

COMMUNICATION

La répartition des greffons cardiaques

MOTS-CLÉS : TRANSPLANTATION CARDIAQUE. DONNEUR VIVANT.
DONNEURS DE TISSUS/LÉGISLATION ET JURISPRUDENCE. SÉLECTION DE DONNEURS

Cardiac graft allocation

KEY-WORDS (Index medicus): HEART TRANSPLANTATION. LIVING DONORS.
TISSUE DONORS/LÉGISLATION & JURISPRUDENCE. DONOR SELECTION

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Pascal LEPRINCE *

RÉSUMÉ

Jusqu'en 2004, les règles de répartition des greffons cardiaques visaient à homogénéiser l'accès à la transplantation à l'échelle du territoire national tout en respectant une logique de proximité. L'attribution des greffons se faisait donc par centre en laissant libre choix aux médecins de choisir sur la liste d'attente du centre le receveur le plus adéquat. Depuis 2004, cette règle s'est enrichie de priorités nationales dites « super-urgence 1 et 2 » qui permettent de transplanter de façon prioritaire les patients sous inotropes (SU1) ou les patients présentant une complication sous assistance circulatoire (SU2). Le fait que la survie après transplantation en SU1 soit inférieure à celle observée chez les patients en SU2 ne doit pas faire trop rapidement conclure à une supériorité de la seconde stratégie par rapport à la première et ce pour deux raisons : le taux de décès sous assistance n'est pas pris en compte pour le groupe SU2 et il est par ailleurs démontré que ce sont, jusqu'à une certaine limite, les patients les plus sévères qui bénéficient le plus de la transplantation. De plus, ces résultats doivent être mis en balance avec le risque pris au moment de la transplantation concernant la qualité du greffon. En effet, prendre ou non le risque de transplanter un patients avec un greffon donné a un impact bien entendu sur la survie du patient considéré mais aussi, par « effet domino », sur les autres patients en attente de transplantation, indépendamment des règles de répartition. C'est aussi le cas des critères d'inscription sur la liste d'attente de transplantation. Là encore, la façon dont chaque équipe va fixer le niveau de risque tolérable

* Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire, Université Pierre et Marie Curie, APHP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 Bd de l'hôpital — 75013 Paris ;
e-mail : pascal.leprince@psl.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Pascal LEPRINCE, même adresse
Article reçu le 2 avril 2013

pour inscrire ou non un patient en attente de transplantation va forcément avoir un impact en termes de bénéfice rendu pour le patient considéré mais aussi en termes de durée d'attente pour les autres patients.

Il est donc évident que si les règles d'attribution ont pour rôle d'homogénéiser l'accès à la greffe des patients en liste et d'optimiser l'utilisation des greffons, les décisions médicales d'inscription sur liste et de choix du greffon confèrent une certaine hétérogénéité à ce processus. Elles permettent de s'adapter au cas de chaque patient et doivent, pour être tolérables, être discutées dans le cadre de réunions de concertation multidisciplinaire.

SUMMARY

Until 2004, French rules for cardiac graft allocation were aimed at ensuring uniform organ distribution on the national scale, while logically giving priority to local teams. The allocation was center-based, with transplant MDs choosing the most suitable recipient from the local waiting list. In 2004, two national priority lists were added to the French cardiac graft allocation system. High Emergency 1 (HE1) is for patients with unstable hemodynamic status (on inotropes or ECMO), while High Emergency 2 (HE2) is for patients who develop complications during long-term circulatory support. Data from the French Biomedicines Agency show significantly poorer survival for HE1 patients than for HE2 patients. However, this should not lead to the conclusion that HE2 is a better strategy, as mortality during long-term circulatory support is not taken into account, and it is well known that the survival benefit of transplantation is significantly better in HE1 patients. Furthermore, the risk related to the quality of the cardiac graft must be taken into account. Indeed, the decision to transplant or not to transplant an HE1 patient with a given graft will impact not only the survival of the patient concerned, but also the waiting time of the other patients on the list, independently of allocation rules. This is also true for the criteria used to place a patient on the waiting list. Each cardiac transplantation team considers the level of risk before adding a patient to the waiting list, and this will impact not only the individual candidate but also the entire waiting list.

Thus, even if allocation rules aim to provide all patients with the same chance of being transplanted across the entire country, the medical decision to accept a cardiac graft and to register a patient on the waiting list will make this process somewhat heterogeneous. This allows cardiac transplantation to be adapted to each individual case, independently of the rules. However, a multidisciplinary decision process is necessary to ensure fairness.

