



(Conférence de consensus organisée avec la participation de l'Anaes)

Conférence de consensus

Indications de la transplantation hépatique

**19 et 20 janvier 2005
Lyon (Palais des congrès)**

TEXTE DES RECOMMANDATIONS (version courte)



PROMOTEURS

Association française de chirurgie hépato-biliaire et de transplantation hépatique
Association française pour l'étude du foie

COPROMOTEUR

Établissement français des greffes

ASSOCIÉS

Académie de chirurgie
Académie de médecine
Association française de chirurgie
Association nationale de prévention en alcoologie et addictologie
Collège national universitaire des enseignants en addictologie
Société de pathologie infectieuse de langue française
Société de réanimation de langue française
Société française d'alcoologie
Société française d'anesthésie et de réanimation
Société française de chirurgie digestive
Société française de pathologie
Société francophone de transplantation
Société nationale française de gastro-entérologie
Société nationale française de médecine interne

COMITÉ D'ORGANISATION

- K. BOUDJEMA, président : chirurgien, Rennes
D. SAMUEL, secrétaire : hépatologue, Villejuif
- C. BALABAUD : hépatologue, Bordeaux
J. BELGHITI : chirurgien, Clichy
H. BISMUTH : chirurgien, Villejuif
Y. CALMUS : hépatologue, Paris
O. CHAZOUILLÈRES : hépatologue, Paris
D. CHERQUI : chirurgien, Créteil
L. CHICHE : chirurgien, Caen
S. COHEN : médecin au département médical et scientifique, Établissement français des greffes, Paris
P. DOSQUET : méthodologie Anaes, Saint-Denis La Plaine
C. DUVOUX : hépatologue, Créteil
C. JACQUELINET : médecin au département médical et scientifique, Établissement français des greffes, Paris
B. LAUNOIS : chirurgien, Rennes
C. LÉTOUBLON : chirurgien, Grenoble
M. MESSNER : hépatologue, Rennes
GP. PAGEAUX : hépatologue, Montpellier
C. PAINDAVOINE : méthodologie Anaes, Saint-Denis La Plaine
C. PARTENSKY : chirurgien, Lyon
D. SICARD : médecin interniste, Paris

JURY

- D. SICARD, président : médecin interniste, Paris
- A. BENYAMINA : psychiatre addictologue, Villejuif
A. BIOSSE DUPLAN : chargé de mission santé, UFC Que Choisir, Paris
JP. BRONOWICKI : hépato-gastro-entérologue, Vandœuvre-lès-Nancy
C. DANET : infirmière de greffe, Villejuif
D. GENDREL : pédiatre, Paris
M. HOURMANT : néphrologue, Nantes
F. LAZORTHES : chirurgien, Toulouse
G. LE LOUP : médecin généraliste, Amiens
JL. NANCY : philosophe, Strasbourg
EA. PARIENTE : hépato-gastro-entérologue, Pau
C. PETITNICOLAS : journaliste, Paris
H. ROUSSET : médecin interniste, Pierre-Bénite
B. TIREL : directeur d'hôpital, professeur à l'École nationale de la santé publique, Rennes
G. TORPIER : association Transhépate, Lille

EXPERTS

R. ADAM : chirurgien, Villejuif
D. AZOULAY : chirurgien, Villejuif
M. BERENGUER : hépatologue, Valencia
H. BISMUTH : chirurgien, Villejuif
O. BOILLOT : chirurgien, Lyon
K. BOUDJEMA : chirurgien, Rennes
Y. CALMUS : hépatologue, Paris
C. CAMBY : directrice générale, Établissement français des greffes, Paris
L. CHICHE : chirurgien, Caen
PA. CLAVIEN : chirurgien, Zürich
JC. DUCLOS-VALLÉE : hépatologue, Villejuif
F. DURAND : hépatologue, Clichy
C. DUVOUX : hépatologue, Créteil
J. EMOND : chirurgien, New York
A. HADENGUE : hépatologue, Genève
YP. LE TREUT : chirurgien, Marseille
J. LERUT : chirurgien, Bruxelles
P. MAJNO : chirurgien, Genève
P. MATHURIN : hépatologue, Lille
JP. MIGUET : hépatologue, Besançon
GP. PAGEAUX : hépatologue, Montpellier
X. ROGIERS : chirurgien, Hambourg
D. SAMUEL : hépatologue, Villejuif
A. SAUVANET : chirurgien, Clichy
O. SOUBRANE : chirurgien, Paris
C. TRÉPO : hépatologue, Lyon
P. VINCENEUX : médecin interniste, Colombes

