

Greffe hépatique

Résumé de l'activité

L'activité cumulée de greffe hépatique est de 20 916, dont 446 greffes réalisées à partir de donneur vivant depuis 1998. Le nombre estimé de malades porteurs d'un greffon fonctionnel au 31 décembre 2012 est de 10 739 (dont 21 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

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Liste d'attente							
- malades restant en attente au 1er janvier de chaque année	540	574	669	805	931	941	1104
dont malades en attente au 1er janvier et en CIT	92	145	149	190	249	298	285
% des malades en CIT parmi les malades en attente au 01/01	17%	25%	22%	24%	27%	32%	26%
- nouveaux inscrits dans l'année	1346	1372	1465	1580	1532	1721	
- décédés dans l'année	116	107	136	170	136	182	
% de décès parmi les inscrits*	6,2%	5,5%	6,4%	7,1%	5,5%	6,8%	
- sortis de la liste d'attente	135	159	146	192	222	215	
dont sortis de la liste d'attente pour aggravation	51	85	81	112	105	110	
Greffes	1061	1011	1047	1092	1164	1161	
- dont greffes avec donneur vivant apparenté	18	10	12	17	14	9	
- dont greffes avec donneur vivant domino	22	11	12	8	19	8	
- dont greffes avec donneur décédé après arrêt cardiaque				3	5	3	
Greffes (pmh)	16,8	15,9	16,4	16,9	17,9	17,7	

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

pmh : par million d'habitant

CIT : contre-indication temporaire

Inscription en attente et devenir des candidats

Liste d'attente

Avec un taux de 26,3 pmh, le nombre de malades nouvellement inscrits pmh connaît une forte progression de 12,3% en un an alors que ce taux avait pour la première fois diminué de 3,2% en 2011 (24,4 et 23,5 pmh en 2010 et 2011). La progression du taux de nouveaux inscrits pmh est de 23,5% en 5 ans avec toutefois une forte disparité régionale. Parmi ces nouvelles inscriptions, 112 concernent des enfants de moins de 18 ans (+ 27% en 1 an), 780 des receveurs de plus de 55 ans (45,3%) dont 41 de 68 ans et plus, et 157 correspondent à une indication de retransplantation élective ou non (soit un taux stable depuis 10 ans entre 8,8% et 10% des nouveaux inscrits). Bien que la progression du nombre de nouveaux inscrits touche toutes les classes d'âge, elle est plus marquée ces dix dernières années dans les classes les plus âgées, provoquant ainsi un vieillissement de la population des nouveaux inscrits. Le nombre de sujets âgés de 55 à 65 ans a progressé de 138%. et représente désormais 40% des nouveaux inscrits contre 27% en 2002. Le nombre de sujets de 66 ans et plus est passé de 21 à 97 (+ 362% en 10 ans), soit 5,6% des nouveaux inscrits en 2012. La moyenne d'âge des nouveaux inscrits est passée de 47,3 ans en 2002 à 50,5 ans en 2012.

Le nombre de malades en attente au 1er janvier et en CIT a beaucoup progressé ces 4 dernières années. Alors que la part des malades en CIT était proche de 10% (autour de 50 malades) avant 2006, elle atteint désormais 26% des malades en attente au 1^{er} janvier 2013 (285 malades) contre 32% au 1^{er} janvier 2012. En l'absence d'une liste de motifs de mise en CIT, il est difficile d'expliquer plus précisément les raisons menant à la mise en CIT de près d'un quart des malades en attente un jour donné. Une des explications possibles est que la durée d'attente est désormais un paramètre important dans le calcul du score Foie pour

les malades avec CHC et, en cas d'amélioration de la maladie initiale et dans la crainte d'une récurrence, les malades sont mis en CIT. Il peut s'agir aussi d'une meilleure connaissance de l'outil CRISTAL par les professionnels et d'un recours plus fréquent à la mise en CIT comme modalité de gestion de la liste d'attente, en particulier dans l'attente du résultat d'un down staging chez un malade présentant un CHC trop volumineux. Pour mieux cerner leurs indications réelles, un nouveau thésaurus des motifs de mise en CIT a été installé dans Cristal receveur en 2012.

Le nombre de malades restant inscrits au début de l'année 2013 est de 1104 malades contre 941 au début de l'année 2012, soit une progression de 17,3% en un an sur l'ensemble de la cohorte et de 27,3% si l'on ne prend en compte que les malades actifs sur la liste. A l'exception de l'année 2011, ce taux d'accroissement annuel dépasse 15% depuis maintenant 4 ans (+20,3% en 2010 et +16,6% en 2009).

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) et la cirrhose alcoolique représentent respectivement 26,3% et 28,2% des indications principales de greffe en 2012 avec un taux qui atteint désormais 6,9 et 7,4 pmh contre 5 pmh en 2007. C'est l'indication cirrhose alcoolique qui a le plus progressé depuis 2007 (+ 53% d'inscriptions en 5 ans et +17% en 1 an), possiblement du fait d'un élargissement des indications vers des malades plus graves comme les hépatites alcooliques aiguës. Cette hypothèse sera documentée par une analyse des critères de gravité à l'inscription. Les cirrhoses post-hépatite C et les retransplantations électives représentent respectivement 9,5% et 5,8% des inscriptions en 2012, les autres indications n'excédant pas quant à elle les 5%. La baisse de 14% et 23% en 3 ans du nombre d'inscriptions pour cirrhoses post-hépatite C et post-hépatite B et de 27% en 2 ans de celles pour hépatite fulminante mérite d'être relevée. Ces chiffres doivent être interprétés avec précaution car 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...) mais sont possiblement à rapporter au progrès des thérapies anti-virales B et C et à une prise en charge plus précoce de ces patients. Les données actuelles ne permettent pas de trancher entre une présentation terminale plus fréquemment tumorale que cirrhogène de la maladie hépatique, et 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 entre 33 et 35% au cours des 4 dernières années. La cirrhose « isolée » (c'est-à-dire sans CHC), qu'elle soit virale, alcoolique, toxique ou autre, est saisie dans 50 à 53% des nouvelles inscriptions depuis l'introduction du score. Entre 2007 et 2012, le nombre de nouveaux inscrits présentant un CHC (en indication principale ou associée) a progressé de 31% contre 27% pour la composante cirrhose isolée, progressions qui s'avèrent proportionnelles à la croissance de l'activité d'inscription pour cette période. La répartition des MELD à l'inscription dépend de l'indication de greffe. Pour les cirrhoses isolées, le pourcentage de nouveaux inscrits avec MELD bas (<15) est passé de 28 à 20% entre 2007 et 2012, reflet probable du caractère prématuré de la greffe pour ces malades à l'exception de ceux bénéficiant de la composante experts. A l'inverse, le pourcentage de nouveaux inscrits pour cirrhose isolée avec MELD haut (>30) a progressé de 16 à 29% entre 2007 et 2012 (dont 17,5% pour les MELD > 35), suggérant une évolution des politiques d'inscription avec la mise en place du score Foie. En 2012, 73% des patients porteurs d'un CHC ont un score MELD à l'inscription inférieur à 15 et 86% ont un MELD inférieur à 20. Pour les malades en attente d'une retransplantation, 40% ont un MELD inférieur à 20 et 37% un MELD élevé (> à 30).

La répartition des MELD à la greffe est différente du fait du modèle gravitaire (poids du MELD dans le calcul du score Foie) avec toutefois 37,4% des malades greffés pour cirrhose isolée présentant un MELD < 20 (dont 137 malades (24,4%) avec MELD < 15), l'accès à la greffe de ces malades ayant été probablement aidé par l'octroi d'une composante experts.

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

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Nouveaux inscrits pour un greffon	1,3	1,4	1,4	1,4	1,3	1,5
Receveur en attente au 1er janvier pour un greffon	0,5	0,6	0,6	0,7	0,8	0,8
Total candidats pour un greffon	1,8	1,9	2,0	2,2	2,1	2,3

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 (0,8 receveurs début 2012 pour un greffon hépatique utilisable) ;
- le nombre de nouveaux inscrits pour un greffon (1,5 inscrit en 2012 pour un greffon utilisable) ;
- le nombre total de candidats pour un greffon (2,3 candidats en 2012 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 2012

Caractéristiques	Greffons hépatiques greffés en 2012*		Malades en attente au 1er janvier 2012		Nouveaux malades inscrits en 2012		Malades greffés en 2012		Malades décédés en 2012	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Age										
0-17 ans	53	4,6	40	4,3	112	6,5	84	7,2	3	1,6
18-29 ans	144	12,4	28	3,0	77	4,5	56	4,8	2	1,1
30-55 ans	392	33,8	422	44,8	752	43,7	487	41,9	92	50,5
56-67 ans	272	23,4	429	45,6	739	42,9	502	43,2	78	42,9
>=68 ans	300	25,8	22	2,3	41	2,4	32	2,8	7	3,8
(m±ds,ans)	53,2	19,9	52,3	13,9	50,5	15,8	50,2	16,5	54,6	11,3
Sexe										
Masculin	619	53,3	709	75,3	1234	71,7	831	71,6	122	67,0
Féminin	542	46,7	232	24,7	487	28,3	330	28,4	60	33,0
Groupe sanguin										
A	491	42,3	366	38,9	731	42,5	502	43,2	74	40,7
AB	32	2,8	22	2,3	70	4,1	43	3,7	6	3,3
B	122	10,5	101	10,7	212	12,3	141	12,1	21	11,5
O	516	44,4	452	48,0	708	41,1	475	40,9	81	44,5
Retransplantation										
Non	NA	NA	896	95,2	1564	90,9	1036	89,2	166	91,2
Oui	NA	NA	45	4,8	157	9,1	125	10,8	16	8,8
Total	1161	100,0	941	100,0	1721	100,0	1161	100,0	182	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 principale et incidence par million d'habitants (pmh)

Indication	2007			2008			2009			2010			2011			2012		
	N	%	pmh															
Cirrhose alcoolique																		
Cirrhose alcoolique	318	23,6	5,0	331	24,1	5,2	384	26,2	6,0	422	26,7	6,5	415	27,1	6,4	486	28,2	7,4
Cirrhose post-hépatite (B, C ou D)																		
Cirrhose post-hépatite C	156	11,6	2,5	151	11,0	2,4	190	13,0	3,0	158	10,0	2,4	140	9,1	2,2	164	9,5	2,5
Cirrhose post-hépatite B ou B+D	45	3,3	0,7	32	2,3	0,5	39	2,7	0,6	36	2,3	0,6	25	1,6	0,4	30	1,7	0,5
Tumeur hépatique																		
Carcinome hépatocellulaire	326	24,2	5,2	368	26,8	5,8	355	24,2	5,6	399	25,3	6,2	411	26,8	6,3	452	26,3	6,9
Autre tumeur maligne	18	1,3	0,3	20	1,5	0,3	29	2,0	0,5	23	1,5	0,4	23	1,5	0,4	25	1,5	0,4
Autre tumeur bénigne	3	0,2	0,0	1	0,1	0,0	1	0,1	0,0	4	0,3	0,1	2	0,1	0,0	2	0,1	0,0
Défaillance hépatique aigue																		
Hépatite fulminante	59	4,4	0,9	67	4,9	1,1	51	3,5	0,8	73	4,6	1,1	48	3,1	0,7	53	3,1	0,8
Autre insuffisance hépatite aigue	7	0,5	0,1	9	0,7	0,1	13	0,9	0,2	12	0,8	0,2	19	1,2	0,3	14	0,8	0,2
Pathologie biliaire																		
Cirrhose d'origine biliaire	45	3,3	0,7	37	2,7	0,6	37	2,5	0,6	31	2,0	0,5	34	2,2	0,5	39	2,3	0,6
Atrésie des voies biliaires	46	3,4	0,7	32	2,3	0,5	34	2,3	0,5	32	2,0	0,5	40	2,6	0,6	33	1,9	0,5
Cholangite sclérosante	21	1,6	0,3	20	1,5	0,3	20	1,4	0,3	41	2,6	0,6	35	2,3	0,5	32	1,9	0,5
Maladie congénitale des voies biliaires	4	0,3	0,1	4	0,3	0,1	3	0,2	0,0	3	0,2	0,0	2	0,1	0,0	6	0,3	0,1
Autre cause																		
Pathologie métabolique	51	3,8	0,8	51	3,7	0,8	50	3,4	0,8	42	2,7	0,6	45	2,9	0,7	63	3,7	1,0
Cirrhose auto-immune	14	1,0	0,2	22	1,6	0,3	21	1,4	0,3	20	1,3	0,3	27	1,8	0,4	22	1,3	0,3
Autre cause de cirrhose	46	3,4	0,7	35	2,6	0,6	50	3,4	0,8	52	3,3	0,8	52	3,4	0,8	61	3,5	0,9
Autre pathologie	66	4,9	1,0	63	4,6	1,0	55	3,8	0,9	77	4,9	1,2	79	5,2	1,2	80	4,6	1,2
Retransplantation électorale ou non																		
Retransplantation en urgence	30	2,2	0,5	39	2,8	0,6	38	2,6	0,6	41	2,6	0,6	38	2,5	0,6	59	3,4	0,9
Retransplantation électorale	91	6,8	1,4	90	6,6	1,4	95	6,5	1,5	114	7,2	1,8	97	6,3	1,5	100	5,8	1,5
Total	1346	100,0	21,3	1372	100,0	21,6	1465	100,0	22,9	1580	100,0	24,4	1532	100,0	23,5	1721	100,0	26,3

Tableau F5. Répartition des MELD à l'inscription pour les receveurs adultes suivant l'indication

