



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

(Conférence de consensus organisée avec la participation de l'Anaes)

Conférence de consensus

Indications de la transplantation hépatique

19 et 20 janvier 2005
Lyon (Palais des congrès)

TEXTE DES RECOMMANDATIONS
(version longue)



PROMOTEURS

Association française de chirurgie hépato-biliaire et de transplantation hépatique
Association française pour l'étude du foie

COPROMOTEUR

Établissement français des greffes

ASSOCIÉS

Académie de chirurgie
Académie de médecine
Association française de chirurgie
Association nationale de prévention en alcoologie et addictologie
Collège national universitaire des enseignants en addictologie
Société de pathologie infectieuse de langue française
Société de réanimation de langue française
Société française d'alcoologie
Société française d'anesthésie et de réanimation
Société française de chirurgie digestive
Société française de pathologie
Société francophone de transplantation
Société nationale française de gastro-entérologie
Société nationale française de médecine interne

COMITÉ D'ORGANISATION

- K. BOUDJEMA, président : chirurgien, Rennes
D. SAMUEL, secrétaire : hépatologue, Villejuif
- C. BALABAUD : hépatologue, Bordeaux
J. BELGHITI : chirurgien, Clichy
H. BISMUTH : chirurgien, Villejuif
Y. CALMUS : hépatologue, Paris
O. CHAZOUILLÈRES : hépatologue, Paris
D. CHERQUI : chirurgien, Créteil
L. CHICHE : chirurgien, Caen
S. COHEN : médecin au département médical et scientifique, Établissement français des greffes, Paris
P. DOSQUET : méthodologie Anaes, Saint-Denis La Plaine
C. DUVOUX : hépatologue, Créteil
C. JACQUELINET : médecin au département médical et scientifique, Établissement français des greffes, Paris
B. LAUNOIS : chirurgien, Rennes
C. LÉTOUBLON : chirurgien, Grenoble
M. MESSNER : hépatologue, Rennes
GP. PAGEAUX : hépatologue, Montpellier
C. PAINDAVOINE : méthodologie Anaes, Saint-Denis La Plaine
C. PARTENSKY : chirurgien, Lyon
D. SICARD : médecin interniste, Paris

JURY

- D. SICARD, président : médecin interniste, Paris
- A. BENYAMINA : psychiatre addictologue, Villejuif
A. BIOSSE DUPLAN : chargé de mission santé, UFC Que Choisir, Paris
JP. BRONOWICKI : hépato-gastro-entérologue, Vandœuvre-lès-Nancy
C. DANET : infirmière de greffe, Villejuif
D. GENDREL : pédiatre, Paris
M. HOURMANT : néphrologue, Nantes
F. LAZORTHES : chirurgien, Toulouse
G. LE LOUP : médecin généraliste, Amiens
JL. NANCY : philosophe, Strasbourg
EA. PARIENTE : hépato-gastro-entérologue, Pau
C. PETITNICOLAS : journaliste, Paris
H. ROUSSET : médecin interniste, Pierre-Bénite
B. TIREL : directeur d'hôpital, professeur à l'École nationale de la santé publique, Rennes
G. TORPIER : association Transhépate, Lille

EXPERTS

- R. ADAM : chirurgien, Villejuif
D. AZOULAY : chirurgien, Villejuif
M. BERENGUER : hépatologue, Valencia
H. BISMUTH : chirurgien, Villejuif
O. BOILLOT : chirurgien, Lyon
K. BOUDJEMA : chirurgien, Rennes
Y. CALMUS : hépatologue, Paris
C. CAMBY : directrice générale, Établissement français des greffes, Paris
L. CHICHE : chirurgien, Caen
PA. CLAVIEN : chirurgien, Zürich
JC. DUCLOS-VALLÉE : hépatologue, Villejuif
F. DURAND : hépatologue, Clichy
C. DUVOUX : hépatologue, Créteil
J. EMOND : chirurgien, New York
A. HADENGUE : hépatologue, Genève
YP. LE TREUT : chirurgien, Marseille
J. LERUT : chirurgien, Bruxelles
P. MAJNO : chirurgien, Genève
P. MATHURIN : hépatologue, Lille
JP. MIGUET : hépatologue, Besançon
GP. PAGEAUX : hépatologue, Montpellier
X. ROGIERS : chirurgien, Hambourg
D. SAMUEL : hépatologue, Villejuif
A. SAUVANET : chirurgien, Clichy
O. SOUBRANE : chirurgien, Paris
C. TRÉPO : hépatologue, Lyon
P. VINCENEUX : médecin interniste, Colombes

GROUPE BIBLIOGRAPHIQUE

- T. ASSELAH : hépatologue, Clichy
PH. BERNARD : hépatologue, Bordeaux
M. BISMUTH : hépatologue, Montpellier
P. COMPAGNON : chirurgien, Rennes
T. DECAËNS : hépatologue, Paris
S. DHARANCY : hépatologue, Lille
J. DUMORTIER : hépatologue, Lyon
É. JACQUET : chirurgien, Montpellier
É. KIMMOUN : hépatologue, Villejuif
A. LAURENT : chirurgien, Créteil
Y. LE DERF : chirurgien, Lyon
V. LEROY : hépatologue, Grenoble
R. LORHO : hépatologue, Rennes

QUESTIONS POSÉES

- Question 1. Comment optimiser la prise en charge des patients transplantés pour hépatite virale ?
- Question 2. Dans quels cas la cirrhose alcoolique est-elle une indication de transplantation hépatique ?
- Question 3. Quels cancers du foie peut-on traiter par la transplantation hépatique ?
- Question 4. Quelle est la place du donneur vivant en transplantation hépatique ?
- Question 5. Quelles sont les extensions à l'indication de transplantation hépatique ?

ABRÉVIATIONS

CHC	carcinome hépato-cellulaire
HAART	<i>highly active anti-retroviral therapy</i>
IFN	interféron
IFNp	interféron pégylé
Ig anti-HBs	immunoglobulines anti-HBs
TH	transplantation hépatique
THDC	transplantation hépatique par donneur cadavérique
THDV	transplantation hépatique par donneur vivant
VHB	virus de l'hépatite B
VHC	virus de l'hépatite C
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

Pour l'organisation de cette conférence de consensus, l'Association française de chirurgie hépato-biliaire et de transplantation hépatique et l'Association française pour l'étude du foie ont reçu une subvention éducative de :

Établissement français des greffes, Fujisawa, Novartis, Roche, Ferring, Genzyme, GlaxoSmithKline, Johnsson & Johnsson, Schering-Plough

AVANT-PROPOS

Cette conférence a été organisée et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes).

Les conclusions et recommandations présentées dans ce document ont été rédigées par le jury de la conférence, en toute indépendance. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de la Haute Autorité de santé.

Introduction

Cette troisième conférence de consensus consacrée aux indications de la transplantation hépatique (TH) fait suite aux conférences de 1983 à Washington et de 1993 à Paris. Après les phases de maturation de la décennie 84/93 et de perfectionnement de la décennie 93/03, cette conférence s'intéresse à l'élargissement des indications de TH, impliquant une réflexion sur son organisation générale et sur la place du donneur vivant.

Expansion et/ou optimisation des ressources existantes ?

Le contraste est fort en effet entre :

- la rareté persistante de l'offre d'organes prélevés et la demande croissante, favorisée par les progrès des dépistages, de l'imagerie et l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques virales et/ou tumorales du foie ;
- l'approche thérapeutique selon des programmes prédéfinis et l'approche individuelle d'une personne malade ;
- la tentation constante d'élargissement des indications et la nécessité de se fonder sur des preuves de niveau élevé.

Face à la rareté des dons, le recours à cette thérapeutique de plus en plus banalisée justifie que les indications soient fondées sur :

- des connaissances épidémiologiques plus précises, au mieux sur une base de population : le nombre de patients à transplanter et les besoins réels de greffons ne sont pas connus ;
- une meilleure expression des résultats de la TH, qui devrait permettre de mieux comparer les différentes indications et stratégies thérapeutiques quant à l'efficacité et aux données économiques : une analyse « en intention de traiter » à partir de l'inscription sur listes d'attente et non à partir de la TH, en étudiant non seulement la survie brute, mais la survie comparée à une cohorte appariée sur l'âge, le sexe et la maladie, les années de vie gagnées et les différentes dimensions de la qualité de vie ;
- une meilleure coordination des centres français entre eux et avec les centres européens, les difficultés actuelles d'utilisation des foies partagés (*split*) en étant l'illustration frappante ;
- une meilleure organisation afin de réduire les hétérogénéités de l'accès aux soins et des délais sur liste d'attente trop disparates ;
- un renforcement dans toutes les régions françaises d'une politique dynamique de prélèvements sur les personnes en état de mort encéphalique, qui devrait pallier les disparités régionales actuelles. Cette politique doit se fonder sur une motivation des équipes de prélèvement, une amélioration de l'information et l'éducation de la population générale vis-à-vis du don d'organes.

La réflexion sur les indications de la TH ne peut ignorer :

- l'incidence croissante attendue des hépatites C et des carcinomes hépato-cellulaires (CHC), essentiellement liée aux progrès des dépistages et des outils diagnostiques ;

- les effets néfastes attendus de la diminution nette des vaccinations contre l'hépatite B des enfants et nourrissons en France ;
- l'indifférence sociale et médicale vis-à-vis de la dépendance à l'alcool, ainsi que les carences de sa prise en charge psychologique, sociale et médicale encore trop connotée de jugements moralisateurs ;
- l'insuffisance des politiques de prévention primaire des risques infectieux liés à l'usage parentéral de drogues ;
- l'augmentation des besoins de TH liés au vieillissement de la population ;
- l'augmentation des hépatites B et C observées chez des personnes immigrées.