La transplantation a cette particularité d'être limitée par le nombre de greffons disponibles. Attribuer un greffon à un patient se fait donc automatiquement au détriment des autres patients en attente de transplantation. Dans le cas de la transplantation cardiaque, transplanter un patient peut donc signifier de façon un peu raccourcie en laisser un autre décéder. C'est pourquoi la répartition des greffons doit obéir à des règles.

Lorsqu'on parle de répartition des greffons, on pense d'emblée aux règles qui régissent cette répartition sur un territoire donné. Elles ont pour but d'assurer une égalité des chances d'accès à la greffe sur l'ensemble de ce territoire ainsi qu'une cohérence médicale quant à la distribution d'une ressource rare. Ces règles sont

rédigées par des collègues de médecins sous l'égide de l'instance de régulation qui en assure l'application : l'agence de la biomédecine pour la France. Nous décrivons dans un premier temps les règles qui régissent la répartition des cœurs en France et dans un second temps les limites qui leurs sont associées.

RÈGLES DE RÉPARTITION DES GREFFONS CARDIAQUES EN FRANCE

Jusqu'en 2004, la répartition des greffons cardiaques obéissait à une logique de centre. Les greffons étaient proposés aux centres de transplantation cardiaque selon une méthode territoriale concentrique (locale, régionale et nationale) destinée à limiter les déplacements des équipes et à assurer une homogénéité des chances à l'échelle du territoire national. Dans chaque centre, les médecins attribuaient ensuite le greffon proposé à l'un des patients inscrit sur la liste d'attente. Pour chaque cercle concentrique une priorité était donnée aux greffes multi-organes.

Depuis, juillet 2004, le système de répartition s'est enrichi de 2 règles de priorité dites super-urgences.

La super-urgence 1 (SU1) est destinée aux patients en insuffisance cardiaque décompensée qui nécessitent un support inotrope significatif et/ou un ballon de contre-pulsion ou une assistance circulatoire de courte durée type ECMO. Le but initial de cette priorité était de permettre d'éviter l'implantation d'une assistance circulatoire lourde en attente de transplantation. Il s'agit d'une priorité à l'échelle nationale. À la différence de nombreux autres pays, la durée d'inscription en SU1 est limitée dans le temps à 4 jours, afin d'éviter une saturation de la liste. La demande est soumise à avis d'expert.

La super-urgence 2 (SU2) est destinée aux patients implantés avec une assistance circulatoire et qui présentent une complication nécessitant l'ablation à courte échéance de l'assistance. Il s'agit donc de patients n'ayant pas d'autre échappatoire que la transplantation. Là encore il s'agit d'une priorité nationale dont l'acceptation est soumise à avis d'expert. Le niveau de priorité est inférieur à celui conféré par la SU1 mais l'inscription sur cette liste n'est logiquement pas limitée dans le temps.

LIMITES DES RÈGLES DE RÉPARTITION

En 2011, 37 % des transplantations cardiaques ont été réalisées dans le cadre d'une SU1 et 7 % dans le cadre d'une SU2 [1]. Par rapport aux patients transplantés en dehors d'une priorité, les courbes de survie montrent une surmortalité dans le groupe SU1 et une survie meilleure dans le groupe SU2 (Figure 1). Un raccourci facile serait d'en conclure qu'il pourrait être préférable d'implanter les patients candidats à la SU1 avec une assistance circulatoire afin de limiter la mortalité post-transplantation et ce faisant d'optimiser l'utilisation des greffons cardiaques.

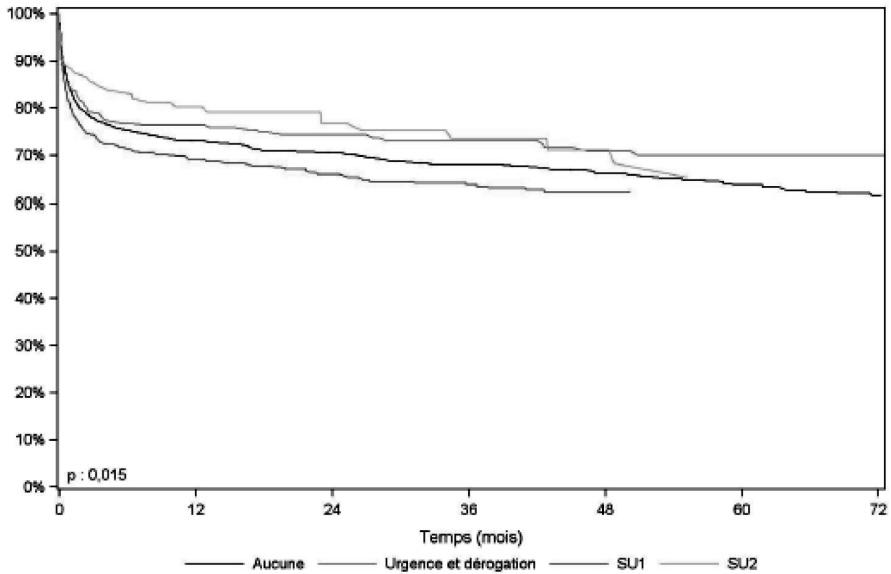


FIG. 1. — Survie des patients transplantés cardiaques selon le niveau d'urgence. Données ABM 2011.

