

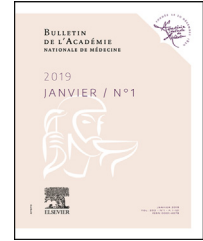


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RAPPORT ET RECOMMANDATIONS DE L'ANM

Rapport 23-12. Enjeux médicaux et sociétaux de la transplantation hépatique (TH) en France^{☆,☆☆}



Liver transplantation medical and societal issues in France

Karim Boudjema^{*}, Georges Manton, au nom du Groupe de travail « Transplantation Hépatique » de la commission 8¹

Académie nationale de médecine, 16, rue Bonaparte, 75006 Paris, France

Disponible sur Internet le 6 juillet 2023

MOTS CLÉS

Transplantation hépatique ;
Indications ;
Liste d'attente ;
Greffon ;
Qualité de vie

Résumé La transplantation hépatique est un traitement très efficace des formes les plus graves de cirrhose, ainsi que des petits carcinomes hépatocellulaires localisés. Après la greffe, l'espérance de vie à 10 ans est d'environ 70 %. Ces résultats exceptionnels pour une maladie mortelle à très court terme sont altérés par la rareté des greffons, qui explique une mortalité de 10 à 15 % en attente de la greffe, et conduit à utiliser des organes dits marginaux source de complications postopératoires graves. Mais surtout, avec le long terme, les malades greffés développent, sous l'effet du terrain qui les a amenés à la transplantation ou des traitements immunosuppresseurs, une véritable « maladie post-greffe », faite de manifestations somatiques et de troubles psychiques parfois graves, dont la prise en charge fait désormais l'essentiel de l'activité et de l'expertise des centres de greffe hépatique. Les enjeux de la transplantation hépatique, d'abord essentiellement médicaux et techniques, deviennent sociétaux et imposent de réviser l'organisation de cette thérapeutique.

© 2023 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de l'Académie nationale de médecine.

[☆] Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine. L'Académie, dans sa séance du mardi 9 mai 2023, a adopté le texte de ce rapport par 72 voix pour, 0 voix contre et 1 abstention.

^{☆☆} Trois annexes sont disponibles dans la version électronique de la revue et sur le site internet de l'Académie nationale de médecine. Annexe 1 : les techniques de suppléance hépatique ou alternatives à la TH ; annexe 2 : programme des auditions ; annexe 3 : prise en charge et financement de la TH.

^{*} Auteur correspondant.

Adresse e-mail : karim.boudjema@chu-rennes.fr (K. Boudjema).

¹ Membres du groupe de travail : Baulieux Jacques, Belghiti Jacques, Boudjema Karim, Brissot Pierre, Buffet Catherine, Chiche Laurence, Guillevin Loïc, Hauet Thierry, Launois Bernard, Letutour André (invité permanent, ancien président de l'Association nationale des greffés hépatiques TRANSHEPATE), Manton Georges.

KEYWORDS

Liver transplantation;
Indications;
Waiting list;
Liver grafts;
Quality of life

Summary. – Liver transplantation is a highly effective treatment for the most severe forms of cirrhosis, as well as small localized hepatocellular carcinomas. After transplantation, the 10-year life expectancy is nearly 70%. These good results are altered by the scarcity of grafts, which explains a mortality of 10 to 15% while waiting for a graft, and leads to the use of so-called marginal organs, with considerable risk of postoperative complications. Above all, over the long-term, transplant patients often develop, under the effects of the context that led them to transplantation or of their immunosuppressive treatments, a real “post-transplant disease”, made up of serious somatic and psychological disorders, which is now the main focus of the activity and expertise of liver transplant centers. The challenge of liver transplantation, initially mainly of a medical and technical nature, has become more societal and requires revision of the organization of this therapeutic approach.

© 2023 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of l’Académie nationale de médecine.

Introduction

La transplantation hépatique (TH) est actuellement le seul traitement de l’insuffisance hépatique aiguë ou chronique au stade terminal (*Annexe 1*) et d’un certain nombre de cancers du foie. Les résultats sont remarquables, puisque, toutes indications confondues, 70 % des patients greffés sont vivants 10 ans après le jour de la greffe. Ce taux prend toute sa valeur lorsque l’on considère qu’actuellement la moyenne d’âge au moment de la greffe est supérieure à 50 ans [1].

Ces bons résultats ne doivent, cependant, pas occulter les difficultés que peuvent rencontrer les malades à accéder au traitement qui les sauvera. En outre, à une époque où la notion de qualité de la vie l’emporte sur celle de la durée de la vie, ceux qui hier se satisfaisaient d’avoir eu la chance d’être greffés interrogent désormais à propos des multiples pathologies qu’ils développent sous l’effet du terrain qui les a amenés à la transplantation ou des traitements immunosuppresseurs nécessaires pour assurer la tolérance du greffon. La condition de greffé est, en effet, la source de pathologies induites, somatiques et psychiques, véritable « maladie post-greffe » dont on mesure encore mal la fréquence et les conséquences.

Consciente de cette évolution, l’Académie nationale de médecine a voulu s’interroger sur ce sujet, en s’intéressant moins aux résultats d’un traitement, dont l’efficacité en termes de durée de vie gagnée est incontestable, qu’aux enjeux sociétaux qu’il soulève. De ce fait, les questions posées ont été nombreuses : comment est organisée l’activité de transplantation hépatique en France ? Comment évoluent les indications de greffe ? Selon quelles règles les greffons sont-ils alloués aux malades ? Comment organiser au mieux la période d’attente du greffon ? Comment augmenter la source des greffons qui font encore trop défaut et réduire la mortalité en attente de la greffe ? Saura-t-on un jour faire marcher un foie artificiel pour attendre en sécurité ou bien greffer des foies prélevés sur l’animal ? Les candidats à la transplantation sont-ils suffisamment informés sur leur devenir, et qui doit délivrer cette information ? Comment est financée cette thérapeutique d’exception ? Que devient la vie après la greffe et comment évaluer sa qualité ? Comment doit s’organiser le suivi des greffés au long cours ? En particulier, qui doit effectuer cette surveillance et doit-elle être uniquement médicale ? Les greffés eux-mêmes n’ont-ils pas un rôle important à jouer dans leur prise en charge ? Le

monde des bien-portants appréhende-t-il à quel point il est impliqué dans ce traitement ?

Le groupe de travail sur la transplantation hépatique s’est réuni entre mars et octobre 2022 pour entendre les experts capables de donner des éléments de réponse à ces questions. Nous en rapportons une synthèse, assortie de recommandations dont l’objectif est de permettre aux acteurs de la TH d’envisager leur activité et leur organisation en prenant aussi en compte les enjeux sociétaux liés à l’évolution des connaissances et à la nécessité de transparence vis-à-vis de la société.

Méthodes de travail

Les membres du groupe de travail (GT) se sont appuyés sur deux sources de données : douze séances de travail entre le 24 mars et 18 octobre 2022, dont neuf séances d’audition de 25 experts concernés par la transplantation hépatique et 3 séances d’échanges entre les membres du GT (*Annexe 2*), et une importante documentation écrite et publiée :

- rapports annuels de l’ABM (<https://rams.agence-biomedecine.fr/>) ;
- plan ministériel pour le prélèvement et la greffe d’organes et de tissus 2022–2026 (<https://sante.gouv.fr/>) ;
- rapport IGAS n° 2016-118R. Organisation de la transplantation hépatique au sein des Hospices civils de Lyon. 86 pages ;
- compte rendu de la réunion « Révision des composantes expert TH » 30 juin 2022, Lyon. *European Liver Transplantation Registry – ELTR* (<http://www.eltr.org>) ;
- manifeste pour le don d’organes par le collectif Greffes+ octobre 2021 ;
- vivre avec les médicaments antirejet : restitution d’une enquête réalisée par les associations de greffés, 24/09/2021 ;
- l’aventure de la greffe. D Houssin. Paris. Denoël 2000 ; 320 pages.

Synthèse des auditions**État des lieux de la TH en France**

Une activité parmi les plus importantes en Europe, qu’il s’agisse d’adultes ou d’enfants, une organisation

centralisée par l'Agence de la biomédecine, des résultats de grande qualité, mais un manque important de greffons.

Organisation et niveaux d'activité

L'activité de TH associe technique, stratégie et éthique dans un contexte d'évolution permanente [2,3]. Elle ne peut être réalisée que dans le cadre de l'activité publique, au sein de centres hospitaliers universitaires (CHU) après autorisation délivrée par l'Agence régionale de santé (ARS) sur avis de l'Agence de la biomédecine (ABM) dans le cadre des schémas interrégionaux d'organisation des soins (SIOS). Les équipes qui souhaitent réaliser cette activité doivent avoir montré qu'il existe un besoin régional et qu'elles possèdent tous les moyens techniques et organisationnels ainsi que les compétences pour satisfaire aux exigences d'une thérapeutique de haut niveau qui met en jeu une ressource rare. Dix-neuf équipes de TH (15 pour les adultes, quatre pour les enfants – cinq équipes adultes ont l'autorisation pour les enfants) sont réparties de manière homogène, sur le territoire métropolitain, avec le souci d'assurer une égalité d'accès à cette thérapeutique bien qu'il n'y ait pas d'activité de TH dans les territoires et départements d'outre-mer. Toutes ces équipes sont rattachées à la discipline d'organe, en opposition à l'organisation en centres de transplantation multi-organes comme en ont fait le choix la plupart des pays anglo-saxons. En 2021, 1225 TH, dont 97 greffes pédiatriques, ont été réalisées, soit 18 par million d'habitants (pmh), 1294 en 2022 selon les informations publiées par l'ABM en préambule du rapport 2022. Cinq équipes (41,6 %) réalisent près de la moitié des greffes adultes et les quatre équipes pédiatriques la quasi-totalité des greffes enfants (85,5 %). Fin 2020, le registre européen colligeait 29 907 TH en France, 26 953 en Espagne, 23 313 au Royaume-Uni et 19 922 en Italie.

Origines des greffons et activité de prélèvement

En France, au nom de la solidarité nationale, c'est le principe du consentement présumé qui est la règle du don d'organe. Les activités de prélèvement sont gérées réglementairement en fonction des lois bioéthiques par l'ABM qui a succédé en 2004 à l'Établissement français des greffes (EFG), lui-même créé en 1994.