		<15		[15-20[[20-25[[25-30[[30-35[[35-40]		Total
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
2007	Autres	29	59,2	6	12,2	11	22,4	1	2,0	1	2,0	1	2,0	49
	Carcinome hépatocellulaire	303	72,7	77	18,5	21	5,0	11	2,6	4	1,0	1	0,2	417
	Cirrhose	186	27,9	185	27,8	120	18,0	66	9,9	33	5,0	76	11,4	666
	Replantation	29	26,9	12	11,1	23	21,3	11	10,2	18	16,7	15	13,9	108
	Tumeur non CHC	11	64,7	3	17,6	2	11,8	0	0	1	5,9	0	0	17
	Total	558	44,4	283	22,5	177	14,1	89	7,1	57	4,5	93	7,4	1257
2008	Autres	24	60,0	5	12,5	7	17,5	3	7,5	0	0	1	2,5	40
	Carcinome hépatocellulaire	320	71,3	88	19,6	28	6,2	6	1,3	2	0,4	5	1,1	449
	Cirrhose	160	24,6	172	26,5	132	20,3	70	10,8	42	6,5	74	11,4	650
	Replantation	20	16,9	25	21,2	15	12,7	14	11,9	15	12,7	29	24,6	118
	Tumeur non CHC	17	81,0	2	9,5	1	4,8	1	4,8	0	0	0	0	21
	Total	541	42,3	292	22,8	183	14,3	94	7,4	59	4,6	109	8,5	1278
2009	Autres	27	54,0	6	12,0	11	22,0	3	6,0	2	4,0	1	2,0	50
	Carcinome hépatocellulaire	325	71,1	80	17,5	38	8,3	7	1,5	3	0,7	4	0,9	457
	Cirrhose	172	23,8	194	26,9	136	18,8	73	10,1	53	7,3	94	13,0	722
	Replantation	31	26,1	19	16,0	20	16,8	11	9,2	11	9,2	27	22,7	119
	Tumeur non CHC	26	89,7	1	3,4	1	3,4	0	0	1	3,4	0	0	29
	Total	581	42,2	300	21,8	206	15,0	94	6,8	70	5,1	126	9,2	1377
2010	Autres	30	73,2	3	7,3	6	14,6	0	0	0	0	2	4,9	41
	Carcinome hépatocellulaire	335	68,1	94	19,1	43	8,7	14	2,8	4	0,8	2	0,4	492
	Cirrhose	176	22,1	185	23,2	155	19,4	100	12,5	56	7,0	126	15,8	798
	Replantation	44	29,7	23	15,5	30	20,3	15	10,1	15	10,1	21	14,2	148
	Tumeur non CHC	23	82,1	2	7,1	3	10,7	0	0	0	0	0	0	28
	Total	608	40,3	307	20,4	237	15,7	129	8,6	75	5,0	151	10,0	1507
2011	Autres	24	53,3	5	11,1	12	26,7	1	2,2	1	2,2	2	4,4	45
	Carcinome hépatocellulaire	368	75,6	82	16,8	21	4,3	8	1,6	5	1,0	3	0,6	487
	Cirrhose	157	20,5	181	23,7	141	18,4	94	12,3	69	9,0	123	16,1	765
	Replantation	28	22,6	16	12,9	23	18,5	10	8,1	20	16,1	27	21,8	124
	Tumeur non CHC	20	87,0	2	8,7	0	0	0	0	0	0	1	4,3	23
	Total	597	41,3	286	19,8	197	13,6	113	7,8	95	6,6	156	10,8	1444
2012	Autres	20	39,2	5	9,8	17	33,3	4	7,8	1	2,0	4	7,8	51
	Carcinome hépatocellulaire	399	72,9	74	13,5	36	6,6	19	3,5	10	1,8	9	1,6	547
	Cirrhose	172	20,4	167	19,8	141	16,7	122	14,5	94	11,1	148	17,5	844
	Replantation	37	25,7	20	13,9	26	18,1	8	5,6	14	9,7	39	27,1	144
	Tumeur non CHC	19	82,6	2	8,7	1	4,3	1	4,3	0	0	0	0	23
	Total	647	40,2	268	16,7	221	13,7	154	9,6	119	7,4	200	12,4	1609

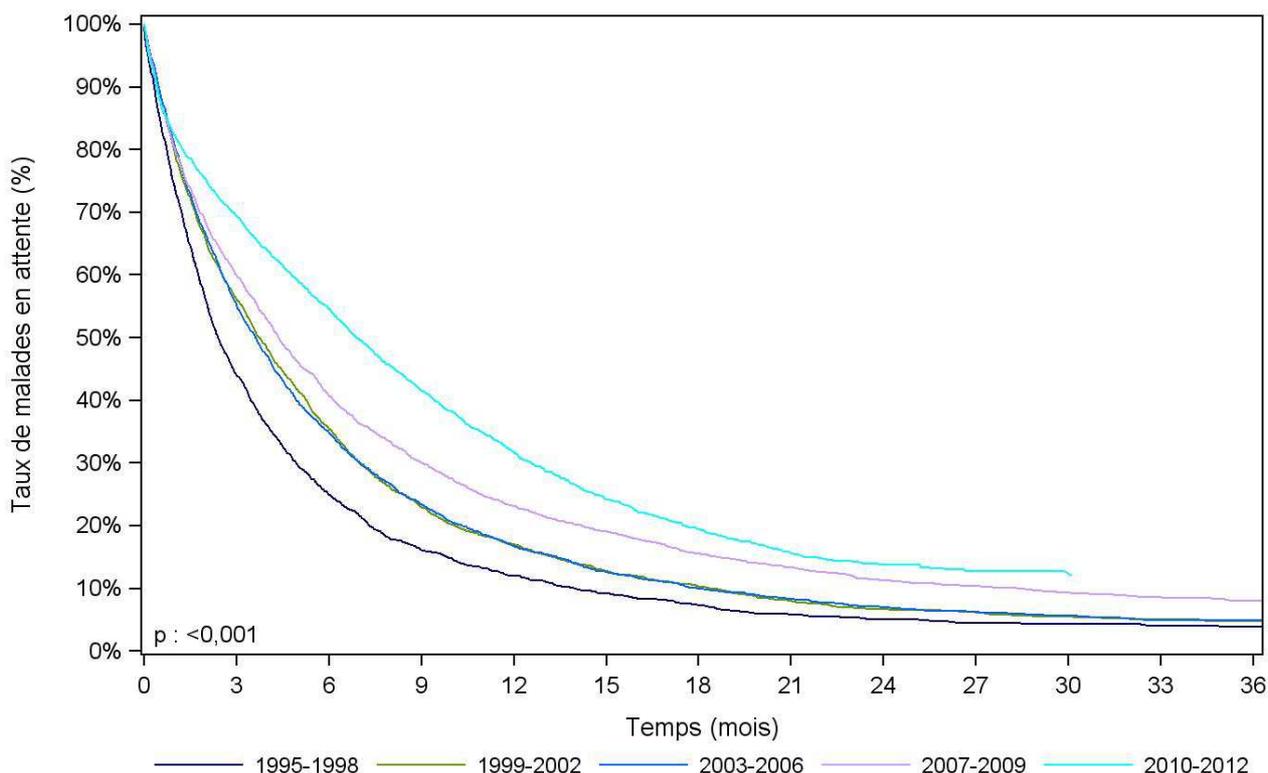
Tableau F6. Répartition des MELD à la greffe pour les receveurs adultes suivant l'indication

		<15		[15-20[[20-25[[25-30[[30-35[[35-40]		Total
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
2007	Autres	36	67,9	2	3,8	8	15,1	3	5,7	1	1,9	3	5,7	53
	Carcinome hépatocellulaire	195	63,7	67	21,9	23	7,5	13	4,2	6	2,0	2	0,7	306
	Cirrhose	136	26,1	127	24,3	107	20,5	54	10,3	31	5,9	67	12,8	522
	Retransplantation	22	25,3	11	12,6	19	21,8	20	23,0	9	10,3	6	6,9	87
	Tumeur non CHC	11	68,8	1	6,3	1	6,3	3	18,8	0	0	0	0	16
	Total	400	40,7	208	21,1	158	16,1	93	9,5	47	4,8	78	7,9	984
2008	Autres	31	72,1	4	9,3	7	16,3	1	2,3	0	0	0	0	43
	Carcinome hépatocellulaire	199	67,5	52	17,6	26	8,8	11	3,7	2	0,7	5	1,7	295
	Cirrhose	132	26,4	118	23,6	92	18,4	57	11,4	42	8,4	59	11,8	500
	Retransplantation	13	15,5	12	14,3	18	21,4	10	11,9	11	13,1	20	23,8	84
	Tumeur non CHC	14	82,4	0	0	2	11,8	0	0	0	0	1	5,9	17
	Total	389	41,4	186	19,8	145	15,4	79	8,4	55	5,9	85	9,1	939
2009	Autres	25	78,1	1	3,1	2	6,3	2	6,3	1	3,1	1	3,1	32
	Carcinome hépatocellulaire	220	68,1	52	16,1	33	10,2	9	2,8	3	0,9	6	1,9	323
	Cirrhose	130	25,6	106	20,9	98	19,3	66	13,0	45	8,9	62	12,2	507
	Retransplantation	22	24,4	16	17,8	8	8,9	14	15,6	9	10,0	21	23,3	90
	Tumeur non CHC	18	81,8	1	4,5	2	9,1	1	4,5	0	0	0	0	22
	Total	415	42,6	176	18,1	143	14,7	92	9,4	58	6,0	90	9,2	974
2010	Autres	17	58,6	1	3,4	9	31,0	2	6,9	0	0	0	0	29
	Carcinome hépatocellulaire	225	66,8	60	17,8	30	8,9	11	3,3	5	1,5	6	1,8	337
	Cirrhose	136	25,7	91	17,2	91	17,2	77	14,6	43	8,1	91	17,2	529
	Retransplantation	24	24,5	15	15,3	16	16,3	17	17,3	10	10,2	16	16,3	98
	Tumeur non CHC	17	70,8	4	16,7	1	4,2	1	4,2	0	0	1	4,2	24
	Total	419	41,2	171	16,8	147	14,5	108	10,6	58	5,7	114	11,2	1017
2011	Autres	28	62,2	3	6,7	10	22,2	1	2,2	2	4,4	1	2,2	45
	Carcinome hépatocellulaire	239	68,1	54	15,4	37	10,5	8	2,3	5	1,4	8	2,3	351
	Cirrhose	135	24,0	105	18,7	105	18,7	84	14,9	57	10,1	77	13,7	563
	Retransplantation	32	31,7	16	15,8	13	12,9	9	8,9	11	10,9	20	19,8	101
	Tumeur non CHC	16	84,2	1	5,3	1	5,3	0	0	0	0	1	5,3	19
	Total	450	41,7	179	16,6	166	15,4	102	9,5	75	7,0	107	9,9	1079
2012	Autres	20	46,5	3	7,0	9	20,9	6	14,0	4	9,3	1	2,3	43
	Carcinome hépatocellulaire	227	67,4	55	16,3	26	7,7	17	5,0	4	1,2	8	2,4	337
	Cirrhose	137	24,4	73	13,0	108	19,2	98	17,4	67	11,9	79	14,1	562
	Retransplantation	38	33,0	13	11,3	11	9,6	15	13,0	16	13,9	22	19,1	115
	Tumeur non CHC	13	65,0	4	20,0	1	5,0	2	10,0	0	0	0	0	20
	Total	435	40,4	148	13,7	155	14,4	138	12,8	91	8,4	110	10,2	1077

Durée d'attente avant greffe

Estimée sur l'ensemble de la cohorte des malades inscrits entre 2010 et 2012 à l'exclusion des malades inscrits en super urgence (SU) et des greffes issues de donneurs vivants dirigés, la durée médiane de séjour en liste d'attente avant greffe hépatique est de 6,9 mois et a augmenté significativement par rapport aux périodes 2003-2006 et 2007-2009 (3,6 mois et 4,4 mois). Pour les malades inscrits à partir du 1^{er} janvier 2007, la durée médiane d'attente est significativement plus longue chez les malades de groupe sanguin 0 et B (entre 6 et 7 mois) et diffère selon les équipes où elle varie de 3 à 9,5 mois (hors équipes fermées ou équipes pédiatriques). Analysées sur la période 2008-2012, les médianes d'attente varient en fonction de l'octroi d'une priorité, démontrant l'efficacité de la priorité nationale « super-urgences ». La médiane d'attente pour les malades sans priorité et ceux avec composantes experts est similaire alors que le 3^{ème} quartile est nettement plus court pour les seconds, en conformité avec les modalités d'application de la composante experts ciblant des malades dont la gravité clinique n'est pas reflétée par la valeur basse du MELD et qui se voient attribuer des points supplémentaires au score, immédiatement ou progressivement sur trois à six mois, les plaçant en compétition avec des cirrhoses graves après un certain délai d'attente. Pour les composantes « cirrhose isolée », « retransplantation » et « maladie hépatique non cirrhogène », le calcul du score prend en compte principalement la valeur du MELD et peu ou pas l'ancienneté d'inscription sur liste. Depuis février 2011, la priorité locale a été remplacée par un modèle gravitaire et isochrone. En conséquence, les différences de médiane d'attente observées entre équipes sont désormais en partie liées à des différences de politique d'inscription, en particulier en cas d'inscription majoritaire de malades avec CHC ou d'inscription de malades pour cirrhose isolée ou retransplantation sans insuffisance hépatocellulaire et sans complication pouvant justifier l'octroi d'une composante experts.

