



A g e n c e N a t i o n a l e
p o u r l e D é v e l o p p e m e n t
d e l ' É v a l u a t i o n M é d i c a l e

CONFERENCE DE CONSENSUS

LES INDICATIONS DE LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

TEXTE DU CONSENSUS

22 et 23 juin 1993
Conseil Économique et Social
Palais d'Iéna - Paris



Organisée par
l'Association Française de Chirurgie Hépatobiliaire
et de Transplantation Hépatique (AFCHBT)

en association avec
la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
(SNFGE)

l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF)

l'Association Française de Chirurgie (AFC)

AVANT - PROPOS

Cette conférence a été organisée et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM).

Les conclusions et recommandations présentées dans ce document ont été rédigées par le Jury de la Conférence, en toute indépendance. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de l'ANDEM.

COMITE D'ORGANISATION

- . H. BISMUTH : Président, Chirurgien, Villejuif
- . L. HANNOUN : Secrétaire, Chirurgien, Paris
- . E. PAPIERNIK, Gynécologue-obstétricien, Paris
- . P. DURIEUX, Méthodologiste, ANDEM (Paris)
- . D. JAECK, Chirurgien, Strasbourg
- . F. LAZORTHES, Chirurgien, Toulouse
- . R. POUPON, Hépatologue, Paris

JURY

- . E. PAPIERNIK : Président, Gynécologue-obstétricien, Paris
- . C. BALABAUD, Hépatologue, Bordeaux
- . R. BERREBI, Médecin généraliste, Paris
- . C. BRECHOT, Hépatologue, Paris
- . J. CHOUSSEAT, Inspecteur des Finances, Paris
- . J. CINQUALBRE, Chirurgien, Strasbourg
- . D. FOUIN, Président Association Transhépate, Paris
- . M. HERMIER, Pédiatre, Lyon
- . J. LELLOUCH, Epidémiologiste, Villejuif
- . N. LENOIR, Juriste-Conseil Constitutionnel, Paris
- . D. SAMUEL, Hépatologue, Villejuif
- . JD. TEMPE, Réanimateur, Strasbourg
- . A. TREBUCQ, Journaliste, Paris

EXPERTS

Modérateur de la conférence : H. BISMUTH, Chirurgien, Villejuif

Comité d'Experts

- . N. ASCHER, Chirurgien, San Francisco
- . JP. BENHAMOU, Hépatologue, Clichy
- . C. BROELSCH, Chirurgien, Hambourg
- . Sir R. CALNE, Chirurgien, Cambridge
- . R. KROM, Chirurgien, Rochester
- . P. Mc MASTER, Chirurgien, Birmingham
- . JB. OTTE, Chirurgien pédiatrique, Bruxelles
- . R. PICHLMAYR, Chirurgien, Hannovre
- . T. STARZL, Chirurgien, Pittsburgh
- . D. VAN THIEL, Hépatologue, Oklahoma City
- . R. WILLIAMS, Hépatologue, Londres

Exposés introductifs

- . K. BOUDJEMA, Chirurgien, Strasbourg
- . D. CASTAING, Chirurgien, Villejuif
- . M. DOFFOEL, Hépatologue, Strasbourg
- . JL. LANOE, Economiste, Kremlin-Bicêtre
- . H. MICHEL, Hépatologue, Montpellier
- . J. SARIC, Chirurgien, Bordeaux
- . E. SOKAL, Pédiatre, Bruxelles

LES QUESTIONS POSÉES

1 Quelles sont les contre-indications actuelles à la Transplantation Hépatique, indépendamment de la maladie du foie ?
Quels sont les critères de ces contre-indications ?

2 Quelles sont les maladies du foie où l'indication de la Transplantation est clairement établie ?
Sur quels critères et à quel stade évolutif de la maladie est-elle indiquée ?
Peut-on établir des règles de priorité parmi ces indications ?

3 Quelles sont les maladies du foie où la Transplantation est aujourd'hui contre-indiquée ? Pourquoi ?

4 Quelles sont les maladies du foie où la Transplantation est actuellement discutée ?
Pour ces maladies, quels sont les arguments rapportés en faveur et contre la Transplantation Hépatique ?
Quelles études permettraient de préciser les indications à retenir ?

5 Quels sont les critères de décision du recours au donneur vivant pour une Transplantation Hépatique ?

A l'initiative de l'Association Française de Chirurgie Hépatobiliaire et de Transplantation Hépatique, en association avec la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie, l'Association Française pour l'Etude du Foie et l'Association Française de Chirurgie, avec la participation de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale, et le soutien de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, une Conférence internationale de Consensus sur Les Indications de la Transplantation Hépatique a été organisée à Paris au Conseil Economique et Social les 22-23 juin 1993.

