

Attribution des donneurs par le “score foie” en transplantation hépatique : des imperfections bien utiles

Les grandes causes doivent être fondées par de grands principes. La transplantation a été désignée “grande cause nationale” en 2009, avec plusieurs justifications. Pour des organes tels que le foie ou le cœur, la transplantation reste le seul moyen de sauver des patients dont le pronostic vital est engagé à court terme. La transplantation apporte souvent des résultats spectaculaires en termes de survie mais aussi en termes de qualité de vie. Toutefois, elle reste conditionnée par la générosité de familles ou de proches des sujets en état de mort encéphalique. Malheureusement, cette générosité reste insuffisante et de trop nombreux donneurs potentiels ne sont pas prélevés en raison de la non acceptation des familles et/ou des proches. Le nombre de candidats à la transplantation excède assez largement le nombre de donneurs d'organes et lorsqu'il n'existe pas d'alternative à la transplantation, comme c'est le cas pour la plupart des maladies terminales du foie, des décès en liste d'attente, faute de donneur, sont inéluctables.

Dans ce contexte de pénurie, les deux grands principes dont on peut souhaiter qu'ils gouvernent l'attribution des donneurs sont **la justice et l'équité**, le second étant d'ailleurs inhérent au premier. À ces deux principes, il faut bien évidemment ajouter **la transparence**. Pendant des années, les greffons hépatiques ont été attribués à des centres et non à des malades, avec une rotation plus ou moins équilibrée entre les centres. Les règles d'attribution étaient essentiellement administratives avec des priorités locales puis régionales. Au sein de chaque centre, le choix du receveur était laissé à la discrétion des équipes médicales en sachant que le principal critère d'attribution était l'ancienneté de l'inscription en liste d'attente. Ce système était simple et flexible, mais il avait pour conséquence de fortes inégalités en termes d'accès à la greffe. Ces inégalités ont été confirmées mais surtout quantifiées par une enquête initiée par l'Agence de la Biomédecine en 2005-2006. Cette enquête nationale a clairement identifié d'importantes inégalités entre les régions concernant l'accès à la greffe, les délais d'attente, la mortalité en liste d'attente et les indications de transplantation

qui étaient hétérogènes. Les conditions de justice et d'équité n'étant pas remplies, les règles d'attribution des donneurs en transplantation hépatique devaient être modifiées.

Il y a environ 10 ans, des équipes nord-américaines ont établi et validé **un score pronostique étonnamment simple, le score MELD, basé sur les valeurs objectives de l'INR, de la créatininémie et de la bilirubinémie, et dont il a été montré dans plusieurs séries qu'il s'agissait d'un indicateur robuste du risque de mortalité à 3 mois chez les patients cirrhotiques (1)**. Ce score a été retenu à partir de 2002 comme référence pour l'attribution des donneurs en transplantation hépatique aux États-Unis. En pratique, les malades dont le score MELD est le plus élevé sont considérés comme prioritaires et placés en tête de liste, quelle que soit l'ancienneté de l'inscription en liste d'attente. Le score peut être actualisé en fonction de la rapidité d'évolution de la maladie (et par conséquent, de l'évolution des variables biologiques prises en compte pour évaluer la sévérité). Enfin, les malades pour lesquels l'indication de la transplantation est un carcinome hépatocellulaire reçoivent un score arbitraire, supposé correspondre au risque de décès d'un malade ayant une cirrhose décompensée (et un score MELD élevé). **Avec la mise en place de ce score, les équipes comme les instances de régulation sont passées d'une politique d'attribution selon l'ancienneté à une politique du “sickest first”, autrement dit, “les plus graves d'abord”**. D'emblée, il a été objecté que cette politique consistant à transplanter les malades les plus fragiles devrait nécessairement conduire à altérer les résultats de la transplantation. Mais cela n'a pas été le cas. Non seulement les résultats de la transplantation chez les sujets dont la maladie est la plus grave (et le score MELD le plus élevé) sont proches de ceux dont la maladie est moins grave (au prix, il est vrai, d'une hospitalisation souvent plus prolongée), mais ce sont les malades les plus graves qui tirent le plus grand bénéfice de la transplantation, le bénéfice étant défini par la différence entre l'espérance de vie avec et sans transplantation (2, 3).