Figure F1. Durée d'attente selon la période d'inscription (1995-2012)



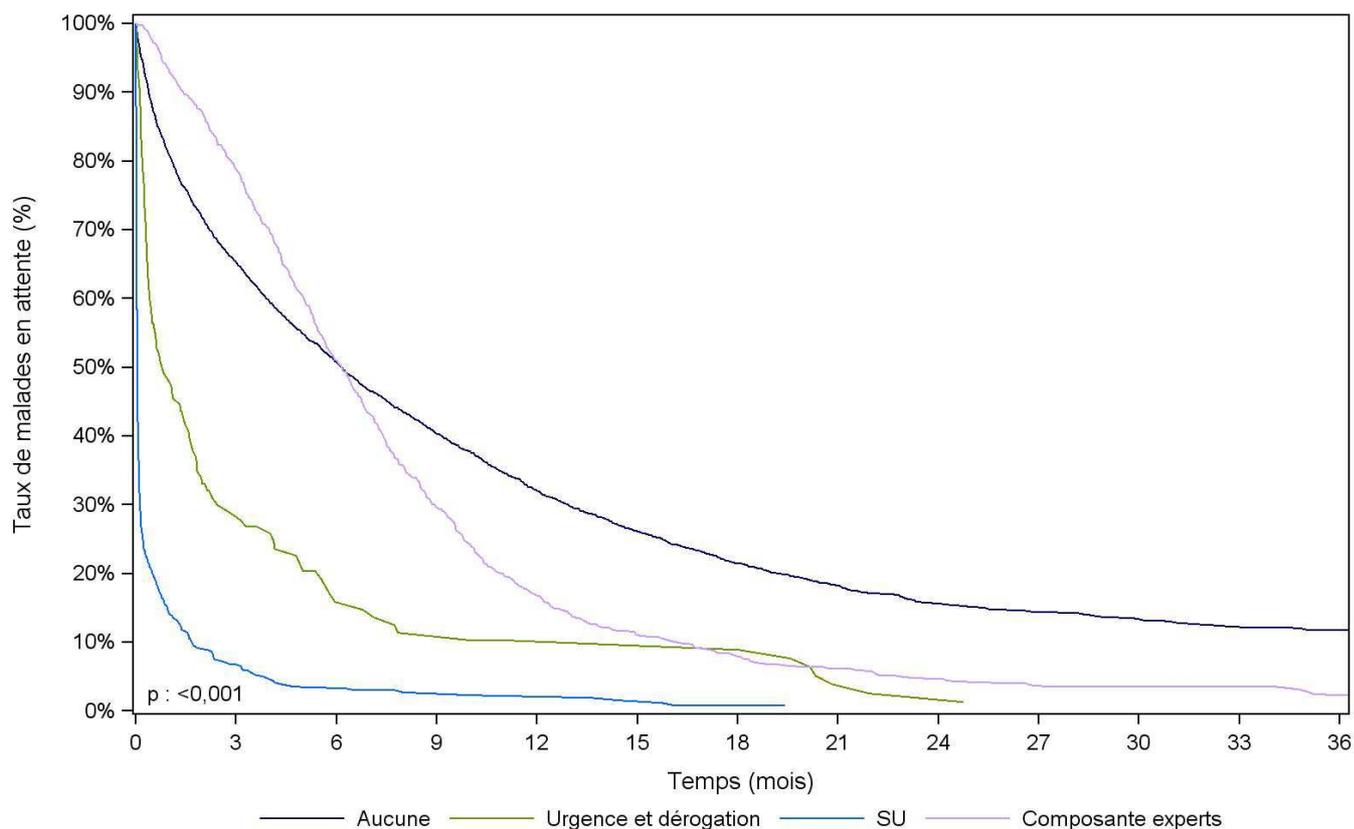
Période d'inscription	N	Médiane d'attente (mois)	Intervalle de confiance à 95%
1995-1998	2869	2,4	[2,3 - 2,6]
1999-2002	3606	3,8	[3,5 - 4,0]
2003-2006	4227	3,6	[3,4 - 3,8]
2007-2009	3778	4,4	[4,2 - 4,6]
2010-2012	4397	6,9	[6,6 - 7,3]

Tableau F7. Durées d'attente avant greffe selon le groupe sanguin, l'âge et la composante du Score foie des malades inscrits à partir du 1er janvier 2007 sur la liste d'attente d'une greffe hépatique

	Effectif	1er Quartile 25% des inscrits séjournent en liste d'attente moins de : mois [IC]	Médiane 50% des inscrits séjournent en liste d'attente moins de : mois [IC]	3ème Quartile 75% des inscrits séjournent en liste d'attente moins de : mois [IC]	Pvalue
Globale	8175	1,7 [1,5-1,7]	5,6 [5,3-5,8]	13,1 [12,6-13,8]	
Globale hors temps cumulé en CIT	8175	1,2 [1,1-1,3]	4,4 [4,3-4,7]	10,6 [10,2-11,0]	
Groupe sanguin					<0,001
A	3574	1,2 [1,1-1,4]	4,5 [4,2-4,8]	11,2 [10,5-11,9]	
AB	344	1,3 [1,1-1,8]	4,1 [3,3-4,7]	8,5 [6,7-10,4]	
B	915	2,0 [1,7-2,3]	6,4 [5,7-7,2]	12,6 [11,1-14,3]	
O	3342	2,2 [2,0-2,4]	6,8 [6,4-7,3]	16,4 [15,5-17,5]	
Age à l'inscription					0,96
Adulte	7817	1,7 [1,5-1,7]	5,5 [5,3-5,8]	13,2 [12,6-13,8]	
Pédiatrique	358	1,8 [1,3-2,5]	6,6 [5,5-7,5]	12,8 [11,1-15,3]	
Indication					<0,001
Carcinome hépatocellulaire	2844	3,6 [3,3-3,8]	8,3 [7,7-8,8]	15,8 [14,6-16,7]	
Cirrhose	4306	1,0 [0,9-1,1]	4,2 [3,8-4,4]	11,8 [10,7-12,8]	
Retransplantation	559	0,8 [0,7-1,0]	2,5 [2,1-3,1]	8,0 [6,8-9,9]	
Tumeur non CHC	146	2,0 [1,3-2,5]	4,0 [3,2-5,2]	7,9 [6,2-9,9]	
Autres	320	3,3 [1,9-4,2]	7,1 [6,4-8,1]	11,6 [10,1-13,3]	

IC = Intervalle de confiance

Figure F2. Durée d'attente selon la priorité (2008-2012)



Dernière priorité	N	Q1	Médiane d'attente en mois (IC 95%)	Q3
Aucune	5831	1,6	6,2 (5,9 - 6,5)	15,8
Urgence et dérogation	124	0,3	0,8 (0,5 - 1,6)	4,1
SU	696	0,0	0,1 (NO)	0,2
Composante experts	1007	3,4	6,2 (5,7 - 6,6)	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 F8. Durée d'attente avant greffe par équipe, des malades inscrits à partir du 1er janvier 2007 sur la liste d'attente d'une greffe hépatique

Equipe	Effectif	Médiane (mois)*	Intervalle de confiance (95%)
Besançon (A)	167	4,8	3,7 - 7,0
Bordeaux (A+P)	267	4,4	2,8 - 6,5
Caen (A)	248	5,2	4,1 - 6,2
Clermont-Ferrand (A+P)	124	5,0	3,7 - 7,2
Clichy Beaujon (AP-HP) (A)	734	5,6	5,0 - 6,1
Créteil Henri Mondor (AP-HP) (A)	451	3,1	2,5 - 3,7
Grenoble (A)	284	4,8	4,3 - 5,6
Le Kremlin Bicêtre (AP-HP) (P)	166	9,7	8,3 - 11,1
Lille (A+P)	361	4,3	3,8 - 5,6
Limoges (A)**	15	4,7	1,1 - NO
Lyon (HCL) (A+P)***	655	7,3	6,2 - 8,1
Marseille Conception (APM) (A)	341	6,4	5,0 - 7,7
Marseille Timone enfants (APM) (P)	39	3,6	2,1 - 5,6
Montpellier (A)	409	3,0	2,3 - 3,4
Nice (A)	174	5,5	4,0 - 7,0
Paris Necker-Enfants Malades (AP-HP) (P)	55	6,2	2,7 - 8,4
Paris Pitié-Salpêtrière (AP-HP) (A)	434	6,4	5,1 - 7,7
Paris Saint-Antoine (AP-HP) (A)	579	5,8	5,1 - 6,7
Rennes (A+P)	814	8,6	7,3 - 9,6
Strasbourg (A+P)	467	4,8	4,1 - 5,8
Toulouse (A)	308	3,9	2,9 - 5,8
Tours (A)****	208	9,5	7,6 - 13,8
Villejuif Paul Brousse (AP-HP) (A)	875	6,1	5,2 - 6,5

* hors SU et greffes à partir donneur vivant

** Fermeture de l'équipe de Limoges en 2009

*** Fusion Lyon Croix Rousse - Lyon Edouard Herriot en août 2010 + activité pédiatrique HFME

**** Début d'activité en novembre 2010

La durée médiane d'attente varie de 3,0 à 9,7 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 2012 est marquée par une hausse des pourcentages et des taux d'incidence de décès et de retrait de liste pour aggravation. Le pourcentage de décès parmi les nouveaux inscrits s'est majoré de 6% à 7% en 1 an, tout comme celui calculé sur l'ensemble des candidats, en hausse de 5,5% à 6,8%. Il s'agit surtout d'une augmentation du taux de décès sans variation notable du taux de retrait de liste pour aggravation de la maladie.

La baisse du taux de décès observée entre 2007 et 2009 avait été principalement attribuée à la mise en place en mars 2007 du « score foie » avec un accès aux greffons devenu proportionné à la gravité des malades. En 2009 et 2010, l'accroissement du risque résiduel de retrait de liste pour aggravation de la maladie initiale expliquait la hausse du taux de décès et de retrait de liste atteignant 324,1 pour 1000 patients année. Ce taux s'avérait plus élevé pour les patients avec hépatocarcinome sans cirrhose décompensée. Des ajustements des paramètres du score foie ont été réalisés début 2011 avec une modélisation différente de la cinétique d'accès à la greffe pour les malades porteurs d'un CHC pour permettre une compétition plus juste entre les différentes indications. A la même date (22 février 2011), la priorité locale a été modifiée au profit d'un modèle gravitaire (l'attractivité d'un malade sur un greffon décroît en fonction de la distance, mais moins vite si la « nécessité d'être greffé rapidement », mesurée par le score foie hors distance, est importante) et "isochrone" (distances horaires à la place du modèle linéaire kilométrique).

Le bilan de l'année 2011 révélait une baisse historique du taux de décès mais aussi de retrait de liste pour aggravation de la maladie, le taux d'incidence de décès atteignant 143,5 pour 1 000 patients x année, sans changement drastique sur l'accès à la greffe. Cette baisse était d'autant plus remarquable que le nombre de sujets à risque et la durée d'exposition au risque (la durée d'attente) augmentent chaque année. Le principe d'une meilleure allocation des greffons aux malades les plus graves semblait efficace, soit une attribution « juste à temps » en laissant en liste ceux qui peuvent attendre.

Le dernier bilan du score Foie (version V4) montre que le risque résiduel de décès et de sortie de liste pour aggravation des malades appartenant à la composante « cirrhose isolée » avec MELD 30-34 a rejoint le groupe des malades avec MELD < 25. Cependant, paradoxalement, les malades avec des valeurs de MELD entre 26 et 29 (94 et 122 nouveaux inscrits en 2011 et 2012) ont un taux de décès et de retrait de liste pour aggravation qui reste élevé (20 %). Par ailleurs, on observe une hausse globale des inscriptions des malades graves (+ 33% des malades avec MELD > 25 et + 32% des malades avec MELD ≥ 35 en 2 ans). L'ensemble de ces éléments contribuent probablement à expliquer l'augmentation du taux de décès observée en 2012 de 143,5 à 178,2 décès pour 1000 patients x année et une étude complémentaire tentera d'analyser les causes de cette hausse et le rôle joué par les modifications observées des politiques d'inscription.

En 2012, 292 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 286,0 pour 1 000 patients x 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 de l'état de santé du malade.

Tableau F9. Evolution du nombre de décès et des sorties pour aggravation de la maladie avant greffe sur la liste d'attente depuis 2007 chez les malades en attente d'une greffe hépatique

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Evolution sur le nombre de décès uniquement						
Nombre total de décès	116	107	136	170	136	182
Pourcentage de décès parmi les inscrits*	6,2%	5,5%	6,4%	7,1%	5,5%	6,8%
Décès parmi les nouveaux inscrits	82	90	97	121	92	121
Pourcentage de décès parmi les nouveaux inscrits	6,1%	6,6%	6,6%	7,7%	6,0%	7,0%
Taux d'incidence (nombre de décès pour 1 000 patients x année)	213,8	171,8	184,3	195,4	143,5	178,2
Evolution sur le nombre de décès et les sorties de liste pour aggravation						
Nombre total de décès ou aggravation	167	192	217	282	241	292
Pourcentage de décès ou aggravation parmi les inscrits*	8,9%	9,9%	10,2%	11,8%	9,8%	11,0%
Décès ou aggravation parmi les nouveaux inscrits	109	133	135	168	147	164
Pourcentage de décès ou aggravation parmi les nouveaux inscrits	8,1%	9,7%	9,2%	10,6%	9,6%	9,5%
Taux d'incidence (DC + AG)	307,7	308,2	294,1	324,1	254,2	286,0

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

Prélèvement en vue de greffe hépatique

En 2012, 1185 (74,6%) des 1589 donneurs décédés en état de mort encéphalique prélevés ont été prélevés d'un greffon hépatique (greffé ou non), soit, par rapport à 2010, une nette progression de 7% du nombre de greffons hépatiques prélevés sur donneurs décédés. Avec un taux de 75,1% en 2010, l'efficacité du prélèvement hépatique quant à elle (nombre de donneurs prélevés d'au moins un foie sur le nombre de donneurs prélevés d'au moins un organe) n'a pas augmenté ces 2 dernières années. En baisse constante depuis 2005, elle avait atteint son taux le plus bas en 2008 (67,2%), avant de progresser à nouveau pour atteindre 75,1% en 2010, probablement en partie grâce au prélèvement hépatique de donneurs plus âgés, l'âge moyen des donneurs de greffons hépatiques ayant augmenté de 46,9 à 53,2 ans en 6 ans. En effet, la part des donneurs âgés de 65 ans et plus est passée de 21 à 29% en 6 ans avec une progression de 17% du nombre de ces donneurs entre 2011 et 2012.

Tableau F10. 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	500	1561
2008	1050	513	1563
2009	1064	417	1481
2010	1108	368	1476
2011	1176	396	1572
2012	1185	404	1589

Tableau F11. Age des greffons hépatiques prélevés sur donneurs décédés et greffés en France en 2012 selon l'âge du receveur au moment de la greffe

Age du donneur	Age du receveur					Total
	0-17 ans	18-29 ans	30-59 ans	60-64 ans	65 ans et plus	
0-17 ans	31	0	13	6	3	53
18-29 ans	30	8	73	19	11	141
30-59 ans	19	32	261	104	51	467
60-64 ans	0	8	63	31	15	117
65 ans et plus	0	8	229	84	41	362
Total	80	56	639	244	121	1140

Attribution des greffons et priorités

Avec 163 demandes acceptées, le nombre de demandes de Super Urgence (SU) pour les receveurs adultes et pédiatriques accordées par le collège d'experts a augmenté de 16,7% entre 2011 et 2012 mais reste comparable aux valeurs observées en 2010. Si on le rapporte au nombre total de candidats inscrits dans l'année, le pourcentage de malades dont la demande de SU a été accordée s'élève respectivement à 4,2% des inscrits adultes et à 31,2% des receveurs de moins de 18 ans. Sur l'ensemble des candidats, ce pourcentage baisse régulièrement depuis 5 ans (10,1% en 2006, 7,2% en 2007, 6,3% en 2010 et 5,8% en 2012) dans un contexte de croissance de la liste d'attente adulte. La hausse des demandes accordées de SU observée en 2012 ne concerne que les receveurs pédiatriques (de 33 demandes accordées en 2011 à 48 en 2012). Le taux de refus des demandes adressées au collège d'experts se maintient à 7% depuis 3 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.

