

« Score foie » : Les questions résolues

François Durand

Service d'Hépatologie et Unité INSERM U773 ; CRB3, Université Denis Diderot,
Hôpital Beaujon.

1. Scores pronostiques chez les cirrhotiques : un regain d'intérêt

Jusqu'au milieu des années 80, les scores pronostiques de la cirrhose avaient comme objectif essentiel de faire un « état des lieux ». Le score de Child-Pugh, très largement utilisé, était à l'origine destiné à évaluer le pronostic des malades cirrhotiques dans les suites du traitement chirurgical des complications de l'hypertension portale (hémorragies digestives)¹,². Par la suite, le traitement chirurgical de l'hypertension portale a été presque totalement abandonné. Au cours des 20 dernières années, la généralisation de la transplantation hépatique et, en parallèle, l'émergence d'autres alternatives thérapeutiques originales au cours de la cirrhose (nouveaux traitements antiviraux, résection chirurgicale et traitement percutané du carcinome hépatocellulaire, TIPS) ont suscité un regain d'intérêt pour les marqueurs pronostiques de la cirrhose.

Les scores pronostiques ont un intérêt à la fois individuel et collectif. Chez les cirrhotiques, toutes les interventions thérapeutiques invasives (les interventions chirurgicales en particulier) comportent un risque de morbidité et de mortalité élevé. A l'échelon individuel, les scores pronostiques ont pour objectif de déterminer si un patient cirrhotique peut raisonnablement recevoir un traitement donné et en tirer un bénéfice. A l'échelon collectif, les scores pronostiques ont pour objectif de déterminer quels patients doivent bénéficier en priorité d'un traitement radical dont l'accès est limité, comme c'est le cas pour la transplantation.

2. Questions spécifiques posées par la transplantation hépatique et objectifs

La plupart des malades ayant une cirrhose décompensée et/ou un carcinome hépatocellulaire, quels que soient leur âge et leurs comorbidités, pourraient tirer un bénéfice objectif d'une transplantation hépatique en terme d'espérance de vie, même si ce bénéfice est limité. Cependant, la transplantation est elle-même limitée par le nombre restreint de donneurs d'organes. En conséquence, il est généralement admis que seuls les malades dont l'espérance de vie attendue après la transplantation est supérieure à 50% à 1 an justifient l'attribution d'un greffon³. Il serait en effet illogique d'attribuer un greffon à un malade dont l'espérance de vie est limitée alors que d'autres patients dont l'espérance de vie est plus élevée pourraient en bénéficier. Toutefois, même si l'on restreint l'accès à la transplantation aux patients pour lesquels les chances de succès sont les plus élevées, le nombre de candidats potentiels excède assez largement le nombre de donneurs.

A l'échelon individuel, l'objectif des scores pronostiques est d'identifier les patients qui, en l'absence de transplantation, auraient un risque élevé de décès précoce (moins de 3 à 6 mois). Idéalement, les scores pronostiques doivent pouvoir s'appliquer à toutes les causes de maladies chroniques du foie. Ils doivent également être basés sur des marqueurs objectifs. Les malades qui sur la base d'un score pronostique, ont une espérance de vie limitée doivent également avoir une probabilité de survie élevée après la transplantation. Les chances de succès de la transplantation justifient en effet l'attribution d'un donneur.

A l'échelon collectif, la transplantation pose la question d'une utilisation à la fois optimale et équitable d'un traitement dont l'accès est limité. A ce titre, les règles d'attribution des greffons hépatiques doivent reposer sur des marqueurs pronostiques objectifs afin d'homogénéiser l'évaluation, en évitant les interprétations subjectives. Les règles d'attribution doivent garantir un accès homogène à la transplantation dans toutes les zones

géographiques. Enfin elles doivent être flexibles pour assurer une gestion optimale de cas particuliers qui sont inévitables (**Tableau 1**).

3. Les outils pronostiques : l'avènement du score MELD

Le score de Child-Pugh est un score efficace et robuste pour évaluer le pronostic des cirrhoses. Il a été très largement utilisé avec des applications variées⁴. Dans les cas particulier de l'évaluation des candidats à la transplantation, le score de Child-Pugh a cependant des limites. Premièrement, certaines variables (encéphalopathie et ascite) reposent sur une interprétation subjective. Le score peut varier fortement en fonction de l'investigateur. Deuxièmement, il s'agit d'un score semi quantitatif qui permet difficilement de classer précisément chaque malade dans une grande population en fonction de la gravité de la maladie.

