

Actualités 2006 en transplantation hépatique (TH)

Docteur Olivier Chazouillères
Service d'Hépatologie
Hôpital Saint-Antoine, Paris

Deux points sont particulièrement d'actualité : la modification des règles françaises d'attribution des greffons (avec utilisation du score MELD) et la discussion sur l'extension des critères de transplantation pour carcinome hépatocellulaire (CHC).

MELD et attribution des greffons

Le score MELD (Model for End-Stage Liver Disease) a été initialement élaboré pour identifier les patients dont la survie post-TIPS serait inférieure à 3 mois (1). Ce score utilise 3 variables « objectives »: la bilirubinémie, la créatininémie et le temps de prothrombine exprimé en INR : $(9,57 \times \text{Log}(\text{créatinine en mg/dL}) + 3,78 \times \text{Log}(\text{bilirubine en mg/dL}) + 11,2 \times \text{Log}(\text{INR}) + 6,43$. La borne maximale du score est 40. La capacité de ce modèle à prédire la survie à 3 mois a ensuite été établie pour les cirrhoses de diverses étiologies (2). Surtout, il a été montré que la mortalité sur liste d'attente de TH était directement corrélée au score MELD (3). En conséquence, le MELD est utilisé aux USA depuis 2002 pour déterminer l'ordre d'attribution des greffons selon une politique du « sickest first ». De façon intéressante, Merion et al ont par ailleurs montré que, lorsque le MELD est ≤ 14 , le risque de décès à 1 an est significativement supérieur chez les patients transplantés par rapport aux malades restés sur liste, introduisant ainsi le concept de « futile transplants » (greffes « prématurées ») (4). En France, le système actuel attribue un greffon à une équipe selon une priorité locale puis régionale et enfin éventuellement nationale. Ce système est très satisfaisant pour la gestion interne d'une liste d'attente donnée (adaptation par l'équipe de l'attribution à un receveur). Par contre, il l'est beaucoup moins au niveau national en raison de grandes disparités inter-régionales dans les propositions de greffons aboutissant notamment à des différences significatives de délai d'attente de greffe et, par conséquence, de mortalité en liste d'attente (6 à 16%). L'Agence de la Biomedecine a donc proposé, dans un triple but d'utilité, d'efficacité et d'équité d'allocation des greffons hépatiques, une modification du système de répartition des greffons basé sur l'utilisation d'un score.

Ce score d'attribution des greffons à un patient donné (et non plus à une équipe) prend en compte plusieurs paramètres dont le score MELD, les caractéristiques de l'éventuelle tumeur, l'ancienneté d'inscription et la distance au centre de prélèvement. Les simulations permettent d'espérer une réduction de plus de 80% des greffes prématurées et de 25% des décès en liste d'attente. Ces nouvelles règles (avec maintien d'une priorité locale strictement définie) devraient être mises en place dans les mois à venir avec des conséquences notables sur l'activité de certains centres.

Vers une extension des critères de transplantation pour CHC ?

La TH représente le meilleur traitement théorique du CHC mais ne peut bien sûr pas être proposée à tous les CHC en raison notamment de la nécessité d'utilisation rationnelle de la ressource rare qu'est le greffon (définition d'une probabilité de survie minimale à 5 ans [classiquement 50%]). La survie observée avec les critères classiques d'indication (dits « de Milan ») : tumeur unique ≤ 5 cm ou au plus 3 tumeurs de diamètre maximal ≤ 3 cm, est similaire à celle des hépatopathies non tumorales (75% à 4 ans) (5). Cependant, ces critères sont clairement restrictifs et excluent de la greffe des patients pouvant avoir une survie à 5 ans $\geq 50\%$. En France, 28% des CHC transplantés dépassent ces critères et la récente Conférence de Consensus française a recommandé une évaluation précise des résultats (6). Les principaux facteurs pré-opératoires pronostiques de récurrence sont, outre l'extension extra-hépatique et l'envahissement veineux qui constituent des contre-indications, la taille, le nombre et la différenciation des tumeurs. La valeur pronostique du nombre semble moins importante que celle de la taille ; celle de l'alphafoetoprotéine est controversée. Les critères dits de UCSF constituent la principale proposition d'évolution : tumeur unique ≤ 65 mm ou plusieurs tumeurs de diamètre maximal ≤ 45 mm avec somme des diamètres tumoraux ≤ 80 mm (7). Ces critères ayant été établis à partir des données recueillies sur la pièce d'hépatectomie, il restait à établir leur valeur à partir des données d'imagerie pré-opératoire. Récemment, il a été montré que la survie à 5 ans de ces patients Milan -, UCSF + était proche de 50% [étude rétrospective multicentrique française (8)] voire supérieure à 50% si un traitement loco-régional dit « d'attente » était administré (Yao et al, AASLD 2006), plaidant pour l'utilisation pratique de ces critères. En cas de tumeur volumineuse, une autre approche pourrait être de réaliser une biopsie pré-opératoire pour exclure les tumeurs mal différenciées dont le pronostic est mauvais (9).

Ainsi, malgré l'absence actuelle de recommandations (10), une extension modérée des critères de TH pour CHC apparaît possible.

Références

1. 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.
2. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
3. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-96.
4. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307-313.
5. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
6. Consensus conference: Indications for Liver Transplantation, January 19 and 20, 2005, Lyon-Palais Des Congres: text of recommendations (long version). *Liver Transpl* 2006;12:998-1011.
7. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403.
8. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, Bernard PH, et al. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: Analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl* 2006.
9. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, Burra P, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004;239:150-159.
10. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.