Cette diminution sensible entre 2006 et 2011 du recours à la SU est liée d'une part à une relative stabilité de l'incidence des défaillances hépatiques aiguës (une centaine par an) et d'autre part à une baisse des demandes pour retransplantation précoce après non fonction primaire (de 35% en 2006 à 28,1% des demandes en 2011), interprétée comme un moindre recours à des donneurs dits à critères élargis pour les malades en grande défaillance hépatique. En effet, leur accès à la greffe est désormais compatible avec les délais très courts imposés par la gravité de leur état de santé grâce à la mise en place du score foie en mars 2007. En 2012, on observe, pour la première fois depuis la mise en place du score Foie, une hausse de 31% du nombre de SU pour retransplantation, soit 33% des demandes de SU contre 28,1% en 2011. Ce chiffre s'observe effectivement en contexte d'augmentation d'une part de l'âge des donneurs prélevés et d'autre part du nombre de nouveaux inscrits en défaillance hépatique sévère (score MELD élevé) et des difficultés rencontrées par les équipes pour greffer dans un délai rapide ces patients plus nombreux, sans augmentation du nombre de donneurs dits optimaux.

Les malades faisant l'objet d'une demande de SU sont plus jeunes (79% ont moins de 56 ans et 31% moins de 18 ans) et plus souvent des femmes (10% du total des inscrits de sexe féminin versus 4% du total des inscrits de sexe masculin) que chez l'ensemble des inscrits. Pour 43,5% des greffes réalisées via la priorité super-urgence, les malades n'ont pas été greffés en isogroupe sanguin.

En 2012, parmi les 154 malades pour lesquels une SU a été accordée, 120 ont pu être greffés et 21 malades (13,6 %) sont décédés en attente ou sont sortis de liste pour aggravation. Enfin 13 sont sortis de liste pour amélioration.

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 accordés par la composante experts a été abaissé de 1 000 à 800 points en février 2010 puis de 800 à 650 points pour les patients relevant de l'exception « ascite réfractaire » depuis mai 2011 et pour les patients relevant de l'exception « encéphalopathie chronique » depuis septembre 2012. La composante experts, en place depuis juillet 2007, a été accordée à 200 malades en 2012¹ (contre 284 en 2011 et 251 en 2010). Après une augmentation de 36% en 2010 et de 15% en 2011 du nombre de demandes, l'année 2012 est marquée par une baisse de 7% du nombre de demandes. Alors que les composantes experts font l'objet de recommandations détaillées émanant des sociétés savantes concernées, le taux de refus des demandes se maintient autour de 18% depuis 2009, sous réserve de connaître les conclusions définitives des demandes adressées fin 2012¹ et au prix de demandes itératives pour le même malade. Rapporté au nombre total de candidats adultes en attente pour la période, le taux de demandes acceptées diminue depuis 2 ans et est repassé en dessous de 10%. Les malades bénéficiant d'une composante expert sont plus âgés (10,5% ont 66 ans ou plus versus 5,6% du total des inscrits), plus souvent en attente d'une retransplantation (15,5%) et plus souvent des femmes (9% du total des inscrits de sexe féminin versus 7% du total des inscrits de sexe masculin) que l'ensemble des inscrits. La surreprésentation des malades de groupe O (50,5% vs 42,8 % du total des inscrits) relevée en 2010, n'est pas observée ces 2 dernières années. L'octroi d'une dérogation de groupe est devenu exceptionnel avec aucune dérogation en groupe compatible parmi les demandes de composantes acceptées en 2012 (contre plus de 20% avant 2010).

¹ Chiffre provisoire sous réserve de demandes déposées avant le 31 décembre et faisant l'objet d'une nouvelle demande après contestation par l'équipe de la réponse des experts.

Parmi les 200 malades pour lesquels une demande de composante experts a été accordée en 2012, 180 (90%) ont pu être greffés contre 242 des 284 (85%) demandes acceptées en 2011. Il s'agit bien d'une baisse du nombre de greffes hépatiques réalisées via les composantes experts en 2011, confortée en 2012. Seules 5 composantes experts concernaient des enfants. Les 180 greffes réalisées via la composante experts représentent 60% des attributions prioritaires en 2012 contre 69,1% en 2011. Le taux d'accès à la greffe dépasse 90% à un an pour les malades bénéficiant d'une composante experts contre respectivement près de 60% et 70% pour les malades greffés via le Score Foie hors composante experts pour les indications « cirrhose isolée » et « CHC ».

En conséquence, pour l'année 2012, 26,3% (301 sur 1141) des greffons prélevés sur sujets décédés en mort encéphalique ont été attribués de manière prioritaire contre 31% en 2011, malgré la suppression de la priorité urgence régionale en 2009, avec une inflexion depuis 2011 du nombre d'attribution prioritaire liée à la composante expert (- 25,6% en 1 an).

Les greffes hépatiques attribuées par le biais des greffes multiples concernent les malades en attente d'une greffe combinée comprenant un greffon hépatique et un greffon thoracique. Dans ce cas, le greffon hépatique suit le greffon thoracique attribué selon les règles de répartition du greffon thoracique via la priorité régionale spécifique.

Le greffon « Hors score » correspond à une attribution équipe, soit dans le cadre d'une greffe donneur vivant domino (8 en 2012), soit dans le cadre d'un partage hépatique (51 foies partagés greffés chez un adulte ont été attribué en hors tour), soit en cas de refus pour « mauvais greffon » de 5 équipes consécutives dans l'ordre de la liste d'aide au choix (72 en 2012).

Tableau F12. Evolution des modalités d'attribution pour les greffes hépatiques réalisées à partir de donneurs décédés

	2009		2010		2011		2012	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Split	5	0,5	21	2,0	45	4,0	51	4,5
Hors tour*	48	4,7	41	3,8	79	7,0	72	6,3
Local	351	34,3	366	34,3	60	5,3	0	0,0
Greffes multiples**	15	1,5	6	0,6	14	1,2	10	0,9
Priorité pédiatrique	34	3,3	44	4,1	43	3,8	34	3,0
Protocole DDAC	0	0,0	3	0,3	4	0,4	3	0,3
Score National	464	45,4	463	43,4	774	68,4	853	74,6
Super Urgence	106	10,4	123	11,5	112	9,9	121	10,6
Total	1023	100,0	1067	100,0	1131	100,0	1144	100,0

*Hors tour : greffe hépatique en attribution équipe après refus de 5 équipes consécutives pour motif « mauvais greffon »

**Greffes multiples: greffe combinée cœur-foie ou poumon-foie attribuée selon les règles de répartition du greffon thoracique

Tableau F13. Evolution des demandes de priorité (2007-2012)

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	125	123	86%	23%
	2009	224	204	182	176	81%	21%
	2010	305	290	254	251	83%	16%
	2011	351	334	287	284	82%	4%
	2012	325	307	201	200	62%	0%
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%
	2011	150	142	139	134	93%	46%
	2012	175	160	163	154	93%	44%
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 F13 présente les demandes de priorités acceptées selon l'année de demande de 2007 à 2012. Le tableau F14 décrit les caractéristiques des malades dont les demandes de priorité ont été acceptées en 2012 tandis que le Tableau F15 présente le devenir de ces malades selon l'année de la demande de la priorité. Les chiffres totaux sont différents de ceux présentés dans le Tableau F16 (tous les malades en attente), qui présente le devenir des malades selon l'année de sortie de liste, que la priorité soit encore active ou non au moment de la sortie de liste. 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 et l'année de demande (calendaire) ne correspond pas forcément à l'année de sortie.

Tableau F14. Caractéristiques des malades dont la demande de priorité a été acceptée en 2012 selon le type de priorité

	Super-urgence		Composante experts	
	N	%	N	%
Age de sortie				
0-17 ans	48	31,2	4	2,0
18-45 ans	48	31,2	40	20,0
46-55 ans	26	16,9	69	34,5
56-65 ans	27	17,5	66	33,0
>65 ans	5	3,2	21	10,5
Sexe du receveur				
Féminin	73	47,4	66	33,0
Masculin	81	52,6	134	67,0
Groupe sanguin du receveur				
A	58	37,7	89	44,5
AB	7	4,5	10	5,0
B	17	11,0	22	11,0
O	72	46,8	79	39,5
Retransplantation				
Non	103	66,9	169	84,5
Oui	51	33,1	31	15,5
Greffes isogroupes				
Non	67	43,5	22	11,0
Oui	87	56,5	178	89,0
Total	154	100,0	200	100,0

Tableau F15. 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	Greffe		
2011	Adulte	Dérogation de groupe	0	1	0	3	0	20	24	
		Super-urgence	1	12	0	9	0	79	101	
		Composante experts	16	3	0	22	1	229	271	
	Enfant < 18	Dérogation de groupe	0	0	1	0	0	3	4	
		Super-urgence	1	1	0	2	0	29	33	
		Composante experts	0	0	0	0	0	13	13	
	Total		18	17	1	36	1	373	446	
	2012	Adulte	Dérogation de groupe	0	0	0	4	0	20	24
			Super-urgence	2	12	0	16	0	76	106
Composante experts			7	1	0	12	0	175	195	
Enfant < 18		Dérogation de groupe	0	0	0	0	0	2	2	
		Super-urgence	1	1	0	2	0	44	48	
		Composante experts	0	0	0	0	0	5	5	
Total		10	14	0	34	0	322	380		

Tableau F16. Devenir des malades selon la dernière priorité active par année de sortie* de la liste d'attente (2009-2012)

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	%	
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	14	10,3	5	3,7	0	NA	117	86,0	136
	Décision personnelle du malade	0	NA	0	NA	0	NA	14	100,0	14
	Greffé à l'étranger	0	NA	0	NA	0	NA	1	100,0	1
	Grefe	108	10,3	154	14,7	3	0,3	782	74,7	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	12	7,1	13	7,6	0	NA	145	85,3	170
	Décision personnelle du malade	0	NA	0	NA	0	NA	15	100,0	15
	Grefe	121	11,1	175	16,0	0	NA	796	72,9	1092
	Greffé à l'étranger	0	NA	0	NA	0	NA	1	100,0	1
2011	Sortie de liste pour aggravation hors maladie initiale	1	4,3	4	17,4	0	NA	18	78,3	23
	Sortie de liste pour aggravation de la maladie initiale	1	1,2	6	7,3	0	NA	75	91,5	82
	Sortie de liste pour amélioration	7	7,2	4	4,1	0	NA	86	88,7	97
	Annulation	0	NA	0	NA	0	NA	1	100,0	1
	Décès en liste d'attente	8	5,9	13	9,6	0	NA	115	84,6	136
	Décision personnelle du malade	0	NA	1	5,6	0	NA	17	94,4	18
	Greffé à l'étranger	0	NA	0	NA	0	NA	1	100,0	1
	Grefe	110	9,5	233	20,0	0	NA	821	70,5	1164
2012	Sortie de liste pour aggravation hors maladie initiale	1	3,8	3	11,5	0	NA	22	84,6	26
	Sortie de liste pour aggravation de la maladie initiale	2	2,4	6	7,1	0	NA	76	90,5	84
	Sortie de liste pour amélioration	5	5,8	3	3,5	0	NA	78	90,7	86
	Décès en liste d'attente	18	9,9	15	8,2	0	NA	149	81,9	182
	Décision personnelle du malade	0	NA	1	5,3	0	NA	18	94,7	19
	Grefe	112	9,6	196	16,9	0	NA	853	73,5	1161

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

Activité de greffe hépatique

En 2012, 1 161 greffes hépatiques ont été réalisées contre 1 092 en 2010 et 1164 en 2011 (+11% en 3 ans), portant le taux de greffe à 17,7 pmh. Neuf 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 (contre 19 en 2011) et 107 à partir d'un foie partagé prélevé sur donneur décédé, se déclinant en 54 greffes d'hémi-greffons droits et 53 greffes d'hémi-greffons gauches dont 51 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 l'hémigreffon gauche des greffons de donneurs adultes âgés de 18 à 30 ans, ne s'est pas poursuivie ensuite avec en moyenne entre 40 et 45 greffons faisant l'objet d'un partage hépatique depuis 3 ans. A noter, qu'un hémigreffon gauche prélevé n'a pas été greffé en 2012.

Vingt-deux équipes ont réalisé des greffes en 2012, dont 3 avec une orientation pédiatrique exclusive et 13 avec une orientation adulte exclusive. L'équipe de Caen a fermé faute de moyens chirurgicaux suffisants. Trois équipes parmi les 19 équipes à orientation adulte ont réalisé moins de 25 greffes en 2012. Quatre équipes ont réalisé 9 greffes à partir de donneurs vivants en 2012 (contre 17 en 2010), qui ont bénéficié à 4 receveurs pédiatriques. Entre 2009 et 2011, 11 receveurs adultes ont reçu des foies gauches mais aucun en 2012. Dans le cas des greffes réalisées à partir de donneur vivant, les donneurs sont dans 4 cas un ascendant direct (père, mère), dans 3 cas un descendant direct (fils, fille) et dans 2 cas un collatéral direct.

En 2012, 3 greffes hépatiques ont été réalisées à partir d'un prélèvement sur donneur décédé après arrêt cardiaque, sur les sites de La Pitié Salpêtrière et Beaujon, dont 1 avec succès, portant à 11 le nombre total de greffe dans le cadre de ce programme ouvert au prélèvement et à la greffe hépatique depuis janvier 2010.

L'évolution du nombre de greffes hépatiques combinées est relativement stable ces 6 dernières années et oscille entre 50 et 65 greffes par an. La combinaison principale concerne les greffes foie-rein (41 des 54 greffes combinées) et s'avère comparable à l'activité observée en 2010 et 2011. 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 poumon-foie font l'objet d'une priorité à l'échelon régional pour l'attribution du greffon cardiaque ou pulmonaire et l'année 2012 se distingue par 6 greffes foie-cœur et 4 greffes poumon-foie.

