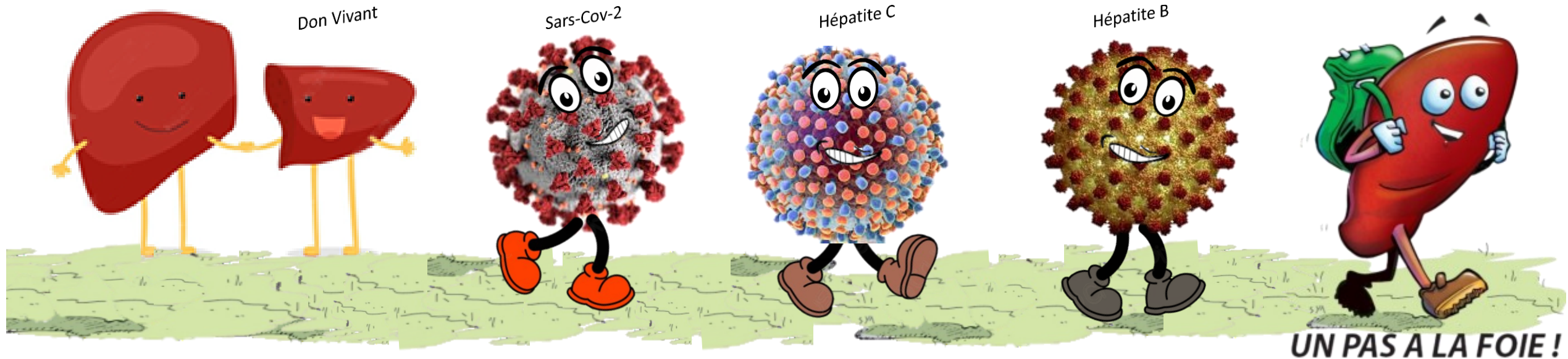


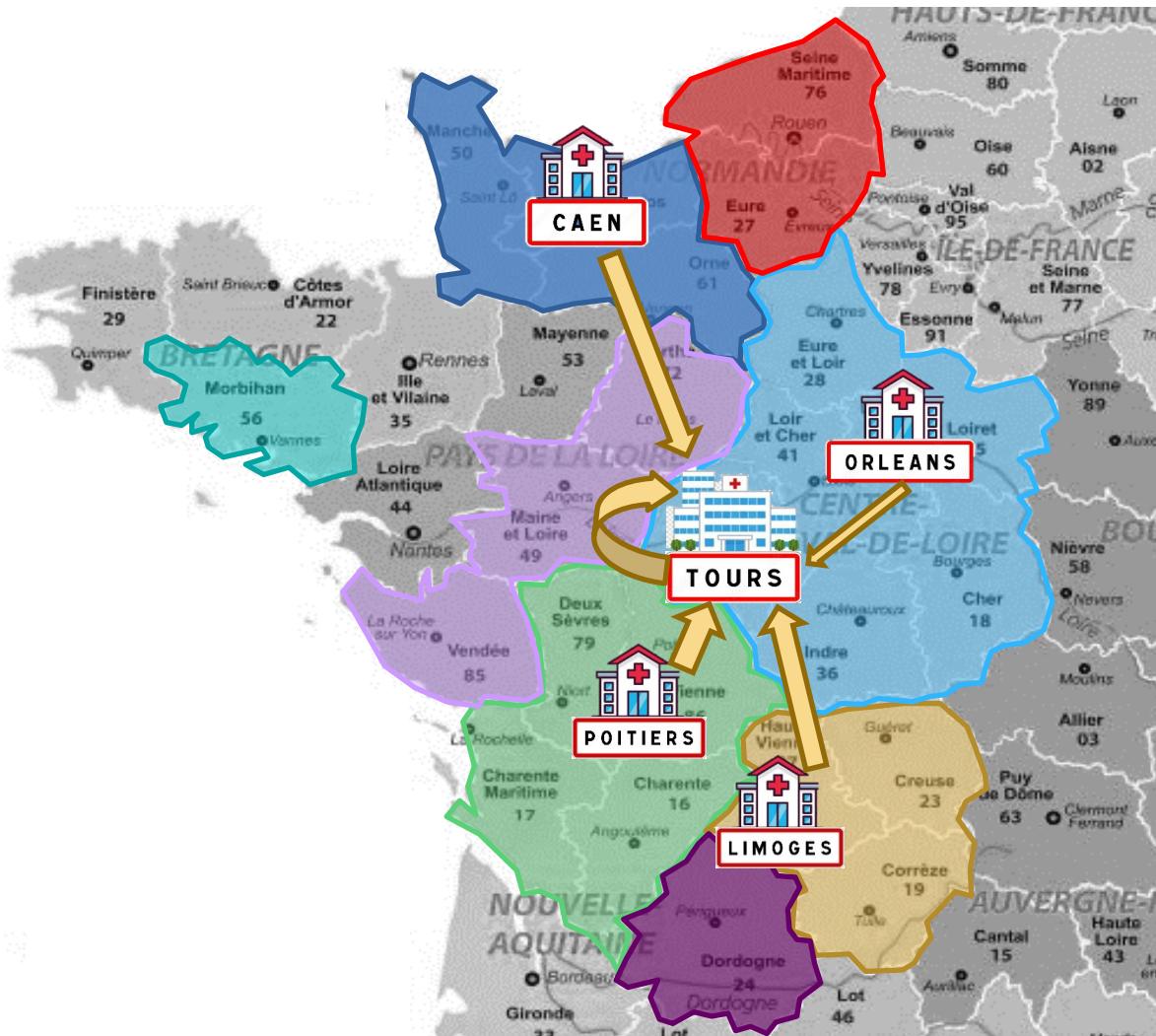
La grande famille des greffons hépatiques



