

Table des matières

<u>TABLE DES MATIERES</u>	<u>2</u>
<u>RESUME</u>	<u>3</u>
<u>INTRODUCTION.....</u>	<u>4</u>
HISTORIQUE DE LA TRANSPLANTATION⁽³⁾	4
INDICATIONS DE LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE	6
REGLES D'ATTRIBUTION DES GREFFONS	7
DIFFERENTES SOURCES DE GREFFONS	8
INNOVATIONS CHIRURGICALES A L'ORIGINE DE NOUVEAUX GREFFONS	9
DONS APRES ARRET CIRCULATOIRE	12
LES DONNEURS DITS « MARGINAUX ».....	13
« LES VIEUX GREFFONS »	14
<u>MATERIEL ET METHODE</u>	<u>15</u>
<u>RESULTATS</u>	<u>18</u>
DONNEES DEMOGRAPHIQUES	18
DONNEES RELATIVES AUX DONNEURS (TABLEAU 2)	21
DONNEES RELATIVES AUX RECEVEURS	21
RESULTATS POST OPERATOIRES (TABLEAU 3).....	21
SURVIE DU GREFFON ET A LONG TERME.....	25
<u>DISCUSSION</u>	<u>28</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>32</u>

RESUME

Introduction : L'objectif de cette étude était de rapporter, à l'échelle nationale, les résultats de patients transplantés à partir de greffons ≥ 85 ans depuis 2005 et d'identifier les caractéristiques pré-opératoires de mauvais pronostic à court et long terme.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une série rétrospective, multicentrique impliquant 15 centres de transplantation hépatique français. Les données issues des dossiers des donneurs ainsi que les caractéristiques démographiques et péri opératoires de patients transplantés à partir de greffon ≥ 85 ans entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2019 ont été colligées. La survie globale des patients a été calculée.

Résultats : Trois cent cinquante-six patients ont été transplantés sur la période, l'âge moyen du greffon était de 86,8 ans. La principale indication était le carcinome hépato cellulaire (40%). Le MELD médian à l'inscription était de 14 (9-23). Les taux de non fonction et de dysfonction primaire du greffon étaient de 2,5% et 9% respectivement. Le taux de thrombose aigue de l'artère hépatique était de 4% et 30% des patients ont présenté un évènement biliaire. La mortalité au cours de la même hospitalisation s'élevait à 9%. Les taux de survie à 1, -3 et -5 ans étaient respectivement de 80%, 68% et 60%. Vingt-sept (7,5%) patients ont nécessité une retransplantation.

Conclusion : Au sein d'une population sélectionnée de receveurs, l'utilisation de greffons provenant de très vieux donneurs semble donner des résultats satisfaisants à court et long terme.

INTRODUCTION

Avec 90% de réussite à un an^(1,2), la transplantation hépatique (TH) constitue, à l'heure actuelle, le traitement de référence des défaillances hépatiques aiguës et des insuffisances hépatiques chroniques qu'elles soient compliquées ou non de carcinome hépatocellulaire (CHC). Les objectifs de la greffe hépatique sont doubles. A court terme, elle doit corriger une défaillance d'organe qui engage le pronostic vital et qui ne bénéficie d'aucun moyen de substitution. A plus long terme, elle doit permettre une existence la plus proche de la « normale » et assurer une espérance de vie égale à celle d'un patient non-greffé du même âge. Ces objectifs ne peuvent être remplis qu'à la condition de disposer d'un greffon fonctionnel en temps voulu. En Europe, et plus largement en Occident, la principale source réside dans le don d'organes cadavériques. Si la notion de « greffon idéal » prévalait dans les années 90, le nombre toujours croissant de patients inscrits en liste d'attente associé à l'élargissement des indications de TH ont contraint à l'extension des critères requis inhérents aux donneurs cadavériques conduisant à la notion de « greffons marginaux » ou « greffons limites » ainsi qu'au recours à de nouvelles sources de greffons.

Historique de la Transplantation⁽³⁾

C'est le 1^{er} mars 1963 à Denver, Université du Colorado, que Thomas Starzl, fort de son expérience en transplantation rénale et de son programme d'expérimentation animale, tente la première greffe hépatique ; cette « greffe de l'impossible » se terminera en tragédie par une hémorragie incontrôlable. Du monitoring continu de la coagulation comme reflet du greffon jusqu'au protocole d'immunosuppression, tout semblait contrôlé, excepté la complexité d'une chirurgie en présence d'une hypertension portale associée à une insuffisance hépatocellulaire.

Que ce soit outre Atlantique avec les résultats de l'équipe de Starzl à Denver ou en Europe, à Cambridge, avec l'équipe de Roy Calne ou à Hanovre avec le programme de transplantation multiorganes de Rudolph Pichalmayr et Peter Neuhaus, les résultats de la TH restent initialement décourageants, grevés d'une mortalité proche de 80% (« The Decline in Survival following Liver Transplantation »). En France il faudra attendre les années 70 et l'arrivée d'Henri Bismuth pour qu'un chirurgien hépatobiliaire entre dans l'aventure de la greffe.

Durant 20 ans, malgré un engouement permanent et le développement de compétences multifacettes chez les transplantateurs, médicales, fondamentales, en infectiologie ou encore en immunologie, les résultats stagnent sans jamais dépasser les 30% de réussite. Les raisons de ces insuccès sont nombreuses, d'une part des indications « trop larges », notamment pour tumeurs

malignes irrésécables et massives entraînant un taux de récurrence prohibitif, mais davantage l'immunosuppression, inadéquate, trop générale avec de fortes doses de corticoïdes, responsables d'affections opportunistes souvent mortelles.

C'est la découverte de la Ciclosporine en 1980 qui marquera le début du succès. Arrivé au Presbyterian Hospital de Pittsburgh, Starzl va sélectionner pour le rein et le foie, la meilleure combinaison en immunosuppression, une bithérapie associant ciclosporine et corticothérapie. Cette innovation, combinée à son expérience technique lui vaudra un an plus tard le titre de scientifique de l'année.

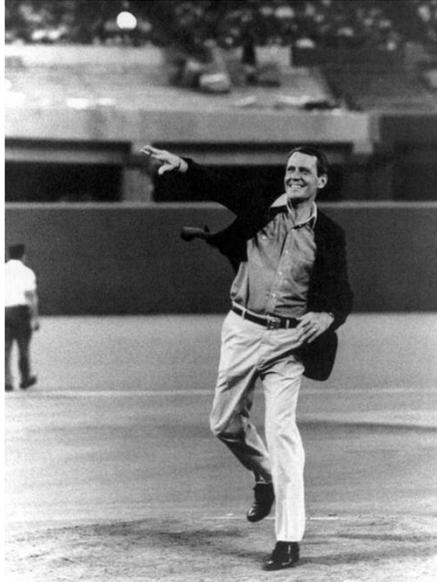
La TH acquiert la notoriété et la légitimité que nous lui connaissons, en juin 1983, lors de la conférence de Bethesda, organisée par le National Institute of Health, « *Liver transplantation is a service not an experimental operation* », s'inscrivant depuis dans les options thérapeutiques. A la fin des années 80, reconnue comme authentique méthode de traitement pour de nombreuses hépatopathies chroniques et aiguës, la TH se standardise selon les recommandations éditées par l'école de Pittsburgh.

On retiendra plusieurs avancées dont certaines demeurent d'actualité :

- les modalités du prélèvement d'organes, avec la normalisation des rapports entre les différents préleveurs, en mettant en place des frontières anatomiques précises (cœur-foie, foie-pancréas...) et en édictant un protocole méthodologique et chronologique rigoureux.
- l'optimisation de la compensation peropératoire des pertes sanguines avec la création de dispositifs complémentaires de transfusion ; récupération peropératoire par « cell saver » et utilisation d'une pompe spécifique d'injection rapide « RIS ».
- l'amélioration de la tolérance hémodynamique avec l'utilisation de la circulation extracorporelle veino-veineuse devenue applicable en clinique sous une nouvelle forme ne nécessitant plus d'héparinisation systémique.
- le développement de rétracteurs sous-costaux autorisant une exposition correcte de la région sus-hépatique.
- la normalisation de l'interprétation anatomopathologique

Après 30 ans de suprématie américaine, la TH se démocratise avec la multiplication des centres de transplantation à travers le monde. La décennie 90 s'ouvre avec la découverte et la diffusion rapide, d'un nouvel immunosuppresseur, le tacrolimus (Prograf®), permettant d'atteindre des taux de succès à un an proches de 80% et d'autoriser l'extension des indications de TH aux malades les plus fragiles. Cette décennie s'inscrit également dans le domaine de l'innovation chirurgicale avec l'apparition de nouvelles pratiques telles que la réduction parenchymateuse, le Split (= foie partagé), l'hépatectomie pour donation pédiatrique ou adulte ou encore la greffe auxiliaire. Cette révolution technique dont Henri Bismuth, Olivier Boillot ou Jacques Belghiti sont les principaux acteurs français, sera menée sous

l'impulsion de l'inadéquation grandissante entre l'offre et la demande de greffons. Ce différentiel numérique qui a continué de se creuser pour atteindre de nos jours 2,4 receveurs pour 1 donneur, provient, avant tout, de l'extension des indications.

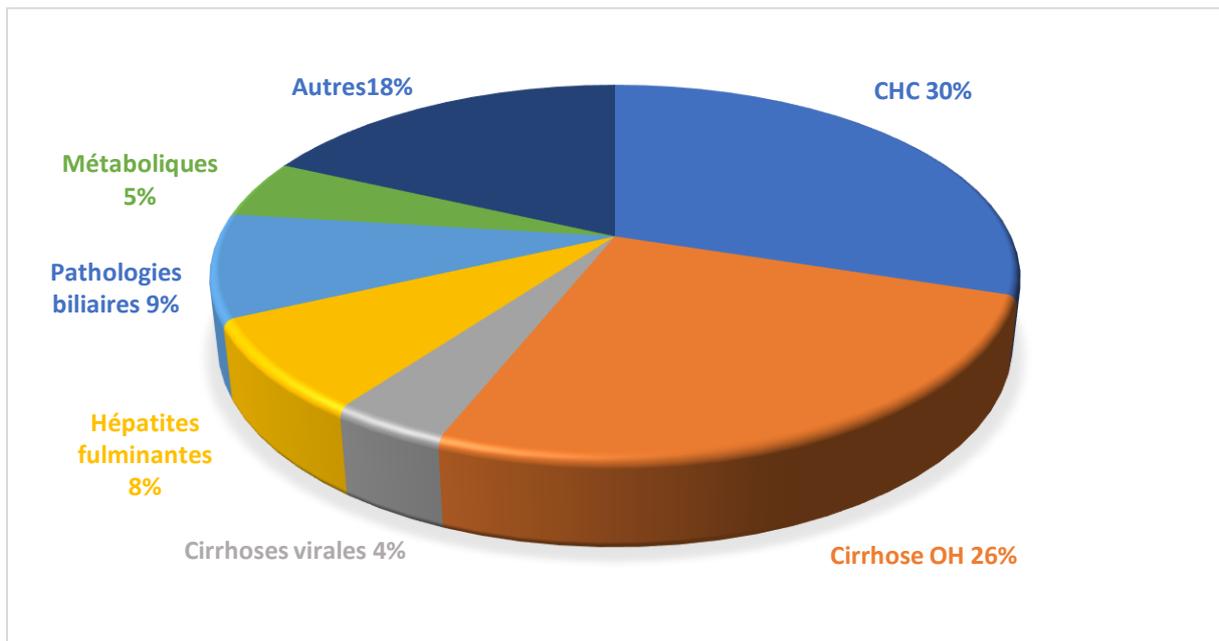


Thomas Starzl et Henri Bismuth ; pionniers de la transplantation hépatique aux Etats Unis et en France.