Tableau F17. 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
2011	1164
2012	1161

Tableau F18. Evolution du nombre de greffés hépatiques selon l'indication et incidence par million d'habitants (pmh)

Indication	2007			2008			2009			2010			2011			2012		
	N	%	pmh															
Cirrhose alcoolique																		
Cirrhose alcoolique	258	24,3	4,1	234	23,1	3,7	271	25,9	4,2	261	23,9	4,0	305	26,2	4,7	317	27,3	4,8
Cirrhose post-hépatite (B, C ou D)																		
Cirrhose post-hépatite C	125	11,8	2,0	126	12,5	2,0	121	11,6	1,9	112	10,3	1,7	105	9,0	1,6	105	9,0	1,6
Cirrhose post-hépatite B ou B+D	43	4,1	0,7	31	3,1	0,5	23	2,2	0,4	28	2,6	0,4	28	2,4	0,4	24	2,1	0,4
Tumeur hépatique																		
Carcinome hépatocellulaire	230	21,7	3,6	238	23,5	3,7	256	24,5	4,0	268	24,5	4,1	281	24,1	4,3	276	23,8	4,2
Autre tumeur maligne	13	1,2	0,2	20	2,0	0,3	20	1,9	0,3	22	2,0	0,3	18	1,5	0,3	20	1,7	0,3
Autre tumeur bénigne	6	0,6	0,1	0	0,0	0	1	0,1	0,0	2	0,2	0,0	2	0,2	0,0	3	0,3	0,0
Défaillance hépatique aiguë																		
Hépatite fulminante	38	3,6	0,6	47	4,6	0,7	33	3,2	0,5	52	4,8	0,8	32	2,7	0,5	35	3,0	0,5
Autre insuffisance hépatite aiguë	6	0,6	0,1	7	0,7	0,1	9	0,9	0,1	10	0,9	0,2	14	1,2	0,2	9	0,8	0,1
Pathologie biliaire																		
Cirrhose d'origine biliaire	34	3,2	0,5	25	2,5	0,4	28	2,7	0,4	34	3,1	0,5	21	1,8	0,3	31	2,7	0,5
Atrésie des voies biliaires	35	3,3	0,6	30	3,0	0,5	31	3,0	0,5	35	3,2	0,5	36	3,1	0,6	32	2,8	0,5
Cholangite sclérosante	17	1,6	0,3	19	1,9	0,3	18	1,7	0,3	22	2,0	0,3	29	2,5	0,4	24	2,1	0,4
Maladie congénitale des voies biliaires	4	0,4	0,1	1	0,1	0,0	5	0,5	0,1	2	0,2	0,0	1	0,1	0,0	4	0,3	0,1
Autre cause																		
Pathologie métabolique	55	5,2	0,9	41	4,1	0,6	45	4,3	0,7	24	2,2	0,4	51	4,4	0,8	44	3,8	0,7
Cirrhose auto-immune	16	1,5	0,3	11	1,1	0,2	15	1,4	0,2	15	1,4	0,2	25	2,1	0,4	18	1,6	0,3
Autre cause de cirrhose	36	3,4	0,6	29	2,9	0,5	32	3,1	0,5	48	4,4	0,7	41	3,5	0,6	44	3,8	0,7
Autre pathologie	48	4,5	0,8	59	5,8	0,9	40	3,8	0,6	48	4,4	0,7	66	5,7	1,0	49	4,2	0,7
Retransplantation électorale ou non																		
Retransplantation en urgence	23	2,2	0,4	27	2,7	0,4	27	2,6	0,4	37	3,4	0,6	32	2,7	0,5	39	3,4	0,6
Retransplantation électorale	74	7,0	1,2	66	6,5	1,0	72	6,9	1,1	72	6,6	1,1	77	6,6	1,2	87	7,5	1,3
Total	1061	100,0	16,8	1011	100,0	15,9	1047	100,0	16,4	1092	100,0	16,9	1164	100,0	17,9	1161	100,0	17,7

Tableau F19. 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		
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
	2011	Receveur adulte	Domino	0	0	19	19
Décédé			47	10	996	1053	
Vivant			3	4	0	7	
Total			50	14	1015	1079	
Receveur enfant		Décédé	0	34	44	78	
		Vivant	0	7	0	7	
		Total	0	41	44	85	
Total			50	55	1059	1164	
2012		Receveur adulte	Domino	0	0	8	8
	Décédé		52	4	1006	1062	
	Vivant		5	0	0	5	
	Total		57	4	1014	1075	
	Receveur enfant	Décédé	2	49	31	82	
		Vivant	1	3	0	4	
		Total	3	52	31	86	
	Total			60	56	1045	1161

Tableau F20. Nombre de greffes hépatiques effectuées par équipe en 2012

Equipe de greffe	Total greffe 2012	Donneur vivant hors domino	Donneur vivant domino	Foie partagé donneur décédé	Taux de croissance 2011-2012 (%)
Besançon (A)	26	0	0	0	18,2
Bordeaux (A+P)	47	0	0	0	42,4
Caen (A)	13	0	0	0	-60,6
Clermont-Ferrand (A+P)	19	0	0	0	35,7
Clichy Beaujon (AP-HP) (A)	103	0	0	9	-6,4
Créteil Henri Mondor (AP-HP) (A)	84	0	1	10	21,7
Grenoble (A)	51	0	1	1	34,2
Le Kremlin Bicêtre (AP-HP) (P)	39	2	0	25	5,4
Lille (A+P)	48	0	0	0	4,3
Lyon (HCL) (A+P)	71	0	0	6	1,4
Marseille Conception (APM) (A)	54	0	2	6	12,5
Marseille Timone enfants (APM) (P)	6	0	0	5	-45,5
Montpellier (A)	69	0	0	0	6,2
Nice (A)	20	0	0	0	-4,8
Paris Necker-Enfants Malades (AP-HP) (P)	22	1	0	16	29,4
Paris Pitié-Salpêtrière (AP-HP) (A)	55	0	0	3	-15,4
Paris Saint-Antoine (AP-HP) (A)	64	2	0	12	-8,6
Rennes (A+P)	105	0	1	5	-2,8
Strasbourg (A+P)	61	0	0	0	-3,2
Toulouse (A)	28	0	1	0	-26,3
Tours (A)	61	0	0	0	24,5
Villejuif Paul Brousse (AP-HP) (A)	115	4	2	9	-16,1
Total	1161	9	8	107	-0,3

Tableau F21. Nombre de greffes hépatiques par équipe et par année

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Besançon (A)	20	19	21	21	22	26
Bordeaux (A+P)	45	25	26	41	33	47
Caen (A)	30	44	35	37	33	13
Clermont-Ferrand (A+P)	6	12	14	16	14	19
Clichy Beaujon (AP-HP) (A)	106	107	120	118	110	103
Créteil Henri Mondor (AP-HP) (A)	49	56	64	58	69	84
Grenoble (A)	32	29	31	38	38	51
Le Kremlin Bicêtre (AP-HP) (P)	44	50	39	35	37	39
Lille (A+P)	42	48	44	41	46	48
Limoges (A)	8	4	0	0	0	0
Lyon (HCL) (A+P)*	95	90	86	75	70	71
Marseille Conception (APM) (A)	36	30	37	47	48	54
Marseille Timone enfants (APM) (P)	6	4	7	5	11	6
Montpellier (A)	58	42	60	48	65	69
Nice (A)	20	19	26	20	21	20
Paris Necker-Enfants Malades (AP-HP) (P)	6	4	5	17	17	22
Paris Pitié-Salpêtrière (AP-HP) (A)	25	36	51	72	65	55
Paris Saint-Antoine (AP-HP) (A)	82	68	66	72	70	64
Rennes (A+P)	97	88	80	103	108	105
Strasbourg (A+P)	72	64	78	58	63	61
Toulouse (A)	44	42	41	36	38	28
Tours (A)	0	0	0	0	49	61
Villejuif Paul Brousse (AP-HP) (A)	138	130	116	134	137	115
Total	1061	1011	1047	1092	1164	1161

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

Tableau F22. Evolution du nombre de greffes hépatiques combinées

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Cœur-Foie	1	3	4	4	7	6
Cœur/Poumons-Foie	1	1	0	0	0	0
Foie-Intestin	0	3	1	4	4	1
Foie-Intestin-Pancréas*	4	1	2	0	0	1
Foie-Intestin-Rein	0	0	0	0	1	1
Foie-Pancréas	1	2	1	0	0	0
Foie-Rein	48	50	38	40	48	41
Poumon-Foie	0	3	3	3	5	4

* bloc multiviscéral

Greffe hépatique à partir de donneur vivant

Tableau F23. 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	9
2005	30	19
2006	15	21
2007	9	9
2008	5	5
2009	3	9
2010*	3	16
2011	3	11
2012	6	3

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

Tableau F24. Evolution du lien de parenté avec le donneur et de l'âge du receveur pour les greffes avec donneur vivant

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Lien de parenté						
Donneur ascendant direct (père, mère)	9	5	7	10	8	4
Donneur collatéral direct (frère, sœur)	4	3	1	2	3	2
Donneur conjoint	1	1	2	2	2	0
Donneur collatéral indirect (cousin germain, oncle, tante)	0	0	1	0	0	0
Donneur conjoint vie commune supérieure à 2 ans	1	0	0	0	0	0
Donneur descendant direct (fils, fille)	3	1	1	3	1	3
Age du receveur						
Receveur adulte	9	6	5	8	7	5
Receveur enfant	9	4	7	9	7	4
Total	18	10	12	17	14	9

Survie post greffe

Globalement, la survie du receveur après une greffe hépatique réalisée entre 1993 et 2011 est de 93% à un mois, 84,1% à un an, de 72,5% 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 jusqu'en 2004 des résultats selon les cohortes de malades greffés ($p < 0,001$) avec un taux de survie à 1 mois et à un an significativement meilleur pour la cohorte 2000-2004 par rapport à celle de 1995-1999 et comparable entre les cohortes 2000-2004, 2005-2007 et 2008-2011. Elle montre aussi une différence significative dans les résultats selon l'indication, l'âge du receveur, l'âge du donneur et le degré d'urgence (tous les $p < 0,001$). 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. L'analyse de l'impact du score sur les résultats de la greffe, réalisée en 2010 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 cirrhose isolée MELD inférieur à 16 et les malades CHC TNM1 MELD inférieur à 16. Le bénéfice à la greffe à deux ans est significatif pour les patients avec cirrhose isolée MELD supérieur à 16 et les patients avec un CHC hors TNM1 MELD bas, et il augmente avec la sévérité du TNM et du MELD.

Tableau F25. Répartition des malades déclarés vivants, en fonction du délai écoulé depuis les dernières nouvelles : état de la base au 31 décembre 2012 des malades ayant eu une greffe hépatique entre 1993 et 2011

	Nombre total de dossiers	Ancienneté des dernières nouvelles (en % de dossiers)		
		0-1 an (%)	1-2 ans (%)	> 2 ans* (%)
Besançon (A)	217	80,2	18,9	0,9
Bordeaux (A+P)	273	75,8	20,5	3,7
Caen (A)	289	92,0	8,0	0,0
Clermont-Ferrand (A+P)	97	56,7	41,2	2,1
Clichy Beaujon (AP-HP) (A)	700	13,6	85,6	0,9
Créteil Henri Mondor (AP-HP) (A)	512	93,4	3,5	3,1
Grenoble (A)	213	97,7	1,9	0,5
Le Kremlin Bicêtre (AP-HP) (P)	425	54,8	43,3	1,9
Lille (A+P)	374	50,5	49,2	0,3
Limoges (A)	23	82,6	17,4	0,0
Lyon (HCL) (A+P)***	1042	86,1	11,6	2,3
Marseille Conception (APM) (A)	322	98,1	1,9	0,0
Marseille Timone enfants (APM) (P)	49	95,9	4,1	0,0
Montpellier (A)	465	48,2	51,8	0,0
Nancy FA	15	86,7	13,3	0,0
Nice (A)	210	76,2	23,8	0,0
Paris Necker-Enfants Malades (AP-HP) (P)	98	62,2	34,7	3,1
Paris Pitié-Salpêtrière (AP-HP) (A)	297	85,5	13,8	0,7
Paris Saint-Antoine (AP-HP) (A)	562	81,3	9,3	9,4
Rennes (A+P)	781	96,9	3,1	0,0
Strasbourg (A+P)	618	100,0	0,0	0,0
Toulouse (A)	332	99,7	0,3	0,0
Tours (A)	95	88,4	11,6	0,0
Villejuif Paul Brousse (AP-HP) (A)	1239	65,3	8,6	26,1
Total	9248	75,2	20,0	4,9

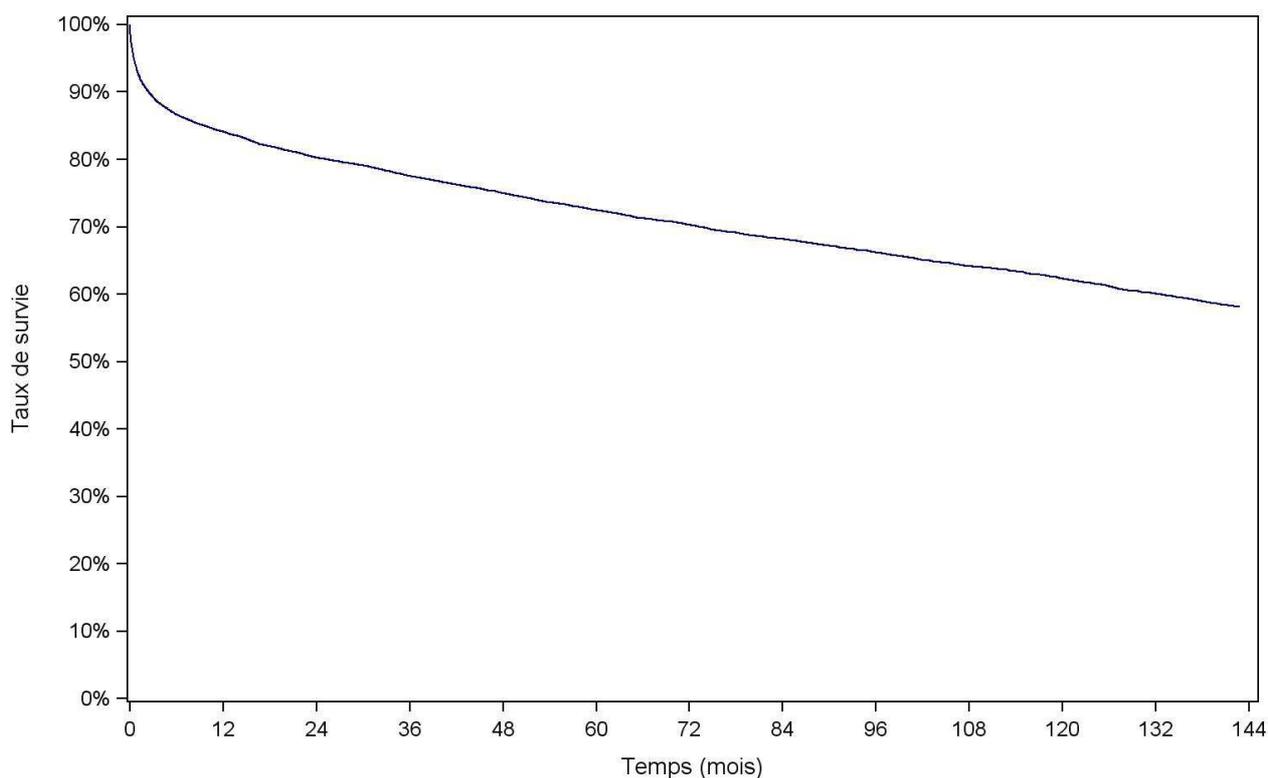
* pourcentage de dossiers dont les dernières nouvelles datent de plus de 2 ans ou sont manquantes (suivi datant de plus de 2 ans)

** 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 concerne 4,9% des dossiers en 2012 et est inférieur à 5% depuis deux ans. Ce pourcentage est cependant extrêmement variable d'une équipe à l'autre.

