

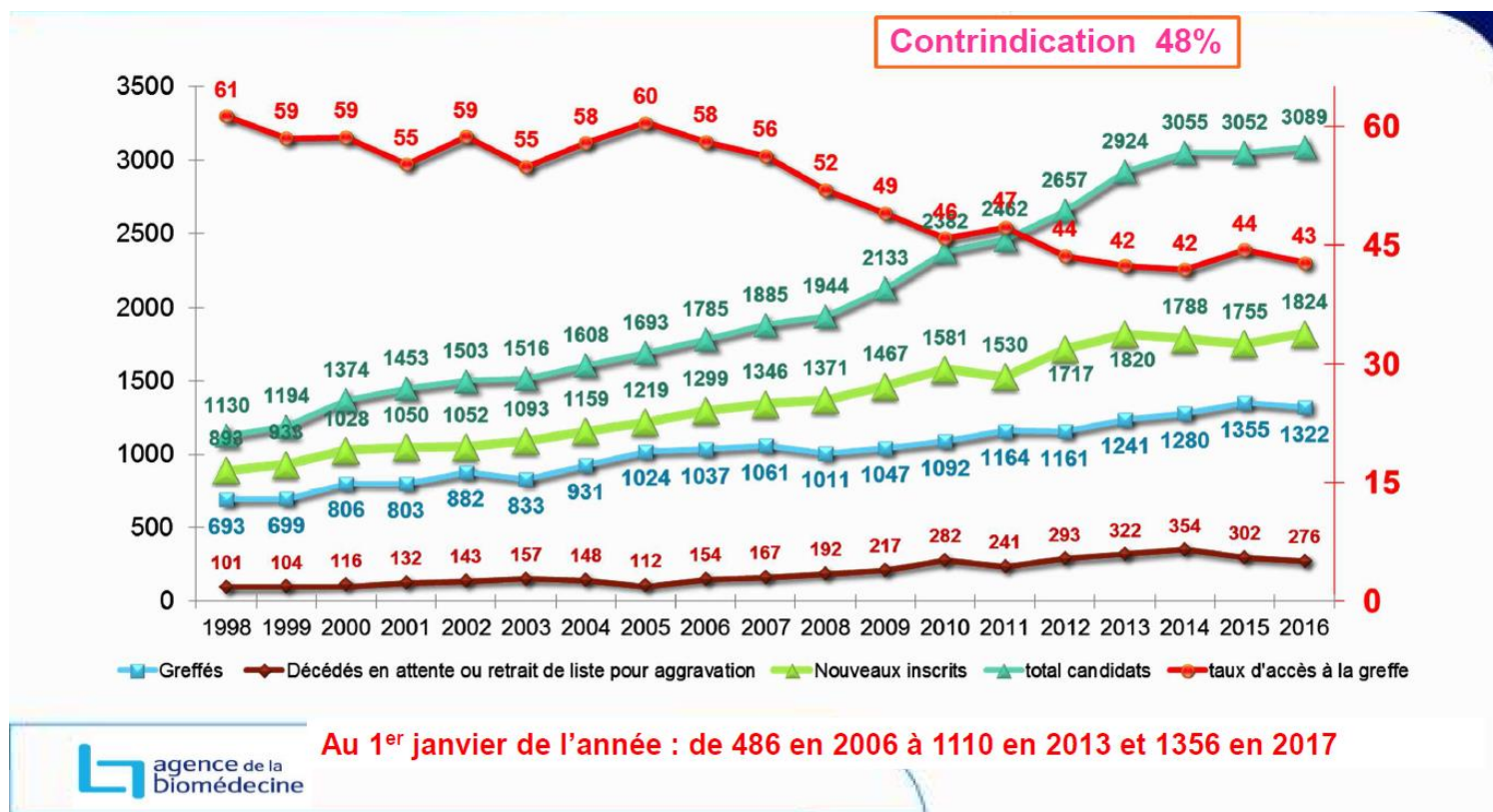
GRAND ÂGE ET PRÉLÈVEMENT TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Dr Caroline Jézéquel
Service Maladie du Foie CHU Rennes
10/11/2017

