

# 5 Greffe hépatique

## Synthèse

### ■ Résumé de l'activité

**Tableau F 1. Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats en greffe hépatique**

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Malades restant en attente au 1 <sup>er</sup> janvier de chaque année	424	449	474	486	539	574
Nouveaux inscrits dans l'année	1 093	1 161	1 219	1 304	1 348	1 371
Décédés dans l'année	111	106	63	123	113	107
Pourcentage des décès parmi les candidats à la greffe (*)	7,7 %	7,0 %	3,9 %	7,2 %	6,3 %	5,6 %
Greffes	833	931	1 024	1 037	1 061	1 011
– dont donneurs vivants	42	49	48	36	18	10
Greffes (pmh)	13,6	15,1	16,6	16,7	16,8	15,9

\* receveurs en attente au 1<sup>er</sup> janvier de l'année en cours + nouveaux inscrits (hors malades inscrits avec un donneur vivant)  
pmh : par million d'habitants

L'activité cumulée de greffe hépatique est de 16 452 depuis 1986, dont 394 réalisées à partir de donneurs vivants depuis 1998. Le nombre estimé de malades porteurs d'un greffon fonctionnel en 2008 est de 9 110 (dont 25 dans des équipes médicales n'ayant plus d'auto-risation de greffe).

### ■ Inscription en attente et devenir des candidats

#### Liste d'attente

Avec un taux de 21,6 par million d'habitants (pmh), le nombre de malades nouvellement inscrits se maintient en 2008. Le taux d'accroissement enregistré (+ 1,7 %) a baissé de manière significative en deux ans (+ 7 % en 2006) avec une progression totale de 25,4 % en 5 ans depuis 2003. Parmi ces nouvelles inscriptions, 93 concernent des enfants (moins de 18 ans), 129 correspondent à une indication de retransplantation élective ou non (9,4 % des nouveaux inscrits) et 43 concernent à des malades non résidents (+ 30 % en 1 an).

Le nombre de malades restant inscrits au début de l'année 2009 est de 669, soit une augmentation de 16,6 % par rapport à l'année précédente. Cette progression est plus importante que celle observée en 2007 (+ 6,5 %).

Cette année, les carcinomes hépatocellulaires occupent la première place avec 27 % des indications de greffe parmi les nouveaux inscrits (+ 13 % en un an) et un taux de 5,7 pmh, devant la cirrhose alcoolique dont le taux se maintient autour de 5 pmh. Les cirrhoses post-hépatite C représentent 11 % des inscriptions contre 17 % en 2004. L'indication principale de greffe n'est pas toujours aisée

à déterminer selon la présentation terminale de la maladie hépatique (cirrhose, hépatite fulminante, carcinome hépatocellulaire ou encore récurrence virale sur le premier greffon), dans un contexte souvent multifactoriel (alcool, infection par le virus de l'hépatite B et/ou C, intoxication médicamenteuse...). Les données actuelles ne permettent pas de trancher entre une présentation terminale plus fréquemment tumorale que cirrhogène de la maladie hépatique ou un élargissement des indications de greffe en cas de carcinome hépatocellulaire. La saisie de plusieurs maladies hépatiques est possible lors de l'inscription dans Cristal depuis 2006 et la présence d'une cirrhose virale C est notée dans 21,9 % des inscriptions, corrélée avec la fréquence des nouveaux inscrits avec AC VHC positifs de 22,6 % en 2008.

#### Durée d'attente avant greffe

Estimée sur l'ensemble de la cohorte des malades inscrits entre 2007 et 2008 à l'exclusion des malades inscrits en super-urgence (SU) et des greffes issues de donneurs vivants, la durée médiane de séjour en liste d'attente avant greffe hépatique est de 4,2 mois contre 3,6 mois pour la période 2003-2006, avec une durée d'attente plus courte pour les malades de groupe A.

