

La greffe de foie liée aux hépatites virales

La multiplication du virus de l'hépatite C (VHC) ou B (VHB) dans le foie provoque peu à peu une fibrose (le foie devient de plus en plus dur), qui en s'aggravant arrive au stade de cirrhose (stade de fibrose avancée où le foie, organe qui épure le sang, n'arrive plus à fonctionner correctement car la circulation sanguine dans le foie est entravée). Une fois la cirrhose installée, deux grandes complications peuvent survenir : la décompensation et/ou le cancer du foie, le carcinome hépatocellulaire (CHC). La cirrhose peut empirer, plus ou moins vite et se décompenser, avec son cortège de complications dues à la mauvaise circulation du sang dans le foie : l'ictère (couleur jaune de la peau), l'ascite (accumulation de liquide dans l'abdomen), l'hémorragie par rupture des varices œsophagiennes, l'encéphalopathie (confusion mentale transitoire due à l'accumulation de toxines que le foie n'arrive plus à éliminer) etc. C'est à ce stade que la greffe est faite, après le bilan pré-greffe, l'inscription sur une liste d'attente nationale et l'attente d'un greffon disponible.

Facteurs aggravants

L'alcool est un facteur multipliant par 7 le risque de fibrose au cours de l'hépatite virale. En cas de fibrose, l'alcool double ou triple la vitesse d'installation de la cirrhose (même en quantité modérée).

Les patients co-infectés VIH-VHC ont une progression plus rapide vers la cirrhose, quasiment multipliée par deux par rapport aux mono-infectés VHC, surtout en l'absence de traitement du VIH et/ou de CD4 bas, et la greffe doit être envisagée si possible avant les complications.

Les indications des greffes liées aux hépatites virales

La cirrhose décompensée, quelle qu'en soit la cause (alcool, hépatites virales..) et le cancer du foie sont les principales indications de TH (environ 80 % des greffes de foie en France). Le cancer représente 25 à 30 % des indications de greffe de foie. La majorité de ces cancers du foie surviennent chez des patients ayant une cirrhose due au VHC. C'est l'indication qui monte depuis quelques années, alors que les greffes pour cirrhoses virales C et B ont un peu diminué, grâce au progrès des traitements antiviraux et à une prise en charge plus précoce.

En France, en 2012, il y a eu 1161 greffes de foie, dont 105 pour cirrhose VHC, 24 pour cirrhose VHB ou VHB/VHD, 276 pour cancer, 35 pour hépatites fulminantes et 317 pour cirrhose alcoolique.

Qui peut avoir besoin d'une greffe?

Les patients mono-infectés par le VHC ou VHB ou co-infectés VIH-VHC ou VIH-VHB, avec une cirrhose décompensée ou avec un cancer sur cirrhose (compensée ou non) peuvent se voir proposer une greffe. Récemment, il a été montré que des personnes avec une stéatose (graisse dans le foie) pouvaient développer un cancer et ce sans cirrhose, voire même sans hépatite virale. L'hépatite fulminante, avec destruction du foie en quelques jours est également une indication de greffe, en super urgence. Certaines

de ces hépatites fulminantes pourraient être évitées, car elles sont souvent dues à une contamination sexuelle par le VHB ou VHB/VHD (hépatite B et Delta) ou VHA, et rappelons qu'un vaccin efficace contre le VHB (et donc le VHD) existe, ainsi que contre l'hépatite A (70% des hépatites fulminantes virales sont dues au VHB ou VHB/VHD et 1% au VHA). Des médicaments peuvent aussi en être la cause, des antituberculeux, des anti-inflammatoires, ou le plus souvent, une dose excessive de paracétamol. Donc, vaccinez vous si pas déjà fait contre l'hépatite B et A, surtout si vous avez beaucoup de partenaires sexuels, et pas d'abus de paracétamol ni de Mac do...

