb nodules	≤ 3	0
	≥ 4	2
α FP ng/ml	≤ 100	0
]100-1000]	2
	> 1000	3

Résultats de la transplantation hépatique pour hémochromatose

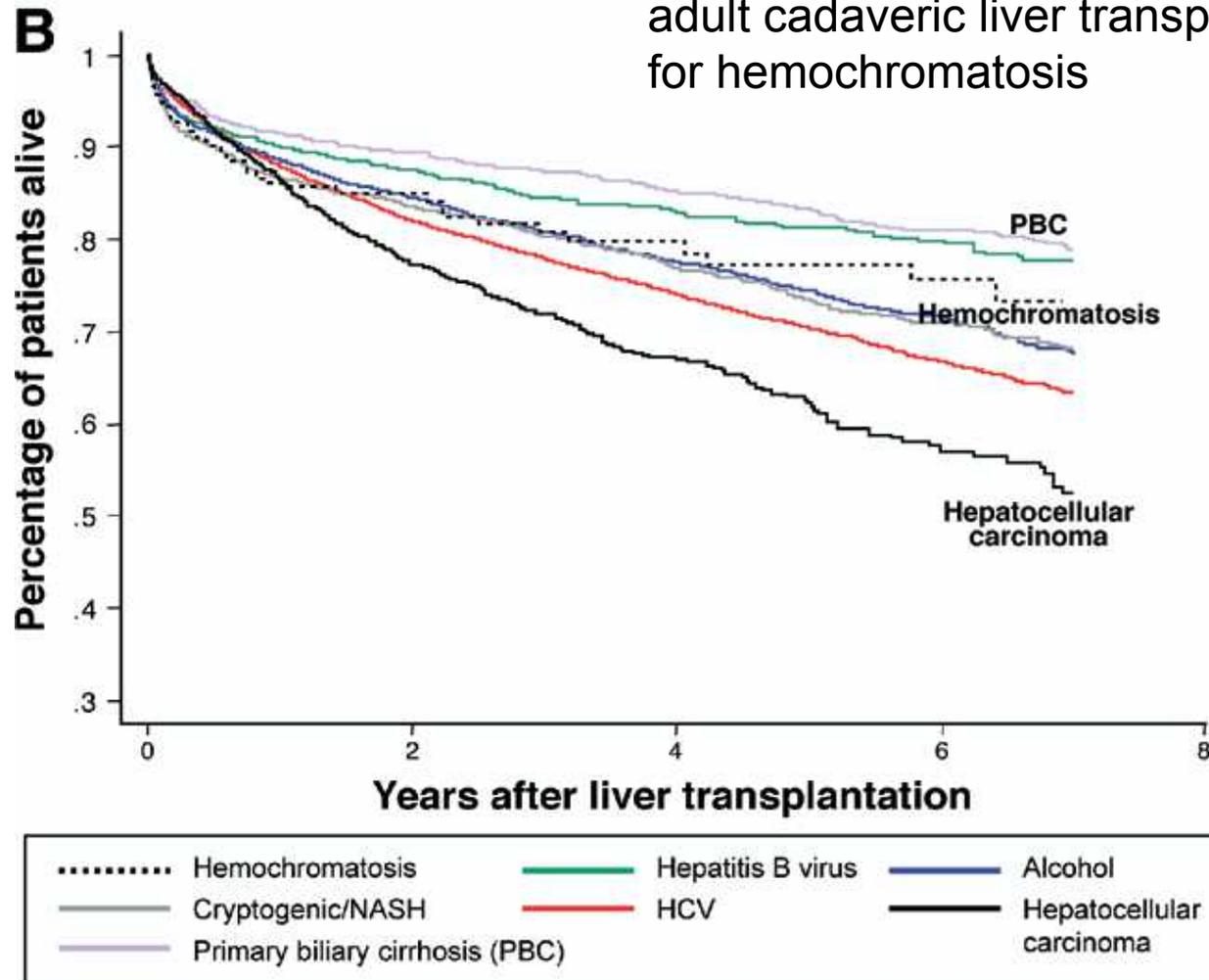
	<i>Année</i>	<i>n</i>	<i>Hémochromatose</i>		<i>Autres pathologies</i>		<i>HR</i>
			Survie 1 an	Survie 5 ans	Survie 1 an	Survie 5 ans	
<i>Yu</i>	2007	177	86,1 %	77,3 %	88,4 %	74,0 %	0,99
<i>Dar</i>	2009	22	80,7 %	74,0 %	86,3 %	78,3 %	ND
<i>Bardou-Jacquet</i>	2013	18	83,0 %	67,0 %	89,0 %	70 %	ND