Figure F3. Survie globale du receveur après greffe hépatique (1993-2011)



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)
1993-2011	14766	93,0% [92,5% - 93,4%]	84,1% [83,5% - 84,7%]	72,5% [71,7% - 73,2%]	62,3% [61,3% - 63,2%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		13517	11869	7210	3290	964	

[] : Intervalle de confiance

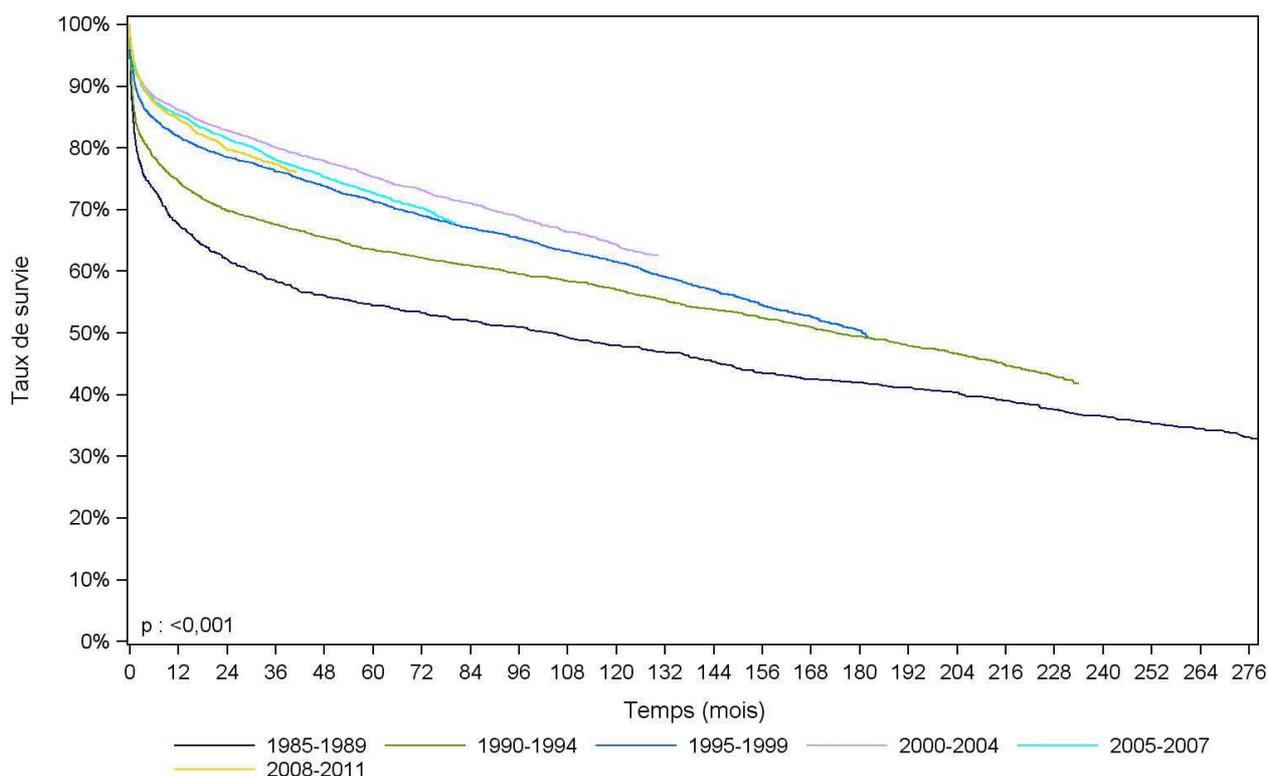
NO : non observable

* : 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 présentés 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 2009-2011 dont les malades greffés en 2011 ont seulement 1 an de suivi dans Cristal).

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



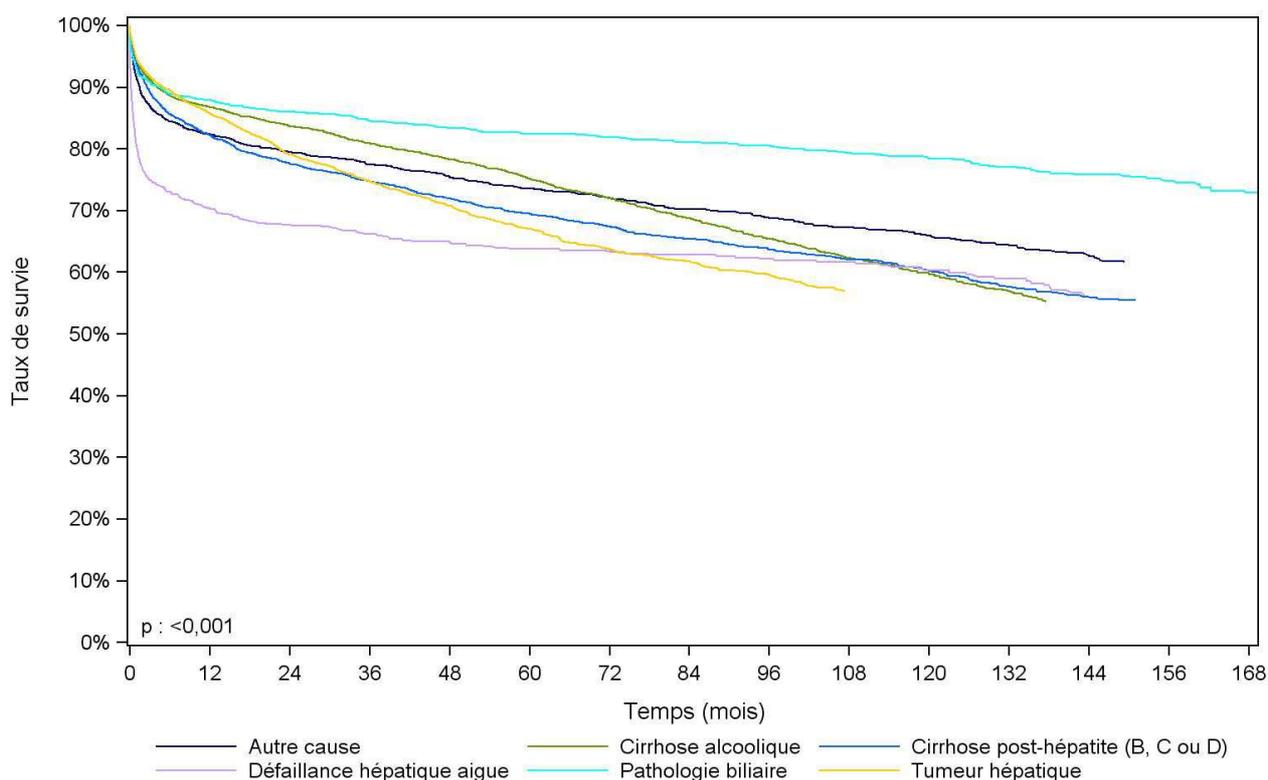
Période de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
1985-1989	1278	83,6% [81,5% - 85,5%]	67,6% [65,0% - 70,1%]	54,5% [51,7% - 57,2%]	48,0% [45,2% - 50,8%]	42,0% [39,2% - 44,7%]	104,1 [77,6 - 127,6]
nombre de sujets à risque*		1059	853	687	599	493	
1990-1994	2955	86,6% [85,3% - 87,8%]	74,6% [73,0% - 76,2%]	63,5% [61,7% - 65,2%]	57,0% [55,2% - 58,8%]	49,4% [47,5% - 51,3%]	174,3 [161,2 - 190,3]
nombre de sujets à risque*		2533	2178	1842	1545	1124	
1995-1999	3031	91,4% [90,4% - 92,4%]	81,9% [80,5% - 83,3%]	71,4% [69,7% - 73,0%]	61,5% [59,7% - 63,2%]	50,4% [48,4% - 52,3%]	180,9 [170,9 - 196,4]
nombre de sujets à risque*		2767	2476	2129	1689	519	
2000-2004	3847	93,9% [93,1% - 94,6%]	86,2% [85,0% - 87,2%]	75,3% [73,9% - 76,7%]	64,3% [62,6% - 65,9%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		3608	3306	2811	971	0	
2005-2007	2833	93,5% [92,5% - 94,4%]	85,4% [84,0% - 86,6%]	72,7% [71,0% - 74,3%]	NO	NO	NO
nombre de sujets à risque*		2648	2414	1517	0	0	
2008-2011	3906	94,3% [93,5% - 95,0%]	84,7% [83,5% - 85,8%]	NO	NO	NO	NO
nombre de sujets à risque*		3484	2784	0	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

Figure F5. Survie du receveur après greffe hépatique selon la pathologie à la première inscription (1993-2011)



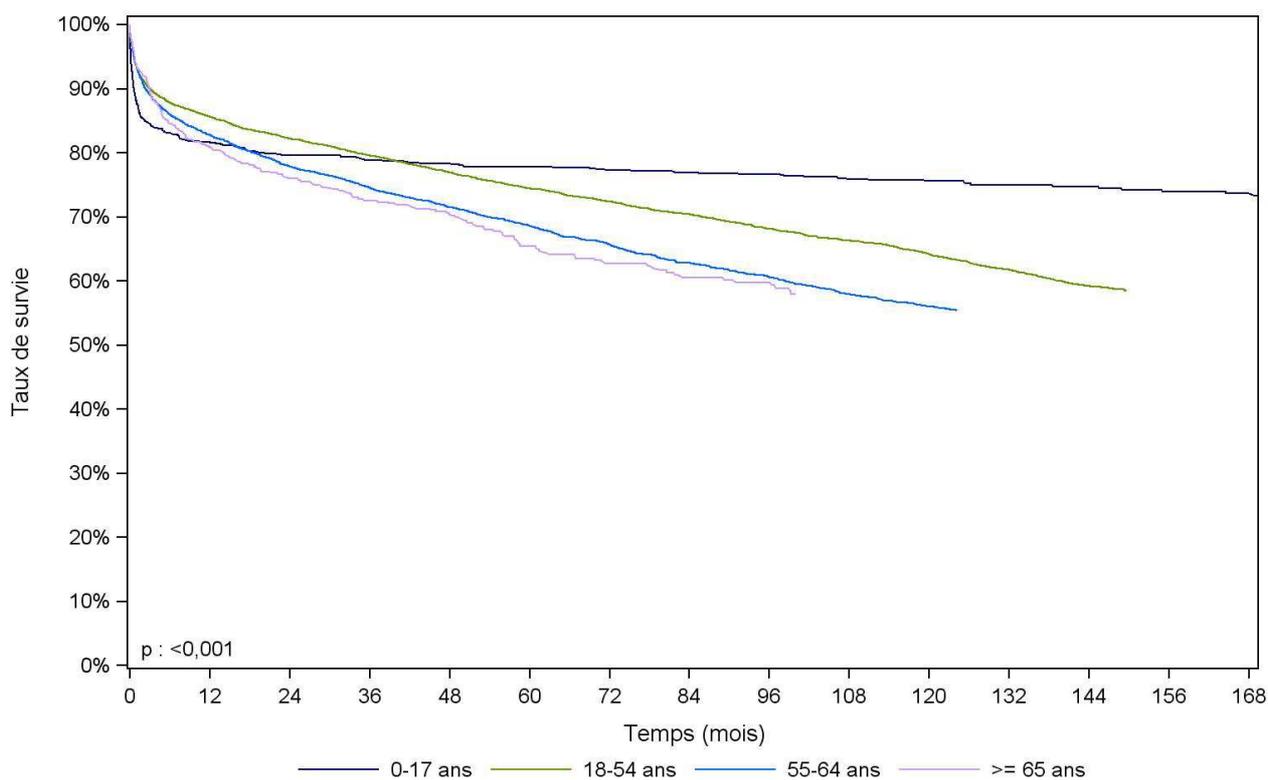
Maladie initiale	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
Autre cause	2353	91,6% [90,4% - 92,7%]	82,4% [80,7% - 83,9%]	73,6% [71,7% - 75,4%]	65,9% [63,6% - 68,1%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		2116	1835	1166	565	195	
Cirrhose alcoolique	4187	94,6% [93,8% - 95,2%]	86,8% [85,7% - 87,8%]	75,2% [73,7% - 76,5%]	59,7% [57,8% - 61,5%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		3900	3481	2194	886	221	
Cirrhose post-hépatite (B, C ou D)	2915	94,1% [93,2% - 94,9%]	82,3% [80,9% - 83,7%]	69,5% [67,7% - 71,2%]	60,3% [58,2% - 62,3%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		2718	2339	1522	753	206	
Défaillance hépatique aiguë	907	80,4% [77,6% - 82,8%]	70,4% [67,2% - 73,2%]	63,8% [60,4% - 66,9%]	60,3% [56,6% - 63,7%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		713	598	387	200	82	
Pathologie biliaire	1585	92,8% [91,4% - 93,9%]	87,9% [86,2% - 89,4%]	82,5% [80,4% - 84,3%]	78,5% [76,1% - 80,6%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		1446	1340	951	552	188	
Tumeur hépatique	2819	94,7% [93,8% - 95,5%]	85,8% [84,4% - 87,0%]	67,0% [65,0% - 68,9%]	NO	NO	NO
nombre de sujets à risque*		2624	2276	990	334	72	

[] : 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 (1993-2011)



