

Séance dédiée : « Gérer une ressource vitale : la répartition des greffons »

COMMUNICATION

Gérer une ressource vitale ; la répartition des greffons : le foie

MOTS-CLÉS : TRANSPLANTATION HÉPATIQUE. TRANSPLANTATION HÉPATIQUE/
CLASSIFICATION. MALADIE DU FOIE EN PHASE TERMINALE/CLASSIFICATION

Managing a vital resource: liver graft allocation

KEY-WORDS (Index medicus): LIVER TRANSPLANTATION. LIVER TRANSPLANTATION/
CLASSIFICATION. END STAGE LIVER DISEASE/CLASSIFICATION

L'auteur est membre du conseil médical et scientifique de l'Agence de la Biomédecine, expert auprès de l'Agence (groupe technique foie) et vice chairman de la Société Européenne de Transplantation Hépatique et Intestinale (ELITA).

Christophe DUVOUX *

POSITION DU PROBLÈME

La transplantation hépatique (TH) est considérée depuis la conférence de consensus internationale sur les indications de TH de 1983 comme le traitement de référence des maladies hépatiques parvenues au stade terminal. Elle a bouleversé le pronostic de ces maladies et permet d'offrir aux candidats à la greffe une probabilité de survie globale à 10 ans de 65 % à 70 %, toutes indications confondues.

Ces excellents résultats ont été à l'origine du développement exponentiel de l'activité de transplantation entre 1985 et le début des années 2000.

* Hépatologie et de Gastroentérologie, AP-HP Hôpital Henri Mondor, Université Paris Est Créteil ;
52 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny — 94000 Créteil ;
e-mail : christophe.duvoux@hmn.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Christophe DUVOUX, même adresse

Article reçu le 27 février 2013, accepté le 4 mars 2013

Le développement de la TH est cependant limité actuellement par la discordance entre le nombre d'indications de TH qui ne cesse de croître et le nombre de prélèvements d'organes réalisés annuellement, relativement stable et voisin en France de 24-25/M d'habitants.

Ainsi en France le nombre de TH annuellement réalisé, après la forte croissance initiale, tend à se stabiliser à environ 1 100 transplantations depuis 2010 alors que le nombre de candidats en liste continue de croître, et est de l'ordre 1 500 patients par an.

Cette discordance qui définit la pénurie d'organes est source d'une augmentation des temps d'attente en liste de greffe, supérieurs à 5 mois en moyenne actuellement, mais surtout des risques de mortalité ou de sortie de liste pour aggravation de la maladie pendant la phase d'attente, respectivement évalués à 7 % et 11 % en 2011 [1].

L'optimisation de l'activité de TH passe donc par deux objectifs majeurs qui sont

- 1 — combattre la pénurie en augmentant la quantité de greffons disponibles ;
- 2 — limiter les conséquences de la pénurie en définissant des règles d'attribution des greffons hépatiques qui permettent de réduire le risque de mortalité en liste.

L'objet de cet article est de décrire les principes généraux et les règles qui gouvernent en France l'attribution des greffons hépatiques.

PRINCIPES GÉNÉRAUX D'ATTRIBUTION DES GREFFONS HÉPATIQUES

L'attribution des greffons est gouvernée par deux principes majeurs que sont les principes d'utilité et d'équité.

Le principe d'utilité consiste à attribuer le greffon au patient qui en a un besoin le plus immédiatement urgent tout en garantissant un usage optimal de la ressource collective rare qu'est le greffon.

Il concilie donc un principe d'attribution du greffon au patient le plus malade (*sickest fist policy* des anglo-saxons) avec un principe d'utilisation rationnelle du greffon qui doit viser une survie à 5 ans minimale de 50 [2] voire 60 % après la transplantation.

L'application du principe d'utilité permet en théorie de limiter le risque de décès en liste en attribuant le greffon aux patients qui sont à haut risque de décès pendant la phase d'attente tout en garantissant une survie à 5 ans satisfaisante.

Cependant, tous les patients inscrits sur liste de greffe nécessitent par définition une transplantation mais la gravité de la maladie peut différer grandement d'un patient à l'autre. L'application exclusive du principe d'utilité conduit donc à entraver l'accès à des candidats dont la maladie n'engage pas le pronostic vital à court terme. Le principe d'utilité doit donc être contrebalancé par un second principe, le principe d'équité qui garantit pour chaque candidat une probabilité d'accès au greffon similaire, quelle que soit la nature de sa maladie et sa localisation territoriale.