Indications de la transplantation hépatique

Initialement réservée aux patients les plus graves ou porteurs d'une volumineuse tumeur non résecable, entraînant des résultats finalement médiocres, les indications de TH ont largement évolué. Issus du dernier rapport de l'Agence de Biomédecine (2019), les différentes indications peuvent être dichotomisées, pour des raisons pragmatiques, en fonction du degré de l'urgence de la transplantation. On distingue d'une part, les TH dites « en urgence » qui sont indiquées pour hépatites fulminantes (toxiques, auto immunes, virales...) ou insuffisance hépatique aiguë (alcoolique) dont l'incidence demeure stable aux alentours des 10% et d'autre part, les TH dites « programmées ». Dans cette catégorie, la première indication en 2019, est le CHC développé sur cirrhose, suivi de la cirrhose d'origine alcoolique. Viennent ensuite les hépatopathies chroniques d'origine virale (B, B/D et C) qui ne représentent désormais de manière isolée plus que 4% des indications alors qu'elles tenaient la première place avant les années 2000. Cette réduction significative s'explique notamment par le développement depuis 2013 de nouveaux agents antiviraux d'action directe « enfin » efficaces dans le traitement de l'infection par le VHC, permettant un accès à son traitement en pré-transplantation⁽⁴⁾. Pour le VHB, la survie des malades est excellente grâce à la prévention de la réinfection du greffon⁽⁵⁾.

Graphique 1: Principales indications des nouveaux patients inscrits en 2019.



Outre ces principales indications, 14% des TH sont réalisées pour des maladies métaboliques, plus ou moins auto infligées comme les stéatohépatopathies non alcooliques⁽⁶⁾ et pour des pathologies cholestatiques d'origine biliaire (cholangite sclérosante primitive, cirrhose biliaire secondaire). Enfin près de 20% des greffes sont réalisées pour « d'autres indications » au sein desquelles on peut répertorier les pathologies héréditaires (hémochromatose, maladie de Wilson), les re-transplantations, les TH pour pathologies tumorales autres que le CHC (métastases hépatiques de tumeurs neuroendocrines, cholangiocarcinome périhilaire ou intrahépatique ou encore pour métastases d'adénocarcinomes colo-rectaux dans le cadre d'essais cliniques) et les indications pour pathologies « bénignes » comme la polykystose hépatique.

Règles d'attribution des greffons

Compte tenu de ces indications et de leur degré de gravité, des critères d'attribution des greffons ont dû être édités afin de limiter au mieux la mortalité en liste d'attente.

Avant le 6 mars 2007, la priorité pour la répartition des greffons hépatiques était davantage géographique ou locale. Le greffon était attribué à une équipe dont le choix du receveur était laissé à sa discrétion, généralement fonction de la sévérité de l'état du patient ou du délai depuis l'inscription en liste. Ce mode de répartition a eu pour conséquences, d'une part de pénaliser les équipes qui prélevaient peu et d'autre part de révéler un nombre de greffes « prématurées » ou « futiles », par rapport à un score de gravité, le score MELD (*Model for end-stage liver disease*) trop important⁽⁷⁾.

Ainsi depuis 2007, en dehors des catégories prioritaires (priorité nationale de « super-urgence » pour les hépatites fulminantes ou les retransplantations précoces ; priorités régionales pour certaines urgences pédiatriques et pour les greffes multiples), chaque greffon hépatique est attribué à un patient spécifique en fonction d'un score composite national, « le score foie ». Ce score, établi au moment de l'inscription, est réajusté au maximum tous les trois mois. Basé sur le modèle Nord Américain, il prend en compte le score MELD, la distance géographique entre le donneur et le receveur, la présence d'un CHC et la durée d'inscription en liste. Il donne ainsi un « poids » très important au MELD, permettant l'accès rapide à la TH pour les patients les plus sévères. Pour les patients avec un score de MELD bas présentant un CHC ou des complications non prises en compte par le score foie (ascite réfractaire, encéphalopathie chronique, syndrome hépato-pulmonaire, hémorragie digestive récidivante, prurit réfractaire, angiocholite récidivante), les équipes peuvent faire appel à une « composante expert », qui peut augmenter le score MELD et ainsi raccourcir le délai d'attente (23% des TH en 2019 ont été faites à partir de ces demandes).

Différentes sources de greffons

Les exigences techniques combinées à la gravité du receveur ont contraint historiquement les transplantateurs à considérer « la greffe idéale ». Cette dernière se définit par la transplantation orthotopique d'un foie total issu d'un donneur décédé de moins de 40 ans, stable sur le plan hémodynamique, dont la cause de la mort est traumatique. Le greffon ne doit pas présenter de stéatose ou de maladie transmissible et le temps d'ischémie froide doit être inférieur à 8h. Ces critères remplis, le risque de dysfonction du greffon ou de non-fonction primaire, responsable du décès ou d'une re transplantation précoce est alors inférieur à 5%⁽⁸⁾.

Bien que l'on rende l'extension des indications de transplantation comme « responsable de la pénurie de greffons cadavériques », il convient cependant de souligner la diminution progressive du pool de « greffon idéal ». En effet on peut noter en parallèle, une décroissance progressive du nombre de victimes de traumatismes crâniens mortels, eu égard à l'amélioration de la sécurité routière et des techniques de neuro réanimation, ou de victimes d'accidents vasculaires cérébraux grâce à l'amélioration de la prévention des maladies cardio-vasculaires.

Si la politique de priorisation engendrée par le score foie a permis une réduction significative du nombre de décès en liste, la mortalité atteint encore 6,5% en 2019⁽¹⁾, ce taux sous-estime la réalité car bon nombre de patients sont retirés de la liste pour « aggravation » notamment pour évolution néoplasique. Ce déséquilibre important et mondial, entre l'offre et la demande d'organes, a ainsi permis d'alimenter les efforts visant à identifier de nouvelles sources de greffons. Parmi elles on retient

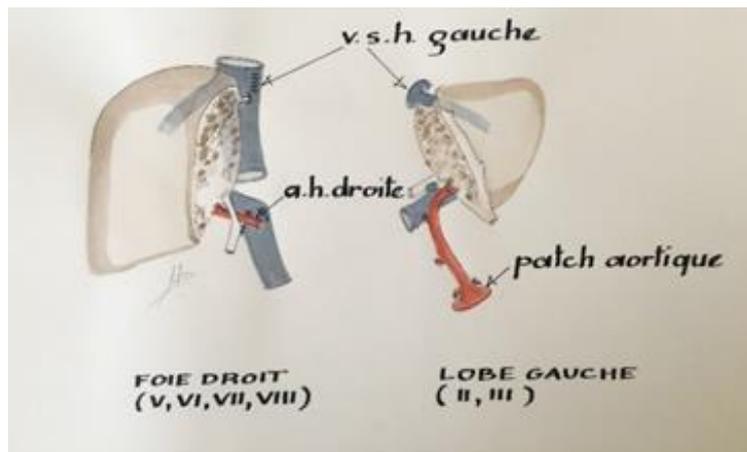
le recours à de nouvelles techniques chirurgicales mais d'avantage l'optimisation du pool de donneurs existants grâce à l'élargissement des critères de sélections en réduisant l'impact du « principe de précaution ».

Innovations chirurgicales à l'origine de nouveaux greffons

Le Split :

C'est à Henri Bismuth et à l'équipe de Pichlmayr que l'on doit la plupart de ces nouvelles techniques chirurgicales. Directement inspiré de la réduction parenchymateuse, technique qui a permis d'apporter une réponse efficace à la problématique des listes d'attente pédiatriques en utilisant un greffon adulte réduit mais qui sacrifiait délibérément un héli-foie, devenue obsolète avec la pénurie actuelle des greffons, c'est le Split (partage du foie) développé en 1989 qui permet la réalisation de la double greffe, d'un enfant et d'un adulte, à partir d'un seul donneur (Schéma 1)⁽⁹⁾.

Schéma 1 : Bipartition hépatique (un donneur pour deux receveurs).



Initialement destiné à un binôme enfant-adulte, un regain d'intérêt s'est manifesté pour son extension à un binôme de receveurs adultes. Cette technique était au début associée à un taux de complication important auquel se surajoutait une discussion éthique mettant en avant le fait qu'un greffon idéal était divisé en deux greffons « marginaux ». Plus récemment, des centres de transplantation expérimentés ont publié des résultats favorables, similaires aux greffes de foie total⁽¹⁰⁾. La transplantation de foie partagé ne peut s'envisager que chez des donneurs optimaux⁽¹¹⁾, car même si ces greffons sont obtenus à partir de jeunes donneurs elles doivent être considérées comme des greffes à critères étendus (volume inférieur au volume de foie standard du receveur, exigences techniques plus élevées)^(8,12).

Donneurs vivants :

Une évolution naturelle du split est la réalisation du prélèvement d'un greffon hépatique partiel sur donneur vivant, ce que réalise pour la première fois Raïa, à Sao Paulo au Brésil, en 1989. Cette technique a largement été adoptée dans la plupart des pays asiatiques où la coutume s'oppose « à la profanation » du corps d'une personne récemment décédée, trouvant dans le donneur vivant la seule solution à ce problème. L'utilisation généralisée du don vivant notamment à visée pédiatrique, dans ces pays, a permis d'améliorer la sécurité et l'efficacité de la procédure avec une innocuité quasi-totale pour le donneur et un taux de succès proche de 95%⁽¹³⁾.

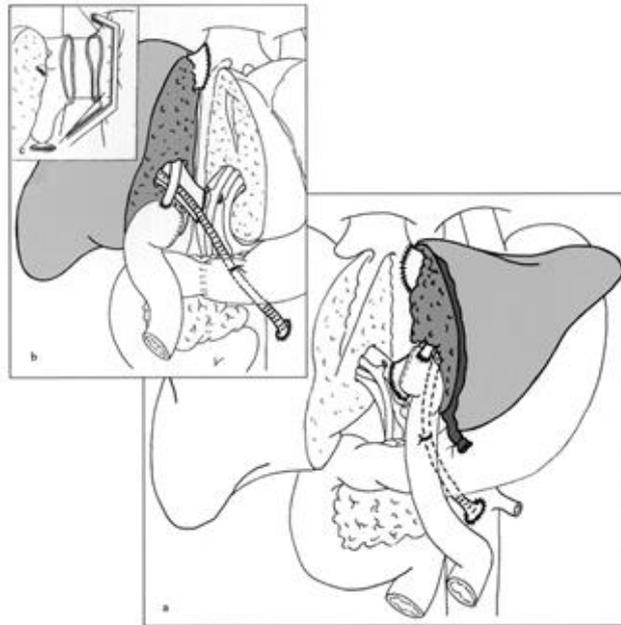
Largement accepté de par le monde pour le don pédiatrique⁽¹⁴⁾ dont le prélèvement peut être réalisé par abord coelioscopique⁽¹⁵⁾, le don vivant pour un adulte demeure cependant plus risqué dans sa réalisation. Pour un receveur adulte il est souvent nécessaire de prélever le foie droit pour disposer de suffisamment de parenchyme, soit au minimum 1 % du poids du receveur⁽¹⁶⁾. La morbidité d'un tel geste estimée entre 20 à 40%^(17,18), a été responsable de décès de donneurs, soulevant la réprobation de nombreux transplantateurs et de l'opinion publique.

