

La transplantation hépatique, pour qui et dans quelles conditions ?

Les 19 et 20 janvier s'est tenue à Lyon une conférence de consensus sur les indications de la transplantation hépatique, autrement dit la greffe du foie. Elle a permis de réactualiser les recommandations sur une intervention toujours délicate, et limitée par la rareté des greffons disponibles.

La première transplantation hépatique a été réalisée aux États-Unis en 1963 grâce au docteur Thomas Starzl. Il enleva le foie malade d'un enfant atteint d'une maladie hépatique et le remplaça par le foie d'un autre enfant du même âge. L'intervention sortait du domaine de l'impossible.

Une première conférence sur le sujet a eu lieu à Washington en 1983, mettant fin à l'ère expérimentale et reconnaissant la transplantation hépatique comme « une modalité thérapeutique pour les maladies mortelles du foie, méritant une plus large application ». Dix ans plus tard était organisée à Paris une deuxième conférence internationale, avec pour ambition d'obtenir un consensus, qui n'existait pas à l'époque, sur les indications de la transplantation.

Raisons de la tenue de cette troisième conférence : lors de la précédente, les cirrhoses alcooliques, carcinomes hépatocellulaires et cirrhoses virales avaient été jugés comme indications « incertaines ». Ils sont aujourd'hui devenus les principales raisons de la transplantation hépatique. En parallèle, pour répondre à une pénurie croissante de greffons, le prélèvement chez le donneur vivant s'est développé, d'abord pour des enfants, puis, de plus en plus, pour des adultes. Bien qu'assortie d'excellents résultats, cette pratique n'est pas sans sérieux risques pour le donneur. Les questions éthiques ainsi soulevées nécessitent un débat de société...

Un jury, composé de représentants de la société civile et présidé par le professeur Didier Sicard, président du Conseil national d'Éthique, était invité durant deux jours à interroger plusieurs experts en présence des 300 participants sur la base de travaux bibliographiques communiqués avant la conférence. Voici l'essentiel de leurs recommandations, dont vous pouvez trouver l'intégralité sur le site de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr rubrique « Publications ».

Michel Bonjour

Les recommandations du jury

Dans ses conclusions, le jury de la conférence de consensus insiste d'abord sur la nécessité de se mobiliser au préalable contre la rareté des organes transportables (rareté étant un terme jugé plus juste que pénurie) : « À ce prix seulement, estime-t-il, l'élargissement des indications pourra être discuté. » Il ne s'agit pas seulement de générosité et de compassion, argue-t-il, « mais d'un véritable enjeu de solidarité écologique inter humaine ». Ce préalable posé, un certain nombre de d'idées forces ressortent des conclusions du jury.

Hépatite B

Le point de vue du jury : « L'efficacité de la transplantation pour les cirrhoses sur hépatite B grâce aux antiviraux est aujourd'hui excellente. Le contrôle de la récurrence de l'infection virale est généralement assuré après la greffe. »

Sur une hépatite virale, la transplantation hépatique peut être envisagée en cas d'hépatite fulminante, de cirrhose décompensée et/ou de carcinome hépatocellulaire (CHC).

Un des problèmes les plus délicats est la réapparition de la maladie virale après la greffe. En ce qui concerne l'hépatite B, le risque de récurrence, de l'ordre de 80 % avant l'instauration de mesures préventives, croît avec la charge virale. Aussi faut-il essayer de la réduire (au moins au-dessous de 105 copies/ml) en utilisant la lamivudine ou l'adéfovir chez tous les malades ayant une virémie détectable. Le jury rappelle par ailleurs que le traitement antiviral B doit être discuté avant son institution avec une équipe de transplantation hépatique chez tout malade cirrhotique potentiellement transplantable, en raison des risques d'échappement et de résistance virale que peuvent entraîner les traitements (notamment l'adéfovir).

Pendant et après la transplantation, l'administration à vie de fortes doses d'immunoglobulines anti-HBs (Ig anti-HBs) diminue le risque de récurrence, en particulier chez les malades ayant une virémie < 105 copies/ml avant la transplantation. Lorsque la virémie est supérieure, elle justifie l'adjonction de traitements antiviraux.

Hépatite C

Le point de vue du jury : « La rechute fréquente après transplantation hépatique pour les cirrhoses sur hépatite C, liée à la faiblesse des antiviraux, justifie que des efforts majeurs soient faits dans l'optimisation des traitements et du dépistage avant d'élargir les indications. »

La transplantation hépatique, pour qui et dans quelles conditions ?

