

Greffe hépatique

Résumé de l'activité

L'activité cumulée de greffe hépatique est de 18 591, dont 423 greffes réalisées à partir de donneurs vivants apparentés depuis 1998. Le nombre estimé de malades porteurs d'un greffon fonctionnel au 31 décembre 2010 est de 9 844 (dont 24 dans des équipes médicales n'ayant plus d'autorisation de greffe).

Tableau F1. Evolution de la liste d'attente et devenir des candidats en greffe hépatique

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liste d'attente							
Malades restant en attente au 1er janvier de chaque année	474	486	540	574	669	806	932
Nouveaux inscrits dans l'année	1219	1300	1346	1372	1466	1579	
Décédés dans l'année	63	123	116	107	136	169	
% de décès parmi les inscrits*	3,7%	6,9%	6,2%	5,5%	6,4%	7,1%	
Sortis de la liste d'attente	120	86	135	159	146	192	
<i>dont sortis de la liste d'attente pour aggravation</i>	49	31	51	85	81	112	
Greffes	1024	1037	1061	1011	1047	1092	
<i>dont greffes avec donneur vivant apparentés</i>	49	36	18	10	12	17	
<i>dont greffes avec donneur décédé après arrêt cardiaque</i>						3	
Greffes (pmh)	16,6	16,7	16,8	15,9	16,4	16,9	

* receveurs en attente au 1er janvier de l'année en cours + nouveaux inscrits
pmh : par million d'habitant

Inscription en attente et devenir des candidats

Liste d'attente

Avec un taux de 24,4 pmh, le nombre de malades nouvellement inscrits a augmenté en 2010 (21,6 et 22,9 pmh en 2008 et 2009). La progression du taux de nouveaux inscrits pmh enregistrés a atteint un niveau record de 7,7% en un an et de 29,5% en 5 ans alors que la hausse de ce taux n'atteignait pas les 2% en 2007 et 2008. Le taux de nouveaux inscrits reste très inégal d'une région à l'autre. Parmi ces nouvelles inscriptions, 73 concernent des enfants de moins de 18 ans, 699 des receveurs de plus de 55 ans (44,3%) dont 95 de plus de 66 ans et plus, et 151 correspondent à une indication de retransplantation élective ou non (soit un taux stable de 9 à 10% des nouveaux inscrits). L'évolution la plus marquante est le vieillissement de la population des nouveaux inscrits avec une progression de 151% du nombre de receveurs âgés de 55 à 65 ans et de 219% des receveurs âgés de 66 ans entre 2000 et 2010 avec une hausse de la moyenne d'âge des patients à l'inscription de 45 à 51 ans.

Le nombre de malades restant inscrits au début de l'année 2011 est de 932 malades, soit une augmentation de 15,6% par rapport à l'année précédente. Ce taux d'accroissement annuel dépasse 15% depuis maintenant 3 ans (+20,5% en 2010 et +16,6% en 2009).

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) et la cirrhose alcoolique représentent chacune un quart des indications principales de greffe avec un taux qui se maintient entre 6 et 7 pmh depuis deux ans. Ensuite, viennent les cirrhoses post-hépatite C et les retransplantations électives qui représentent respectivement 10% et 7,2% des inscriptions en 2010, les autres indications n'excèdent pas quant à elle les 5%. Mais 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 pour le carcinome hépatocellulaire. La saisie de plusieurs maladies hépatiques est possible lors de l'inscription dans Cristal depuis 2006. Alors que l'enquête prospective réalisée sur la cohorte 2003-05 avait mis en évidence la présence d'un CHC dans 32% des nouvelles

inscriptions, ce taux est estimé à 32,1% entre 2007 et 2009. La cirrhose « isolée » (c'est-à-dire sans CHC), qu'elle soit virale, alcoolique, toxique ou autre, est saisie dans 45% des nouvelles inscriptions depuis l'introduction du score.

Tableau F2. Evolution des principaux indicateurs de pénurie en greffe hépatique

	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nouveaux inscrits pour un greffon	1,2	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4
Receveur en attente au 1er janvier pour un greffon	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7
Total candidats pour un greffon	1,7	1,7	1,8	1,9	2,0	2,2

L'évolution de la pénurie peut être mesurée par 3 indicateurs :

- le nombre de receveurs en attente au 1er janvier de l'année pour un greffon (0,7 receveurs début 2010 pour un greffon hépatique utilisable) ;
- le nombre de nouveaux inscrits pour un greffon (1,4 inscrit en 2010 pour un greffon utilisable) ;
- le nombre total de candidats pour un greffon (2,2 candidats en 2010 pour un greffon utilisable dans l'année)

Tableau F3. Caractéristiques démographiques des donneurs de foie et des malades inscrits selon leur devenir en liste d'attente de greffe de foie en 2010

Caractéristiques	Greffons hépatiques greffés en 2010*		Malades en attente au 1er janvier 2010		Nouveaux malades inscrits en 2010		Malades greffés en 2010		Malades décédés en 2010	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Age										
0 - 17 ans	56	5,1	59	7,3	73	4,6	75	6,9	5	3,0
18 - 29 ans	138	12,6	20	2,5	61	3,9	45	4,1	5	3,0
30 - 55 ans	437	40,0	343	42,6	746	47,2	487	44,6	71	42,0
56 - 65 ans	208	19,0	322	40,0	604	38,3	407	37,3	77	45,6
>65 ans	253	23,2	62	7,7	95	6,0	78	7,1	11	6,5
(m±ds,ans)	50,3	18,8	51,0	16,0	51,2	14,3	50,4	15,9	53,8	12,3
Sexe										
Masculin	606	55,5	586	72,7	1124	71,2	752	68,9	121	71,6
Féminin	486	44,5	220	27,3	455	28,8	340	31,1	48	28,4
Groupe sanguin										
A	489	44,8	311	38,6	680	43,1	505	46,2	60	35,5
AB	33	3,0	36	4,5	64	4,1	56	5,1	7	4,1
B	104	9,5	105	13,0	168	10,6	129	11,8	21	12,4
O	466	42,7	354	43,9	667	42,2	402	36,8	81	47,9
Retransplantation										
Non	NA	NA	761	94,4	1428	90,4	984	90,1	150	88,8
Oui	NA	NA	45	5,6	151	9,6	108	9,9	19	11,2
Total	1092	100,0	806	100,0	1579	100,0	1092	100,0	169	100,0

* greffons issus de donneur vivant inclus
NA=Non Applicable

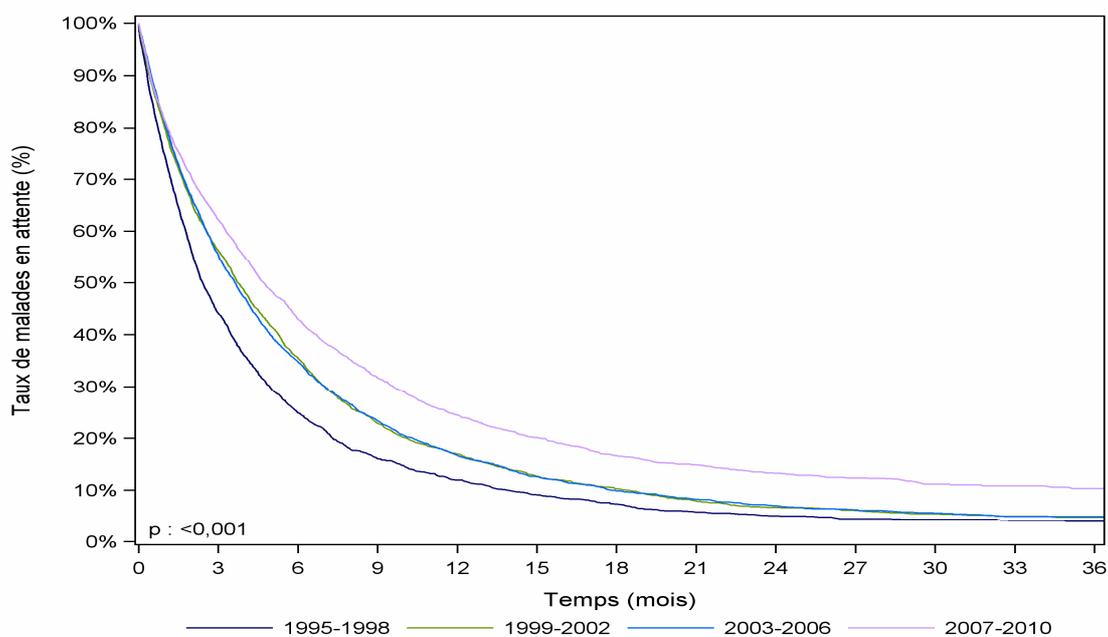
Tableau F4. Evolution du nombre de nouveaux inscrits en attente d'une greffe hépatique selon l'indication et incidence par million d'habitants (pmh)

Indication	2005			2006			2007			2008			2009			2010		
	N	%	pmh															
Cirrhose alcoolique																		
Cirrhose alcoolique	342	28,1	5,5	357	27,5	5,8	318	23,6	5,0	331	24,1	5,2	384	26,2	6,0	426	27,0	6,6
Cirrhose post-hépatite (B, C ou D)																		
Cirrhose post-hépatite C	158	13,0	2,6	172	13,2	2,8	156	11,6	2,5	151	11,0	2,4	189	12,9	3,0	158	10,0	2,4
Cirrhose post-hépatite B ou B+D	52	4,3	0,8	46	3,5	0,7	45	3,3	0,7	32	2,3	0,5	39	2,7	0,6	36	2,3	0,6
Tumeur hépatique																		
Carcinome hépatocellulaire	198	16,2	3,2	245	18,8	3,9	326	24,2	5,2	368	26,8	5,8	357	24,4	5,6	395	25,0	6,1
Autre tumeur maligne	16	1,3	0,3	19	1,5	0,3	18	1,3	0,3	20	1,5	0,3	29	2,0	0,5	24	1,5	0,4
Autre tumeur bénigne	0	0,0	0	3	0,2	0,0	3	0,2	0,0	1	0,1	0,0	0	0,0	0	2	0,1	0,0
Défaillance hépatique aigue																		
Hépatite fulminante	64	5,3	1,0	66	5,1	1,1	59	4,4	0,9	67	4,9	1,1	51	3,5	0,8	73	4,6	1,1
Autre insuffisance hépatite aigue	9	0,7	0,1	14	1,1	0,2	7	0,5	0,1	9	0,7	0,1	13	0,9	0,2	12	0,8	0,2
Pathologie biliaire																		
Cirrhose d'origine biliaire	22	1,8	0,4	24	1,8	0,4	45	3,3	0,7	37	2,7	0,6	37	2,5	0,6	32	2,0	0,5
Atrésie des voies biliaires	41	3,4	0,7	39	3,0	0,6	46	3,4	0,7	32	2,3	0,5	34	2,3	0,5	32	2,0	0,5
Cholangite sclérosante	30	2,5	0,5	25	1,9	0,4	21	1,6	0,3	20	1,5	0,3	20	1,4	0,3	41	2,6	0,6
Maladie congénitale des voies biliaires	5	0,4	0,1	1	0,1	0,0	4	0,3	0,1	4	0,3	0,1	3	0,2	0,0	3	0,2	0,0
Autre cause																		
Pathologie métabolique	45	3,7	0,7	56	4,3	0,9	51	3,8	0,8	51	3,7	0,8	56	3,8	0,9	42	2,7	0,6
Cirrhose auto-immune	20	1,6	0,3	20	1,5	0,3	14	1,0	0,2	22	1,6	0,3	21	1,4	0,3	20	1,3	0,3
Autre cause de cirrhose	40	3,3	0,6	29	2,2	0,5	46	3,4	0,7	35	2,6	0,6	50	3,4	0,8	52	3,3	0,8
Autre pathologie	67	5,5	1,1	54	4,2	0,9	66	4,9	1,0	63	4,6	1,0	50	3,4	0,8	77	4,9	1,2
Retransplantation élective ou non																		
Retransplantation en urgence	40	3,3	0,6	43	3,3	0,7	30	2,2	0,5	39	2,8	0,6	38	2,6	0,6	41	2,6	0,6
Retransplantation élective	70	5,7	1,1	87	6,7	1,4	91	6,8	1,4	90	6,6	1,4	95	6,5	1,5	113	7,2	1,7
Total	1219	100,0	19,7	1300	100,0	21,0	1346	100,0	21,3	1372	100,0	21,6	1466	100,0	22,9	1579	100,0	24,4