Les donneurs en état de mort encéphalique. En 2021, 2811 donneurs en état de mort encéphaliques (*Donation after Brain Death*, DBD) ont été recensés, et 1392 ont été prélevés d'au moins un organe et 1057 d'un foie). Le taux national d'opposition est de 34 % avec des extrêmes variant, en Métropole, de 14,4 % en Midi-Pyrénées à 46,3 % en Alsace. Les établissements autorisés à réaliser des prélèvements sur DBD sont au nombre de 195. L'épidémie à SARS-CoV-2 et l'amélioration de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux ont fait baisser l'activité de prélèvement de 19 % entre 2019 et 2021. L'efficacité du prélèvement hépatique (nombre de donneurs recensés/nombre de donneurs prélevés) est très hétérogène, variant de 85,7 % à 74,4 % en fonction des régions, et il existe une bonne corrélation entre l'activité de greffe dans la région et l'activité de prélèvement. Depuis 2014, environ 40 % des foies prélevés l'ont été sur un donneur de plus de 65 ans.

Les donneurs décédés après arrêt cardiaque. Le prélèvement sur donneurs décédés après arrêt cardiaque (*Donation*

after circulatory death, DCD) a commencé en 2006. Il représente une source importante de greffons. Seuls les donneurs dits Maastricht III et IV (M III et M IV) sont une source acceptable de greffons hépatiques. Les donneurs M IV sont les personnes en mort encéphalique qui font un arrêt circulatoire irréversible au cours de la prise en charge en réanimation. Les donneurs M III sont beaucoup plus nombreux. Il s'agit des personnes pour lesquelles une décision de limitation ou d'arrêt programmé des thérapeutiques est prise en raison du pronostic des pathologies ayant amené la prise en charge en réanimation. En France, la mise en place des donneurs M III s'est faite tardivement et lentement par rapport aux pays d'Europe du Nord. Ces prélèvements soulèvent, en effet, des problèmes éthiques importants au premier rang desquels celui de savoir faire la différence entre « arrêt des thérapeutiques pour prélever », démarche inacceptable, et « arrêt des thérapeutiques devant la gravité du pronostic » avant d'initier tout projet de prélèvement. En 2021, 44 établissements étaient autorisés en France pour ce type de prélèvement et les donneurs M III représentaient 11 % des prélèvements (soit 130 greffons hépatiques). Ce taux est très inférieur à celui de la Hollande qui avoisine les 50 %. Chez ces donneurs, la mise en place d'une circulation régionale normothermique oxygénée est obligatoire, contrairement à de nombreux pays européens où le prélèvement type DCD se fait selon la technique dite « rapid » : attente de l'arrêt cardiaque et déclaration du décès en salle d'opération, puis laparotomie et réfrigération des organes *in situ* la plus rapide possible. Une analyse rétrospective (rapport annuel ABM 2020), comparant la survie de 536 greffons prélevés sur DBD et 231 greffons DCD, ne montrait pas de différence de survie des greffons entre les groupes à deux ans (respectivement 88,7 % et 88,4 %).

Les donneurs vivants. La greffe des adultes à partir d'un héli-foie droit, prélevé chez un donneur vivant apparenté, est une activité très limitée (cinq greffes en 2021) et volontiers réservée aux patients non-résidents français. En France, le prélèvement sur donneur vivant non apparenté (bon samaritain) n'est pas autorisé par la loi, contrairement au Canada, aux États-Unis ou d'autres pays européens [4], et le prélèvement sur donneur vivant apparenté entre adultes restera marginal, tant que toutes les possibilités d'accès aux DBD et aux DCD n'auront pas été optimisées.

Le cas particulier des enfants. Chez les enfants, en 2021, les 97 TH ont été réalisées à partir d'un foie pédiatrique DCD entier dans 10 cas, d'un foie pédiatrique DCD partagé (*split*) dans six cas, d'un foie adulte DCD entier dans 15 cas, d'un foie adulte DCD partagé dans 51 cas (59 % de plus par rapport à 2020), d'un donneur adulte vivant apparenté (lobe gauche) dans 15 cas.

Résultats de la TH

L'efficacité de la TH est évaluée à partir des survies actuelles des greffés et des greffons (un malade peut être greffé plusieurs fois) fournies par l'ABM dans ses rapports scientifiques annuels à partir des données transmises par les CT (et validées par les audits réguliers de l'agence). La survie à un an varie entre 95 et 85 %. Il s'agit d'une greffe orthotopique comportant un geste initial d'hépatectomie totale du foie natif, qui est la cause principale des hémorragies. Les principales causes de décès dans les 30 jours

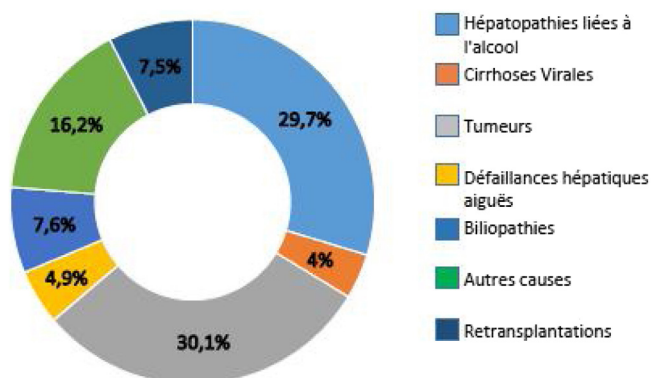


Figure 1 Taux (%) des indications de TH des malades inscrits en liste d'attente nationale en 2021 (rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine 2021).

sont associées à des complications cardiovasculaires, cérébrovasculaires, pulmonaires ou hémorragiques. Entre un et trois mois, les complications infectieuses sont les principales causes de décès. La survie des malades greffés dans la période 2007–2020 était de 74,6 % à 5 ans et 70,9 % ans à 8 ans. Elle était significativement plus élevée pour les greffés les plus récents. La survie des greffons dans la même période était similaire et les principales causes de retransplantations précoces étaient les non-fonctionnement primaires (1 %) ou les thromboses de l'artère hépatique (2 à 5 %). Pour 2021, le rapport de l'ABM montre que toutes les équipes ont une survie à un an et à 3 ans identique à la moyenne nationale (évaluation selon la méthode du Funnel Plot).

Le Registre européen de transplantation hépatique (*European Liver Transplant Registry*, ELTR) a colligé plus de 170 000 TH réalisées depuis 1968 dans 147 centres de 32 pays européens. Les indications et les résultats sont superposables [5].

Évolution des indications de greffe

Des indications dominées par la cirrhose et le CHC dans un contexte de maladie alcoolique et de syndrome métabolique.

La conférence de consensus de Bethesda en 1983 a validé le caractère thérapeutique de la TH [6]. Celles de Paris en 1993 [7], puis de Lyon, en 2005 [8], en ont précisé les bonnes indications et défini les contre-indications.

Nature des indications

Chez l'adulte, les 3/4 des TH sont réalisées pour traiter une cirrhose compliquée. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) sur cirrhose est la principale indication de greffe depuis 2014. En 2021, elle représentait un tiers des nouveaux inscrits (Fig. 1). Elle a augmenté de 70 % entre 2008 et 2018. La cirrhose alcoolique parvenue au stade terminal est la deuxième cause de greffe et représente 30 % des indications. Les cirrroses d'étiologie dysmétabolique, évolution d'une « NASH » (*Non-Alcoholic Steato Hepatitis*), ne représentent que 5 % des indications de greffe, contrairement aux USA où la NASH est la première indication chez la femme et la seconde chez l'homme [9]. Ce taux est sous-évalué,

car la NASH n'était pas initialement présente dans le théaurus des indications de TH proposé par l'ABM. De plus, en France, rares sont les hépatites stéatosiques qui ne sont pas associées à une consommation d'alcool [10]. Ainsi, en TH, l'alcool est présent dans environ 2/3 des indications. Les cirrroses dues au virus de l'hépatite C (VHC) ont quasiment disparu des listes d'attente depuis l'avènement des traitements par les antiprotéases.

Les autres indications de la TH correspondent à 7,6 % de transplantations en super urgence (hépatite fulminante, non-fonctionnement primaire du greffon) validées par deux experts et 7,5 % de retransplantations pour dysfonction précoce ou tardive du greffon. Cette indication pourrait augmenter avec l'utilisation croissante de foies dits marginaux (âgés, ischémiques, stéatosiques, athéromateux, infectés) sous la pression d'une demande croissante, alors que l'offre reste insuffisante. Les greffes combinées (principalement avec le rein) représentent 5 % des indications. Il existe d'autres indications d'autant plus rares que les critères ne sont pas l'altération de la fonction hépatique (polykystose hépatique, angiocholites à répétition, maladies métaboliques, maladie de Rendu-Osler, certaines tumeurs malignes).

Moment de l'indication

Pour les cirrroses, l'indication de greffe dépend du niveau de l'insuffisance hépatique. Pour le CHC sur cirrhose, le risque est celui de la récurrence après la TH. Ce risque était jugé proportionnel au nombre et à la taille des nodules [11] auquel il a été ajouté le taux sanguin de l'alpha-fœtoprotéine (AFP). Le risque de récurrence est désormais évalué à l'aide du score-AFP, qui associe ces trois données, et dont l'ascension est positivement corrélée au risque de récurrence [12]. Un « cutoff » fixé à 2 permet de distinguer des patients à faible risque de récurrence (score-AFP ≤ 2) de ceux dont le risque est élevé (score-AFP > 2) au point de remettre en question l'utilité de la transplantation dans un contexte de rareté des greffons. Avec ces critères de sélection, le taux de récurrence à 5 ans est inférieur à 5 %. Lorsque le CHC est unique et petit (≤ 2 cm), la thermoablation ou la résection chirurgicale donnent de très bons résultats, aussi la stratégie « ablate and wait » est-elle préconisée permettant un accès à la TH uniquement à la récurrence, ce qui renforce le principe d'utilité du greffon.