Résultats de la transplantation hépatique pour hémochromatose

	Patients (n)	Hazard ratio (95% CI) for patient survival	Hazard ratio (95% CI) for graft survival	1-Year patient survival (%)	3-Year patient survival (%)	5-Year patient survival (%)
Time period 1990–1996						
No hemochromatosis	16,109	1	1	86.4	79.5	73.8
Hemochromatosis	177	1.38 (1.12–1.71)	1.27 (1.04–1.54)	79.1	71.8	64.6
Time period 1997–2006						
No hemochromatosis	33,803	1	1	88.4	80.3	74.0
Hemochromatosis	217	0.89 (0.65–1.22)	0.96 (0.74–1.25)	86.1	80.8	77.3

Résultats de la transplantation hépatique pour hémochromatose

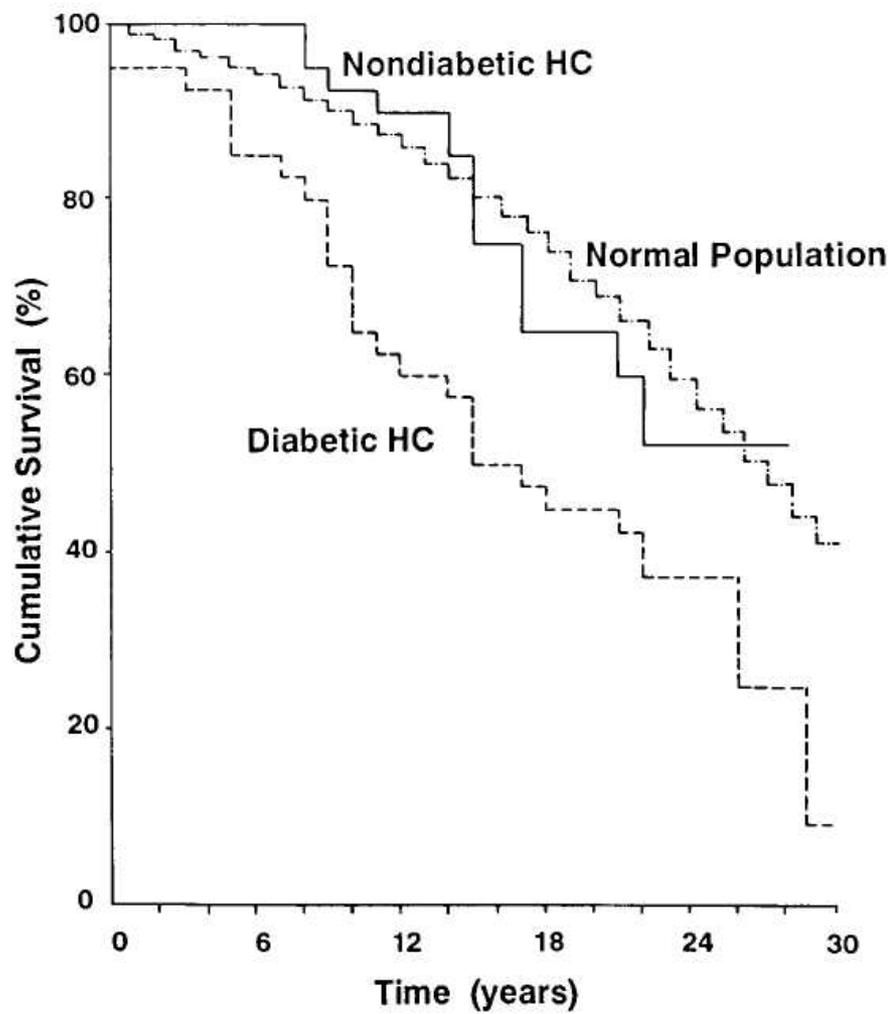
United Network for Organ Sharing, 50,306 adult cadaveric liver transplantations, 177 for hemochromatosis