Durée d'attente avant greffe

Estimée sur l'ensemble de la cohorte des malades inscrits entre 2007 et 2010 à l'exclusion des malades inscrits en super urgence (SU) et des greffes issues de donneurs vivants apparentés, la durée médiane de séjour en liste d'attente avant greffe hépatique a augmenté significativement par rapport à la période 2003-2006 (4,7 mois contre 3,6 mois). La durée médiane d'attente est plus courte chez les malades de groupe sanguin A (3,4 mois) et diffère selon les équipes où elle varie de 2,6 à 7 mois (hors équipes fermées ou équipes pédiatriques).

Figure F1. Durée d'attente selon la période d'inscription (1995-2010)



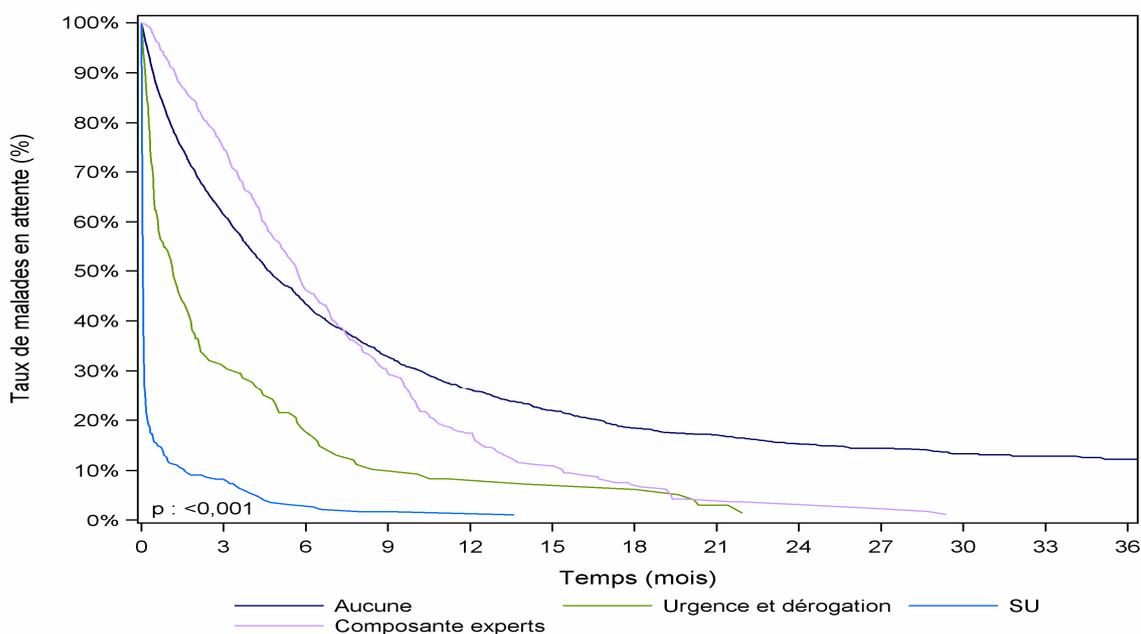
Période d'inscription	N	Médiane d'attente (mois)	Intervalle de confiance à 95%
1995 - 1998	2869	2,4	[2,3 - 2,6]
1999 - 2002	3606	3,8	[3,5 - 4,0]
2003 - 2006	4227	3,6	[3,4 - 3,8]
2007 - 2010	5210	4,7	[4,5 - 5,0]

Tableau F5. Durées d'attente avant greffe par groupe sanguin et âge des malades inscrits à partir du 1er janvier 2005 sur la liste d'attente d'une greffe hépatique

	Effectif	1er Quartile 25% des inscrits séjourner en liste d'attente moins de : mois [IC]	Médiane 50% des inscrits séjourner en liste d'attente moins de : mois [IC]	3ème Quartile 75% des inscrits séjourner en liste d'attente moins de : mois [IC]	pvalue
Globale	7437	1,4 [1,3 - 1,5]	4,2 [4,1 - 4,4]	10,5 [10,0 - 11,0]	
Groupe sanguin					<0,001
A	3287	1,1 [1,0 - 1,2]	3,4 [3,1 - 3,6]	8,4 [7,9 - 8,8]	
AB	308	1,4 [1,0 - 1,9]	4,2 [3,4 - 4,8]	8,1 [6,5 - 9,9]	
B	785	2,1 [1,8 - 2,5]	5,7 [4,9 - 6,4]	12,1 [10,9 - 14,1]	
O	3057	1,6 [1,5 - 1,8]	5,0 [4,7 - 5,4]	13,1 [12,2 - 14,2]	
Age à l'inscription					0,015
Adulte	7072	1,4 [1,3 - 1,5]	4,2 [4,0 - 4,3]	10,3 [9,8 - 10,9]	
Pédiatrique	365	1,7 [1,3 - 2,5]	6,0 [4,9 - 7,0]	12,6 [11,1 - 14,8]	

IC = Intervalle de confiance

Figure F2. Durée d'attente selon la priorité (2007-2010)



Dernière priorité	N	Q1	Médiane d'attente en mois [IC 95%]	Q3
Aucune	4527	1,5	4,7 [4,4 - 5,0]	12,8
Urgence et dérogation	130	0,3	1,1 [0,6 - 1,8]	4,8
SU	543	0,0	0,1 [NO]	0,1
Composante experts	553	3,0	5,7 [5,2 - 6,2]	9,8

Q1 : 1er Quartile, 25% des malades ont une durée d'attente inférieure à cette valeur

Médiane (Intervalle de Confiance à 95%) : 50% des malades ont une durée d'attente inférieure à cette valeur

Q3 : 3ème Quartile, 75% des malades ont une durée d'attente inférieure à cette valeur

SU : Super Urgence

NO : non observable

Tableau F6. Durées d'attente avant greffe par équipe, des malades inscrits à partir du 1er janvier 2005 sur la liste d'attente d'une greffe hépatique

Equipe	Effectif	Médiane (mois)*	Intervalle de confiance (95%)
Besançon (A)	172	5,6	4,1 - 7,6
Bordeaux (A+P)	238	3,2	2,3 - 4,3
Caen (A)	297	3,0	2,2 - 3,7
Clermont-Ferrand (A+P)	108	2,6	2,1 - 3,5
Clichy Beaujon (AP-HP) (A)	669	5,4	4,8 - 5,9
Créteil Henri Mondor (AP-HP) (A)	397	2,9	2,3 - 3,3
Grenoble (A)	198	2,7	2,0 - 3,2
Le Kremlin Bicêtre (AP-HP) (P)	193	8,6	7,4 - 10,3
Lille (A+P)	321	2,9	2,6 - 3,4
Limoges (A)**	27	1,7	1,1 - 5,3
Lyon Croix Rousse (HCL) (A)***	693	4,4	4,0 - 5,1
Marseille Conception (APM) (A)	267	4,8	4,0 - 5,8
Marseille Timone enfants (APM) (P)	28	3,0	0,9 - 4,2
Montpellier (A)	358	3,2	2,9 - 3,6
Nice (A)	173	4,0	2,8 - 5,1
Paris Necker-Enfants Malades (AP-HP) (P)	47	6,7	3,2 - 12,6
Paris Pitié-Salpêtrière (AP-HP) (A)	316	4,8	3,9 - 5,9
Paris Saint-Antoine (AP-HP) (A)	514	3,6	3,0 - 4,3
Rennes (A+P)	768	4,4	3,7 - 5,4
Strasbourg (A+P)	514	3,1	2,8 - 3,7
Toulouse (A)	297	2,8	2,1 - 3,6
Tours (A)****	13	NC	NC
Villejuif Paul Brousse (AP-HP) (A+P)	829	7,0	6,4 - 8,0

* hors SU et donneurs vivants

** Fermeture de l'équipe de Limoges en 2009

*** Fusion Lyon Croix Rousse - Lyon Edouard Herriot en août 2010

**** Début d'activité en novembre 2010

La durée médiane d'attente varie de 2,6 à 8,6 mois selon les équipes (hors équipes fermées) mais l'interprétation de ces différences brutes entre les équipes doit demeurer prudente car il existe d'importantes variations des caractéristiques des malades inscrits. La durée d'attente dépend également des politiques d'inscription et de greffe qui diffèrent entre les équipes.

Mortalité en liste d'attente

L'année 2006 s'était distinguée par un taux d'incidence élevé de décès en liste d'attente. Alors que ce taux avait baissé de 27% entre 2006 et 2008, il progresse faiblement depuis 2 ans passant de 171,8 pour 1000 patients x année en 2008 à 194,0 en 2010. En 2010, le pourcentage de décès parmi les nouveaux inscrits a discrètement augmenté de 6,6% à 7,7%, tout comme celui calculé sur l'ensemble des candidats, majoré de 6,4 à 7,1%. Le taux de décès augmente faiblement (de 184,2 à 194,0 pour 1 000 patients x année) et reste inférieur au taux record observé en 2006 (228,2 pour 1 000 patients x année). Ce taux progresse moins nettement que le nombre absolu de décès et le pourcentage de décès parmi les inscrits car le nombre de sujets à risque et la durée d'exposition au risque (la durée d'attente) ont augmenté eux aussi. L'indicateur combiné [décès + sortie de liste pour aggravation] augmente cette année avec un taux d'incidence qui progresse en 1 an de 293,9 à 322,5 pour 1 000 patients x année, dépassant les taux enregistrés ces 6 dernières années. Cet accroissement indique une augmentation des sorties de liste pour aggravation plus prononcée que celle du taux de décès. La baisse du taux de décès observée entre 2007 et 2009 était probablement liée à la mise en place en mars 2007 du « score foie » avec un accès aux greffons désormais proportionné à la gravité des malades. La croissance considérable du nombre de nouveaux inscrits sans augmentation significative du nombre de greffons expose les patients plus longtemps au risque de décès ou d'aggravation durant l'attente, ce qui se traduit désormais par une élévation du taux d'incidence d'échec avant greffe.