GROUPE BIBLIOGRAPHIQUE

T. ASSELAH : hépatologue, Clichy
PH. BERNARD : hépatologue, Bordeaux
M. BISMUTH : hépatologue, Montpellier
P. COMPAGNON : chirurgien, Rennes
T. DECAËNS : hépatologue, Paris
S. DHARANCY : hépatologue, Lille
J. DUMORTIER : hépatologue, Lyon
É. JACQUET : chirurgien, Montpellier
É. KIMMOUN : hépatologue, Villejuif
A. LAURENT : chirurgien, Créteil
Y. LE DERF : chirurgien, Lyon
V. LEROY : hépatologue, Grenoble
R. LORHO : hépatologue, Rennes

QUESTIONS POSÉES

- Question 1. Comment optimiser la prise en charge des patients transplantés pour hépatite virale ?
- Question 2. Dans quels cas la cirrhose alcoolique est-elle une indication de transplantation hépatique ?
- Question 3. Quels cancers du foie peut-on traiter par la transplantation hépatique ?
- Question 4. Quelle est la place du donneur vivant en transplantation hépatique ?
- Question 5. Quelles sont les extensions à l'indication de transplantation hépatique ?

ABRÉVIATIONS

CHC	carcinome hépato-cellulaire
HAART	<i>highly active anti-retroviral therapy</i>
IFN	interféron
IFNp	interféron pégylé
Ig anti-HBs	immunoglobulines anti-HBs
TH	transplantation hépatique
THDC	transplantation hépatique par donneur cadavérique
THDV	transplantation hépatique par donneur vivant
VHB	virus de l'hépatite B
VHC	virus de l'hépatite C
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

Pour l'organisation de cette conférence de consensus, l'Association française de chirurgie hépato-biliaire et de transplantation hépatique et l'Association française pour l'étude du foie ont reçu une subvention éducative de :

Établissement français des greffes, Fujisawa, Novartis, Roche, Ferring, Genzyme, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Schering-Plough

AVANT-PROPOS

Cette conférence a été organisée et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes).

Les conclusions et recommandations présentées dans ce document ont été rédigées par le jury de la conférence, en toute indépendance. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de la Haute Autorité de santé.

Introduction

Après les phases de maturation de la décennie 84/93 et de perfectionnement de la décennie 93/03, cette conférence de consensus s'intéresse à l'élargissement des indications de la transplantation hépatique (TH), impliquant une réflexion sur son organisation générale et sur la place du donneur vivant.

Expansion et/ou optimisation des ressources existantes ?

Le contraste est fort en effet entre :

- la rareté persistante de l'offre d'organes prélevés et la demande croissante, favorisée par les progrès des dépistages, de l'imagerie et l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques virales et/ou tumorales du foie ;
- l'approche thérapeutique selon des programmes prédéfinis et l'approche individuelle d'une personne malade ;
- la tentation constante d'élargissement des indications et la nécessité de se fonder sur des preuves de niveau élevé.

Face à la rareté des dons, le recours de plus en plus banalisé à cette thérapeutique justifie que les indications soient fondées sur :

- des connaissances épidémiologiques plus précises : le nombre de patients à transplanter et les besoins réels de greffons ne sont pas connus ;
- une meilleure expression des résultats de la TH, qui devrait permettre de mieux comparer les différentes indications et stratégies thérapeutiques quant à l'efficacité et aux données économiques ;
- une meilleure coordination des centres français entre eux et avec les centres européens, les difficultés actuelles d'utilisation des foies partagés (*split*) en étant l'illustration frappante ;
- une meilleure organisation afin de réduire les hétérogénéités de l'accès aux soins et les délais sur liste d'attente trop disparates ;
- un renforcement dans toutes les régions françaises d'une politique dynamique de prélèvements sur les personnes en état de mort encéphalique, qui devrait pallier les disparités régionales actuelles. Cette politique doit se fonder sur une motivation des équipes de prélèvement, une amélioration de l'information et l'éducation de la population générale vis-à-vis du don d'organes.

La réflexion sur les indications de la TH ne peut ignorer :

- l'incidence croissante attendue des hépatites C et des carcinomes hépato-cellulaires (CHC), essentiellement liée aux progrès des dépistages et des outils diagnostiques ;
- les effets néfastes attendus de la diminution nette des vaccinations contre l'hépatite B des enfants et nourrissons en France ;
- l'indifférence sociale et médicale vis-à-vis de la dépendance à l'alcool, ainsi que les carences de sa prise en charge psychologique, sociale et médicale encore trop connotée de jugements moralisateurs ;

- l'insuffisance des politiques de prévention primaire des risques infectieux liés à l'usage parentéral de drogues ;
- l'augmentation des besoins de TH liés au vieillissement de la population ;
- l'augmentation des hépatites B et C observées chez des personnes immigrées.