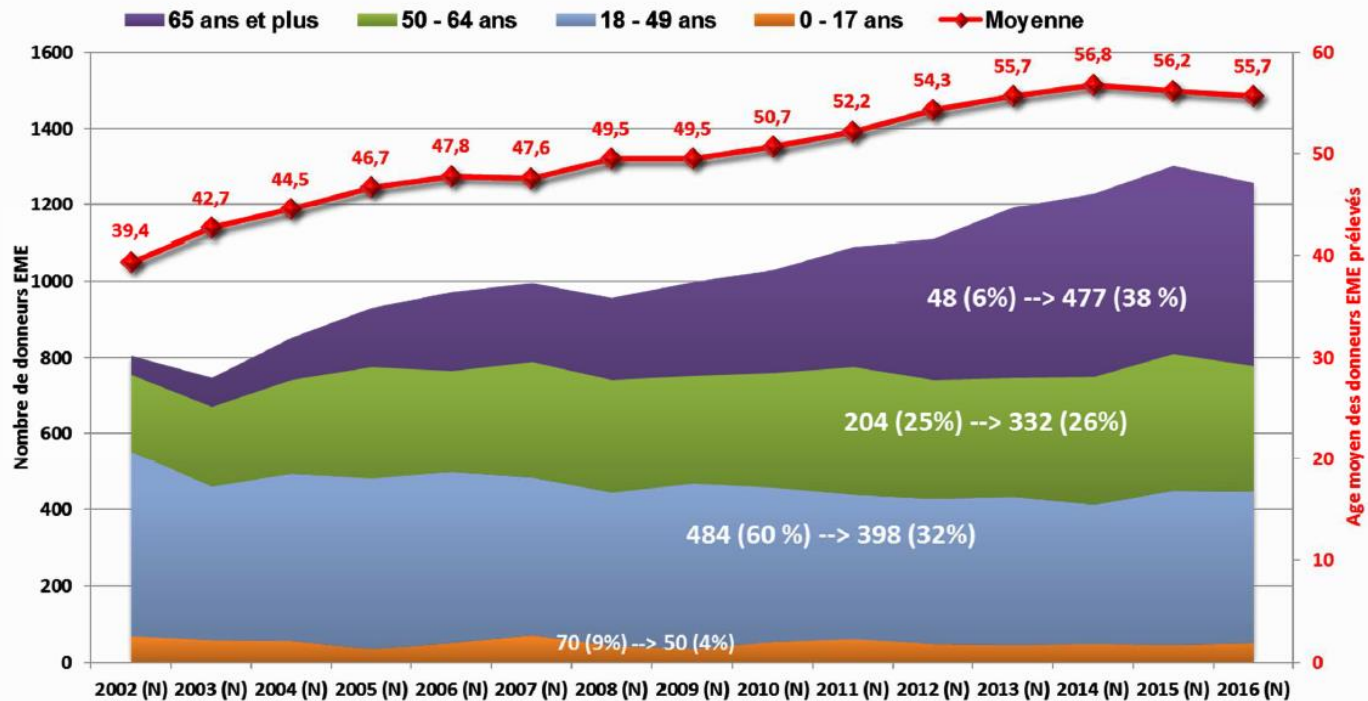


Introduction

Contexte de pénurie de greffons



Augmentation des donneurs > 65ans



Problématiques

- Quels sont les risques liés aux greffons âgés ?
- Y a-t-il un âge limite pour être donneur ?
- Comment améliorer les résultats post-greffe avec donneurs âgés ?
- Y a-t-il une sélection des receveurs ?

Greffons « marginaux » ou « à critères élargis »

- Greffons à risque + élevé de non-fonction primaire, dysfonction, reTH, décès.
- Définition difficile
- Critères :
 - Age du donneur
 - Stéatose
 - Ischémie froide prolongée
 - Hospitalisation prolongée en USI
 - Instabilité hémodynamique
 - Anomalie du bilan hépatique
 - Hypernatrémie
 - ACR
 - Cause non traumatique

Donor parameter	RR	95% CI	p-Value
Age			
<40	1.00		
40–49	1.17	1.08–1.26	0.0002
50–59	1.32	1.21–1.43	<0.0001
60–69	1.53	1.39–1.68	<0.0001
>70	1.65	1.46–1.87	<0.0001
African-American race (vs White)	1.19	1.10–1.29	<0.0001
Donor height (per 10 cm decrease)	1.07	1.04–1.09	<0.0001
COD = CVA	1.16	1.08–1.24	<0.0001
COD = Other†	1.20	1.03–1.40	0.018
DCD	1.51	1.19–1.91	0.0006
Partial/Split	1.52	1.27 – 1.83	<0.0001

Feng et al, Am J Transpl 2006

Silberhumer et al, Transplant Int 2013

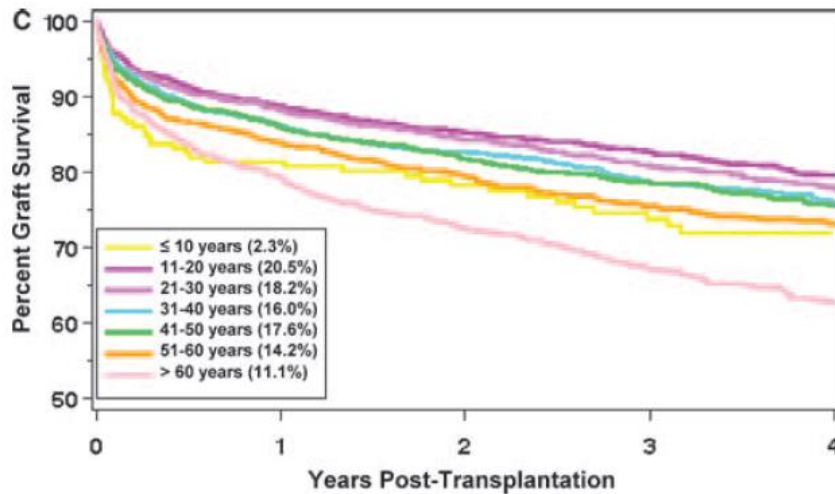
Conséquences de l'âge sur la fonction hépatique

- Vieillesse hépatique :
 - Altération de la fonction synthèse, métabolisme, sécrétion biliaire
 - Diminution capacité régénération
 - Pathologie vasculaire