La prise en charge des maladies chroniques du foie liées à l'alcool ou aux hépatites, d'évolution longue et souvent fluctuante, nécessite une collaboration précoce entre médecins généralistes et hépatologues, de façon à mieux connaître les besoins et coordonner une prise en charge adaptée bien avant la discussion éventuelle du recours à la TH. Cette démarche conjointe autour du patient doit permettre une amélioration et une homogénéisation des résultats thérapeutiques.

Les conférences de consensus de 1983 et 1993, qui abordaient déjà ces questions, recommandaient aussi une évaluation des soins et des pratiques en privilégiant l'existence de centres de TH peu nombreux et à activité importante, source d'amélioration de la compétence des équipes. Ces recommandations ont été peu suivies d'effet, en particulier en France où le nombre des centres, dont certains ont une activité faible, a augmenté.

Une meilleure organisation, une meilleure mutualisation intercentres des charges de prélèvement et de transplantation sont nécessaires. La modification des règles d'attribution des greffons dans le but d'une meilleure équité et de la priorisation des malades les plus sévères nécessite une réelle évaluation expérimentale avant une éventuelle généralisation.

Enfin, plus que le coût immédiat de la TH, il serait utile d'estimer le coût des stratégies de prévention et des traitements au long cours, incluant ou non la greffe.

Le nombre actuel des TH en France est voisin de 900 par an (5 000 TH par an en Europe). Fin 2003, 57 655 greffes chez 51 580 malades ont été rapportées dans le registre européen. Parmi les indications de première greffe, les maladies chroniques du foie sont majoritaires (69 % des indications) : dans ce groupe 58 % sont des cirrhoses et 11 % des cholestases chroniques. Dans le groupe des cirrhoses, celles liées à l'alcool, au virus C et au virus B représentent respectivement 18 %, 14 % et 3 % des indications de TH. Les cancers totalisent 12 % des indications (90 % de CHC). Les retransplantations représentent environ 9 %.

Question 1.

Comment optimiser la prise en charge des patients transplantés pour hépatite virale ?

I. Quelle est l'épidémiologie des TH réalisées pour hépatites virales B et C ?

En cas d'hépatite virale, la TH doit être envisagée en cas d'hépatite fulminante, de cirrhose décompensée et/ou de CHC.

Les hépatites virales représentent actuellement 20 % des indications de TH en France, soit environ 200 à 250 TH par an (sans compter les TH pour CHC envisagées *question 3*). En l'absence de données épidémiologiques précises, on ne sait cependant pas quel pourcentage des malades atteignant l'insuffisance hépatique terminale et/ou le CHC est actuellement proposé à la TH.

Le nombre d'indications pour hépatite virale B pourrait augmenter à court terme en raison de l'augmentation de la population immigrée venant de pays de forte endémie, et à moyen ou

long terme du fait du relâchement récent de la promotion de la vaccination contre l'hépatite B en France. Si le nombre de TH réalisées ne varie pas, le nombre de TH pour hépatite virale C pourrait passer à environ 300 en 2010 en raison du profil épidémiologique français avec un risque conséquent d'augmentation des décès qui pourrait atteindre 4 500 par an.

Les progrès et limites de la TH pour hépatite virale dépendent aujourd'hui principalement de ceux des traitements antiviraux dans le contrôle de la virémie.

II. Quels traitements proposer pour réduire le risque de récurrence de la maladie virale B sur le greffon ?

Le bien-fondé de l'indication de TH pour hépatite B n'est aujourd'hui plus discuté, et la survie à moyen et long terme est parmi les meilleures (75 % à 5 ans et 63 % à 10 ans dans le registre européen) (grade¹ C). Le principal problème est la prévention de la récurrence sur le greffon, dont le risque (de l'ordre de 80 % avant l'instauration de mesures préventives) croît avec la charge virale prétransplantation.

II.1. Avant la transplantation

Il faut essayer de réduire la virémie au moins au-dessous de 10^5 copies/ml, en utilisant la lamivudine ou l'adéfovir (l'interféron [IFN] est contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée) chez tous les malades ayant une virémie détectable (avis d'experts). Si la virémie est $= 10^5$ copies/ml, la TH est à discuter.

La lamivudine a une efficacité rapide, une excellente tolérance et bénéficie d'un recul important, mais elle induit des résistances fréquentes, augmentant avec le temps (10 % à 1 an, 30 % à 2 ans, 50 % à 4 ans) (grade C).

L'adéfovir a une efficacité probablement proche, une bonne tolérance (notamment rénale à la dose de 10 mg/j) et induit moins de résistances (environ 1-5 % à 3 ans, 10-15 % à 4 ans), mais le recul d'utilisation est moindre (grade C).

Un traitement antiviral efficace peut améliorer la fonction hépatique et faire revenir certains malades dans la classe B, voire A, de Child-Pugh. L'attitude est alors discutée : i) maintenir l'indication de TH par crainte d'un échappement viral avec le risque de dégradation brutale de la fonction hépatique, ou ii) faire sortir le malade de la liste d'attente de TH. C'est actuellement la seconde option qui semble consensuelle depuis l'apparition de l'adéfovir.

Ces difficultés expliquent que les modalités du traitement antiviral doivent être discutées avant son instauration avec une équipe de TH chez tout malade cirrhotique potentiellement transplantable. Elles doivent également provoquer une réflexion sur l'utilisation précoce de traitements antiviraux au long cours, et notamment de l'adéfovir, chez les malades ayant des lésions hépatiques peu sévères, au risque d'induire une résistance au moment de la TH : le jury suggère la réalisation d'études sur cette question.

II.2. Pendant et au cours des 2 années suivantes

L'administration prolongée systématique de fortes doses d'immunoglobulines anti-HBs (Ig anti-HBs) par voie IV réduit le risque de récurrence (définie par la réapparition de l'antigène HBs) de 80 % à 25 % à 2 ans (grade C). L'efficacité pour prévenir la récurrence des Ig anti-HBs est meilleure chez les malades à virémie faible ($< 10^5$ copies/ml) avant la TH ; le taux de rechute reste élevé chez les malades ayant une virémie $> 10^5$ /ml avant la TH (grade C).

Le jury recommande d'associer un antiviral aux Ig anti-HBs ; cette prophylaxie est indiscutable en cas de répllication virale et à discuter en l'absence de répllication (grade C). L'association de la lamivudine avec les Ig anti-HBs réduit fortement le risque de récurrence (5-20 % à 1-2 ans) chez ces malades (grade C). Il est probable que l'association des Ig anti-HBs à l'adéfovir a une efficacité proche et un moindre risque d'échappement par

¹ Voir *annexe 1*.

mutation (avis d'experts). Les associations d'antiviraux n'ont pas été testées dans cette indication, ce qui justifie la réalisation d'études comparatives.

L'utilisation d'Ig anti-HBs par voie intramusculaire est possible, moins coûteuse, mais inconfortable pour le malade ; mais il n'existe pas d'étude comparative et quelques cas de récurrence ont été décrits.

II.3. Après les 2 premières années

La thérapie par Ig anti-HBs et antiviraux ne doit pas être interrompue tout au long de la vie, sauf lorsqu'une séroconversion spontanée anti-HBs peut être suspectée quand le titre des anti-HBs ne diminue pas entre 2 injections d'Ig anti-HBs.

L'arrêt ou la diminution des Ig anti-HBs sous couvert de la poursuite d'un antiviral ne devrait pas être proposé en dehors d'essais randomisés de taille et de durée suffisantes, dont le jury recommande la mise en œuvre rapide en raison du coût très élevé du traitement à vie par les Ig anti-HBs.

III. Quels traitements proposer pour réduire le risque de récurrence de la maladie virale C sur le greffon ?

Le bien-fondé de l'indication de la TH pour hépatite C n'est pas remis en cause par la dégradation aujourd'hui certaine des résultats à moyen et long terme, par rapport à un passé récent plus favorable à la TH dans cette indication. Ces résultats sont liés à :

- la réinfection plus ou moins précoce du greffon par le VHC ;
- l'évolution accélérée vers la cirrhose (10 à 40 % à 5 ans), avec ensuite un risque de décompensation très important (40 % à 1 an après le diagnostic), avec une augmentation de la mortalité de 10 à 20 % après 5-10 ans de suivi par rapport aux autres indications de la TH. La survie à 5 ans dans le registre européen est de 62 % en cas de cirrhose et de 89 % en l'absence de cirrhose.
- l'âge croissant des patients et des donneurs.

III.1. Avant la transplantation hépatique

La TH est faite même chez les sujets qui restent virémiques après antiviraux. Il n'y a pas de limite maximale au nombre de copies accepté pour faire une TH. Mais, les malades qui ont une charge virale > 10⁶ copies/ml ont une survie du greffon et une survie propre inférieures comparativement à ceux qui ont une charge virale < 10⁶ copies/ml. Il n'y a pas de limitation des indications de TH en fonction du génotype viral.

L'éradication du VHC est difficile, mais pas impossible chez les malades Child-Pugh A ou B. L'éradication est à discuter chez les malades Child-Pugh C, compte tenu des contre-indications relatives chez eux à utiliser l'IFN. Cependant, cette absence d'éradication n'est pas une contre-indication à la TH. Il faut vérifier périodiquement le caractère optimal ou non des traitements antiviraux antérieurement reçus chez chaque malade suivi, avant de classer le malade comme « non-répondeur ».