Le score MELD a initialement été créé pour évaluer le pronostic de malades cirrhotiques après la mise en place d'un TIPS⁵. Il s'est rapidement avéré qu'indépendamment du TIPS, le score MELD est un marqueur efficace du risque de décès précoce (moins de 3 mois) chez les cirrhotiques. Le score MELD présente plusieurs avantages par rapport au score de Child-Pugh. Il repose sur 3 variables objectives et disponibles chez tous les malades : la bilirubinémie, l'INR et la créatininémie. Chaque variable est pondérée par un coefficient correspondant à son influence propre sur le pronostic. La valeur de ce coefficient a été établie à partir de larges populations de malades et validée dans d'autres populations. Le score MELD est un score continu variant de 6 à 40 points et qui permet de classer plus précisément chaque malade au sein de larges populations (**Tableau 2**). Ces avantages font que le score MELD a été retenu comme référence pour l'attribution des donneurs aux Etats Unis à partir de 2002.

4. Limites de l'ancien système d'attribution des donneurs en France

Jusqu'en 2007, les prélèvements d'organes et leur attribution étaient gérés au sein d'inter-régions (réunion de plusieurs départements contigus) correspondant à des entités géographiques et administratives. En dehors des urgences, les donneurs prélevés dans chaque inter-région étaient attribués aux équipes de transplantation de la même inter-région. Dans chaque équipe, les organes étaient majoritairement attribués aux receveurs en fonction de la durée d'attente.

Une enquête prospective nationale a mis en évidence les limites de ce système. Les résultats de cette enquête ont montré une hétérogénéité des critères retenus pour la transplantation dans les différents centres. Surtout, il existait une assez forte variabilité du délai d'attente et du taux de mortalité en liste d'attente. L'accès à la transplantation était rapide dans certaines régions alors que dans d'autres, pour des indications comparables, les délais d'attente étaient particulièrement prolongés. Il a été montré que le risque de décès en liste d'attente de transplantation n'est pas corrélé à la durée de l'attente⁶. Certains malades se dégradent rapidement alors que chez d'autres, la maladie reste relativement stable. Cependant, les inégalités concernant la mortalité en liste d'attente telles qu'elles ont été constatées en France, sont possiblement liées au fait, précisément, que la durée d'attente était le principal critère d'accès à la greffe. De plus, en cas de carcinome hépatocellulaire, une attente prolongée augmente le risque de récurrence après la transplantation ainsi que le risque de sortie de liste en raison d'une progression tumorale excessive.

L'accès inégal à la transplantation hépatique dans les différentes régions de France a été la principale justification d'une réforme du système d'attribution des donneurs.

5. « Score foie » : le nouveau système d'attribution des donneurs

L'étude prospective réalisée en France a confirmé que le score MELD est un marqueur fiable du risque de décès en liste d'attente. Le score MELD a donc été retenu comme base

pour l'attribution des donneurs (comme cela a été le cas dans d'autres pays d'Europe). Le degré de priorité augmente avec le score MELD. Cinq autres variables sont prises en compte dans le « score foie »: l'existence d'un carcinome hépatocellulaire (avec 2 classes selon qu'il s'agit d'une tumeur de stade T1 ou T2), une maladie métabolique comme indication de la transplantation, la retransplantation, la durée d'attente et la distance géographique entre le donneur et le receveur (**Tableau 3**). Cette dernière variable a pour objectif de limiter les déplacements des équipes chirurgicales de prélèvements. Ainsi, si 2 malades ont un score équivalent, le donneur sera attribué en priorité au receveur qui est le plus proche centre où a lieu le prélèvement d'organes. Par convention, une priorité locale a été maintenue afin de préserver certains réseaux et certaines dynamiques d'équipes. Lorsqu'un donneur est prélevé dans un centre hospitalier où il existe également une équipe de transplantation hépatique, ce donneur est attribué en priorité à un receveur local. Il est alors possible de choisir le receveur indépendamment du score. Cette autorégulation permet transplanter certains malades qui sont mal classés par le score et dont on considère qu'ils ont un risque élevé. La durée d'attente a un poids très faible par rapport aux autres variables. Elle permet de départager des « ex æquo ».