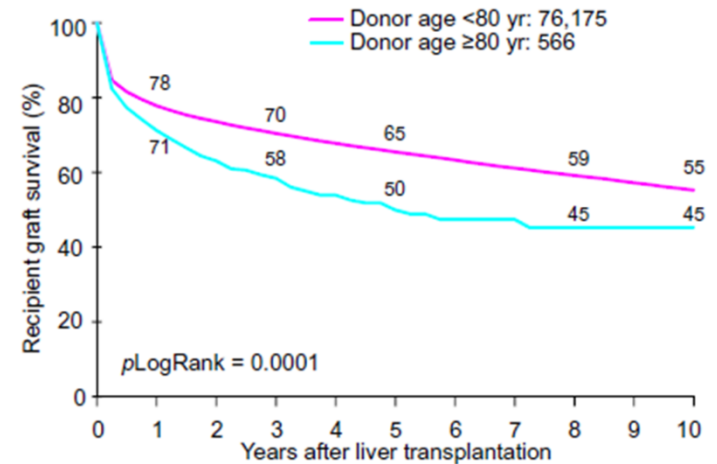
→ pas de traduction clinique
- Augmentation des comorbidités : HTA, diabète ,
dyslipidémie
 - Stéatose
 - Décès de cause vasculaire cérébrale

Survie du greffon

- Diminution de la survie du greffon avec l'âge de donneur



Lake et al, AM J Transplant 2005



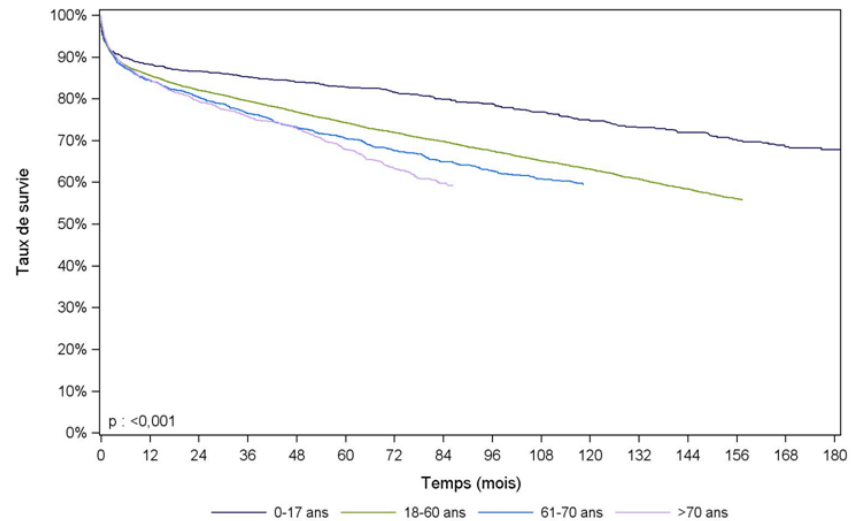
Adam et al, J Hepatol 2012

Survie du patient

- Impact de l'âge de donneur sur la survie du patient

	3-month mortality*		12-month mortality*	
	Estimate	Odds ratio (95% CI)	Estimate	Odds ratio (95% CI)
Intercept†	..	-3.38	..	-2.94
Year of transplant				
1988-1991	0.62	1.86 (1.60-2.16)	0.61	1.84 (1.60-2.11)
1992-1995	0.22	1.25 (1.10-1.41)	0.23	1.26 (1.12-1.42)
1996-1999	0.08	1.08 (0.97-1.21)	0.00	1.00 (0.90-1.12)
2000-2003	Reference			
Cause of liver failure				
Acute liver failure	0.48	1.61 (1.34-1.93)	0.27	1.30 (1.09-1.56)
Hepatocellular carcinoma	-0.29	0.75 (0.63-0.88)	0.09	1.09 (0.95-1.25)
Alcoholic cirrhosis	-0.26	0.77 (0.68-0.88)	-0.33	0.72 (0.64-0.81)
HCV cirrhosis	-0.20	0.82 (0.71-0.94)	-0.09	0.91 (0.81-1.03)
Primary biliary cirrhosis	-0.52	0.59 (0.49-0.71)	-0.57	0.56 (0.48-0.67)
Other	Reference			
Age of donor (years)				
≤40	-0.21	0.81 (0.74-0.89)	-0.27	0.76 (0.70-0.83)
41-60	Reference			
>60	0.15	1.16 (0.99-1.36)	0.19	1.21 (1.06-1.37)

Survie du receveur après greffe hépatique selon l'âge du donneur (1993-2014)



Complications biliaires

- Augmentation des lésions biliaires > 25%

Table 7: Biliary complications according to donor age categories

	Global (n = 842)	<60 years (n = 348)	60–69 years (n = 176)	70–79 years (n = 233)	≥80 years (n = 85)	p
Fistula, n (%)	16 (1.9%)	9 (2.6%)	1 (0.6%)	5 (2.1%)	1 (1.2%)	0.786
Post-OLT	3 (0.4%)	2 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.4%)	0 (0%)	
Post-T-tube removal	13 (1.5%)	7 (2%)	1 (0.6%)	4 (1.7%)	1 (1.2)	
Ischemic type biliary lesion (ITBL), n (%)	45 (5.3%)	9 (2.6%)	9 (5.1%)	15 (6.4%)	12 (14.1%)	<0.001
Anastomotic stricture, n (%)	45 (5.3%)	15 (4.3%)	14 (8%)	13 (5.6%)	3 (3.5%)	0.298
Stones alone, n (%)	16 (1.9%)	4 (1.1%)	3 (1.7%)	4 (1.7%)	5 (5.9%)	0.039
Total, n (%)	122 (14.5%)	37 (10.6%)	27 (15.3%)	37 (15.9%)	21 (24.7%)	<0.001