En cas d'hépatite C, le problème de la virémie se pose en termes différents de l'hépatite B. Pour le jury, « il n'y a pas de limite maximale du nombre de copies acceptées pour faire une transplantation hépatique » (même si les malades qui ont une charge virale très élevée ont, statistiquement, des chances de survie plus faibles) ; il n'y a pas non plus de limitation des indications en fonction du génotype viral.

La réapparition quasi systématique du virus, associée à une évolution souvent rapide vers la cirrhose, est en revanche un écueil lourd. « La période optimale du traitement de la récurrence virale C semble se situer après 1 an, lorsque apparaissent des lésions au moins égales à A1F1. (...) Il est prudent de ne pas trop diminuer l'immunosuppression pendant le traitement de la récurrence virale C. Le traitement antiviral doit être poursuivi si possible au moins 6 mois après la négativation de la recherche du VHC par PCR. S'il n'y a pas de négativation, le traitement est arrêté. »

Co-infections avec le VIH

Le point de vue du jury : « La transplantation hépatique chez des malades infectés par le VIH apparaît faisable chez des malades hautement sélectionnés ayant notamment une infection VIH stable, dans les mêmes indications que chez les malades indemnes d'infection VIH, aux conditions d'une organisation particulière des services transplantateurs, d'un accompagnement renforcé et d'une évaluation prospective rigoureuse. »

Les maladies virales B et C du foie sont devenues la première cause de décès chez les malades infectés par le VIH. La transplantation hépatique en cas de co-infection n'en est qu'à ses débuts, mais elle ne doit plus être écartée a priori : « L'épidémiologie actuelle comme l'évolution cirrhogène des hépatites virales, nettement plus rapide chez les malades infectés par le VIH, font du recours éventuel à la transplantation hépatique une question majeure chez le sujet coinfecté. »

➔ En cas de co-infection VIH-VHB, l'utilisation des antiviraux anti-VHB doit être raisonnée et discutée entre infectiologues et hépatologues, pour ne pas, en fonction des stades d'évolution des 2 infections, hypothéquer leur avenir.

➔ En cas de co-infection VIH-VHC, le traitement immunosuppresseur doit être très rigoureusement adapté en raison d'interactions médicamenteuses majeures avec les antiprotéases.

Maladie alcoolique

Le point de vue du jury : « La maladie alcoolique doit être intégrée aux autres pathologies hépatiques sans jugement de valeur morale. La prise en charge alcoolique pré- et surtout postgreffe est un élément dont l'importance ne saurait être assez soulignée. »

La cirrhose alcoolique est en France la première cause de transplantation hépatique (270 sur 850 transplantations hépatiques réalisées en 2003). Pour le jury, elle est « une bonne indication de transplantation hépatique ». La survie selon le registre européen est de 83 % à 1 an, 72 % à 5 ans, 59 % à 10 ans. L'inscription des malades en liste d'attente de transplantation hépatique est possible à 2 conditions :

➔ un bilan pré-greffe particulièrement attentif à la recherche des lésions liées à une toxicité alcoolique, voire alcoolotabagique, extra-hépatique, tels les cancers et états pré-cancéreux ORL, bronchiques, œsophagiens, une pathologie cardiovasculaire et respiratoire ;

➔ une prise en charge alcoolique aussi précoce que possible par une équipe spécialisée. Le sevrage est indispensable et la période pré-greffe doit être utilisée pour forger la motivation à l'arrêt de l'alcool. Cet arrêt engage le patient dans une démarche de soins alcoolologiques susceptible de le protéger de la rechute en post-greffe. Toutefois, « la durée de 6 mois d'abstinence avant transplantation hépatique ne doit plus être une règle intangible et ne doit pas être considérée comme une condition à elle seule de l'accès à la transplantation hépatique ».

La prévention de la rechute de l'alcoolisme avant et après la transplantation hépatique doit être une préoccupation constante pluridisciplinaire, qui a été trop longtemps négligée.

Cancer

Le point de vue du jury : « L'extension des indications pour les tumeurs au-delà des critères habituels doit se justifier par des protocoles multicentriques. »

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), le cancer du foie le plus souvent rencontré en cas d'hépatite virale, représente 15 % des indications de transplantation hépatique en Europe. Les CHC formés d'une tumeur unique de moins de 5 centimètres ou de 2 à 3 nodules de moins de 3 cm représentent l'indication la mieux validée de la transplantation hépatique (« critères de Milan »).

