



Transplantation hépatique 2006: que doit savoir le médecin praticien?

Christian A. Seiler^a, Jean-François Dufour^b, Jürg Reichen^b, Daniel Candinas^a

Hôpital de l'île, Berne

^a Klinik und Poliklinik für Viszerale und Transplantationschirurgie, ^b Klinische Pharmakologie

Quintessence

- Tout patient souffrant d'une hépatopathie chronique est un candidat potentiel à la transplantation hépatique.
- L'évaluation avant transplantation hépatique doit se faire au plus tard au stade Child-Pugh B (7-9 points) et les patients ayant un carcinome hépatocellulaire bien délimité ou d'autres symptômes dominants («quality of life indication»), par ex. prurit, doivent être évalués au stade Child-Pugh A déjà. Au stade Child-Pugh C (10-15 points), les risques opératoires, la morbidité et la mortalité augmentent de façon exponentielle.
- Les contre-indications absolues à la transplantation hépatique, en plus d'une non observance et de l'alcoolisme non maîtrisé, sont la septicémie bactérienne ou fongique généralisée, une tumeur métastatique et une insuffisance multiorganique. Une évaluation individuelle des données du donneur et des circonstances globales est indispensable.
- Les examens en vue d'une transplantation hépatique se font en trois phases typiques (examen de base, examen spécifique, programmation définitive) lors de plusieurs hospitalisations brèves. Ces phases d'examen intermittentes donnent au receveur suffisamment de temps pour s'habituer tranquillement à l'idée d'être transplanté, s'y préparer et améliorer sa motivation à ce type de traitement.
- Les interventions chirurgicales (par ex. cholécystectomie) et certains traitements médicamenteux ne doivent être envisagés qu'avec la plus grande réserve chez un patient ayant une hépatopathie en général et surtout avant une transplantation hépatique (insuffisance rénale).
- La qualité de vie postopératoire augmente significativement. 70% des patients peuvent travailler après une transplantation hépatique ce qui soulage donc l'Etat social. En règle générale, une vie normale est possible après transplantation hépatique, y compris une grossesse.
- A cause de l'immunité affaiblie (immunosuppression), l'incidence des tumeurs (cutanées) ou des pathologies lymphoprolifératives est augmentée.
- Le plus grand handicap dans le traitement des patients ayant une hépatopathie au stade terminal n'est pas la transplantation hépatique en elle-même mais le manque d'organes, beaucoup plus flagrant en Suisse qu'ailleurs.

Summary

Liver transplantation 2006: what does the practitioner need to know?

- *Every patient with chronic liver disease may eventually become a candidate for liver transplantation.*
- *Evaluation for liver transplantation should be considered for patients in Child class B (7-9 points). Patients with hepatocellular carcinoma which is limited in size, patients with severe symptoms related to their liver disease,*

Introduction

Il y a 22 ans qu'a été effectuée à Berne la première transplantation hépatique orthotopique (OLT), considérée à l'époque comme un travail de pionnier par certains et diabolisée par d'autres comme chirurgie expérimentale. La transplantation hépatique est aujourd'hui non seulement un standard dans le traitement des hépatopathies chroniques, mais est aussi devenue une routine absolue. En Europe uniquement, plus de 5000 transplantations hépatiques sont effectuées chaque année avec d'excellents résultats dans toutes sortes d'indications. En Suisse, il n'y en a qu'à peine 100, mais le véritable besoin d'OLT est nettement plus élevé. Il est estimé dans le monde entier à 50 transplantations/1 million d'habitants. Le but de cet article est de montrer quelles indications parlent en faveur d'une transplantation hépatique et à quel moment et de présenter les particularités les plus importantes de la prise en charge des patients transplantés du foie, en général très simples et pouvant être assumées par les médecins traitants.

Quand faut-il penser à une transplantation hépatique?