La première remarque que l'on puisse opposer à ce raisonnement est que la meilleure survie observée pour les patients transplantés dans le cadre d'une SU2 ne tient pas compte de la mortalité potentielle sous assistance circulatoire. En effet, dans le registre intermacs, la mortalité à un an après implantation d'une assistance circulatoire des patients qui se dégradent sous inotropes sans être en choc cardiogénique (intermacs 2) est de 80 % [2]. Plusieurs études rapportent des taux de survie à 1 an d'environ 70 % chez des patients qui pourraient correspondre aux patients transplantés en SU1 [3]. Il faut à cela ajouter les 10 à 20 % de mortalité observée pour les transplantations en SU2. Cette stratégie aboutirait donc peut-être à une optimisation de l'utilisation des greffons mais pourrait être associée à une surmortalité globale.

La seconde remarque est qu'on ne peut dissocier le risque potentiel de la transplantation du bénéfice attendu. Ceci a bien été montré par Jimenez dans une étude comparant le devenir des patients en fonction de leur état clinique selon qu'ils étaient ou non transplantés [4]. Pour les patients stables, à domicile, l'étude rapporte à 1 mois une surmortalité liée à la transplantation par rapport aux patients non transplantés, due à la mortalité opératoire. Cet effet délétère s'estompe au-delà du premier mois mais il n'apparaît pas pour autant un effet bénéfique de la transplantation. Bien entendu, cet effet se concrétiserait sur un suivi plus long. En revanche, en ce qui concerne les patients inscrits sur une liste prioritaire du fait d'une décompensation de leur état hémodynamique, un bénéfice en termes de survie est

démonstré dès la fin de la première semaine, ce bénéfice ne faisant qu'augmenter au fil des mois compte-tenu de la surmortalité des patients non transplantés. Cette étude montre bien qu'il est logique de donner une priorité aux patients dont l'état hémodynamique devient instable compte-tenu du risque élevé de mortalité spontanée. Cela étant, cette attitude à forcément comme corolaire d'allonger la durée d'attente des patients les plus stables et de prendre le risque de les transplanter dans de moins bonnes conditions. Enfin, il est bien entendu nécessaire de fixer une limite au seuil de gravité des patients transplantés en priorité.

Cette réflexion se complique si l'on ajoute comme paramètre le risque inhérent au choix du greffon. En effet, le greffon idéal étant rare, l'acceptation d'un certain nombre de caractéristiques imparfaites va potentiellement avoir un impact négatif sur la survie post-transplantation. De ce fait, prendre ou ne pas prendre un risque lié au greffon pour transplanter un patient donné va avoir un impact, non seulement sur la survie du patient en question (survie transplanté vs survie non transplanté) mais aussi sur les autres patients en attente de transplantation car selon la décision prise, le patient restera ou non sur la liste d'attente. Pour illustrer cela, prenons l'exemple simple lié à l'âge du donneur. L'analyse des données du registre de l'ISHLT montre une augmentation du risque de la transplantation dès que l'âge du donneur passe les 45 ans [5]. Ce risque est augmenté de 1,5 à 2 fois lorsque le donneur a plus de 50 ans. Il se pose donc la question d'utiliser ces greffons notamment chez les patients dont la transplantation est urgente. Un calcul rapide nous permet de répondre à cette question. Dans notre expérience à la Pitié-Salpêtrière, nous rapportons une surmortalité significative des patients transplantés avec des donneurs âgés de plus de 50 ans (71 % vs 62 % à 5 ans). Mais, ne pas utiliser ces greffons compte-tenu de ce risque accru reviendrait à diminuer notre activité de transplantation de plus de 40 % avec comme corolaire une augmentation de la mortalité sur notre liste d'attente. De plus, comme notre activité de transplantation représente 20 % de l'activité nationale, nous empièterions d'environ 8 % sur le pool de greffons disponibles. En d'autres termes, même si utiliser un greffon à risque peut conduire à une surmortalité post-opératoire, ne pas utiliser un greffon « à risque » n'est pas sans conséquence ni pour le patient considéré ni pour les autres patients en attente de transplantation.