#### Mortalité en liste d'attente

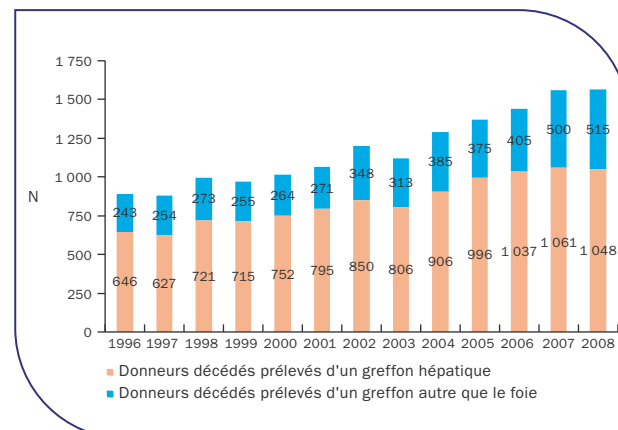
L'année 2006 s'était distinguée par un taux d'incidence élevé de décès en liste d'attente. Entre 2006 et 2008, ce taux a baissé de 25 %, pour revenir à un niveau inférieur à celui observé en 2004. En 2008, cette décroissance a intéressé, non pas les nouveaux inscrits comme en 2007, mais les malades restant inscrits au début de l'année. Par contre, l'indicateur combiné [décès + sortie

de liste pour aggravation] a un taux d'incidence qui se maintient depuis 2 ans autour de 300 pour 1 000 malades\*année, signifiant une augmentation des sorties de liste pour aggravation équivalente à la baisse enregistrée du taux de décès. L'augmentation du nombre absolu de décès + sortie de liste pour aggravation observée en 2008 est plus marquée parmi les nouveaux inscrits (+ 21 % versus 15 %) mais ne se traduit pas par une augmentation du taux d'incidence du fait de l'augmentation du nombre total de candidats exposés au risque. Un ensemble de facteurs sont susceptibles d'avoir contribué à la baisse du taux de décès mais le plus important d'entre eux est probablement la mise en place en mars 2007 du « score foie » avec un accès aux greffons qui est désormais proportionné à la gravité de la maladie. Il reste à examiner les conditions de retrait de liste pour aggravation et s'assurer qu'il ne reflète pas des difficultés particulières d'accès à la greffe pour une ou plusieurs catégories de malades.

### ■ Prélèvement en vue de greffe hépatique

En 2008, 1 048 (67 %) des 1 563 donneurs décédés prélevés en France en état de mort encéphalique ont été prélevés d'un greffon hépatique soit, par rapport à 2007, une baisse de 1,2 % du prélèvement hépatique issu de donneurs décédés dans un contexte de maintien du nombre de donneurs prélevés d'au moins un organe en 2008. L'efficacité du prélèvement hépatique (nombre de donneurs prélevés d'au moins un foie greffé sur le nombre de donneurs prélevés d'au moins un organe) est en baisse constante depuis 2005, elle est passée de 73 % à 67 % en 3 ans et varie d'une région à l'autre. Une analyse plus spécifique a montré que cette baisse se fait principalement aux dépens des donneurs âgés de plus de 70 ans et/ou présentant des anomalies du bilan hépatique. Parmi les causes citées de non prélèvement du foie en 2008, la part des refus pour stéatose du greffon et pour alcoolisme chronique du donneur ont baissé respectivement de 20 à 16 % et de 30 à 24 % en 2 ans, tandis que la part liée à l'âge du donneur a baissé de 8,3 à 1,4 % et que la logistique prélèvement se maintient entre 9 et 11 %. A l'inverse, la part liée à la présence d'anomalies biologiques chez le donneur a augmenté de 7 à 15,7 % en 2 ans et c'est le refus des équipes qui a le taux de croissance le plus élevé avec un taux de 12 % en 2008, alors qu'il était cité dans moins de 3 % des cas avant 2005. Sans une identification plus homogène et standardisée des causes de refus, il est difficile de savoir si cette baisse d'efficacité du prélèvement hépatique est liée à une modification de la politique d'acceptation des équipes et/ou une baisse de la qualité des greffons hépatiques. L'inadéquation entre le donneur jugé limite et le receveur, « trop grave », imposé par l'ordre du score a été évoqué, mais il faut relever que la progression du taux de refus des équipes est antérieure à la mise en place du score foie.