Les hépatopathies chroniques impliquent une amputation progressive de la qualité de vie (fatigue, baisse de forme) et sont accompagnées de symptômes cardinaux fort gênants tels qu'hémorragies gastro-intestinales récidivantes, ascite non traitable, fonte musculaire, prurit parfois torturant, péritonite bactérienne spontanée, encéphalopathie progressive et ostéoporose. L'incidence des cancers (carcinome hépatocellulaire) augmente elle aussi progressivement. Contrairement aux paramètres relativement faciles à mesurer dans les pathologies cardiaques ou rénales, il faut avoir recours dans les hépatopathies à une quantification simple de la fonction hépatique et à des groupes de symptômes cliniques (tab. 1 ☞). Avec quelques réserves, la classification de Child-Pugh (tab. 2 ☞) a fait ses preuves comme aide à l'évaluation du pronostic de l'insuffisance hépatique chronique. Les patients Child A (5-6 points) ne sont candidats à la trans-

such as pruritus (quality of life indication), should be evaluated earlier (Child A). When the patients have reached Child C (11–15 points) the risks of transplantation (morbidity and mortality) increase exponentially.

- There are few contraindications to a liver transplantation. Obvious ones are non-compliance and continuing alcohol intake. Other contraindications are bacterial or fungal sepsis, disseminated tumour and multiorgan failure. Evaluation of the whole situation as well as of the donor is always necessary.
- Evaluation for liver transplantation comprises three levels: basal evaluation, specific evaluation and planning, which can be performed during a short hospital stay. These different phases give the donor enough time to familiarise himself with the forthcoming transplantation, prepare himself/herself and demonstrate his/her interest in the therapy.
- In potential recipients of a liver transplant caution should be exercised in not performing undue surgery, such as cholecystectomy, and not prescribing certain drugs which could result in severe complications (renal insufficiency).
- Quality of life improves significantly after transplantation. Some 70% of the patients can return to a full time job which eases the burden of the social state. After transplantation a completely normal life, including pregnancy, is possible in the majority of cases.
- Due to the immunosuppression these patients should be monitored for skin tumours, and they are at risk of developing lymphoproliferative disorders.
- The greatest limitation on liver transplantation in Switzerland is not access to centres offering excellent liver transplantation programmes, but the lack of donors and scarcity of livers.

plantation que s'ils ont un carcinome hépatocellulaire bien délimité au moment du screening ou si leur qualité de vie est amputée par un symptôme dominant particulier («quality of life indication»), comme par ex. prurit. Au stade Child B (7–9 points), il faut parler de l'indication à l'OLT. Au stade C (10–15 points), les risques opératoires augmentent exponentiellement avec la progression de la décompensation hépatique et il est de plus en plus difficile de trouver un transplant adéquat. Pour l'allocation de l'organe, le score de MELD (Mayo Model for Endstage Liver Disease)

Tableau 1. Groupes de symptômes cliniques.

Survie	1 an	2 ans
Ascite réfractaire au traitement	35%	25%
Péritonite bactérienne spontanée	35%	20%
Albumine 27–32 G/L	40%	25%
Albumine <27 g/L	15%	<10%
Classification Child-Pugh >10	50%	

Tableau 2. Classification Child-Pugh.

Ascite	Aucune	Peu de diurétiques	Réfractaire au traitement
Encéphalopathie	Aucune	Stade 1/2	Stade 3/4
Bilirubine (µmol/L)	<35	35–50	>50
Albumine (G/L)	>35	28–35	<28
INR	<1,7	1,7–2,2	>2,2
Points	1	2	3

est de plus en plus utilisé. Ce score prédit avec une exactitude validée la mortalité à trois mois sans transplantation. Il se calcule sur la base de trois critères objectifs: bilirubine, créatinine et INR. Plus l'état général du patient est mauvais, plus la fonction de la greffe doit être rétablie immédiatement à la phase périopératoire (bon organe du donneur). Comme pour toutes les transplantations, le moment possible de la transplantation est défini par l'existence de donneurs ou par le nombre d'organes adéquats pour un receveur bien précis et le délai peut être nettement plus long que supposé en général (des mois voire des années), avec décès de patients en liste d'attente. C'est un argument supplémentaire pour commencer tôt la discussion d'une éventuelle transplantation hépatique et ne pas laisser passer le moment optimal de cette option thérapeutique.