L'enquête française de 2005-2006 a confirmé que le score MELD est un bon indicateur du risque de mortalité précoce

*Service d'hépatologie et unité de réanimation hépato-digestive, hôpital Beaujon, Clichy.

en liste d'attente parmi les candidats à la transplantation en France. Nous l'avons donc adopté à notre tour comme base pour l'attribution des donneurs en France à partir de 2007, soit 5 ans après les États-Unis. Certaines mesures spécifiques à la France ont cependant été retenues, en accord avec les équipes de transplantation et l'Agence de la Biomédecine, et dont les grandes lignes sont les suivantes. Le score MELD a été intégré dans un score plus global prenant également en compte d'autres facteurs tels qu'un carcinome hépatocellulaire, une retransplantation, la distance entre le donneur et le receveur (pour réduire, dans la mesure du possible, les déplacements) et, à un moindre degré, l'ancienneté de l'inscription en liste d'attente (essentiellement pour départager les ex-æquo). Le principe de la priorité locale a été maintenu, avec comme principal objectif de laisser aux équipes la possibilité de transplanter plus facilement quelques malades "mal classés" par le score avec des donneurs locaux. De plus, une liste spécifique de pathologies ou de complications inhabituelles de la cirrhose associées à une mortalité précoce élevée malgré un score MELD bas, justifiant donc d'une exception au score, a été établie. Pour les malades correspondant à ces situations inhabituelles telles que le syndrome hépatopulmonaire, ou la polykystose, deux experts indépendants sont mandatés par l'Agence de la Biomédecine pour accorder ou refuser l'exception. En cas d'accord, les experts déterminent un délai au terme duquel le candidat à la transplantation aura le score maximal (immédiatement, en 3 mois ou en 6 mois). L'évaluation prospective des résultats a montré que le score dans sa version initiale offrait une priorité insuffisante aux patients atteints de carcinome hépatocellulaire avec une cirrhose compensée. Récemment, il a été modifié en conséquence. Indépendamment de ces ajustements, le constat a été le même qu'aux États-Unis. Globalement, les résultats de la transplantation n'ont pas été altérés par rapport à la période précédant le score.

Malgré tout, le score a été accueilli par la majorité des équipes de transplantation avec un sentiment de défiance et une grande perplexité. Les critiques ont suivi, souvent vives. Le score foie correspond en effet à une formule mathématique complexe, hostile. Une formule obscure dans laquelle on entre des variables individuelles simples et pertinentes mais dont, au final, il résulte un nombre et un seul, un rang, avec autant d'inhumanité qu'en aurait un code-barres dans cette situation. Ce rang est d'ailleurs éphémère car, d'un jour à l'autre, chaque nouveau malade inscrit en liste d'attente modifie le classement des malades dont le score est plus faible. Ainsi, des malades sont susceptibles de reculer sur la liste, ce qui peut sembler en contradiction avec la représentation classique d'une "liste d'attente". Les malades ayant un carcinome hépatocellulaire ont eu une priorité insuffisante (le phénomène inverse avait été noté lors de la mise en place du score MELD aux États-Unis).

Des dérives sont apparues avec une inflation rapide des demandes de priorité par dérogation au score, au titre de l'exception. Les exceptions sont devenues non exceptionnelles, souvent injustifiées et trop souvent acceptées par les experts. La priorité locale conduit à transplanter localement des malades qui ne sont pas nécessairement prioritaires, alors que, paradoxalement, des malades en situation critique dans d'autres centres n'ont pas accès à la greffe et meurent en liste d'attente. Entre un score d'une obscurité pesante et des dérives manifestes, les équipes ont eu le sentiment d'un abandon du jugement médical le plus élémentaire, auquel nous restons si fortement attachés, et dont l'efficacité pour sélectionner les meilleurs candidats à la transplantation était finalement assez bonne.

Et pourtant, les résultats sont ce qu'ils sont. Depuis la mise en place du score foie, les malades transplantés ont une maladie plus avancée. Les résultats de la transplantation n'en ont pas été affectés pour autant. L'accès à la transplantation s'est uniformisé dans les différentes régions de France. La mortalité en liste d'attente a diminué. De plus, la mise en place du score foie a contraint les sociétés savantes à établir, à partir de données objectives et d'une réflexion collective, des recommandations consensuelles concernant les indications de transplantation pour carcinome hépatocellulaire, les critères de sélection des patients ayant un carcinome hépatocellulaire, les situations particulières qui doivent faire l'objet d'une exception au score et celles qui, au contraire, ne doivent pas être considérées comme des exceptions.