Le pourcentage de patients sortis de liste pour aggravation de la maladie avait augmenté en 2007 et 2008 après la mise en place du score et s'est stabilisé depuis à moins de 5% des patients inscrits. Il reste à examiner les conditions de retrait de liste pour aggravation et s'assurer qu'il ne fait pas l'objet d'une sous déclaration. Une analyse plus poussée du parcours des patients inscrits sur liste a révélé un risque de retrait de liste pour aggravation de la maladie initiale plus élevé pour les patients avec hépatocarcinome sans cirrhose décompensée. Des ajustements des paramètres du score foie ont été réalisés fin 2009 et début 2010 dans le but d'accélérer l'accès à la greffe pour les malades présentant une tumeur évoluée sans cirrhose décompensée et, de mieux prendre en compte le risque de décès en liste d'attente selon la valeur du MELD quelle que soit l'indication de greffe. Ces ajustements devraient permettre une mise en compétition plus juste entre les différentes indications de greffe.

Tableau F7. Evolution du nombre de décès et des sorties pour aggravation de la maladie avant greffe sur la liste d'attente depuis 2005 chez les malades en attente d'une greffe hépatique

	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Evolution sur le nombre de décès uniquement						
Nombre total de décès	63	123	116	107	136	169
Pourcentage de décès parmi les inscrits*	3,7%	6,9%	6,2%	5,5%	6,4%	7,1%
Décès parmi les nouveaux inscrits	38	95	82	90	97	121
Pourcentage de décès parmi les nouveaux inscrits	3,1%	7,3%	6,1%	6,6%	6,6%	7,7%
Taux d'incidence (nombre de décès pour 1 000 patients x année)	135,8	228,2	213,8	171,8	184,2	194,0
Evolution sur le nombre de décès et les sorties de liste pour aggravation						
Nombre total de décès ou aggravation	112	154	167	192	217	281
Pourcentage de décès ou aggravation parmi les inscrits*	6,6%	8,6%	8,9%	9,9%	10,2%	11,8%
Décès ou aggravation parmi les nouveaux inscrits	63	112	109	133	135	168
Pourcentage de décès ou aggravation parmi les nouveaux inscrits	5,2%	8,6%	8,1%	9,7%	9,2%	10,6%
Taux d'incidence (DC + AG)	241,4	285,7	307,7	308,2	293,9	322,5

*receveurs en attente au 1er janvier de l'année + nouveaux inscrits

En 2010, 281 candidats à la greffe hépatique sont décédés ou sont sortis de liste pour aggravation, soit un taux d'incidence du décès ou de l'aggravation de 322,5 pour 1 000 patients année.

L'indicateur, qui somme le nombre de décès et le nombre de sortis de liste pour aggravation, permet de donner une indication plus précise des sortis de listes pour aggravation de l'état de santé du malade.

Prélèvement en vue de greffe hépatique

En 2010, 1 108 (75,1%) des 1 476 donneurs décédés prélevés en France en état de mort encéphalique ont été prélevés d'un greffon hépatique (greffé ou non), soit, par rapport à 2009, une progression nette de 4,1% du prélèvement hépatique issu de donneurs décédés dans un contexte de baisse du nombre de donneurs prélevés d'au moins un organe en 2010. L'efficacité du prélèvement hépatique (nombre de donneurs prélevés d'au moins un foie sur le nombre de donneurs prélevés d'au moins un organe) en baisse constante depuis 2005, a progressé de 67,2 à 75,1% en 2 ans. Cette amélioration du taux de prélèvement efficace a permis la proposition de 58 greffons supplémentaires en 2 ans, probablement en partie grâce au prélèvement de donneurs plus âgés, l'âge moyen des donneurs de greffons hépatiques ayant augmenté de 46,9 à 50,3 ans en 4 ans.

Tableau F8. Evolution du nombre de donneurs prélevés d'un greffon hépatique parmi les donneurs décédés de mort encéphalique prélevés d'au moins un greffon

Année	Donneurs décédés de mort encéphalique prélevés d'un greffon hépatique	Donneurs décédés de mort encéphalique prélevés d'un greffon autre que le foie	Donneurs décédés de mort encéphalique prélevés d'un greffon
1997	627	254	881
1998	721	273	994
1999	715	255	970
2000	752	264	1016
2001	795	270	1065
2002	850	348	1198
2003	806	313	1119
2004	906	385	1291
2005	996	375	1371
2006	1037	405	1442
2007	1061	499	1560
2008	1050	513	1563
2009	1064	417	1481
2010	1108	368	1476

Tableau F9. Evolution de l'activité de prélèvement de greffons hépatiques issus de donneurs vivants (hors domino)

Année	Partie de foie prélevée	
	Droite	Gauche
1998	4	18
1999	10	13
2000	37	15
2001	33	15
2002	40	5
2003	30	12
2004	39	10*
2005	30	19
2006	15	21
2007	9	9
2008	5	5
2009	3	9
2010**	3	16

*deux donneurs d'une partie de foie gauche ont donné à un seul receveur

**pour des raisons médicales, deux greffons hépatiques issus de donneurs vivants n'ont pu être greffés c'est pourquoi le nombre total de donneur vivant prélevés n'est pas égal au nombre de greffes avec donneur vivant

Attribution des greffons et priorités

Les demandes de Super Urgence (SU) pour les receveurs adultes et pédiatriques accordées par le collège d'experts ont augmenté de 8,1% entre 2009 et 2010. Si l'on rapporte au nombre total de candidats inscrits dans l'année, le pourcentage de demandes de SU accordées s'élève respectivement à 5,9% des inscrits adultes et à 21,2% des receveurs de moins de 18 ans. L'augmentation du nombre absolu (de 148 à 160 demandes) est globalement proportionnelle à la croissance de la liste d'attente avec une part de malades inscrits pour lesquels une demande de SU est acceptée stable depuis 3 ans. Par contre, le taux de refus des demandes adressées au collège d'experts est passé de 1 à 7% en 4 ans. La priorité Urgence Régionale a disparu en février 2009 avec un report des indications spécifiques de la pédiatrie vers la catégorie prioritaire nationale des SU. Pour les indications adultes, la gravité clinique des malades est désormais prise en compte dans le calcul du score d'attribution des greffons hépatiques.

Si l'on considère seulement les receveurs adultes, les demandes de SU accordées se sont stabilisées en 2009 et 2010 (5,2 et 5,9% des inscrits) après une baisse de 33,1% entre 2006 et 2008, la baisse la plus importante (-23,6%) ayant été observée entre 2006 et 2007. Cette diminution sensible du recours à la SU 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.

Sur 160 demandes de priorité SU accordées en 2010 (6,7% de l'ensemble des candidats), 123 receveurs ont pu être greffés et 13 malades sont décédés en attente ou sont sortis de liste pour aggravation.

Les caractéristiques des malades faisant l'objet d'une SU sont leur âge (74,3% ont moins de 55 ans et 17,5% moins de 18 ans) et le sexe ratio avec une surreprésentation des femmes (53,8% versus 27,9% du total des inscrits).

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 des points supplémentaires à un malade, soit immédiatement, soit progressivement. Pour une compétition plus juste entre les malades, le nombre maximum de points accordé par la composante experts a été abaissé de 1 000 à 800 points en février 2010. La composante expert, en place depuis juillet 2007, a été accordée à 185 malades en 2010 (dont 162 (87,6%) ont pu être greffés) contre 122 en 2008 et 176 en 2009, soit une progression de 5,1% en 1 an et de 51,6% en 2 ans. Seules 4 demandes sur les 188 concernaient des enfants. Alors que les composantes experts font l'objet de recommandations détaillées émanant des sociétés savantes concernées, on observe une progression franche du taux de refus des demandes de 7% à 38% en 4 ans. Les caractéristiques des malades bénéficiant d'une composante expert sont leur âge (9,6% ont 66 ans ou

plus vs 6,6% du total des inscrits) et leur groupe sanguin avec une surreprésentation des malades de groupe O (50,5% vs 42,8 % du total des inscrits). Rapporté au nombre total de candidats adultes en attente pour la période, le taux de demandes acceptées a augmenté passant de 5,7% à 7,8% en 2 ans. Les greffes réalisées via la composante experts représentent près de 61% des attributions prioritaires adultes. En conséquence, pour l'année 2010, 27,3% (302 sur 1 108) des greffons prélevés sur sujets décédés ont été attribués de manière prioritaire contre 24,1% en 2008 et 26,8% en 2009 malgré la suppression de la priorité urgence régionale en 2009, avec un accroissement de 83,5% en 2 ans des attributions prioritaires liées à la composante expert.

Tableau F10. Evolution des demandes de priorité (2007-2010)

Type de priorité	Année de demande de la priorité	Nombre de demandes	Nombre de malades	Nombre de demandes acceptées	Nombre de malades dont la demande a été acceptée	Fréquence de demandes acceptées	Fréquence des dérogations compatibles parmi les demandes acceptées
Composante Experts	2007	15	15	14	14	93%	29%
	2008	146	131	124	122	85%	23%
	2009	224	204	182	176	81%	21%
	2010	305	290	188	185	62%	18%
Super-Urgence	2007	146	136	144	136	99%	61%
	2008	152	136	146	133	96%	53%
	2009	164	142	148	134	90%	48%
	2010	172	156	160	151	93%	57%
Urgence régionale*	2007	88	82	85	79	97%	42%
	2008	31	29	30	28	97%	53%
	2009	2	2	2	2	100%	50%

* suppression du type de priorité urgence régionale courant 2009

Le Tableau F11 présente les demandes de priorités acceptées en 2010. Ces chiffres sont différents de ceux présentés dans les Tableau F12 et Tableau F13 où seules les priorités actives sont affichées. En effet, le devenir en liste d'attente des malades faisant une demande de priorité peut survenir alors que la priorité acceptée n'est plus active.

Tableau F11. Caractéristiques des malades dont la demande de priorité a été acceptée en 2010 selon le type de priorité

	Super-urgence		Composante experts	
	N	%	N	%
Age de sortie				
0 – 17 ans	28	17,5	4	2,1
18 - 45 ans	54	33,8	44	23,4
46 - 55 ans	37	23,1	54	28,7
56 - 65 ans	30	18,8	68	36,2
>65 ans	11	6,9	18	9,6
Sexe du receveur				
Féminin	86	53,8	64	34,0
Masculin	74	46,3	124	66,0
Groupe sanguin du receveur				
A	62	38,8	63	33,5
AB	5	3,1	9	4,8
B	30	18,8	21	11,2
O	63	39,4	95	50,5
Retransplantation				
Non	111	69,4	160	85,1
Oui	49	30,6	28	14,9
Total	160	100,0	188	100,0

Tableau F12. Devenir des malades ayant fait l'objet d'une demande de priorité en 'super-urgence' ou en 'urgence' selon l'âge du receveur

			Devenir des malades					Total	
			Sortie de liste pour aggravation	Sortie de liste pour amélioration	Attente	Décès en liste d'attente	Autre		Grefe
2009	Adulte	Dérogation de groupe	1	0	0	2	0	15	18
		Super-urgence	1	7	0	17	0	78	103
		Urgence régionale**	0	0	0	0	0	1	1
		Composante experts	5	0	0	8	1	153	167
	Enfant < 18 ans	Dérogation de groupe	0	0	0	0	0	1	1
		Super-urgence	0	0	0	1	0	32	33
		Composante experts	0	0	0	0	0	5	5
Total		7	7	0	28	1	285	328	
2010	Adulte	Dérogation de groupe	1	0	0	0	0	15	16
		Super-urgence	1	12	0	11	0	100	124
		Composante experts	2	1	47	14	1	157	222
	Enfant < 18 ans	Dérogation de groupe	0	0	1	0	0	2	3
		Super-urgence	1	1	0	2	0	23	27
		Composante experts	0	0	3	0	0	5	8
	Total		5	14	51	27	1	302	400