L'association d'interféron pégylé (IFNp) et de ribavirine permet d'obtenir environ 20 % de réponse virologique (virémie nulle par PCR) durable :

- surtout chez les malades ayant un virus de génotype 2 ou 3 (grade C) ;
- à condition de ne pas trop réduire les doses tout en s'aidant de facteurs de croissance.

L'adjonction d'amantadine, si elle est possible, peut améliorer un peu le résultat chez les non-répondeurs. Les résultats des études de l'IFN donné « au long cours » chez les malades non répondeurs, dans le but de réduire les complications de la cirrhose, ne sont pas encore connus.

III.2. Après la transplantation hépatique

Le risque d'évolution vers la cirrhose est majoré en cas de virémie très élevée ($> 10^6$ copies/ml), de récurrence précoce avant 1 an, de donneurs âgés de plus de 50 ans, de mauvais greffon (foie marginal), de retransplantation, et peut-être en cas de donneur vivant (grade C). Il ne semble pas y avoir d'effet certain du génotype du VHC.

Une ponction-biopsie hépatique est nécessaire en cas de dysfonction précoce du greffon pour faire le diagnostic différentiel entre hépatite C et rejet (ce qui évite ainsi des traitements antirejet abusifs accélérant l'évolution de l'hépatite C), et pour dépister les rares formes d'emblée sévères d'hépatites justifiant un traitement précoce.

La période optimale du traitement de la récurrence virale C semble se situer après 1 an (avis d'experts), lorsque apparaissent des lésions au moins égales à A1F1, prédictives d'un risque élevé d'évolution vers la cirrhose (grade C).

Avec l'association d'IFNp et de ribavirine (à posologie optimale tout en s'aidant de facteurs de croissance), on peut globalement espérer une réponse virologique durable chez environ un tiers des malades (grade C).

Cependant les effets indésirables, les réductions de doses et les arrêts prématurés de traitement sont plus fréquents que chez les malades non transplantés (grade C). Bien qu'une augmentation du risque de rejet n'ait pas été observée sous traitement antiviral, il est prudent de ne pas trop diminuer l'immunosuppression pendant le traitement de l'hépatite C (avis d'experts). Le traitement antiviral doit être poursuivi si possible au moins 6 mois après la négativation de la recherche du VHC par PCR. S'il n'y a pas de négativation, le traitement est arrêté. Le bénéfice éventuel de l'adjonction d'amantadine n'a pas été évalué après la TH.

Une dégradation progressive des résultats de la TH pour hépatite virale C a été observée au cours des 3 dernières décennies, sans que la cause en soit connue avec certitude. Il est possible qu'elle soit liée à l'âge plus élevé des donneurs, à l'utilisation des donneurs vivants et au renforcement des traitements immunosuppresseurs. Il est actuellement recommandé de réduire le traitement immunosuppresseur à un anticalcineurine, d'éviter les bolus de corticoïdes, l'anti-OKT3 et de ne diminuer que lentement la corticothérapie (risque de rebond dans ce dernier cas) (avis d'experts).

La réduction des cofacteurs aggravant l'évolution cirrhogène (alcool, syndrome métabolique, tabac) est toujours nécessaire (avis d'experts).

IV. Peut-on proposer la transplantation hépatique chez les malades co-infectés par le VIH ?

Lors de la conférence de consensus de 1993, le sida était considéré comme une contre-indication formelle à la transplantation, l'infection par le VIH (avant le stade sida) comme une contre-indication relative en raison du pronostic généralement défavorable de l'infection par le VIH et de la crainte de l'effet du traitement immunosuppresseur sur la progression de la maladie due au VIH.

L'introduction de la trithérapie antirétrovirale (HAART) en 1996 a considérablement modifié le pronostic de la maladie VIH, en augmentant fortement l'espérance de vie des malades.

En 2004, les hépatites virales sont devenues une préoccupation centrale dans la prise en charge des malades infectés par le VIH dont 30 % (90 % de ceux infectés par l'utilisation parentérale de drogues) sont VHC positifs, et 10 % sont porteurs chroniques de l'antigène HBs. Les maladies virales du foie sont devenues la première cause de décès chez les malades infectés par le VIH. La prévention, le dépistage et le traitement des hépatites virales sont aujourd'hui impératifs chez les malades infectés par le VIH.

IV.1. Co-infection VIH-VHB

L'évolution lésionnelle de l'hépatite B peut être ralentie par des antiviraux anti-VHB (interféron, lamivudine, adéfovir, ténofovir), avec des chances d'obtenir une réponse virale durable plus faibles que chez les malades non co-infectés. L'utilisation des antiviraux anti-VHB doit être raisonnée et discutée entre infectiologues et hépatologues pour ne pas, en fonction des stades d'évolution des 2 infections, hypothéquer leur avenir. Le traitement de l'hépatite B ne doit pas être trop précoce et nécessite l'appréciation des lésions hépatiques (avis d'experts) et peut-être l'association de 2 antiviraux pour réduire le risque d'apparition de résistance.

IV.2. Co-infection VIH-VHC

La guérison de l'hépatite C peut être obtenue avec une bithérapie associant IFNp et ribavirine chez environ 1/3 des malades traités (grade B).

L'épidémiologie actuelle comme l'évolution cirrhogène des hépatites virales, nettement plus rapide chez les malades infectés par le VIH (grade C), font du recours éventuel à la TH une question majeure chez le malade co-infecté.

IV.3. Transplantation hépatique chez les malades co-infectés.

On ne dispose actuellement que de courtes séries de TH totalisant environ 200 malades. Elles ont été essentiellement réalisées pour cirrhose décompensée, chez des malades très sélectionnés, dont l'infection VIH était contrôlée par la HAART. Le recul par rapport à ces études est faible, généralement 2-3 ans (grade C).

Avec ces réserves, la TH ne semble pas aggraver l'infection par le VIH. Le contrôle de la virémie et le taux de CD4 restent inchangés. Il ne semble pas y avoir plus d'infections opportunistes, à condition de mettre en œuvre des traitements prophylactiques lourds, antibactérien, antiviral et antiparasitaire (grade C). Une précaution supplémentaire recommandée (avis d'experts) dans le bilan prétransplantation est de vérifier le profil génotypique de résistance du VIH chez le patient. Le taux de rejet aigu ne semble pas être diminué par l'immunodépression liée au VIH. Le taux de cancers ne paraît pas être augmenté à court terme.

?En cas d'hépatite B, l'évolution à court terme n'apparaît pas être plus mauvaise qu'en l'absence d'infection VIH (grade C). La prévention de la récurrence est faite par l'association d'Ig anti-HBs à fortes doses avec un antiviral anti-VHB choisi en fonction des traitements antérieurs. On n'a cependant pas d'information suffisante pour garantir son efficacité.

?En cas d'hépatite C, la survie globale à court terme semble comparable à celle d'une population indemne d'infection VIH (grade C).

Une stéatose microvésiculaire (traduisant une cytopathie mitochondriale) a été observée chez 4 malades sur 10 à la biopsie systématique faite à 6 mois dans la série de l'hôpital Paul-Brousse. Plusieurs cas d'acidose lactique et de pancréatite aiguë parfois mortelles ont été observés, avant et après l'institution du traitement antiviral C ; les inhibiteurs nucléosidiques DDI et D4T sont pour cette raison à éviter après la greffe. En cas de co-infection VIH-VHC, la charge virale C et surtout la vitesse de progression de la fibrose sont très supérieures à celles observées chez les malades non co-infectés (4 malades sur 13 avaient une fibrose = F3, 6 mois après la TH dans la série de l'hôpital Paul-Brousse). Le traitement de l'hépatite C est donc nécessaire et possible. Avec l'IFNp et la ribavirine, l'équipe de l'hôpital Paul-Brousse n'a cependant obtenu une réponse virologique durable que chez 2 des 14 malades traités, avec 1 cas d'acidose lactique.

Le traitement immunosuppresseur utilisé (anticalcineurine et corticothérapie rapidement dégressive) doit être rigoureusement adapté au moment de la réintroduction de la HAART en raison du risque majeur de surdosage en cas d'utilisation d'antiprotéases ; de même en cas d'arrêt des antiprotéases, la posologie du tacrolimus doit être augmentée.

?En conclusion, la TH chez les malades infectés par le VIH apparaît faisable, mais son rapport bénéfice-risque à moyen terme est inconnu. Elle ne peut donc être actuellement proposée qu'aux conditions suivantes (avis d'experts) :

- contrôle stable de l'infection VIH (charge virale indétectable, sans valeur nettement définie du taux de CD4) ;
- absence d'antécédent de maladie opportuniste classante en sida (sauf si elle est survenue avant l'instauration de la HAART) ;
- sans contre-indication générale, ce qui suppose notamment un dépistage renforcé des tumeurs ;
- dans les mêmes indications que les malades indemnes d'infection par le VIH (même si on doit, en raison d'une évolution plus rapide, envisager la possibilité de la TH avant la première décompensation de la cirrhose) ;
- sous réserve d'une évaluation prospective spécifique.

Une organisation particulière, incluant notamment des compétences infectiologiques et le consentement éclairé de l'ensemble de l'équipe en raison du risque particulier d'accident d'exposition au sang pour les soignants, est indispensable.

La lourdeur particulière du traitement (impliquant une observance plus difficile) et du suivi, justifie un accompagnement renforcé et laisse présager une réinsertion sociale encore plus difficile que chez les malades non co-infectés.