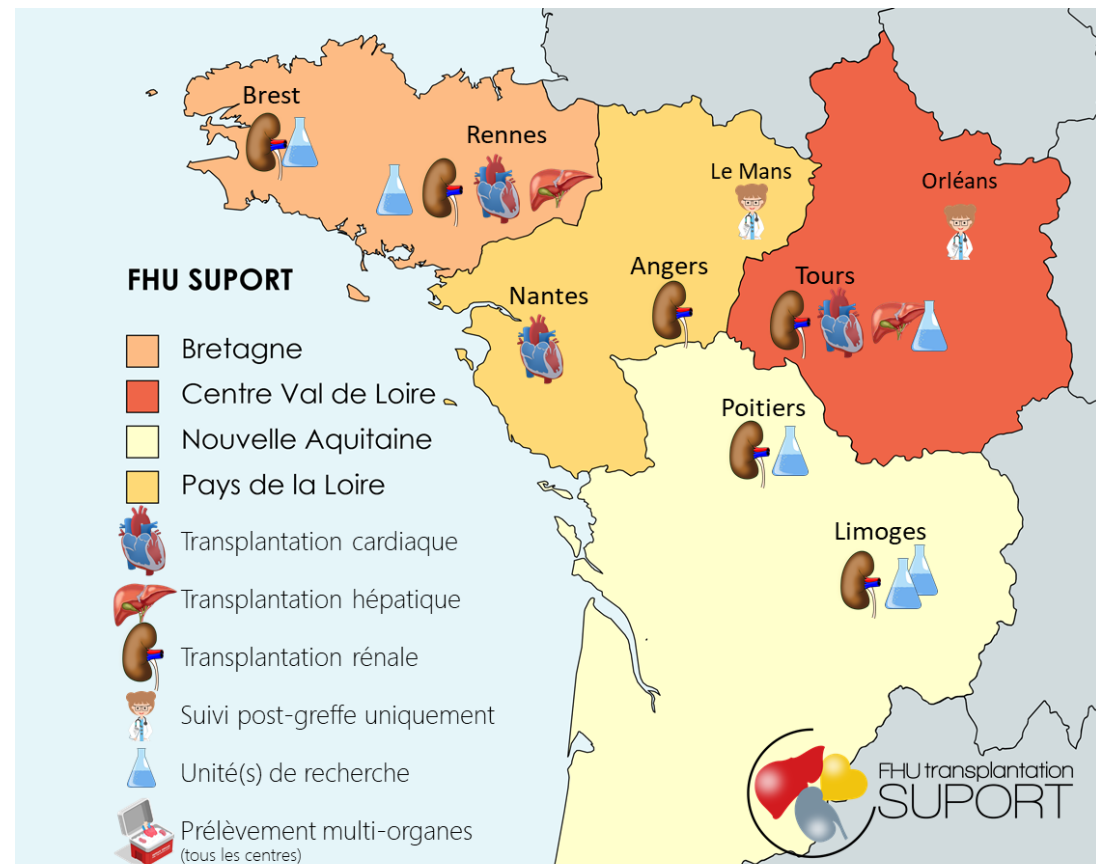
Pr Ephrem SALAME – Audrey TOUZOT – Lydie LAGALICE
Unité de Chirurgie Hépato-Biliaire et
Pancréatique – Transplantation Hépatique
CHU de TOURS