PRINCIPALES INDICATIONS DE TRANSPLANTATION HÉPATIQUES, MODÈLES PRONOSTIQUES ET APPLICATION DES PRINCIPES D'UTILITÉ ET D'ÉQUITÉ

L'analyse des principales indications de TH fait apparaître trois grands groupes de candidats à la greffe dont le pronostic est défini de façon différente : les candidats à la greffe pour cirrhose grave décompensée, les candidats pour carcinome hépatocellulaire, les candidats pour maladie rare du foie.

55 % des candidats sont inscrits pour une cirrhose décompensée sans cancer, d'origine alcoolique, virale, auto-immune ou biliaire.

Pour ces patients, la définition du pronostic de la maladie repose sur un score prédictif appelé score MELD (model for end stage liver disease) qui intègre 3 variables pronostiques indépendantes dérivées d'une analyse multivariée, le TP exprimé sous forme d'INR, la bilirubine et la créatinine, intégrés dans l'équation suivante : $\text{score MELD} = 10 \times (0,957 \times \ln [\text{créatininémie, en mg/dL}] + 0,378 \times \ln [\text{bilirubinémie, en mg/dL}] + 1,12 \times \ln [\text{International Normalized Ratio (INR)}] + 0,64$. Le score MELD dont les valeurs s'étendent de 6 à 40 est prédictif de la mortalité à trois mois des cirrhoses décompensées (Figure 1) avec un coefficient statistique c de 0,83.

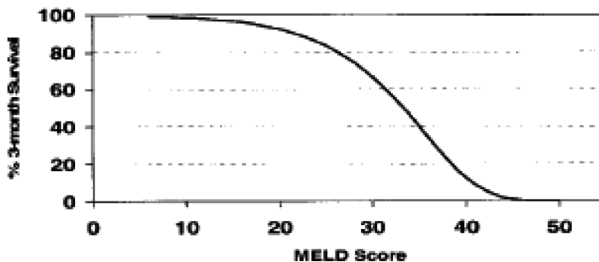


FIG. 1. — Probabilité de survie à 3 mois en fonction du score MELD (3)

Le score MELD a également été montré prédictif de la mortalité sur liste des candidats à la TH inscrits pour cirrhose et a été adopté dès 2002 aux USA pour hiérarchiser l'accès à la transplantation des malades sans cancer [3]. L'application du score MELD à la gestion des candidats à la greffe pour cirrhose décompensée repose avant tout sur le principe d'utilité, les malades ayant les scores les plus élevés se voyant attribuer préférentiellement les greffons.

Il a été de plus montré que le bénéfice de survie apporté par la TH devenait significatif à partir d'un score MELD de 15 à 17. Autrement dit, le risque de mortalité opératoire d'une transplantation hépatique, de l'ordre de 8 à 10 % est significativement supérieur à celui de décès par histoire naturelle de la maladie cirrhotique pour des scores MELD < 15, à l'équilibre pour des scores MELD entre

15-17 et devient statistiquement inférieur à celui de décès par maladie hépatique au delà de 17 [4]. C'est donc à partir d'un score MELD > 17 que le bénéfice de survie apporté par la TH peut être formellement établi. Les politiques actuelles d'attribution des greffons ont donc logiquement tendance à restreindre l'accès à la TH pour les candidats ayant des scores MELD < 15.

35 % des candidats à la TH sont actuellement inscrits pour tumeur primitive du foie, essentiellement des carcinomes hépato-cellulaires (CHC). Dans la majorité des cas, le CHC complique une cirrhose non décompensée. Chez ces patients, le score MELD médian est de 13. Ceci signifie que dans un système exclusivement gouverné par le MELD ces patients ont un accès quasi nul à la TH. Par ailleurs, il n'y a pas actuellement de modèle prédictif de mortalité sur liste ou de progression tumorale au delà des critères de transplantabilité permettant de gouverner l'attribution des greffons de façon fiable pour les patients inscrits pour CHC. La tendance est donc ici de faire intervenir le principe d'équité pour permettre aux candidats à la greffe pour CHC un accès juste, indépendant du score MELD. Des systèmes différents ont été adoptés en fonction des programmes, pour assurer cette équité. Dans la plupart des programmes, les patients inscrits pour CHC se voient empiriquement octroyer des points MELD supplémentaires pour compenser leur déficit d'accès à la transplantation.