Cette Conférence de Consensus est la deuxième du genre. En 1983, 20 ans après la première transplantation hépatique réalisée par Thomas Starzl à Denver, le National Institutes of Health réunissait à Washington les spécialistes du monde entier. Les conclusions de cette Conférence de Consensus, qui ont clôturé l'ère des pionniers de cette chirurgie, ont eu un grand retentissement : "La transplantation hépatique est une modalité thérapeutique pour les maladies mortelles du foie qui mérite une plus large application. Cependant afin de donner à la transplantation hépatique son plein potentiel thérapeutique, les indications et les résultats de ce traitement doivent être l'objet d'une évaluation rigoureuse, coordonnée et évolutive dans les années à venir. Cela peut être obtenu de la meilleure façon par l'élargissement de cette technologie à un nombre limité de centres où la réalisation de la transplantation hépatique peut être effectuée dans les meilleures conditions".

Que s'est-il passé depuis 1983 ? Des dizaines de milliers de patients ont été transplantés, et ceux disposant d'un recul de 5 ou 10 ans se comptent par centaines et pour le doyen des transplantés, jusqu'à 24 ans. Les travaux d'évaluation ont permis de répondre aux interrogations sur le long terme. L'amélioration spectaculaire des résultats dans la phase périopératoire a conduit à étendre les indications à des situations pathologiques plus complexes et à proposer la greffe à des patients plus jeunes ou au contraire plus âgés. Les limites d'âge théoriques de 35 ans pour un prélèvement, de 50-55 ans pour une greffe, encore en vigueur il y a seulement quelques années, ont volé en éclat. Dans le même temps, des indications nouvelles ont été promues tandis que d'autres, initialement porteuses de grands espoirs, ont été fortement remises en cause. Le développement des transplantations d'organes a été soutenu dans le public par un remarquable mouvement de solidarité, conduisant à l'acceptation par la collectivité du don d'organe.

De nombreuses équipes ont entrepris de mettre ces nouvelles techniques à la disposition du public. Mais cette multiplication, tant des indications que des équipes, pose de nouveaux problèmes :

-
- L'évolution nécessaire des indications, notamment celles pour lesquelles le bénéfice à long terme est nuancé du fait du risque de récurrence du processus pathogène.
 - La nécessité de mesurer avec précision la qualité des soins, les indications et les résultats à long terme.
 - Le degré de compétence des équipes chirurgicales devant assurer à chaque opéré les meilleures chances de survie.

Dans une **première partie** de ses conclusions, le rapport de la Conférence de Consensus traite des problèmes liés aux indications de la transplantation hépatique qui ont été formulés dans 4 questions :

- 1) Quelles sont les contre-indications à la transplantation hépatique, indépendamment de la maladie hépatique ?
- 2) Quelles sont les maladies dans lesquelles l'indication de la transplantation hépatique est clairement indiquée ?
- 3) Quelles sont les maladies du foie où la transplantation hépatique est actuellement discutée ? Pour ces maladies, quels sont les arguments rapportés en faveur et contre la transplantation hépatique ?
- 4) Quelles sont les maladies du foie où la transplantation hépatique est aujourd'hui contre-indiquée ?

La Conférence de Consensus s'est attachée particulièrement aux domaines des maladies du foie les plus fréquentes qui constituent à elles seules 90-95% des indications de la transplantation hépatique. D'autres maladies moins fréquentes n'ont pas été abordées sans que cela implique un quelconque jugement sur la validité ou non de l'indication de la transplantation hépatique.

Dans la **deuxième partie** de ces conclusions, sont abordées des questions que le jury a jugé indispensable de ne pas dissocier des indications proprement dites : considérations d'ordre éthique (tel que le donneur vivant - question 5 -) ou organisationnelles.

PREMIÈRE PARTIE

QUESTION 1

Quelles sont les contre-indications à la transplantation hépatique, indépendamment de la maladie hépatique ?

Du fait des progrès de la chirurgie ces contre-indications sont devenues beaucoup plus limitées.

Les contre-indications absolues

D'une façon générale, l'existence chez un malade ayant une maladie hépatique relevant de la transplantation, d'une autre maladie de pronostic mortel est une contre-indication absolue à la transplantation hépatique.

Plus précisément, il peut s'agir :

- 1) d'une défaillance viscérale extra-hépatique (cœur, poumon, cerveau) en dehors des cas où une transplantation associée de l'organe défaillant est envisageable ;
- 2) d'un déficit immunitaire congénital ou acquis non maîtrisé. Pour les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), une grande prudence s'impose compte-tenu des incertitudes des effets de l'immunosuppression sur l'évolution de l'infection ;
- 3) d'une infection extra-hépatique non contrôlée par le traitement antibiotique (choc septique, septicémie, pneumopathie).

Les contre-indications relatives

- L'âge n'est pas un critère d'exclusion. Chez le sujet âgé, les indications doivent tenir compte de l'état physiologique du malade plus que de l'âge chronologique et du bénéfice escompté en terme de durée et de qualité de survie. Il n'y a pas de limite inférieure pour l'âge avec cependant des difficultés techniques particulières chez le très jeune enfant devant être pris en charge par des équipes spécialisées.