Une conférence de consensus prochaine (mars 2005) doit être consacrée à l'ensemble des aspects des co-infections VIH-hépatites virales.

Question 2.

Dans quels cas la cirrhose alcoolique est-elle une indication de transplantation hépatique ?

Le Comité français d'éducation pour la santé estime à 5 millions le nombre de personnes ayant une consommation excessive d'alcool en France. On estime à 45 000 morts par an le nombre de décès recensés en France liés à une consommation excessive et régulière d'alcool. On recense 8 à 10 000 décès par an liés à une complication de la cirrhose alcoolique. La cirrhose alcoolique est la première cause de TH en France et la seconde en Europe et aux États-Unis. Sur les 850 TH réalisées en France en 2003, 270 l'ont été pour des cirroses alcooliques. La survie selon le registre européen est de 83 % à 1 an, 72 % à 5 ans, 59 % à 10 ans.

La controverse sur l'indication de la TH dans la cirrhose alcoolique a déjà suscité un débat à propos de la durée d'abstinence avant la greffe et du risque de récurrence de l'intoxication dans plusieurs recommandations sur les indications de la TH :

- conférence du NIH (1983) : la TH est reconnue comme traitement de la maladie alcoolique avancée, mais restreinte à un faible nombre de patients reconnus abstinents et présentant des indicateurs cliniques de mauvais pronostic ;
- conférence de consensus de 1993 (France) : la cirrhose alcoolique est une indication discutée de la TH. Avant 1993, elle représentait un faible nombre de TH en raison d'un *a priori* défavorable de la part des médecins et des équipes de TH ;
- conférence de l'*American Society of Transplant Physicians* et de l'*American Association for the Study Liver Diseases* (1997) : elle définit les critères minimaux pour inscrire les patients sur la liste d'attente de TH :
 - hépatopathie de sévérité définie par une classe B de Child-Pugh au minimum,
 - les complications de la cirrhose : CHC (quelle que soit la classe de Child-Pugh), hémorragies digestives hautes et encéphalopathies hépatiques invalidantes ;

- recommandations de la *British Society of Gastroenterology* (1999) : elles recommandent la TH en cas de cirrhose alcoolique sévère et une évaluation psychosociale multidisciplinaire ;
- recommandations de l'*American Association Study Liver Disease* (2000) : elles soulignent (ce qui est nouveau) l'importance du suivi des patients sélectionnés par un médecin spécialiste des addictions (effets bénéfiques sur la survie, amélioration de la qualité de vie, amélioration des paramètres physiopathologiques).

Tout ceci fait apparaître une évolution des recommandations calquée sur celle des mentalités. Dans la mesure où il y a une approche multidisciplinaire du malade, la cirrhose alcoolique est une bonne indication de la TH au même titre que l'hépatite virale.

I. À quel moment de la maladie doit-on proposer la transplantation ?

La maladie alcoolique est chronique et conduit à des complications hépatiques graves mettant en jeu le pronostic vital. Elle peut être résistante au traitement et émaillée de rechutes. Elle doit être traitée comme telle.

En dehors du CHC (voir *question 3*), l'indication de la TH dans la cirrhose alcoolique reste limitée aux cirrhoses compliquées et sévères (classe C de Child-Pugh).

La TH n'est pas recommandée en cas de classe B de Child-Pugh (grade B) : en effet, (a) dans une modélisation, la TH n'améliorait pas la survie de malades de classe B, ni par rapport à une cohorte théorique, ni par rapport à un échantillon de 169 malades appariés et, (b) dans un essai contrôlé randomisé multicentrique mené chez 120 malades Child-Pugh B par l'équipe de Besançon, le groupe de malades devant recevoir une TH de première intention avait une surmortalité, principalement due à une incidence accrue de cancers (majoritairement liés à l'alcool et au tabac).

L'inscription des malades atteints de cirrhose alcoolique est possible à 2 conditions :

- un bilan prégreffe particulièrement attentif à la recherche des lésions liées à la toxicité alcoolique, voire alcool-tabagique, extra-hépatique, tels les cancers et états précancéreux ORL, bronchiques, œsophagiens, une pathologie cardio-vasculaire et respiratoire ;
- une prise en charge alcoolologique aussi précoce que possible par une équipe spécialisée. Celle-ci peut aider au sevrage alcoolique, qui peut permettre une amélioration fonctionnelle hépatique suffisante pour faire sortir le malade des critères d'indication d'une TH.

Le sevrage est indispensable et la période prégreffe doit être utilisée pour forger la motivation à l'arrêt de l'alcool. Cet arrêt engage le patient dans une démarche de soins alcoolologiques susceptible de le protéger de la rechute en post-greffe. La durée de 6 mois d'abstinence avant TH (grade B) ne doit plus être une règle intangible et ne doit pas être considérée comme une condition à elle seule de l'accès à la greffe.

II. Faut-il attendre le sevrage en cas de complication aiguë grave ?

En cas d'hépatite alcoolique grave traitée par corticoïdes, l'application d'un score biologique et clinique simple incluant l'absence d'amélioration de la bilirubinémie à J7 a permis, dans une série de 269 malades, de prédire 80 % des décès, avec une mortalité d'environ 60, 40, et 25 % à 1, 2 et 6 mois chez les non-répondeurs. Un essai évaluant la TH précoce chez les malades non répondeurs à la corticothérapie à J7 est recommandé par le jury, malgré la brièveté du sevrage alcoolique.

III. Quel est le risque de récurrence de l'intoxication alcoolique, quel est son impact et comment le prévenir ?

Le terme de récurrence apparaît impropre ; mieux vaut évoquer la notion de rechute dans l'alcoolodépendance, à bien différencier d'une réalcoolisation isolée.

Sa prévention doit être une préoccupation pluridisciplinaire après la TH. Il est apparu que ce point a été trop longtemps négligé alors qu'il est essentiel.

Il existe des éléments d'orientation prédictifs d'une rechute comme l'âge de début d'intoxication, les antécédents familiaux et des conditions socio-économiques difficiles (grade B).

En tout état de cause un épisode de réalcoolisation ne préjuge pas d'une rechute. L'intervention d'un psychiatre, d'un psychologue ou d'un addictologue, si possible, est recommandée pour évaluer cet événement et éviter la rechute. De surcroît, la maladie alcoolique peut occasionner une perte de compliance au traitement immunosuppresseur avec le risque de rejet du greffon. Le jury recommande une intervention alcoologique à chaque fois et recommande des études sur l'efficacité de cette d'intervention.

La comorbidité hépatite C-alcool (30-40 % des malades alcooliques) ne constitue pas une contre-indication de TH. Celle-ci inclut les contraintes de soins liées à la fois au virus C et à l'intoxication alcoolique. L'histoire naturelle de cette comorbidité s'explique souvent par un passé d'usage de drogues intraveineuses occasionnant une contamination par le virus de l'hépatite C, puis une évolution vers la dépendance de l'alcool. L'alcool est un facteur reconnu d'évolution cirrhogène des hépatites C.

De même, l'association alcoolo-tabagique nécessite une particulière attention dans la mesure où des patients abstinents en matière d'alcool peuvent majorer leur consommation tabagique. Il est alors recommandé de proposer une substitution nicotinique.

En conclusion, la cirrhose alcoolique reste une bonne indication de TH. Les données et les débats attestent de réussites et d'échecs comparables à ceux des TH des cirrhoses non alcooliques.

La période de sevrage de 6 mois avant la greffe, retenue par certaines équipes, trouve sa justification dans un véritable projet de soin alcoologique où apparaîtraient le temps de la motivation, le temps du sevrage et le temps de la prévention de la rechute. Elle n'a en tout cas pas de caractère contraignant. Il faut accorder autant d'importance pendant la période post-greffe à la prise en charge de la maladie causale en cas de cirrhose alcoolique qu'en cas de cirrhose d'une autre origine.

La TH en matière de cirrhose alcoolique doit être un événement phare dans la prise en charge de la maladie alcoolique, qui impose une responsabilité particulière de l'équipe médicale dans le suivi de ce malade. L'investissement à cette période d'une équipe alcoologique doit être recommandé et doit reposer sur un contrat de soins. Celui-ci, sans être un document écrit, doit être perçu comme une alliance thérapeutique, où l'empathie est un élément déterminant.

Le regard de la société sur la maladie doit changer. Le patient alcoolique doit être considéré comme souffrant d'une double pathologie, à la fois hépatique et alcoolique.

Question 3.

Quels cancers du foie peut-on traiter par transplantation hépatique ?

L'incidence annuelle des CHC sur cirrhose est d'environ 5%. Une étude française récente montre que le nombre de nouveaux cas de CHC est passé de 1500 à 5000 par an en 20 ans. Une modélisation suggère que cette incidence va encore augmenter dans les prochaines années en raison de l'épidémie de l'hépatite à virus C.

Du fait de l'existence, dans la majorité des cas, d'une cirrhose sous-jacente, la résection chirurgicale ne peut être proposée qu'à une minorité de malades. L'utilisation de la TH dans le traitement des CHC a paru d'emblée prometteuse car elle permettait de traiter à la fois le

cancer et la cirrhose, qui doit être considérée comme une lésion prénéoplasique. La TH a d'abord été proposée pour des tumeurs inextirpables par une hépatectomie partielle. Les résultats ont été rédhitoires. Alors que l'indication de la TH pour CHC semblait condamnée, une analyse rétrospective a montré que ces tumeurs étaient très hétérogènes et que le pronostic dépendait de la taille, du nombre des tumeurs et de l'envahissement vasculaire. Ceci a été confirmé par une étude prospective réalisée par l'équipe de Milan qui a montré que la survie en cas de CHC peu évolué était similaire aux résultats des TH pour hépatopathie bénigne. La TH est contre-indiquée en cas de métastases, d'adénopathies, d'envahissement vasculaire. Ce traitement ne peut être proposé qu'à une faible proportion de malades.