** suppression du type de priorité urgence régionale courant 2009

Tableau F13. Devenir des malades selon la dernière priorité active par année de sortie* de la liste d'attente (2007-2010)

Année de sortie de liste*	Devenir sur la liste d'attente	Super-Urgence active		Composante experts active		Urgence		Sans priorité active		Total
		N	%	N	%	N	%	N	%	
2007	Sortie de liste pour aggravation hors maladie initiale	2	15,4	0	NA	0	NA	11	84,6	13
	Sortie de liste pour aggravation de la maladie initiale	0	NA	0	NA	1	2,6	37	97,4	38
	Sortie de liste pour amélioration	5	7,7	0	NA	1	1,5	59	90,8	65
	Annulation	0	NA	0	NA	0	NA	1	100,0	1
	Décès en liste d'attente	25	21,6	0	NA	2	1,7	89	76,7	116
	Décision personnelle du malade	0	NA	0	NA	1	5,6	17	94,4	18
	Grefe*	92	8,7	10	0,9	72	6,8	885	83,4	1061
2008	Sortie de liste pour aggravation hors maladie initiale	0	NA	0	NA	1	4,2	23	95,8	24
	Sortie de liste pour aggravation de la maladie initiale	6	9,8	2	3,3	0	NA	53	86,9	61
	Sortie de liste pour amélioration	7	12,1	0	NA	0	NA	51	87,9	58
	Annulation	0	NA	0	NA	0	NA	1	100,0	1
	Décès en liste d'attente	12	11,2	0	NA	2	1,9	93	86,9	107
	Décision personnelle du malade	0	NA	0	NA	0	NA	15	100,0	15
	Grefe*	101	10,0	97	9,6	23	2,3	789	78,0	1011
2009	Sortie de liste pour aggravation hors maladie initiale	0	NA	0	NA	0	NA	18	100,0	18
	Sortie de liste pour aggravation de la maladie initiale	1	1,6	4	6,3	0	NA	58	92,1	63
	Sortie de liste pour amélioration	5	10,4	0	NA	0	NA	43	89,6	48
	Annulation	0	NA	0	NA	0	NA	2	100,0	2
	Décès en liste d'attente	15	11,0	6	4,4	0	NA	115	84,6	136
	Décision personnelle du malade	0	NA	1	7,1	0	NA	13	92,9	14
	Grefe*	109	10,4	156	14,9	3	0,3	779	74,4	1047
2010	Sortie de liste pour aggravation hors maladie initiale	2	8,0	3	12,0	0	NA	20	80,0	25
	Sortie de liste pour aggravation de la maladie initiale	2	2,3	2	2,3	0	NA	83	95,4	87
	Sortie de liste pour amélioration	11	16,9	0	NA	1	1,5	53	81,5	65
	Décès en liste d'attente	13	7,7	15	8,9	0	NA	141	83,4	169
	Décision personnelle du malade	0	NA	0	NA	0	NA	15	100,0	15
	Grefe*	123	11,3	178	16,3	0	NA	791	72,4	1092

* La greffe est considérée comme une sortie de liste d'attente
 NA= Non Applicable

Activité de greffe hépatique

En 2010, 1 092 greffes hépatiques (+4,3% en 1 an) ont été réalisées contre 1 047 en 2009 et 1 011 en 2008. Dix-sept de ces greffes ont été réalisées à partir d'un donneur vivant (contre 49 en 2005), 8 dans le cadre d'une greffe en domino (-63,6% en 3 ans) et 80 à partir d'un foie partagé prélevé sur donneurs décédés, se déclinant en 40 greffes d'hémi-greffons droits et 40 greffes d'hémi-greffons gauches dont 33 attribués à des enfants. L'augmentation du nombre de partages hépatiques observée en 2007 et 2008 après 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, ne s'est pas poursuivie avec en moyenne une quarantaine de greffons faisant l'objet d'un partage hépatique depuis 2 ans.

Vingt et une équipes ont réalisé des greffes en 2010, dont 3 avec une orientation pédiatrique exclusive et 12 avec une orientation adulte exclusive. En fait, 23 équipes étaient autorisées à la greffe en 2010 : l'équipe de Lyon Edouard Herriot a fusionné en août 2010 avec celle de Lyon Croix Rousse et une nouvelle équipe s'est créée à Tours en décembre 2010. Trois équipes parmi les 19 équipes à orientation adulte ont réalisé moins de 25 greffes en 2010. Quatre équipes ont réalisé des greffes à partir de donneurs vivants en 2010 dont l'équipe de Lyon Edouard Herriot désormais fermée. En 2010, l'activité de greffe hépatique réalisée à partir de donneurs vivants s'est accrue (+41,7% en 1 an), a bénéficié dans 53% des cas à un receveur pédiatrique, et, fait nouveau depuis 2 ans, les receveurs adultes ont reçus principalement des foies gauches. Les donneurs sont dans près de 60% des cas un ascendant direct (père, mère).

Pour la 1^{ère} fois depuis la mise en place du programme de prélèvements sur donneurs décédés après arrêt cardiaque en France, 3 greffes hépatiques ont été réalisées avec succès en 2010 sur le site de La Pitié Salpêtrière.

L'évolution du nombre de greffes hépatiques combinées est stable depuis 2 ans après une baisse de 22% entre 2008 et 2009. La combinaison principale concerne les greffes foie-rein (40 des 51 greffes combinées). Les greffes foie-rein ne font plus l'objet d'une priorité régionale depuis février 2009 du fait de la prise en compte de la présence d'une insuffisance rénale dans le calcul du MELD. En cas d'attribution du greffon hépatique dans l'ordre du score foie, le greffon rénal suit automatiquement le greffon hépatique. Par contre, les patients en attente d'une greffe combinée cœur-foie et poumons-foie font l'objet d'une priorité à l'échelon régional pour l'attribution du greffon cardiaque ou pulmonaire.

Tableau F14. Evolution du nombre de greffes hépatiques

Année de greffe	Total greffe
1990	658
1991	698
1992	680
1993	662
1994	624
1995	646
1996	625
1997	621
1998	693
1999	699
2000	806
2001	802
2002	883
2003	833
2004	931
2005	1024
2006	1037
2007	1061
2008	1011
2009	1047
2010	1092

Tableau F15. Evolution du nombre de greffés hépatiques selon l'indication et incidence par million d'habitants (pmh)

Indication	2005			2006			2007			2008			2009			2010		
	N	%	pmh															
Cirrhose alcoolique																		
Cirrhose alcoolique	296	28,9	4,8	287	27,7	4,6	258	24,3	4,1	234	23,1	3,7	271	25,9	4,2	261	23,9	4,0
Cirrhose post-hépatite (B, C ou D)																		
Cirrhose post-hépatite C	141	13,8	2,3	138	13,3	2,2	125	11,8	2,0	126	12,5	2,0	121	11,6	1,9	112	10,3	1,7
Cirrhose post-hépatite B ou B+D	35	3,4	0,6	32	3,1	0,5	43	4,1	0,7	31	3,1	0,5	23	2,2	0,4	28	2,6	0,4
Tumeur hépatique																		
Carcinome hépatocellulaire	170	16,6	2,8	182	17,6	2,9	230	21,7	3,6	238	23,5	3,7	256	24,5	4,0	268	24,5	4,1
Autre tumeur maligne	14	1,4	0,2	14	1,4	0,2	13	1,2	0,2	20	2,0	0,3	20	1,9	0,3	22	2,0	0,3
Autre tumeur bénigne	0	0,0	0	1	0,1	0,0	5	0,5	0,1	0	0,0	0	1	0,1	0,0	1	0,1	0,0
Défaillance hépatique aigue																		
Hépatite fulminante	49	4,8	0,8	46	4,4	0,7	38	3,6	0,6	47	4,6	0,7	33	3,2	0,5	52	4,8	0,8
Autre insuffisance hépatite aigue	9	0,9	0,1	10	1,0	0,2	6	0,6	0,1	7	0,7	0,1	9	0,9	0,1	10	0,9	0,2
Pathologie biliaire																		
Cirrhose d'origine biliaire	22	2,1	0,4	20	1,9	0,3	34	3,2	0,5	25	2,5	0,4	28	2,7	0,4	34	3,1	0,5
Atrésie des voies biliaires	39	3,8	0,6	42	4,1	0,7	35	3,3	0,6	30	3,0	0,5	31	3,0	0,5	35	3,2	0,5
Cholangite sclérosante	22	2,1	0,4	19	1,8	0,3	17	1,6	0,3	19	1,9	0,3	18	1,7	0,3	22	2,0	0,3
Maladie congénitale des voies biliaires	4	0,4	0,1	2	0,2	0,0	4	0,4	0,1	1	0,1	0,0	5	0,5	0,1	2	0,2	0,0
Autre cause																		
Pathologie métabolique	42	4,1	0,7	39	3,8	0,6	55	5,2	0,9	41	4,1	0,6	46	4,4	0,7	26	2,4	0,4
Cirrhose auto-immune	16	1,6	0,3	16	1,5	0,3	16	1,5	0,3	11	1,1	0,2	15	1,4	0,2	15	1,4	0,2
Autre cause de cirrhose	23	2,2	0,4	24	2,3	0,4	37	3,5	0,6	29	2,9	0,5	32	3,1	0,5	49	4,5	0,8
Autre pathologie	56	5,5	0,9	58	5,6	0,9	48	4,5	0,8	59	5,8	0,9	39	3,7	0,6	46	4,2	0,7
Retransplantation électorale ou non																		
Retransplantation en urgence	34	3,3	0,6	38	3,7	0,6	23	2,2	0,4	27	2,7	0,4	27	2,6	0,4	37	3,4	0,6
Retransplantation électorale	52	5,1	0,8	69	6,7	1,1	74	7,0	1,2	66	6,5	1,0	72	6,9	1,1	72	6,6	1,1
Total	1024	100,0	16,6	1037	100,0	16,7	1061	100,0	16,8	1011	100,0	15,9	1047	100,0	16,4	1092	100,0	16,9

Tableau F16. Evolution du lien de parenté avec le donneur et âge du receveur pour les greffes avec donneur vivant

	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Lien de parenté						
Donneur ascendant direct (père, mère)	19	17	9	5	7	10
Donneur collatéral direct (frère, sœur)	7	6	4	3	1	2
Donneur conjoint	6	4	1	1	2	2
Donneur descendant direct (fils, fille)	16	5	3	1	1	3
Donneur ascendant indirect (grand-père, grand-mère)	0	1	0	0	0	0
Donneur collatéral indirect (cousin germain, oncle, tante)	0	1	0	0	1	0
Donneur conjoint vie commune supérieure à 2 ans	1	2	1	0	0	0
Age du receveur à l'inscription						
Receveur adulte	31	19	9	6	5	8
Receveur enfant	18	17	9	4	7	9
Total	49	36	18	10	12	17

Tableau F17. Répartition des malades greffés selon le type de donneur et la partie greffée chez les receveurs adultes et pédiatriques (âge à l'inscription)