Ghinolfi et al, Am J Transplant 2014

Results

	D75 group	D20-49 group	P	RR/HR	95% CI
Follow-up, mo	30.5 (0.5-86)	41.6 (0.1-124)	0.001 ^a		
CIT, min	469 (227-900)	510 (183-960)	0.55 ^b		0–43.4
Transfusion perioperatively	Units of SAG	6 (0-40)	0.72 ^a		
ICU stay, d	1 (1-52)	1 (1-15)	0.59 ^a		
Acute rejection ^c	Steroid-sensitive	16 (29.6%)	0.11 ^d	1.50	0.90–2.49
	Steroid-resistant	4 (7.4%)	0.70 ^d	1.33	0.31–5.68
Need for retransplantation	2 (3.7%)	1 (1.9%)	0.56 ^d	2.00	0.19–21.4
Patient survival (KM)	1 y	87.4%			
	3 y	81.1%	0.89 ^e	0.94 ^a	0.41–2.15
	5 y	71.4%			
Graft survival (KM)	1 y	87.4%			
	3 y	81.1%	0.79 ^e	1.11 ^a	0.51–2.45
	5 y	67.0%			
Complications	Vascular	5 (9.3%)	0.73 ^d	0.80	0.23–2.82
	Biliary	7 (13%)	0.03 ^a	2.29	1.02–5.11

Table 2. Results and Clinical Outcomes

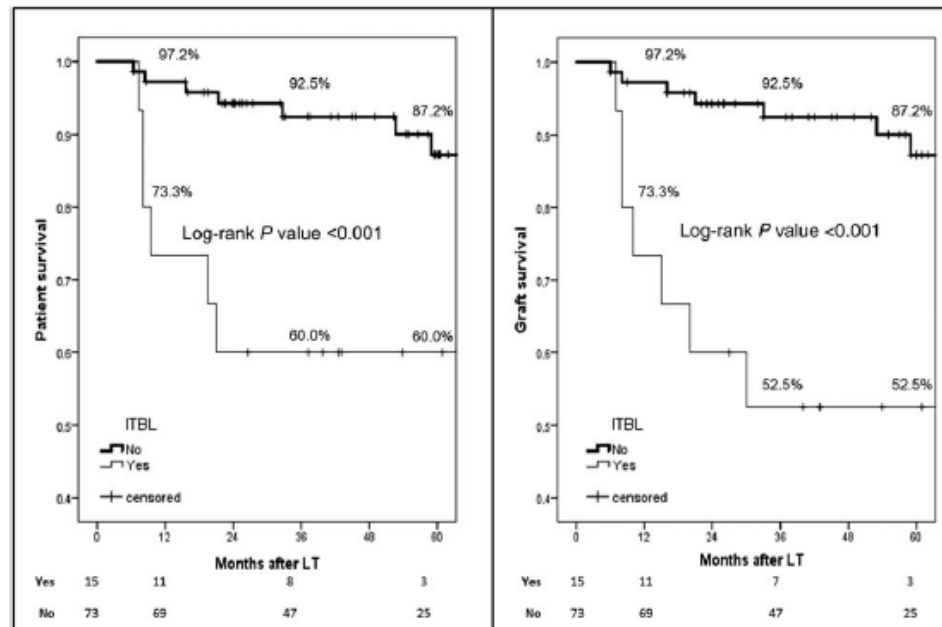
	Donor < 75 y	Donor > 75 y	P
Operative time (min)	291 ± 76	340 ± 83	.014
Cold ischemia time (min)	226 ± 117	222 ± 77	.89
Warm ischemia time (min)	90 ± 40	84 ± 45	.7
Transfusion			
Red blood cells	4.2 ± 2.4	5.7 ± 4.2	.2
Plasma	5.9 ± 3.8	7.3 ± 4.8	.2
Cryoprecipitate	5.7 ± 3.1	6 ± 3.5	.82
Platelets	6.4 ± 5.3	5.2 ± 4.4	.37
ICU stay (d)	6.33 ± 0.17	7.75 ± 10.1	.49
Hospital stay (d)	34.2 ± 21.4	37.3 ± 17.2	.5
Mean survival (mo)	78.5 ± 4.3	68 ± 9.3	.28
1-year survival	117 (83%)	19 (78%)	
5-year survival	97 (69%)	15 (63%)	
Graft dysfunction	9 (5.8%)	5 (20.8%)	.027
Hepatic artery thrombosis	12 (8%)	4 (16.7%)	.16
Biliary complications			
Biliary leak	27 (18%)	8 (33.3%)	.039
Biliary stenosis	8 (6%)	2 (8.3%)	.013
Reintervention	26 (16.7%)	10 (41.7%)	
Retrasplantation	6 (3.6%)	1 (4.2%)	
Arterial complications	5 (2.9%)	3 (12.5%)	
Biliary complications	9 (5.8%)	5 (20.8%)	
Others	7 (4.4%)	1 (4.2%)	
Rejection	23 (15.3%)	3 (12.5%)	.50
Infections	61 (43%)	8 (37%)	.56

Sampedro et al, Transplant Proc 2011

Thorsen et al, Transplantation 2015

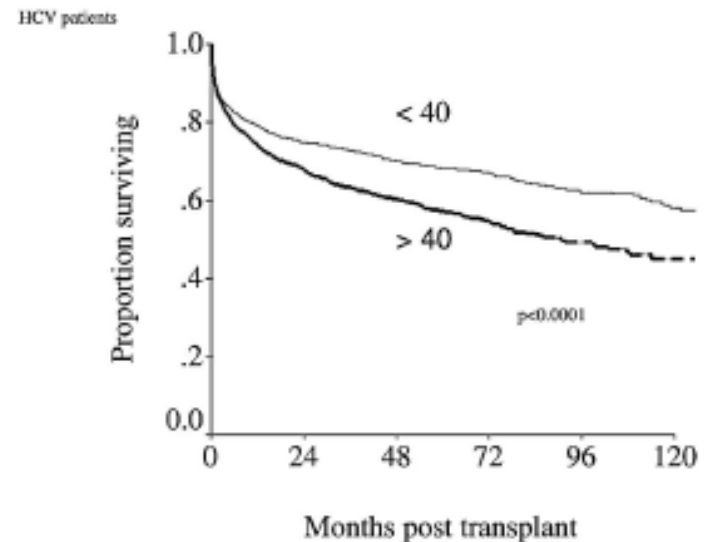
Complications biliaires

- Diminution des réserves hépatiques et capacité de régénération
- Greffon plus susceptible aux lésions ischémiques petites biliaires distales