Environ 20 % des candidats à la greffe sont inscrits pour des maladies qui ne sont ni des cancers ni des cirrhoses décompensées ou sont inscrits pour des complications de cirrhoses mal prises en compte au plan pronostique par le score MELD.

Il s'agit par exemple de patients avec ascite réfractaire et score MELD < 15, de patients avec syndrome hépato-pulmonaire, ou avec maladie cholestatique compliquée d'angiocholite sans insuffisance hépatique, de candidats à la greffe pour maladie métabolique ou génétique sans insuffisance hépatique, telles que la neuropathie amyloïde ou la polykystose hépato-rénale ou encore les atteintes hépatiques de la maladie de Rendu-Osler.

Ici aussi l'application stricte du score MELD ne permet pas à ces patients un accès satisfaisant à la transplantation. L'hétérogénéité de ce groupe de maladie, leur rareté rend de plus difficile la modélisation de leur pronostic. Dans cette situation, la plupart des programmes de transplantation a donc opté pour un accès facilité à la TH selon le principe d'équité en octroyant après expertise indépendante du dossier un temps pré défini d'accès à la transplantation.

RÈGLES D'ATTRIBUTION DES GREFFONS EN FRANCE

Jusqu'en 2007, les règles d'attribution des greffons hépatiques fonctionnaient sur des principes hérités de l'Établissement Français des Greffes, fondés sur la gestion du greffon par l'équipe médico-chirurgicale à laquelle il était octroyé et sur la notion de priorité locale.

Deux facteurs ont contribué à faire évoluer ces règles vers un système centralisé fondé sur un score national de sévérité des maladies hépatiques, le score national foie, dont la 1^{re} version développée en partenariat avec l'Agence de la Biomédecine et les équipes de transplantation a été adoptée en 2007:

- a. la constatation à la suite d'une enquête nationale sur les décès en liste, d'une hétérogénéité du risque à l'échelle du territoire français avec des probabilités de décès après inscription variant de 3,5 % à 8 % en fonction des inter-régions sanitaires
- b. l'adoption aux USA d'un système d'attribution utilitariste fondé sur le score MELD décrit plus haut dont le principe a été rapidement repris par la plupart des programmes de transplantation à l'échelle planétaire.

Les règles de répartition en cours sont détaillées dans le document produit par l'Agence de la biomédecine : AGENCE DE LA BIOMÉDECINE — Procédures d'application des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée. Application de l'Arrêté du 6 novembre 1996 modifié par les arrêtés du 30 août 2002, 2 juin 2004, 2 août 2005, 24 août 2006, 29 janvier 2007, 26 février 2008, 6 mars 2009, 31 mars 2009 et 21 janvier 2011. [En ligne] Disponible sur < http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/procedure_application_regles_repartiton_attribution_juillet2012.pdf> (consulté le 5 mars 2013).

Les propositions de greffons sont centralisées par l'Agence de la Biomédecine. Les propositions d'attribution sont effectuées habituellement en iso-groupe sanguin ABO, aux exceptions des patients inscrits en super-urgence (possibilité de transplantation en groupe compatible) et des malades pour lesquels une dérogation a été attribuée (groupe compatible ou compatible restreint).

Elles font intervenir l'âge du donneur, l'âge du receveur (priorisation des greffes pédiatriques) et la sévérité de la maladie hépatique. Elles peuvent être résumées de la façon suivante.

Super Urgence

Quel que soit l'âge du sujet prélevé, les greffons doivent être prioritairement alloués aux candidats inscrits en super urgence nationale. C'est le cas des patients inscrits pour hépatite fulminante, retransplantation hépatique dans les 7 premiers jours pour non fonction primaire et pour nécrose hépatique aiguë compliquant une atrésie des voies biliaires chez l'enfant.

Le pourcentage de greffons alloué en super urgence concernait en 2011 10 % des inscriptions [1].

En l'absence de super urgence nationale, les greffons sont ensuite alloués en fonction de l'âge du donneur, de la possibilité ou non de partage de greffon et du score national foie.

Transplantation hépatique pédiatrique

Environ 80 TH pédiatriques sont réalisées annuellement en France [1]. Compte tenu de l'extrême pénurie de greffons pédiatriques, ces transplantations bénéficient d'un régime prioritaire.

Les greffons prélevés chez un sujet de moins de 18 ans sont attribués préférentiellement à un receveur pédiatrique. En l'absence de receveur pédiatrique isogroupe ou de groupe compatible, la répartition suit l'ordre du score national foie.