Le score n'est pas parfait. Pourtant la richesse du score est liée à ses imperfections. Il s'agit d'un outil malléable et dont chaque paramètre peut être modifié ou réajusté, tel un curseur par lequel on règle une intensité. Le score doit sans cesse être évalué pour qu'il traduise au mieux le risque de décès en l'absence de transplantation, c'est-à-dire, l'histoire naturelle de la maladie, ou plutôt des maladies. Car le score doit prendre en compte le fait que la liste d'attente est constituée de patients ayant des affections variées et dont l'histoire naturelle tout comme les facteurs pronostiques sont hétérogènes. C'est le cas, en particulier, des patients qui ont une cirrhose décompensée et des patients chez lesquels la transplantation est uniquement justifiée par un carcinome hépatocellulaire. Sachant que pour une part non négligeable des patients atteints de carcinome hépatocellulaire, il existe des alternatives valides à la transplantation, ces alternatives doivent impérativement être prises en compte dans la décision de transplantation. Manifestement, il est plus difficile d'intégrer dans un score l'histoire naturelle du carcinome hépatocellulaire que celle de la cirrhose décompensée pour laquelle il n'existe généralement pas d'alternative. Et pourtant, ces facteurs doivent non seulement coexister mais interagir, en sachant que de nombreux patients ont à la fois une cirrhose décompensée et un carcinome hépatocellulaire.

Deux grands chantiers doivent être menés en priorité pour améliorer le score. Le premier doit consister à harmoniser les critères d'inscription en liste d'attente pour carcinome hépatocellulaire, à mieux identifier les facteurs pronostiques, prenant en compte à la fois le risque de décès (ou d'échappement) en liste d'attente et le risque de récurrence après la transplantation. Il doit en résulter un score plus équilibré, plus équitable, permettant aux malades atteints de carcinome hépatocellulaire d'avoir un accès raisonnable à la greffe. Les premières ébauches sont à la fois originales et attractives puisque le score foie "Français" est le seul qui prenne en compte à la fois la tumeur et la gravité de la cirrhose sous-jacente. En d'autres termes, pour les malades dont la cirrhose est grave (score MELD élevé), l'accès à la transplantation dépend essentiellement du score MELD. À l'inverse, pour les malades dont la cirrhose est compensée (score MELD bas), l'accès à la greffe dépend essentiellement de la tumeur. Et, entre ces deux extrêmes, il existe un continuum permettant d'harmoniser les délais d'attente. Mais les curseurs doivent encore être ajustés puis réévalués. Le second chantier doit impérativement conduire à une réduction drastique des exceptions au score. Les exceptions doivent rester exceptionnelles, or elles représentent actuellement près de 30 % des indications de transplantation, ce qui est inacceptable pour la communauté. On peut supposer que ces deux chantiers, le carcinome hépatocellulaire d'une part et les exceptions au score d'autre part, sont intimement liés. Un meilleur accès à la transplantation en cas de carcinome hépatocellulaire devrait réduire de facto les demandes d'exception.

Comment aller plus loin ? Comment faire mieux ? En premier lieu, le principe même de la priorité locale doit être reconsidéré. Les greffons sont un bien commun. Et, vis-à-vis

de la communauté, il n'est plus acceptable qu'un patient n'ayant pas de critère de gravité soit transplanté au seul titre de la priorité locale avant un patient inscrit dans un autre centre ou une autre région et dont la situation est critique. En second lieu, si l'on dispose d'un score optimal en termes de justice et d'équité, il n'en reste pas moins que le nombre de candidats potentiels à la transplantation excède toujours le nombre de donneurs. Dans ces conditions, tous les "bons" candidats à la transplantation ne peuvent pas avoir accès à un donneur, et des choix doivent nécessairement être faits. Ces choix pourraient être guidés par un troisième grand principe, celui de l'utilité. Mais comment définir l'utilité ? La transplantation hépatique "sauve des vies". Alors, le principe de l'utilité soulève immédiatement la question de savoir si une vie vaut finalement plus cher qu'une autre (4). Et, dans un contexte d'accès limité aux soins, cette question relative à un arbitrage est certainement celle que la communauté médicale redoute le plus d'avoir à aborder. Nous n'avons pas fini de faire de savants calculs, de rendre des comptes, et surtout de réfléchir. ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-6.
2. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307-13.
3. Freeman RB, Jr. Model for end-stage liver disease (MELD) for liver allocation: a 5-year score card. *Hepatology* 2008;47:1052-7.
4. Pruett TL. The allocation of livers for transplantation: a problem of Titanic consideration. *Hepatology* 2002;35:960-3.

Abonnez-vous en ligne !

www.edimark.fr

Bulletin d'abonnement
disponible page 91