On retiendra tout de même les avantages des greffes à partir de donneurs vivants : un temps d'attente considérablement réduit, une optimisation médicale du receveur avant l'intervention chirurgicale programmée et l'utilisation d'un greffon provenant d'un donneur sain avec un temps d'ischémie minimal. Les allogreffes de foie provenant de donneurs vivants doivent encore être considérées comme des transplantations à critères étendus car ces greffes partielles sont associées à des interventions plus complexes et à un risque accru de complications⁽¹⁹⁾.

Grefe auxiliaire :

Une autre application des greffons partiels est la transplantation partielle auxiliaire orthotopique pour hépatite fulminante, méthode publiée dès 1993 par Karim Boudjema et Daniel Jaeck⁽²⁰⁾. Ce procédé, techniquement plus délicat, associe une hépatectomie partielle préalable du foie pathologique à l'implantation d'un greffon partiel. Il autorise la régénération hépatique du foie natif et peut dispenser d'une immunosuppression à vie. En effet, lorsque le greffon, a rempli sa mission, et que la régénération du foie natif est acquise, le traitement immunosuppresseur est stoppé, le greffon est alors détruit par le système immunitaire. Cette modalité, entreprise dans un cadre nosologique strict, offre d'excellents résultats (Schéma 2)⁽²¹⁾.

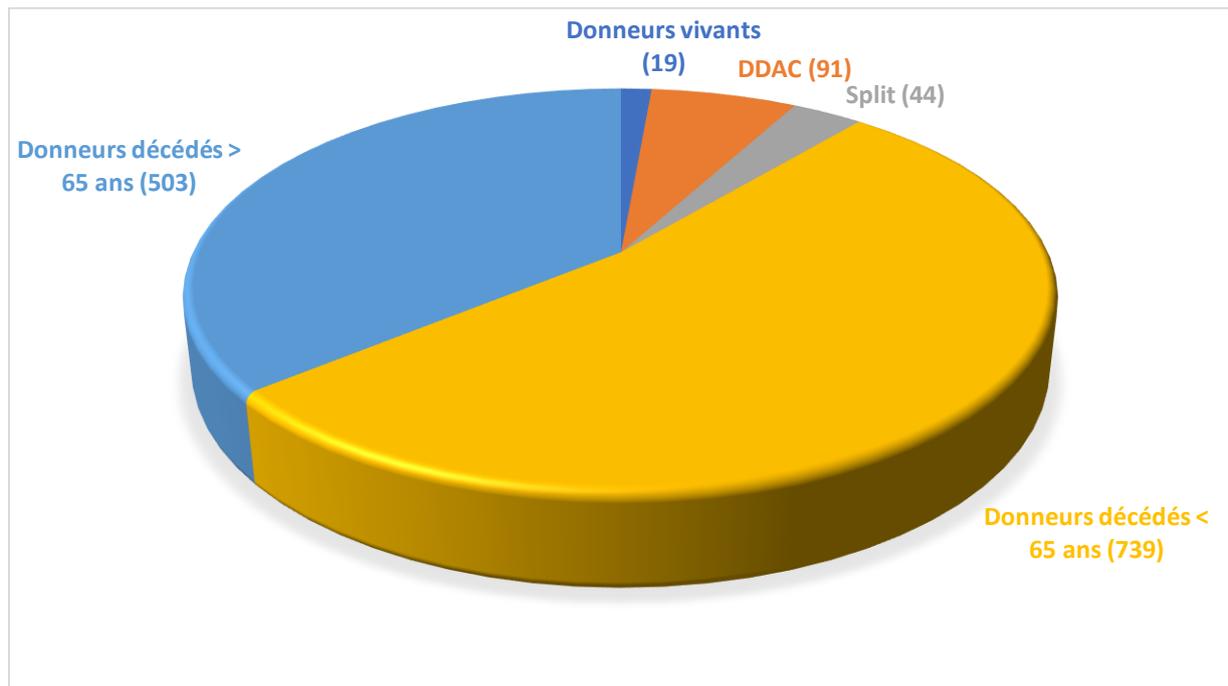
Schéma 2: Transplantation partielle auxiliaire orthotopique du foie.



Le greffon hépatique est d'abord réduit à un foie gauche ou droit avant d'être implanté en situation orthotopique, après que le foie natif gauche (a) ou droit (b) ait été enlevé.

Il faut toutefois retenir que ces sources de greffons ne représentent qu'une faible proportion des transplantations annuelles. Le don vivant demeure majoritairement réalisé à visée pédiatrique. La principale source émane alors de greffons cadavériques à critères dits élargis ou encore appelés « greffons marginaux ». Parmi eux on note l'utilisation de plus en plus fréquente de greffons stéatosiques, atteint d'une infection virale B ou C ou encore de « greffons hors tour » (= greffons refusés par 5 équipes consécutives compte tenu de l'association de plusieurs facteurs de risque⁽²²⁾). Il faut également noter l'augmentation des prélèvements réalisés à partir de donneurs après arrêt circulatoire, dont le nombre a doublé ces deux dernières années (91 greffons en 2019). Enfin, on s'attardera tout particulièrement sur les greffons que l'on pourrait qualifier de « vieux greffons », provenant de donneurs âgés de plus de 65 ans.

Graphique 2 : Origines des greffons en France en 2019.



Dons après arrêt circulatoire

À partir de la classification dite « de Maastricht », établie par des chirurgiens transplantateurs de l'hôpital universitaire de Maastricht, de nouvelles modalités de prélèvement ont émergé⁽²³⁾. Il existe deux voies d'accès au don après arrêt circulatoire (DDAC), les donneurs après arrêt circulatoire suite à un arrêt cardiaque inopiné (catégories I et II de Maastricht), et les donneurs après arrêt circulatoire suite à une limitation ou à l'arrêt des thérapeutiques (catégorie III de Maastricht), la seule catégorie où l'arrêt cardiaque est dit « attendu » ou « contrôlé » et où la mort s'inscrit dans un processus médical. En France, les prélèvements d'organe à « cœur arrêté » (après arrêt des traitements) sont devenus théoriquement possibles depuis 2005 après la promulgation de la loi Leonetti sur la fin de vie. Ils n'avaient toutefois jamais été pratiqués faute d'un texte encadrant la procédure sur les plans éthiques et techniques. Effectivement, les prélèvements dits « Maastricht III » (MIII), soulèvent des questions d'ordre éthique délicates. La loi autorise aujourd'hui cette pratique qui a fait l'objet d'un protocole, très encadré et strict, publié par l'ABM en octobre 2014.

De plus en plus accepté et réalisé en Europe, l'activité de prélèvement sur DDAC-M3 est autorisée dans plusieurs pays depuis des années et représente pour certains la majorité des sources de greffons^(24,25). De fait, bien que certains fassent état d'excellentes survies à long terme du receveur et du greffon^(26,27), le processus d'arrêt circulatoire soumet le foie à un temps d'ischémie chaude exposant à un risque accru de non fonctionnement primaire^(28,29) et de complications biliaires, notamment de cholangite ischémique⁽³⁰⁻³²⁾. L'âge du donneur > 60 ans, un temps d'ischémie chaude > 20 minutes et un temps

d'ischémie froide > 8h semblent être les facteurs prédictifs du développement de cette cholangite ischémique^(31,33).

Une sélection appropriée des receveurs⁽³⁴⁾ et une sélection minutieuse des donneurs associées à la minimisation des temps d'ischémie froide, peuvent limiter l'incidence des complications biliaires et donner des résultats comparables avec ceux obtenus avec des donneurs en état de mort cérébrale^(32,35).

Ainsi en France, pour les greffons prélevés sur des donneurs DDAC-M3 des critères rigoureux de sélection ont été établis⁽¹⁾ pour :

- Les receveurs avec entre autres un âge maximal de 65 ans, une valeur du MELD < 25 et un score AFP ≤ 2 pour les malades porteurs d'un CHC
- Les donneurs avec entre autres un âge maximal de 65 ans

Une meilleure compréhension de la physiopathologie des foies prélevés après arrêt circulatoire a permis, non seulement de mieux sélectionner les patients mais aussi de développer des stratégies de perfusion mécanique. De nouveaux efforts de recherche dans le domaine prometteur de la préservation de ces organes sont en cours de développement, comme l'utilisation de la perfusion du foie par une machine ex vivo⁽³⁶⁾.

Les donneurs dits « marginaux »

La notion de « bon ou mauvais » greffon semble finalement trop radicale. Depuis la conférence de consensus tenue à Paris en 2007, il convient davantage de parler de « continuum de risque » concernant la qualité des donneurs⁽⁸⁾. En effet, un donneur idéal est différent d'un greffon idéal, car le temps d'ischémie froide ou des variantes techniques, comme la greffe de foie partagé, peuvent également avoir une influence. La définition de « donneur marginal » doit donc prendre en compte certains facteurs directs liés au donneur pour évaluer le risque au moment de l'obtention du greffon. Parmi eux on retiendra l'âge de plus de 65 ans, un séjour prolongé en soins intensifs, l'utilisation de médicaments inotropes, une maladie transmissible comme le VHC⁽³⁷⁾ ou le VHB⁽³⁸⁾, un pic de sodium sérique > 155mmol/L, la présence d'une stéatose macrovésiculaire marquée (>30%)⁽³⁹⁾ et des taux élevés de bilirubine ou de transaminases entraînant un risque accru de lésions de conservations et donc de dysfonction ou de non fonction primaire, d'autant plus s'il y a une addition de ces facteurs⁽⁴⁰⁾. Il convient de noter la grande variabilité de ces critères et de leur seuil. A l'heure actuelle il n'existe toujours pas de consensus sur ce qui rend une greffe "marginale" dans un centre et acceptable dans un autre. L'utilisation de ces greffons dépend souvent du jugement du chirurgien transplantateur et des besoins du receveur⁽⁴¹⁾.

« Les vieux greffons »

Depuis le début des années 2000 l'utilisation de greffons ≥ 65 ans s'est démocratisée^(42,43). Avec des âges parfois extrêmes de plus de 90 ans⁽⁴⁴⁾, les résultats de la TH semblent comparables à celles réalisées avec des greffons plus jeunes.

De nombreuses modifications de la structure et de la fonction hépatique liées à l'âge ont cependant été décrites⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾. Outre la masse hépatique qui diminue, (1,6% après 90 ans contre 2,5% chez les moins de 50 ans⁽⁴⁰⁾) il est également rapporté une diminution de la masse des hépatocytes fonctionnels⁽⁴⁹⁾ ou encore un déclin de la fonction hépatobiliaire.

Cependant, les résultats d'hépatectomies majeures réalisées chez les personnes âgées étant comparables aux patients les plus jeunes⁽⁵⁰⁾, la fonction ainsi que la régénération hépatique semblent être « bien entretenues » pendant la vieillesse.

Malgré ces modifications physiopathologiques, le foie est considéré comme un organe « résistant bien » à l'âge. La fonction de synthèse du foie n'est finalement que peu ou pas affectée par le vieillissement du fait d'une bonne fonction de réserve, de sa double vascularisation et de ses capacités de régénération qui sont bien au-delà de ses besoins métaboliques⁽⁵¹⁾.