Décision compliquée et encadrée

Il faut être à la fois sûr que la maladie ne va pas régresser, et que les risques de récurrence sont faibles, contrôlables ou curables (VHB, VHC, cancer, alcool, etc.) au moins à court et moyen termes. Car la pénurie de greffons est bien réelle, et il ne faut pas "gaspiller" un greffon pour une personne dont l'état peut s'améliorer. Certains sortent de la liste d'attente car leur pronostic redevient meilleur et d'autres car la maladie s'aggrave et la greffe n'est plus envisageable. A l'inverse, pour un malade dont on est sûr que le cancer va vite récidiver ou qui a déjà métastasé, la greffe n'est pas envisagée.

Dans le cas du VHB, un traitement efficace, qui va contrôler le virus peut permettre dans certains cas de revenir à une cirrhose compensée et d'éviter la greffe. Dans le cas du cancer, seuls certains patients peuvent être transplantés, la décision dépendant du stade du cancer et du risque de récurrence sur le greffon. Le cancer doit être petit, avec des critères bien précis (Critères de Milan : tumeur unique, de moins de 5 cm et sans invasion vasculaire, ou pas plus de trois tumeurs de moins de 3 cm). Jusqu'en 1999, les greffes étaient interdites chez les séropositifs, en raison du pronostic incertain du VIH. En 1999, les premières greffes hépatiques de co-infectés ont été faites à l'hôpital Paul Brousse (Villejuif), qui a la plus grande expérience dans ce contexte.

Le bilan pré-greffe

Il faut donc être éligible à la greffe et les examens faits vont vérifier que les indications sont respectées. Il y a beaucoup de paramètres : état de santé du malade, âge, phase de la maladie, autres maladies co-existantes, diabète, etc. Beaucoup d'exams plus ou moins invasifs sont faits, en vue de préciser tous ces critères.

Pour la greffe hépatique, à la différence du rein et du cœur, la compatibilité génétique n'est pas indispensable, mais le groupe sanguin (ABO) doit être compatible.

Pour les greffes rénales, le complexe d'histocompatibilité HLA, qui précise les données immunogénétiques d'appariement entre donneur et receveur reste important.

L'évaluation de la gravité de la maladie hépatique est faite en utilisant le score MELD (Model for End-Stage Liver Disease), qui est calculé par un logarithme à partir de trois valeurs biologiques : la bilirubine, la créatinine et un indicateur de la coagulation sanguine. Le score va de 5 à 40 (40 étant le score le plus grave). Le score est réévalué très régulièrement.

L'attente sur la liste

C'est souvent pendant cette longue phase d'attente, que le traitement et/ou chirurgie du cancer est effectué (radio-fréquence, ablation de la tumeur..), et que le traitement du VHC est tenté ou retenté. Avec la bithérapie ou même la trithérapie de 1^{ère} génération, il était compliqué voire impossible de traiter les patients en cirrhose décompensée, à cause

de l'interféron. Les patients avec une cirrhose compensée pouvaient retenter le traitement. Avec les molécules en ATU, il devient possible de traiter par sofosbuvir et ribavirine ou sofosbuvir et daclatasvir ou siméprévir (selon le génotype du VHC, la réponse antérieure au traitement...) AVANT la greffe, ce qui permet si le traitement marche de ne pas avoir la récurrence du VHC tant redoutée sur le nouveau foie et donc, un meilleur pronostic après la greffe. A l'avenir, il devrait y avoir moins d'indications de greffe pour les cirrhoses virales C si le VHC est traité plus tôt, plus efficacement et avec une **meilleure tolérance par ces molécules attendues comme le saint graal.**

Pénurie de greffons

Les décès par accidents de la circulation ont diminué, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont mieux pris en charge et le taux de refus des familles, mal informées reste stable. Parallèlement, les indications de la greffe se sont élargies (cancers, alcool, âge des receveurs...). Tout ceci explique la pénurie de greffons, qui a un peu augmenté par rapport à 2011. En 2012, en France, 1161 greffes de foie ont été réalisées, mais il y a plus de malades en attente que de greffons (2662 malades étaient en attente de greffe de foie), soit 2,3 candidats pour un greffon disponible. La moyenne de temps d'attente de la greffe hépatique est de 7 mois, parfois plus. En 2012, il y a eu 182 décès de patients sur la liste d'attente « foie » et 110 candidats à la TH sont sortis de la liste pour aggravation de la maladie contre-indiquant la TH et sont probablement décédés. Depuis plusieurs années, ce sont environ 30% de personnes co-infectées qui décèdent sur la liste d'attente, par aggravation de la maladie et manque de greffon à temps.