Le sevrage prolongé de l'alcool (au minimum 6 mois) demeure un prérequis à la TH, pour ne pas méconnaître une amélioration de la fonction hépatocellulaire dans les trois premiers mois (qui remettrait en cause l'intérêt de la greffe), et pour se donner le temps d'évaluer le risque de rechute alcoolique post-TH, car il impacte la survie du greffon [13–16]. Les critères de mauvais pronostic sont les associations addictives et le déni du patient, les troubles psychiatriques sévères, un entourage non-porteur, l'addiction à d'autres produits comme le tabac ou les stupéfiants, l'absence de domicile fixe, un antécédent de non-compliance aux soins [17]. Alors que le pronostic est similaire aux autres indications en cas d'abstinence post-TH prolongée, cette indication est parfois mal acceptée dans l'opinion publique et même chez un certain nombre de soignants, du fait, entre autres, du caractère auto-infligé de la pathologie. Plutôt que d'accepter une situation de

stigmatisation négative, voire parfois de discrimination, il est important de maintenir des critères de sélection validés avec un suivi addictologique de qualité permettant de faire état d'excellents résultats concernant la survie, la réhabilitation et l'abstinence dans cette indication.

Terrain

Il n'y a pas de limite d'âge formelle pour la TH, mais très peu de patients de plus de 70 ans peuvent être candidats, bien qu'en pratique, depuis 2012, les candidats à la TH soient chaque année plus âgés et les comorbidités associées à la maladie du foie soient de plus en plus fréquentes [18]. En 2021, 15 % des nouveaux inscrits avaient plus de 66 ans, 22,8 % étaient porteurs d'un diabète, 42 % étaient hypertendus, 52 % avaient ou avaient eu un tabagisme actif.

Les TH pédiatriques (receveurs de moins de 18 ans) représentaient 8 % de l'activité de greffe en 2021 (97 TH) avec un âge moyen de 5,6 ans pour les receveurs et une répartition variable selon l'âge (0 à 2 ans : 39,2 %, 3 à 10 ans : 36 %, 11 à 17 ans : 23,7 %). L'indication principale en France est l'atrésie des voies biliaires qui représente 1/3 des indications (37 %). Viennent ensuite les retransplantations (13,4 %), les maladies métaboliques (13 %), les cirrhoses biliaires secondaires (11 %), et les insuffisances hépatiques aiguës (9,3 %).

Liste d'attente et règles d'attribution des greffons

Une liste d'attente unique et nationale ; des candidats de plus en plus âgés ; une priorisation des candidats régie par des règles précises où se multiplient les exceptions qui finissent par façonner l'activité.

Organisation et règles d'attribution

En France, il y a une seule liste d'attente, elle est nationale et gérée par l'ABM (LAN). Les règles d'attribution sont établies et révisées par un groupe de travail constitué des représentants des acteurs de la TH. Les malades y sont inscrits selon une procédure validée par la direction administrative du centre de greffe et se retrouvent classés en fonction de la gravité de leur maladie, jugée sur l'importance du risque de ne pas atteindre l'attribution d'un greffon avant la survenue du décès ou l'aggravation de la maladie au point qu'elle ne permet plus de transplanter. L'attribution des greffons se fait en fonction de la compatibilité isogroupe ABO et satisfait à un principe d'équité avec bénéfice individuel dans la mesure où le patient le plus grave est le premier servi, et elle veut aussi respecter le principe d'efficacité qui impose que la survie attendue du greffon satisfasse au bénéfice collectif. Un score, mis en place en 2007, le score-Foie, calculé à partir du *model for end-stage liver disease* (MELD) [19] qui croît avec l'insuffisance hépatique, permet de quantifier la gravité de la maladie et de classer les malades sur la liste d'attente à la TH par ordre décroissant. Ce score de formule complexe intègre le taux de bilirubine, l'INR et la créatinine dont le taux est fixé arbitrairement à 4 mg/dL si le patient a été dialysé 2 fois ou plus dans les 7 derniers jours. Les malades aux scores les plus élevés sont greffés les premiers. Cette politique du « plus grave d'abord » a permis une diminution de la mortalité et

des sorties de liste en phase d'attente (environ 10 %) sans augmentation de la mortalité postopératoire.

Pour les cirrhotiques avec CHC, le MELD est adapté, mais il ne donne aucune indication sur le risque de voir un CHC évoluer, au point que le score-AFP passe au-dessus de 2, contre-indiquant alors la greffe. Il a donc fallu adapter le score-Foie pour que les deux principales indications de greffe (cirrhose alcoolique et CHC sur cirrhose) accèdent à la TH par un système compétitif. Le score de la cirrhose augmente avec le niveau de l'insuffisance hépatique et celui du CHC sur une cirrhose bien compensée (dont le MELD est bas) augmente avec la durée d'attente dont l'allongement favorise la croissance tumorale et le risque de dissémination extra hépatique de la maladie.

Cas particuliers et exceptions à la règle

La TH pédiatrique bénéficie de la règle de priorisation pour les foies prélevés chez les adultes jeunes (< 30 ans), ce qui a permis de réduire de manière durable les décès à 3 % à 3 ans en LAN.

Environ 20 % des malades inscrits en LAN ont une hépatopathie dont la gravité est mal évaluée par le score-Foie. C'est le cas en particulier des cirrhoses sans insuffisance hépatocellulaire compliquées par une ascite réfractaire, une encéphalopathie hépatique, un syndrome hépatopulmonaire. C'est aussi le cas des biliopathies chroniques à bilirubine normale compliquées d'un prurit réfractaire à tout traitement ou d'angiocholites récidivantes ou des indications rares citées précédemment. Pour ces indications, l'accès à la TH requiert une demande d'inscription dérogatoire sur la LAN auprès de l'ABM et l'attribution au patient, après l'avis d'un expert, d'un score suffisant pour accéder à la TH. Le nombre d'exceptions n'ayant cessé d'augmenter pour atteindre près de 30 % en 2021, l'Association française pour l'étude du foie (AFEF), l'Association de chirurgie hépato-bilio-pancréatique et transplantation hépatique (ACHBT) et la Société francophone de transplantation (SFT) ont proposé en juin 2022 une mise à jour des conditions exceptionnelles d'attribution.

Délais d'attente

Le délai moyen d'attente en LAN, variable d'un centre à l'autre, n'a pas la même signification en fonction des indications : il varie de quelques heures pour les malades les plus urgents (hépatite fulminante, défaillance aiguë d'un premier greffon) à plusieurs mois, voire années (cholestase chronique, indication hors score-Foie). Pendant cette phase d'attente, le malade peut décéder ou s'aggraver au point qu'il ne puisse plus être greffé. L'ABM exige, pour chaque malade inscrit, une réévaluation tous les trois mois. Le système d'attribution des greffons, basé sur le score-Foie, fait que les malades cirrhotiques les plus graves occupent les premières places sur la LAN et leurs délais d'attente sont très courts. Ils passent devant de très nombreux autres malades dont le score-Foie est moindre, mais qui attendaient en liste depuis bien plus longtemps. Ainsi, en cas de MELD > 35, 83 % des patients sont greffés avant six mois.

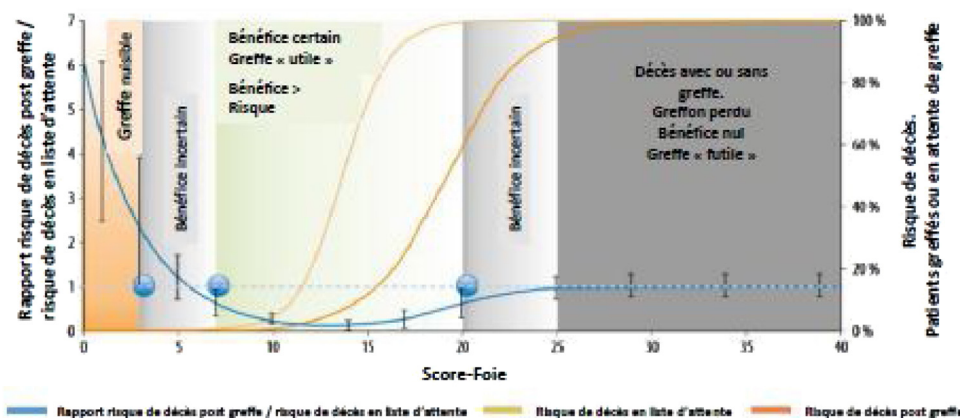


Figure 2 Modélisation théorique de la zone d'efficacité (utilité) de la greffe en fonction du score-foie. Adapté de Jacquelinet [21].

De la futilité en TH

La règle du « plus grave d'abord » a naturellement poussé les équipes soucieuses de maintenir leur niveau d'activité de greffe, à proposer la greffe à des malades de plus en plus graves, qui seront greffés en premier. En 2020, 20 % des candidats à la TH en France avaient un MELD ≥ 30 et 13 % un MELD ≥ 35 . L'analyse rétrospective du devenir des malades les plus graves a, jusqu'à présent, montré qu'un MELD ≥ 30 n'impactait pas la survie post-TH, sauf chez les malades les plus graves, sous ventilation mécanique, épuration extrarénale ou porteur d'une infection grave non maîtrisée. Dans ces conditions, la survie des greffés à un an passait de 85 % à 61 %. Pour des malades graves, au pronostic de survie spontané proche de 0 % à moins d'un an, le bénéfice individuel est donc considérable, mais le résultat de la greffe aurait pu être meilleur si le greffon avait été attribué à un malade moins grave. À l'opposé, l'absence de bénéfice sur la survie a été clairement démontrée pour les malades n'ayant pas franchi un stade de gravité suffisant. C'est le cas pour la cirrhose alcoolique peu évoluée (score de Child A ou B) [20] ou le CHC unique de moins de 2 cm qui peut bénéficier d'autres thérapeutiques conservatrices (résection ou thermoablation). Dans certaines situations, la frontière entre « greffe utile », « greffe inutile », car sans bénéfice de survie, et « greffe futile », car vouée à l'échec, peut être difficile à préciser (Fig. 2) [21]. C'est pourquoi l'évaluation régulière des résultats devient une nécessité, d'autant plus que pour les patients les plus graves, le choix d'un greffon d'excellente qualité est recommandé pour permettre une récupération plus rapide.

Qualité des greffons et évolution des méthodes de conservation

Beaucoup de greffons, dits marginaux parce qu'âgés et/ou stéatoseux, ont bénéficié de progrès considérables pour les conserver. La perfusion hypothermique continue et la perfusion normothermique représentent une part croissante des modalités de conservation.