Diabète chez les patients transplantés pour hémochromatose

	Patient subgroups			P value by Z test
	All patients (n = 251)	Cirrhotic (n = 142)	Noncirrhotic (n = 109)	
Iron data				
Plasma iron ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	221 \pm 5	231 \pm 7	208 \pm 8	≤ 0.05
Transferrin saturation (%)	90 \pm 1	94 \pm 2	85 \pm 3	≤ 0.05
Serum ferritin (ng/mL) ^a	2817 \pm 201	3383 \pm 258	2079 \pm 276	≤ 0.01
Grade of iron staining ^b	3.39 \pm 0.02	3.62 \pm 0.03	3.08 \pm 0.03	≤ 0.01
	Percent of all patients	Percent of patient subgroups		
Glucose metabolism				
Glucose tolerance test ^c				
Normal (n = 98) ^e	39 (98)	20 (28)	73 (80)	≤ 0.001
Abnormal (n = 33) ^e	13 (33)	13 (18)	14 (15)	NS
Diabetes mellitus (n = 120) ^d	48 (120)	72 (102)	17 (18)	≤ 0.001
Non-insulin dependent (n = 51) ^e	20 (51)	28 (39)	11 (12)	≤ 0.01
Insulin dependent (n = 69) ^e	27 (69)	44 (63)	6 (6)	≤ 0.001
Liver function				
Elevated serum aminotransferase levels ^e	60 (150)	68 (96)	49 (54)	≤ 0.05
Abnormal serum albumin or prothrombin time ^e	17 (43)	30 (42)	1 (1)	≤ 0.001

Effet du diabète sur la survie des patients atteints d'hémochromatose



Effet de la saignée sur le diabète

	Percent at time of diagnosis	Percent after depletion or iron ^a		
		Improved	Unchanged	Worsened
Weakness or lethargy				
Present	80 (146)	55 (77)	40 (59)	6 (9)
Absent	20 (37)	—	86 (32)	14 (5)
Abdominal pain				
Present	56 (102)	68 (70)	29 (30)	1 (2)
Absent	44 (81)	—	98 (79)	2 (2)
Arthralgia				
Present	45 (82)	30 (25)	50 (41)	20 (16)
Absent	55 (101)	—	86 (87)	14 (14)
Elevated aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase levels				
Present	81 (148)	73 (108)	25 (37)	2 (3)
Absent	19 (35)	—	94 (33)	6 (2)
Pigmentation				
Present	68 (124)	68 (84)	32 (40)	0 (0)
Absent	32 (59)	—	100 (59)	0 (0)
Loss of potency (163 men)				
Present	40 (65)	19 (12)	69 (45)	12 (8)
Absent	60 (98)	—	86 (84)	14 (14)
Electrocardiographic changes				
Present	35 (64)	34 (22)	61 (39)	5 (3)
Absent	65 (119)	—	98 (117)	2 (2)
Diabetes mellitus (n = 81)	44 (81)	41 (33)	53 (43)	6 (5)
Insulin dependent	25 (46)	41 (19) ^b	50 (23)	10 (4)
Non-insulin dependent	19 (35)	40 (14)	57 (20)	3 (1)
Glucose tolerance (n = 101)	56 (101)	10 (10)	87 (88)	3 (3)
Impaired	15 (27)	37 (10)	56 (15)	7 (2)
Normal	40 (74)	—	99 (73)	1 (1)