Donneur en mort cérébrale

Le prélèvement d'organe se fait sur des personnes en état de mort encéphalique ou cérébrale, mais dont le cœur bat et chez lesquels une oxygénation pulmonaire est maintenue artificiellement. Lorsque le cœur de la personne décédée continue de battre de façon "réflexe", les organes restent irrigués, oxygénés et ne se détériorent pas, ce qui permet une transplantation efficace.

La loi exige dans ce contexte où le cœur continue de battre que le diagnostic de mort soit confirmé (preuve que le cerveau est détruit), par deux électro-encéphalogrammes plats.

La majorité des donneurs prélevés sont des personnes qui décèdent à l'hôpital en état de mort encéphalique, suite à un arrêt vasculaire cérébral (AVC) ou un traumatisme crânien, mais cela concerne moins de 1% des décès à l'hôpital, alors que cette source d'organes représente plus de 90% des greffes réalisées en France.

Même si le défunt avait une carte de donneur d'organes, les proches sont informés sur la mort encéphalique et consultés avant le prélèvement. En l'absence de carte, on leur demande si la personne n'avait pas manifesté d'opposition de son vivant et leur accord. Mais depuis des années, très souvent, la famille n'est pas d'accord. La grande majorité des français se dit très favorable au don d'organes, mais le nombre de donneurs prélevés reste stable car l'opposition de la famille reste supérieure à 33 %, même si le défunt avait une carte de donneur. La loi Caillavet de 1976 est pourtant très explicite sur les possibilités de prélèvement : si une personne n'a pas signifié son refus d'être donneur d'organes, c'est qu'elle est favorable au don. En dehors des réticences religieuses, la famille est souvent opposée au prélèvement car le donneur potentiel, bien que mort, présente tous les symptômes de la vie (respiration, etc.) et/ou n'a jamais communiqué de son vivant son choix sur le don. La population générale ignore que la mort se manifeste par la destruction du cerveau, et non par l'arrêt du cœur.

Et d'ailleurs, la plupart des religions ne sont pas contre le don d'organes, Benoît XVI avait une carte de donneur d'organes et a toujours encouragé ce don. D'autres pays, comme l'Espagne, appliquent mieux "notre loi" et prélèvent les organes des défunts qui ne se sont pas opposés de leur vivant, quel que soit l'avis familial. C'est pourquoi, il est important d'en parler de son vivant et de connaître la position de ses proches, car un AVC ou un accident peut arriver à n'importe qui, n'importe quand... Un donneur permet de faire en moyenne quatre greffes (deux greffes de rein, foie, cœur, poumon, pancréas, cornée, etc.)

Donneur décédé par arrêt cardiaque

En 2006, la France a lancé un programme de prélèvement sur donneur décédé après arrêt cardiaque dans certains centres. Mais en dehors des aspects éthiques, il faut plus de moyens matériels et humains car il faut entreprendre à temps une assistance respiratoire et cardiaque pour irriguer les organes avant le prélèvement (seuls les reins et le foie sont utilisés alors) tout en étant sûr que la personne est bien morte et que la famille est d'accord. Souvent hélas, le foie est trop détérioré. En 2012, seules 3 TH ont été faites grâce à un donneur décédé par arrêt cardiaque et une seule a été couronnée de succès. La réévaluation des critères dits de Maastricht, afin de définir les donneurs potentiels et les modalités de prélèvement des donneurs par arrêt cardiaque, est en cours à l'Agence de la Biomédecine.

A qui va le greffon ?

La liste nationale d'attente est gérée par l'Agence de la biomédecine (ABM). C'est l'ABM qui orchestre 24 h/24 la répartition et l'attribution des organes. La répartition tient compte d'abord des priorités médicales, puis des déplacements géographiques auxquels seront soumis les greffons. Certains patients de la liste d'attente sont prioritaires : les enfants et les patients avec hépatite fulminante. En l'absence de receveur prioritaire, l'attribution du greffon hépatique se fait selon le score MELD qui reflète la gravité de l'atteinte du foie et va en général au plus malade (score MELD le plus élevé) des candidats compatibles au niveau sanguin. Si deux malades ont le même score MELD, la proximité joue un rôle, et c'est le malade le plus proche du lieu de prélèvement qui est greffé.