La prise en charge des maladies chroniques du foie liées à l'alcool ou aux hépatites, d'évolution longue et souvent fluctuante, nécessite une collaboration précoce entre médecins généralistes et hépatologues, de façon à mieux connaître les besoins et coordonner une prise en charge adaptée bien avant la discussion éventuelle du recours à la TH. Cette démarche conjointe autour du patient doit permettre une amélioration et une homogénéisation des résultats thérapeutiques.

Les conférences de consensus de 1983 et 1993, qui abordaient déjà ces questions, recommandaient aussi une évaluation des soins et des pratiques, en privilégiant l'existence de centres de TH peu nombreux et à activité importante, source d'amélioration de la compétence des équipes. Ces recommandations ont été peu suivies d'effet, en particulier en France où le nombre des centres, dont certains ont une activité faible, a augmenté.

Question 1.

Comment optimiser la prise en charge des patients transplantés pour hépatite virale ?

En cas d'hépatite virale, la TH doit être envisagée en cas d'hépatite fulminante, de cirrhose décompensée et/ou de CHC.

Les hépatites virales représentent actuellement 20 % des indications de TH en France, soit environ 200 à 250 TH par an (sans compter les TH pour CHC ; cf. *question 3*). En l'absence de données épidémiologiques précises, on ne sait cependant pas quel pourcentage des malades atteignant l'insuffisance hépatique terminale et/ou le CHC sont actuellement proposés à la TH.

Les progrès et limites de la TH pour hépatite virale dépendent aujourd'hui principalement de ceux des traitements antiviraux dans le contrôle de la virémie.

I. Quels traitements proposer pour réduire le risque de récurrence de la maladie virale B sur le greffon ?

Le bien-fondé de l'indication de TH pour hépatite B n'est aujourd'hui plus discuté, et la survie à moyen et long terme est parmi les meilleures (75 % à 5 ans, 63 % à 10 ans dans le registre européen) (grade¹ C). Le principal problème est la prévention de la récurrence sur le greffon, dont le risque (de l'ordre de 80 % avant l'instauration de mesures préventives) croît avec la charge virale prétransplantation.

I.1. Avant la transplantation

Il faut essayer de réduire la virémie au moins au-dessous de 10^5 copies/ml, en utilisant la lamivudine ou l'adéfovir (l'interféron est contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée) chez tous les malades ayant une virémie détectable (avis d'experts). Si la virémie est $\geq 10^5$ copies/ml, la TH est à discuter.

La lamivudine ou l'adéfovir peuvent améliorer la fonction hépatique et faire revenir certains malades en dehors des indications de TH, mais avec un risque d'échappement par induction de résistance virale, plus important avec la lamivudine qu'avec l'adéfovir (grade C).

Le traitement antiviral B doit être discuté avant son institution avec une équipe de TH chez tout malade cirrhotique potentiellement transplantable. L'utilisation trop précoce de

¹ Voir *annexe 1*.

traitements antiviraux au long cours, et notamment de l'adéfovir, doit être limitée chez des malades ayant des lésions hépatiques peu sévères pour ne pas induire de résistance virale avant la TH.

I.2. Pendant et après la transplantation

L'administration systématique de fortes doses d'immunoglobulines anti-HBs (Ig anti-HBs) diminue le risque de récurrence (définie par la réapparition de l'antigène HBs) (grade C). Ce risque reste cependant élevé chez les malades ayant une virémie $>10^5$ copies/ml avant la TH. Il justifie l'adjonction d'un antiviral ; cette prophylaxie est indiscutable en cas de répllication virale et à discuter en l'absence de répllication (grade C).

La thérapie par Ig anti-HBs et antiviraux ne doit pas être interrompue tout au long de la vie, sauf lorsqu'une séroconversion spontanée anti-HBs peut être suspectée quand le titre des anticorps anti-HBs ne diminue pas entre 2 injections d'Ig anti-HBs.

L'arrêt ou la diminution des Ig anti-HBs sous couvert de la poursuite d'un antiviral ne devrait pas être proposé en dehors d'essais randomisés de taille et de durée suffisantes, dont le jury recommande la mise en œuvre rapide en raison du coût très élevé du traitement à vie par les Ig anti-HBs.