			Partie greffée			Total
			Droit	Gauche	Total	
2008	Receveur adulte	Domino	0	0	11	11
		Décédé	42	3	877	922
		Vivant	5	1	0	6
		Total	47	4	888	939
	Receveur enfant	Décédé	0	40	28	68
		Vivant	0	4	0	4
		Total	0	44	28	72
Total			47	48	916	1011
2009	Receveur adulte	Domino	0	0	12	12
		Décédé	35	4	918	957
		Vivant	3	2	0	5
		Total	38	6	930	974
	Receveur enfant	Décédé	1	34	31	66
		Vivant	0	7	0	7
		Total	1	41	31	73
Total			39	47	961	1047
2010	Receveur adulte	Domino	0	0	8	8
		Décédé	40	7	954	1001
		Vivant	3	5	0	8
		Total	43	12	962	1017
	Receveur enfant	Décédé	0	33	33	66
		Vivant	0	9	0	9
		Total	0	42	33	75
Total			43	54	995	1092

Tableau F18. Nombre de greffes hépatiques effectuées par équipe en 2010

Equipe de greffe	Total greffe 2010	Donneur vivant hors domino	Donneur vivant domino	Foie partagé donneur décédé	Taux de croissance 2009-2010 (%)
Besançon (A)	21	0	0	0	0,0
Bordeaux (A+P)	41	0	0	0	57,7
Caen (A)	37	0	0	0	5,7
Clermont-Ferrand (A+P)	16	0	0	1	14,3
Clichy Beaujon (AP-HP) (A)	118	0	1	6	-1,7
Créteil Henri Mondor (AP-HP) (A)	58	0	0	6	-9,4
Grenoble (A)	38	0	0	0	22,6
Le Kremlin Bicêtre (AP-HP) (P)	35	7	0	17	-10,3
Lille (A+P)	41	0	0	0	-6,8
Lyon Croix Rousse (HCL) (A)*	75	4	0	7	-12,8
Marseille Conception (APM) (A)	47	0	0	1	27,0
Marseille Timone enfants (APM) (P)	5	0	0	2	-28,6
Montpellier (A)	48	0	0	1	-20,0
Nice (A)	20	0	0	0	-23,1
Paris Necker-Enfants Malades (AP-HP) (P)	17	0	0	10	240,0
Paris Pitié-Salpêtrière (AP-HP) (A)	72	0	0	3	41,2
Paris Saint-Antoine (AP-HP) (A)	72	0	0	5	9,1
Rennes (A+P)	103	2	0	4	28,8
Strasbourg (A+P)	58	0	0	2	-25,6
Toulouse (A)	36	0	0	0	-12,2
Villejuif Paul Brousse (AP-HP) (A+P)	134	4	7	15	15,5
Total	1092	17	8	80	4,3

* Fusion Lyon Croix Rousse - Lyon Edouard Herriot en août 2010

Tableau F19. Nombre de greffes hépatiques par équipe et par année

Equipe de greffe	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Besançon (A)	30	20	20	19	21	21
Bordeaux (A+P)	27	28	45	25	26	41
Caen (A)	43	41	30	44	35	37
Clermont-Ferrand (A+P)	16	19	6	12	14	16
Clichy Beaujon (AP-HP) (A)	74	82	106	107	120	118
Créteil Henri Mondor (AP-HP) (A)	50	63	49	56	64	58
Grenoble (A)	25	24	32	29	31	38
Le Kremlin Bicêtre (AP-HP) (P)	38	39	44	50	39	35
Lille (A+P)	45	40	42	48	44	41
Limoges (A)	2	7	8	4	0	0
Lyon Croix Rousse (HCL) (A)*	112	104	95	90	86	75
Marseille Conception (APM) (A)	34	27	36	30	37	47
Marseille Timone enfants (APM) (P)	4	5	6	4	7	5
Montpellier (A)	50	47	58	42	60	48
Nice (A)	24	29	20	19	26	20
Paris Necker-Enfants Malades (AP-HP) (P)	7	12	6	4	5	17
Paris Pitié-Salpêtrière (AP-HP) (A)	21	27	25	36	51	72
Paris Saint-Antoine (AP-HP) (A)	66	78	82	68	66	72
Rennes (A+P)	96	107	97	88	80	103
Strasbourg (A+P)	100	86	72	64	78	58
Toulouse (A)	48	44	44	42	41	36
Villejuif Paul Brousse (AP-HP) (A+P)	112	108	138	130	116	134
Total	1024	1037	1061	1011	1047	1092

* Fusion Lyon Croix Rousse - Lyon Edouard Herriot en août 2010

Tableau F20. Evolution du nombre de greffes hépatiques combinées

	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Foie + Cœur	2	2	1	3	4	4
Foie + Cœur-Poumons	1	1	1	1	0	0
Foie + Intestin	2	3	0	3	1	4
Multi viscérales*	0	0	4	1	2	0
Foie + Pancréas	2	0	1	2	1	0
Foie + Poumon	2	3	0	3	3	3
Foie + Rein	42	39	48	50	38	40
Total	51	48	55	63	49	51

* Multi viscérales : Foie + Intestin + Pancréas

Survie post greffe

Globalement, la survie du receveur après une greffe hépatique réalisée entre 1993 et 2009 est de 92,6% à un mois, 83,8% à un an, de 72,3% à cinq ans et 62,3% 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 ($p < 0,001$) avec une survie à 1 mois et à un an significativement meilleure pour la cohorte 2005-2009 par rapport à celle de 1995-1999. Elle montre aussi une différence significative dans les résultats selon l'indication, l'âge du receveur et le degré d'urgence ($p < 0,001$). La survie après retransplantation est significativement 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 compromette globalement les résultats post greffe, ce qui a conduit à réaliser en 2010 deux études importantes d'une part sur l'évolution de la survie post greffe, d'autre part sur le bénéfice de la greffe hépatique en fonction du MELD et de l'indication (présentations en groupe de travail Greffe hépatique par le Dr Pessione).

Les objectifs de la première analyse étaient d'étudier l'évolution de la survie post-greffe après la mise en place du score d'attribution et d'estimer la valeur pronostique du MELD à la greffe. Deux groupes de receveurs ont été comparés selon la date de la greffe avant ou après la mise en place du score d'attribution des greffons (mars 2007). Seuls les receveurs adultes de donneurs décédés, sans hépatite fulminante, ni attribution des greffons en SU ont été inclus. L'analyse des résultats indique que, d'une part, le score de MELD à la greffe est un facteur pronostique de la survie du greffon, d'autre part, malgré l'augmentation du MELD moyen à la greffe, le taux d'échec de la greffe à un an n'a pas augmenté après la mise en place du score ($HR = 0.8$, $p = 0,09$). En analyse multivariée, on met en évidence une amélioration de la survie post-greffe ($HR = 0.6$, $p = 0,004$), qui concerne essentiellement les receveurs de MELD $>$ à 16, les cirrhoses et les CHC

L'objectif de la seconde étude était d'estimer le bénéfice de la greffe à un an en fonction du MELD et de l'indication. Les résultats montrent que, sur l'ensemble des indications, pendant les 7 premiers mois le risque d'échec post-greffe est plus élevé que le risque de décès en liste d'attente, au-delà des sept mois la tendance s'inverse. Sur l'ensemble des indications, on n'observe pas de bénéfice de la greffe à un an ($HR = 1.09$, $p = 0,47$), ni deux ans ($HR = 0.91$, $p = 0,46$). Le bénéfice est significatif pour les CHC ($HR = 0.60$, $p = 0,006$) à 2 ans, mais pas pour les cirrhoses sans cancer ($HR = 0.93$, $p = 0,7$) à 2 ans. Pour ce dernier groupe, on distingue d'une part les cirrhoses de MELD inférieur à 16 à la greffe pour lesquelles on ne met pas en évidence de bénéfice (MELD 11 à 15), voire un avantage significatif à ne pas être greffé (MELD 6 à 10). D'autre part, on montre que pour les cirrhoses sans CHC de MELD à la greffe $>$ à 16, le bénéfice de la greffe à 2 ans est significatif. Pour le groupe des malades avec CHC, malgré un bénéfice pour l'ensemble du groupe, on montre qu'il n'y a pas de bénéfice à la greffe des CHC TNM1 de MELD inférieur à 15, et que plus la sévérité du TNM et du MELD augmente plus le bénéfice augmente.

Tableau F21. Répartition des malades déclarés vivants, en fonction du délai écoulé depuis les dernières nouvelles : état de la base au 31 décembre 2010 des malades ayant eu une greffe hépatique entre 1993 et 2009

	Nombre total de dossiers	Ancienneté des dernières nouvelles (en % de dossiers)		
		0 - 1 an (%)	1 - 2 ans (%)	> 2 ans* (%)
Besançon (A)	203	95,6	3,9	0,5
Bordeaux (A+P)	258	61,6	23,3	15,1
Caen (A)	269	94,4	4,8	0,7
Clermont-Ferrand (A+P)	77	59,7	16,9	23,4
Clichy Beaujon (AP-HP) (A)	605	40,0	59,7	0,3
Créteil Henri Mondor (AP-HP) (A)	441	88,9	10,0	1,1
Grenoble (A)	172	96,5	2,3	1,2
Le Kremlin Bicêtre (AP-HP) (P)	388	65,2	31,7	3,1
Lille (A+P)	326	58,3	34,4	7,4
Limoges (A)**	32	87,5	3,1	9,4
Lyon Croix Rousse (HCL) (A)***	1053	49,2	8,5	42,4
Marseille Conception (APM) (A)	280	93,2	5,0	1,8
Marseille Timone enfants (APM) (P)	43	65,1	30,2	4,7
Montpellier (A)	413	54,7	44,8	0,5
Nancy FA	14	92,9	7,1	0,0
Nice (A)	209	65,6	29,2	5,3
Paris Necker-Enfants Malades (AP-HP) (P)	81	61,7	28,4	9,9
Paris Pitié-Salpêtrière (AP-HP) (A)	206	89,8	7,8	2,4
Paris Saint-Antoine (AP-HP) (A)	542	77,1	11,3	11,6
Rennes (A+P)	675	96,7	2,7	0,6
Strasbourg (A+P)	574	100,0	0,0	0,0
Toulouse (A)	295	98,0	1,7	0,3
Villejuif Paul Brousse (AP-HP) (A+P)	1082	84,2	5,0	10,8
Total	8251	75,1	15,5	9,4