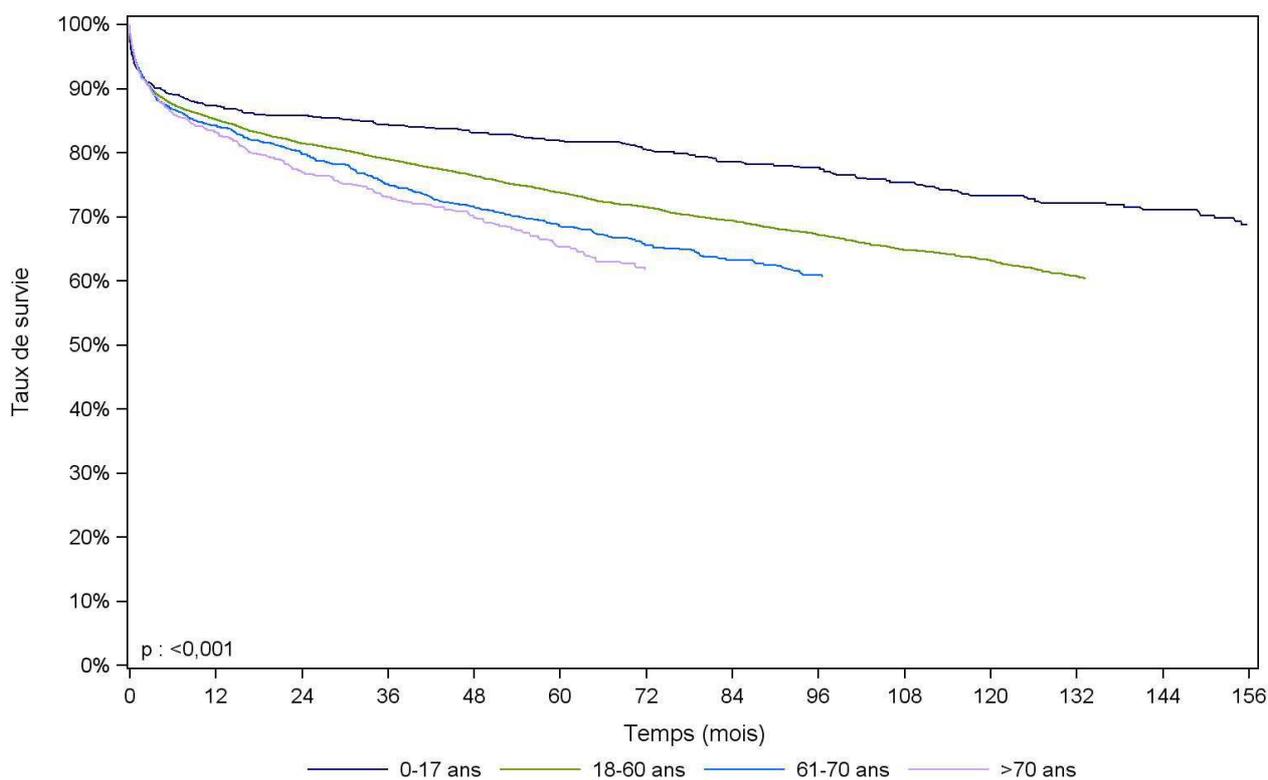
Classe d'âge (ans)	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
0-17 ans	1286	87,9% [86,0% - 89,6%]	81,6% [79,3% - 83,6%]	77,9% [75,4% - 80,1%]	75,6% [72,9% - 78,0%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		1102	998	717	426	163	
18-54 ans	7930	93,4% [92,8% - 93,9%]	85,7% [84,9% - 86,4%]	74,4% [73,4% - 75,4%]	64,1% [62,8% - 65,4%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		7299	6520	4186	1995	604	
55-64 ans	4749	93,5% [92,8% - 94,2%]	82,8% [81,7% - 83,8%]	68,6% [67,1% - 70,0%]	56,0% [54,2% - 57,8%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		4381	3751	2061	782	185	
>= 65 ans	801	93,5% [91,6% - 95,0%]	80,9% [77,9% - 83,4%]	65,5% [61,5% - 69,1%]	NO	NO	NO
nombre de sujets à risque*		735	600	246	87	12	

[] : 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 selon l'âge du donneur (1993-2011)



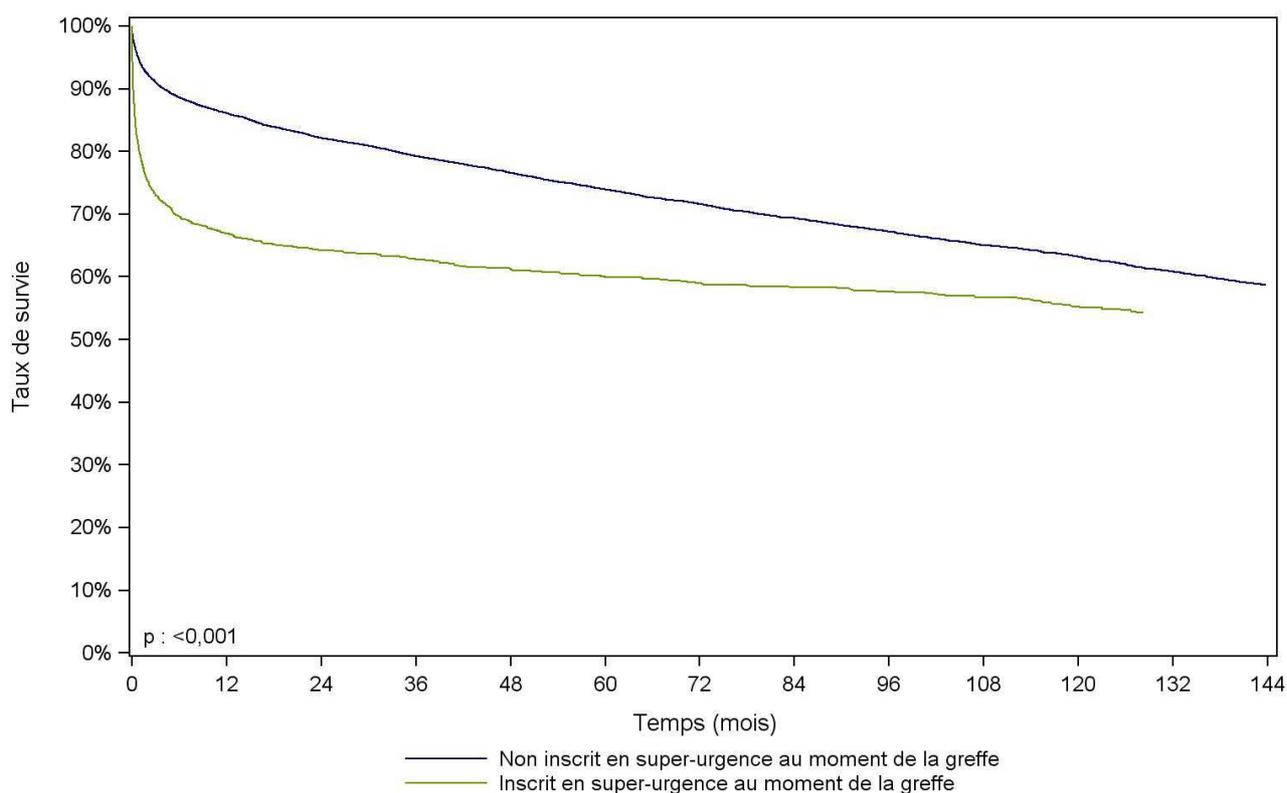
Classe donneur(ans)	d'âge	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
0-17 ans		909	93,2% [91,3% - 94,6%]	87,3% [84,9% - 89,3%]	81,8% [79,1% - 84,3%]	73,3% [69,8% - 76,5%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*			828	751	540	282	50	
18-60 ans		9361	93,6% [93,0% - 94,0%]	85,2% [84,4% - 85,9%]	73,7% [72,8% - 74,7%]	63,2% [61,9% - 64,3%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*			8655	7673	4716	1925	254	
61-70 ans		1622	93,8% [92,4% - 94,8%]	84,3% [82,4% - 86,0%]	68,5% [65,9% - 71,0%]	NO	NO	NO
nombre de sujets à risque*			1482	1283	562	145	12	
>70 ans		1141	93,6% [92,0% - 94,9%]	83,2% [80,9% - 85,3%]	65,3% [61,7% - 68,6%]	NO	NO	NO
nombre de sujets à risque*			1025	833	260	12	0	

[] : 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 greffe hépatique selon l'inscription ou non en super-urgence (1993-2011)



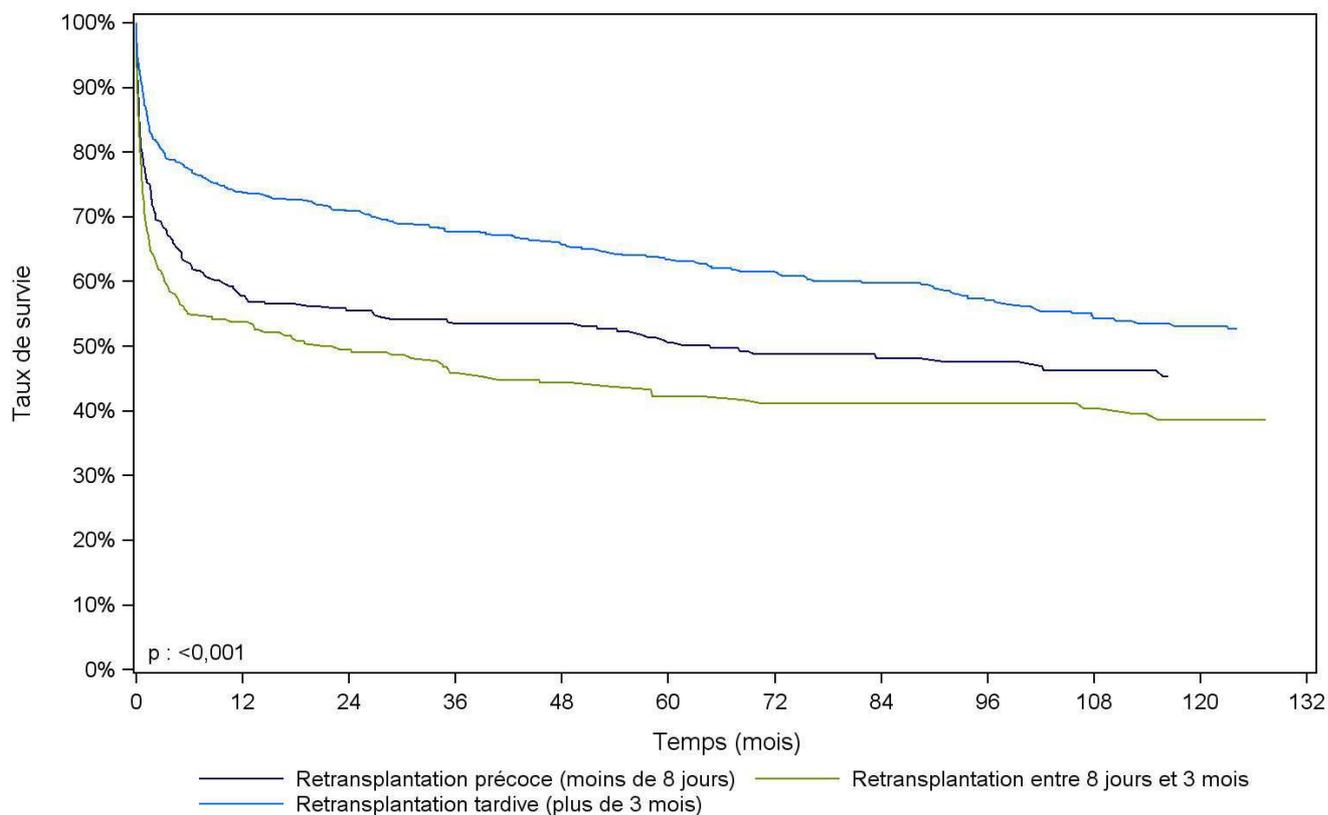
Degré d'urgence	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
Non inscrit en super-urgence au moment de la greffe	13159	94,3% [93,9% - 94,7%]	86,1% [85,5% - 86,7%]	73,9% [73,1% - 74,7%]	63,1% [62,1% - 64,1%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		12236	10851	6585	2998	864	
Inscrit en super-urgence au moment de la greffe	1609	79,8% [77,7% - 81,7%]	66,9% [64,6% - 69,2%]	59,9% [57,4% - 62,4%]	55,3% [52,5% - 58,0%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		1251	1008	613	280	95	

[] : 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. Survie du receveur après une retransplantation précoce, péri-opératoire ou tardive du foie (1993-2011)



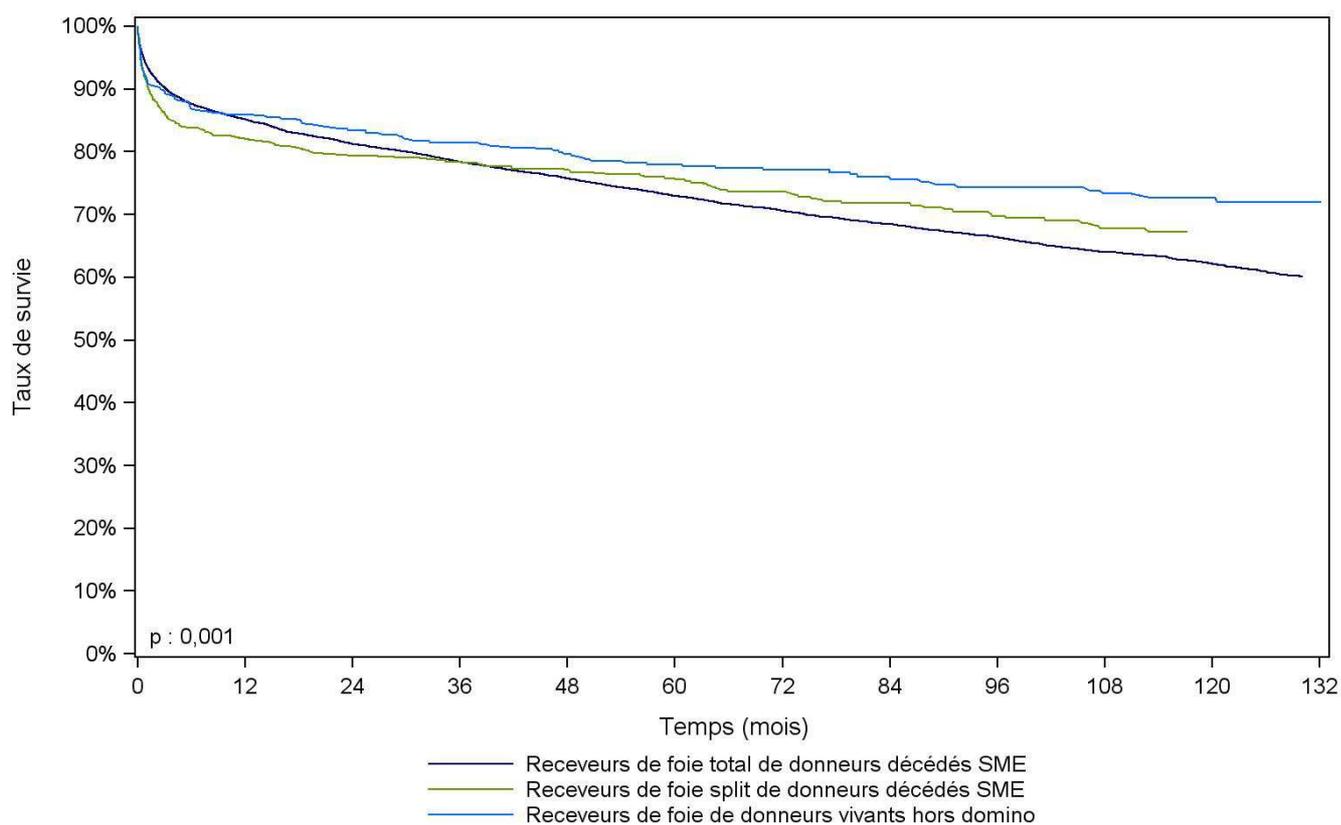
Type retransplantation	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
Retransplantation précoce (moins de 8 jours)	346	77,5% [72,6% - 81,5%]	57,7% [52,3% - 62,8%]	50,6% [45,0% - 55,9%]	NO	NO	64,8 [26,6 - 126,5]
nombre de sujets à risque*		264	192	120	47	8	
Retransplantation entre 8 jours et 3 mois	259	69,5% [63,4% - 74,7%]	53,8% [47,4% - 59,7%]	42,3% [35,9% - 48,4%]	38,7% [32,2% - 45,1%]	NO	21,4 [5,3 - 53,0]
nombre de sujets à risque*		177	134	78	43	11	
Retransplantation tardive (plus de 3 mois)	735	87,3% [84,7% - 89,5%]	73,7% [70,3% - 76,8%]	63,4% [59,6% - 67,0%]	53,1% [48,5% - 57,5%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		631	512	288	119	44	