II. Quels traitements proposer pour réduire le risque de récurrence de la maladie virale C sur le greffon ?

Le bien-fondé de l'indication de la TH pour hépatite C n'est pas remis en cause par la dégradation aujourd'hui certaine des résultats à moyen et long terme, par rapport à un passé récent plus favorable à la TH dans cette indication. Ces résultats sont liés à :

- la réinfection plus ou moins précoce du greffon par le VHC ;
- l'évolution accélérée vers la cirrhose (10 à 40 % à 5 ans), avec ensuite un risque de décompensation très important (40 % 1 an après le diagnostic), avec une augmentation de la mortalité de 10 à 20 % après 5-10 ans de suivi par rapport aux autres indications de la TH. La survie à 5 ans dans le registre européen est de 62 % en cas de cirrhose et de 89 % en l'absence de cirrhose ;
- l'âge croissant des patients et des donneurs.

II.1. Avant la transplantation hépatique

L'éradication du VHC doit être recherchée, notamment chez les malades qui n'ont pas reçu antérieurement un traitement antiviral optimal.

La TH est indiquée même chez les sujets qui restent viremiques après antiviraux. Il n'y a pas de limite maximale du nombre de copies accepté pour faire une TH. Mais, les malades qui ont une charge virale $>10^6$ copies/ml ont une survie du greffon et une survie propre inférieures comparativement à ceux qui ont une charge virale $<10^6$ copies/ml. Il n'y a pas de limitation des indications de TH en fonction du génotype viral.

II.2. Après la transplantation hépatique

Une évaluation histologique régulière du foie est indispensable.

La période optimale du traitement de la récurrence virale C semble se situer après 1 an (avis d'experts), lorsque apparaissent des lésions au moins égales à A1F1, prédictives d'un risque élevé d'évolution vers la cirrhose (grade C). Bien qu'une augmentation du risque de rejet n'ait pas été observée avec le traitement antiviral, il est prudent de ne pas trop diminuer l'immunosuppression pendant le traitement de la récurrence virale C (avis d'experts).

Avec l'association d'interféron pégylé (IFNp) et de ribavirine (à posologie optimale tout en s'aidant de facteurs de croissance), une réponse virologique (virémie nulle par PCR) durable est observée chez environ un tiers des malades (grade C). Le traitement antiviral doit être poursuivi si possible au moins 6 mois après la négativation de la recherche du VHC par

PCR. S'il n'y a pas de négativation, le traitement est arrêté. Le bénéfice éventuel de l'adjonction d'amantadine n'a pas été évalué après la TH.

Une dégradation progressive des résultats de la TH pour hépatite virale C a été observée au cours des 3 dernières décennies, sans que la cause en soit connue avec certitude. Il est possible qu'elle soit liée à l'âge plus élevé des donneurs, à l'utilisation des donneurs vivants et au renforcement des traitements immunosuppresseurs. Il est actuellement recommandé d'éviter les bolus de corticoïdes, l'anti-OKT3, de ne diminuer que lentement la corticothérapie et d'utiliser un traitement immunosuppresseur limité à un anticalcineurine (avis d'experts).

La réduction des cofacteurs aggravant l'évolution cirrhogène (consommation d'alcool, de tabac, syndrome métabolique) est toujours nécessaire (avis d'experts).

III. Peut-on proposer la transplantation hépatique chez les malades co-infectés par le VIH ?

Les maladies virales B et C du foie sont devenues la première cause de décès chez les malades infectés par le VIH. La prévention, le dépistage et le traitement des hépatites virales B et C sont impératifs chez tous ces malades.

III.1. Traitement des co-infections

L'évolution lésionnelle de l'hépatite B peut être ralentie par des antiviraux anti-VHB (interféron, lamivudine, adéfovir, ténofovir), avec des chances d'obtenir une réponse virale durable plus faibles que chez les malades non co-infectés. L'utilisation des antiviraux anti-VHB doit être raisonnée et discutée entre infectiologues et hépatologues, pour ne pas, en fonction des stades d'évolution des 2 infections, hypothéquer leur avenir.

La guérison de l'hépatite C peut être obtenue avec une bithérapie associant INFp et ribavirine chez environ 1/3 des malades traités (grade B). L'épidémiologie actuelle comme l'évolution cirrhogène des hépatites virales, nettement plus rapide chez les malades infectés par le VIH (grade C), font du recours éventuel à la TH une question majeure chez le sujet co-infecté.

III.2. Transplantation hépatique chez les malades co-infectés

On ne dispose actuellement que de courtes séries de TH totalisant environ 200 malades. Les TH ont été essentiellement réalisées pour cirrhose décompensée, chez des malades très sélectionnés, dont l'infection VIH était contrôlée par la HAART. Le recul est faible, généralement 2-3 ans.

En cas d'hépatite B ou C, la survie à court terme en cas de co-infection n'apparaît pas être plus mauvaise qu'en l'absence de co-infection VIH (grade C).