Les greffons prélevés chez un sujet âgé de 18 à 30 ans sont systématiquement proposés pour un partage entre receveur pédiatrique pouvant recevoir un lobe gauche hépatique et un receveur adulte pouvant recevoir le foie droit dans le cadre d'une priorité nationale. La proposition de partage entre équipe adulte et pédiatrique n'est envisageable que si le rapport entre le poids du donneur et le poids du receveur pédiatrique est compris entre 3 et 14. En 2011, près d'une TH pédiatrique sur 2 était réalisée à partir d'un greffon partagé [1].

En l'absence de partage possible, le greffon est attribué selon les règles du score national foie.

Transplantation hépatique adulte et score national foie

Les greffons prélevés chez des sujets âgés de plus de 30 ans sont attribués, en l'absence de super urgence nationale, à des receveurs adultes selon les règles définies par le score national foie. Ce mode d'attribution couvre 80 % des indications de transplantation.

Ce score prend en compte simultanément la gravité, le type d'indication et des critères d'appariement entre donneur et receveur et est systématiquement pondéré par la distance entre le site de prélèvement et de greffe de manière proportionnelle à la nécessité de greffer rapidement le malade. Le greffon hépatique est attribué dans l'ordre du score foie sans possibilité de dérogation. Si une équipe a plusieurs patients apparaissant consécutivement dans la liste d'aide au choix, elle peut choisir le receveur bénéficiaire de la greffe parmi ces patients.

La dernière version du score national foie, établie en 2011 est représentée ci-dessous.

• SCORE Foie V4 =

- 1000. SI(CIRRH). f1(MELD ; DA ; 0 ; 0 ; 100 %)
- ou 900. SI(TNM1) . f1(MELD ; DA ; 5 ; 16 ; 60 %)
- ou 900. SI(TNM2) . f5(MELD ; DA ; 3 ; 9 ; 70 % ; Ptime)
- ou 900. SI(THNC) . f1(MELD ; DA ; 0 ; 12 ; 60 %)
- ou 900. SI(MHNC) . f1(MELD ; DA ; 3 ; 15 ; 80 %)
- ou 1000. SI(RETR) . f1(MELD ; DA ; 1 ; 6 ; 90 %)
- ou 800. f2(DACExpt ; DélaiExpt)
- + 10. f3(DA)

Chaque patient inscrit en liste nationale d'attente se voit attribuer un score de gravité de maladie hépatique entre 0 et 1000.

Les greffons sont attribués prioritairement aux patients dont le score national est le plus élevé, indépendamment de sa localisation territoriale. Schématiquement, si un greffon est prélevé à Marseille et que le score national foie le plus élevé concerne un malade inscrit à Lille, le greffon sera attribué à l'équipe lilloise pour greffer spécifiquement ce patient.

Ce système favorise donc la circulation des greffons au plan national avec pour objectif de limiter les disparités d'accès au greffon et de mortalité en liste en fonction des régions sanitaires.

Le score national foie fait en réalité coexister 3 différents systèmes de quantification du score convertis en un score national unique.

Cirrhoses sans cancer

Pour les patients avec cirrhose isolée sans cancer, le score national dérive de la conversion du score MELD sur l'échelle 0 à 1000 (Figure 2).