Indications et contre-indications

Après beaucoup plus de 100 000 OLT et 40 années d'expérience, les indications à une transplantation hépatique sont en principe toutes les hépatopathies, aiguës et chroniques, ne présentant aucune contre-indication notable ni profil de risque excessivement défavorable. Les contre-indications relatives, technico-chirurgicales, telles que thrombose de la veine porte ou occlusion de la veine cave, peuvent pour la plupart être aujourd'hui maîtrisées. Les contre-indications absolues, en plus de la non observance et de l'alcoolisme non dominé, sont la septicémie bactérienne ou fongique, une tumeur métastatique ou une insuffisance multiorganique. L'âge chronologique – aussi bien du donneur que du receveur – a été remplacé par l'âge biologique, tenant compte de l'évaluation de l'espérance de vie et de la situation globale du patient, individuellement.

Pathologies cholestatiques

L'évolution spontanée de leurs deux principales représentantes (cirrhose biliaire primitive [CBP] et cholangite sclérosante primitive [CSP]) et des scores spécifiques (major risk score) basés sur des paramètres cliniques et de laboratoire permettent d'évaluer le pronostic ou la probabilité de décès et donc de déterminer le moment idéal pour une OLT. Dans ce groupe de pathologies, l'indication à l'OLT est donnée soit par l'un des symptômes majeurs (par ex. prurit réfractaire à tout traitement), soit par plusieurs indicateurs spécifiques tels qu'ascension de la bilirubine, fonte musculaire, ascite ou complication de l'hypertension portale. Comme le délai avant la transplantation d'organe peut être de 1–2 ans (à cause du manque de donneurs), il est souhai-

table de contacter rapidement un centre de transplantation et la planification est facile dans ce groupe. Comme les autres formes de cirrhose, la CBP et la CSP présentent un risque non négligeable de carcinome, surtout si la cirrhose en est à un stade avancé (relation dans le temps avec le début de la cirrhose). Un screening consciencieux avec échographie et éventuellement IRM est donc indiqué. Dans la CBP – souvent en relation avec des pathologies intestinales inflammatoires – le diagnostic est difficile au stade précoce et se fait par MRCP et ERCP ou par biopsies. Par la suite, avec les lésions inflammatoires progressives des voies biliaires intra- et extra-hépatiques, il est encore plus difficile de faire la différence entre stricture inflammatoire et maligne. La meilleure prévention du carcinome reste la transplantation en temps utile. Après OLT, la survie à cinq ans est de l'ordre de grandeur de 80% dans la plupart des centres (et même 94% dans notre cohorte bernoise).

Hépatite chronique

Hépatite B

Dans cette maladie virale, l'évolution naturelle dépend surtout de la capacité du système immunitaire d'éliminer définitivement le virus, avec ou sans appoint médicamenteux, et de limiter la réponse immunitaire contre les hépatocytes contaminés par le virus. En cas de réponse immunitaire massive lors de la primo-infection, cela peut aller jusqu'à l'insuffisance hépatique aiguë alors que, si la réaction inflammatoire persiste dans une infection chronique, il peut y avoir un remaniement cirrhotique avec insuffisance hépatique chronique et risque accru de carcinome hépatocellulaire. Plusieurs substances antivirales ont été développées ces dernières années (lamivudine, adéfovir, entécavir, ténofovir) qui peuvent être utilisées et est vrai avec succès contre la virémie chronique, mais présentent des problèmes de résistances et ne peuvent malheureusement pas prévenir la progression d'une cirrhose déjà établie dans la plupart des cas. Ces médicaments permettent cependant de négativer la virémie en préopératoire et de réduire ainsi le risque de récurrence après la transplantation de foie. Les récurrences après OLT peuvent également être diminuées par des immunoglobulines et des virostatiques.