6. Questions résolues par le score foie et perspectives

Le « score foie » a été mis en application par l'agence de la biomédecine en Mars 2007 ⁷. Dans le principe, avec ce score, chaque donneur est attribué à un malade en attente de transplantation et non plus à une équipe de transplantation. L'attribution des donneurs repose sur des critères médicaux (risque de décès en l'absence de transplantation) et non plus sur des critères administratifs ou sur la durée de l'attente. L'attribution des donneurs en fonction de critères médicaux devrait permettre une réduction de mortalité en liste d'attente (comme cela a été le cas aux Etats Unis), une optimisation des résultats et un accès plus équitable des receveurs à la transplantation dans les différentes régions de France. La suppression des

priorités régionales permet en effet de « gommer » les inégalités qui existaient entre le nombre de prélèvements d'organes et le nombre de candidats à la greffe dans les différentes régions. Au sein de chaque région, les malades inscrits dans un centre où le nombre de malades déjà inscrits est élevé ne sont plus pénalisés par la liste d'attente. Le score des malades dont la situation se dégrade rapidement pendant la période d'attente peut être mis à jour en temps réel afin d'accélérer l'accès à la greffe. Enfin, le score permet d'éviter les transplantations prématurées (ou futiles) chez des malades dont l'espérance de vie est élevée avec un traitement médical.

Une évaluation régulière, détaillée et objective des résultats dans chaque équipe et, en parallèle, à l'échelon national devrait permettre de corriger certains déséquilibres en ajustant la pondération des variables entrant dans le score. Cependant, un score global ne permet pas la prise en charge de certains cas particuliers. Les questions non résolues par le « score foie » sont abordées dans un autre chapitre.

Tableau 1 : Objectifs théoriques d'un score d'attribution des donneurs en transplantation hépatique

-
- Assurer un accès équitable à la transplantation
 - Reposer sur des critères objectifs, validés par des études pronostiques
 - Réduire la mortalité en liste d'attente
 - Optimiser les résultats de la transplantation en terme de bénéfice de survie (différence entre l'espérance de vie sans et avec transplantation)
 - Eviter les transplantations prématurées ou « futiles »
 - Etre flexible et permettre la gestions de cas particuliers
-

Tableau 2 : Réponses apportées par le score MELD concernant l'accès à la transplantation hépatique

-
- Le score MELD est un indicateur robuste et objectif du risque de décès précoce (< 3 mois) chez les cirrhotiques.
 - Le score MELD est un marqueur robuste du risque de décès en liste d'attente de transplantation
 - Les résultats de la transplantation sont peu affectés par un score MELD élevé, sauf pour des valeurs extrêmes (score MELD > 35) au-delà desquelles il existe un surcroît de mortalité.
 - Au dessous d'un certain seuil (score MELD < 12), la transplantation n'apporte pas de bénéfice en terme de survie. Pour les valeurs les plus basses du score MELD, elle comporte un risque plus élevé que le traitement médical. Dans ce groupe, sauf cas particulier, la transplantation n'est pas justifiée.
 - Ce sont les malades dont le score MELD est le plus élevé qui tirent le bénéfice le plus important de la transplantation (différence entre la survie après transplantation et la survie attendue avec un traitement médical).
-

Tableau 3 : Variables prise en compte dans le « score foie »

Variable	Poids de la variable
Score MELD	1000
Carcinome hépatocellulaire	200*
Maladie métabolique	300
Re-transplantation	80
Durée d'attente	10
Distance donneur - receveur	300 †

* les 200 points sont acquis en 6 mois s'il s'agit d'une tumeur TNM1 et en 12 mois s'il s'agit d'une tumeur TNM2 ou plus ; † la pondération est inversement proportionnelle à la distance donneur receveur.

Bibliographie :

1. Child CG TJ: Surgery and portal hypertension. In: Saunders W, ed. The liver and portal hypertension. Philadelphia: Child CG, 1964; 50-72.
2. Pugh RNH M-LI, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transsection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60:646-649.
3. Neuberger J. Developments in liver transplantation. Gut 2004;53:759-768.
4. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. J Hepatol 2005;42 Suppl:S100-107.
5. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology 2000;31:864-871.
6. Freeman RB, Jr., Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. Liver Transpl 2000;6:543-552.
7. Agence de la Biomédecine : <http://www.agence-biomedecine.fr>.