

Nouveautés en transplantation hépatique

Professeur Didier SAMUEL 1,2,3

1. AP-HP Hôpital Paul Brousse, Centre Hépato-Biliaire, Villejuif, France
 2. Univ Paris-Sud, UMR-S 785, Villejuif, F-94800, France
 3. Inserm, Unité 785, Villejuif, F-94800, France
-

Modalités d'attribution des greffons :

Depuis mars 2007, le système d'allocation des greffons a été modifié par l'Agence de la Biomédecine.

Des priorités d'accès aux greffons persistent :

- Liste de super-urgence nationale pour les hépatites fulminantes et les insuffisances hépatiques aigues post transplantation immédiate (accès prioritaire sur toute le territoire national).
- Priorité pédiatrique.
- Double greffe d'organes.
- Urgence régionale.
- Une priorité locale persiste (présence du donneur dans le centre transplantateur).

En dehors de ces priorités, les patients reçoivent un greffon en fonction d'un score national établi par l'Agence de la Biomédecine.

Ce score tient compte de la gravité de la cirrhose (score de Meld), de la présence d'un carcinome hépato cellulaire, du délai d'attente, de la nécessité d'une retransplantation, de la distance entre le donneur et le receveur. Il s'agit donc d'un score composite.

Score V1.1

- SCORE_{FV10}=
$$1000 \cdot f_1(\text{MELD}) + 200 \cdot \text{Si(CHCTNM}_1\text{)} \cdot f_2(\text{DA; seuil}=12 \text{ mois}) + 200 \cdot \text{Si(CHCTNM}_{\geq 2}\text{)} \cdot f_2(\text{DA; seuil}=6 \text{ mois}) + 300 \cdot \text{Si(HMFS)} \cdot f_2(\text{DA; seuil}=12 \text{ mois}) + 80 \cdot \text{Si(ReTxE)} \cdot f_2(\text{DA; seuil}=6 \text{ mois}) + 10 \cdot \text{Si(Cirrhose)} \cdot f_2(\text{DA; seuil}=180 \text{ mois}) + 300 \cdot f_3(\text{Dist}_{R;D}; \text{Sdist}(\text{Equipe}_R)) + 10000 \cdot f_4(\text{CentrePrel}_D; \text{Equipe}_R) + 1000 \cdot \text{Si(EXPT)} \cdot f_2(\text{DA; seuil= [0, 3, 6 12 mois]})$$

Chez les patients ayant des difficultés d'accès à la transplantation, il est possible de faire appel à une composante experte qui peut donner des points supplémentaires permettant au patient d'être greffé dans le mois, dans les trois mois ou dans les six mois.

Des ajustements au score ont lieu régulièrement en fonction de l'expérience passée afin de diminuer les disparités d'accès aux greffons. En résumé ce score donne une grande priorité à la gravité de la maladie hépatique. En effet, les patients les plus graves sont greffés les plus rapidement. Ce score par contre pénalise les patients n'ayant pas de cirrhose (neuropathie amyloïde par exemple, maladie métabolique du foie) qui par définition ont un score de Meld à bas. Des ajustements sont en cours d'étude pour pallier à ces difficultés d'accès aux greffons.

Nouveautés dans les immuno-supresseurs :

Jusqu'à récemment la base de l'immunosuppression post transplantation hépatique était l'association d'un inhibiteur de la calcineurine (Tacrolimus ou Ciclosporine), de corticoïdes, avec ou sans mycophénolate mofetil dans la prévention du rejet de greffe.

Plusieurs nouvelles classes d'immunosuppresseurs sont actuellement en expérimentation en transplantation hépatique mais ne sont pas encore commercialisées en transplantation hépatique.

Les inhibiteurs de MTOR, Sirolimus et Everolimus : ces deux molécules ont l'autorisation de mise sur le marché en prévention du rejet de greffe en transplantation rénale mais n'ont pas encore l'AMM en transplantation hépatique. Ces molécules ne sont pas directement néphrotoxiques mais peuvent potentialiser la néphrotoxicité de la Ciclosporine ou du Tacrolimus. L'association d'inhibiteurs de MTOR et de Ciclosporine ou de Tacrolimus doit être prudente.

Leur activité immuno suppressive est forte. Leur maniement est plus difficile et doit être encore optimisée.

Des cas de surdosage de Sirolimus ont été observés, des néphrotoxicités en association avec la Ciclosporine ou avec le Tacrolimus, des pneumopathies interstitielles, des complications infectieuses.

Ces molécules sont cependant originales par leur mécanisme d'action, leur capacité anti proliférative. Ainsi les inhibiteurs de MTOR pourraient avoir un intérêt chez les patients transplantés pour hépatite C en diminuant le risque d'évolution fibrosante sur le greffon, pourraient également avoir un intérêt en réduisant le risque de récidive du carcinome hépato cellulaire après transplantation hépatique pour CHC. Ces derniers éléments sont en cours d'étude mais ne sont pas encore validés.

Le Belatacept® : il s'agit d'un inhibiteur du récepteur CD28 des cellules T, via l'inhibition des ligands de surface CD80 et CD86. Il est dérivé de l'Abatacept qui est utilisé dans le traitement de certaines maladies auto-immunes. Ce médicament est capable d'inhiber l'activation des cellules T et de prévenir le rejet. Des études en transplantation rénale ont montré des taux de rejet identiques chez des patients transplantés rénaux, traités par une injection de Belatacept® tous les mois, des corticoïdes et du Mycophénolate Mofétyl et un anti IL2 récepteur, par rapport aux patients recevant

une immunosuppression classique avec de la Ciclosporine. Ceci suggère pour la première fois qu'il est possible d'utiliser une immunosuppression sans inhibiteur de la calcineurine. Il s'agit d'une première étude. Une étude en transplantation hépatique est en cours de mise en place. L'inconvénient du Bélatacept® est la nécessité de réaliser une injection intra veineuse tous les mois. L'avantage est son absence de néphrotoxicité et l'absence d'utilisation des anticalcineurines. Tout ceci nécessitera confirmation dans les années qui viennent.