Effet de la surcharge en fer sur le risque cardiovasculaire

TABLE 1. Clinical history

Case number	Age/sex	<i>HFE</i> sequencing C282Y/H63D	Cause of cirrhosis	Postoperative symptom interval (mo)	Postoperative cardiac outcome	Final outcome
1	46 M	WT/WT	Hepatitis C, alcohol	3	LVEF=30–35%	Death due to cardiac failure, sepsis
2	52 F	WT/WT	Cryptogenic	5	LVEF<20%	Cardiac transplant
3	51 M	WT/WT	Alcohol	0.25	Congestive heart failure	Death due to cardiac failure, sepsis
4	62 F	WT/WT	Cryptogenic	3	Congestive heart failure	Resolved congestive heart failure
5	55 M	WT/WT	Hepatitis C	1	Congestive heart failure	Death due to cardiac failure, sepsis
6	53 M	WT/WT	Cryptogenic	^a	Congestive heart failure	Cardiac transplant
7	47 M	WT/WT by report	Hepatitis C, alcohol	3	Congestive heart failure	Death due to cardiac failure

Effet de la surcharge en fer sur le risque cardiovasculaire

- Cardiovascular magnetic resonance (CMR) used to measure myocardial iron and left ventricular (LV) ejection fraction (EF).
- **Myocardial siderosis** was present in 6/18 (**33%**) of patients with presenting **ferritin >1000 $\mu\text{g/L}$** at diagnosis but in 0/13 in patients with ferritin <1000 $\mu\text{g/L}$ ($p = 0.028$)
- In 31 patients (genetically confirmed HFE-HC), 6 (19%) had myocardial siderosis ($T2^* < 20\text{ ms}$). Of these, 5 (**83%**) had **heart failure and reduced LVEF which was correlated to the severity of siderosis** ($R^2 = 0.57$, $p = 0.049$)
- Two patients had marked improvements in $T2^*$ and LVEF **following venesection**
- 4 patients had low LVEF from other identifiable causes without myocardial siderosis.