- L'observance : l'état psychique du malade ainsi que son environnement sont importants à évaluer pour s'assurer de l'observance, essentielle pour le succès à long terme de la greffe.

QUESTION 2

Quelles sont les maladies dans lesquelles l'indication de transplantation hépatique est clairement validée ?

Les maladies dans lesquelles l'indication de transplantation hépatique est clairement validée sont celles ayant, après évaluation par de nombreuses études, un taux de survie élevé après transplantation hépatique, avec un taux de récurrence nul ou faible n'affectant pas les résultats à moyen terme et dont la qualité de survie est bonne. Dans ces maladies, le problème essentiel est le moment de l'indication.

1) La cirrhose biliaire primitive (CBP)

Il s'agit d'une maladie cholestatique relativement rare touchant principalement la femme de 40-60 ans, d'évolution lentement progressive. La cirrhose biliaire primitive a été la première à être reconnue comme une indication indiscutable à la transplantation hépatique. Avec un long recul, il apparaît que la transplantation hépatique permet d'obtenir des survies de 80 à 90% à 5 ans. Les manifestations immunologiques extra-hépatiques de cette maladie persistent, mais le risque de réapparition de la maladie paraît faible dans un délai de 5 ans après la greffe et n'affecte pas la survie du greffon à moyen terme. La transplantation hépatique apporte une amélioration majeure de la qualité de la vie avec disparition du prurit et de l'asthénie. Cette maladie pouvant toucher des femmes de plus de 60 ans, il importe de ne pas poser trop tardivement l'indication de transplantation afin de ne pas en altérer les résultats.

Les critères actuels d'indication de la transplantation sont : une bilirubinémie croissante supérieure à 100 - 150 $\mu\text{mol/l}$ et/ou une ascite et/ou une hémorragie digestive récidivante non contrôlée et/ou un prurit intolérable et/ou une asthénie majeure, critères pouvant être utilisés dans le calcul d'indices pronostiques.

2) La cholangite sclérosante primitive

Il s'agit d'une maladie cholestatique rare atteignant les grosses voies biliaires extra et intra hépatiques. Elle atteint plus fréquemment l'homme jeune. La cholangiographie montre des images de sténoses et de dilatations étagées sur l'ensemble de l'arbre biliaire. L'évolution est marquée par des épisodes d'angiocholite, la survenue d'un ictère, la constitution d'une cirrhose biliaire secondaire. Les patients ont souvent eu plusieurs interventions chirurgicales ou de drainage des voies biliaires responsables d'adhérences pouvant rendre

très difficile la transplantation hépatique. Il existe un risque de cholangio-carcinome impossible à évaluer.

Les résultats de la transplantation hépatique pour cholangite sclérosante primitive sont de l'ordre de 75 à 80 % de survie à 5 ans. L'existence d'une cirrhose biliaire secondaire décompensée, les antécédents d'intervention répétées sur les voies biliaires, un sepsis mal contrôlé des voies biliaires intra-hépatiques sont responsables d'une morbidité post-opératoire plus lourde. Les difficultés opératoires majeures rencontrées chez certains patients doivent conduire à porter l'indication de greffe avant la survenue d'une insuffisance hépatique et de ses complications. Il n'y a pas de preuve de récurrence de la cholangite sclérosante sur le greffon.

L'indication de transplantation hépatique peut être portée :

- a) En cas d'ictère persistant avec une bilirubinémie supérieure à 100-150 $\mu\text{mol/l}$;
- b) En cas d'épisodes d'angiocholites récidivants mal contrôlés par les traitements antibiotiques ;
- c) Au stade de cirrhose.

De plus, le risque d'évolution vers le cholangiocarcinome et sa détection difficile sont en faveur d'une indication précoce de transplantation.

3) L'atrésie des voies biliaires extrahépatiques de l'enfant

L'atrésie des voies biliaires représente 50 % des transplantations hépatiques chez l'enfant avec une survie de 70 à 80 % à 5 ans. Il s'agit de l'absence totale ou partielle de la voie biliaire principale interrompant tout écoulement biliaire. Les résultats de la transplantation dans l'atrésie des voies biliaires sont parmi les meilleurs atteignant 90% chez l'enfant de plus de 2 ans. Ces résultats sont moins bons chez les enfants de moins de 1 an et ayant un poids inférieur à 10 kg en raison de difficultés techniques principalement vasculaires.

Le premier traitement est souvent une portoenterostomie (opération de Kasai) appliqué dans tous les cas d'atrésie des voies biliaires, reconnu avant l'âge de 3 ou 4 mois.