En Europe, le CHC représente aujourd'hui 15 % des indications de TH. L'évaluation des indications de la TH n'est basée sur aucune étude prospective randomisée comparant ce traitement à un autre ; seules des études de cohorte sont disponibles.

I. Indications de la biopsie hépatique

La réalisation d'une biopsie de la tumeur hépatique n'est pas contre-indiquée chez les candidats à une TH sous réserve de la protection du trajet pariétal et d'une sélection attentive des indications (tumeur unique, de petite taille, absence de métastases) (avis d'experts). La réalisation d'une biopsie hépatique peut donc être utile dans le bilan prétransplantation sous réserve des difficultés d'interprétation liées à la taille de l'échantillon tumoral et aux variations inter-observateur. Elle a pour but de préciser la nature d'un nodule isolé de petite taille et d'éviter les faux positifs. En effet, 31 % des malades américains transplantés récemment pour petite tumeur n'avaient pas de cancer sur la pièce d'hépatectomie. Chez les patients porteurs de tumeurs plus volumineuses, elle permet de rechercher des critères anatomo-pathologiques qui pourraient être de mauvais pronostic.

Du fait du caractère hétérogène des nodules tumoraux, la biopsie n'a de valeur décisionnelle que si elle retrouve des facteurs histologiques péjoratifs. L'analyse des tumeurs après hépatectomie totale a permis de définir des facteurs péjoratifs comme une mauvaise différenciation histologique et/ou la présence d'une invasion microvasculaire. La fréquence de ces facteurs histologiques péjoratifs semble corrélée à la taille des tumeurs. Bien que la valeur pronostique de ces facteurs lors du bilan prétransplantation ne soit pas démontrée, certaines équipes préconisent l'exclusion de la liste de TH en cas de découverte d'une tumeur mal différenciée en raison du risque élevé de récurrence. Le jury ne peut trancher et suggère des études spécifiques.

II. Les critères de Milan

Les CHC formés d'une tumeur unique de moins de 5 centimètres ou de 2 à 3 nodules de moins de 3 cm (« critères de Milan ») représentent l'indication la mieux validée de la TH (grade B). La TH guérit les 2/3 de ces malades avec une survie sans récurrence comparable à celle de malades transplantés pour cirrhose sans tumeur.

Bien que la TH soit le traitement le plus efficace à long terme, les CHC de moins de 2 cm (T1 de la classification TNM) ne doivent plus être considérés comme des indications systématiques de la TH en dehors de la cirrhose Child-Pugh C (avis d'experts). Les raisons sont l'existence d'alternatives thérapeutiques, le risque de faux positifs, la rareté des greffons contrastant avec l'augmentation prévisible de cette situation.

Les critères à prendre en compte sont :

- l'âge ;
- la taille de la tumeur (inférieure à 5 cm) ;
- le nombre de tumeurs (moins de 3) ;
- le type de tumeur (différenciation histologique, parfois difficile à préciser) ;
- l'envahissement veineux (parfois difficile à prévoir ou à objectiver).

III. Les indications en évaluation

?Les petits CHC : les indications de la TH doivent-elles être limitées ?

En cas de tumeur unique inférieure à 2-3 cm, des alternatives thérapeutiques peuvent être proposées (notamment la TH de rattrapage immédiat). L'intérêt par rapport à la TH doit être évalué en termes d'efficacité et de coût.

?Les CHC au-delà des critères de Milan : les indications de la TH peuvent elles être élargies ?

En France, 28 % des CHC transplantés dépassent les critères de Milan. Les tumeurs définies par les critères UCSF (un nodule < 6,5 cm de diamètre, ou plusieurs nodules dont le plus volumineux est < 4,5 cm et dont la somme des diamètres n'excède pas 8 cm) auraient une survie de 50 % à 5 ans. Le jury recommande une évaluation pour confirmer cette survie et préciser les facteurs pronostiques, notamment histologiques et biologiques. Il est essentiel, compte tenu de la pénurie de greffons, de faire de telles TH uniquement dans le cadre d'études.

IV. La liste d'attente

La sortie de liste d'environ 10 % des patients à 6 mois et 35 % à 1 an pour des raisons de progression tumorale, de mort ou de contre-indication à la TH, pose la question du traitement d'attente habituellement réalisé, notamment de la chimio-embolisation et/ou de la radiofréquence. Bien qu'un traitement d'attente soit habituellement prescrit, aucun n'a fait, à ce jour, la preuve de son efficacité réelle : le jury recommande de les évaluer.

Le donneur vivant peut être envisagé si le délai d'attente prévisible paraît excessif (notamment en cas de groupe sanguin rare).

V. Autres cancers

La place de la TH dans la prise en charge des tumeurs malignes autres que le CHC est incertaine en raison de la multiplicité des étiologies, de l'hétérogénéité des stades de prise en charge et de l'insuffisance méthodologique des données de la littérature.

Une survie habituelle de 50 % à 5 ans autorise la TH de rares patients porteurs d'hépatoblastome, d'hémangio-endothéliome épithélioïde ou de métastases de tumeur carcinoïde (grade C).

Les conditions de réalisation des TH pour métastases de cancer colorectal, tumeur endocrine pancréatique, cholangiocarcinome périphérique contre-indiquent ces indications. Soit ces tumeurs sont résécables et ne relèvent pas de la TH, soit elles sont inextirpables par hépatectomie partielle, donc évoluées, et la TH a de mauvais résultats.

Le cholangiocarcinome hilair semble faire partie de ce dernier groupe : le taux élevé de récurrence et la fréquence des complications septiques, associés à la pénurie de greffons ont contre-indiqué cette indication pour la majorité des équipes. L'expérience récente de la Mayo Clinic repose la question ; mais elle a concerné un groupe hypersélectionné (2 % des patients), a associé un traitement adjuvant lourd et ne porte que sur 28 cas.

Question 4.

Quelle est la place du donneur vivant en transplantation hépatique ?

I. Préambule

La transplantation d'organes issus de donneurs vivants constitue un des rares cas de thérapeutique ayant pour condition technique l'implication de l'intégrité d'une autre personne que le malade et la mise en jeu éventuelle de sa santé, de ses conditions d'existence et même de sa vie.

Pour cette raison, la TH par donneur vivant (THDV) exige une réflexion spécifique, inédite et approfondie, en même temps que cette conférence de consensus constitue l'occasion de poursuivre en la précisant la réflexion engagée par la conférence de 1993.

Devant la présentation de l'état actuel de ses résultats et de ses problèmes, il est légitime de commencer par se demander si la THDV représente :

- ou bien une technique destinée à compenser un manque de ressources en greffons cadavériques en situation de grande nécessité et en affrontant d'importantes difficultés médicales, psychologiques, relationnelles entre donneur et receveur, ainsi que sociales ;
- ou bien une technique en voie d'évolution vers un statut de plein droit, dont les résultats spécifiques encouragent à améliorer les résultats et les garanties sociales, tout en restant circonspect sur son avenir plus lointain en raison de sa plus ou moins grande acceptabilité sociale ;
- ou bien l'état initial d'une technique dont on peut déjà projeter un état accompli, autant du point de vue médical que du point de vue social et surtout culturel (au sens où la greffe d'organes cadavériques est elle-même devenue dans nos pays une donnée intégrée de la culture morale, symbolique et philosophique).

Dans le premier cas, la THDV devrait être abandonnée sans délai, et le principe d'efficacité thérapeutique maximale devrait être délaissé. Il y va, bien entendu, d'une décision sur le principe même et sur les enjeux de la maxime hippocratique du « ne pas nuire ».

Dans le deuxième cas, la THDV devrait être accompagnée de la mise en place d'une structure spécifique d'observation pluridisciplinaire de ses modalités médicales, psychologiques, sociales, philosophiques afin de permettre à terme une décision sur l'avenir de la technique. Serait alors décisive la mise en œuvre des garanties de la décision, du suivi du donneur et de son assistance matérielle et morale.

Dans le troisième cas, il importe que soit entrepris dès maintenant un travail de réflexion, appuyé sur une large observation transdisciplinaire, des implications culturelles de la question du donneur vivant. En particulier, une réflexion :

- sur l'*essence* du *don*, en tant qu'il n'implique fondamentalement pas de retour (ce qui, bien entendu, ne doit pas exclure toutes les formes d'accompagnement du donneur dont il sera question plus loin) ;
- sur l'*essence* de la *décision* (celle du couple donneur/receveur) en tant qu'elle ne peut jamais, par définition, être parfaitement « éclairée » et que décider implique toujours un choix, quelle que soit l'information disponible, et le choix excède toujours les simples données numériques (rien ne peut garantir une véritable liberté au sens ordinaire que nous donnons à ce mot) ;
- sur l'*essence* du *lien* social ou communautaire quant à la possibilité d'un geste qui appartient, dans notre culture, à la sphère de l'intimité la plus stricte (car il ne s'agit de rien d'autre que d'amour ou de compassion) ; à moins de renvoyer au contraire à un tout autre modèle culturel dans lequel l'individu vaudrait autant pour le groupe que pour soi et où le « don de soi » trouverait un sens analogue à celui qu'il a pu avoir, ou

paraître avoir, dans le sacrifice religieux et/ou patriotique. Les différences remarquables présentées à l'égard de la THDV par des sociétés à plus fort degré d'intégration sociale (comme la Turquie, l'Égypte ou l'Algérie et plus généralement les sociétés à modèle holiste, au sens anthropologique du terme, c'est-à-dire formant un « tout ») incitent à penser dans cette direction, non sans soulever d'autres problèmes – et considérables – quant aux implications de pareils modèles comme la subordination de certains groupes sociaux (femmes, etc.). La question soulevée au sujet du don vivant par la personne privée d'autonomie psychique rend encore plus aiguë la nécessité d'une réflexion sur le modèle culturel et sur la nature du lien communautaire.