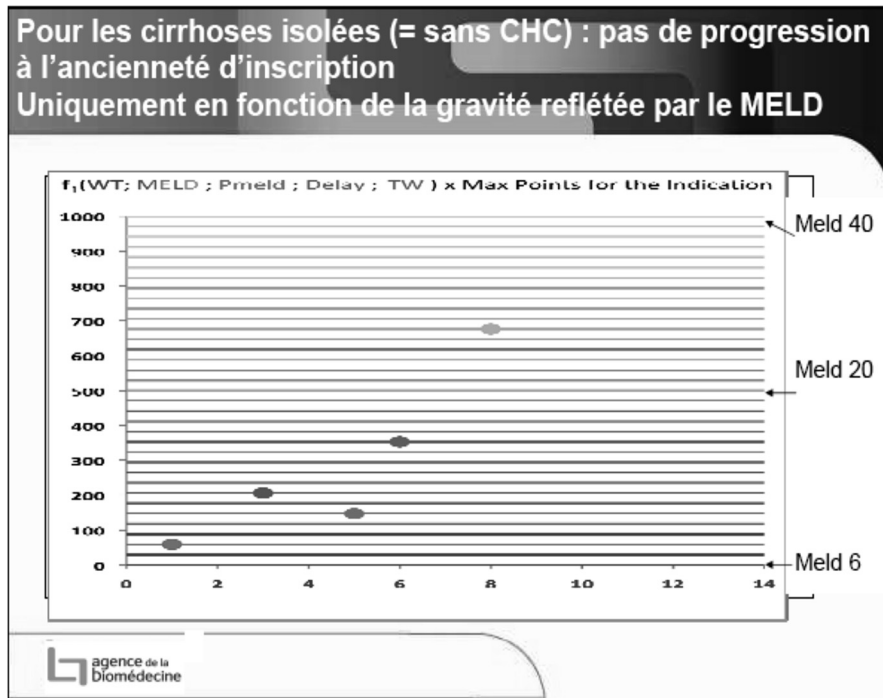


FIG. 2. — Équivalence entre le score MELD et le score national foie pour les cirrhoses sans cancer (source Agence de la biomédecine).

Un score MELD à 20 correspond à un score national foie voisin de 500, un score MELD à 30, à un score national foie de 800. Le score MELD est réactualisé obligatoirement tous les 3 mois ou plus tôt en cas d'aggravation. Le candidat à la greffe progresse donc uniquement en fonction de l'aggravation du score de gravité sans prise en compte du délai d'inscription.

Ceci s'associe à un accès rapide à la transplantation pour les patients avec score MELD élevé, > 30 mais plus lent pour les patients à score inférieur car en permanence des patients à score MELD élevé sont inscrits avec un niveau de priorité supérieur.

Carcinome hépato-cellulaire

Les patients inscrits pour CHC sont, comme indiqués plus haut, desservis par le score MELD.

Le score national foie français prend en compte cette particularité en intégrant le score MELD de base à l'inscription et en octroyant des points de score supplémentaires en fonction du temps passé sur liste (Figure 3). Selon ce système, un patient inscrit pour CHC atteint un score national de 600 points après 6 à 12 mois d'attente, de 800 points après 12 à 15 mois ; il entre alors en compétition avec des patients inscrits pour cirrhose isolée avec des scores MELD > 30.

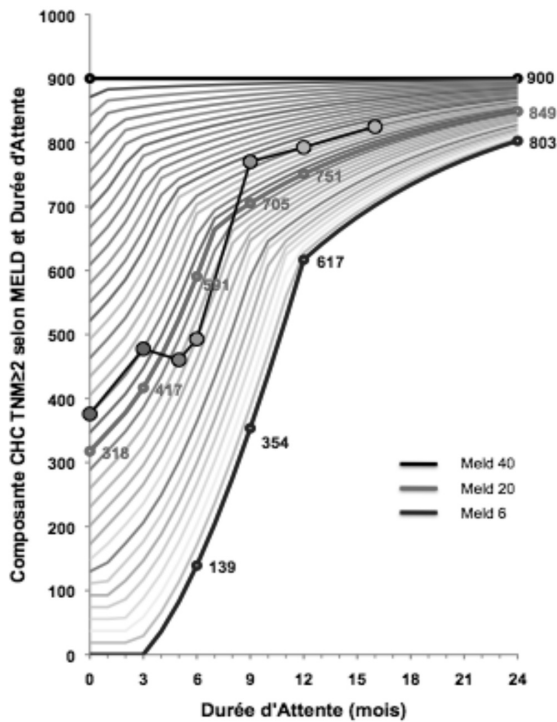


FIG. 3. — Augmentation du score national foie en fonction du temps pour les patients inscrits pour carcinome hépato-cellulaire (source Agence de la Biomédecine).

Le système d'attribution des greffons fait donc intervenir le principe d'équité pour garantir aux patients inscrits pour CHC une probabilité d'accès au greffon similaire à celle des patients inscrits pour cirrhose sans cancer dont l'indication est gouvernée par le principe d'utilité.

Indications rares et exceptions au score MELD : la composante expert

Comme indiqué plus haut, en dehors du CHC, environ 20 % des candidats sont inscrits en liste pour des maladies hépatiques mal prises en compte par le score MELD [1].

C'est le cas de certains malades cirrhotiques à la fonction hépatique préservée et donc à score MELD bas < 15 mais ayant une complication sérieuse de la maladie, hémorragie digestive récidivante malgré un traitement endoscopique, ascite réfractaire ou encéphalopathie hépatique, dont la signification pronostique indépendante du MELD est établie.