Récidive virale C

- Age donneur est un facteur indépendamment associé à :
 - Sévérité de la récidive (hépatite fibrosante et cholestatique)
 - Progression de la fibrose
 - Diminution survie greffon et patient



Non fonction primaire du greffon

- Augmentation de la non fonction primaire du greffon et du retard de reprise de fonction

Table 2. Results and Clinical Outcomes

	Donor < 75 y	Donor > 75 y	P
Operative time (min)	291 ± 76	340 ± 83	.014
Cold ischemia time (min)	226 ± 117	222 ± 77	.89
Warm ischemia time (min)	90 ± 40	84 ± 45	.7
Transfusion			
Red blood cells	4.2 ± 2.4	5.7 ± 4.2	.2
Plasma	5.9 ± 3.8	7.3 ± 4.8	.2
Cryoprecipitate	5.7 ± 3.1	6 ± 3.5	.82
Platelets	6.4 ± 5.3	5.2 ± 4.4	.37
ICU stay (d)	6.33 ± 0.17	7.75 ± 10.1	.49
Hospital stay (d)	34.2 ± 21.4	37.3 ± 17.2	.5
Mean survival (mo)	78.5 ± 4.3	68 ± 9.3	.28
1-year survival	117 (83%)	19 (78%)	
5-year survival	97 (69%)	15 (63%)	
Graft disfunction	9 (5.8%)	5 (20.8%)	.027
Hepatic artery thrombosis	12 (8%)	4 (16.7%)	.16
Biliary complications			
Biliary leak	27 (18%)	8 (33.3%)	.039
Biliary stenosis	8 (6%)	2 (8.3%)	.013
Reintervention			
Retransplantation	6 (3.6%)	1 (4.2%)	
Arterial complications	5 (2.9%)	3 (12.5%)	
Biliary complications	9 (5.8%)	5 (20.8%)	
Others	7 (4.4%)	1 (4.2%)	
Rejection	23 (15.3%)	3 (12.5%)	.50
Infections	61 (43%)	8 (37%)	.56

Complications artérielles

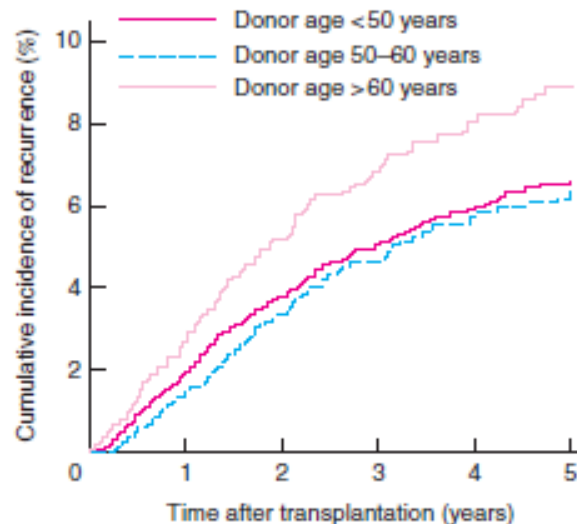
- Augmentation du risque de thrombose de l'artère hépatique précoce/tardive

TABLE 7. Impact of Donor Age on the Risk of Graft Loss from Hepatic Artery Thrombosis

Donor Age (years)	Relative Risk	95% Confidence Interval	<i>P</i> Value
<40	Reference		
40-49	1.07	0.92, 1.25	0.37
50-59	1.35	1.17, 1.57	<0.001
60-69	1.52	1.28, 1.82	<0.001
≥70	1.61	1.26, 2.06	<0.001

Récidive du CHC

- Age donneur > 60ans indépendamment associé à la récidive CHC post-TH



No. at risk

Donor age <50 years	6145	5498	4548	3493	2636	1850
Donor age 50–60 years	1920	1668	1331	1000	733	544
Donor age >60 years	1659	1420	1123	807	569	389

Donneurs > 80ans

TABLE 1. Patient and Graft Survival Using Octogenarian Donors in Liver Transplantation

References	Number of Patients	Donor Age (range), years	Patient Survival	Graft Survival
Cescon et al. ⁽⁴²⁾ (2003)	17	≥80 (80-87)	2 years, 100% 3 years, 75%	
Nardo et al. ⁽¹⁴⁾ (2004)	30	≥80 (80-93)	6 months, 93.3%	6 months, 90%
Petridis et al. ⁽⁴⁴⁾ (2008)	10	≥80 (80-93)	1 year, 80% 3 years, 40%	1 year, 80%
Singhal et al. ⁽²⁶⁾ (2010)	197	≥80	1 year, 81% 3 years, 69.1%	1 year, 75.5% 3 years, 61.2%
Ghinolfi et al. ⁽²⁸⁾ (2014)	85	≥80	1 year, 85% 5 years, 78%	1 year, 84% 5 years, 77%
Rabelo et al. ⁽³⁰⁾ (2015)	17	≥80 (80-85)		6 months, 70%
Gastaca et al. ⁽⁴⁵⁾ (2016)	33	≥80 (80-88)	1 year, 90% 3 years, 90%	1 year, 92% 3 years, 86%
Jiménez-Romero et al. ⁽⁴¹⁾ (2017)	51	≥80	1 year, 88.2% 3 years, 84.1% 5 years, 66.4%	1 year, 84.3% 3 years, 79.4% 5 years, 64.2%

Comment améliorer ces résultats ?