En gardant à l'esprit l'horizon constitué par les réflexions qui précèdent, les réponses du jury se situent dans le cadre des dispositions et des données aujourd'hui en vigueur.

II. Cadre légal

La loi bioéthique de 1994 définissait le cercle des donneurs aux père, mère, frère, sœur, enfant et conjoint dans le cadre de l'urgence. La loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique élargit le cercle des donneurs : « *Le donneur doit avoir la qualité de père ou de mère. Par dérogation..., peuvent être autorisés à se prêter à un prélèvement d'organe dans un intérêt thérapeutique direct d'un receveur, son conjoint, ses frères ou sœurs, ses fils ou filles, ses grands-parents, ses oncles ou tantes, ses cousins germains et cousines germaines ainsi que le conjoint de son père ou de sa mère. Le donneur peut également être toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur* ».

Le donneur doit être majeur.

« *Le donneur, préalablement informé par le comité d'experts mentionné à l'article L 1231-3 (du Code de la santé publique) des risques qu'il encourt et des conséquences éventuelles du prélèvement, doit exprimer son consentement devant le président du tribunal de grande instance ou le magistrat désigné par lui, qui s'assure au préalable que le consentement est libre et éclairé et que le don est conforme aux conditions prévues aux premier et deuxième alinéas. En cas d'urgence vitale, le consentement est recueilli, par tout moyen, par le procureur de la République. Le consentement est révocable sans forme et à tout moment.* »

« *L'autorisation (concernant les donneurs autres que père et mère) est délivrée, postérieurement à l'expression du consentement, par le comité d'experts* » (article L 1231-1 du Code de la santé publique).

Par *donneur vivant*, il faut entendre donneur vivant *familial* puisque la loi actuelle n'autorise pas de prélèvement en dehors du cadre familial.

La réponse à la question posée doit tenir compte de 2 éléments :

i) *le rationnel* (justification) du choix de la THDV repose sur 2 types d'exigence :

- une exigence *culturelle*, dans les pays où la TH à partir d'un donneur cadavérique (THDC) n'est pas envisageable. Il faudra peut-être un jour se déterminer pour savoir si on peut et dans quelles conditions tenir compte de cette exigence en France, liée à des apports culturels nouveaux ;
- des exigences *conjoncturelles* liées à :
 - la rareté des greffons, mais en insistant sur la nécessité qu'il y a à rechercher de nouvelles sources de greffons (sujet âgé, donneur à cœur arrêté, etc.),
 - la nécessité de trouver un greffon dans des délais rapides pour des situations d'urgence ou pour raccourcir le délai d'attente dans des cas moins urgents de façon à réduire le risque de décès, estimé à 7%, des malades sur liste d'attente. Cette procédure ne doit pas conduire à élargir les indications en dehors de celles qui sont déjà définies pour la THDC ;

ii) *l'état actuel en France et en Europe de la THDV*. La THDV s'est le plus développée ces 10 dernières années, en particulier du fait de la rareté des greffons et surtout d'une disponibilité plus rapide.

Les expériences concernaient initialement l'enfant, puis l'adulte surtout à partir de 1994. Actuellement, en Europe, le nombre annuel de THDV se situe autour de 340 avec un rapport adulte enfant 2/1. En France, le total de THDV réalisées de 1992 à octobre 2004 est de 302, avec ces 5 dernières années une moyenne annuelle entre 40 et 50. Globalement en Europe, le pourcentage par rapport au total des THDC ne dépasse pas 2,9 % (5 % en France en 2003) et seul un centre sur deux est concerné (en France 12/24).

Les techniques ont évolué. L'expérience des centres est hétérogène. Ainsi, d'après les données rétrospectives, il n'est pas possible de faire une analyse fine et comparative de la THDV par rapport aux autres procédures et en particulier en fonction des indications. Cependant, la légitimité de ce traitement, qui doit rester un recours, est acquise sur les résultats de survie du greffon, qui sont un peu meilleurs chez l'enfant que chez l'adulte, mais dans l'ensemble comparables à la THDC (grade C). Une étude prospective randomisée n'est pas réalisable en pratique, mais la tenue d'un registre exhaustif est absolument indispensable.

La THDV présente clairement un avantage par la disponibilité plus rapide du greffon en situation d'urgence. Hors urgences, elle permet une diminution considérable des délais de TH, évitant une part des 7% de décès sur liste d'attente. Elle permet également une meilleure évaluation du donneur, une meilleure préparation du receveur et tous les avantages d'une intervention programmée, avec la diminution de l'ischémie froide.

Cependant, la THDV se heurte à des problèmes très spécifiques qui doivent la faire réserver à des centres expérimentés (les données disponibles montrent une corrélation entre l'expérience d'une équipe et les résultats de la TH).

Le volume du foie à prélever doit être pris en considération pour éviter, d'une part, les complications de l'insuffisance hépatique chez le donneur et, d'autre part, le dysfonctionnement du greffon chez le receveur. Ainsi, si la greffe du lobe ou du foie gauche apparaît suffisante chez l'enfant, la survie de ce type de greffon est significativement inférieure à celle du foie total et du foie droit chez l'adulte (grade B). Même si la morbi-mortalité est supérieure, la greffe de foie droit est donc à privilégier chez l'adulte.

Pour le donneur :

- le risque vital se situe, dans les séries dont le jury a pu disposer, autour de 0,27 % en Europe (0,46 % en cas de transplantation de foie droit), et on a pu mesurer l'impact négatif sur ce type de greffe du décès très médiatisé d'un donneur aux États-Unis en 2002 ;
- la morbidité sévère postopératoire (hémorragie, écoulement biliaire, pleurésie, pneumonie, infection, embolie pulmonaire, etc.) est en moyenne de 27 %. Elle est positivement corrélée à l'importance de l'hépatectomie : on observe ainsi 25 % de complications après hépatectomie droite contre 10 % après hépatectomie gauche ou lobectomie gauche. Elle est corrélée négativement avec l'expérience des équipes et leur volume d'activité ;
- la morbidité à long terme n'est pas connue.

Pour le receveur, il faut noter aussi que les complications périopératoires sont plus fréquentes qu'avec un foie total, même si la mortalité ne paraît pas différente. Le jury n'a pas pu se faire une idée suffisante sur la différence de résultats selon les étiologies, même si certaines publications font état de récurrences virales plus sévères en cas d'hépatite C et d'une meilleure survie du greffon en cas d'hépatite fulminante.

III. Les contre-indications

Les contre-indications de la THDV, en dehors de celles prévues dans le cadre légal et celles dues au receveur, sont liées, pour le donneur, plus qu'à l'âge :

- au volume du greffon qui ne doit pas être inférieur à 0,8 % du poids du receveur, ni supérieur à 70 % du volume du foie total ;
- à la qualité du parenchyme hépatique (pas de fibrose, ni de stéatose supérieure à 30 %) ;
- aux particularités anatomiques du foie ;
- aux infections virales transmissibles ;
- aux comorbidités générales, anomalies de la coagulation, obésité, etc. ;
- aux troubles psychiatriques sévères ou invalidants.

Certaines anomalies anatomiques, notamment vasculaires, du receveur (par exemple thrombose portale, etc.) représentent également des contre-indications.

IV. Le consentement

Le consentement du donneur doit, après le passage devant le comité d'experts prévu par la loi du 2 août 2004, s'imposer naturellement à l'équipe médicale comme sincère, éclairé et sans contrainte, indépendamment de sa spontanéité ou de son caractère mûrement réfléchi.

V. Le bilan préopératoire du donneur

Le donneur est l'acteur central de la THDV. L'élargissement du cercle des donneurs accroît le nombre de donneurs potentiels. Davantage de personnes sont donc susceptibles d'être engagées dans le processus de candidature au don, aux conséquences tant médicales que psychologiques.

L'accompagnement psychologique constitue donc une des clés essentielles de la réussite de l'opération pour le donneur. À ce titre, doivent être vérifiées :

- la capacité de compréhension du candidat donneur des bénéfices et risques sur sa personne : mortalité et morbidité liées à l'intervention ainsi qu'à plus long terme ;
- la capacité du candidat donneur à concevoir le risque de mortalité et de morbidité pour le receveur ;
- la clarté du consentement ou du refus exprimé et ce, tout au long du processus, en reconnaissant à chaque instant le choix de revenir sur la décision initiale, qu'elle soit dans le sens du don comme du refus ;
- l'appréhension du risque par le candidat donneur, l'anticipation des conséquences psychologiques liées, d'une part, au don de soi et, d'autre part, aux modifications de la relation avec le receveur ainsi que son entourage. La générosité du donneur est susceptible de lui conférer pour un temps une reconnaissance/valorisation participant à son consentement. Le retour à la vie quotidienne peut engendrer des difficultés psychologiques qui impliquent un suivi post-don. De même, les conséquences psychologiques des contre-indications révélées au cours du bilan médical doivent être anticipées par l'équipe pluridisciplinaire.