**Figure F 1. Evolution du nombre de donneurs prélevés d'un greffon hépatique parmi les donneurs décédés prélevés d'au moins un greffon**



### ■ Attribution des greffons et priorités

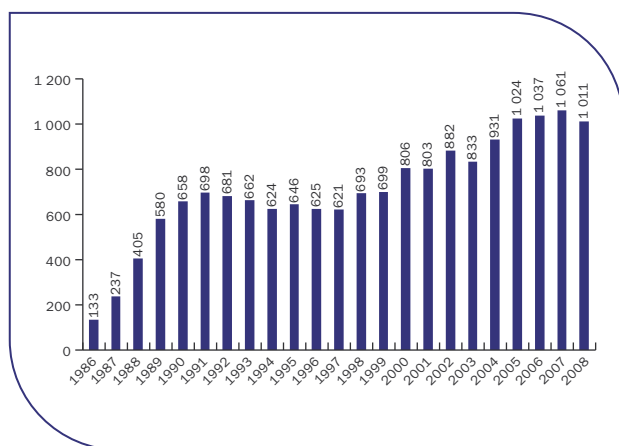
Les demandes de priorité super-urgence (SU) accordées par le collège d'experts ont baissé de 4,6 % entre 2007 et 2008 et de 30 % en deux ans, avec 124 SU en 2008 dont 19 demandes pédiatriques (6,4 % de l'ensemble des candidats) versus 130 SU en 2007 (7 % de l'ensemble des candidats). Sur 124 demandes de priorité SU accordées en 2008, 100 receveurs ont pu être greffés (80,6 %) et 15 malades sont décédés en attente ou sortis de liste pour aggravation. Parmi les 29 demandes de priorité « urgence régionale » accordées en 2008 (contre 75 en 2007), 26 receveurs ont pu être greffés. Cette diminution sensible du recours à la super-urgence et surtout du recours à l'urgence régionale est vraisemblablement la conséquence de la mise en place d'un nouveau système d'attribution des greffons hépatiques depuis le 6 mars 2007, basé sur un score prenant en compte la gravité de la maladie hépatique initiale. Pour des malades ayant des particularités cliniques, et pour lesquels le score n'octroie pas suffisamment de points pour accéder à la greffe dans le temps imparti par la gravité de leur maladie, il est possible de recourir à la composante « experts », accordée après avis du collège d'experts, qui attribue 1 000 points supplémentaires à un malade, soit immédiatement, soit progressivement. La composante experts, en place depuis juillet 2007, a été accordée à 120 malades en 2008 (dont 111 ont pu être greffés), contre 14 demandes de juillet à décembre 2007. Les greffes réalisées via la composante experts représentent la moitié des attributions prioritaires. En conséquence, pour l'année 2008, 28,3 % des greffons ont été attribués de manière prioritaire contre 21,3 % les années précédentes, avec un accroissement de 26,5 % en 1 an des attributions prioritaires liée à la composante expert. La suppression des priorités interrégionales « urgence régionale » et « greffe combinée foie-rein » est prévue début 2009 après le constat d'un accès plus rapide à la greffe hépatique via le score foie pour les malades relevant de ces deux catégories prioritaires et cela du fait de la gravité de leur état de santé pour l'un et de la présence d'une insuffisance rénale pour l'autre.



## ■ Activité de greffe hépatique

En 2008, 1 011 greffes hépatiques ont été réalisées contre 1 024 en 2005 et 1 061 en 2007 (Figure F 2) dont 10 à partir d'un donneur vivant (contre 49 en 2005, soit une baisse de 80 % en 3 ans), 11 dans le cadre d'une greffe en domino (- 50 % en 1 an) et 85 à partir d'un foie partagé (+ 49,1 % en 2 ans) se déclinant en 43 greffes d'hémi-greffons gauches et 42 greffes d'hémi-greffons droits. L'augmentation du nombre de partages hépatiques est une des conséquences de la mise en place, en octobre 2006, d'une priorité pédiatrique nationale sur le foie gauche des greffons de donneurs adultes âgés de 18 à 30 ans.

**Figure F 2. Evolution du nombre de greffes hépatiques**



L'activité de greffe hépatique se répartit sur 24 équipes de greffe hépatique, dont 3 avec une orientation pédiatrique exclusive et 10 avec une orientation adulte exclusive. Quatre sur les 21 équipes à orientation adulte ont réalisé moins de 20 greffes en 2008. Trois équipes ont réalisé des greffes à partir de donneurs vivants en 2008 contre 8 en 2006, avec la moitié des greffes réalisées par une seule équipe. En 2008, l'activité de greffe hépatique réalisée à partir de donneurs vivants a chuté de 44,4 % en un an et de 79,6 % en 3 ans, cette baisse concernant surtout la greffe pédiatrique (- 56 %) et à un moindre degré les adultes (- 33 %).