Qualité des greffons hépatiques

Les donneurs de greffons hépatiques sont principalement des donneurs DBD. Ces donneurs sont de plus en plus âgés

et, face au manque de greffons et au risque de décès en liste d'attente, les équipes de greffe sont conduites à implanter des foies dits marginaux. Leur marginalité tient essentiellement à l'âge du donneur (en 2021, 36 % des donneurs DBD avaient plus de 65 ans), à la survenue d'un arrêt cardiaque prolongé avant le prélèvement (notamment dans le contexte d'un DCD) ou la présence d'une stéatose sur le greffon. Ces greffons peuvent être à l'origine de dysfonctions précoces, après réimplantation, qui se traduisent par une augmentation de la morbidité et de la mortalité postopératoire, et dans un certain nombre de cas par une retransplantation. Réaliser un examen histologique extemporané du greffon à toute heure du jour ou de la nuit est rarement possible dans les centres de prélèvement ou de greffe, alors que ce serait un apport considérable pour juger de la qualité des greffons en précisant l'intensité de la fibrose (F 1 à F 4) et le taux de stéatose. En effet, greffer un foie caractérisé F ≥ 2 ou dont le taux de stéatose macrovésiculaire est supérieur à 30 %, est associé à une diminution de la survie des greffons et des greffés.

Modalités de conservation

Entre donneur et receveur, le greffon est conservé en ischémie froide (IF) à l'aide de solutions de conservation spécifiques pendant une durée optimale comprise entre 8 et 12 heures. Il en existe de nombreuses qui ont été développées depuis l'avènement de la solution de l'Université du Wisconsin à la fin des années 1980 et considérée comme le standard pendant des années [22]. La pénurie d'organes a conduit au développement de nouveaux concepts en termes de composition de type extracellulaire et de nouveaux colloïdes comme le polyéthylène glycol [23]. La comparaison des performances de ces solutions reste délicate compte tenu des effectifs nécessaires pour conduire ce type d'études. L'arrivée des donneurs marginaux a contraint à utiliser des foies à critères élargis qui sont très sensibles à la conservation en IF et leur qualité intrinsèque se dégrade rapidement avec le temps [23]. Cette constatation est à l'origine de l'introduction de nouveaux procédés de conservation faisant varier la température (évolution vers la sub-normothermie ou la normothermie) et le niveau d'oxygénation utilisés [23–27]. La perfusion hypothermique oxygénée (HOPE, *hypothermic*

oxygenated perfusion) à l'aide de la solution UW et la perfusion normothermique (37°C) oxygénée à l'aide de sang (NMT, *Normothermic Machine Perfusion*) sont très utilisées en Europe et en Amérique du Nord. Elles commencent à peine à apparaître en France. Ces procédés sont onéreux, mais les données publiées à ce jour montrent qu'ils sont beaucoup plus performants que l'ischémie froide, ce qui se traduit par une diminution des taux de complications biliaires [24] et probablement des coûts et des durées des hospitalisations [25]. Une voie d'avenir est l'utilisation de ces machines comme procédé d'évaluation des greffons pour améliorer leur sélection avant implantation et, par là, réduire la morbidité périopératoire et le taux de retransplantations [26]. Ces machines de perfusion normothermique pourraient, à l'avenir, constituer un moyen de « réparer » certaines ou toutes les fonctions des greffons marginaux. À titre d'exemple, l'équipe zurichoise de Pierre-Alain Clavien a rapporté la perfusion normothermique *ex situ* d'un greffon à critères élargis pendant 3 jours avant de le réimplanter avec succès [27]. L'application la plus concrète serait de pouvoir réduire le taux de stéatose (*defatting*) qui reste expérimental et nécessitera des temps très longs de conservation en normothermie [28]. La perspective d'optimisation qualitative par perfusion prolongée sur plusieurs jours des foies prélevés laisse entrevoir la possibilité d'une réorganisation de l'activité de prélèvement avec création de centres ou « hubs » de conditionnement en nombre limité et redistribution aux différentes équipes selon les règles d'allocation. Cette évolution permettrait également de ne plus envisager la TH dans le cadre de l'urgence avec tous les avantages probables en termes de performance et de réduction des contraintes. Un autre bénéfice potentiel espéré de ce type de conservation prolongée est une amélioration de la tolérance immunitaire des greffons avec une réduction possible des traitements immunosuppresseurs.

Devenir et qualité de vie des malades greffés

La greffe sauve la vie mais, à long terme, la vie du greffé est profondément altérée par les effets secondaires des traitements immunosuppresseurs et par les conséquences psychologiques de la confrontation du soi et du non-soi.

Complications à long terme de la TH

La transplantation guérit la maladie hépatique et place le greffé dans un état compatible avec une survie prolongée, mais de qualité variable. L'objectif du suivi ne se limite plus à éviter le rejet, complètement contrôlable avec les immunosuppresseurs. La prise en charge du greffé s'organise désormais autour de la prévention et de la recherche des complications de l'immunosuppression : incidence plus élevée que dans la population générale de surcharge pondérale, d'ostéoporose, d'hypertension artérielle, d'insuffisance rénale précédemment considérée comme inexorable [29], de diabète, de dyslipidémies, de cancers *de novo* (en particulier en cas de cirrhose alcoolique). L'arrêt de la corticothérapie au long court après la phase toute initiale a permis de réduire de manière importante ces différentes complications et en particulier les troubles de la croissance chez les enfants greffés. De la même manière, la substitution des inhibiteurs de la calcineurine

ou leur association à de nouvelles molécules a permis d'en réduire la toxicité rénale sans augmentation des épisodes de rejet. L'arrêt de tout traitement immunosuppresseur très à distance de la TH a été rapporté, mais reste utopique à l'heure actuelle. La détection de la récurrence de la maladie initiale (addictions vis-à-vis de l'alcool, mais aussi du tabac, virus, CHC) est aussi un objectif essentiel du suivi.

Qualité de vie du transplanté hépatique

Enfin, l'évaluation de la réinsertion dans une vie la plus normale possible fait également partie des critères de qualité du suivi et concerne à la fois la réinsertion familiale, sociétale et professionnelle.

Cependant, cette évaluation de la qualité de vie (QdV) après TH n'est pas standardisée et reste imprécise, bien que définie par l'OMS comme un état complet de bien-être physique, mental et social. L'immense majorité des travaux concernant cet aspect de la TH sont nord-américains. Toutes les études s'accordent pour constater que la QdV globale après TH s'améliore par rapport à ce qu'elle était avant la greffe. Cependant, les résultats sont variables en fonction des domaines considérés. Ainsi, si l'amélioration dans le domaine physique est rapportée par 9/10 des greffés, 7/10 retrouvent un niveau social satisfaisant et seulement 6/10 un niveau psychique acceptable. Environ 40 % des greffés en âge de travailler ont repris un emploi et 28 % participent à des activités associatives ou à un travail bénévole interprétés comme une contribution sociétale confortant leur intégration sociale [30]. Les cinq items choisis par les malades pour juger de la qualité de leur vie sont par ordre d'importance : la famille, les amis, la pratique du sport, les relations amoureuses [31], et l'activité professionnelle. Dans ces cinq registres, la QdV est constamment inférieure à celle d'une population générale appariée sur le genre et l'âge [32].

Par ailleurs, il a été suggéré que le niveau de QdV avant la TH, pouvait avoir un rôle prédictif du risque de mortalité post-greffe [33]. Cette évaluation serait indépendante du score MELD et donc particulièrement utile pour les patients qui accèdent aux greffons en dehors de la procédure standard.

Greffe de foie et dépendances

Dans le contexte du suivi, deux points méritent d'être mis en exergue.

Les conséquences psychologiques de la greffe chez l'adulte et chez l'enfant. Environ 2/3 des patients transplantés rapportent des symptômes dépressifs, et 1/3 présentent une dépression sévère [34,35]. Les raisons les plus fréquentes sont le sentiment de culpabilité vis-à-vis du donneur, les troubles du schéma corporel, l'incompréhension de l'entourage familial qui ne ressent pas à un juste niveau la souffrance et les sacrifices ou les difficultés à trouver un travail du fait de l'état de faiblesse associé. Ces troubles sont accentués chez les patients transplantés pour maladie du foie liée à l'alcool, parce qu'ils sont confrontés au risque de reprise de la consommation d'alcool.

Dans le même ordre d'idée, chez les enfants transplantés, l'anxiété et le mal-être sont souvent invoqués. Dans une enquête réalisée auprès de 116 jeunes adultes greffés à un âge moyen de sept ans, 88 % estiment avoir acquis une auto-

nomie insuffisante (72 % dépendent encore de leurs parents dans la gestion de leur greffe, et 55 % continuaient à être suivis en milieu pédiatrique). Les performances scolaires étaient diminuées, 65 % d'entre eux suivaient des études, 22 % avaient un emploi et 13 % étaient sans emploi [36]. Surtout, près de la moitié suivaient leur traitement antirejet de manière approximative, alors que tous ou presque connaissaient les risques de ce comportement.

La spécificité des patients transplantés pour maladie du foie liée à l'alcool. L'alcool est la cause de la majorité des indications de TH. De nombreuses études ont montré que la reprise d'une consommation excessive d'alcool varie de 5 % à 26 % en fonction des définitions utilisées [37]. De nombreux facteurs prédictifs de rechute [18] ont été retrouvés comme la polyconsommation, le sexe masculin, un âge jeune, l'isolement social, des antécédents psychiatriques et la durée de l'abstinence pré-greffe que la majorité des équipes françaises a fixé à 6 mois. Les rechutes, surtout lorsqu'elles sont massives, exposent à la récurrence précoce de la cirrhose et altèrent significativement la survie des greffons et des malades. À distance de la greffe apparaît une surmortalité liée aux accidents cardiovasculaires, à l'éclatement des cancers solides aéro-digestifs, surtout si un tabagisme est associé [14–17,38,39]. Si la transplantation hépatique améliore très significativement la survie des malades atteints d'hépatites alcooliques aiguës corticorésistantes, la rechute de la consommation d'alcool est plus fréquente et plus sévère sur ce terrain [40].

Commentaires

Perspectives d'évolution de l'activité de TH

La transplantation hépatique est au plan individuel un traitement très efficace. Malgré une répartition homogène des centres sur le territoire, les niveaux d'activité sont hétérogènes et dépendent parfois insuffisamment aux besoins de la population.