En cas de co-infection VIH-VHC, la charge virale C et surtout la vitesse de progression de la fibrose sont très supérieures à celles observées chez les malades non co-infectés. Le traitement de l'hépatite C est plus difficile et a une efficacité plus limitée qu'en l'absence de co-infection. Des complications spécifiques (cytopathies mitochondriales notamment) doivent être prévenues et dépistées. Le traitement immunosuppresseur doit être très rigoureusement adapté en raison d'interactions médicamenteuses majeures avec les antiprotéases.

En résumé, la TH chez des malades infectés par le VIH apparaît faisable (grade C) chez des malades hautement sélectionnés ayant notamment une infection VIH stable, dans les mêmes indications que chez les malades indemnes d'infection VIH, aux conditions d'une organisation particulière des services transplantateurs, d'un accompagnement renforcé et d'une évaluation prospective rigoureuse (avis d'experts). La lourdeur particulière du traitement, impliquant une observance plus difficile, et du suivi laisse présager une réinsertion sociale encore plus difficile que chez les malades non co-infectés.

Question 2.

Dans quels cas la cirrhose alcoolique est-elle une indication de transplantation hépatique ?

La cirrhose alcoolique est en France la première cause de TH (270 sur 850 TH réalisées en 2003). La survie selon le registre européen est de 83 % à 1 an, 72 % à 5 ans, 59 % à 10 ans.

Malgré ces résultats, une controverse persiste sur l'indication de la TH dans la cirrhose alcoolique du fait du risque de récurrence de l'intoxication alcoolique après la greffe et à propos de la durée d'abstinence avant la greffe. Cependant, les recommandations existantes vont toutes dans le même sens :

- la cirrhose alcoolique est une indication de la TH au même titre que les autres cirrhoses ;
- la prise en charge de la maladie alcoolique doit être assurée par une équipe pluridisciplinaire.

En dehors du CHC, l'indication de la TH reste limitée aux cirrhoses compliquées (classe C de Child-Pugh) (grade B). Elle n'est pas recommandée en cas de classe B de Child-Pugh.

L'inscription des malades en liste d'attente de TH est possible à 2 conditions :

- un bilan prégreffe particulièrement attentif à la recherche des lésions liées à une toxicité alcoolique, voire alcool-tabagique, extra-hépatique, tels les cancers et états pré-cancéreux ORL, bronchiques, œsophagiens, une pathologie cardiovasculaire et respiratoire ;
- une prise en charge alcoologique aussi précoce que possible par une équipe spécialisée. Celle-ci peut aider au sevrage alcoolique, qui peut permettre une amélioration fonctionnelle hépatique suffisante pour faire sortir le malade des critères d'indication d'une TH.

Le sevrage est indispensable et la période prégreffe doit être utilisée pour forger la motivation à l'arrêt de l'alcool. Cet arrêt engage le patient dans une démarche de soins alcoologiques susceptible de le protéger de la rechute en post-greffe. La durée de 6 mois d'abstinence avant TH (grade B) ne doit plus être une règle intangible et ne doit pas être considérée comme une condition à elle seule de l'accès à la TH.

La prévention de la rechute de l'alcoolisme avant et après la TH doit être une préoccupation constante pluridisciplinaire, qui a été trop longtemps négligée. Il existe des éléments d'orientation prédictifs d'une rechute comme la précocité du début de l'intoxication, des antécédents familiaux et des conditions socio-économiques difficiles (grade B). Un épisode de réalcoolisation ne préjuge pas d'une rechute : l'intervention d'un psychiatre, d'un psychologue ou d'un addictologue est recommandée pour évaluer cet événement et éviter la rechute.

La comorbidité hépatite C-alcool (30-40 % des malades alcooliques) ne constitue pas une contre-indication de la TH. La TH associe alors les contraintes de soins et de suivi liées à la fois au VHC et à l'intoxication alcoolique. Une prise en charge alcoologique est recommandée, d'autant plus que l'alcool est un facteur reconnu d'évolution cirrhogène des hépatites C.

La consommation concomitante d'alcool et de tabac nécessite une attention particulière car les patients abstinents en matière d'alcool peuvent majorer leur consommation tabagique. Il est alors recommandé de proposer une substitution nicotinique.

En résumé :

- la cirrhose alcoolique est une bonne indication de TH ;

- un encadrement alcoologique systématique est fortement recommandé, car la période avant la greffe doit permettre la mise en place d'un projet de soins alcoologique ;
- la période post-greffe de cirrhose alcoolique doit, dans le cadre d'une alliance thérapeutique, mobiliser l'attention de l'ensemble de l'équipe de suivi au même titre que les autres formes de cirrhoses. La participation à cette période d'une équipe alcoologique est fortement recommandée ;
- le regard de la société et des professionnels de santé sur la cirrhose alcoolique doit changer. Le patient cirrhotique alcoolique candidat à la TH doit être considéré comme souffrant d'une double pathologie, à la fois alcoolique et hépatique, et devrait en conséquence bénéficier systématiquement d'une double prise en charge spécialisée.