[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

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

Figure F10. Courbe de survie du receveur hépatique selon le type de greffon (1993-2011)



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	1155	93,8% [93,3% - 94,2%]	85,2% [84,5% - 85,8%]	73,0% [72,1% - 73,8%]	62,1% [61,0% - 63,2%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		10653	9371	5388	2130	290	
Receveurs de foie split de donneurs décédés SME	842	91,1% [89,0% - 92,9%]	82,0% [79,2% - 84,5%]	75,8% [72,5% - 78,7%]	NO	NO	NO
nombre de sujets à risque*		750	644	349	113	7	
Receveurs de foie de donneurs vivants hors domino	454	91,8% [88,8% - 94,0%]	86,0% [82,4% - 88,9%]	78,0% [73,8% - 81,6%]	72,7% [67,7% - 77,0%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		412	377	273	107	19	

[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

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

Tableau F26. Estimation du nombre de malades porteurs de greffons fonctionnels au 31 décembre 2012 par équipe de suivi

Equipe de suivi	Nombre de malades n'ayant pas fait l'objet d'une déclaration de décès ou d'arrêt de fonction du greffon	Nombre malades suivis (dernières nouvelles <= 18 mois)	Nombre estimé de malades vivants avec greffon fonctionnel au 31/12/2012
Besançon (A)	272	251	261
Bordeaux (A+P)	379	314	343
Caen (A)	320	300	310
Clamart Antoine Beclère *	0	0	0
Clermont-Ferrand (A+P)	118	99	111
Clichy Beaujon (AP-HP) (A)	887	292	630
Créteil Henri Mondor (AP-HP) (A)	624	577	598
Dijon *	0	0	0
Grenoble (A)	274	266	270
Le Kremlin Bicêtre (AP-HP) (P)	530	476	499
Lille (A+P)	436	338	393
Limoges (A)	39	30	34
Lyon (HCL) (A+P)	1346	1105	1210
Marseille Conception (APM) (A)	416	390	402
Marseille Timone enfants (APM) (P)	61	53	57
Montpellier (A)	559	542	551
Nancy FA *	27	16	20
Nantes FA *	4	0	1
Nice (A)	346	242	284
Nice FP *	0	0	0
Paris Bichat *	0	0	0
Paris Necker-Enfants Malades (AP-HP) (P)	124	97	111
Paris Pitié-Salpêtrière (AP-HP) (A)	361	339	351
Paris Saint-Antoine (AP-HP) (A)	862	585	699
Rennes (A+P)	977	890	929
Strasbourg (A+P)	841	733	778
Toulouse (A)	386	371	378
Tours (A)	147	146	147
Villejuif Paul Brousse (AP-HP) (A)	1671	1118	1373
Total	12007	9570	10739

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

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 et dont le suivi datait de 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 ou décédés. 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 2012 varie, d'une équipe de suivi à l'autre, de 0 à 1 373 malades. Le nombre estimé de malades porteurs d'un greffon fonctionnel en France est de 10 739 au 31 décembre 2012 (dont 21 porteurs estimés étaient suivis par des équipes n'ayant plus d'autorisation de greffe en 2012).

Conclusion

Le contexte global de la greffe hépatique en 2012 est celui :

- D'une augmentation importante du nombre de nouveaux inscrits de 12,3% en un an, bien supérieure aux pics historiques observés en 2009 (+ 6,8%) et 2010 (+ 7,8%), aboutissant à une croissance des cas incidents de 23,5% en 5 ans, dans un contexte de vieillissement de la population des nouveaux inscrits en attente d'une greffe hépatique, par ailleurs comparable à celui des donneurs. Ce vieillissement des receveurs à l'inscription est observé 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. Une évolution récente et remarquable du profil des nouveaux inscrits concerne la gravité de leur état à l'inscription avec une progression importante du nombre de nouveaux inscrits pour cirrhose isolée avec une valeur du MELD ≥ 30 (+ 122% en 5 ans et + 26% en 1 an).
- D'une très faible augmentation du nombre de donneurs décédés en état de mort encéphalique prélevés d'un greffon hépatique (< 1%), contemporaine d'une baisse du nombre de greffes à partir d'un donneur vivant, domino et non domino. L'activité de greffe hépatique s'est donc maintenue à son niveau de 2011, grâce à la hausse du nombre de partage hépatique en l'absence d'amélioration du taux de prélèvement efficace des greffons hépatiques qui se maintient autour de 74-75% depuis 3 ans.
- D'une pénurie de greffons qui s'est accrue en 2012 avec une forte hausse du nombre total de candidats (+ 8%) sans augmentation du nombre de greffe avec des besoins qui restent supérieurs aux possibilités de greffe. Globalement, les 1161 greffons disponibles en 2012 n'ont couvert les besoins que de 43,6% des 2 662 candidats à la greffe (contre 60,5% en 2005, 49,0% en 2009 et 45,8% en 2010), soit 2,3 candidats pour un greffon utilisable dans l'année (contre 1,8 en 2007).
- D'une hausse du taux d'incidence de décès et de retrait de liste pour aggravation, qui reste toutefois inférieur aux taux observés entre 2006 et 2010, presque deux ans après la mise en application du modèle gravitaire et isochrone du score foie. Cette hausse survient en contexte de croissance importante de la liste d'attente et en particulier de la part des malades graves selon l'indicateur de risque de décès en attente (score MELD) et intervient quelques mois après une modification de la cinétique d'accès à la greffe des CHC, avec une augmentation du seuil maximal de points obtenus à la fin de la fenêtre de transplantation propulsant en haut de la liste d'aide au choix un grand nombre de malades avec CHC qui avaient accumulé une longue durée d'attente (plus de 12 mois voire plus de 2 ans).
- D'un allongement de la médiane d'attente, multifactoriel, lié en partie aux changements de modalité d'attribution des greffons, avec un système privilégiant les malades urgents mais aussi à un recours plus fréquent à la mise en contraindication comme stratégie de gestion de la liste d'attente.
- De l'absence d'impact négatif sur la survie post greffe immédiate de l'attribution des greffons hépatiques via le score foie et cela malgré la greffe de malades plus graves, et du recours à des greffons prélevés sur des donneurs plus âgés.

- 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.
- De la poursuite difficile de l'activité de greffe hépatique à partir de donneurs décédés après arrêt cardio-circulatoire avec seulement 3 greffes en 2012 dont 1 couronnée de succès.
- D'une baisse pour la première fois depuis sa mise en place en 2007 du nombre de demandes et du nombre de greffes via la composante experts avec toutefois une activité qui reste considérable pour le collège experts foie avec près de 325 demandes à traiter.
- D'une hausse du nombre de super-urgence au titre de la retransplantation après non fonction primaire de la greffe précédente, ce qui soulève la question de la qualification des greffons et de l'adéquation de l'appariement donneur-receveur, en particulier pour les malades en défaillance viscérale.

Le bilan réalisé 1 an après la mise en place de la V4 du score Foie, caractérisée par la disparition de la priorité locale au profit d'un modèle "gravitaire" et "isochrone" et par la modification de la cinétique d'accès à la greffe pour les CHC TNM2, montre que :

- Les malades relevant de la composante experts ont le taux de décès et de retrait de liste pour aggravation le plus bas (6%) et le taux d'accès à la greffe le plus élevé (82%) à un an.
- Le risque résiduel de décès et de sortie de liste pour aggravation reste sensiblement différents entre les groupes sanguins, aux dépens des groupe O et B.
- Le taux de décès et de retrait de liste des malades appartenant à la composante « cirrhose isolée » avec MELD 30-34 a rejoint le groupe des malades avec MELD < 25. Paradoxalement, les malades avec des valeurs de MELD entre 26 et 29 (122 nouveaux inscrits en 2012) ont un taux de décès et de retrait de liste pour aggravation qui reste élevé (20%).
- Les malades appartenant à la composante CHC TNM2 présente désormais un risque résiduel combiné de décès et de sortie de liste pour aggravation comparable aux malades porteurs d'une cirrhose isolée avec une cinétique toutefois différente.

Les malades avec CHC progressent sur la liste d'attente uniquement en fonction de la durée d'attente et il n'y a donc pas de prise en compte du caractère actif ou du risque de récurrence post greffe de la tumeur pour l'éligibilité à la transplantation, de l'efficacité d'un éventuel traitement d'attente (down staging), ni d'information sur la possibilité ou non de mettre en œuvre un traitement.

Sous l'impulsion du groupe technique score foie et d'un groupe d'experts mandatés par les sociétés savantes ACHBT et AFEF, un algorithme « score alpha-foeto » (α FP) a été proposé comme modèle de prédiction de récurrence du CHC sur le greffon. La valeur prédictive de cet algorithme a été testé avec succès d'une part sur une analyse multicentrique pilotée par l'équipe d'Henri Mondor et d'autre part sur une cohorte historique dont la qualité des données avaient fait l'objet d'un audit par l'Agence de la biomédecine. Les patients présentant un score α FP > 2 présentent un taux de récurrence du CHC sur le greffon de plus de 50%. L'analyse de la liste d'attente sur la cohorte historique 2003-2005, sur les nouveaux inscrits en 2010 et les candidats à la greffe en 2011 retrouve en moyenne 15% de malades en attente pour CHC avec un score α FP > 2).

Plusieurs solutions ont été identifiées et discutées en groupe de travail Greffe hépatique pour optimiser le score foie et permettre aux malades porteurs d'un CHC évolutif mais de bon pronostic ainsi qu'aux malades porteurs de cirrhose isolée grave MELD 25-29 d'accéder plus vite à la greffe :

1. Redistribuer les greffons actuellement proposés aux malades inscrits pour CHC-TNM2 et présentant un risque très élevé de récurrence avec un score α FP > 2. Pour ces malades, inscrits en liste d'attente et pas en contrindication, les points au Score Foie sont annulés (effectif depuis janvier 2013). Ces patients peuvent toutefois être greffés via une proposition dite « hors tour », c'est-à-dire avec un greffon à critères élargis dans le cadre d'une attribution équipe (choix du receveur par l'équipe en cas de proposition hors tour). Cette situation est réversible en cas de réduction ou traitement de la tumeur et obtention, après une période d'observation de 3 mois, d'un score α FP \leq 2. Le calcul du score α FP est automatique depuis début janvier 2013 à partir des données du « pavé tumeur », dont la mise à jour dans CRISTAL est désormais obligatoire tous les trois mois pour les malades relevant de la composante CHC.
2. Redistribuer les greffons actuellement proposés aux malades inscrits pour CHC-TNM2 considérés en rémission après traitement efficace de la tumeur (sans facteur histologique de mauvais pronostic) et pouvant attendre, à l'instar de ce qui a été mis en place pour les patients avec cirrhose isolée MELD bas. Il est proposé de placer ces patients en contrindication temporaire (CIT) et de poursuivre une surveillance régulière. La contrindication pourra être levée en cas de récurrence et le patient greffé rapidement car il aura conservé son ancienneté sur la liste d'attente, y compris la période de CIT.

3. Abaisser la valeur maximale de la composante expert « Encéphalopathie » à 650 points, comme pour les ascites réfractaires, règle implémentée depuis septembre 2012.
4. Supprimer la composante CHC-TNM1 et en transférant ces malades dans la catégorie « cirrhose isolée » avec une évolution sur liste d'attente principalement en fonction de la valeur du MELD, et la possibilité à tout moment de passer dans la composante CHC-TNM2 en cas de progression du CHC. Cette modification des composantes du score est en vigueur depuis septembre 2012.

D'autres pistes de travail sont en cours de réflexion et testés au sein de la plateforme de simulation pour étudier l'impact sur les taux de décès et de retrait de liste et sur les cinétiques d'accès à la greffe, comme :

1. Un ajustement du modèle gravitaire dans le calcul du score Foie consistant en une baisse de l'attractivité des malades les moins graves. Le bilan d'activité 2012 a en effet révélé que près de 25% des greffes réalisées chez les malades relevant de la composante « cirrhose isolée » avait une valeur du MELD < 20 le jour de la greffe, auxquels il faut soustraire ceux ayant bénéficié d'une composante expert.
2. Diminuer la valeur maximale des points de la composante CHC-TNM2 pour ajuster la compétition avec les malades avec cirrhose grave MELD 25-29.
3. Proposer une cinétique accélérée d'accès à la greffe pour les malades ayant une contrindication démontrée de traitement du CHC (MELD élevé, ascite réfractaire, ..) mais un score α FP ≤ 2 en formulant des critères consensuels et pouvant être audités de contrindication formelle au traitement tumoral.
4. Analyser les facteurs de risque d'échec post greffe et identifier les profils de patients présentant un risque d'échec de greffe élevé supérieur à 50% à 3 ans pour les malades relevant de la composante « cirrhose isolée » avec MELD > 35 et ceux en attente d'une retransplantation, au même titre que ce qui a été mis en place pour les malades porteurs d'un CHC avec le score α FP.
5. Allonger de trois mois l'obtention des points obtenus via les composantes experts, étant donné le taux très élevé et rapide d'accès à la greffe de ces patients.