Considérant les « vieux greffons », il convient de porter une attention particulière à d'autres facteurs, qui associés, pourraient augmenter le risque de mauvais résultats de la transplantation. Parmi eux on retiendra des critères propres au donneur comme la présence d'une hypertension artérielle ou d'un diabète et leur corollaire à l'échelle du greffon à savoir l'état des artères, le degré de stéatose et de fibrose pouvant être évalués au moment du prélèvement par une analyse extemporanée⁽⁴⁶⁾. La transmission de cancer chez ces donneurs âgés doit être un autre paramètre à prendre en considération.

Pour autant le recours à ces « vieux greffons » est désormais intégré dans la pratique courante.

Ce travail s'est ainsi attaché à rapporter, à l'échelle nationale, les résultats des TH effectuées à partir de greffons de plus de 85 ans depuis 2005 et d'identifier les caractéristiques pré-opératoires de mauvais pronostic à court et long terme.

MATERIEL ET METHODE

Sélection des patients

Dans cette série multicentrique rétrospective, les données issues de 15 centres français de transplantation hépatique, de patients greffés à partir de donneurs décédés âgés de 85 ans ou plus entre le 1^{er} janvier 2005 et 31 décembre 2019, ont été colligées. Le seul critère de non inclusion était la transplantation multiorganes.

Le recueil de données a été effectué par un référent de chaque centre. S'agissant d'une étude observationnelle, non interventionnelle et rétrospective, ni le consentement éclairé du patient, ni l'approbation d'un comité d'éthique n'étaient requis pour l'utilisation des données, à partir des dossiers patients, conformément à la législation française. Toutes les données ont été collectées anonymement à partir des dossiers médicaux uniquement.

L'attribution des organes à greffer est régie par l'Agence de Biomédecine. Avant mars 2007, la répartition était organisée par un centre de transplantation et par rotation et non nominale à un patient. Depuis mars 2007, la règle a changé, chaque greffon hépatique est attribué à un receveur spécifique en fonction du « score foie ». Ce dernier prend en compte le score MELD, la présence d'un CHC, l'antécédent éventuel de TH, la localisation géographique du donneur et du receveur ainsi que la notion de « composante expert ». La modalité d'attribution « hors tour » (refus du greffon par cinq équipes différentes permettant de redistribuer le greffon à un receveur laissé à la discrétion de l'équipe) n'a pas été spécifiée.

Données relatives au dossier donneur

Les caractéristiques démographiques, la cause du décès, la sérologie pour le cytomégalovirus et les valeurs du dernier bilan hépatique renseigné sur le dossier CRISTAL du donneur (bilirubine, ASAT, ALAT, GGT, PAL) ont été collectés. La réalisation d'une biopsie hépatique au moment du prélèvement a été documentée.

Données péri opératoires

Les données démographiques des receveurs, l'indication de la TH, le score MELD au moment de l'inscription ainsi que la durée d'attente en liste ont été renseignés. Les données per opératoires relatives à la durée d'intervention et d'ischémie froide de même que la survenue d'un choc hémorragique, ((défini cliniquement par une diminution aiguë et durable de la pression artérielle systolique (PAS) à des valeurs inférieures à 90 mmHg (ou inférieures de 30 % aux valeurs de PAS habituelles du patient)), en relation avec une hémorragie rapide et importante par effraction vasculaire, accompagnée de signes cliniques d'hypoperfusion, de dysfonction ou de défaillance des

organes) ou d'un syndrome d'ischémie/reperfusion au déclampage (collapsus cardio-circulatoire d'origine pluri-factorielle au moment du déclampage de la veine porte et de la revascularisation du greffon défini par diminution de la pression artérielle moyenne (PAM) d'au moins 30% de sa valeur en fin de phase d'anhépatie, pendant au moins une minute, au cours des cinq minutes suivant la revascularisation du greffon hépatique⁽⁵²⁾) ont été collectées.

Les données histologiques de la biopsie hépatique de reperfusion ont été analysées lorsqu'elles étaient disponibles. Les lésions anatomopathologiques d'ischémie/reperfusion sont définies comme des lésions microvasculaires induites par un stress oxydant et une dysfonction mitochondriale liées au réchauffement lors de la reperfusion du greffon après une période d'hypothermie et d'hypoxie⁽⁵³⁾.

Caractéristiques post opératoires

La dysfonction primaire du greffon a été définie selon les critères d'Olthoff⁽⁵⁴⁾ par au moins une des conditions suivantes : taux de bilirubinémie à 170 $\mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL) à J7 de la TH, taux d'INR $\geq 1,6$ à J7, ou un taux de transaminases ≥ 2000 UI/L dans les 7 premiers jours suivant la TH. La non fonction primaire du greffon a été définie comme une défaillance post-opératoire du greffon entraînant le décès du patient ou la nécessité d'une re transplantation dans la première semaine post-opératoire⁽⁵⁵⁾. Les complications post transplantation (insuffisance rénale aigue, état septique, rejet aigue), la nécessité d'une réintervention (pour causes septiques ou hémorragiques), ou d'une re transplantation, et le décès lors de la même hospitalisation ont été colligées ainsi que la durée d'hospitalisation.

Les complications vasculaires étaient définies par toute anomalie symptomatique post-transplantation de l'artère hépatique, de la veine porte ou de la veine cave et nécessitant une correction radiologique ou chirurgicale. Les complications artérielles comprenaient les thromboses aiguës de l'artère (<1mois) identifiées par une absence d'opacification de l'anastomose artérielle en tomodynamométrie (TDM) avec injection vasculaire de produit de contraste. Les autres complications incluaient les sténoses artérielles (diminution de 30% du calibre de l'artère)⁽⁵⁶⁾ ou encore le développement d'un faux anévrisme. La survenue d'une telle complication au-delà d'un mois était considérée comme une complication tardive.

Les complications biliaires comprenaient les complications précoces (fistule biliaire ou sténose) et tardives (sténose tardive ou cholangite ischémique). Parmi les sténoses tardives ont été distinguées les sténoses d'apparition tardive des sténoses précoces persistantes. Les patients décédés n'ont pas été inclus dans la courbe des évènements biliaires.

La survie globale a été calculée depuis la transplantation jusqu'à la date de décès ou de fin de suivi au 31 décembre 2019.

Analyses statistiques

Les données continues sont exprimées en médiane (25 à 75 interquartiles), les données catégorielles sont exprimées en pourcentages. La survie globale a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. Les décès postopératoires au cours de la même hospitalisation ont été exclus des analyses concernant les évènements biliaires.

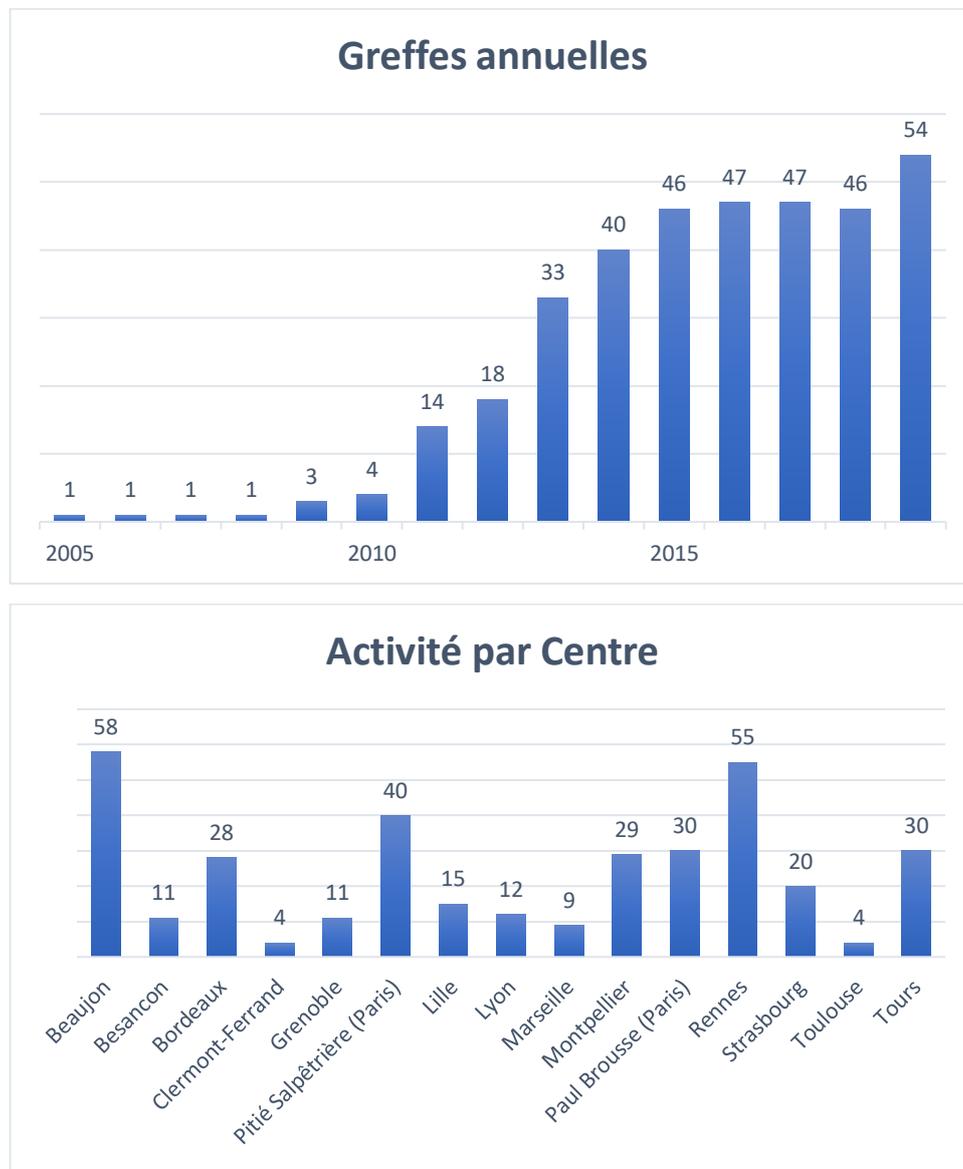
Afin d'identifier les facteurs pré opératoires, du greffon et du receveur, pouvant influencer la mortalité au cours de la même hospitalisation et la survie à long terme, une régression logistique prenant en compte l'effet centre a été pratiquée en considérant les variables apparaissant comme significatives ($p < 0,2$) en analyse univariée. Concernant l'analyse multivariée, les odds ratios, intervalles de confiance à 95% et le p-value ont été calculés. Une valeur du $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significatif. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel statistique R version 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing).

RESULTATS

Données démographiques

Entre janvier 2005 et décembre 2019, 356 patients ont été transplantés en France avec un greffon hépatique de plus de 85 ans. La majorité de ces TH ont été effectuées à partir de 2014 (79%). L'activité détaillée de chaque centre de transplantation est rapportée dans la Figure 1.

Figure 1 : Nombre de TH annuelle de 2005 à 2019.



Concernant les indications premières de transplantation (Figure 2), 313 (88%) patients étaient atteints d'une cirrhose. Parmi eux 73 (23%) ont été transplantés pour cirrhose alcoolique, 12 (4%) pour cirrhose

virale B, 8 (2,5%) pour cirrhose virale C. Cent soixante-quinze patients (49%) ont été transplantés pour CHC. Vingt-six transplantations (7%) ont été réalisées en urgence, dont 12 pour hépatite fulminante. Les autres indications de TH sont représentées dans le Tableau 1.

Figure 2 : Principales indications des TH.