La prévention de la rechute de l'alcoolisme a été trop longtemps négligée

La transplantation hépatique, pour qui et dans quelles conditions ?

Pour le jury, « bien que la transplantation hépatique soit le traitement le plus efficace à long terme, le CHC unique de moins de 2 cm ne doit plus être considéré comme une indication systématique de la transplantation hépatique en dehors de la cirrhose Child-Pugh C (avis d'experts). Les raisons sont l'existence d'alternatives thérapeutiques (notamment la transplantation hépatique de rattrapage immédiat), le risque de faux positifs, la rareté des greffons contrastant avec l'augmentation prévisible de cette situation. »

En France, 28 % des CHC transplantés dépassent les « critères de Milan ». Les tumeurs définies par les critères UCSF (un nodule < 6,5 cm de diamètre, ou plusieurs nodules dont le plus volumineux est < 4,5 cm et dont la somme des diamètres n'excède pas 8 cm) auraient une survie de 50 %. Le jury recommande une évaluation pour confirmer cette survie à 5 ans et préciser les facteurs pronostiques. Enfin, « bien qu'un traitement d'attente soit habituellement prescrit, aucun n'a fait la preuve de son efficacité réelle. Il est indispensable de les évaluer ».

Transplantation à partir de donneur vivant

Le point de vue du jury : « Les transplantations à partir de donneur vivant n'ont pas de raison d'avoir des indications plus larges que celles qui sont posées à partir de donneurs cadavériques. »

« Le jury, préoccupé par une mortalité du donneur de 0,27 % en Europe (0,46 % en cas de prélèvement de foie droit qui est celui utilisé pour la transplantation hépatique chez l'adulte) et une morbidité élevée (27 %), suggère que cette activité soit limitée à certains centres ayant une expérience suffisante et régulière ». Pour lui, la transplantation à partir d'un donneur vivant reste une solution de recours réservée à des centres expérimentés. Il insiste par ailleurs « sur l'obligation absolue de prévoir pour le donneur un suivi médical, psychologique et social à long terme ».

L'appel à la prudence passe aussi par la valorisation d'autres méthodes, parmi lesquelles :

➔ la bipartition du foie (split), qui nécessite des équipes chirurgicales très entraînées : on partage le foie d'un donneur entre deux receveurs ;

➔ la transplantation séquentielle (ou domino). Elle consiste à prélever, chez un candidat à la transplantation hépatique pour maladie métabolique, un foie anatomiquement normal mais présentant une défaillance fonctionnelle ciblée, pour l'implanter chez un candidat à la greffe en état grave (exemple de la neuropathie amyloïde) ;

➔ le prélèvement sur donneur à cœur arrêté (actuellement non autorisé en France, et dont le jury recommande qu'il soit « initié rapidement ») : il s'agit d'accepter comme donneur des personnes victimes d'un arrêt cardiaque irréversible qui a entraîné la destruction du cerveau sans pour autant altérer les autres organes.

Mais au final, le jury estime que la voie la plus prometteuse demeure « l'utilisation optimale des possibilités de prélèvements cadavériques, qui restent manifestement sous-exploitées ».

Age limite du candidat à la greffe

Le point de vue du jury : « Les comorbidités sont un facteur d'exclusion de la transplantation hépatique plus décisif que l'âge lui-même. »

Donneurs et receveurs ont vieilli. En 2003, 15 % des malades greffés avaient plus de 60 ans et 4 % plus de 65 ans. Pour le jury, en l'absence de comorbidité affirmée après un bilan particulièrement développé (notamment sur les plans cardiovasculaire et oncologique), « il est légitime d'accepter de transplanter jusqu'à l'âge de 70 ans (à l'exception des malades hospitalisés en unité de soins intensifs), et les indications ne doivent pas différer de celles admises pour les malades plus jeunes ».

La transplantation hépatique en France

Il existe en France 26 équipes spécialisées qui greffent environ 900 foies par an. Cette montée spectaculaire des greffes est due à des indications plus précises et à l'apparition depuis 1983 d'un nouveau traitement immunosuppresseur : la ciclosporine. Cette nouvelle thérapeutique a permis de diminuer considérablement les posologies des corticoïdes et, ainsi, de décroître leurs effets secondaires.

Au 1er janvier 2004, 458 personnes étaient inscrites sur la liste d'attente pour une greffe de foie. Au cours de l'année 2003, 1 092 nouvelles inscriptions ont été enregistrées, ce qui fait un total de 1 550 candidats à la greffe en 2003. 100 patients sont décédés alors qu'ils étaient en liste d'attente.