- Optimisation de greffon

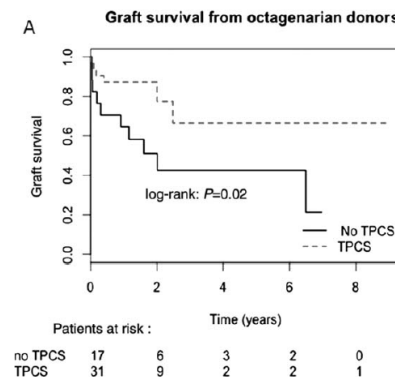
→ Absence d'autres facteurs associés à la diminution de la survie (critères définissant le greffon marginal)

- Stéatose < 30%
- Réduire la durée d'ischémie froide

→ Techniques chirurgicales : APC ?

→ Machine de perfusion ?

- Sélection du receveur



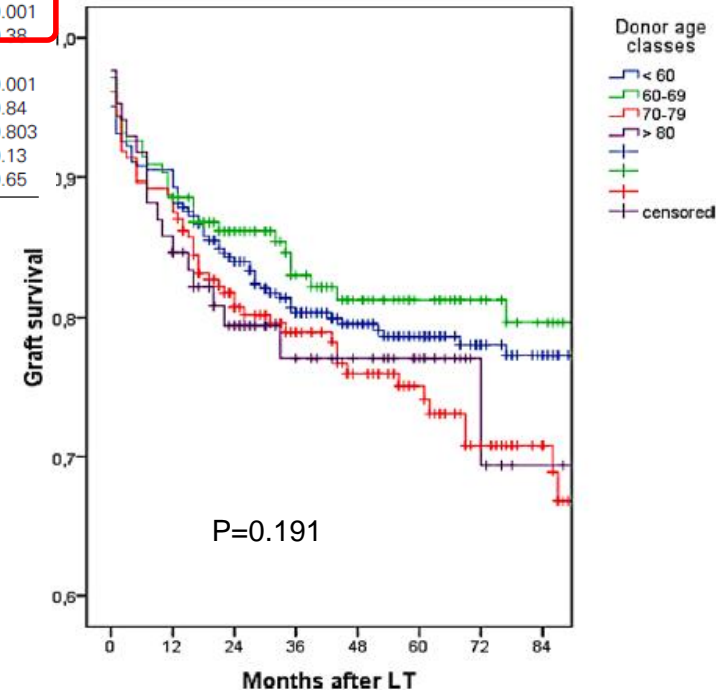
Ghinolfi et al, Am J Transplant, 2014
Nardo et al, Am J Transplant, 2004
Rayar et al, Liver Transplant, 2016

Sélection du receveur

Table 3: Recipients characteristics by category of age

	Total (n = 842)	<60 years (n = 348)	60–69 years (n = 176)	70–79 years (n = 233)	≥80 years (n = 85)	p
Gender M/F (n, %)	645/197 (77/23)	253/95 (73/27)	145/31 (82/18)	180/53 (77/23)	67/18 (79/21)	0.09
Age years, mean ± SD	51.4 ± 9.4	47.3 ± 0.6	52.7 ± 0.6	54.7 ± 0.4	56.3 ± 0.8	<0.001
Primary indication to OLT (n, %)						<0.001
HCV	360 (42.8)	147 (42.2)	75 (42.6)	107 (45.9)	31 (36.5)	
HBV	181 (21.5)	78 (22.4)	32 (18.2)	52 (22.3)	19 (22.4)	
Alcoholic (ALD)	95 (11.3)	24 (6.9)	37 (21.0)	24 (10.3)	10 (11.8)	
Autoimmune	12 (1.4)	6 (1.7)	2 (1.1)	3 (1.3)	1 (1.2)	
Cholestatic	49 (5.9)	35 (10.0)	3 (1.7)	7 (3.0)	4 (4.7)	
Other	145 (17.1)	58 (16.7)	27 (15.3)	40 (17.2)	20 (23.5)	
HCC (n, %)	335 (39.8)	91 (26.1)	77 (43.8)	120 (51.5)	47 (55.3)	<0.001
HCV (n, %)	482 (47.7)	188 (48.8)	84 (47.7)	122 (52.4)	58 (42.4)	0.33
Pre-LT calculated MELD (mean ± SD)	13.1 ± 5.0	13.9 ± 0.3	13.0 ± 0.4	12.3 ± 0.3	12.2 ± 0.5	0.001
Non-HCC patients pre-LT calculated MELD (mean ± SD)	14.3 ± 5.3	14.6 ± 5.6	14.4 ± 5.7	13.8 ± 4.2	13.5 ± 5.0	0.38
D-MELD (44) (mean ± SD)	760 ± 368	560 ± 16	838 ± 27	911 ± 20	1000 ± 45	<0.001
Platelets (n × 10 ⁹ /mm ³) (median, range)	74 (10–621)	71 (10–621)	77 (17–408)	73 (20–572)	85 (25–247)	0.84
Creatinine serum level (mg/dL) (mean ± SD)	0.82 ± 0.4	0.8 ± 0.5	0.82 ± 0.2	0.79 ± 0.2	0.83 ± 0.3	0.803
Albumin serum level (g/L) (mean ± SD)	3.6 ± 0.7	3.5 ± 0.1	3.7 ± 0.1	3.6 ± 0.1	3.6 ± 0.1	0.13
Post-LT hospital stay (days) (mean ± SD)	22.4 ± 0.7	22.3 ± 0.9	22.1 ± 1.6	23.7 ± 1.6	20.7 ± 1.9	0.65