Question 3.

Quels cancers du foie peut-on traiter par transplantation hépatique ?

I. Le carcinome hépatocellulaire

Le CHC représente 15 % des indications de TH en Europe. La TH est contre-indiquée en cas de métastases, d'adénopathies, d'envahissement vasculaire.

La réalisation d'une biopsie hépatique n'est pas contre-indiquée chez les candidats à la TH sous réserve de protection du trajet pariétal et d'une sélection attentive des indications (avis d'experts) :

- tumeur unique de petite taille : sous réserve de difficulté d'interprétation liée à la taille de l'échantillon tumoral et aux variations inter-observateurs, elle peut préciser la nature d'un petit nodule isolé et diminuer ainsi les faux positifs ;
- tumeur plus volumineuse : elle permet de rechercher des critères (mauvaise différenciation, invasion microvasculaire) qui pourraient être de mauvais pronostic. Ils n'ont de valeur que s'ils sont présents et amènent alors certaines équipes à discuter l'indication de la TH, mais cette attitude est controversée. Le jury suggère des études spécifiques sur cette question.

Les CHC formés d'une tumeur unique de moins de 5 centimètres ou de 2 à 3 nodules de moins de 3 cm (« critères de Milan ») représentent l'indication la mieux validée de TH (grade B).

Bien que la TH soit le traitement le plus efficace à long terme, le CHC unique de moins de 2 cm (TNM1) ne doit plus être considéré comme une indication systématique de TH en dehors de la cirrhose Child-Pugh C (avis d'experts). Les raisons sont l'existence d'alternatives thérapeutiques (notamment la TH de rattrapage immédiat), le risque de faux positifs, la rareté des greffons contrastant avec l'augmentation prévisible de cette situation.

En France, 28 % des CHC transplantés dépassent les « critères de Milan ». Les tumeurs définies par les critères UCSF (un nodule < 6,5 cm de diamètre, ou plusieurs nodules dont le plus volumineux est < 4,5 cm et dont la somme des diamètres n'excède pas 8 cm) auraient une survie de 50 % à 5 ans. Le jury recommande une évaluation pour confirmer cette survie et préciser les facteurs pronostiques, notamment histologiques et biologiques. Il est essentiel, compte tenu de la pénurie actuelle de greffons, de faire de telles TH uniquement dans le cadre d'études.

Bien qu'un traitement d'attente soit habituellement prescrit, aucun n'a fait la preuve de son efficacité réelle. Il est indispensable de les évaluer.

II. Autres cancers

La place de la TH dans la prise en charge des tumeurs malignes autres que le CHC est incertaine en raison de la multiplicité des étiologies, de l'hétérogénéité des stades de prise en charge et de l'insuffisance méthodologique des données de la littérature.

Une survie d'au moins 50 % à 5 ans autorise la TH de rares patients porteurs d'hépatoblastome, d'hémangio-endothéliome épithélioïde ou de métastases de tumeur carcinoïde (grade C).

Les mauvais résultats des TH pour métastases de cancer colorectal, tumeur endocrine pancréatique, cholangiocarcinome périphérique contre-indiquent ces indications. Soit ces tumeurs sont résécables et ne relèvent pas de la TH, soit elles sont inextirpables par hépatéctomie partielle, donc évoluées, et la TH a de mauvais résultats.

Le cholangiocarcinome hilaire semble faire parti de ce dernier groupe : le taux élevé de récurrence et la fréquence des complications septiques, associé à la pénurie de greffons a contre-indiqué cette indication pour la majorité des équipes. Une publication récente de la Mayo Clinic repose la question ; mais elle a concerné un groupe hypersélectionné (2 % des patients), a associé un traitement adjuvant lourd et n'a porté que sur 28 cas.

Question 4.

Quelle est la place du donneur vivant en transplantation hépatique ?

I. La transplantation hépatique à partir d'un donneur vivant

La TH à partir d'un donneur vivant (THDV) s'est développée ces dernières années pour répondre à des exigences culturelles (impossibilité de prélèvement dans certains pays liée à l'image du corps) ou à des exigences contextuelles (rareté et délai prolongé d'accès aux greffons incompatible avec la survie de certains patients).

?En Europe, les THDV représentaient 2,7 % des greffes et en France 5 % en 2003. Globalement, un centre sur 2 est concerné et en France 12 sur 24, avec ces 3 dernières années, 40 greffes annuelles en moyenne au plan national.