Dr Marilynne DEBETTE-GRATIEN
Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et
Nutrition
CHU de LIMOGES

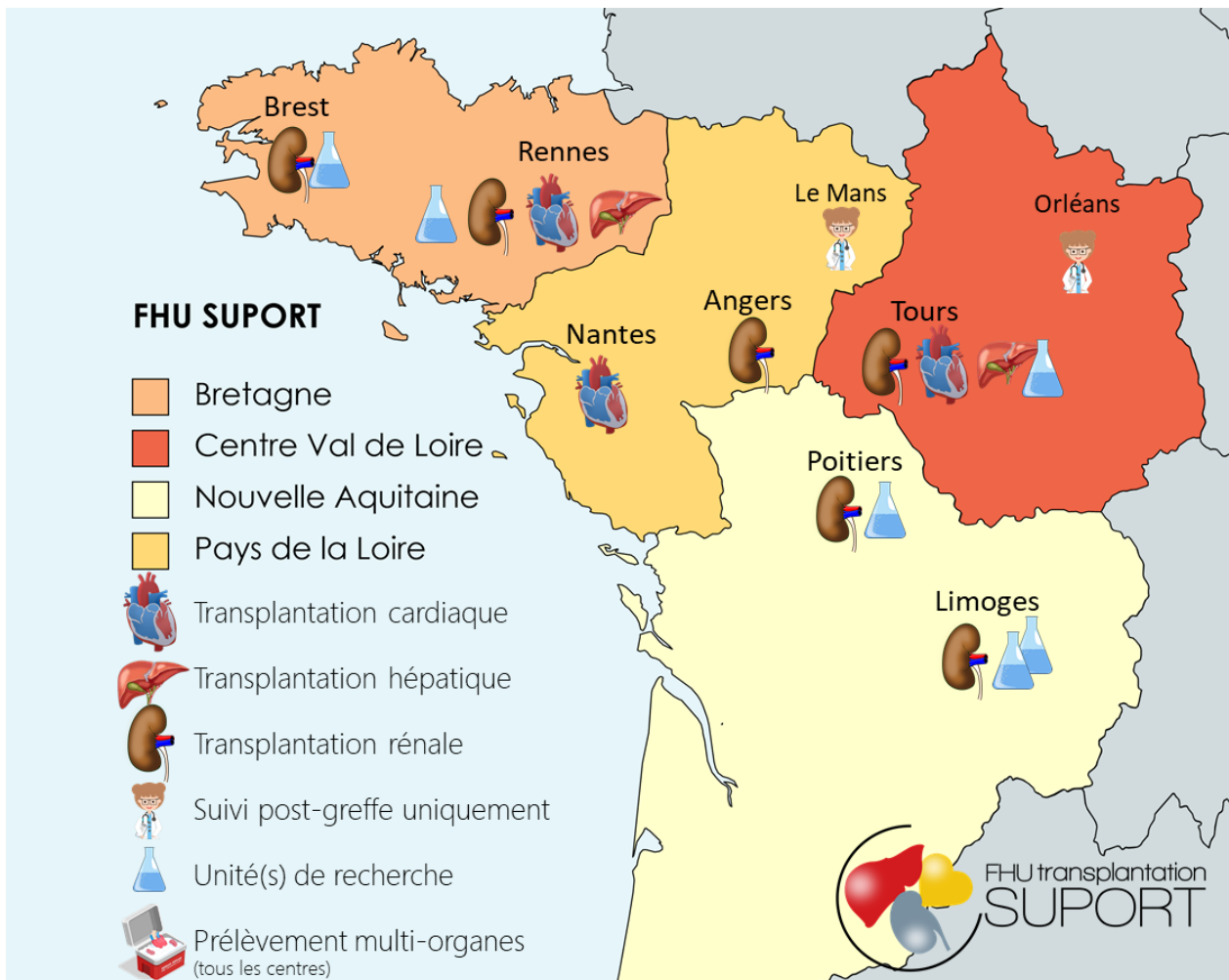
Centre de Transplantation Hépatique Tours - Poitiers - Limoges - Orléans - Caen