Les bilans psychologique et médical doivent donc être articulés en fonction des circonstances de « super urgence », mais aussi des profils psychologiques des candidats donneurs.

Le consentement, tant devant le procureur de la République qu'auprès du comité d'experts, découle du processus d'information et de contrôle de la compréhension et de l'assimilation de l'information. Le comité d'experts délivre une autorisation, condition *sine qua non* à la réalisation de l'intervention.

L'appréciation du consentement éclairé, volontaire et authentique reste difficile puisque l'appréciation du devenir à long terme du donneur est imprécise, que les décisions sont

souvent prises dans un climat d'urgence ou d'extrême urgence et que les pressions internes, psychologiques, et externes, socio-familiales, sont difficiles à contrôler.

VI. Recommandations

La THDV apparaît pour le jury comme une solution de recours exceptionnelle. La mise en place de registres de suivi à long terme des donneurs est impérative.

VI.1. Situation non urgente

- Ne pas envisager la THDV sans avoir examiné auparavant toutes les autres solutions (split, foie domino, etc.), et s'assurer que l'on a épuisé les possibilités d'un traitement étiologique qui pourrait être au moins partiellement efficace (comme l'arrêt de l'alcool).
- Respecter les indications admises pour la THDC. Il n'y a pas d'indication particulière, en dehors peut-être de permettre un accès plus rapide dans le cas d'un CHC.
- Avant d'en venir à la procédure légale de consentement, envisager les étapes suivantes et dans l'ordre :
 - information préalable du receveur sur la THDV en cas d'impossibilité d'une THDC ;
 - accord du receveur avant de rechercher un donneur vivant ;
 - entretien non directif avec le ou les donneur(s) potentiel(s) et le receveur, donnant des indications générales et répondant aux questions ;
 - bilan préopératoire initial du donneur potentiel destiné à dépister des contre-indications : transmission d'un processus infectieux, anomalie de la coagulation, particularité anatomique, comorbidités médicales, problème psychiatrique. Le donneur potentiel doit pouvoir à tout moment suspendre la procédure ou y mettre fin.
- Recueil du consentement éclairé volontaire et authentique du donneur. L'équipe médicale doit notamment s'assurer de l'absence de contraintes familiales fortes susceptibles d'altérer l'authenticité du consentement.
- Le jury insiste sur la nécessité, en fonction des suites du don et des besoins qui peuvent en découler, d'une prise en charge médicale, psychologique, sociale et plus généralement sur un suivi prolongé du donneur.
- Une analyse des conséquences sociales et financières (emprunt, assurance, etc.) du don est nécessaire ; les compensations éventuelles doivent s'effectuer au titre de la solidarité nationale.
- La THDV doit être limitée à des centres expérimentés compte tenu de l'amélioration de la performance liée à l'expérience acquise.

VI.2. En cas de « super urgence »

Les membres du jury n'ont pas de position définitive, mais insistent sur :

- la nécessité absolue pour le donneur d'avoir un bilan médical et psychiatrique, le plus complet possible, tenant compte du délai autorisé par la « super urgence » ;
- les difficultés familiales possibles compte tenu de l'élargissement de la définition du donneur vivant : sollicitations excessives, voire injustifiées, de membres de la famille autres que les parents au premier degré.

Le succès complet de l'intervention intègre une prise en charge globale adéquate avant, pendant et à long terme de l'ensemble des acteurs, donneur, receveur et entourage.

VII. Quels sont les moyens chirurgicaux autres que le donneur vivant pour pallier le manque de greffons hépatiques ?

Trois techniques ont été développées pour augmenter le nombre de greffons disponibles en dehors du donneur vivant dans une situation de pénurie de greffons cadavériques : la bipartition du foie (split), la transplantation séquentielle (foie domino) et le prélèvement sur donneur à cœur arrêté. La réutilisation d'un greffon récemment implanté chez un patient en

mort cérébrale périopératoire au profit d'un autre receveur est une éventualité rare et une décision qui ne peut être prise en urgence que par l'équipe de greffe.

Ces trois procédures nécessitent, en particulier pour la bipartition, des équipes chirurgicales très entraînées et maîtrisant parfaitement ces techniques. Elles nécessitent encore plus une organisation sophistiquée autour de l'acte opératoire et la collaboration de plusieurs équipes habituées à travailler ensemble.

VII.1. Bipartition (split)

Le point crucial est la sélection de l'organe disponible selon des critères acceptés par les principales équipes rompues à cette technique. Une confiance totale entre l'équipe préleveuse et les équipes receveuses est indispensable. Les résultats en termes de survie, après une période initiale peu favorable, sont comparables, dans les centres les plus expérimentés, entre les patients recevant un héli-foie droit et ceux recevant un foie total (grade C). Les résultats chez les receveurs de l'héli-foie gauche ne sont de bonne qualité que pour l'enfant. Ils sont moins bons chez l'adulte (non-fonctionnement, problèmes biliaires et vasculaires) (grade C). L'idéal est donc de répartir entre un adulte et un enfant (avis d'experts). Si deux adultes sont receveurs, celui qui reçoit le greffon gauche (risque accru de complications et volume hépatique réduit) doit être soigneusement sélectionné, particulièrement en fonction du poids. Selon les experts, la bipartition pourrait augmenter de 10 % le nombre des greffons.

VII.2. Transplantation séquentielle ou domino

Elle est essentiellement constituée par la polyneuropathie amyloïde familiale où la TH est devenue le traitement de choix. L'utilisation pour la greffe du foie explanté est possible, car il est anatomiquement normal et ne provoque pas de dépôts amyloïdes chez le receveur avec un recul moyen de 21 mois, la maladie apparaissant après plus de 10 ans. Les séries sont limitées (1,7 % des greffes en France). Les résultats à moyen terme et à long terme sont insuffisamment connus.

En cas d'oxalose, les foies transplantés ont conduit à des atteintes rénales après 4 à 48 mois et l'utilisation de ces foies ne peut être acceptée, sauf circonstances tout à fait exceptionnelles, comme la super urgence.

VII.3. Foies marginaux

L'utilisation de foies marginaux ne peut être acceptée en routine, mais peut rendre des services chez des receveurs en danger immédiat. La littérature montre (plus de 100 malades) que le greffon VHC+ donne des résultats comparables au greffon VHC- chez des receveurs VHC+.

VII.4. Donneur à cœur arrêté

Le prélèvement sur donneur à cœur arrêté n'est pas autorisé actuellement en France. Les expériences publiées montrent que les résultats sont moins bons que pour les greffons rénaux en raison de la prolongation de la phase d'ischémie. Les problèmes d'organisation matérielle sont importants et souvent limitants, avec des contraintes concernant l'information de la famille en extrême urgence ou liées aux procédures nécessaires sur le corps du donneur (réfrigération, circulation extra-corporelle), complexes et nécessitant la disponibilité immédiate d'équipes spécialisées et d'équipements sophistiqués. Malgré ces difficultés, le jury recommande que cette procédure soit initiée rapidement en France.

Question 5.

Quelles sont les extensions à l'indication de transplantation hépatique ?

I. Comment tenir compte de l'âge en transplantation hépatique ?

En 1983, un âge supérieur à 50 ans excluait un receveur éventuel de la TH. En 1993, la notion d'âge physiologique l'emportant sur l'âge chronologique a ouvert une nouvelle ère pour la TH de sujets de plus de 60 ans. Cette évolution se confirme en 2005. On assiste en effet à un vieillissement croissant des donneurs et des receveurs. Un tiers des donneurs en 2003 et 4% des patients greffés ont plus de 65 ans, 15 % plus de 60 ans. L'âge des malades porteurs d'hépatite C arrivés au stade de cirrhose nécessitant une TH est en augmentation constante. En Europe, la proportion des malades greffés âgés de plus de 60 ans va de 9 à 16 % (registre européen). Ils sont principalement transplantés pour cirrhose (69 %) et cancer (20 %).

Avec l'âge, les comorbidités augmentent et peuvent grever les résultats de survie. Le foie lui-même vieillit, même si son vieillissement est moindre que celui des autres organes. Mais le vieillissement vasculaire peut rendre plus difficile les anastomoses et augmenter le risque ischémique.

I.1. L'impact de l'âge sur le donneur

La limite de 60 ans est désormais fréquemment franchie. Il ne semble pas qu'en dehors des cirrhoses virales C, où l'âge élevé du donneur semble influencer sur le risque accru de récurrence de la cirrhose, les conséquences pour les receveurs soient délétères en fonction de l'augmentation de l'âge du donneur (grade C). En cas de cirrhose virale C, il n'est pas actuellement possible de conclure à l'efficacité ou non de la TH chez les receveurs âgés lorsque le donneur est lui-même âgé.

I.2. L'impact de l'âge sur le receveur

L'âge physiologique, comme on l'a vu, l'emporte sur l'âge chronologique. En l'absence de comorbidités (athérome, diabète, hypertension, etc.), il semble légitime d'accepter de transplanter un malade jusqu'à 70 ans, sauf s'il est déjà hospitalisé en unité de soins intensifs, faisant prévoir alors un risque de complication opératoire et postopératoire excessif. Chez les malades âgés, les investigations à visée vasculaire et oncologique doivent être particulièrement poussées avant l'inscription sur liste d'attente. Il est vrai que l'immunosuppression après 65 ans doit s'adapter au risque du développement d'une insuffisance rénale, d'une hypertension, d'une ostéoporose majeure, d'un sepsis, d'une atteinte neurologique, expliquant probablement que la survie 8 à 10 ans après TH chez les patients de plus de 60 ans soit significativement inférieure à celle des moins de 60 ans (environ moins 10 %). La survie à court terme ne semble pas, elle, très différente à 1 ou 2 ans. Les indications ne doivent pas différer de celles généralement admises pour les malades plus jeunes.