Une activité liée à la disponibilité des greffons

Mise à part la période de restrictions sanitaires, de saturation des réanimations ou de difficultés d'accès aux blocs opératoires liée à la pandémie COVID19, l'activité de transplantation hépatique n'a cessé d'augmenter jusqu'en 2017, année à partir de laquelle elle s'est stabilisée. En France, chaque année, 25 à 30 malades pmh sont candidats à la TH et entre 1300 et 1500 TH sont réalisées. Cette stabilisation peut être expliquée par une diminution des indications de greffe pour CHC (liée à la disponibilité de thérapeutiques alternatives) et à l'éradication des cirrhoses liées au VHC. Cependant, le nombre des indications reste supérieur à celui des greffons disponibles, créant une situation de rareté, moteur de toutes les recherches dans cette spécialité. Augmenter le nombre des greffons, gérer au plus juste l'attente en liste et optimiser la période périopératoire sont, en effet, les trois grands domaines d'innovation dans lesquels s'investissent les équipes hospitalo-universitaires qui font la TH.

Des disparités territoriales liées aux contraintes

Malgré la répartition relativement homogène des centres de transplantation (CT) sur le territoire, il persiste une importante disparité des activités de greffe hépatique au niveau

des régions (14,7 TH pmh en Corse ou 20 en Bourgogne contre plus de 30 en Alsace ou 40 en Centre-Val de Loire et Bretagne). Ces variations sont conditionnées par l'existence d'un CT dans la région concernée et s'expliquent aussi par des politiques différentes d'un centre à l'autre, concernant l'inscription et la gestion des malades en LAN ainsi que l'acceptation des greffons. Aux débuts de l'activité de TH en France, au milieu des années 1980, 27 CT étaient identifiés. Les contraintes et exigences de cette thérapeutique, consommatrice de temps et de moyens, ont réduit ce chiffre à 19, ce d'autant que les recommandations formulées par l'IGAS dans son rapport n° 2016-138R ont renforcé les conditions de maintien de l'activité :

- nombre minimum de TH annuelles fixé à au moins 25 [41], mais non appliqué à ce jour par l'ABM ;
- évaluation qualitative annuelle selon la méthode du « Funnel Plot » ;
- organisation médicale pérenne pour assurer la continuité des prises en charge H24 tous les jours de l'année.

On peut ajouter à ces conditions, pour les CT, comme pour les centres hospitaliers autorisés à réaliser des prélèvements, la garantie d'un accès aux structures indispensables à cette activité (moyens de transport, lits de réanimation, blocs opératoires). Depuis 1986, 8 CT ont été fermés et dans les autres la pérennité de l'activité n'est jamais définitivement assurée. Il paraît donc important de maintenir une motivation forte au niveau des institutions et des équipes pour faire accepter les contraintes importantes imposées par la permanence des soins et maintenir la maîtrise des processus qui conduisent à la greffe (coordination des équipes, transport des greffons impliquant pour le foie des déplacements médicaux, accueil des donneurs et receveurs dans des blocs opératoires disponibles, dans le respect des processus de sécurité sanitaire). L'enthousiasme de l'innovation a été le principal moteur de cette motivation. Cette motivation est entretenue au niveau des directions hospitalières des CT par la notoriété qu'apporte l'activité de TH à l'établissement, la dynamique qu'elle génère (« la TH est un moteur pour tout l'hôpital ») et par un important financement alloué annuellement au prorata de l'activité (Annexe 3). Celle-ci devient « bénéficiaire » au-delà de 20 TH annuelles (rapport IGAS n° 2016-118R). Un objectif supplémentaire de motivation pourrait être la traçabilité du financement alloué et son attribution directe au budget des équipes, ce qui permettrait certainement, par une meilleure valorisation des actes d'astreinte et de déplacement, de fidéliser un certain nombre d'acteurs médicaux ou paramédicaux, en particulier parmi les plus jeunes. Cette solution nous paraît, à terme, une option à retenir plutôt que celle de réduction des sites proposée par l'IGAS dans le rapport précité comme facteur de facilitation de la TH.

Accès à la greffe

Si le devenir des malades en LAN est connu grâce aux procédures bien codifiées de l'ABM, le parcours des malades entre le moment de la détection de l'hépatopathie et l'indication de TH l'est beaucoup moins.

Une identification difficile des hépatopathies à greffer

Il existe des informations sur les taux de décès standardisés par maladie chronique ou cancer du foie (données INSERM) et rien n'indique une diminution de l'incidence de ces pathologies dans les années à venir et donc de la nécessité de recours à la TH. En revanche, il n'y a pas ou que peu de données précises sur le nombre de patients suivis pour pathologie hépatique potentiellement évolutive. Bien que le deuxième plan greffe ait fixé l'accès à la greffe comme une priorité nationale, on peut considérer qu'un nombre important de patients ne sont pas identifiés ou considérés comme des candidats potentiels à la greffe quand on analyse la disparité des taux de TH par région. À ce titre, il est important de préciser qu'il existe une sorte « d'autocensure » en amont des inscriptions en LAN compte tenu des délais d'attente jugés très longs. C'est ce qui explique, en grande partie, le recul de 22,8 % des inscriptions pour CHC en LAN au cours des trois dernières années avec recours aux thérapeutiques alternatives le plus souvent palliatives. Par ailleurs, il existe des outils d'aide à la décision comme le « Liver Transplant Risk Score » élaboré aux USA et validé en Europe depuis 2022 [42], et probablement sous utilisé, permettant d'aider les cliniciens à identifier les patients à risque élevé de mortalité postopératoire et de survie à long terme réduite.

Les différents facteurs de disparité entre candidats potentiels et finalement évalués

En dehors de cette stratégie d'autocensure, plusieurs facteurs peuvent expliquer les écarts importants entre les candidats potentiels à la TH et le nombre de patients finalement évalués :

- carence en hépatologues libéraux ou dans les centres hospitaliers universitaires ou non ;
- méconnaissance des hépatopathies et des examens non invasifs utiles au stade des soins primaires ;
- critères d'indication non homogènes liés à l'imprévisibilité de l'évolution d'une cirrhose associée au risque de demander un avis spécialisé trop tôt ou trop tard ;
- transfert dans le centre de transplantation (CT) pouvant être vécu comme un « détournement » de malade surtout pendant la période d'attente en liste où le patient sera revu régulièrement et éventuellement traité par le CT, alors qu'il aurait pu l'être par le centre qui a détecté la maladie et adressé le malade au CT ;
- longueur de la procédure, en particulier du bilan prégreffe et complexité des critères d'indication qui obéissent à une logique d'équité alors que le centre qui adresse se « bat » pour son malade ;
- complexité de la notion de « composante expert » (339 TH pour 459 demandes, soit 27,7 % des greffes en 2021), aggravée par la notion de « greffes futiles » (21) et de délais d'attente jugés très longs ;
- perplexité face à l'importance de la liste des inscrits en liste, mais en contre-indication temporaire (49 % des inscrits dont 63,8 % en CIT supérieure à un an).

Globalement, la complexité de l'ensemble du processus (dans un but initial d'équité) peut être interprétée comme

un manque de transparence préjudiciable. Tous les points cités peuvent faire l'objet d'améliorations, en particulier par le renforcement des équipes concernées pour favoriser les échanges, par la mise en place de RCP greffe régulières par visioconférence, par l'élaboration en commun d'un parcours de soin spécifique, et par le retour régulier d'informations sur les patients. Une plus forte implication des CT dans la formation initiale et continue avec l'implantation et l'affichage de réseaux du type « insuffisance hépatique-greffe de foie » pourraient apporter les réponses à de nombreux obstacles identifiés dans la sélection et l'orientation de patients candidats potentiels à la TH.

Un enjeu de santé publique difficile à atteindre

De fait, l'évaluation actuelle de l'activité de TH ne prend en compte que la survie des patients greffés, ce qui correspond à l'évaluation des performances des équipes de transplantation. Une évaluation en intention de traiter, prenant en compte l'évolution des patients à partir du moment de leur inscription en LAN et en particulier les sorties de liste pour décès ou aggravation, permettrait d'évaluer les performances de notre système d'allocation des greffons et éventuellement de proposer la modification de certains critères. Très en amont, l'identification de l'ensemble des hépatopathies potentiellement candidates à une TH pourrait permettre l'évaluation de notre système de santé dans un objectif de santé publique, prenant en compte, en particulier, les cas non répertoriés à ce jour par carence, autocensure, ignorance ou négligence.

Gestion de la LAN

Il y a chaque année plus de candidats à la transplantation que de donneurs et de greffons disponibles (Fig. 3). La gestion de la période d'attente est une étape essentielle à l'activité d'un centre de greffe. Elle requiert une parfaite connaissance des maladies hépatiques et exige aussi de la part des équipes de greffe une grande expertise dans la connaissance du système d'attribution des greffons de sorte qu'au sein d'un centre donné, chaque malade ait le maximum de chance d'accéder à la greffe.

Une gestion adaptée aux critères de sélection

Discussion de la politique d'inscription, gestion des contre-indications provisoires, acceptation ou non des greffons marginaux, modalités de conservation, mise en œuvre de traitements d'attente font l'objet de discussions permanentes au sein des équipes de greffe. Ce mode de fonctionnement peut expliquer les disparités d'activité entre centres (taux de greffes allant de 67 % à 85 % sur 2 ans en file active). La question de la sélection des candidats à la TH reste une étape essentielle et fait l'expertise des CT qui, sachant limiter l'accès à la greffe des malades dont le pronostic post-greffe est mauvais, doivent en même temps encourager à élargir les indications en privilégiant les malades les plus graves. Ainsi, poser l'indication de TH est une étape exigeante, vis-à-vis des malades et vis-à-vis de la société qui, à travers l'acceptation du don d'organes, fournit le procédé thérapeutique. C'est une des raisons qui explique la diminution par autocensure des indications de

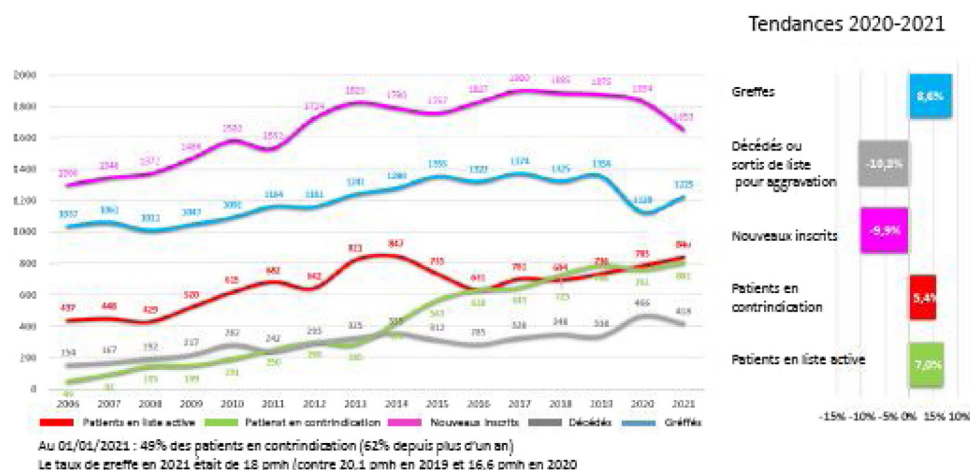


Figure 3 Évolution de la demande de greffe et de l'offre de greffons hépatiques en France entre 2006 et 2021 (données fournies par l'Agence de la biomédecine).

greffe pour CHC compte tenu du nombre de patients qui attendent en liste et des risques de décès ou de sortie de liste par croissance tumorale.