Car l'idéal est de réduire le temps entre le prélèvement et la greffe en diminuant la distance à parcourir pour préserver la qualité du greffon et optimiser la réussite de la greffe. Lorsqu'un greffon n'est adapté à aucun receveur en attente en France, il est proposé aux organismes européens homologues de l'ABM.

Certains greffons sont soumis à des règles d'attribution spécifiques, parce que le donneur avait une maladie transmissible. Par exemple, les greffons de donneurs porteurs de l'hépatite B peuvent être proposés à des malades ayant une hépatite B ou encore à un patient qu'il faut greffer en extrême urgence car sa vie en dépend. Un traitement par immunoglobulines sera fait pour éviter la récurrence. Le même protocole dérogatoire existe pour le VHC, mais est moins utilisé car les équipes de TH sont réticentes à greffer un foie infecté et plus ou moins fibrosé à un patient VHC, qu'il faudra retraiter après la greffe. Les nouveaux traitements permettent peut-être de repenser à ces dérogations.

Différents types de greffes de foie

La plus courante est la greffe d'un foie entier qui provient d'un donneur décédé en mort cérébrale. Le foie malade est enlevé et remplacé par le greffon.

Transplantation de foie partiel ou "split"

Le foie est le seul organe qui a la capacité de se régénérer rapidement, il "repousse" en un mois environ, et retrouve le volume initial, comme la queue du lézard qui repousse.

S'il est assez volumineux, un foie entier, prélevé chez un donneur en mort cérébrale, peut être divisé en deux pour être donné à deux receveurs (on parle de TH "split"), pour pallier à la pénurie. Dans la plupart des cas, ce "split" est fait pour permettre une TH chez un enfant et un adulte. Le lobe droit du foie qui représente 70 % de la masse totale du foie, est greffé à l'adulte et le lobe gauche est attribué à un enfant. Il est aussi possible de partager un foie pour transplanter deux adultes de petites tailles. Cette technique a été inventée à l'hôpital Paul Brousse par le Pr Henri Bismuth en 1980, qui avait un seul foie disponible pour deux enfants en insuffisance hépatique aiguë. En 2012, il y a eu 107 greffes par foie partagé.

La TH par donneur vivant

La TH par donneur vivant consiste à effectuer un prélèvement d'une partie du foie chez un membre de la famille ou conjoint compatible et le greffer au receveur, souvent un enfant. Pour les adultes, c'est plutôt le lobe droit, ou le gauche avec des techniques chirurgicales pointues. Le processus de régénération du foie se fait chez les deux personnes. Alors qu'elle est la stratégie principale en Asie où le don d'organe après le décès est quasi-inexistant pour des raisons religieuses, cette méthode est peu utilisée en France pour la TH, hormis les cas d'urgence ou d'attente trop longue, en contexte familial. Elle est plus utilisée pour la greffe rénale, où elle comporte moins de risques pour le donneur, qui garde un rein.

En France, en 2012, il y a eu 9 greffes de foie par donneur vivant, dont 4 pour des enfants et 356 greffes rénales par don du vivant.

La greffe de foie

C'est une chirurgie lourde, très longue et minutieuse, avec un risque hémorragique important car les cirrhotiques ont des troubles de la coagulation et une hypertension dans le foie. Le chirurgien doit remettre bout à bout les canaux biliaires, les artères, les veines venant du tube digestif (veines portes) et les veines repartant vers le cœur (veines hépatiques). Le passage en service de réanimation est systématique pour une surveillance intensive.