Hépatite C

L'hépatite C est maintenant l'une des indications les plus fréquentes à une OLT. Env. 1-2% de notre population est infectée par ce virus et 20% au moins développeront au cours de ces 20 prochaines années une morbidité significative. L'important pour le pronostic de l'hépatite C est qu'un abus d'alcool concomitant semble accélérer le processus conduisant à la cirrhose. Alors que les patients ayant une cirrhose sur hépatite C stable

ont une survie à dix ans de 80%, elle chute à 50% à cinq ans dès que des complications s'installent. L'incidence du carcinome hépatocellulaire (HCC) est en outre de 1-4% par an. Ici aussi un screening par échographie et marqueurs tumoraux (alpha-FP) est donc indiqué. En raison du risque de récurrence après transplantation hépatique, la survie à cinq ans après OLT est d'environ 80% à un an et 70% à cinq ans [1].

Hépatite auto-immune

Jusqu'à 80% des patients sous stéroïdes bénéficient d'une rémission de cette maladie d'étiologie inconnue et c'est donc un pronostic standard. En cas d'échec de la corticothérapie et donc de progression de la cirrhose, avec les complications typiques de l'hypertension portale et de l'insuffisance hépatique métabolique, l'OLT est la seule option thérapeutique et sa survie à cinq ans est excellente, supérieure à 90%.

Cirrhose alcoolique

L'alcool est la cause la plus fréquente d'hépatopathie chronique, mais même si la cirrhose est déjà bien avancée, l'abstinence en améliore l'évolution de manière impressionnante. Si, malgré l'abstinence et une situation psychosociale stable, les complications cirrhotiques telles que péritonite bactérienne, hémorragies sur varices œsophagiennes, fonte musculaire et/ou tumeurs (HCC) apparaissent, une OLT peut être discutée à partir d'un stade Child B. La connaissance de la maladie, de la part aussi bien du patient que de son entourage, une stabilité sociale dans un environnement stable, avec domicile fixe et relation stable sont des données importantes pour une évaluation positive. Le pronostic après OLT est très bon. L'incidence des récurrences d'alcoolisme après OLT est semblable à celle des non alcooliques, seule l'incidence des carcinomes ORL et de l'œsophage est légèrement augmentée à long terme [2, 3].

Maladies métaboliques

Parmi toutes les maladies métaboliques, les hémochromatoses, la carence en alpha-1-antitrypsine, la maladie de Wilson, l'hyperoxalurie de type 1, la mucoviscidose, etc. sont les plus fréquentes. L'architecture de base du foie peut être cirrhotique (par ex. dans l'hémochromatose ou la maladie de Wilson) ou morphologiquement intacte (par ex. hyperoxalurie, polyneuropathie amyloïde familiale). Ces maladies se manifestent dans l'enfance déjà (par ex. tyrosinémie) ou chez le jeune adulte (par ex. maladie de Wilson), voire à l'âge mûr (hémochromatose). L'indication est posée en fonction de la physiopathologie du problème de base et de l'évolution des symptômes,

qui va de l'insuffisance hépatique fulminante à la tumeur du foie. L'évolution de l'hémochromatose héréditaire en particulier est elle aussi influencée négativement par l'alcool ou l'hépatite C. Mais si la transplantation peut se faire à temps, ses résultats à long terme sont bons même dans ces maladies [4].