Les perspectives d'optimisation de l'offre et de la qualité des greffons

Dans ce contexte, la nécessité d'accroître le nombre des prélèvements d'organes est évidente et la première mesure serait de réduire les taux de refus de prélèvement encore trop élevés (36 % en moyenne). Alors que le taux de prélèvement d'organes stagne en France autour de 28 pmh, il n'a cessé d'augmenter ces 5 dernières années en Espagne où il atteint 48 donneurs pmh. Une évaluation détaillée des greffons proposés par l'ABM et refusés par les équipes de greffe (26,4 % des donneurs DBD, 37,8 % des donneurs DCD) permettrait d'en reconnaître les causes pour les corriger. Sans revenir sur la législation du « consentement présumé » préféré au « consentement explicite », il est important de continuer à sensibiliser l'opinion publique sur l'intérêt des directives anticipées, pour faciliter la décision des proches confrontés potentiellement à un choix douloureux. En complément de ce qui vient d'être évoqué, plusieurs opportunités semblent permettre d'envisager une optimisation de l'offre qui pourra réduire le délai en liste d'attente et à terme permettre d'élargir certaines indications :

- le travail de fond réalisé par l'ABM et sa Plateforme nationale de répartition des greffons (PNRG) en collaboration avec les coordinations hospitalières pour réduire les disparités dans le recensement des donneurs et les refus de prélèvement (programme CRISTAL ACTION) ;
- le développement très important des prélèvements sur donneurs DCD (+44 %) en 2021 avec 130 greffons transplantés dans le cadre d'une politique efficace de formation à la circulation régionale normothermique (CRN). L'autorisation de nouveaux centres avec une formation professionnalisée à ce type de prélèvement devrait encore permettre d'optimiser cette ressource ;
- la meilleure caractérisation des greffons marginaux par une permanence d'accès à une évaluation anatomopathologique (éventuellement mutualisée par région) qui paraît être une priorité ;

- l'optimisation de la qualité des greffons marginaux par les systèmes de perfusions hypothermiques et normothermiques en progression de 52,9 % en 2021 dans le cadre de projets de recherche clinique. La possibilité du recours aux machines de perfusion devrait être généralisée dans le cadre du plan greffe 2022–2026 ;
- la mutualisation des équipes de prélèvement d'organes qui rendrait cette activité moins astreignante et participerait à sa professionnalisation. Elle pourrait se concevoir au sein d'un même établissement par une astreinte commune entre urologues et chirurgiens digestifs ou, mieux encore, à un niveau régional entre chirurgiens d'établissement autorisés à réaliser des prélèvements d'organes ;
- l'augmentation de 67 % de l'activité de partage hépatique (*split*) sous l'impulsion d'un certain nombre de CT [43] permettant de conserver la partie droite de greffons adultes attribués réglementairement aux enfants, soit dans le cadre des CT mixtes (adultes/pédiatriques), soit dans le cadre de partenariats conventionnés entre CT adultes et CT pédiatriques ;
- l'optimisation des programmes d'échanges européens insuffisamment développés ;
- un recours accru aux donneurs vivants qui n'est peut-être pas assez envisagé par les CT adultes, ni encouragé par les instances pour le moment en France eu égard aux risques encourus par le donneur.

Des disparités à prendre en compte

Enfin, il paraît utile de faire état de réelles disparités dans l'accès aux greffons dans certaines situations et qui pourraient faire l'objet d'une réflexion [44] :

- les receveurs du groupe O apparaissent défavorisés du fait des dérogations accordées aux malades des groupes A, B, AB. Pour la période 2016–2020, après deux ans en file active, le taux de greffés O est de 74 % contre 80 % pour les groupes A et 86 % pour les AB. Le taux de décès en LAN ou de sortie de liste pour aggravation était de 19 % sur les deux dernières années pour les groupes O, pour une moyenne globale de 10 % [1] ;

- la composante créatinine du score MELD pourrait désavantager les femmes porteuses de cirrhose du fait de leur masse musculaire moindre par rapport aux hommes et l'utilisation du taux de filtration glomérulaire paraître plus équitable [45]. En dehors des critères morphologiques régulièrement évoqués pour l'acceptation des greffons masculins chez les receveuses, ce problème ne semble pas avoir fait l'objet d'analyse en France à ce jour.

Information et suivi des candidats à la greffe

Si les soignants mesurent les performances de la TH aux taux de survie qu'elle assure, le malade la juge sur la QdV qu'elle lui procure. À ce titre, l'information donnée aux candidats à la greffe sur les risques et les bénéfices de la TH représente un point essentiel de la prise en charge.

Une information spécifique pour une décision partagée

Les acteurs du parcours de soins (PS). Le PS spécifique de la TH doit être déroulé et partagé avec le patient et son entourage, en particulier pendant les phases d'évaluation et d'attente qui présentent de nombreuses contraintes de déplacements et d'interrogations. La durée des échanges doit permettre d'éclairer le jugement du patient (ou de sa famille) et son consentement dans la sérénité. Il paraît indispensable de compléter le temps médical, souvent contraint, par des consultations régulières avec d'autres professionnels de santé, en particulier une infirmière de coordination (IDEC) dédiée et spécialisée dans ce parcours de soins ou une infirmière en pratiques avancées (IPA) dans le cadre de l'éducation thérapeutique spécifique. De la même manière, le rôle des associations en particulier de l'association TRANSHÉPATE, est complémentaire et indispensable. Cette association participe à la promotion du don d'organes par des actions « grand public ». Le visuel « ruban vert » et le label « ville ambassadrice » en sont les stigmates les plus visibles. Son rôle se situe également dans la formation de « patients contact », anciens greffés véritables relais auprès des futurs greffés, capables de relater l'expérience de la TH, le vécu des traitements antirejet dont les effets secondaires sont nombreux. Une labélisation de cette formation est en attente TRANSHÉPATE se charge également, par ailleurs, de l'organisation de séminaires animés par les patients et pour les patients. La fourniture de documents (brochures informatives ou orientation vers des sites internet) complète nécessairement le niveau d'information des patients dans la mesure où ils font l'objet d'une validation par les centres référents. Ce partenariat contribue à améliorer la prise en charge et les résultats de la TH. L'objectif est de faire du greffé un acteur de la décision de la greffe et de ses conséquences.

L'information sur les greffons marginaux. Un temps devenu essentiel de cette information de plus en plus demandée par les malades est celui du recueil de l'acceptation d'une greffe à partir d'un greffon marginal [46,47]. Un consentement écrit n'est actuellement exigé qu'en cas de greffon provenant d'un donneur ayant eu un contact avec le VHC, le VHB, le SARS-CoV-2 ou d'un donneur DCD. Mais il existe bien d'autres paramètres qui caractérisent un donneur marginal, comme l'âge (> 65 ans), la présence d'une stéatose (> 30 %), un foie partagé. Il n'y

a pas consensus au sein des CT sur l'intérêt d'en informer le candidat à la greffe. Les arguments avancés par les CT sont la complexité de ce type d'information et le risque d'accentuation du stress des patients pouvant aboutir au refus de ces greffons, voire de la TH elle-même. Un consensus sur les critères définissant un greffon marginal et une recommandation des sociétés savantes et de l'ABM pourraient permettre d'établir un modèle d'échanges sur la base d'un recueil centralisé de données exhaustives.

Les réclamations. La qualité de l'information prend une importance croissante et correspond, de ce fait, à une exigence légale. Les recours auprès des commissions de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux en rapport avec une transplantation d'organe sont en augmentation. L'analyse de 16 procédures, recueillies depuis 2015 à l'APHP de Paris, concerne essentiellement la survenue de complications postopératoires pour lesquelles les familles ou le malade alléguaient une insuffisance d'information ou une mise en cause du choix du greffon. Certaines familles mettaient en cause un retard à l'inscription ou une méconnaissance de la mise en contre-indication temporaire, tandis que des malades se plaignaient d'une diminution majeure de leur QdV. Il était noté une insuffisance d'explications et d'entretiens avec le corps soignant dans la période périopératoire avec une multiplicité des interlocuteurs. Le suivi plus intense et plus personnalisé des enfants pourrait expliquer l'absence de réclamations concernant les greffes pédiatriques. Fait remarquable, aucune plainte ne remettait en cause le système d'allocation des greffons, contrairement à ce qui se passe dans d'autres pays. Le rôle très positif des coordinatrices plus proches des malades rend très probablement compte de cette acceptation des règles de priorisation.

Le suivi

Le transplanté d'une manière générale est soumis principalement au rejet chronique et aux complications de l'immunosuppression (hypertension artérielle, diabète, insuffisance rénale, dyslipémie, cancers de tous types, infections virales, mycotiques ou bactériennes). Lorsque la cirrhose était d'origine alcoolique, la récurrence de la maladie addictive doit être prévenue ou traitée par des équipes dédiées. Ce suivi se ferait au mieux au sein d'équipes multidisciplinaires, réunies sur une plateforme de soin commune, autour du greffé.