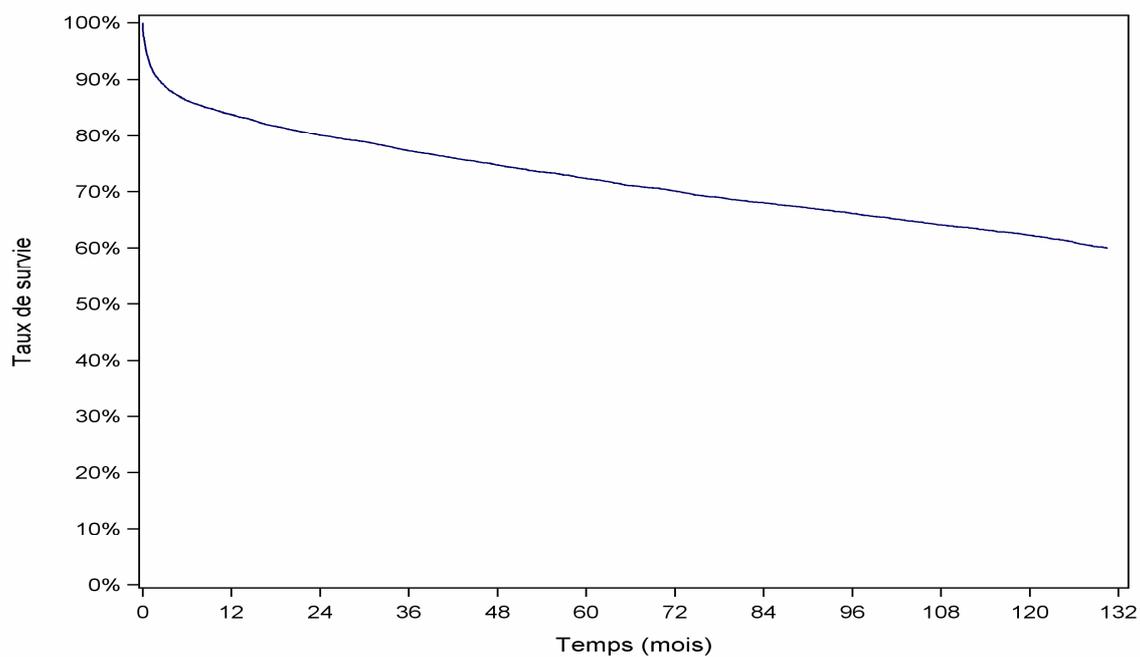
* pourcentage de dossiers dont les dernières nouvelles datent de plus de 2 ans ou sont manquantes

** Fermeture de l'équipe de Limoges en 2009

*** Fusion Lyon Croix Rousse - Lyon Edouard Herriot en août 2010

Le pourcentage de malades, pour lesquels le suivi n'est pas renseigné depuis plus de 2 ans ou est manquant, a baissé jusqu'en 2005 mais a augmenté en 2010 (29% en 2000, 13% en 2002, 4% en 2005, 2,8% en 2006, 4,3% en 2007, 3% en 2008, 4,6% en 2009 et 9.4% en 2010). Ce pourcentage est cependant extrêmement variable d'une équipe à l'autre.

Figure F3. Survie globale du receveur après greffe hépatique (1993-2009)



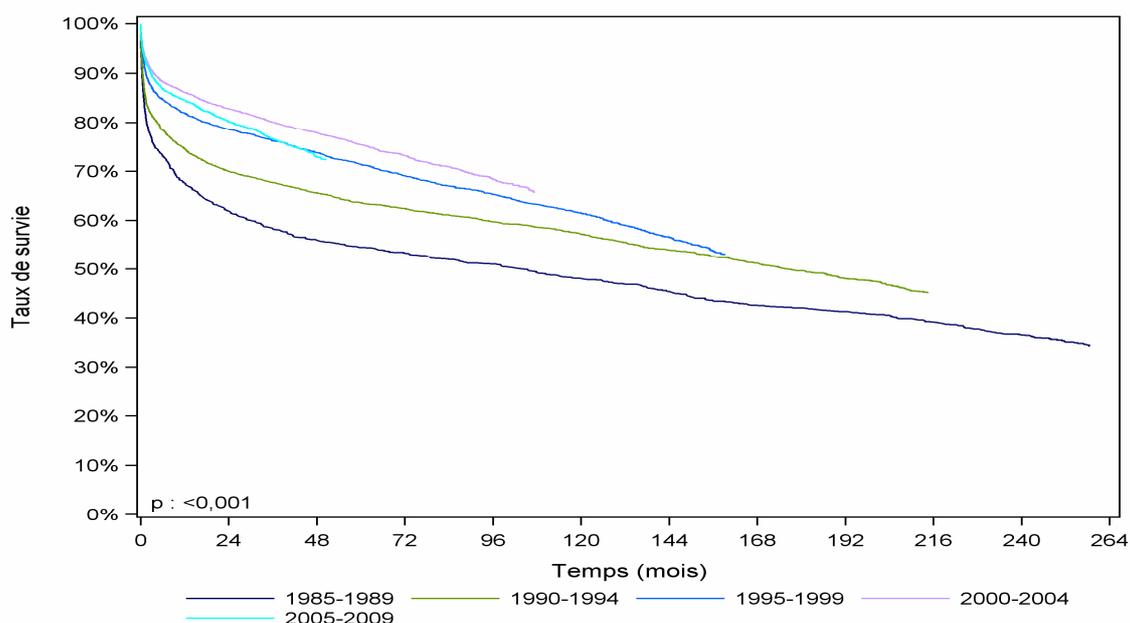
Période de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
1993 - 2009	12725	92,6% [92,1% - 93,0%]	83,8% [83,2% - 84,5%]	72,3% [71,5% - 73,2%]	62,3% [61,2% - 63,3%]	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		11590	10165	5858	2388	472	

[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun évènement n'est survenu

Figure F4. Courbe de survie du receveur hépatique selon la période de greffe



Période de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
1985 - 1989	1278	83,6% [81,4% - 85,5%]	67,6% [65,0% - 70,1%]	54,5% [51,7% - 57,2%]	48,1% [45,3% - 50,8%]	42,1% [39,3% - 44,8%]	104,1 [77,6 - 127,6]
Nombre de sujets à risque*		1058	852	687	599	490	
1990 - 1994	2955	86,6% [85,3% - 87,8%]	74,6% [73,0% - 76,2%]	63,6% [61,9% - 65,4%]	57,2% [55,4% - 59,0%]	49,6% [47,8% - 51,5%]	176,6 [162,6 - 191,5]
Nombre de sujets à risque*		2532	2177	1845	1539	1057	
1995 - 1999	3031	91,4% [90,4% - 92,4%]	82,0% [80,5% - 83,3%]	71,4% [69,8% - 73,0%]	61,5% [59,7% - 63,2%]	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		2767	2477	2123	1594	85	
2000 - 2004	3847	93,9% [93,1% - 94,6%]	86,2% [85,0% - 87,2%]	75,4% [74,0% - 76,8%]	NO	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		3608	3306	2700	168	0	
2005 - 2009	4698	93,3% [92,5% - 94,0%]	84,6% [83,5% - 85,6%]	NO	NO	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		4206	3494	280	0	0	

[] : Intervalle de confiance

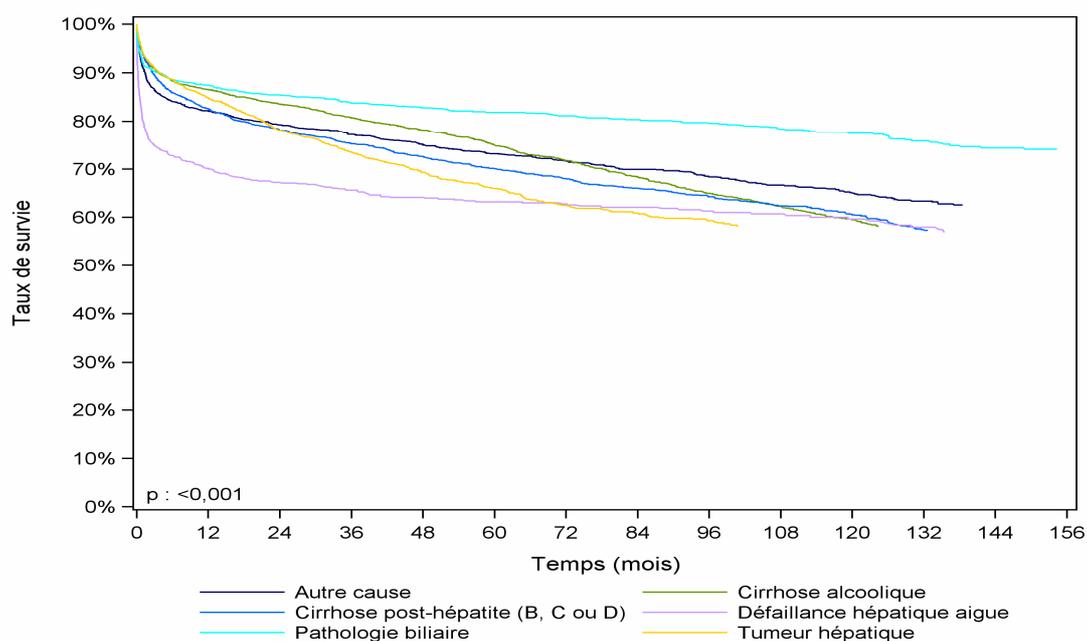
NO : non observable

* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun évènement n'est survenu

Le tracé des courbes de survie et les résultats des tableaux de données ne sont pas observés s'il n'y a pas au moins 15% des effectifs de départ, ceci pour garantir une certaine stabilité des résultats sur le long terme. Néanmoins, la garantie des résultats est liée à l'exhaustivité des suivis saisis dans Cristal.

En effet, il faut permettre un recul nécessaire à suffisamment de malades de chaque cohorte pour estimer les taux de survie (par exemple, pas d'estimation de la survie à plus de 1 an pour la cohorte 2005-2009 dont les malades greffés en 2009 ont seulement 1 an de suivi dans Cristal).

Figure F5. Survie du receveur après greffe hépatique selon la pathologie à la première inscription (1993-2009)



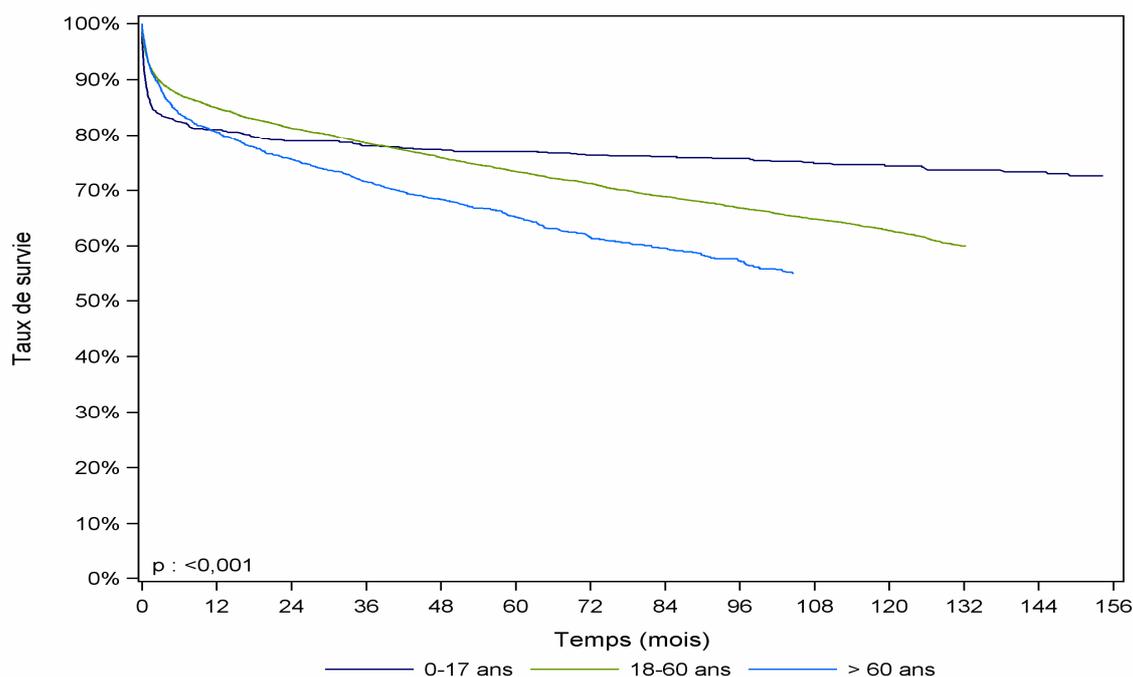
Maladie initiale	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
Autre cause	2036	91,3% [89,9% - 92,4%]	82,2% [80,4% - 83,8%]	73,2% [71,1% - 75,2%]	65,2% [62,6% - 67,6%]	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		1824	1606	964	440	76	
Cirrhose alcoolique	3621	94,1% [93,3% - 94,9%]	86,6% [85,4% - 87,6%]	75,0% [73,5% - 76,5%]	59,5% [57,3% - 61,6%]	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		3374	2986	1742	614	115	
Cirrhose post-hépatite (B, C ou D)	2642	94,1% [93,1% - 94,9%]	82,6% [81,1% - 84,0%]	70,1% [68,2% - 71,9%]	60,5% [58,3% - 62,7%]	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		2451	2100	1295	550	100	
Défaillance hépatique aiguë	798	80,2% [77,3% - 82,8%]	70,2% [66,8% - 73,2%]	63,2% [59,7% - 66,6%]	59,6% [55,7% - 63,3%]	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		626	531	324	156	49	
Pathologie biliaire	1405	92,1% [90,6% - 93,4%]	87,4% [85,6% - 89,1%]	81,8% [79,6% - 83,8%]	77,6% [75,0% - 79,9%]	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		1276	1180	810	417	95	
Tumeur hépatique	2223	94,1% [93,0% - 95,0%]	84,8% [83,2% - 86,3%]	66,0% [63,7% - 68,2%]	NO	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		2039	1762	723	211	37	