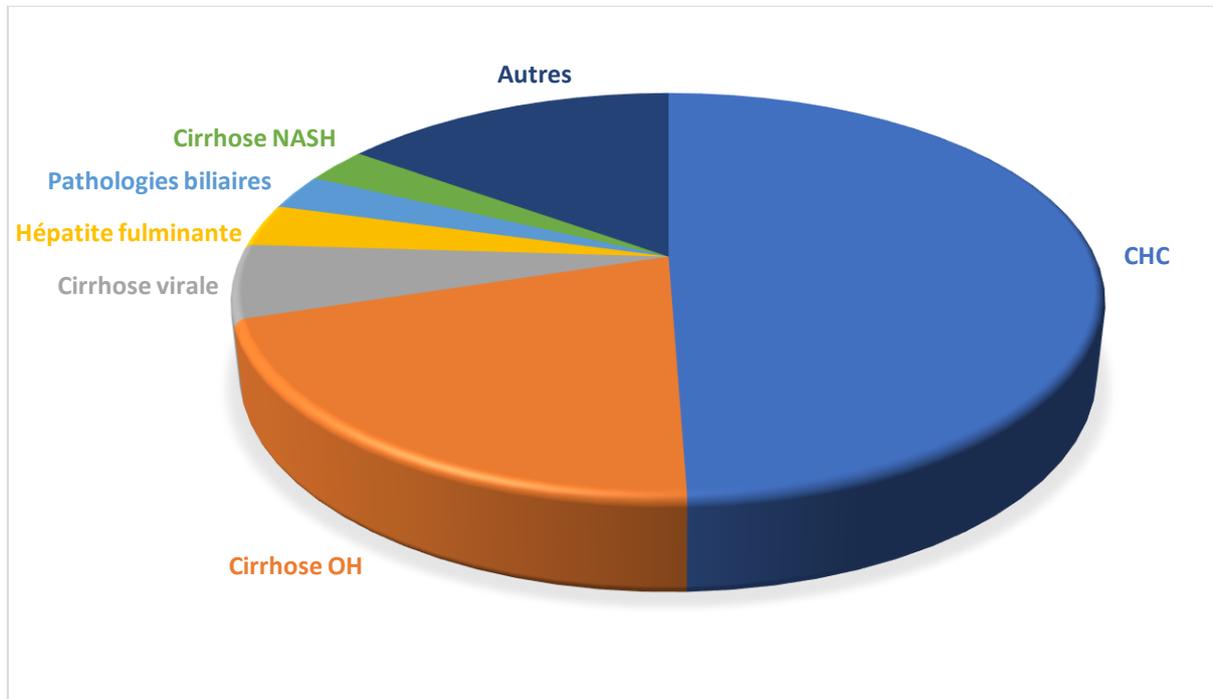
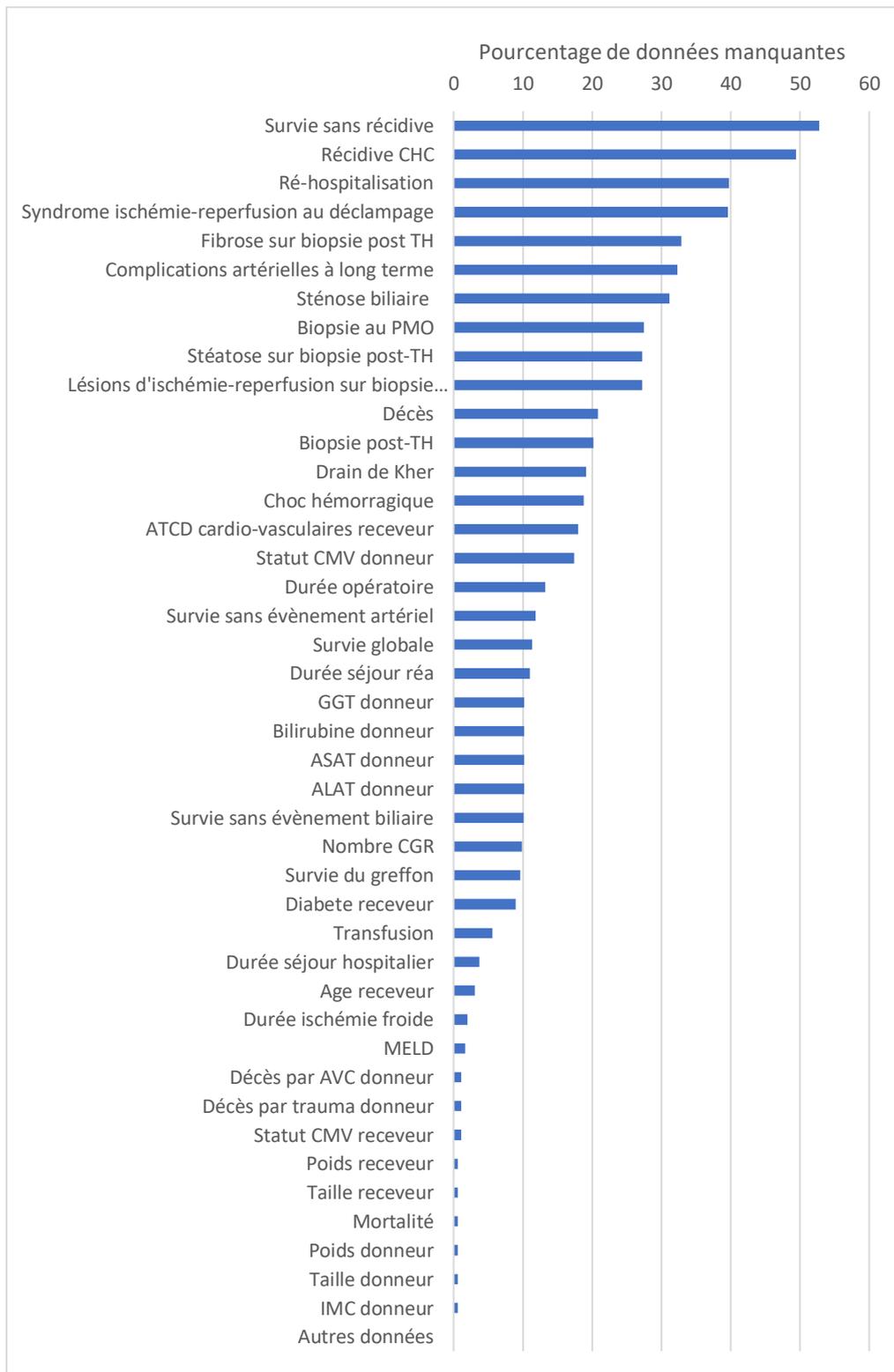


Tableau 1 : Autres indications de TH.

Indications	Patients (n: 356)
Re-TH	12 (3%)
Cirrhose NASH	10 (3%)
Pathologies biliaires	10 (3%)
Maladie de surcharge	8 (2%)
Cirrhose auto-immune	8 (2%)
Cirrhose mixte OH + NASH	7 (2%)
Hépatite alcoolique aigue	6 (2%)
Autres	12 (3%)

Parmi les données (Figure 3), 10 variables (12,5%) étaient mal renseignées (> 25% de données manquantes). Ces données concernaient en période péri opératoire, la réalisation d'une biopsie du greffon lors du PMO ainsi que les données histologiques de la biopsie de reperfusion. A moyen terme la survenue de complication artérielle ou biliaire et à plus long terme la récurrence d'un CHC.

Figure 3 : Variables manquantes.



Autres données = *Donneur* : âge, sexe, antécédent du diabète, antécédent d'insuffisance rénale chronique ; *Receveurs* : sexe, antécédents chirurgicaux, indice de masse corporelle, score ASA, indication de la TH, temps d'attente, année de la TH, centre de greffe ; *Données post-opératoires* : non fonction primaire du greffon, dysfonction primaire du greffon, rejet aigu, nécessité d'une nouvelle TH, nécessité d'une ré-intervention, sepsis post-opératoire, défaillance multi-organe, insuffisance rénale aigue post-opératoire, saignements post-opératoires, complications biliaires, complications artérielles, complications veineuses

Données relatives aux donneurs (Tableau 2)

Parmi les donneurs, 273 (77%) étaient des femmes. L'âge moyen était de 86,8 ans, 38 donneurs étaient âgés de plus de 90 ans. Le plus vieux greffon prélevé était âgé de 97 ans. La cause du décès était un accident vasculaire cérébral dans 81%.

Le bilan hépatique était normal au moment du prélèvement et seulement 40 biopsies du greffon (11%) ont été réalisées lors du PMO.

Tableau 2 : Caractéristiques des donneurs.

Caractéristiques démographiques	
Age	86 [85, 88]
Sexe	
Féminin	273 (77%)
IMC	24 [21, 27]
Diabète	22 (6%)
CMV +	195 (55%)
Cause du décès	
AVC	290 (81%)
Trauma	60 (17%)
Biologie	
ASAT (UI/L)	28 [20, 40]
ALAT (UI/L)	17 [12, 25]
GGT (UI/L)	19 [13, 33]
Bilirubine (µmol/L)	11,0 [7.9, 16.7]

NOTE : les données sont affichées sous forme de médiane (Ecart Interquartiles) ou de nombre (%)

IMC = Indice de Masse Corporelle ; CMV = sérologie cytomégalovirus ; AVC = Accident Vasculaire Cérébral ;

ASAT = Aspartate Aminotransférase ; ALAT = Alanine Aminotransférase ; GGT = Gamma Glutamyl-transférase

Données relatives aux receveurs

Résultats post opératoires (Tableau 3)

Sur l'ensemble de la cohorte, 252 (71%) receveurs étaient des hommes, l'âge moyen était de 59,1 ans et un quart de la population était porteur de comorbidités. Le score MELD médian au moment de l'inscription était de 14 (9-23), la durée d'attente médiane en liste de 4,5 mois. Lors de la transplantation, la durée médiane d'ischémie froide était de 7,2h (6,1-8,4), 107 (30%) greffons présentaient une ischémie froide > 8h. Une biopsie de reperfusion était pratiquée dans 70% des cas. Parmi celles-ci 38% présentaient des lésions d'ischémie-reperfusion dont la moitié était des lésions modérées. Une stéatose macro-vacuolaire était présente sur 90 biopsies (25%), celle-ci était

> 30% dans 40% des cas. Une réintervention chirurgicale a été nécessaire pour 67 patients (19%), principalement pour complications hémorragiques (4% des patients ont été ré-opérés pour hémopéritoine), biliaires ou infectieuses. Une insuffisance rénale aigue compliquait les suites opératoires chez un tiers des patients. Le taux de dysfonction primaire du greffon était de 9% et une non fonction primaire du greffon est survenue chez 9 patients (2,5%) : 5 ont été retransplantés en urgence, 4 sont décédés.

La mortalité post-opératoire était de 9%, faisant suite à une défaillance multi viscérale ou un choc septique. En analyse univariée, aucune caractéristique liée au donneur n'a été identifiée comme facteur favorisant. En revanche, l'âge du receveur, la présence d'une insuffisance rénale chronique, la transplantation en contexte d'urgence et pour cirrhose biliaire ainsi qu'un MELD élevé étaient identifiés comme facteur de risque de mortalité post opératoire (Tableau 4).

Le taux de ré-admission était de 20% (72 patients), pour complications dues aux immunosuppresseurs (sepsis, diarrhée) et pour complications biliaires.

Tableau 3 : Caractéristiques des receveurs et résultats péri-opératoires.