La prise en charge de la rechute alcoolique. Elle ne peut être gérée uniquement par l'équipe de TH, qui est en effet reliée à ses patients par des sentiments subjectifs d'affection et/ou de trahison (« pourquoi m'avez-vous fait ça ? ») et de double déni (le transplanteur a tendance à refuser l'évidence de la rechute). Il est donc nécessaire de faire intervenir une structure indépendante, compétente en addictologie. De nombreuses études démontrent que cette organisation diminue la fréquence de la rechute (Fig. 4) et de ses conséquences [14,39]. L'expérience de l'équipe de transplantation de Montpellier est à ce titre exemplaire. L'équipe du suivi en addictologie du patient est une entité totalement indépendante des équipes médicales et chirurgicales impliquées dans l'indication, le geste et le suivi immédiat du greffé. Cette position, « loin des sauveurs », prévient le déni mutuel de l'intoxication, détecte plus de consommations et des quantités d'alcool plus importantes

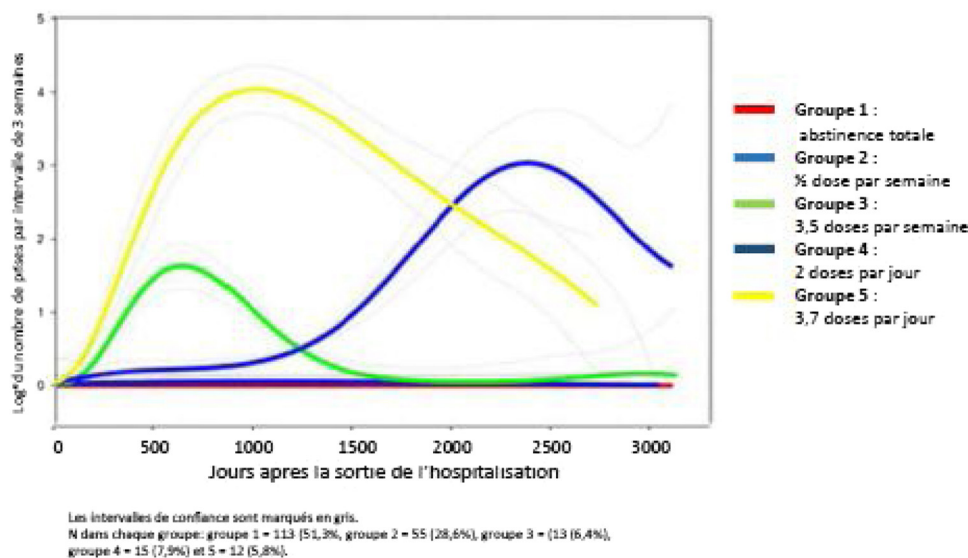


Figure 4 Modalités de rechutes dans la maladie alcoolique après transplantation hépatique. Adapté de Di Martini et al. [37].

[48] et assure le recueil exhaustif de l'ensemble des facteurs de risque de rechute. Cette organisation se traduit par une baisse significative de la survie des malades sans rechute [49].

La fibrose tardive du greffon chez les enfants. Dix ans après la TH, près de 90 % des greffons présentent une fibrose qui s'est installée progressivement traduisant un rejet tissulaire encore incomplètement maîtrisé [50,51] et la moitié des signes de rejet chronique [52]. Cette notion souligne l'importance de la surveillance rapprochée des jeunes greffés, surveillance parfois difficile lorsque les enfants résident dans des pays où le suivi n'est pas optimal ou au moment du passage à l'âge adulte, avec un transfert vers une équipe de suivi adulte souvent craint par le jeune et dont la famille est, elle aussi, parfois désemparée par cette prise en charge.

En conclusion, la prise en charge du transplanté hépatique va désormais très au-delà de la simple greffe suivie de la surveillance de la fonction hépatique et de la tolérance du greffon. L'état de greffé est une situation complexe, à risques, qui nécessite des connaissances vastes et évolutives dans de nombreuses disciplines. L'état de greffé s'apparente à une polypathologie chronique de gravité variable qui justifie la mobilisation coordonnée de nombreux professionnels de santé : hépatologues, chirurgiens transplantateurs, addictologues, infirmières spécialistes de la transplantation, néphrologues, cardiologues, médecins internistes, psychiatres, psychologues, assistantes sociales, mais aussi des associations de patients et plus en amont, de philosophes, sociologues, chercheurs dans les neurosciences. Cette collégialité bouscule les habitudes, transgresse les modes de fonctionnement et pourtant elle est aujourd'hui la clé de l'accompagnement réussi de ces malades.

Recommandations

Consciente des enjeux majoritairement sociétaux posés par l'activité de TH en France, l'Académie nationale de médecine formule les recommandations suivantes :

- renforcer les actions pour augmenter les prélèvements d'organes sur donneurs décédés en impliquant les asso-

ciations, en proposant que le don d'organe soit inscrit au programme d'enseignement des collégiens et des lycéens, et en incitant à faire état de son choix pour le don de ses organes lors de la rédaction des directives anticipées ;

- valoriser les actions visant à optimiser la qualité et le nombre de greffons disponibles en professionnalisant l'activité de prélèvement au sein de plateformes régionales de prélèvement-conditionnement-distribution des greffons ;
- favoriser le développement d'un nouveau modèle d'organisation de centres de transplantation permettant en un lieu un suivi multidisciplinaire, comprenant en particulier des équipes d'addictologie indépendantes ainsi que des équipes dédiées à l'information tout au long du parcours de soin des patients ;
- améliorer l'équité d'accès à la liste d'attente nationale et à la transplantation hépatique par la mise en place de réseaux régionaux et par une meilleure information du grand public et des professionnels de santé dans le cadre de leur formation initiale et continue ;
- encourager et évaluer les activités de recherche cliniques et fondamentales des équipes au sein des organismes labélisés et adossées aux centres d'investigation cliniques de leurs établissements.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Annexe 1. Les techniques de suppléance hépatique ou alternatives à la TH

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de technique efficace et validée de suppléance en cas d'insuffisance hépatique terminale. La recommandation, il y a une dizaine d'années, de N-acétylcystéine dans les insuffisances hépatiques aiguës (IHA) reliées initialement au paracétamol puis élargies à toutes les IHA [1], n'a pas confirmé les espoirs d'une amélioration de la survie sans TH. L'objectif théorique des

dispositifs d'épuration disponibles actuellement est de permettre d'attendre la régénération hépatique ou la TH. Les systèmes d'épuration, basés sur des échanges membranaires (Mars, Prométhéus), peuvent permettre une amélioration temporaire limitée, mais n'ont pas montré de bénéfice en termes de survie. Ils équipent, néanmoins, la plupart des centres de réanimation liés à la TH. Le principe du foie bio-artificiel repose sur des cultures de cellules hépatiques intégrées dans un bio-réacteur relié à un circuit extracorporel. L'objectif théorique encore non atteint est de permettre l'épuration et la fonction de synthèse du foie. Il est encore au stade expérimental. Les perspectives de xéno-transplantation chez l'homme à partir de foie d'animaux transgéniques se sont éloignées depuis la dernière tentative suivie d'échec de T. Starzl en 1992 [2] et le moratoire européen de 1999 [3].

Références

[1] Lee WM, Hynan LS, Rossaro L et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-64.

[2] Starzl TE, Fung J, Tzakis A. et al. Baboon-to-human xenotransplantation. *Lancet* 1993;341:65-71.

[3] Durand de Bousingen D. Europe supports moratorium on xenotransplantation. *Lancet* 1999;353:476.

Annexe 2. Programme des auditions

29/03/2022 : D^r C Antoine, directrice médicale et scientifique du Pôle stratégie greffe de l'Agence de la biomédecine (ABM). D^r Pauline Housnel, hépatologue Rennes.

12/04/2022 : P^r R Reding, chirurgien transplanteur Bruxelles. P^r S Branchereau, chirurgien transplanteur Bicêtre. D^r D Debray, hépatologue pédiatrique Necker.

22/04/2022 : P^r G Pageaux, hépatologue Montpellier. P^r D Samuel, hépatologue Villejuif.

29/04/2022 : D^r F Oberti, hépatologue Angers. M. A Letoutour, transplanté hépatique ex-président de l'association Transhépate. D^r R Brustia, chirurgien hépatique La Pitié Salpêtrière.

12/05/2022 : P^r T Hauet, biologiste Poitiers. D^r F Robin, chirurgien transplanteur Rennes. D^r H Jeddou, chirurgien transplanteur Rennes. P^r JY Mabrut, chirurgien transplanteur Lyon.

21/06/2022 : M^{me} C Legallais, chercheur CNRS Compiègne. P^r R Adam, chirurgien transplanteur Villejuif en charge du registre européen de TH. D^r E Weiss, anesthésiste réanimateur Beaujon. P^r C Buffet, hépatologue ANM. P^r J Belghiti, chirurgien transplanteur ANM.

04/07/2022 : P^r D Houssin, ex-directeur de l'Établissement français des greffes (EFG) ANM. P^r F Saliba, réanimateur Villejuif. D^r A Herrero, chirurgien transplanteur Montpellier.

13/09/2022 : P^r H Donnadieu, addictologue Montpellier. D^r H Logerot, Pôle organisation financement de l'ABM.

18/10/2022 : P^r L Guillevin, médecin interniste ANM.

Annexe 3. Prise en charge et financement de la TH

La greffe d'organe est une priorité de santé publique. Comme il a été dit précédemment, l'activité de

transplantation hépatique est entièrement réalisée dans le cadre de l'activité publique. Les dépenses de soins liées à la transplantation sont entièrement prises en charge par l'assurance maladie pour les assurés sociaux en France. Pour les patients étrangers, l'inscription sur la LAN est conditionnée à la validation administrative de la prise en charge financière.

Le financement de l'activité est alloué aux établissements autorisés par les Agences régionales de santé (ARS) à partir des informations délivrées annuellement par l'ABM. À côté des forfaits liés à l'activité de prélèvements, le forfait annuel greffe (FAG) associe les différentes composantes de la greffe d'un établissement, il est destiné à compenser les charges financières liées aux différentes activités indispensables connexes à la greffe (coordination, prise en charge paramédicale, astreintes, transport, matériel de prélèvement, machines à perfusion, etc.) ; il est directement lié au niveau d'activité : 38 942 € par tranche de 10 TH, et 9230 € par tranche de 10 patients inscrits sur LAN TH.