Du fait de l'hétérogénéité des situations, de l'amélioration des techniques et de la progression des expériences, il n'est pas possible d'avoir un avis définitif sur les résultats de la THDV, mais l'intérêt de cette procédure est acquis avec des survies qui semblent comparables aux TH à partir de donneurs cadavériques (THDC) chez l'adulte et probablement meilleures chez l'enfant.

Il n'y a pas d'indications spécifiques à la THDV et le jury, préoccupé par une mortalité du donneur de 0,27 % en Europe (0,46 % en cas de prélèvement de foie droit qui est celui utilisé pour la TH chez l'adulte) et une morbidité élevée (27 %), suggère que cette activité soit limitée à certains centres ayant une expérience suffisante et régulière.

?Les contre-indications, en dehors de celles communes à la THDC, sont représentées essentiellement par un volume hépatique fonctionnel inadéquat, à la fois pour le donneur et le receveur, et par certaines particularités anatomiques.

Chez le donneur, on doit s'assurer de l'intégrité hépatique (absence de fibrose et de stéatose), de l'absence de comorbidités, de fragilité psychologique et de troubles psychiatriques invalidants. Ceci impose un bilan très rigoureux sur le plan médical et des entretiens successifs permettant une information complète et bien comprise, de façon à obtenir un consentement éclairé et en toute liberté, dans le respect des dispositions prévues par la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004.

?Le jury insiste sur l'obligation absolue de prévoir pour le donneur un suivi médical, psychologique et social à long terme. La tenue d'un registre par l'Établissement français des greffes, prévue par la loi, est conforme à ce souhait et permettra une estimation à long terme des risques encourus, information qui n'est pas disponible à ce jour. Pour des cas exceptionnels de complications chez le donneur, la solidarité nationale doit être mobilisée.

?La THDV est une solution de recours qui ne doit pas conduire, dans l'état actuel des connaissances, à un élargissement des indications, même si le jury a bien perçu l'extension souhaitée par certains dans le cadre du CHC.

?La THDV est une procédure qui devrait se stabiliser, si l'on se donne les moyens en personnel et en matériel de faire appel à d'autres techniques à développer ou à initier.

Ainsi, deux modalités (*split* et *domino*), pour lesquelles le jury regrette que l'on ne puisse à ce jour avoir une évaluation suffisante, nécessitent une meilleure coordination et coopération entre les centres avec une rationalisation des moyens et devraient être étendues. La technique de prélèvement sur cœur arrêté, à l'instar d'autres pays européens, doit être rapidement initiée en France.

Enfin, le jury souhaite insister sur le point le plus important de sa réflexion, à savoir la nécessité de se donner les moyens d'une information et d'une éducation du public et des médecins, ciblées sur l'utilisation optimale des possibilités de prélèvements cadavériques, qui restent manifestement sous-exploitées.

II. Quels sont les moyens chirurgicaux autres que le donneur vivant pour pallier le manque de greffons hépatiques ?

?La *bipartition du foie (split)* nécessite des équipes chirurgicales très entraînées et maîtrisant parfaitement cette technique. Elle nécessite encore plus une organisation sophistiquée autour de l'acte opératoire et la collaboration de plusieurs équipes habituées à travailler ensemble. Le receveur du foie gauche, quand il ne s'agit pas d'un enfant, doit être soigneusement sélectionné, particulièrement en fonction du poids.

?La *transplantation séquentielle (ou domino)* est représentée actuellement par la polyneuropathie amyloïde familiale, où la TH est devenue le traitement de choix, et pour laquelle le foie explanté ne provoque pas de symptomatologie pendant au moins 10 ans. Une surveillance attentive est requise, car le recul à moyen et long terme est insuffisant.

?L'utilisation de *foies marginaux* ne peut être acceptée en routine, mais peut rendre des services chez des receveurs en danger immédiat.

?Le *prélèvement sur donneur à cœur arrêté* n'est pas autorisé actuellement en France. Il nécessite des procédures contraignantes et des équipements importants rapidement mobilisables. Malgré ces difficultés, le jury recommande que cette procédure soit initiée rapidement en France.

Question 5.

Quelles sont les extensions à l'indication de transplantation hépatique ?

I. Comment tenir compte de l'âge en transplantation hépatique ?

Donneurs et receveurs ont vieilli. Ainsi en 2003, 15 % des malades greffés avaient plus de 60 ans, 4 % plus de 65 ans et ils étaient principalement transplantés pour cirrhose (69 %) et cancer (20 %). L'âge des malades arrivés au stade de la TH pour hépatite C est en augmentation constante.