Après la greffe

Avant et après la greffe, le traitement par immunosuppresseurs (IS) est donné et de grands progrès ont été réalisés dans ce domaine: plusieurs types d'IS existent (tacrolimus ou ciclosporine, mycophénolate, corticoïdes, évérolimus...). Ils sont souvent donnés en combinaison et de mieux en mieux maîtrisés (interactions, complications, réduction de doses, etc.). Les IS donnent tous des effets indésirables, mais différents. Ils sont choisis selon l'état des patients et les causes de la TH. L'objectif est de réduire les effets indésirables (toxicité rénale, hausse des lipides dans le sang, diabète, cancers, chute de cheveux, diarrhée, infections, thrombopénie, HTA, problèmes pulmonaires, cutanés et articulaires..) à court et long terme, tout en conservant la protection anti-rejet.

Les principales complications immédiates après la TH sont le non-fonctionnement primaire (le greffon "ne marche pas") et il faut souvent regreffer en urgence, les complications vasculaires (caillot dans l'artère hépatique) ou biliaires, les complications

infectieuses très fréquentes à cause des IS et le rejet aigu, survenant en général dans le 1er mois et pouvant être traité (réversible).

Pour les greffes pour cirrhose VHB, les résultats sont excellents, grâce aux immunoglobulines et au traitement antiviral. Ceux qui ont une récurrence du VHB sont en général ceux qui ne sont pas observants au traitement post-greffe.

Pour les greffes liées au VHC, c'est la réinfection + ou - précoce du greffon par le VHC resté dans le sang et l'évolution accélérée vers la cirrhose (25% de fibrose F3-F4 en 5 ans), avec un risque de décompensation très important et de perte du greffon qui prédomine. Il faut traiter le VHC dans l'année le plus souvent, par bithérapie ou trithérapie, mal tolérées, aggravant la toxicité rénale et difficiles à gérer à cause des interactions avec les anti-rejets.

Les trithérapies avec télaprévir et bocéprévir en post-greffe ont montré une très mauvaise tolérance, beaucoup d'arrêts de traitement, le recours à l'EPO et aux transfusions systématiques, des hospitalisations et 10% de rejets aigus de greffe et de décès, pour un résultat final d'éradication moyen (RVS à 12 semaines après le traitement : 41% pour télaprévir et 51% pour bocéprévir et pour ceux qui ont atteint les 24 semaines post traitement RVS : 27% pour le télaprévir et 46% pour le bocéprévir), et la, au prix de la tolérance pour ces malades déjà bien malmenés et une majorité de greffés qu'il faudra retraiter pour le VHC.

Les molécules en ATU, permettant des stratégies sans interféron vont changer la donne et faciliter le traitement. La 1ère étude en pré-greffe, avec sofosbuvir+ribavirine a montré que les patients qui avaient eu au moins 30 jours d'indélectabilité VHC avant la greffe n'avaient pas de réinfection VHC. En post-greffe, deux études avec sofosbuvir +ribavirine ont montré une efficacité de 77% à 4 semaines après le traitement et de 60% à 12 semaines après. Pour obtenir de meilleurs résultats en post-greffe, il faudra les associer avec d'autres molécules.

Greffe hépatique et Co-infection

Les co-infectés VIH-VHC ont une récurrence virale C plus agressive sur le greffon (fibrose F3- F4 parfois en un an) et un risque accru (20 %) d'hépatite cholestatique fibrosante (complication grave), avec un risque de 50% de décès, et ceux qui en réchappent ont une cirrhose très accélérée (en deux ans). Parmi les antirétroviraux, l'Isentress permet d'éviter les interactions avec les IS et avec la trithérapie VHC. Jusqu'ici, les résultats de la TH chez les co-infectés VIH-VHC sont moins bons (la survie à 3 ans est de 60% et de 55% à 5 ans) que ceux des mono-infectés VHC (survie de 75% à 5 ans). Il reste à espérer que les nouvelles molécules permettront de meilleurs résultats également lors des traitements pré ou post-greffes dans la co-infection, ainsi qu'une meilleure survie.

Par contre, La survie des co-infectés VIH-VHB est supérieure à 80 %, quasiment la même que les mono-infectés VHB greffés.

La seconde partie de l'article décrit une solution possible pour diminuer la pénurie de greffons, la greffe solidaire entre séropositifs.

Marianne L'Hénaff, 2015

Remerciements au Pr GP.Pageaux pour avoir relu et corrigé cet article.