Tumeurs hépatiques

L'immunosuppression a malheureusement des répercussions négatives sur les défenses antitumorales et peut faire exploser des tumeurs extra-hépatiques occultes. Ni les métastases (par ex. tumeurs colorectales) ni le cholangiocarcinome (bien qu'étant une tumeur hépatique primitive) ne sont des indications à l'OLT, car ce dernier a très rapidement une expansion extrahépatique. La tumeur hépatique primitive la plus fréquente, le carcinome hépatocellulaire (HCC), est l'une des tumeurs malignes avec la plus haute incidence (son incidence a été multipliée par dix ces 60 dernières années) [5]. Les critères de Milan sont généralement acceptés comme indication à l'OLT: un HCC solitaire >5 cm ou trois nodules >3 cm maximum et exclusion de toute manifestation extrahépatique et envahissement vasculaire [6]. Avec les critères cités, l'avantage en matière de survie est très net pour l'OLT contre la résection, pour autant que le délai d'attente ne dépasse pas six à dix mois [7].

Insuffisance hépatique fulminante

Différentes pathologies tombent dans ce groupe, dans lesquelles un foie structurellement «sain» est fortement perturbé dans toutes ses fonctions sur le mode hyperaigu ou subaigu. Les causes les plus fréquentes sont le paracétamol, les pathologies virales ou apparentées et d'autres médicaments toxiques tels qu'antibiotiques, anesthésiques, antidépresseurs, etc. En plus de l'insuffisance métabolique et synthétique aiguë, le risque d'ascension rapide de la pression intracrânienne (ammoniaque, ischémie centrale et hyponatrémie) est un facteur dangereux pouvant fortement limiter les possibilités dans le temps de pratiquer une transplantation aussi utile qu'efficace. Parallèlement à l'insuffisance hépatique se développeront après un certain temps une insuffisance rénale et une insuffisance respiratoire, compliquées par une susceptibilité nettement accrue aux infections. En plus des paramètres cliniques et de laboratoire usuels, l'activité du facteur V dans le sérum revêt une très grande importance pronostique. Dans l'insuffisance hépatique aiguë, les examens superurgents en vue d'une transplantation de foie se limitent au diagnostic et au diagnostic différentiel de la maladie de base (éventuellement par biopsie hépatique transjugulaire), à l'échogra-

phie duplex (veines hépatiques et porte perméables) et à l'examen de l'opérabilité en général. Avec la fenêtre thérapeutique souvent très étroite, les critères décisionnels doivent être examinés par une équipe multidisciplinaire en quelques heures, ce qui signifie: les patients en insuffisance hépatique aiguë doivent être très rapidement transférés (sans correction de la coagulation, INR, facteur V = facteurs pronostiques) dans un centre de transplantation pour ne pas manquer le moment ni compromettre la possibilité d'une transplantation en urgence.

Examens en vue d'une OLT

Les examens structurés en vue d'une transplantation hépatique élective se font en trois phases typiques (dans le cas d'un donneur vivant, cet algorithme est élargi par les mêmes examens du donneur potentiel):

Phase 1 = examens de base

But: examen de l'état général, des maladies concomitantes, des hépatopathies et éventuelles manifestations extrahépatiques, évaluation du pronostic et d'autres traitements conservateurs ou chirurgicaux.

De plus, examens de routine de laboratoire, échographie, ECG, RX thorax, etc.

Phase 2 = examens spécifiques

Sont évalués ici les problèmes pouvant se présenter avec une OLT, les risques et mesures spéciales nécessaires. Les examens d'organes comportent la clearance de la créatinine, l'échographie à l'effort, etc., de même que la discussion de tous les éléments en équipe OLT interdisciplinaire (hépatologie, chirurgie, anesthésie, diététique, services sociaux, néphrologie, soignants, etc.).

Phase 3 = planification définitive

Tous les aspects logistiques de la transplantation sont discutés ici, garantissant une information détaillée et précisant le comportement à avoir en liste d'attente, etc.

En général, les phases 2 et 3 se passent lors d'une brève hospitalisation, pour concentrer tous les examens sur quelques jours (et diminuer le temps d'attente souvent très coûteux).

