

EPU Paris VII



*Journée
d'Hépatologie de
l'Hôpital Beaujon*

Samedi 7 janvier 2006

Palais des Congrès de Paris
Porte Maillot - Niveau 3

Organisateur scientifique

Professeur Dominique VALLA

Renseignements et inscriptions

BCA

6, boulevard du Général Leclerc
92113 Clichy Cedex - France
contact@b-c-a.fr - www.b-c-a.fr
T : +33 (0)1 41 06 67 70
F : +33 (0)1 41 06 67 79

**Manque de donneurs et accès à la transplantation :
Comment gérer la crise ?**

François DURAND

Service d'Hépatologie
Hôpital Beaujon
100, Bld du Général Leclerc
92118 CLICHY CEDEX
francois.durand@bjn.ap-hop-paris.fr

Pour les malades atteints de cirrhose à un stade terminal, la transplantation hépatique apporte un bénéfice spectaculaire en terme de survie mais aussi en terme de qualité de vie. L'amélioration de résultats de la transplantation au cours des dix dernières années a conduit à son expansion. En parallèle, il est rapidement apparu que le nombre de patients qui pourraient tirer un bénéfice notable de la transplantation dépasse constamment le nombre de donneurs d'organes (**Tableau 1**). Plusieurs moyens, énumérés dans le **Tableau 2**, peuvent être mis en place pour limiter les effets du manque d'organes.

Le manque de donneurs a conduit à élargir les critères de sélection des greffons hépatiques. Cette extension porte principalement sur des donneurs plus âgés (en France, au cours de l'année 2004, 14% des donneurs de foie avaient plus de 65 ans) et des greffons stéatosiques. Ces donneurs sont habituellement considérés comme marginaux. La qualité du parenchyme hépatique et le potentiel de reprise fonctionnelle après une transplantation sont relativement peu affectés par l'âge. Cependant, l'âge avancé du donneur accélère la progression de la fibrose chez les malades infectés par le VHC et qui ont une récurrence après la transplantation ¹. La stéatose macrovacuolaire du greffon, lorsqu'elle intéresse plus de 30% des hépatocytes, nécessite une réduction de l'ischémie froide au dessous de 8 heures (contre 12 heures pour un greffon sans stéatose) et, éventuellement, une réduction de taille du greffon pour éviter les phénomènes de compression. Une stéatose supérieure à 60% représente en principe une contre indication à la transplantation.

L'état de mort cérébrale, caractérisé par la persistance d'une activité cardiaque pendant quelques heures, est une cause de décès relativement rare. Une alternative aux donneurs en état de mort cérébrale consiste à réaliser un prélèvement d'organes chez des donneurs à cœur arrêté. L'intervalle de temps nécessairement limité entre l'arrêt cardiaque, le prélèvement d'un greffon viable et sa transplantation représente une contrainte logistique évidente. La durée de l'ischémie « chaude » (avant la perfusion de greffon avec une solution de conservation et son refroidissement) ne doit pas excéder une quinzaine de minutes. La proximité entre le donneur et l'équipe de prélèvement d'une part, le receveur et l'équipe de transplantation d'autre part est une condition indispensable. Malgré ces obstacles, des

résultats encourageants ont été rapportés récemment par certaines équipes qui ont développé une logistique appropriée ².

Il est clairement établi que le risque de décès en liste d'attente n'est pas corrélé à la durée de l'attente ³. Certains malades se dégradent rapidement alors que chez d'autres on observe une stabilisation. Le score MELD, basé sur les valeurs objectives de la bilirubinémie, des facteurs de coagulation (INR) et de la créatininémie est un marqueur robuste du risque de mortalité précoce en liste d'attente. L'attribution prioritaire des greffons aux malades dont le score MELD est le plus élevé (comme c'est le cas aux Etats-Unis) permet de réduire la mortalité en liste d'attente sans pour autant affecter le résultat global de la transplantation. Elle améliore les résultats de la transplantation en intention de traiter. Cette constatation résulte du fait que les malades les plus graves (en dehors des cas extrêmes correspondant à un score supérieur à 30) ont une espérance de vie comparable à celle de malades moins graves. A l'opposé, le score MELD permet d'individualiser une population de cirrhotiques sans complication menaçantes (score inférieur à 10) et ne justifiant pas la transplantation car celle-ci n'apporterait aucun bénéfice par rapport aux mesures thérapeutiques conventionnelles.

La technique du greffon partagé (ou «split») permet de transplanter deux receveurs avec un seul greffon ⁴. Cependant, les deux greffons générés par le partage n'ont pas un volume équivalent. La taille du greffon gauche (environ un tiers de l'ensemble du foie) ne permet de transplanter que des enfants ou (rarement) des adultes de petite taille. Seuls les greffons droits peuvent régulièrement être utilisés pour des adultes. Le partage et la préparation des greffons allongent la durée de l'ischémie froide. La coordination et la proximité des équipes qui réalisent les deux transplantations sont des conditions essentielles. De plus, seuls les greffons d'une qualité optimale peuvent être partagés. Au total, bien que les résultats de la transplantation par greffon partagé soient en principe comparables à ceux de la transplantation avec un greffon entier, l'expérience montre que la technique du «split» n'a pu être appliquée que chez moins de 10% des donneurs en

France, au cours des dernières années. L'application de cette technique n'a pas permis de réduire significativement la liste d'attente des receveurs adultes.