Par ailleurs, et pour l'essentiel, le financement de la TH apparaît à 3 étapes de la prise en charge :

- 1) l'hospitalisation pour la TH elle-même, avec 4 groupes homogènes de séjour (GHS) en fonction du niveau de gravité de 1 à 4 (de 24 480 € à 48 901 €) ;
- 2) l'hospitalisation pour rejet de greffe avec 5 GHS qui sont communs à toutes les greffes et variables selon le niveau de gravité (de 269 € à 3787 €) ;
- 3) le suivi des greffés avec 5 GHS (partagés avec la greffe pancréatique) valorisés de 355 € à 6683 €.

Le financement global de toutes les activités de greffe se monte pour 2021 à 365,4 millions €, dont 76 pour la TH (46 % de ce financement global correspond au GHS transplantation). Le coût moyen d'une TH est évalué à 400 000 € en englobant le GHS et le financement des activités associées (rapport IGAS n° 2016-118R). Ces budgets élevés correspondent à l'importance des charges de fonctionnement dues à la nécessité de plusieurs listes d'astreinte spécifiques (hépatologues, chirurgiens préleveurs et transplanteurs, anesthésistes, réanimateurs, biologistes, infirmières spécialisées) et à la complexité technologique (transports aériens, séjours en réanimation).

Le quatrième plan greffe 2022–2026 est basé sur un budget supplémentaire de 210 M€ répartis entre innovation organisationnelle (40,7 M€), optimisation des financements (37,4 M€), formation et projet de recherche (6 M€) et valorisation d'activité (126,1 M€). Cinq mesures innovantes sont concernées :

- 1) professionnalisation des coordinations de prélèvement (IPA, augmentation des effectifs, formation) ;
- 2) développement du prélèvement multiressources (poursuite du déploiement du protocole Maastricht III, intensification de la pratique des prélèvements sur donneurs vivants, développement du prélèvement pédiatrique) ;
- 3) révision des modalités de financement de l'activité de prélèvement et de greffe dans un sens incitatif, intégrant le renforcement de la transparence de l'affectation des financements ;

- 4) création d'indicateurs de performance pour évaluer la qualité de l'organisation du prélèvement et de la greffe ;
- 5) création d'un référent prélèvement et greffe dans les Agences régionales de santé pour un pilotage régional selon les spécificités du contexte.

Références

- [1] Rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine 2021. <https://rams.agence-biomedecine.fr>.
- [2] Chiche L. La transplantation hépatique : un singulier mélange de technique, de stratégie et d'éthique. *Bull Acad Natl Med* 2022;206:234–6.
- [3] Gatineau V, Lefève C, Soubrane O. Les enjeux éthiques, psychiques et socioprofessionnels de la greffe hépatique. *Rev Fr Ethique Appl* 2018;2:107–18.
- [4] Goldaracena N, Jung J, Aravinthan AD, et al. Donor outcomes in anonymous live liver donation. *J Hepatol* 2019;71:951–9.
- [5] Adam R. Évolution de la transplantation hépatique en Europe au cours des quinze dernières années. *Bull Acad Natl Med* 2007;191:1607–15.
- [6] National Institutes of Health Consensus development conference statement: liver transplantation – June 20–23 1983. *Hepatology* 1984;4:1075–105.
- [7] Bismuth H. Consensus statement on indications for liver transplantation: Paris, June 22–23, 1993. *Hepatology* 1994;20:635–85.
- [8] Boudjema K. 3^e conférence de consensus sur les indications de la transplantation hépatique. Lyon, France, 19–20 janvier 2005. *Bull Acad Natl Med* 2007;191:1627–38.
- [9] Cuadrado A, Orive A, Garcia-Suarez C, et al. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and hepatocellular carcinoma. *Obes Surg* 2005;15:442–6.
- [10] Brissot P, Buffet C. Le foie stéatosique non-alcoolique : un défi de santé publique. *Bull Acad Natl Med* 2023 [sous presse].
- [11] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–5.
- [12] Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Devaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including a-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986–94.
- [13] De Gottardi A, Dumortier J. Transplantation for alcoholic liver disease. *Gut* 2007;56:735–6.
- [14] Faure S, Herrero A, Jung B, et al. Excessive alcohol consumption after liver transplantation impacts on long-term survival, whatever the primary indication. *J Hepatol* 2012;57:306–12.
- [15] Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:300–7.
- [16] Erard-Poinsot D, Dharancy S, Hilleret MN, et al. Natural history of recurrent alcohol-related cirrhosis after liver transplantation: fast and furious. *Liver Transpl* 2020;26:25–33.
- [17] Pfitzmann R, Schwenzer J, Rayles N, et al. Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2007;13:588–9.
- [18] Brodosi L, Petta S, Petrani M, et al. Management of diabetes in candidates for liver transplantation and in transplant recipients. *Transplantation* 2022;106:462–78.
- [19] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464–70.
- [20] Vanlemmens C, Di Martino V, Milan C, et al. Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child-Pugh stage B alcoholic cirrhosis. *Ann Int Med* 2009;150:153–62.
- [21] Jacquelinet C. De la futilité en transplantation. *Courrier Transpl* 2022;22:1–2.
- [22] Jamieson NV. A new solution for liver preservation. *Br J Surg* 1989;76:107–8.
- [23] Giraud S, Thuillier R, Kerforne T, et al. Préservation des organes à transplanter : une étape essentielle dans le parcours de la transplantation. *Revue sur les grandes avancées. Bull Acad Natl Med* 2022;206:518–33.
- [24] Van Rijn Y, Schurink U, de Vries Y, et al. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation – a randomized trial. *N Engl J Med* 2021;384:1391–401.
- [25] Rayar M, Beaupaire JM, Hamonick S, et al. Hypothermic oxygenated perfusion improves extended criteria donor liver graft function and reduces duration of hospitalisation without extra cost: the PERPHO study. *Liver Transpl* 2021;27:349–62.
- [26] Boudjema K, Robin F, Jeddou H, et al. Avancées de la conservation des greffons destinés à la transplantation. *Bull Acad Natl Med* 2021;205:49–57.
- [27] Clavien PA, Dutkowski P, Mueller M, et al. Transplantation of a human liver following 3 days of ex situ normothermic preservation. *Nat Biotechnol* 2022;40:1610–6.
- [28] Goumard C, Turco C, Sakka M, et al. Ex-vivo pharmacological defatting of the liver: a review. *J Clin Med* 2021;10:1253–64.
- [29] Allen AM, Kim WR, Therneau TM, et al. Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation – a time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate. *J Hepatol* 2014;61:286–92.
- [30] Fazekas C, Kniepees D, Arold N, et al. Health-related quality of life, workability and return to work for patients after liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg* 2021;406:1951–61.
- [31] Burra P, Germani G, Masier A, et al. Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure? *Transplantation* 2010;89:1425–9.
- [32] Cristin DJ, Forman LM, Jackson WE. Beyond survival: targeting health-related quality of life outcomes after liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2021;17:357–66.
- [33] Kanwal F, Gralnek IM, Hays RD, et al. Health-related quality of life predicts mortality in patients with advanced chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:793–9.
- [34] Crone CC, Gabriel GM, Di Martini A. An overview of psychiatric issues in liver disease for the consultation-liaison psychiatrist. *Psychosomatics* 2006;47:188–205.
- [35] Di Martini A, Dew MA, Chaiffetz D, et al. Early trajectories of depressive symptoms after liver transplantation for alcoholic liver disease predicts long-term survival. *Am J Transplant* 2011;11:1287–97.
- [36] Dommergues JP, Letierce A, Gravereau L, et al. Current lifestyle of young adults after liver transplantation during childhood. *Am J Transplant* 2010;10:1634–42.
- [37] Di Martini A, Day N, Dew MA, et al. Alcoholic consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2006;12:13–20.
- [38] Dumortier J, Guillaud O, Adham M, et al. Negative impact of de novo malignancies rather than alcohol relapse on survival after liver transplantation for alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis of 305 patients in a single center. *Am J Transplant* 2007;102:1032–41.
- [39] Dumortier J, Dharancy S, Cannesson A, et al. Recurrent alcoholic cirrhosis in severe alcoholic relapse after liver transplantation: a frequent and serious complication. *Am J Transplant* 2015;110:1160–6.
- [40] Louvet A, Labreuche J, Moreno C, et al. Early liver transplantation for severe alcohol-related hepatitis not responding to medical treatment: a prospective study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:416–22.
- [41] Adam R, Cailliez V, Majno P, et al. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation. *Lancet* 2000;356:621–7.
- [42] Ashwat E, Kaltenmeier C, Liu H, et al. Validation of the liver transplant risk score in Europe. *Br J Surg* 2023;110:302–5.

- [43] Rossignol G, Muller X, Hervieu V, et al. Liver transplantation of partial grafts after ex-vivo splitting during hypothermic oxygenated perfusion – The HOPE-split pilot study. *Liver Transpl* 2022;28:1576–87.
- [44] Editorial. Liver transplantation in the USA: ethical issues. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:1.
- [45] Olorunoba OO, Moylan CA. Gender-based disparities in access to and outcomes of liver transplantation. *World J Hepatol* 2015;7:460–7.
- [46] Kamran S. In: Informations aux futurs receveurs des avantages et risques liés à la transplantation hépatique par greffons marginaux. Paris: Université Paris Descartes; 2016. p. 282 [thèse de sciences].
- [47] Op den Dries S, Annema C, Berg AP, et al. Shared decision making in transplantation: how patients see their role in the decision process of accepting a donor liver. *Liver Transpl* 2014;20:1072–80.
- [48] Donnadieu-Rigole H, Olive L, Nalpas B, et al. Follow-up of alcohol consumption after liver transplantation: interest of an addiction team? *Alcohol Clin Exp Res* 2017;41:165–70.
- [49] Di Martini A, Dey MA, Day Y, et al. Trajectories of alcohol consumption following liver transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2305–12.
- [50] Martinelli J, Habes D, Majed L, et al. Long term outcome of liver transplantation in childhood: a study of 20-year survivors. *Am J Transplant* 2018;18:1680–9.
- [51] Venturi C, Bueno J, Pinas JC, et al. Novel histologic scoring system for long-term allograft fibrosis after liver transplantation in children. *Am J Transplant* 2012;12:2986–96.
- [52] Fouquet V, Alves A, Branchereau S, et al. Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: a 10-year follow-up in a single center. *Liver Transpl* 2005;11:152–60.