Les critères d'indication de la transplantation sont :

- L'échec immédiat de l'opération de Kasai (persistance de l'ictère) qui conduit à la transplantation hépatique avant l'âge de 3 ans et parfois même avant l'âge de 1 an (notamment en cas de phénomènes de nécrose hépatique brutale) ;
-

-
- L'échec secondaire (réapparition de l'ictère) qui conduit à la transplantation à un âge variable, jusqu'à l'adolescence pour :
 - hémorragies incontrôlables de l'hypertension portale,
 - angiocholites non contrôlées par les antibiotiques,
 - prurit intolérable,
 - complications cardiopulmonaires de la cirrhose et de l'hypertension portale,
 - insuffisance hépato-cellulaire.

Il est essentiel de transplanter l'enfant dans un état nutritionnel satisfaisant, avant la survenue d'une insuffisance hépato-cellulaire et l'apparition des complications graves irréversibles. On préfère cependant greffer un enfant après l'âge de 1 an ou ayant un poids de 10 kilos, la survie étant de 50 à 60 % pour une transplantation avant l'âge de 1 an et de 80 % au-dessus de 1 an.

On peut rapprocher de l'atrésie des voies biliaires d'autres maladies cholestatiques : les formes cholestatiques du déficit homozygote en alpha 1 antitrypsine, les formes non médicalement curables des cholestases familiales fibrogènes (maladies de Byler), certaines formes fibrosantes ou compliquées de paucité ductulaire syndromatique (syndrome d'Alagille).

4) Les hépatites fulminantes et subfulminantes

La transplantation hépatique a transformé le pronostic des hépatites fulminantes et subfulminantes. L'hépatite fulminante et subfulminante est définie par la survenue au cours d'une hépatite aiguë chez une personne n'ayant pas de maladie du foie connue, d'une encéphalopathie moins de 3 mois après le début de l'ictère. Le pronostic spontané de l'hépatite fulminante et subfulminante est mauvais puisque la mortalité globale est de 80 % principalement par décérébration, les autres évoluant vers la guérison spontanée sans séquelles. La mortalité des patients atteints d'hépatite virale B, B delta, Non A- Non B, médicamenteuses ou d'origine indéterminée oscille entre 80 et 90 %. Il existe cependant d'autres étiologies où le pronostic est un peu moins mauvais : dans l'hépatite virale A et dans l'hépatite due à l'ingestion massive de paracétamol, la mortalité est de 40-50 % .

Aucun traitement médical n'a à ce jour permis d'améliorer la survie. La transplantation hépatique des patients atteints d'hépatite fulminante ou subfulminante donne une survie de 60 à 80 % à 1 an.

L'indication de la transplantation est basée sur la baisse du facteur V ou l'allongement du temps de prothrombine, l'âge, l'étiologie de l'hépatite, le délai ictère-

encéphalopathie et le taux de bilirubine. Il n'y a pas actuellement de consensus sur le mode d'utilisation de chacun de ces critères dans l'indication. Lorsque l'indication est posée, dans le contexte d'urgence, les règles de compatibilité immunologique telles que celles des groupes sanguins A, B et O peuvent être transgressées.

De nouvelles modalités techniques de la transplantation telles qu'une hépatectomie totale préalable et la transplantation hépatique auxiliaire sont à évaluer de même que d'autres voies de traitement telles que le foie bio-artificiel.

QUESTION 3

Quelles sont les maladies du foie où les indications de la transplantation restent discutées ? Pour ces maladies, quels sont les arguments rapportés en faveur et contre la transplantation hépatique ?

Quelles études permettraient de préciser les indications à retenir ?

1) La cirrhose due au virus de l'hépatite B (VHB)

Les patients ayant une cirrhose due au VHB représentent un groupe important de candidats à la greffe. Le pronostic spontané de la maladie est difficile à apprécier car l'évolution peut se faire par poussée soit lors des phases d'arrêt de la replication du VHB, soit lors des phases de réactivation virale B.

L'indication de la transplantation hépatique est discutée du fait du risque de persistance de l'infection virale et de réinfection du greffon.

En l'absence de mesures spécifiques, le taux de persistance de l'infection par le VHB est de 80% et le greffon est alors réinfecté dans presque tous les cas avec survenue d'une hépatite d'évolution rapidement cirrhogène. La survie de ces patients non protégés contre la récurrence virale est de 50-60% à un an.

Récemment, l'effet bénéfique de l'administration prolongée de très hautes doses d'Immunoglobulines (Ig) anti HBs (Immunoprophylaxie passive anti-HBs) a été suggéré. Si l'on administre de façon prolongée des Ig Anti HBs, le risque de réapparition ou de persistance de l'Ag HBs est de 100 % chez les patients ayant une replication active du virus B avant la transplantation (ADN du VHB présent dans le sérum) contre 30 % chez ceux sans replication.

La survie des patients transplantés pour cirrhose due au VHB et protégés par immunoprophylaxie passive est de l'ordre de 70% à 2 ans.