L'évolution du nombre de greffes hépatiques combinées est marquée par une augmentation de 14,5 % en un an, à placer dans une tendance globale de majoration de la greffe combinée foie-rein de 42,9 % en 8 ans (50 greffes foie-rein en 2008 et 35 en 2000) et le développement de la greffe foie-intestin (3 greffes foie-intestin en 2008 et une greffe de bloc foie-pancréas-intestin).

## ■ Survie post greffe

Globalement, la survie du receveur après une greffe hépatique réalisée entre 1993 et 2007 est de 92,5 % à un mois, 83,9 % à un an, de 72,7 % à cinq ans et 62,8 % à

dix ans. La survie en greffe hépatique est telle que la durée médiane de survie (durée à partir de laquelle la probabilité de décès est de 50 %) n'est pas observée. L'analyse univariée de la survie montre une amélioration significative des résultats selon les cohortes de malades greffés ( $p < 0,0001$ ). Elle montre aussi une différence significative dans les résultats selon l'indication, l'âge du receveur et le degré d'urgence ( $p < 0,0001$ ). La survie après retransplantation est meilleure s'il s'agit d'une retransplantation tardive (plus de 3 mois après la greffe initiale).

Lors de la mise en place du score foie, certains craignaient que l'accès à la greffe de malades plus graves compromettent globalement les résultats post greffe. Une analyse de la survie à 90 jours des malades greffés montre des résultats comparables entre les périodes de 12 mois précédant et suivant la mise en place du score, alors que le MELD médian le jour de la greffe est plus sévère pour les malades de la seconde période. Différentes hypothèses ont été suggérées pour expliquer ce résultat positif, notamment :

- L'impact du moindre recours aux donneurs limites pour les malades graves (baisse observée du recours à la super-urgence pour retransplantation après non reprise de la fonction primaire) ?
- L'impact de la baisse observée de la durée d'attente pour les malades les plus sévères ?

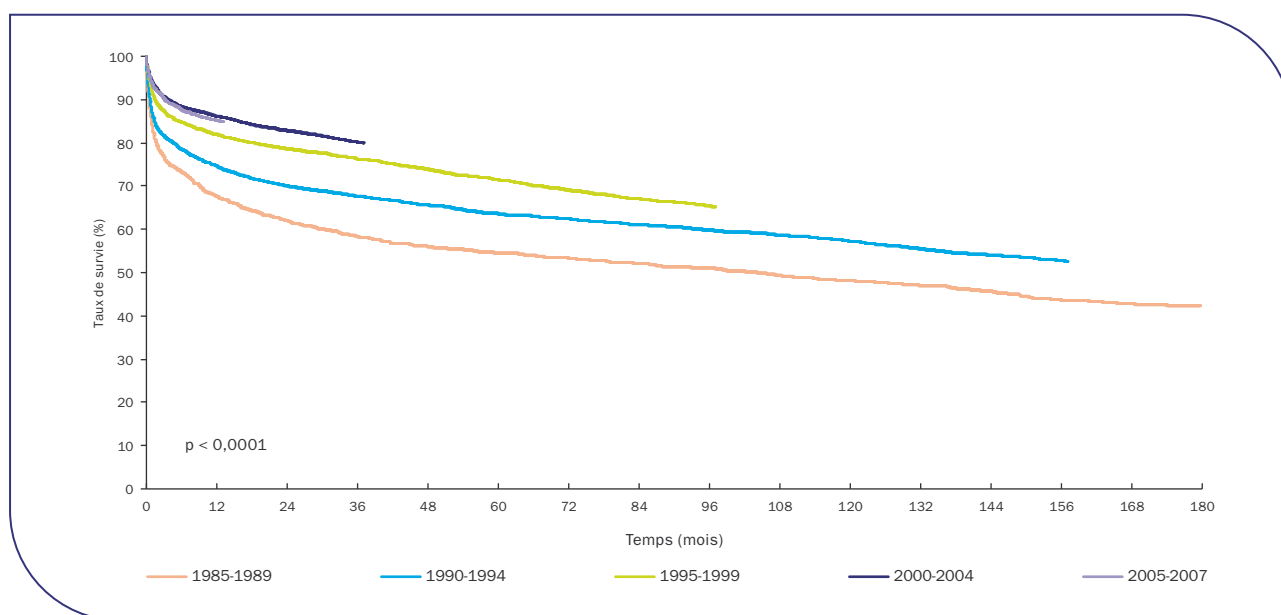
Ces résultats nécessitent d'être confortés sur une cohorte plus large et sur un délai d'un an après la greffe, analyse qui sera réalisée en 2009.