Pronostic après OLT en fonction d'une allocation d'organes différenciée et de la qualité de l'organe du donneur

Le pronostic après transplantation hépatique dépend de la maladie de base, de son éventuelle récurrence (par ex. hépatite C, cancer) (tab. 3 ). D'autres facteurs pronostiques sont les comorbidités, l'observance et des facteurs périopé-

Tableau 3. Probabilité de survie après OLT
(source: European Liver Transplantation Registry).

	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans
Cirrhose	72%	62%
Tumeurs malignes	52%	40%
Insuffisance hépatique aiguë	60%	55%

ratoires, sans oublier l'expérience de l'équipe traitante.

Les paramètres périopératoires sont la qualité de l'organe du donneur, les précédentes opérations abdominales hautes et la déperdition sanguine peropératoire. En raison du manque flagrant d'organes en Suisse, ce sont de plus en plus d'organes dits marginaux qui sont utilisés pour une OLT. Avec la capacité de régénération exceptionnelle du foie non cirrhotique, il est également permis de transplanter des foies présentant une stéatose, une fibrose et des lésions hypoxiques. Ces organes marginaux reprennent la plupart du temps leur fonction nettement plus tardivement que les organes sains. En l'absence de réserves métaboliques du receveur, il est possible que cette situation (doublement) marginale présente des risques. L'exemple le plus frappant aux deux extrémités du spectre des receveurs est d'un côté un patient ayant un petit HCC et une cirrhose Child A, et de l'autre un patient ayant une insuffisance hépatique subaiguë, une hypertension intracrânienne et une insuffisance rénale aiguë. Alors que chez le premier une dysfonction sur stéatose massive du foie transplanté est bien tolérée après la transplantation, ce serait chez le second le début d'une évolution fatale. Cet exemple souligne le rôle éminemment important de l'allocation différenciée d'un organe de donneur et explique le scepticisme des centres de transplantation sur une allocation centralisée, contrôlée par la Confédération, telle qu'elle est postulée dans la nouvelle loi sur les transplantations. Le mot clé «allocation en fonction du patient» est souvent mal compris dans ce contexte, ce qui est malheureux, mais la pratique d'allocation actuelle des centres, en connaissance de tous les détails du patient (qui changent d'ailleurs souvent très rapidement), est très proche du patient et dans son plus grand intérêt. En effet, elle tient compte individuellement du profil des points forts/faibles de l'organe du donneur, du receveur et du temps d'ischémie prévisible (les trois piliers pronostiques les plus importants).

Qu'est-ce qui est important pour le médecin traitant?

Problèmes avant l'OLT

Toute autre intervention chirurgicale, surtout dans le haut abdomen, ne doit être effectuée en préopératoire que dans des situations urgentes

(survie diminuée jusqu'à 5% après cholécystectomie). En raison du risque d'insuffisance rénale, les antirhumatismaux non stéroïdiens ne doivent être administrés qu'avec la plus grande réserve. Les diurétiques pour le traitement de l'ascite ne doivent être augmentés qu'avec prudence et pas jusqu'à élimination de toute l'ascite, en raison du risque d'insuffisance prérénale et de ses conséquences potentiellement catastrophiques (surtout avant une opération).

Problèmes après l'OLT

Le médecin traitant va pouvoir reprendre la prise en charge de son patient transplanté très rapidement après l'OLT, mais il restera en contact étroit avec l'équipe de transplantation, surtout les hépatologues au début, avant de pouvoir assumer lui-même le suivi.

Récidive après OLT

Les quatre indications les plus courantes à une transplantation hépatique (hépatite C, carcinome hépatocellulaire, hépatite auto-immune (CBP et CSP) et cirrhose éthylique) peuvent récidiver et ont donc besoin de surveillance.

Incapacité de travail postopératoire

La qualité de vie subjective augmente significativement après l'opération. Dans notre cohorte bernoise, 70% des patients sans aucun soutien social (pas de rente AI) ont réintégré leur vie professionnelle et familiale. 20% sont en invalidité partielle et 10% sont à la retraite.