Au cours des dernières années, les indications de transplantation hépatique ont été discutées en fonction du statut viral pré-transplantation. Pour certaines équipes, la transplantation hépatique reste contre-indiquée chez les patients infectés par le virus de l'hépatite B.

Cependant, le consensus se dégage pour faire les recommandations suivantes :

- Les patients n'ayant pas de replication du VHB peuvent être transplantés s'ils reçoivent une immunoprophylaxie passive anti-HBs au long cours ;
- Les patients ayant une replication du VHB (détection dans le sérum de l'ADN du virus B) ne sont pas actuellement une indication. Des protocoles de prévention de la réinfection du greffon par le VHB sont à l'étude.

En cas de réinfection grave du greffon par le virus de l'hépatite B, il n'y a actuellement pas de consensus sur l'opportunité d'effectuer une retransplantation.

2) La cirrhose due au virus de l'hépatite B et Delta (VHD)

Les critères d'indication de la transplantation sont les mêmes que dans les cirrhoses dues au VHB seul . Le risque de persistance de l'infection virale B et de l'infection virale Delta sont des éléments conduisant certaines équipes à ne pas proposer la transplantation chez ces patients. L'une des caractéristiques de ces patients est l'arrêt de la replication du VHB dans la majorité des cas au stade de la transplantation. Sous administration prolongée d'immunoglobulines anti HBs, le risque de persistance et de réapparition de l'AgHBs est de 15 % à 2 ans. Chez les patients transplantés, le virus de l'hépatite Delta persiste chez la plupart des patients, mais il n'est responsable d'une hépatite sur le greffon que si il y a une récurrence du VHB (15 % des cas). La survie à 2 ans des patients transplantés pour cirrhose due aux virus B et Delta est de l'ordre de 80-90 %.

Les patients ayant une cirrhose due au VHD peuvent être transplantés si ils reçoivent une immunoprophylaxie passive anti-HBs au long cours.

3) La cirrhose due au virus de l'hépatite C

Les critères d'indication sont les mêmes que dans les autres cirrhoses virales. On sait maintenant que le VHC persiste après la transplantation dans 75 % des cas et que la moitié des cas évolue vers une hépatite chronique sur le greffon. Cependant, cette récurrence semble dans la majorité des cas moins grave que la

réinfection par le VHB et la survie de ce groupe de patients après transplantation est de 80-90 % à 2 ans.

Il faut souligner cependant que le pronostic à long terme des infections HCV après transplantation reste inconnu. Il n'y a pas actuellement de prophylaxie efficace de cette réinfection.

Compte tenu des informations disponibles, on peut considérer que l'infection par le virus de l'hépatite C ne constitue pas en soit actuellement une contre-indication à la transplantation hépatique.

L'indication de la transplantation hépatique dans les cirrhoses virales B, B Delta et C repose sur des critères identiques : aggravation de l'insuffisance hépatique de la cirrhose associée ou non à des complications graves que sont l'ascite irréductible, les péritonites bactériennes spontanées, les hémorragies digestives récidivantes non contrôlées de l'hypertension portale.

Le pronostic à **long terme** des réinfections du greffon par ces virus reste inconnu. Ceci souligne l'importance de la recherche de facteurs pronostics de cette réinfection, de sa prévention et de son traitement. En particulier, la place des médicaments anti-viraux en pré et post-transplantation reste à évaluer.

4) Les cirrhoses alcooliques

La cirrhose alcoolique est la plus fréquente des hépatopathies, cependant elle ne représente qu'un faible pourcentage des indications de transplantation (entre 5 % et 20 % selon les pays).

Les raisons sont multiples :

- a) bien que l'alcoolisme "per se" ne soit pas une contre-indication à la transplantation, il existe probablement un à priori défavorable pour la transplantation de la part des médecins ayant en charge ces patients et de la part des équipes de transplantation ;
 - b) un nombre important de patients démasquent leur cirrhose à un âge avancé ;
 - c) l'alcoolisme peut être responsable de pathologies extra-hépatiques sévères associées non curables et non régressives après transplantation hépatique ;
 - d) certains patients sont non observants et la prise d'un traitement immunosuppresseur au long cours peut ne pas être possible ;
 - e) la plupart des équipes exigent une abstinence complète, avant de poser l'indication de transplantation. En effet, le pronostic spontané de la maladie hépatique peut changer et des améliorations spectaculaires peuvent être observées à l'arrêt de l'alcoolisme. Ainsi, la guérison par l'abstinence d'une hépatite alcoolique aiguë associée à une cirrhose peut entraîner une amélioration considérable de la fonction hépatique supprimant l'indication de transplantation.
-

Actuellement, le nombre des patients atteints de cirrhose alcoolique adressés pour transplantation reste limité (1 à 2 % des cirrhoses alcooliques) mais tend à augmenter. Le risque de récurrence de l'alcoolisme semble lié à la durée de l'abstinence pré-transplantation. La survie après transplantation est actuellement de 65 à 80 % à 2 ans.