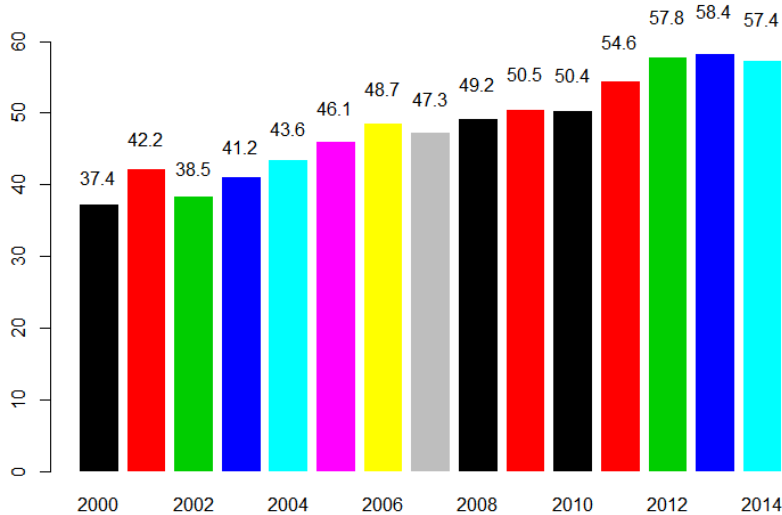
- MELD > 25
- D-MELD > 1000



Expérience CHU Rennes

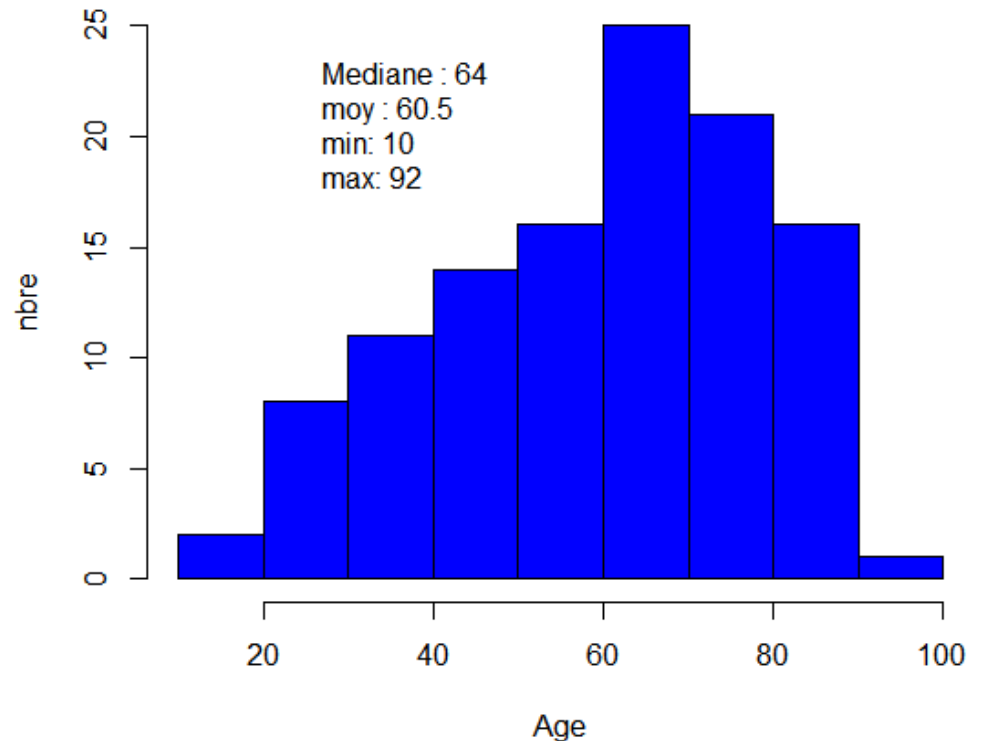
Evolution de l'âge des donneurs 2000 - 2014