Nouvelles néoplasies

Sous l'effet de l'immunosuppression, l'élimination des cellules malignes induites par les carcinogènes est ralentie. Les tumeurs les plus fréquentes sont celles de la peau et des lèvres (basaliome, spaliome). Il peut en outre y avoir des pathologies lymphoprolifératives telles qu'un lymphome non hodgkinien (associées à des virus oncogènes tels que l'EBV, etc.). Les pathologies intestinales inflammatoires chroniques chez les patients CSP peuvent leur faire courir un risque nettement accru de carcinomes coliques.

Planning familial

Si la fonction hépatique est stable une année après l'opération, une grossesse est parfaitement possible mais doit être bien planifiée (éventuelle adaptation du traitement) et contrôlée.

Vaccinations

Les vaccinations contre pneumocoque, hépatite B, diphtérie, grippe et les rappels antitétaniques ne posent aucun problème. Nous vaccinons chaque année en automne nos patients transplantés du foie contre la grippe, deux fois, à un mois d'intervalle. Il faut éviter les vaccins vivants atténués tels que poliomyélite, BCG, rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune.

Médicaments usuels après OLT

Le but de toute immunosuppression postopératoire n'est pas d'augmenter l'immunosuppression, mais bien plus d'en diminuer les effets indésirables, qui peuvent prendre une importance considérable à long terme après une transplantation. Les corticostéroïdes font partie intégrante du traitement médicamenteux pour les premiers jours postopératoires et en cas de rejet aigu. Le but est d'interrompre la corticothérapie le plus tôt possible ou de l'interrompre progressivement dans les trois premiers mois. Quelques patients de Berne à hauts risques d'infections sont traités sans stéroïdes.

L'azathioprine (Imurek®) est un antimétabolite qui agit par le système 6-mercaptopurine. Ses effets indésirables les plus importants sont myélosuppression (leucopénie, thrombopénie, anémie), hépatopathie et effets indésirables gastro-intestinaux.

Le mycophénolate mofétil (CellCept®) est également un antimétabolite, comme l'azathioprine, et ses effets indésirables sont pratiquement les mêmes, mais nettement atténués après réduction de la dose.

Inhibiteurs de la calcineurine tels que ciclosporine ou tacrolimus

La ciclosporine (Sandimmun® Néoral®) inhibe la synthèse de l'IL-2, importante pour l'expansion des lymphocytes. Le tacrolimus ne se distingue pratiquement pas de la ciclosporine, sauf pour quelques rares effets indésirables (hirsutisme, hyperplasie gingivale), mais son rapport dose-effet est différent. Les effets indésirables de ces deux médicaments sont néphrotoxicité, neurotoxicité, influence sur la situation métabolique diabétique, hépatotoxicité et hypertension. L'induction du cytochrome P450 provoque des interactions avec des antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne), des antibiotiques (macrolides) et des fongostatiques.

Nouvelles tendances immunosuppressives

Avec les nouveaux anticorps monoclonaux inhibant l'interleukine-2, il est maintenant possible de transplanter les foies sans stéroïdes, ce qui est un avantage de taille chez les patients qui pourraient souffrir d'effets indésirables des stéroïdes (ostéoporose, etc.). Un autre avantage semble être une incidence plus faible de (ré)infections chez les patients ayant une hépatite C.

Les inhibiteurs de la kinase mTOR représentent une nouvelle classe d'immunosuppresseurs: le sirolimus (Rapamune®) et l'évérolimus (Certican®) semblent être moins hépatotoxiques et néphrotoxiques que les inhibiteurs de la calcineurine. Un effet indésirable important des inhibiteurs de la mTOR est la cicatrisation de plaie nettement ralentie, raison pour laquelle ces mé-

dicaments ne sont utilisés qu'à la phase post-transplantation tardive. Avec leur effet antiprolifératif et antitumoral, ces médicaments sont particulièrement indiqués chez les patients à risque de tumeurs.