Les indications à la greffe sont limitées aux patients cirrhotiques dont la maladie hépatique reste sévère malgré une abstinence complète. Il n'y a actuellement pas de consensus sur la durée de cette abstinence (3 à 6 mois ou plus).

L'hépatite alcoolique aiguë grave est une condition très particulière qui pourrait dans certains cas, rares, faire l'objet d'une transplantation, indépendamment du critère d'abstinence.

5) Le carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire, tumeur primitive du foie, se développant sur cirrhose ou un foie sain, a été considéré depuis le début de la transplantation hépatique comme une indication lorsque la tumeur était inextirpable par une hépatectomie partielle.

La récurrence tumorale est apparue rapidement comme le facteur limitant l'indication puisque la survie des patients à 3 ans est d'environ 30%, la cause de la mort étant la récurrence tumorale.

Cependant ce groupe des carcinomes hépatocellulaires apparaît très hétérogène :

- a) le risque de récurrence est faible dans les tumeurs découvertes incidemment à l'examen de la pièce d'hépatectomie totale et par extension dans les tumeurs de moins de 3 cm ;
- b) il existe un risque élevé de récurrence tumorale dans les tumeurs de plus de 3 cm sur foie cirrhotique et dans les formes multinodulaires (plus de 3 nodules) ;
- c) la récurrence est la règle s'il existe un envahissement vasculaire ou un ganglion envahi quelque soit sa topographie.

La prise en compte de ces résultats rend difficile l'indication de transplantation hépatique dans toutes les formes de carcinome hépatocellulaire si l'on tient compte du bénéfice à long terme que l'on peut offrir au patient.

Ainsi, il apparaît qu'il est difficile de poser l'indication de transplantation hépatique dans les gros carcinomes hépatocellulaires ou les formes plurinodulaires en raison de l'absence de bénéfice escompté à long terme. De même il est difficile de poser avec certitude l'indication de la transplantation dans les

petites tumeurs uniques dont le bon résultat est à comparer à d'autres méthodes thérapeutiques comme la résection, l'alcoolisation ou la chimioembolisation. Les protocoles de prévention de récurrence tumorale sont actuellement dans le domaine de la recherche.

QUESTION 4

Quelles sont les maladies du foie où la transplantation hépatique est aujourd'hui contre-indiquée ?

L'indication de transplantation hépatique paraît actuellement abandonnée pour les métastases hépatiques des cancers colorectaux, des cancers gastriques et des cancers du sein et pour les cancers primitifs avec localisation extra-hépatique.

Les métastases hépatiques de tumeurs carcinoïdes, tumeur d'évolution souvent lente, peuvent représenter une indication de transplantation ; il en est de même pour d'autres tumeurs endocrines. Le bénéfice par rapport aux autres traitements chirurgicaux ou médicaux est difficile à apprécier en raison de l'hétérogénéité de ce groupe de tumeurs et de la nécessité d'avoir un recul suffisamment long.

Les autres contre-indications ont été discutées dans les chapitres précédents.

DEUXIÈME PARTIE

La Conférence de Consensus a longuement abordé durant les rapports des experts et lors des discussions, des questions sur les indications de la transplantation hépatique qui n'étaient pas d'ordre strictement médical et relevaient de l'éthique et de l'organisation de la transplantation hépatique.

I - LE DONNEUR VIVANT (QUESTION 5)

L'une des innovations les plus marquantes de ces récentes années est la transplantation hépatique à partir d'une partie du foie d'un donneur vivant. Ceci fait suite à une succession d'améliorations techniques que sont la transplantation hépatique à partir d'un foie réduit puis d'un foie partagé en deux. Ces techniques de foie réduit et de foie partagé sont désormais majoritaires dans la transplantation hépatique de l'enfant. Ces évolutions techniques ont permis d'augmenter le nombre des greffons et de réduire la mortalité des enfants en liste d'attente. La technique de transplantation hépatique à partir de donneurs vivants s'est développée principalement en transplantation pédiatrique à partir de donneurs apparentés (père ou mère principalement) en utilisant le lobe gauche ou le foie gauche du foie du donneur.

Le développement de la transplantation hépatique à partir d'un donneur vivant s'est effectué dans deux circonstances bien distinctes :

- 1) Aux Etats-Unis, certains centres y ont vu une possibilité de réduire la mortalité en liste d'attente et également certains avantages.
- 2) Au Japon, cette technique s'est développée dans un pays où il n'y a pas de transplantation à partir de donneurs cadavériques. D'autres centres dans le monde, principalement dans des pays où le prélèvement de cadavres ne se fait pas, ont également effectué quelques cas.