[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun évènement n'est survenu

Figure F6. Survie du receveur après greffe hépatique selon l'âge du receveur (1993-2009)



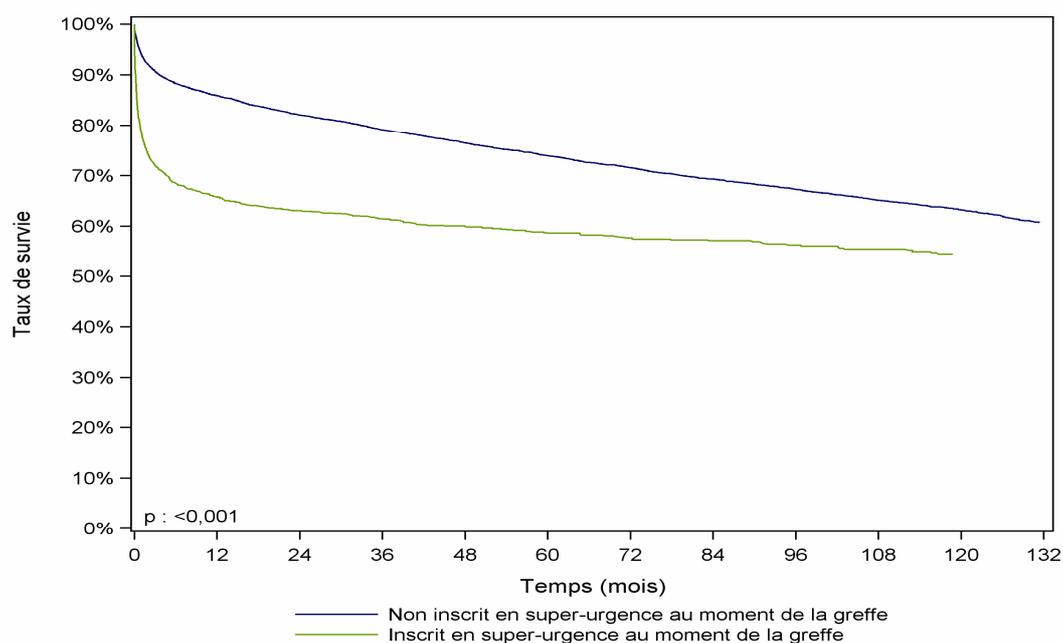
Classe d'âge (ans)	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
0 - 17 ans	1145	86,9% [84,8% - 88,8%]	81,0% [78,6% - 83,2%]	77,0% [74,4% - 79,4%]	74,4% [71,5% - 77,0%]	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		975	889	610	324	64	
18 - 60 ans	9327	93,1% [92,6% - 93,6%]	84,9% [84,2% - 85,7%]	73,4% [72,4% - 74,3%]	62,7% [61,5% - 64,0%]	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		8555	7571	4444	1826	371	
> 60 ans	2253	93,1% [92,0% - 94,1%]	80,6% [78,9% - 82,2%]	65,2% [63,0% - 67,4%]	NO	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		2060	1705	804	238	37	

[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun évènement n'est survenu

Figure F7. Survie du receveur après greffe hépatique après une inscription en super-urgence (1993-2009)



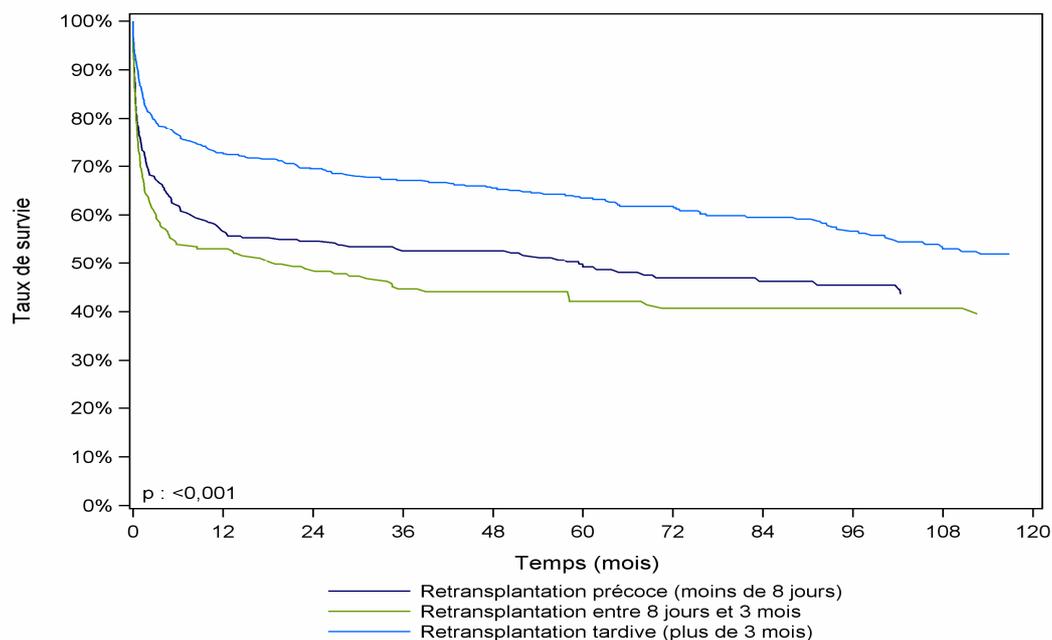
Degré d'urgence	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
Non inscrit en super-urgence au moment de la greffe	11352	94,1% [93,6% - 94,5%]	85,9% [85,3% - 86,5%]	73,9% [73,0% - 74,8%]	63,2% [62,1% - 64,3%]	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		10513	9302	5358	2178	414	
Inscrit en super-urgence au moment de la greffe	1380	78,5% [76,3% - 80,6%]	65,8% [63,2% - 68,2%]	58,6% [55,8% - 61,3%]	NO	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		1056	856	489	202	56	

[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun évènement n'est survenu

Figure F8. Survie du receveur après une retransplantation précoce, péri-opératoire ou tardive du foie (1993-2009)



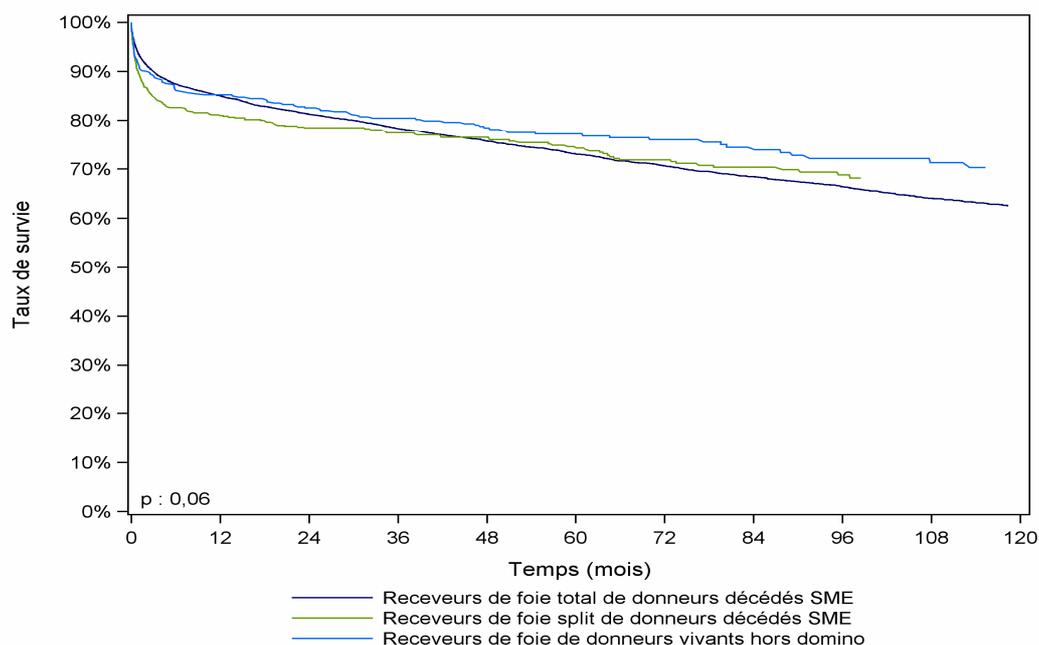
Type de retransplantation	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
Retransplantation précoce (moins de 8 jours)	300	75,7% [70,4% - 80,2%]	56,8% [50,9% - 62,2%]	49,2% [43,2% - 54,9%]	NO	NO	59,4 [12,7 - 102,3]
Nombre de sujets à risque*		224	166	92	30	2	
Retransplantation entre 8 jours et 3 mois	228	69,9% [63,5% - 75,5%]	53,1% [46,4% - 59,4%]	42,1% [35,4% - 48,7%]	NO	NO	19,0 [4,5 - 58,0]
Nombre de sujets à risque*		158	118	63	29	6	
Retransplantation tardive (plus de 3 mois)	618	86,8% [83,8% - 89,2%]	72,6% [68,8% - 76,0%]	63,5% [59,3% - 67,4%]	NO	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		522	425	238	84	23	

[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun évènement n'est survenu

Figure F9. Courbe de survie du receveur hépatique selon le type de donneur (1993-2009)