Ces règles de priorité et ces décisions d'utiliser ou non un greffon donné ont un effet évident sur la répartition des greffons cardiaques. Toutefois, ceci ne constitue que la partie émergée de l'iceberg et la première étape de la répartition des greffons intervient bien en amont de ces règles et de ces décisions, au moment même de l'inscription du patient en attente de transplantation. En effet, la décision d'inscrire ou non un patient en attente de transplantation a forcément un impact sur la cohorte globale des patients en attente de transplantation mais modifie aussi les indicateurs principaux que sont la mortalité en liste d'attente et la mortalité post-transplantation.

Reprenons l'exemple simple de l'âge non plus du donneur mais du receveur. Les données de l'ISHLT montrent que le risque de la transplantation augmente

lorsque l'âge du donneur est supérieur à 60 ans avec un risque multiplié par 1,5 fois pour les receveurs de plus de 65 ans [5]. Là encore une analyse superficielle de ces chiffres pourrait conduire à limiter l'âge de la transplantation à 60 ou 65 ans. Plusieurs remarques peuvent s'opposer au caractère très arbitraire qu'aurait une telle décision. Tout d'abord, les données de l'ISHLT montrent qu'il existe aussi un sur-risque chez les patients de moins de 35 ans et qu'un receveur de 20 ans présente un risque proche de celui d'un patient de 65 ans. De ce fait, ne remettre en question la transplantation que pour les patients âgés et non pas pour les patients jeunes revient à décider qu'il est plus licite de donner une chance à un patient jeune qu'à un patient de plus de 65 ans. Or, toujours selon les mêmes données, la différence de survie à 10 ans entre ces 2 groupes de patients est inférieure à 10 % (47 % vs 55 %). Donner en moyenne 10 ans de vie à un patient de 65 ans ne paraît donc pas déraisonnable même s'il présente un risque accru. Dans le cas des patients jeunes, la question ne se pose bien entendu pas. Toutefois se posera alors la question d'une retransplantation entre 30 et 45 ans. Là encore, envisager une retransplantation lorsqu'il s'agit d'un patient jeune paraît légitime. Pourtant, un patient retransplanté présente une surmortalité d'environ 8 % à 1 an par rapport à un patient transplanté pour une cardiopathie dilatée...

On voit bien qu'en fonction de l'attitude et de l'implication de l'équipe de transplantation, l'accès à la greffe pour un patient donné sera variable d'un endroit à l'autre et ce indépendamment des règles de répartition. Afin de limiter cette hétérogénéité liée aux décisions médicales, il est donc impératif que les dossiers soient discutés au sein de réunions de concertation multidisciplinaires afin de prendre, pour un patient donné, la meilleure décision possible.

CONCLUSION

Les règles de répartition des greffons cardiaques ont pour but d'homogénéiser leur distribution au sein de la population en attente de transplantation tout en essayant d'optimiser au mieux l'utilisation d'une ressource qui est limitée. Les décisions médicales prises tant au moment de l'inscription sur la liste d'attente de transplantation que lors de l'acceptation d'un greffon vont donner une certaine hétérogénéité à ces règles. Cette part de décision purement médicale est indispensable afin d'adapter au mieux la transplantation aux besoins de chaque patient et de conserver une dynamique exploratoire. Ces décisions doivent être concentrées sur le patient presque qu'indépendamment de la réflexion de santé publique qui est plus du domaine des règles définies par les groupes de travail au sein des institutions et des sociétés savantes. Toutefois, afin de laisser le moins de place possible à la subjectivité, ces décisions doivent être prises au sein de réunions de concertation multidisciplinaires réunissant les différents protagonistes de la transplantation.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Agence de la Biomédecine — Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France. [En ligne] Disponible sur : <<http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/donnees/organes/03-cœur/synthese.htm>> (consulté le 5 mars 2013).
- [2] InterMACS — Quaterly statistical reoport. 2012 4th quarter. [En ligne] Disponible sur : <<http://www.uab.edu/intermacs>> (consulté le 5 mars 2013).
- [3] BOYLE A.J., ASCHEIM D.D., RUSSO M.J., *et al.* — Clinical outcomes for continuous-flow left ventricular assist device patients stratified by pre-operative INTERMACS classification. *J. Heart Lung Transplant.*, 2011 Apr, 30(4), 402-7.
- [4] JIMENEZ J., BENNETT EDWARDS L., HIGGINS R., *et al.* — Should stable UNOS Status 2 patients be transplanted? *J. Heart Lung Transplant.*, 2005 Feb, 24(2), 178-83.
- [5] STEHLIK J., EDWARDS L.B., KUCHERYAVAYA A.Y., *et al.* — The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report-2011. *J. Heart Lung Transplant.*, 2011 Oct, 30(10), 1078-94.