1) Les avantages avancés par les équipes qui pratiquent cette technique

- a) Il n'y a pas de délai d'attente et le moment de la transplantation peut-être choisi ;
 - b) Le donneur peut être mieux contrôlé sur le plan du risque de transmission de maladies virales ;
 - c) Le foie greffé est plus souvent de meilleure qualité qu'un greffon de cadavre ;
-

d) Il peut y avoir une compatibilité immunologique meilleure entre le donneur et le receveur.

2) Les inconvénients

- a) On fait subir une intervention chirurgicale à un sujet sain avec un risque de mortalité certes faible, estimé à moins de 1%, mais existant ;
- b) Il faut prendre en compte les pressions psychologiques sur le donneur potentiel et sa famille ;
- c) Des problèmes psychologiques sur chacun des parents et à l'intérieur du couple parental peuvent survenir : en cas de contre-indications d'ordre technique à la transplantation, en cas d'échec de la transplantation ou en cas de refus du don par les parents.

Il est apparu au Jury que :

- Les premiers résultats font état de survie des receveurs comparable à celle obtenue à partir de donneurs cadavériques ;
- Qu'en ce qui concerne l'augmentation du pool des greffons la transplantation hépatique à partir d'un donneur vivant reste à évaluer et à comparer à d'autres techniques comme la bipartition du foie, cette dernière approche permettant d'augmenter le pool des greffons ;
- De plus, elle pose des problèmes éthiques difficiles et doit rester limitée aux donneurs apparentés, avec un consentement libre et éclairé du donneur. Le don d'un mineur doit être exclu ;
- Elle doit également être réservée à des centres très expérimentés dans la chirurgie hépatique et dans la transplantation hépatique ;
- Le risque de mortalité du donneur doit être pris en compte.

II - LA GARANTIE DE L'ETHIQUE MEDICALE ET LES DROITS INDIVIDUELS

La transplantation, et en particulier la transplantation hépatique, soulève des problèmes sans équivalent dans les autres disciplines médicales, pour les raisons suivantes :

- Une pénurie de greffons d'autant plus sensible que les progrès médicaux engendrent une demande sociale croissante ;
 - La nécessité pour les médecins, face à cette situation, d'opérer des choix de plus en plus délicats dans l'inscription sur les listes d'attente ;
 - L'absence, dans la plupart des indications justifiant la transplantation, de toute solution alternative.
-

Ces contraintes spécifiques pèsent lourdement sur la décision médicale. Elles justifiaient une réflexion approfondie sur les indications et les contre-indications de l'acte de transplantation hépatique. Ainsi l'objectif de la présente Conférence de Consensus était-il, sur la base du bilan de la dernière décennie, de dégager des critères d'intervention à la fois plus précis et plus homogènes que ceux esquissés en 1983.

Pour autant, l'analyse de certains de ces critères ne saurait avoir pour effet d'introduire des discriminations incompatibles avec l'éthique médicale et la garantie des droits et libertés individuels. Ce risque n'est pas hypothétique dès lors que sont appréhendées lors de la décision de transplantation hépatique, certaines caractéristiques propres à la situation individuelle du patient sans rapport direct avec son état de santé.

Parmi ces dernières, deux méritent une attention particulière :

- la première est l'accès à la transplantation hépatique lié à la nationalité ;
- la deuxième intéresse la prise en compte des conduites sociales.

1) Accès à la transplantation hépatique

a) L'accès des nationaux à la transplantation hépatique :

Le Jury de la Conférence de Consensus estime que la transplantation hépatique doit être accessible comme tout acte thérapeutique quelle que soit son importance, à tout patient quel que soit son statut social comme c'est le cas en France.

b) Accès des non-nationaux à la transplantation hépatique :

L'inégale répartition entre les différents pays, des équipes pratiquant la transplantation hépatique, a conduit dans la période récente à accroître le flux des patients, candidats à la greffe, vers certains pays, comme la France.

Une telle situation est de nature à nuire au bon fonctionnement des systèmes nationaux de répartition des organes de même qu'à l'intérêt des patients exigeant un suivi post-opératoire. Aussi, il importe de mettre en place des dispositifs de coopération entre le pays d'accueil et le pays dont sont originaires les patients.

Trois cas sont à distinguer :

- Les non-nationaux résidant dans un pays ont les mêmes droits en matière de soins que les autres résidents ;
-

-
- En Europe, s’agissant des citoyens de la Communauté Européenne, la logique de la construction européenne, illustrée par la libre circulation des personnes, implique leur égal accès sous réserve des conditions posées par la réglementation communautaire, à l’ensemble des structures de soins européens. Cette même logique impose en même temps à tous les pays de l’Europe de consentir des efforts équivalents, tant en matière de transplantation que de politique de prélèvement et d’échange d’organes ;
 - En Europe, pour ce qui est des non résidents provenant des pays “hors CEE”, il appartient aux Pouvoirs Publics des différents Etats de prendre des dispositions pour ne pas fermer tout accès de ces patients aux techniques de transplantation hépatique.