?L'utilisation de greffons provenant de donneurs de plus de 60 ans ne semble pas délétère, sauf peut-être en cas de TH pour hépatite C.

?En l'absence de comorbidité affirmée après un bilan particulièrement développé (notamment aux plans cardiovasculaire et oncologique), il est légitime d'accepter de transplanter jusqu'à l'âge de 70 ans (à l'exception des malades hospitalisés en unité de soins intensifs). L'augmentation de la morbidité post-greffe, liée principalement au traitement immunosuppresseur, explique probablement la surmortalité d'environ 10 % par rapport aux malades de moins de 60 ans observée dans la décennie suivant la TH.

?Les indications ne doivent pas différer de celles admises pour les malades plus jeunes.

II. Retransplantation hépatique

Dix pour cent des TH en France sont de retransplantations.

?Celles-ci s'imposent en cas de non-fonctionnement ou de dysfonctionnement du greffon en super urgence ou en urgence. Globalement le résultat est inférieur de 20 % à celui d'une TH primaire.

?Les TH tardives ou « électives », généralement pour récurrence de la maladie initiale, imposent aux équipes un choix entre transplantation primaire et retransplantation, ce qui justifie de définir, de manière souple, les contre-indications à la retransplantation.

La décision de retransplantation repose d'abord sur l'analyse détaillée des souhaits du patient lui-même et doit intégrer l'âge et les possibilités thérapeutiques sur le ou les facteurs étiologiques. C'est particulièrement le cas pour l'infection du greffon par le virus de l'hépatite C, où les résultats des retransplantations sont incomplètement connus et où les indications doivent être analysées au cas par cas.

III. Indications des greffes multi-organes

Elles représentent 5% des THDC, essentiellement greffes foie-rein, et font l'objet d'une priorité régionale attribuée aux greffes multiples.

La question de l'effet protecteur de la TH sur la greffe rénale sur le plan immunitaire reste une constatation dont l'explication n'est pas claire.

Si l'indication de greffe foie-rein est incontestable dans une affection comme l'hyperoxalurie primitive de type I ou la polykystose hépato-rénale, la question se pose des doubles greffes dans les cirrhoses. L'indication dans le cas de la cirrhose alcoolique associée à une néphropathie chronique pré-terminale n'est pas clairement définie. Dans le cadre des cirrhoses virales, la survie globale, lorsqu'elle est comparée à la THDC isolée, ne semble pas différente.

Le syndrome hépato-rénal n'est pas une indication du fait de la réversibilité de l'atteinte rénale après TH isolée.

La question a été débattue du caractère prioritaire accordé aux receveurs des doubles greffes. Son caractère systématique a été critiqué au profit d'une discussion au cas par cas.

Quant aux greffes foie-cœur, foie-poumon ou foie-intestin, le manque de données nécessaires pour évaluer correctement leurs indications nécessite une collaboration internationale et leur soumission systématique à un registre exhaustif avant de proposer des recommandations.

Conclusion

La rareté des dons d'organes et la croissance des indications ne doivent pas orienter exclusivement la recherche vers les solutions qui substituent à la THDC des techniques toujours plus complexes ou contraignantes.

L'humanité constitue désormais, grâce aux (ou à cause) des propositions médico-chirurgicales de plus en plus audacieuses, un réseau interactif permanent ; celui-ci doit encourager l'inscription des dons provenant de personnes en état de mort cérébrale dans l'univers culturel quotidien. Il ne s'agit pas seulement de générosité et de compassion, mais d'un véritable enjeu de solidarité écologique interhumaine.

La pénurie, mieux nommée rareté des organes transplantables, n'est pas une situation à laquelle on doive se résigner. Des exemples français et européens montrent l'efficacité d'initiatives régionales ou nationales pour maximiser les dons.

À ce prix seulement l'élargissement des indications pourra être discuté. Le recours au donneur vivant, au donneur à cœur arrêté, au partage des foies pourra certes améliorer la situation, mais ne remplacera jamais le pool des greffons disponibles non exploités. Un effort majeur doit être déployé dans ce domaine, sans hésiter à affronter les obstacles culturels contemporains, au premier rang desquels figure ce paradoxe d'une société individualiste simultanément demandeuse de réparation et hostile au prélèvement du corps.

Annexe 1. Échelle de gradation des recommandations utilisées par l'Anaes pour les études thérapeutiques.

Tableau. Grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 - Études cas -témoins	C Faible niveau de preuve
Niveau 4 - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas	

Les versions longue et courte des recommandations sont disponibles sur demande écrite auprès de :

Haute Autorité de santé
Service communication
2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
ou consultable sur le site de la HAS : www.has-sante.fr - rubrique « Publications »