Caractéristiques démographiques	
Age	61 [55, 65]
Sexe	
Féminin	104 (29%)
IMC	26 [23, 30]
Score ASA	
1	1 (0.3%)
2	43 (12%)
3	288 (81%)
4	24 (7%)
Comorbidités	
Diabète	101 (28%)
Cardiovasculaire	92 (26%)
IRC	28 (8%)
Chirurgie abdominale	94 (26%)
Données per-opératoires	
Durée TH (min)	359 [285,420]
Durée ischémie froide > 8h	107 (30%)
SIR au déclampage	75 (21%)
Drainage biliaire	119 (33%)
Choc hémorragique	31 (9%)
Transfusion	230 (64%)
Nombre de CGR	3 [0, 6]
Biopsie de reperfusion	251 (70%)
Evènements précoces	
Non fonction primaire	9 (2.5%)
Dysfonction primaire	33 (9%)
Réintervention chirurgicale	67 (19%)
pour hémorragie	13 (4%)
pour complication biliaire	8 (2%)
pour complication infectieuse	10 (3%)
Sepsis	90 (25%)
Complications vasculaires	45 (13%)
Complications biliaires	46 (13%)
IRA	106 (30%)
Rejet aigue	33 (9%)
Défaillance multi-viscérale	20 (6%)
Décès durant l'hospitalisation	31 (9%)
Durée d'hospitalisation	
Réanimation (jours)	6 [4, 12]
Hôpital (jours)	21 [15, 33]

NOTE: les données sont affichées sous forme de médiane (Ecart Interquartiles) ou de nombre (%)

SIR = Syndrome d'ischémie reperfusion; IRA = Insuffisance rénale aigue

Tableau 4 : Caractéristiques associées à la mortalité post-opératoire.

Caractéristiques liées au receveur	OR	IC 95%	p-value
Age croissant	1,077	[1,005; 1,154]	0,035
IRC	0,161	[0,026; 0,993]	0,049
Cirrhose biliaire	9,617	[2,091; 44,231]	0,004
TH en urgence	17,448	[3,397; 89,606]	0,001
MELD croissant	1,055	[1,002; 1,112]	0,043

OR = Odd Ratio ; IC 95% = Intervalle de confiance à 95% ; IRC = Insuffisance rénale chronique

Détail des complications vasculaires et biliaires

Le taux global de complications artérielles était de 13%, dont la prise en charge a été chirurgicale ou par radiologie interventionnelle. Treize patients (4%) ont présenté une thrombose aiguë de l'artère hépatique (TAH), 5 nécessitant une re-TH. Dix-huit patients (5%) ont présenté une complication artérielle précoce autre qu'une thrombose aiguë et 14 patients (4%) ont présenté une complication tardive (Tableau 5).

Tableau 5 : Complications vasculaires.

Précoces	(n : 60)
Artérielles	
TAH	13 (4%)
Sténose anastomose AH	8 (2%)
Rupture partielle ou totale de l'AH	6 (2%)
Faux anévrisme anastomose AH	4 (1%)
Veineuses	
Thrombose de la veine cave	2 (0,6%)
Thrombose veine(s) sus-hépatique(s)	3 (8%)
Thrombose de la veine porte	10 (28%)
Tardives	
Artérielles	
Sténose	2 (0,6%)
TAH tardive	2 (0,6%)
Rupture partielle ou totale de l'AH	2 (0,6%)
Faux anévrisme anastomose AH	2 (0,6%)
Autres	6 (2%)

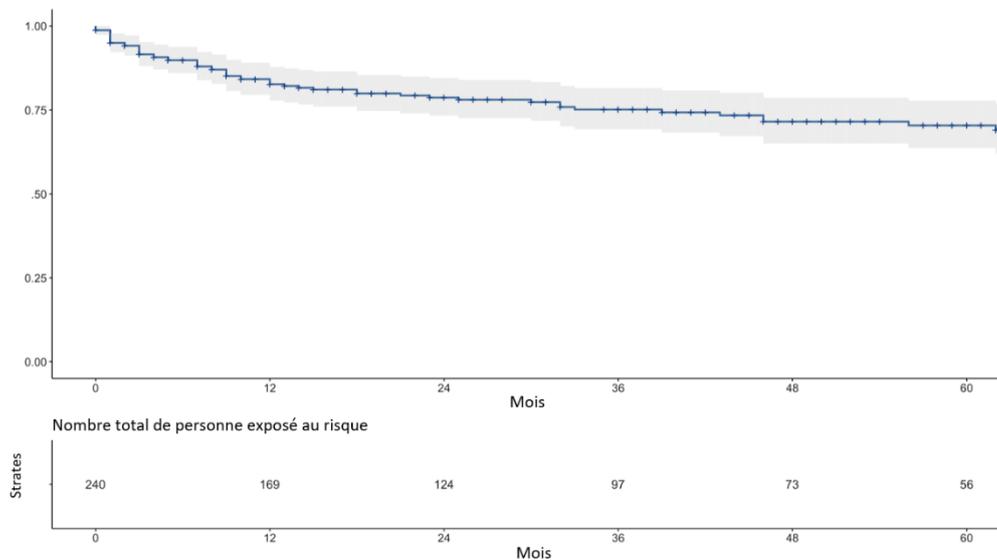
TAH = Thrombose de l'artère hépatique ; AH = artère hépatique

Le taux global de complications biliaires était de 30% (Figure 4). Parmi ces 107 patients, 25 ont présenté une sténose anastomotique précoce, traitées dans la plupart des cas par endoscopie et endoprothèse et dans une moindre mesure chirurgicalement par réfection de l'anastomose avec mise en place d'un

drain de Kher ou confection d'une anastomose bilio-digestive. Les autres causes de complications biliaires précoces étaient la survenue de fistules et péritonites biliaires.

Plus fréquente, une complication biliaire tardive est survenue chez 61 transplantés (17%), il s'agissait dans près de 50% des cas d'une sténose biliaire (2/3 tardive, 1/3 précoce persistante). Les autres causes étaient représentées par les fistules et les cholangites ischémiques.

Figure 4 : Evènements biliaires.



Survie du greffon et à long terme

Le taux de retransplantation au sein de la cohorte était de 7,5% (27 patients). Quatorze patients ont été retransplantés en urgence, 7 précocement et 6 au-delà de 1 an (Tableau 6).

Tableau 6 : Indications de re-transplantation.

En urgence	(n : 27)
TAH	5
Non fonction primaire	5
Dysfonction primaire	1
Thrombose veines sus-hépatiques	2
Rupture AH	1
Précoce < 1 an	
Angiocholites	2
Cholangite ischémique	2
TAH tardive	1
Rejet aigue	1
Autre	1
Tardive > 1 an	
Cholangite ischémique	3
Angiocholites	1
Rejet chronique	1
Autre	1

Concernant l'ensemble de la cohorte, la durée médiane du suivi était de 77 mois ; 103 patients (29%) sont décédés. Les taux de survie à 1, -3 et -5 ans étaient respectivement de 80%, 68% et 60% (Figure 5). L'analyse multivariée, basée sur les variables significatives issues de l'analyse univariée, retrouvait sept facteurs identifiés comme statistiquement associés à une moins bonne survie globale ; ils sont colligés dans le Tableau 7.

Il est important de souligner qu'en France en 2020, deux patients vivants ont un foie centenaire fonctionnel.

Figure 5 : Courbe de survie globale.

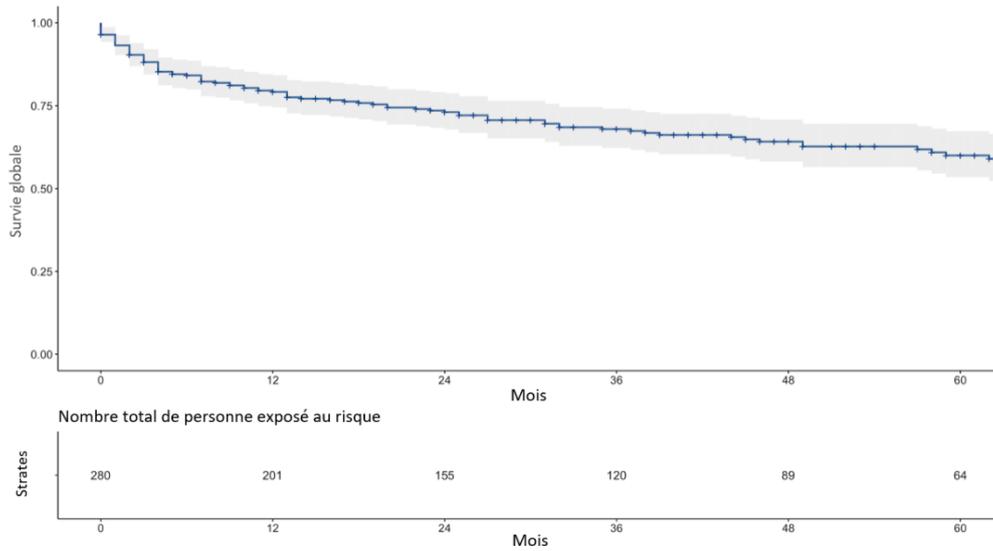


Tableau 7 : Facteurs associés à la survie.

Caractéristiques	OR	IC 95%	p-value
Liées au receveur			
Age croissant	1,047	[1,018; 1,077]	0,002
IMC croissant	0,956	[0,915; 0,999]	0,044
VHC +	2,257	[1,406; 3, 622]	0,001
Cirrhose biliaire	2,962	[1,179; 7,440]	0,022
TH en urgence	3,654	[1,627; 8,206]	0,002
Liées au donneur			
IMC croissant	1,052	[1,009; 1,098]	0,018
Réalisation d'une biopsie lors du prélèvement	1,767	[1,044; 2,990]	0,035

OR = Odd Ratio ; IC 95% = Intervalle de confiance à 95%

DISCUSSION

La pénurie d'organes observée depuis plusieurs années a contraint à reconsidérer l'utilisation de greffons historiquement identifiés comme conférant un risque accru de dysfonction du greffon. Parmi eux, on note le recours croissant aux « vieux greffons ». Dans cette étude, colligeant l'expérience française de 15 centres de transplantation, nous rapportons les résultats à court et long terme de la plus large série de patients transplantés à partir de greffons de plus de 85 ans.

Initialement anecdotique, nous constatons que l'utilisation de ces vieux greffons s'est largement répandue depuis le milieu des années 2010 comme en attestent le nombre croissant de publications (Tableau 8).

Tableau 8 :

Auteurs	Année de publication	Période d'étude	Age des greffons	Nombre de patients ayant reçu un vieux greffon	Complications biliaire (%)	TAH (%)	Survie globale
Nardo et coll.*	2004	1998-2003	≥ 80 ans	30	6,7	0	à 3 mois: 100% à 6 mois: 93,3%
Jiménez-Romero et coll.*	2013	1986-2003	≥ 70 ans	50	14		à 1 an: 76% à 3 ans: 70% à 5 ans: 62,9%
Ghinolfi et coll.*	2014	2001-2010	≥ 80 ans	85	24,7		à 1 an: 85,9% à 3 ans: 78,2% à 5 ans: 78,2%
Barbier et coll.*	2016	2004-2014	≥ 75 ans	157	19,7	5,7	à 1 an: 84% à 3 ans: 73% à 5 ans: 70%
Bertuzzo et coll.*	2017	2004-2010	≥ 70 ans	190	16,3	3,7	à 1 an: 79,6% à 5 ans: 72%
Cascales-Campos et coll.*	2018	2007-2015	≥ 80 ans	36	14		à 1 an: 86% à 2 ans: 82% à 3 ans: 75%
Gajat-Martin et coll.*	2018	2011-2015	≥ 80 ans	38	22	0	à 1 an: 76%
Ghinolfi et coll.*	2019	2014-2018	≥ 90 ans	16	19	0	à 1 an: 100%
Notre Série		2005-2019	≥ 85 ans	356	30	4,6	à 1 an 80% à 3 ans: 68% à 5 ans 60%

* Références : Nardo et coll.⁽⁴³⁾ ; Jiménez-Romero et coll.⁽⁵⁷⁾ ; Ghinolfi et coll.⁽⁵⁸⁾ ; Barbier et coll.⁽⁵⁹⁾ ; Bertuzzo et coll.⁽⁶⁰⁾ ; Cascales-Campos et coll.⁽⁶¹⁾ ; Gajat-Martin et coll.⁽⁶²⁾ ; Ghinolfi et coll.⁽⁴⁴⁾

Si l'on s'intéresse aux principaux griefs rattachés aux vieux greffons, nous observons des taux de non fonction (2,5%) et de dysfonction primaire du greffon (9%) relativement bas, en deçà de certaines données obtenues pour de plus jeunes greffons, pouvant atteindre 30%⁽⁶³⁾ et ceci en dépit d'une durée d'ischémie froide supérieure à 8h dans 30% des cas, d'un taux de greffon stéatosique important (25%) et de lésions d'ischémie/reperfusion présentent dans 38% des cas.