Transplantation combinée cardiaque et hépatique pour maladies métaboliques

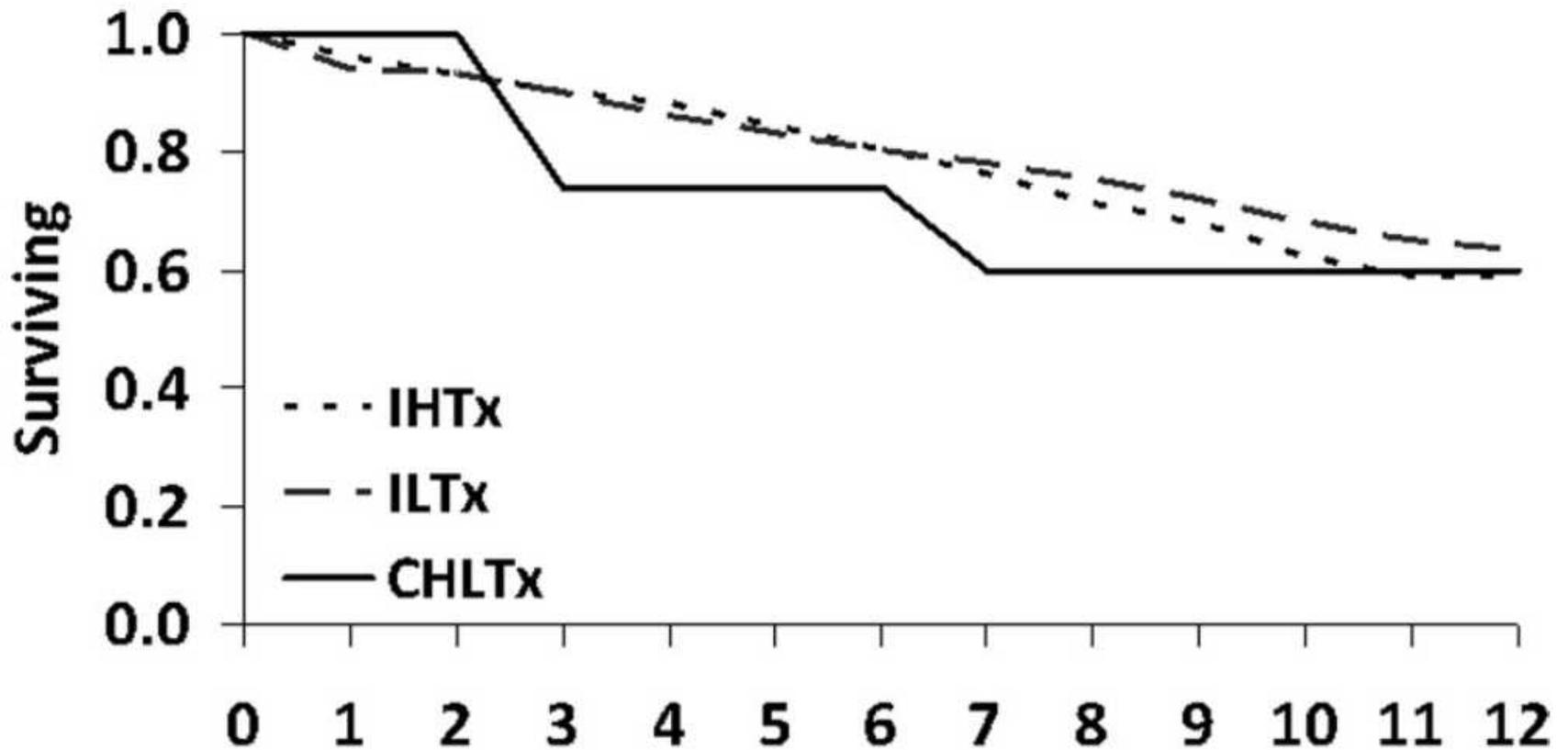


Table 4. Frequency of Clinical Features at the Time of Diagnosis in All Patients With Hemochromatosis and in the Subgroups of Cirrhotic and Noncirrhotic Patients

	Percent of all patients (n = 251)	Percent of patient subgroup		P value by Z test
		Cirrhotic (n = 142)	Noncirrhotic (n = 109)	
Symptoms				
Weakness, lethargy	82 (205)	88 (125)	73 (80)	≤0.05
Abdominal pain	56 (140)	68 (97)	39 (43)	≤0.01
Arthralgia	44 (111)	44 (62)	45 (49)	NS
Loss of potency	36 (81/224)	43 (55/127)	27 (26/97)	≤0.05
Amenorrhea	15 (4/27)	13 (2/15)	17 (2/12)	NS
Dyspnea on exertion	12 (31)	14 (20)	10 (11)	NS
Neurological symptoms ^a	4 (11)	6 (9)	2 (2)	NS
Physical findings				
Hepatomegaly	81 (203)	89 (127)	70 (76)	≤0.01
Pigmentation	72 (181)	75 (106)	69 (75)	NS
Loss of body hair	16 (39)	23 (33)	6 (6)	≤0.05
Splenomegaly	10 (26)	17 (24)	2 (2)	≤0.05
Peripheral edema	9 (23)	13 (18)	5 (5)	≤0.05
Jaundice	8 (19)	13 (18)	1 (1)	≤0.01
Gynecomastia	7 (15/224)	8 (10/127)	5 (5/97)	NS
Ascites	5 (13)	9 (13)	0 (0)	≤0.01
Other findings				
Electrocardiographic changes	35 (88)	46 (65)	21 (23)	≤0.01
Esophageal varices	12 (29)	20 (29)	0 (0)	≤0.001
Ethanol consumption				
<10 g/day	45 (114)	48 (68)	42 (46)	NS
10–60 g/day	44 (111)	42 (59)	48 (52)	NS
>60 g/day	11 (26)	13 (18)	7 (8)	NS

NOTE. Values given as percent of the corresponding subgroup; the raw number of patients is given in parentheses after the percentage value. NS, not significant.

^aDisorientation (n = 3), depression (n = 3), marked lethargy (n = 2), Parkinsonoid symptoms (n = 2), and hearing loss (n = 1).