De façon générale, l’accueil des malades étrangers suppose d’encourager la conclusion de conventions entre les établissements de soins des différents pays. Il exige de même la mise en oeuvre d’actions de formation des équipes médicales des pays de résidence des patients, de manière à garantir la qualité de leur suivi.

2) Transplantation hépatique et conduites sociales

Dans le contexte de pénurie d’organes, il convient d’être particulièrement attentif à toute discrimination qui pourrait être fondée sur les comportements sociaux, tel que l’alcoolisme, d’autant que, en l’occurrence, les résultats obtenus dans le traitement de la cirrhose alcoolique depuis 10 ans sont probants. Tout refus de soins fondé sur les seules conduites sociales serait contraire à l’éthique.

III - ORGANISATION DES SOINS

Nous souscrivons aux recommandations d’organisation formulées lors de la Conférence du Consensus de 1983. Ainsi, l’accès à des soins de qualité ne sera assuré que par la résolution des problèmes d’organisation, tant des centres de transplantation hépatique que des systèmes de collecte et de répartition des dons d’organes.

Il faut constater que, l’essor de la transplantation hépatique s’est accompagné d’une multiplication des centres, avec de grandes variations d’un pays à l’autre, contredisant les vœux émis en 1983.

Ainsi, alors qu'en Grande Bretagne il existe un centre de transplantation hépatique pour environ 10 millions d'habitants, des centres plus nombreux ont été créés dans la plupart des autres pays. La dispersion des centres soulèvent deux types de difficultés :

- La compétence des équipes, variable d'un centre à l'autre, dépend largement de l'activité. Une activité annuelle minimale est la condition nécessaire pour que l'égalité dans la qualité des soins soit assurée. La qualité de l'environnement des soins, et notamment des relations humaines entre l'équipe soignante et les patients, doit être également, en tout état de cause, un objectif essentiel de tout centre de soins, aussi spécialisé soit il.

- La répartition des greffons, problème actuellement le plus difficile, exige un niveau de gestion suffisant pour que les priorités définies par le Consensus professionnel soient respectées. Toute gestion du système de répartition s'inscrivant dans un cadre trop local doit être écartée car elle empêche d'appliquer des critères rationnels.

IV - INFORMATION DU PUBLIC

L'élargissement des indications aggrave le problème déjà important de pénurie de greffons disponibles.

Si les problèmes d'organisation précédemment évoqués doivent être prioritairement résolus, il n'en demeure pas moins vrai que l'objectif doit être aussi d'informer le public de la formidable réussite que représente cette nouvelle thérapeutique chirurgicale afin que puisse être mieux partagée encore l'idée du don d'organe.

Les prélèvements doivent respecter les règles éthiques strictes, au risque sinon de diminuer la participation du public.

V - COÛT DES TRANSPLANTATIONS HEPATIQUES

Le coût unitaire d'une transplantation hépatique fait de cette technique l'une des plus chères de toute la pratique médicale.

Cette considération est fondamentale compte tenu de l'inflation des dépenses de santé, des difficultés croissantes pour les organismes sociaux à les prendre en charge et du risque pour chacun de se trouver insuffisamment couvert par ces mêmes organismes contre la maladie.

Certes, la notion de coût prise isolément est insuffisante pour évaluer le bien fondé d'une technique médicale, surtout s'il s'agit de la comparer à une autre, et mieux vaut comme les économistes de la santé recourir au critère de coût par année de vie gagnée sans handicap.

Ainsi évaluée, la transplantation hépatique trouve toute sa justification. Il reste cependant nécessaire de l'apprécier économiquement dans un schéma d'organisation parfaitement défini : haute qualité des centres habilités à procéder à une telle intervention, sélection rigoureuse des malades, donc des indications, stricte évaluation des résultats.

VI - ÉVALUATION DES SOINS

Les conclusions de la Conférence de Consensus de 1983 insistaient à juste titre sur l'évaluation des indications et des résultats de la transplantation hépatique. Elles n'ont malheureusement pas eu les suites escomptées.

Certes, la création tant en Europe qu'aux Etats-Unis, de registres à participation volontaire auxquels adhèrent la plupart des centres a permis de poser les bases d'un système d'évaluation qui s'avère indispensable.

Toutefois, reste à améliorer les outils d'évaluation sur la base de critères homogènes permettant des études comparatives entre centres.

Parmi les critères à retenir, la notion d'années de vie gagnées par rapport à l'évolution naturelle du malade devrait être préférée au critère habituel de pourcentage de survie à temps donné. Cette réflexion a permis de recentrer les indications non seulement sur la nature de la maladie mais sur le besoin réel par le malade de cette thérapeutique. Le nombre limité de greffons doit aboutir à une "priorisation" (T. Starzl) de l'attribution des greffons aux malades qui en bénéficieront le plus : sont ainsi désignés les malades les plus graves dont la survie spontanée est la plus brève sans transplantation plutôt que les malades ayant une affection moins évoluée.