Concernant les principales complications attendues après TH, l'utilisation de greffons ≥ 85 ans offre des résultats à court terme satisfaisants marqués par un taux de TAH d'environ 4%, un taux global de complications biliaires de l'ordre de 30% et une mortalité post-opératoire de 10%. Il est clairement admis que la TAH reste la complication la plus grave, pouvant survenir dans 2 à 10% des cas⁽⁶⁴⁾, et conduisant fréquemment au décès ou à la re-transplantation. Parmi les facteurs de risque décrits, le rôle de l'âge avancé du donneur reste controversé^(42,65). Toutefois, plus que l'âge du donneur, le paramètre pertinent à prendre en compte demeure probablement l'attention portée à la qualité des vaisseaux notamment la présence d'athérosclérose, que ce soit lors de l'examen du scanner avant prélèvement ou lors du prélèvement lui-même. La sélection du greffon combinée à l'exigence technique de cette reconstruction vasculaire donne un taux de thrombose acceptable, comme observé dans cette étude, restant proche de ceux rapportés dans la littérature notamment pour des séries s'intéressant aux greffons ≥ 70 ans (Tableau 8).

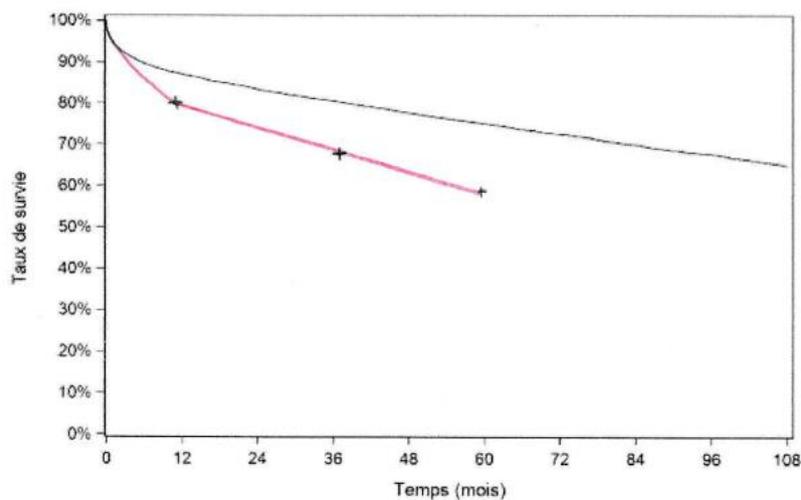
La survenue d'une complication biliaire demeure la complication la plus fréquente, touchant un tiers des patients de notre série. En effet, les greffons issus de donneur plus âgés semblent plus sensibles à l'instabilité hémodynamique pendant le prélèvement, ce qui pourrait augmenter les lésions de l'arbre biliaire et entraîner un taux plus élevé de complications. De par son caractère multicentrique, il convient également de prendre en considération la variabilité de la technique de l'anastomose biliaire et de l'utilisation d'un drainage interne (drain de Kher)⁽⁶⁶⁾. Bien que l'âge du donneur ait été identifié comme facteur de risque de survenue de telles complications^(67,68), certaines séries établies à partir de greffons plus jeunes (< 60 ans) rapportent toutefois des taux comparables^(69,70) soulignant que la complication biliaire reste le talon d'Achille de la TH quel que soit le greffon.

De façon inattendue, une analyse histologique extemporanée lors du prélèvement n'a pas été pratiquée de façon courante (11% des cas) pour ces vieux greffons, reconnus pour être « plus fibreux » que les greffons plus jeunes⁽⁷¹⁾. Alors qu'une biopsie est recommandée lors des prélèvements de greffons octogénaires^(46,72,73), pour certaines équipes elle représente une perte de temps et un allongement de la durée d'ischémie froide⁽⁸⁾. Est-ce à dire que l'évaluation du préleveur est fiable ? Elle demeure toutefois « le gold standard » quant à l'analyse du degré de fibrose, de stéatose ou

d'inflammation, autant de caractéristiques qu'il convient d'évaluer de façon fiable avant la transplantation afin de ne pas cumuler les facteurs de risques de dysfonction du greffon⁽⁷⁴⁾. Avec les résultats de la biopsie de reperfusion que nous décrivons, il apparaît que l'évaluation des greffons à partir des données biologiques, radiologiques et macroscopiques lors du prélèvement ne sont pas toujours suffisantes. Une alternative intéressante, pouvant entrer dans la sélection des greffons et de fait n'impactant pas la durée d'ischémie froide, pourrait être le recours avant le prélèvement à l'utilisation de l'élastographie, permettant une évaluation objective du degré de stéatose et de fibrose⁽⁷⁵⁾.

Ces vieux greffons semblent ainsi remplir les objectifs attendus à court et plus long terme avec des taux de survie satisfaisant proches de ceux décrits dans la littérature⁽⁶⁷⁾. A titre indicatif, la Figure 6 représente la courbe de survie globale donnée par l'Agence de Biomédecine dans son rapport de 2019 sur laquelle est superposée notre courbe de survie globale en couleur.

Figure 6 : Survie globale du receveur après greffe hépatique (2007-2018).



Période de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
2007-2018**	1247 0	95,1% [94,7% - 95,5%]	87,0% [86,4% - 87,6%]	75,1% [74,2% - 75,9%]	NO	NO	NO
nombre de sujets à risque*		11833	10559	5412	1240	0	

[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

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

** Pour l'année 2018, seuls les patients greffés entre janvier et Juin ont été inclus car pour le 2ème semestre 2018, le pourcentage de suivi post greffe manquant à un an était trop élevé.

Données extraites de la base CRISTAL le 18/03/2020

Pour les facteurs de risque pré opératoires identifiés comme pouvant péjorer les suites opératoires et la survie à plus long terme, nous retenons des caractéristiques « attendus »^(59,76), telles que la transplantation en contexte d'urgence, un MELD élevé ou encore la présence d'une infection virale C. Bien que l'âge médian des receveurs soit plus élevé que dans la plupart des séries, ces résultats sont en faveur d'une population de receveurs sélectionnés comme le souligne la principale indication de transplantation et le MELD médian à l'inscription.

Cette étude présente plusieurs limites inhérentes au caractère rétrospectif et multicentrique. On peut notamment souligner la proportion de données manquantes notamment pour les critères à long terme. Pour autant, notre méthode statistique a permis de prendre en compte cet écueil et d'ajuster nos analyses sur « l'effet centre ». On retiendra également l'absence de groupe contrôle et le caractère finalement descriptif de cette série, qui permet toutefois de confirmer le « service rendu » grâce à l'utilisation répandue de ces vieux greffons, en atteste la durée médiane d'attente en liste. Pour finir, nous avons fait le choix de n'intégrer dans nos analyses que des paramètres pré opératoires inhérents aux donneurs et aux receveurs, l'objectif étant d'identifier les facteurs qui pourraient faire renoncer à transplanter un vieux greffon.

CONCLUSION

Nous rapportons les données issues de 15 centres de transplantation en France, constituant ainsi la plus large série de patients transplantés à partir de greffons ≥ 85 ans. Outre le fait que l'utilisation de ces très vieux greffons est de pratique courante depuis le milieu des années 2010, nous montrons qu'au sein d'une population sélectionnée de receveurs dont l'indication principale est le CHC et la gravité modérée, l'utilisation de ces greffons donne des résultats satisfaisants à court et long terme.

BIBLIOGRAPHIE

1. RAMS_Greffe_Hepatique_2019_DEF.pdf [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2020-09/RAMS_Greffe_Hepatique_2019_DEF.pdf
2. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Noreen SM, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2019;19 Suppl 2:184-283.
3. Cinqalbre J. Histoire de la transplantation hépatique > History of liver transplantation Acte I. 1963-1987. *Ann Chir*. 2003;7.
4. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub S-R, Martini S, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol*. sept 2016;65(3):524-31.
5. Onoe T, Tahara H, Tanaka Y, Ohdan H. Prophylactic managements of hepatitis B viral infection in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 7 janv 2016;22(1):165-75.
6. Pais R, Barritt AS, Calmus Y, Scatton O, Runge T, Lebray P, et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J Hepatol*. 2016;65(6):1245-57.
7. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatol Baltim Md*. févr 2001;33(2):464-70.
8. Durand F, Renz JF, Alkofer B, Burra P, Clavien P-A, Porte RJ, et al. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. déc 2008;14(12):1694-707.
9. Hackl C, Schmidt KM, Süsal C, Döhler B, Zidek M, Schlitt HJ. Split liver transplantation: Current developments. *World J Gastroenterol*. 21 déc 2018;24(47):5312-21.
10. Battula NR, Platto M, Anbarasan R, Perera MTPR, Ong E, Roll GR, et al. Intention to Split Policy: A Successful Strategy in a Combined Pediatric and Adult Liver Transplant Center. *Ann Surg*. mai 2017;265(5):1009-15.
11. Liu H, Li R, Fu J, He Q, Li J. Technical Skills Required in Split Liver Transplantation. *Ann Transplant*. 1 juill 2016;21:408-15.
12. Sampietro R, Goffette P, Danse E, De Reyck C, Roggen F, Ciccarelli O, et al. Extension of the adult hepatic allograft pool using split liver transplantation. *Acta Gastro-Enterol Belg*. sept 2005;68(3):369-75.
13. Yamaoka Y, Morimoto T, Inamoto T, Tanaka A, Honda K, Ikai I, et al. Safety of the donor in living-related liver transplantation--an analysis of 100 parental donors. *Transplantation*. 27 janv 1995;59(2):224-6.