Evolution Age donneur



Activité année 2016 :
122 greffe hépatiques

Age donneur

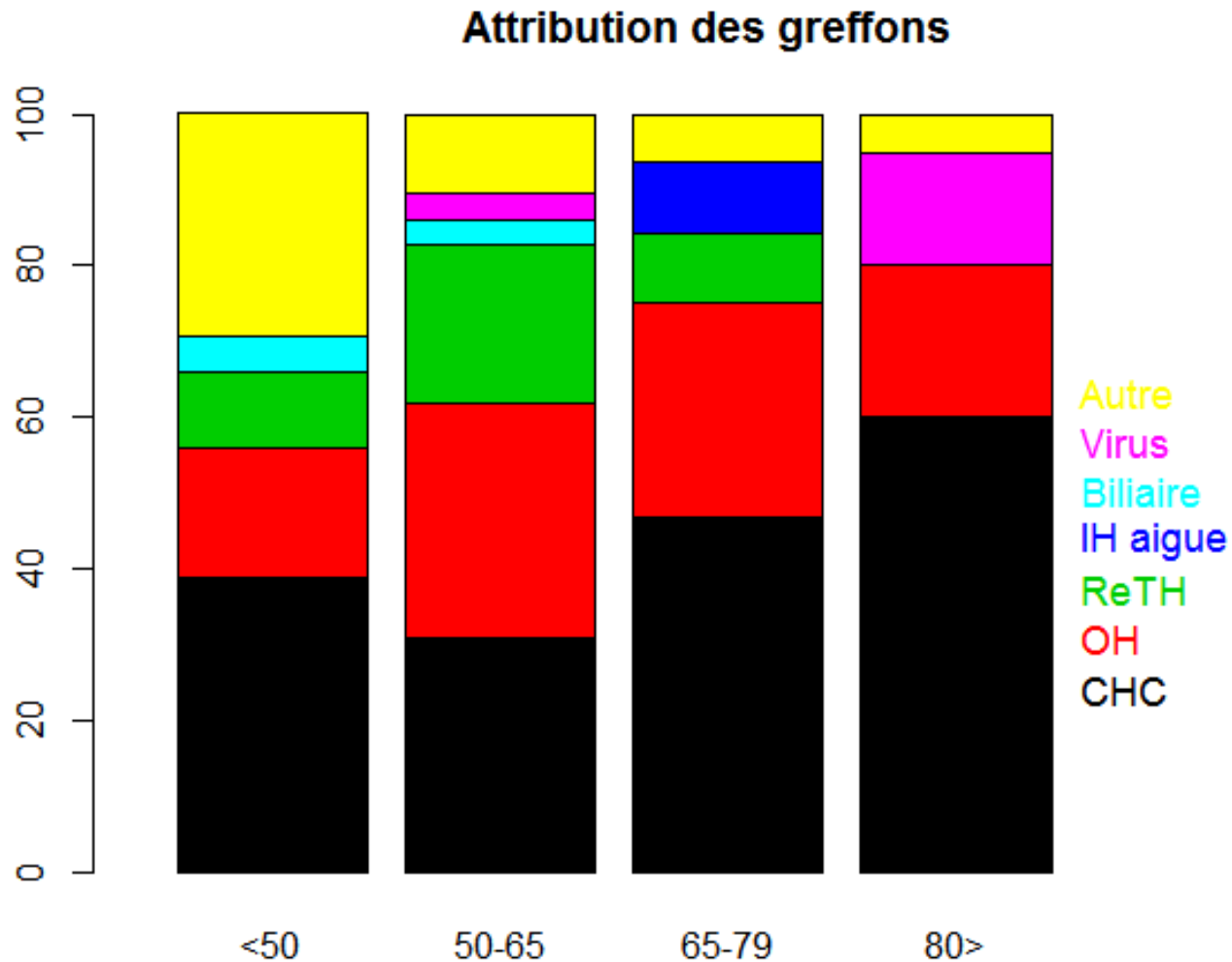


En 2016

Donneur > 60ans : 51,6% (n=63)

Donneur > 80ans : 13,1% (n=16)

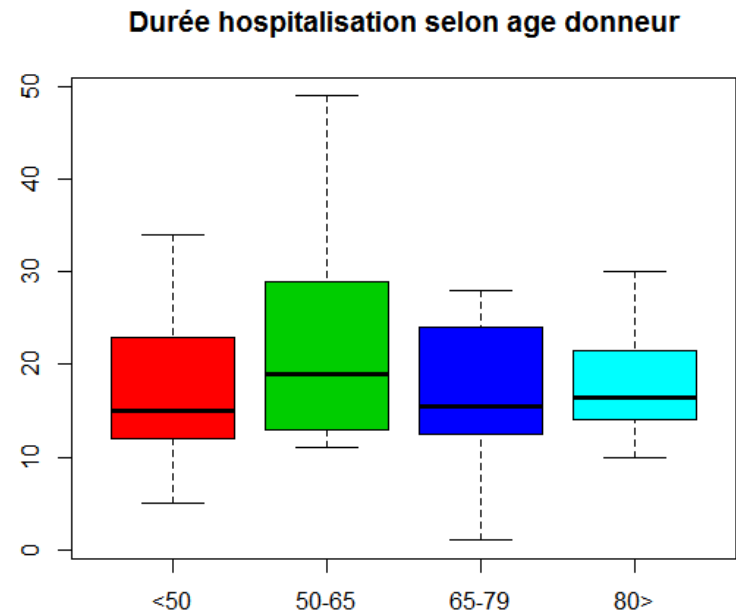
Choix du receveur – données 2016



Survie greffon – données 2016

- Suivi médian : 12 mois
- Perte greffons :
 - <50ans: 4(9,8%) ; 50-65 ans: 3(10,3%) ; 65-74 ans: 5(15%)
 - ⇒ 0% de plus de 80 ans

- Durée hospitalisation



Conclusion

- L'âge du donneur n'est pas un critère formel de non prélèvement
- Les donneurs âgés correspondent à un pool de greffons hétérogènes.
- Les résultats post-transplantation hépatique des donneurs âgés > 80ans sont comparables aux donneurs plus jeunes en cas :
 - D'optimisation du greffon :
 - Durée ischémie froide réduite (<8h),
 - Limitation de la stéatose (<30%),
 - Pas de lésion d'athérosclérose
 - De choix adapté du receveur :
 - Patient les moins graves (MELD bas)