La transplantation hépatique par donneur vivant a initialement été développée dans les pays asiatiques (Japon, Hong-Kong et Taiwan) où les donneurs en état de mort cérébrale sont rares ou inexistant. Elle s'est plus récemment développée dans les pays occidentaux en raison de manque de donneurs⁵. Cette technique est rendue possible par le fait qu'une hépatectomie destinée à générer un greffon partiel chez un adulte sain comporte un risque opératoire minime. La régénération rapide du foie restant assure une restauration complète des fonctions hépatiques chez le donneur. Le prélèvement d'un greffon gauche chez un adulte est habituellement suffisant pour transplanter un jeune enfant. En revanche, il est généralement nécessaire de prélever un greffon droit, plus volumineux, pour transplanter un adulte. La transplantation par donneur vivant présente des avantages parmi lesquels un accès plus rapide à la transplantation, un greffon dont la parenchyme a une qualité optimale, une ischémie froide courte, la possibilité de planifier l'intervention et d'optimiser le receveur. Elle a aussi des inconvénients liés aux contraintes imposées au donneur (avec une morbidité supérieure s'il s'agit d'un greffon droit), des anastomoses plus complexes et un taux de complications biliaires plus élevé, même si globalement, les résultats de la transplantation par donneur vivant en terme de survie sont équivalents à ceux de la transplantation par donneur cadavérique. L'accès plus rapide à la transplantation constitue un avantage déterminant pour les malades ayant une insuffisance hépatique sévère et/ou un carcinome hépatocellulaire. Elle représente en France une contribution à peu près équivalente à celle des greffons partagés et cette relative stagnation résulte de la complexité de la technique ainsi que du risque potentiel pour le donneur. La sécurité des donneurs impose une sélection très rigoureuse des candidats.

Une technique alternative pour transplanter des adultes consiste à utiliser deux lobes gauches, prélevés chez deux donneurs vivants. Cette technique est plus complexe et sollicite deux donneurs au lieu d'un. Cependant, les contraintes en terme de morbidité d'une hépatectomie gauche sont très faible. Ainsi, paradoxalement, la morbidité cumulée de deux

hépatectomies gauches reste inférieure à celle d'une seule hépatectomie droite. Une validation plus approfondie de cette technique attractive est nécessaire.

Tableau 1 : Evolution du nombre de malades inscrits en liste d'attente de transplantation hépatique, transplantés et décédés en liste d'attente en France entre 2000 et 2004 (données de l'Agence de Biomédecine)

Année	2000	2001	2002	2003	2004
Nombre de nouveaux inscrits	1028	1050	1052	1093	1160
Nombre total de malades en attente*	346	403	451	423	448
Nombre de décès en liste d'attente	96	105	106	111	103
Nombre total de malades transplantés	806	803	882	883	931
Transplantations avec un foie partagé	57	44	65	70	56
Transplantations par donneur vivant	52	48	45	42	48

* au premier Janvier de chaque année

Tableau 2 : Moyens destinés à limiter les conséquences du manque de donneurs et à améliorer les résultats de la transplantation hépatique en intention de traiter.

- Information et incitation au don d'organes dans la population générale
- Support accru aux équipes de prélèvement d'organes
- Extension des critères de sélection à des donneurs marginaux
- Transplantation par des greffons provenant de donneurs à cœur arrêté
- Optimisation de l'attribution des donneurs en fonction de scores pronostiques chez le receveur
- Bipartition des greffons (split)
- Transplantation par donneur vivant

Références :

1. Wali M, Harrison RF, Gow PJ, Mutimer D. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002;51:248-52.
2. Muiesan P, Girlanda R, Jassem W, Melendez HV, O'Grady J, Bowles M, Rela M, Heaton N. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heartbeating donors: a viable source of grafts. *Ann Surg* 2005;242:732-8.
3. Freeman RB, Jr., Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transpl* 2000;6:543-52.
4. Renz JF, Emond JC, Yersiz H, Ascher NL, Busuttil RW. Split-liver transplantation in the United States: outcomes of a national survey. *Ann Surg* 2004;239:172-81.
5. Olthoff KM, Merion RM, Ghobrial RM, Abecassis MM, Fair JH, Fisher RA, Freise CE, Kam I, Pruett TL, Everhart JE, Hulbert-Shearon TE, Gillespie BW, Emond JC. Outcomes of 385 adult-to-adult living donor liver transplant recipients: a report from the A2ALL Consortium. *Ann Surg* 2005;242:314-23, discussion 323-5.