14. Emre S. Living-donor liver transplantation in children. *Pediatr Transplant*. févr 2002;6(1):43-6.
15. Soubrane O, de Rougemont O, Kim K-H, Samstein B, Mamode N, Boillot O, et al. Laparoscopic Living Donor Left Lateral Sectionectomy: A New Standard Practice for Donor Hepatectomy. *Ann Surg*. nov 2015;262(5):757-61; discussion 761-763.
16. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation*. 27 janv 1999;67(2):321-7.
17. Pamecha V, Mahansaria SS, Bharathy KGS, Kumar S, Sasturkar SV, Sinha PK, et al. Selection and outcome of the potential live liver donor. *Hepatol Int*. juill 2016;10(4):657-64.
18. Abecassis MM, Fisher RA, Olthoff KM, Freise CE, Rodrigo DR, Samstein B, et al. Complications of living donor hepatic lobectomy--a comprehensive report. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mai 2012;12(5):1208-17.
19. Pomposelli JJ, Verbese J, Simpson MA, Lewis WD, Gordon FD, Khettry U, et al. Improved survival after live donor adult liver transplantation (LDALT) using right lobe grafts: program experience and lessons learned. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mars 2006;6(3):589-98.
20. Boudjema K, Jaeck D, Siméoni U, Bientz J, Chenard-Neu MP, Brunot P. Temporary auxiliary liver transplantation for subacute liver failure in a child. *The Lancet*. 25 sept 1993;342(8874):778-9.
21. Boudjema K, Bachellier P, Wolf P, Tempé J-D, Jaeck D. Auxiliary liver transplantation and bioartificial bridging procedures in treatment of acute liver failure. *World J Surg*. févr 2002;26(2):264-74.
22. Goldaracena N, Cullen JM, Kim D-S, Ekser B, Halazun KJ. Expanding the donor pool for liver transplantation with marginal donors. *Int J Surg Lond Engl*. oct 2020;82S:30-5.
23. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc*. oct 1995;27(5):2893-4.
24. dp_activite-greffe2015_point_presse_fev2016.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/dp_activite-greffe2015_point_presse_fev2016.pdf
25. Lomero M, Gardiner D, Coll E, Haase-Kromwijk B, Procaccio F, Immer F, et al. Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transpl Int*. 2020;33(1):76-88.
26. Grewal HP, Willingham DL, Nguyen J, Hewitt WR, Taner BC, Cornell D, et al. Liver transplantation using controlled donation after cardiac death donors: an analysis of a large single-center experience. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. sept 2009;15(9):1028-35.
27. Dubbeld J, Hoekstra H, Farid W, Ringers J, Porte RJ, Metselaar HJ, et al. Similar liver transplantation survival with selected cardiac death donors and brain death donors. *Br J Surg*. mai 2010;97(5):744-53.

28. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2006;6(4):783-90.
29. Callaghan CJ, Charman SC, Muiesan P, Powell JJ, Gimson AE, van der Meulen JHP, et al. Outcomes of transplantation of livers from donation after circulatory death donors in the UK: a cohort study. *BMJ Open.* 3 sept 2013;3(9):e003287.
30. Jay CL, Lyuksemburg V, Ladner DP, Wang E, Caicedo JC, Holl JL, et al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg.* févr 2011;253(2):259-64.
31. de Vera ME, Lopez-Solis R, Dvorchik I, Campos S, Morris W, Demetris AJ, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: long-term follow-up from a single center. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2009;9(4):773-81.
32. DeOliveira ML, Jassem W, Valente R, Khorsandi SE, Santori G, Prachalias A, et al. Biliary complications after liver transplantation using grafts from donors after cardiac death: results from a matched control study in a single large volume center. *Ann Surg.* nov 2011;254(5):716-22; discussion 722-723.
33. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Anderson M, Mezrich J, Sollinger HW, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center. *Ann Surg.* avr 2011;253(4):817-25.
34. Laing RW, Scalera I, Isaac J, Mergental H, Mirza DF, Hodson J, et al. Liver Transplantation Using Grafts From Donors After Circulatory Death: A Propensity Score-Matched Study From a Single Center. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juin 2016;16(6):1795-804.
35. Doyle MBM, Collins K, Vachharajani N, Lowell JA, Shenoy S, Nalbantoglu I, et al. Outcomes Using Grafts from Donors after Cardiac Death. *J Am Coll Surg.* juill 2015;221(1):142-52.
36. de Rougemont O, Breitenstein S, Leskosek B, Weber A, Graf R, Clavien P-A, et al. One hour hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects nonviable liver allografts donated after cardiac death. *Ann Surg.* nov 2009;250(5):674-83.
37. Kapila N, Menon KVN, Al-Khalloufi K, Vanatta JM, Murgas C, Reino D, et al. Hepatitis C Virus NAT-Positive Solid Organ Allografts Transplanted Into Hepatitis C Virus-Negative Recipients: A Real-World Experience. *Hepatology Baltim Md.* juill 2020;72(1):32-41.
38. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol.* févr 2010;52(2):272-9.
39. Chu MJJ, Dare AJ, Phillips ARJ, Bartlett ASJR. Donor Hepatic Steatosis and Outcome After Liver Transplantation: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* sept 2015;19(9):1713-24.

40. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* juill 2003;9(7):651-63.
41. Renz JF, Kin C, Kinkhabwala M, Jan D, Varadarajan R, Goldstein M, et al. Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation. *Ann Surg.* oct 2005;242(4):556-63; discussion 563-565.
42. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Pierangeli F, D'Errico A, et al. A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mai 2001;1(1):61-8.
43. Nardo B, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montalti R, Filipponi F, et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juill 2004;4(7):1139-47.
44. Ghinolfi D, Pezzati D, Rreka E, Balzano E, Catalano G, Coletti L, et al. Nonagenarian Grafts for Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2019;25(9):1439-44.
45. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease ? *Exp Gerontol.* sept 2005;40(8-9):650-9.
46. Dasari BVM, Schlegel A, Mergental H, Perera MTPR. The use of old donors in liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* avr 2017;31(2):211-7.
47. Anantharaju A, Feller A, Chedid A. Aging Liver. A review. *Gerontology.* déc 2002;48(6):343-53.
48. Tajiri K, Shimizu Y. Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World J Gastroenterol.* 14 déc 2013;19(46):8459-67.
49. Wakabayashi H, Nishiyama Y, Ushiyama T, Maeba T, Maeta H. Evaluation of the effect of age on functioning hepatocyte mass and liver blood flow using liver scintigraphy in preoperative estimations for surgical patients: comparison with CT volumetry. *J Surg Res.* août 2002;106(2):246-53.
50. Yasuda S, Nomi T, Hokuto D, Yoshikawa T, Matsuo Y, Sho M. Liver Regeneration After Major Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in the Elderly. *J Investig Surg Off J Acad Surg Res.* avr 2020;33(4):332-8.
51. Sersté T, Bourgeois N. Ageing and the liver. *Acta Gastro-Enterol Belg.* sept 2006;69(3):296-8.
52. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc.* août 1987;19(4 Suppl 3):54-5.
53. L'ischémie reperfusion : un passage obligatoire de la transplantation – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/lischemie-reperfusion-un-passage-obligatoire-de-la-transplantation/>

54. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* août 2010;16(8):943-9.
55. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation.* avr 1993;55(4):807-13.
56. Memeo R, Ciaccio O, Pittau G, Cherqui D, Castaing D, Adam R, et al. Systematic computer tomographic scans 7 days after liver transplantation surgery can lower rates of repeat-transplantation due to arterial complications. *Transplant Proc.* déc 2014;46(10):3536-42.
57. Jiménez-Romero C, Clemares-Lama M, Manrique-Municio A, García-Sesma A, Calvo-Pulido J, Moreno-González E. Long-term results using old liver grafts for transplantation: sexagenarian versus liver donors older than 70 years. *World J Surg.* sept 2013;37(9):2211-21.
58. Ghinolfi D, Marti J, Simone PD, Lai Q, Pezzati D, Coletti L, et al. Use of Octogenarian Donors for Liver Transplantation: A Survival Analysis. *Am J Transplant.* 2014;14(9):2062-71.
59. Barbier L, Cesaretti M, Dondero F, Cauchy F, Khoy-Ear L, Aoyagi T, et al. Liver Transplantation With Older Donors: A Comparison With Younger Donors in a Context of Organ Shortage. *Transplantation.* nov 2016;100(11):2410-5.
60. Bertuzzo VR, Cescon M, Odaldi F, Di Laudo M, Cucchetti A, Ravaioli M, et al. Actual Risk of Using Very Aged Donors for Unselected Liver Transplant Candidates: A European Single-center Experience in the MELD Era. *Ann Surg.* févr 2017;265(2):388-96.
61. Cascales-Campos PA, Ramírez P, González-Sánchez MR, Alconchel F, Martínez-Insfran LA, Sánchez-Bueno F, et al. Orthotopic Liver Transplantation With Elderly Donors (Over 80 Years of Age): A Prospective Evaluation. *Transplant Proc.* déc 2018;50(10):3594-600.
62. Gajate Martín L, Martín Grande A, Parise Roux D, González Cibrián C, Fernández Martín C, Rodríguez Gandía MA, et al. Short-term Results of Liver Transplantation With Octogenarian Donors. *Transplant Proc.* févr 2018;50(1):184-91.
63. Kok B, Dong V, Karvellas CJ. Graft Dysfunction and Management in Liver Transplantation. *Crit Care Clin.* janv 2019;35(1):117-33.
64. Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Bellusci R, De Vivo A, Nardo B, et al. Ischemic arterial complications after liver transplantation in the adult: multivariate analysis of risk factors. *Arch Surg Chic Ill 1960.* oct 2004;139(10):1069-74.
65. Stewart ZA, Locke JE, Segev DL, Dagher NN, Singer AL, Montgomery RA, et al. Increased risk of graft loss from hepatic artery thrombosis after liver transplantation with older donors. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* déc 2009;15(12):1688-95.

66. Weiss S, Schmidt S-C, Ulrich F, Pascher A, Schumacher G, Stockmann M, et al. Biliary reconstruction using a side-to-side choledochocholedochostomy with or without T-tube in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* nov 2009;250(5):766-71.
67. Domagala P, Takagi K, Ijzermans JN, Polak WG. Grafts from selected deceased donors over 80 years old can safely expand the number of liver transplants: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev Orlando Fla.* 2019;33(4):209-18.
68. Ghinolfi D, Simone PD, Lai Q, Pezzati D, Coletti L, Balzano E, et al. Risk analysis of ischemic-type biliary lesions after liver transplant using octogenarian donors. *Liver Transpl.* 2016;22(5):588-98.
69. Lima AS, Pereira BB, Jungmann S, Machado CJ, Correia MITD. RISK FACTORS FOR POST-LIVER TRANSPLANT BILIARY COMPLICATIONS IN THE ABSENCE OF ARTERIAL COMPLICATIONS. *Arq Bras Cir Dig ABCD Braz Arch Dig Surg.* 2020;33(3):e1541.
70. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* avr 2011;24(4):379-92.
71. Hashimoto K, Miller C. The use of marginal grafts in liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15(2):92-101.
72. Cescon M, Grazi GL, Ercolani G, Nardo B, Ravaioli M, Gardini A, et al. Long-term survival of recipients of liver grafts from donors older than 80 years: is it achievable? *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* nov 2003;9(11):1174-80.
73. Jiménez Romero C, Moreno González E, Colina Ruíz F, Palma Carazo F, Loinaz Seguro C, Rodríguez González F, et al. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation.* 27 août 1999;68(4):572-5.
74. D'Errico A, Riefolo M, Serenari M, De Pace V, Santandrea G, Monica M, et al. The histological assessment of liver fibrosis in grafts from extended criteria donors predicts the outcome after liver transplantation: A retrospective study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* févr 2020;52(2):185-9.
75. Liu W-Y, Wang J-H, Guo Y, Wang X, Wu X-D, Xu C-S, et al. Transient elastography for assessment of fibrosis and steatosis of liver grafts from brain-death donors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* avr 2020;44(2):155-61.
76. Kim DY, Moon J, Island ER, Tekin A, Ganz S, Levi D, et al. Liver transplantation using elderly donors: a risk factor analysis. *Clin Transplant.* 2011;25(2):270-6.