Nouvelles tendances: splits et donneurs vivants

Avec la progression des hépatopathies imposant une transplantation et les bons résultats de cette dernière, le nombre de patients en attente d'un organe augmente constamment. Parallèlement, le nombre d'organes disponibles pour une transplantation diminue en Suisse (de moins en moins de donneurs). Le fossé entre le nombre décroissant des organes à disposition et l'augmentation massive des patients en liste d'attente se creuse de plus en plus. La transplantation de foie split est une technique selon laquelle le foie d'une personne décédée est scindé en deux pour que deux receveurs différents puissent en bénéficier. Comme le volume des deux lobes n'est pas le même, le lobe droit suffit pour un adulte léger et le lobe gauche pour un enfant. Cette technique a permis d'abaisser très nettement la mortalité des enfants en liste d'attente d'une OLT.

Dans le don de foie vivant, c'est généralement le lobe droit qui est prélevé avec ses vaisseaux et voies biliaires, pour être transplanté chez un receveur d'un poids correspondant. Le handicap de cette technique est une morbidité allant jusqu'à 50% et une mortalité de 0,5-1% des donneurs de foie (sains) [8]. Les résultats chez les receveurs sont comparables à ceux de l'OLT de foies cadavériques.

En fonction de son poids corporel, le receveur doit avoir une greffe (supposée de bonne qualité!) pesant au moins 0,8% de son poids, puisqu'avec moins de 1% déjà la survie du transplant diminue.

Le centre d'intérêt de la recherche scientifique actuelle est le soutien et l'amélioration de la masse des hépatocytes fonctionnels, par ex. avec cellules souches adultes. Ce moyen pourrait bien permettre de transplanter des foies pesant moins de 0,8% du poids du receveur et étendre les critères de classification des donneurs et des receveurs.

Le financement des donneurs de foie vivants fait malheureusement encore l'objet d'un moratoire en Suisse (alors qu'il est depuis longtemps déjà établi à l'étranger). Il n'est donc pas financé. Mais il est souhaitable que, dans le contexte du manque manifeste d'organes en Suisse tout spécialement, ce financement puisse également être proposé dans notre pays, ce qui permettrait un élargissement des trois centres actuellement en fonction.

Correspondance:
PD Dr Christian A. Seiler
Klinik für Viszerale und
Transplantationschirurgie
Inselspital
Freiburgstrasse
CH-3010 Bern
christian.a.seiler@insel.ch

Références

- 1 Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *NEJM* 1996;334:815–20.
- 2 Lucey MR, Merion RM, Henley KS, Campbell DA Jr., Turcotte JG, Nostrant TT, et al. Selection for and outcome of liver transplantation in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1992;102:1736–41.
- 3 Allemann P, Burckhardt B, Dufour JF. Transplantation for alcoholic liver disease. The wrong arguments. *Swiss Med Wkly* 2002;132:296–7.
- 4 Stuart KA, Fletcher LM, Clouston AD, Lynch SV, Purdie DM, Kerlin P, et al. Increased hepatic iron and cirrhosis. No evidence for an adverse effect on patient outcome following liver transplantation. *Hepatology* 2002;32:1200–7.
- 5 El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *NEJM* 1999;340:745–50.
- 6 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *NEJM* 1996;334:693–9.
- 7 Sarasin FP, Giostra E, Mentha G, Hadengue A. Partial hepatectomy or orthotopic liver transplantation for the treatment of respectable hepatocellular carcinoma? A cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 1998;28:436–42.
- 8 Broering DC, Wilms C, Bok P, Fischer L, Mueller L, Hillert C, et al. Evolution of donor morbidity in living related liver transplantation. A single-center analysis of 165 cases. *Ann Surg* 2004;240:1013–24 (discussion 1024–6).