## ■ Conclusion

Le contexte global de la greffe hépatique en 2008 est celui :

- d'une baisse de l'activité de greffe qui n'avait pas été observée depuis 11 ans, alors qu'elle avait progressé de 5,4 % par an entre 2000 et 2005 puis de 1 à 2 % par an depuis 2005 ;
- d'une pénurie de greffons qui s'est accentuée, avec des besoins qui sont supérieurs aux possibilités de greffe du fait de l'augmentation du nombre total de candidats et la baisse du nombre de greffons. Globalement, les 1 011 greffons disponibles en 2008 n'ont couvert les besoins que de 52 % des 1 945 candidats à la greffe (contre 58,1 % en 2006 et 56,3 % en 2007), soit 1,9 candidats pour un greffon utilisable dans l'année ;
- d'une baisse constante depuis 2005 de l'efficacité du prélèvement hépatique qui doit faire l'objet d'une attention particulière dans l'évaluation du taux et l'identification des causes de refus des équipes. Il est possible que le choix imposé du receveur par le score foie ait réduit le taux d'acceptation des greffons dits limites par inadéquation entre le donneur jugé limite et le receveur « très grave » imposé par l'ordre du score. Des réflexions sont en cours pour élaborer des modalités d'attribution plus efficaces et rapides pour ces greffons les plus fragiles dont les hémi-foies droits issus d'un

Figure F 3. Courbe de survie du receveur hépatique selon la période de greffe



Période de greffe	Effectif	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Médiane de survie (mois)
1985-1989	1 278	83,6 % (81,4 % - 85,5 %)	67,6 % (65 % - 70,1 %)	54,5 % (51,7 % - 57,2 %)	48,1 % (45,3 % - 50,8 %)	104,1
1990-1994	2 955	86,6 % (85,3 % - 87,8 %)	74,6 % (73 % - 76,1 %)	63,6 % (61,8 % - 65,3 %)	57,3 % (55,4 % - 59 %)	175,5
1995-1999	3 031	91,4 % (90,4 % - 92,4 %)	82 % (80,6 % - 83,3 %)	71,4 % (69,8 % - 73 %)	61,3 % (59,5 % - 63,1 %)	159,8
2000-2004	3 847	93,9 % (93,1 % - 94,6 %)	86,2 % (85 % - 87,2 %)	75,5 % (74 % - 76,8 %)	NO	NO
2005-2007	2 833	93,5 % (92,5 % - 94,3 %)	85,2 % (83,8 % - 86,5 %)	NO	NO	NO

() : Intervalle de confiance à 95 %  
NO : non observable

partage hépatique. Toutefois, l'augmentation du taux de refus des équipes est antérieure à la mise en place du score foie et le nombre restreint d'équipes chirurgicales disponibles et les difficultés logistiques de transport de ces mêmes équipes sont manifestes et à l'origine d'une démarche à l'échelon national pour une mutualisation et une délégation des compétences chirurgicales du prélèvement à des équipes formées et dédiées à cette activité ;

- d'une baisse de la mortalité en liste d'attente et du recours aux priorités super-urgence et urgence régionale probablement grâce à la mise en place depuis mars 2007 de nouvelles modalités d'attribution des greffons prenant en compte la gravité du malade, le type d'indication (cancer, cirrhose, hépatopathie métabolique) et la distance entre le centre de prélèvement et le centre de greffe. Si le nombre de priorités super-urgence et urgence régionale a globalement baissé, les demandes

de priorité et les attributions prioritaires de greffons se sont accrues du fait d'une augmentation importante du recours à la composante experts. Les bons résultats sur le taux de décès doivent être modulés par l'augmentation du taux de sortie de liste pour aggravation et doivent mener à une analyse plus précise des conditions de sortie de liste et à un éventuel ajustement des paramètres du score foie ;

- d'une baisse importante depuis 3 ans du nombre de greffes hépatiques adulte et enfant à partir d'un donneur vivant. Des recommandations formalisées d'experts sur la greffe rénale et hépatique à partir d'un donneur vivant sont en cours de rédaction en collaboration avec les sociétés savantes concernées ;
- d'une amélioration dans le temps de la qualité des résultats et l'absence d'impact négatif sur la survie post greffe immédiate de l'attribution des greffons hépatiques via le score foie et la greffe de malades plus graves.