Type de donneur	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
Receveurs de foie total de donneurs décédés SME	9736	93,5% [93,0% - 94,0%]	85,1% [84,3% - 85,8%]	73,1% [72,1% - 74,0%]	NO	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		8942	7832	4208	1360	0	
Receveurs de foie split de donneurs décédés SME	679	89,6% [87,0% - 91,7%]	81,0% [77,8% - 83,8%]	74,6% [70,9% - 77,9%]	NO	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		594	520	260	46	0	
Receveurs de foie de donneurs vivants hors domino	425	91,4% [88,3% - 93,7%]	85,2% [81,5% - 88,3%]	77,2% [72,7% - 81,0%]	NO	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		384	356	211	55	0	

[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun évènement n'est survenu

Tableau F22. Estimation du nombre de malades porteurs de greffons fonctionnels au 31 décembre 2010 par équipe de suivi

Equipe de suivi	Nombre de malades n'ayant pas fait l'objet d'une déclaration de décès ou d'ARF*	Nombre de malades suivis (dernières nouvelles <= 18 mois)	Nombre estimé de malades vivants avec greffon fonctionnel au 31 décembre 2010
Besançon (A)	256	245	251
Bordeaux (A+P)	342	250	301
Caen (A)	312	297	306
Clermont-Ferrand (A+P)	93	69	85
Clichy Beaujon (AP-HP) (A)	768	586	700
Créteil Henri Mondor (AP-HP) (A)	534	510	524
Grenoble (A)	220	212	217
Le Kremlin Bicêtre (AP-HP) (P)	496	456	475
Lille (A+P)	379	295	349
Limoges (A)	43	37	40
Lyon Croix Rousse (HCL) (A) **	1299	648	1025
Marseille Conception (APM) (A)	358	332	346
Marseille Timone enfants (APM) (P)	53	49	51
Montpellier (A)	489	474	482
Nice (A)	330	203	269
Paris Necker-Enfants Malades (AP-HP) (P)	100	79	91
Paris Pitié-Salpêtrière (AP-HP) (A)	276	254	267
Paris Saint-Antoine (AP-HP) (A)	808	599	700
Rennes (A+P)	851	768	812
Strasbourg (A+P)	827	717	771
Toulouse (A)	352	336	345
Villejuif Paul Brousse (AP-HP) (A+P)	1529	1264	1396
Clamart Antoine Béclère ***	0	0	0
Dijon ***	1	1	1
Nancy FA ***	26	17	21
Nantes FA ***	4	0	2
Nice FP ***	0	0	0
Paris Bichat ***	0	0	0
Total	10764	8716	9844

* Arrêt de fonction du greffon

** Fusion Lyon Croix Rousse - Lyon Edouard Herriot en Aout 2010

*** Equipe de suivi sans autorisation d'activité de greffe

Malgré l'amélioration de l'exhaustivité des données de suivi des malades greffés hépatiques, il n'est pas possible d'obtenir le nombre de malades porteurs d'un greffon fonctionnel par simple interrogation de Cristal. Ainsi, l'estimation de ce nombre a été effectuée en deux étapes basées sur l'ancienneté des données de suivi du malade :

Dans un premier temps, nous avons dénombré les porteurs d'un greffon fonctionnel dans Cristal (malades déclarés vivants sans arrêt de fonction du greffon) dont les dernières nouvelles dataient de moins de 18 mois (suivi annuel obligatoire dans Cristal). Pour les malades qui n'avaient pas fait l'objet d'une déclaration de décès ou d'arrêt de fonction du greffon depuis plus de 18 mois, le nombre de porteurs d'un greffon fonctionnel a été estimé en leur appliquant les taux de survie du greffon estimés sur la population globale.

Le nombre total de porteurs d'un greffon fonctionnel correspond à la somme de ces deux valeurs. Le chiffre ainsi estimé est encadré par deux bornes :

- la borne inférieure correspond à l'hypothèse la plus pessimiste, selon laquelle les malades non suivis sont considérés comme en arrêt fonctionnel de greffon. Cela signifie que seuls les greffés qui n'avaient pas fait l'objet d'une déclaration de décès ou d'arrêt de fonction du greffon au 31 décembre de l'année et dont les données de suivi dataient de moins de 18 mois étaient porteurs d'un greffon fonctionnel à cette date,

- la borne supérieure correspond à l'hypothèse la plus optimiste, selon laquelle les malades non suivis sont considérés comme porteurs d'un greffon fonctionnel.

En d'autres termes, tous les greffés qui n'avaient pas fait l'objet d'une déclaration de décès ou d'arrêt de fonction du greffon au 31 décembre de l'année, quelle que soit l'ancienneté des données de suivi, étaient vivants et porteurs d'un greffon fonctionnel à cette date.

Le nombre de malades porteurs d'un greffon fonctionnel est un indicateur important de la charge de travail des équipes médico-chirurgicales de greffe qui doivent assumer le suivi d'une cohorte chaque année grandissante de malades sous traitement immunosuppresseur. Le nombre de porteurs d'un greffon fonctionnel estimé au 31 décembre 2010 varie, d'une équipe de suivi à l'autre, de 0 à 1 396 malades. Le nombre estimé de malades porteurs d'un greffon fonctionnel en France est de 9844 au 31 décembre 2010 (dont 24 porteurs estimés étaient suivis par des équipes n'ayant plus d'autorisation de greffe en 2010).

Conclusion

Le contexte global de la greffe hépatique en 2010 est celui :

- d'une augmentation importante du nombre de nouveaux inscrits adultes avec une hausse historique de 7,7% en 1 an, avec au fur et à mesure des années un vieillissement de la population des nouveaux inscrits en attente d'une greffe hépatique, par ailleurs comparable à celui des donneurs. Cette évolution est observée en greffe rénale depuis plusieurs années mais se réalise en présence d'une adéquation à l'âge pour l'allocation des greffons, ce qui n'est pas le cas en greffe hépatique.
- d'une augmentation moins prononcée de l'activité de greffe de 4,3% dans un contexte de maintien de l'activité de prélèvement sur donneurs décédés au même taux que l'an passé, grâce à une augmentation du taux de prélèvement efficace des greffons hépatiques en France depuis deux ans.
- 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 qui reste supérieure à celle observée en 2010 du nombre de greffons. Globalement, les 1 092 greffons disponibles en 2010 n'ont couvert les besoins que de 45,8% des 2 385 candidats à la greffe (contre 60,5% en 2005, 52,0% en 2008 et 49,0% en 2009), soit 2,2 candidats pour un greffon utilisable dans l'année (contre 1,7 en 2005).
- d'une amélioration à travers 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.
- d'un recours peu fréquent aux donneurs vivants avec la rédaction en 2009 et la publication en 2010 de recommandations formalisées d'experts sur la greffe rénale et hépatique à partir d'un donneur vivant en collaboration avec les sociétés savantes concernées.
- d'un recours limité au partage hépatique, concentré que sur quelques équipes motivées et expérimentées
- du démarrage de l'activité de greffe hépatique à partir de donneurs décédés après arrêt cardio-circulatoire

L'aggravation de la pénurie, plus marquée ces trois dernières années, n'a pas été suivie d'une augmentation équivalente de la mortalité ou du retrait de liste pour aggravation grâce à la mise en place en 2007 d'un score d'attribution des greffons permettant un accès aux greffons proportionné à la gravité des malades. Ce score permet d'optimiser autant que possible le choix du receveur vers le malade le plus urgent (concept du « juste à temps »), mais au détriment de patients estimés moins sévères dont la durée d'attente s'allonge et peut être au prix d'une détérioration de la qualité de vie.

La mise en place du score s'est accompagnée :

- d'une baisse de la mortalité en liste d'attente significative les 2 premières années dont l'effet s'estompé avec l'augmentation du total des candidats inscrits
- d'une baisse initiale puis maintenue du recours à la super urgence pour retransplantation
- d'une explosion des demandes de composantes experts avec une hausse significative du taux de refus des demandes par le collège d'experts et une augmentation importante du nombre de greffes réalisées via la composante experts.

Des ajustements des paramètres du score foie ont été réalisés fin 2009 et début 2010 dans le but d'accélérer l'accès à la greffe pour les malades présentant une tumeur évoluée sans cirrhose décompensée et de mieux prendre en compte le risque de décès en liste d'attente selon la valeur du MELD quelle que soit l'indication de greffe. Ces ajustements ont permis une mise en compétition plus juste entre les différentes indications de greffe en baissant le nombre maximal de points accordé à la composante experts. Les paramètres de saisie du bilan avant greffe dans Cristal ont été modifiés fin 2009 afin de permettre l'application du score foie modifié, de mieux connaître l'histoire naturelle de l'hépatocarcinome et d'en identifier les facteurs pronostiques.

L'analyse de l'impact du score sur les résultats de la greffe révèle d'une part, que le score de MELD à la greffe est un facteur pronostique de la survie du greffon, et d'autre part, que le taux d'échec de la greffe à un an n'a pas augmenté malgré l'augmentation du MELD moyen à la greffe. L'étude du bénéfice de la greffe hépatique en fonction du MELD et de l'indication montre qu'il devient significatif en moyenne 7 mois après l'inscription mais reste non significatif à deux ans pour les malades avec cirrhoses isolées de MELD < 16 et les malades CHC TNM1 MELD < 16. Le bénéfice à la greffe à deux ans est significatif pour les patients avec cirrhose isolée MELD > 16 et les patients avec un CHC hors TNM1 MELD bas et il augmente en fonction de la sévérité du TNM et du MELD.

Pour 2011, plusieurs chantiers importants sont poursuivis:

- Le remplacement de la priorité locale stricte par un modèle géographique prenant en compte les distances horaires entre le centre de prélèvement et le centre de greffe, couplé à un modèle « gravitaire » (faisant un compromis entre la gravité du malade et la distance au greffon). Ainsi plus la gravité d'un malade en attente sera estimée sévère par le score, plus son « aire géographique d'influence » pour la proposition de greffons sera large. A l'inverse, en cas de prélèvement local et d'absence de patients avec un score jugé suffisamment élevé sur la liste locale, un greffon pourra être proposé à un patient d'un autre centre.
- Amélioration des paramètres du score : la valeur du MELD ne permet pas d'identifier les patients à risque élevé de sortie de liste pour aggravation de la maladie tumorale. L'identification de variables objectives de progression tumorale intégrées à terme dans le calcul du score permettrait d'accélérer l'accès à la greffe des patients présentant un risque élevé de sortie de liste pour progression tumorale et de temporiser pour ceux mis en rémission grâce aux traitements d'attente (chirurgie, chimioembolisation,...). Le groupe technique score foie, associé à un groupe d'experts mandatés par les sociétés savantes concernées, travaillent activement à l'élaboration d'un arbre décisionnel pour l'inscription en liste d'attente, le retrait de liste pour aggravation de la maladie tumorale et si possible des critères d'identification des patients dont la progression de la tumeur hépatique primitive nécessite un accès rapide à la greffe. Une telle démarche permettrait, comme cela a été rendu possible par l'indicateur MELD pour les cirrhoses, de greffer plus de patients « juste à temps », la durée d'attente étant un critère empirique non représentatif du risque de progression tumorale.
- Etudier l'impact sur la survie en liste d'attente de la présence d'une ascite réfractaire et d'une encéphalopathie pour mieux prendre en compte ces éléments dans le score, en particuliers pour les malades avec des MELD bas ou intermédiaires
- Etudier les résultats de la greffe à partir de greffons hépatiques dits « limites » ou « à critères élargis » pour mieux définir leur profil pronostique et optimiser les résultats par un appariement optimal donneur-receveur.