D'autres patients sont inscrits pour des maladies non cirrhotiques pour lesquelles le score MELD ne peut pas être appliqué [5].

Dans ces situations, l'équipe ayant en charge le patient doit formuler une demande circonstanciée d'évaluation du dossier par un collège indépendant d'experts nommés par l'Agence de la Biomédecine. Un binôme de 2 experts analyse le dossier et propose après accord un nombre de points prédéterminé à octroyer au candidat en un délai donné, en fonction de la situation clinique. Ainsi, pour une ascite réfractaire, l'obtention de 650 points en 6 mois est proposée. Ce système permet ainsi au candidat desservi par le score MELD d'obtenir une compensation et un accès équitable à la TH. En cas de désaccord entre deux experts, un troisième expert peut être sollicité.

Le taux d'acceptation d'une composante expert est voisin de 65 %.

AVANTAGES ET LIMITES DU SYSTÈME ACTUEL D'ATTRIBUTION

L'adoption du score national foie en 2007 a constitué un véritable bouleversement dans la gestion des malades inscrits en liste de transplantation hépatique. Elle a accompagné la limitation progressive des règles de priorité locale, qui laissaient en cas de prélèvement dans le centre de greffe, les équipes autonomes sur le choix des receveurs, au profit d'une redistribution nationale des greffons.

Cette politique s'est associée à une réduction significative du nombre de décès en liste et du nombre de candidats greffés possiblement prématurément en raison de scores MELD bas. Dans l'expérience française, l'accès facilité des patients à MELD très élevé, c'est à dire des malades les plus graves ne s'est pas accompagné d'une augmentation de la mortalité post-opératoire et 30 % des candidats sont actuellement inscrits avec un score MELD > 30.

Pour autant, la mise en place de ce système national d'attribution repose sur une logistique complexe qui nécessite une évaluation permanente de sa pertinence en raison des modifications de l'épidémiologie des maladies hépatiques qui peuvent limiter son efficacité.

L'exemple le plus démonstratif en est l'émergence au cours des 10 dernières années du CHC comme première indication de TH. Les modalités d'attribution des greffons dans cette indication font entrer de plus en plus fréquemment en compétition directe des patients avec une maladie cancéreuse souvent stabilisée voire inactivée par le traitement opératoire avec des patients ayant une cirrhose décompensée à très haut risque de décès en liste. L'application du principe d'équité qui permet de garantir à chacune des grandes classes d'indication une probabilité d'accès similaire à la greffe touche ici ses limites en risquant d'augmenter paradoxalement la mortalité en liste de malades nécessitant un accès rapide à la TH. Un meilleur contrôle des indications de TH pour CHC s'est avéré indispensable et a entraîné l'adoption d'un système spécifique d'indication de TH pour CHC en juillet 2013 [6]. La prise en compte de l'utilité dans la gestion de l'indication de CHC est également en cours d'analyse. L'analyse en temps quasi réel des décès en liste et des résultats de la greffe, rendue possible par la gestion informatique des données nationales et l'évaluation continue de l'impact des versions successives du score national foie en partenariat avec les professionnels de la transplantation hépatique devrait permettre à l'Agence de la Biomédecine d'apporter une réponse stratégique adaptée à ces nouveaux challenges.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Rapport Annuel de l'Agence de la Biomédecine 2011.
- [2] NEUBERGER J., JAMES O. — Guidelines for selection of patients for liver transplantation in the era of donor-organ shortage. *Lancet*, 1999, 354, 1636-9.
- [3] WIESNER R., EDWARDS E., FREEMAN R., *et al.* — United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. — Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 2003, 124, 91-6.
- [4] MERION R.M., SCHAUBEL D.E., DYKSTRA D.M., *et al.* — The survival benefit of liver transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2005, 5, 307-13.
- [5] FRANCOZ C., BELGHITI J., CASTAING D., CHAZOUILÈRES O., DUCLOS-VALLÉE J.C., DUVOUX C., *et al.* — Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the French model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. *Liver Transpl.*, 2011, 17, 1137-51.
- [6] DUVOUX C., ROUDOT-THORAVAL F., DECAENS T., PESSIONE F., BADRAN H., PIARDI T., FRANCOZ C., *et al.* — Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*, 2012, 143, 986-94.