Ainsi, si on ne peut exclure *a priori* les receveurs de plus de 65 ans, il est essentiel de prendre en compte de façon impérative la présence des comorbidités.

II. Retransplantation hépatique (aspects médicaux et chirurgicaux)

L'activité de retransplantation hépatique est de l'ordre de 10 % dans la majorité des séries. Globalement, le taux de survie tant chez l'enfant que chez l'adulte est inférieur de 20 % à celui observé après transplantation primaire (42 % *versus* 63 % à 5 ans, 35 % *versus* 55 % à 10 ans), un peu meilleur pour les retransplantations réalisées dans les 8 jours. Les causes en sont multiples.

Les règles chirurgicales à respecter au cours de la transplantation primaire en vue d'une retransplantation éventuelle, largement diffusées par les équipes entraînées, doivent être appliquées.

Le non-fonctionnement primaire du greffon ou la thrombose de l'artère hépatique entraînent une retransplantation précoce avant 8 jours, réalisée en super urgence.

La retransplantation en urgence, prioritaire à l'échelon interrégional, est définie, après avis du collège d'experts, par les nécroses ischémiques, la défaillance fonctionnelle rapide du greffon ou la décompensation aiguë de certaines maladies métaboliques.

Les retransplantations tardives, dites aussi électives, sont incomplètement définies, regroupant finalement celles qui ne sont ni urgentes, ni super urgentes. Les études publiées sur ces retransplantations tardives manquent d'homogénéité en raison de la variation des définitions et parfois de l'inclusion de transplantation de plusieurs organes. C'est pourquoi une évaluation européenne regroupant les retransplantations en fonction du temps (avant 8 jours, après 3 ou 6 mois et intermédiaires) est nécessaire.

Le rejet chronique comme cause de retransplantation élective tend à diminuer depuis plusieurs années. Les complications mécaniques à l'origine des retransplantations sont en pourcentage variable selon les équipes (complications biliaires et vasculaires). Les causes importantes de décès post-retransplantation sont essentiellement le sepsis, puis la défaillance cardio-vasculaire. Les principales indications de la retransplantation vont donc venir de la récurrence de la maladie initiale.

Pour plusieurs équipes, les récurrences d'infection à VHB tendent à diminuer. Lors de la retransplantation, elles posent le problème des indications d'un nouveau traitement antiviral avec de très fortes doses d'immunoglobulines spécifiques, dont les résultats sont incomplètement rapportés. Mais pour toutes les équipes, les récurrences d'infection à VHC sont déjà une cause importante de retransplantation, qui devrait rapidement devenir dominante. Encore plus que lors de la première TH, pèse à moyen terme l'hypothèse de la récurrence de la maladie sur le second greffon, particulièrement en cas d'hépatite C. Les facteurs prédictifs d'évolution péjorative sont les mêmes qu'après une première TH, incluant l'âge du donneur.

Il n'existe ni dans la littérature ni dans les avis d'experts de contre-indications à la retransplantation. La prise en compte de l'insuffisance rénale, fréquente, est difficile. Il importe qu'une position commune des équipes concernées soit définie tout en restant souple. La décision de retransplantation repose d'abord sur l'analyse détaillée des souhaits du patient lui-même, et doit intégrer l'âge physiologique et les possibilités thérapeutiques ultérieures sur le ou les facteurs étiologiques.

L'utilisation d'un greffon venant d'un donneur vivant a été pratiquée, mais reste rare.

Les équipes américaines se basent sur des indicateurs de gravité pour décider de la retransplantation (score MELD), mais ce score semble peu prédictif de la mortalité post-retransplantation (avis d'experts). D'autres scores sont en développement, mais non validés. Actuellement, les greffons étant attribués à une équipe, celle-ci reste juge ultime de la répartition entre retransplantation et transplantation primaire. Le jury encourage, à la demande de plusieurs experts, la définition de « scores de transplantabilité » incluant les risques de mortalité en liste d'attente et le risque de mortalité post-greffe.

III. Indications des greffes multi-organes

Elles représentent 5% des THDC, essentiellement greffes foie-rein et font l'objet d'une priorité régionale attribuée aux greffes multiples. Si l'indication de greffe foie-rein est incontestable dans une affection comme l'hyperoxalurie primitive de type I (où il faut savoir ne pas attendre l'apparition d'une insuffisance rénale pour parfois proposer seulement une greffe de foie) ou la polykystose hépato-rénale, la question se pose des doubles greffes dans les cirrhoses. L'indication dans le cas de la cirrhose alcoolique, associée à une néphropathie chronique pré-terminale, n'est pas clairement définie, d'autant plus que l'interprétation des

données biologiques chez un malade dénutri peut être particulièrement difficile. Dans le cadre des cirrhoses virales, la survie globale, lorsqu'elle est comparée à la THDC isolée, ne semble pas différente. Le syndrome hépato-rénal n'est pas une indication du fait de la réversibilité de l'atteinte rénale après TH isolée. La question de l'effet protecteur de la TH sur la greffe rénale sur le plan immunitaire reste une constatation dont l'explication n'est pas claire.

La question a été débattue du caractère prioritaire accordé aux receveurs des doubles greffes. Son caractère systématique a été critiqué au profit d'une discussion au cas par cas.

Quant aux greffes foie-cœur ou foie-intestin, le manque de données nécessaires pour évaluer correctement leurs indications nécessite une collaboration internationale et leur soumission exhaustive à un registre.

Conclusion

La rareté des dons d'organes et la croissance des indications ne doivent pas orienter exclusivement la recherche vers les solutions qui substituent à la THDC des techniques toujours plus complexes ou contraignantes.

L'humanité constitue désormais, grâce aux (ou à cause des) propositions médico-chirurgicales de plus en plus audacieuses, un réseau interactif permanent ; celui-ci doit encourager l'inscription des dons provenant de personnes en état de mort cérébrale dans l'univers culturel quotidien. Il ne s'agit pas seulement de générosité et de compassion, mais d'un véritable enjeu de solidarité écologique interhumaine.

La pénurie, mieux nommée rareté des organes transplantables, n'est pas une situation à laquelle on doive se résigner. Des exemples français et européens montrent l'efficacité d'initiatives régionales ou nationales pour maximiser les dons.

À ce prix seulement l'élargissement des indications pourra être discuté. Le recours au donneur vivant, au donneur à cœur arrêté, au partage des foies pourra certes améliorer la situation, mais ne remplacera jamais le pool des greffons disponibles non exploités. Un effort majeur doit être déployé dans ce domaine, sans hésiter à affronter les obstacles culturels contemporains, au premier rang desquels figure ce paradoxe d'une société individualiste simultanément demandeuse de réparation et hostile au prélèvement du corps.

Sur le fond de ces réflexions, cette conférence de consensus a permis de dégager quelques recommandations.

- 1) L'efficacité de la TH pour les cirrhoses sur hépatite B grâce aux antiviraux est aujourd'hui excellente. Le contrôle de la récurrence de l'infection virale est généralement assuré après la greffe.
- 2) La rechute fréquente après TH pour les cirrhoses sur hépatite C, liée à la faiblesse des antiviraux, obère les résultats à long terme et justifie que des efforts majeurs soient faits dans l'optimisation des traitements et du dépistage avant d'élargir les indications actuellement légitimes.
- 3) La maladie alcoolique doit être intégrée aux autres pathologies hépatiques sans jugement de valeur morale. La prise en charge alcoolique pré et surtout post-greffe est un élément dont l'importance ne saurait être assez soulignée.
- 4) L'extension des indications pour les CHC au-delà des critères habituels de Milan doit être justifiée par des protocoles multicentriques.
- 5) La possibilité d'autres recours thérapeutiques que la transplantation première doit être envisagée pour de petits CHC en fonction de critères acceptés collectivement.
- 6) Les THDV n'ont pas de raison d'avoir des indications plus larges que celles des THDC. Les THDV restent une solution de recours réservée à des centres expérimentés.

- 7) Les comorbidités sont un facteur d'exclusion de la TH plus décisif que l'âge du receveur.
- 8) La mise en commun des résultats et des propositions est particulièrement nécessaire dans la TH, car le partage des expériences et des réflexions se révèle indispensable à l'efficacité et à la justification qu'on est en droit d'attendre pour une telle thérapeutique ; la coordination en réseau des centres reste un impératif majeur.
- 9) L'utilisation de moyens adaptés pour une meilleure information et une éducation bien ciblées auprès du public et des médecins pour faciliter le don d'organes.

Annexe 1. Échelle de gradation des recommandations utilisées par l'Anaes pour les études thérapeutiques.

Tableau. Grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<p>Niveau 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p style="text-align: center;">A</p> <p>Preuve scientifique établie</p>
<p>Niveau 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte 	<p style="text-align: center;">B</p> <p>Présomption scientifique</p>
<p>Niveau 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - Études cas -témoins 	<p style="text-align: center;">C</p>
<p>Niveau 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas 	<p>Faible niveau de preuve</p>

Le texte de la version courte est disponible sur demande écrite auprès de :
 Haute Autorité de santé
 Service communication
 2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine cedex
 ou consultable sur le site de la HAS : www.has-sante.fr - rubrique « Publications »