Trouble du rythme au cours de l'hémochromatose

Groups	Controls n=19	Group A n=22	Group B n=20
Age	48±9	48±11	52±9
<i>Ventricular ectopy:</i>			
Total beats [#]	20±49 [1,5]	284±814 [2,35]	39±80 [4,16]
Ectopy rate (beats per hour) [#]	0.41±1.02 [0.02,0.70]	5.93±16.92 [0.05, 0.85]	0.83±1.70 [0.09,0.32]
Single [#]	20±49 [1,5]	281±813 [2,35]	38±80 [2,17]
Nonsustained ventricular tachycardia	0	1	1
Sustained ventricular tachycardia	0	0	0
<i>Supraventricular ectopy:</i>			
Total beats [#]	70±174 [11,36]	50±95 [7,50]	415±1248 ^{†§} [44,76]
Ectopy rate (beats per hour) [#]	1.45±3.48 [0.23,0.70]	1.06±1.97 [0.15,1.05]	11.11±29.93 ^{†§} [0.96,2.01]
Single [#]	73±171 [10,28]	44±90 [7,47]	140±432 [36,61]
Nonsustained supraventricular tachycardia	3	3	6
Sustained supraventricular tachycardia	0	0	0
<i>Sinus node block</i>	0	0	0
1 st degree AV block	0	1	2
More than 1 st degree AV block	0	0	0

Décès après transplantation hépatique pour hémochromatose

Cause of death	1990–1996		1997–2006	
	Hemochromatosis, n (%)	No hemochromatosis, n (%)	Hemochromatosis, n (%)	No hemochromatosis, n (%)
Cardiovascular	23 (27)	922 (15)	6 (15)	864 (13)
Graft failure	4 (5)	843 (13)	3 (8)	981 (15)
Infection	18 (21)	1213 (19)	11 (28)	1142 (17)
Malignancy	11 (13)	886 (14)	3 (8)	777 (12)
Multiple organ system failure	5 (6)	424 (7)	2 (5)	663 (10)
Other	25 (29)	2,023 (32)	14 (36)	2299 (34)
Total	86 (100)	6311 (100)	39 (100)	6726 (100)

Evolution de la surcharge en fer après transplantation hépatique pour hémochromatose

5 TH pour hémochromatose

Evaluation à 8 ans, en moyenne

Histologie : pas de sidérose, BHC normal, Bilan du fer normal

Bralet MP, Hepatology 2004

Evaluation de la surcharge en fer (60 ± 35 mois)			
	Avant TH	Après TH	p
% saturation Transferrine	68 ± 30 %	28 ± 8,5 %	0,021
Hepcidine	1,61 ± 3,6 nmol/L	13,2 ± 8,1 nmol/L	0,006
	(N 4 -30)		
Concentration hépatique de fer (IRM)		Normale : 9/11 Modérément élevée : 1/11 Elevée 1/11 (sphérocytose héréditaire)	

Transplantation de greffons issus de porteurs de mutations HFE

	<i>Année</i>	<i>Donneur</i>	<i>Receveur</i>	<i>Cause de la TH</i>	<i>Sidérose hépatique</i>	
<i>Crawford</i>	2004	C282Y +/+	C282Y -/-	Hep. fulm.	2/3	3ans
		C282Y +/+	C282Y +/-	Wilson	2/3	2ans
<i>Ismail</i>	2009	C282Y +/+	H63D +/-	B,C,alcool	2/3	2ans
<i>Dwyer</i>	2011	C282Y +/+	C282Y -/-	Hep. fulm	4 (fibrose 2/6)	2ans
<i>Wigg</i>	2003	C282Y +/-	HFE R6S +/-	C alc	4	5 ans

Conclusions

- 1. L'hémochromatose est une indication rare de TH : 1% en France et aux USA
- 2. La TH est actuellement plus souvent réalisée pour CHC que pour cirrhose
- 3. La saignée est utile, même à un stade avancé de la maladies : effet bénéfique sur la fibrose, le diabète, le coeur
- 4. Le bilan pré-TH doit comporter une échographie cardiaque/dobutamine – l'étude de la conduction non nécessaire
- 5. Les résultats de la TH pour hémochromatose sont similaires à ceux des autres indications de cirrhose ou de CHC
- 6. L'hémochromatose ne récidive pas après TH : le foie joue le rôle principal dans la surcharge en fer