FHU SUPORT Optimisation de la Survie Post-Transplantation



FHU SUPORT



Plus de 25 Structures cliniques

- Services de soins : Néphrologie, Hépatologie, Urologie, Cardiologie, Radiologie, Psychiatrie, Soins intensifs
- Unités de Prélèvements Multi-Organes
- Services de Pharmacologie, Biologie, Hématologie, Immunologie, Anatomie pathologique

6 Unités de recherche Inserm

- UMR_S 1085 « Variabilité et risques de l'exposition aux médicaments (« DRIVE ») » et « Infection, immunité, facteurs environnementaux dans le foie » (« ZIFEFF »), Rennes
- UMR 1092 « Agents anti-infectieux : supports moléculaires des résistances et innovations thérapeutiques » (« RESINFIT »), Limoges
- UMR 1227 « Lymphocytes, Autoimmunity and Immunotherapies » (« LBAI »), Brest
- UMR 1248 « Pharmacology & Transplantation », Limoges
- UMR 1313 « Ischémie-Reperfusion, METabolisme, et Inflammation Stérile en Transplantation » (« IRMETIST »), Poitiers
- UMR 1327 « Membrane Signalling and Inflammation in reperfusion injuries » (« ISCHEMIA »), Tours

Plateformes

- Plateformes technologiques INRAE pour l'expérimentation animale :
 - PIXANIM, INRAE/Université/CHU de Tours (phénotypage par imageries in/eX vivo/chirurgie expérimentale)
 - UE3P (Unité expérimentale Physiologie et phénotypage du Porc), INRAE, St Gilles
- Centres de ressources biologiques

Accès Liste Attente et Transplantation Hépatique

		Centre-Val-de-Loire	Poitou-Charentes	Basse-Normandie	Limousin	Ile de France	National
2009	Inscription foie (pmh)	24,1	14,4	19,2	23,3	33,9	22,5
	Greffe foie (pmh)	13,8	10,9	11	16,5	25,5	16,1
2010	Inscription foie (pmh)	26,2	16,3	22,3	17,4	40,6	24,4
	Greffe foie (pmh)	17,2	12,4	10,1	10,7	28	16,6
2011	Inscription foie (pmh)	31,5	24,6	26,3	17,4	35,1	23,2
	Greffe foie (pmh)	22,9	14	17,5	14,7	26,9	17,6
2012	Inscription foie (pmh)	42,6	23,9	19,5	34,7	34,5	25,8
	Greffe foie (pmh)	24,8	16,7	16,1	17,3	24,9	17,4
2013	Inscription foie (pmh)	36,6	27,1	26,8	22,6	38,9	27,7
	Greffe foie (pmh)	31,2	18,8	11,4	23,9	25,6	18,9
2014	Inscription foie (pmh)	38	27,4	24,7	34,4	33,6	27
	Greffe foie (pmh)	24,2	23,6	22,7	22,5	22,7	19,3
2015	Inscription foie (pmh)	29,9	16,4	17,3	27,7	33,1	26,4
	Greffe foie (pmh)	25,3	19,1	15,3	21,1	26,2	20,4
2016	Inscription foie (pmh)	42,3	28,2	26,6	40,8	29,9	27,3
	Greffe foie (pmh)	27,8	17,9	17,3	32,9	23,2	19,8
2017	Inscription foie (pmh)	32,7	33,4	23,9	38,1	35,2	28,3
	Greffe foie (pmh)	27	24,8	20,6	18,4	25,5	20,5
2018	Inscription foie (pmh)	46,5	35,3	20,3	33,7	32,6	28
	Greffe foie (pmh)	25	22,3	14,9	24,3	24,4	19,7
2019	Inscription foie (pmh)	36,4	34,6	15,5	41,8	31,6	27,7
	Greffe foie (pmh)	28,7	23,8	15,5	24,3	26	20,1
2020	Inscription foie (pmh)	40,9	30,6	22,3	28,3	28,2	27,1
	Greffe foie (pmh)	25,2	19,4	7,4	17,5	17,8	16,6
2021	Inscription foie (pmh)	30,5	27,8	23	35	28,2	24,4
	Greffe foie (pmh)	23,3	21,4	20,3	18,8	20,6	18
2022	Inscription foie (pmh)	31,6	28,2	18,2	30,9	28,7	25,5
	Greffe foie (pmh)	22,1	22,9	14,8	26,9	21,1	18,9
2023	Inscription foie (pmh)	33,5	30,5	16,5	26,4	27,1	26,5
	Greffe foie (pmh)	27,7	19,1	16,5	16,6	21,3	19,8

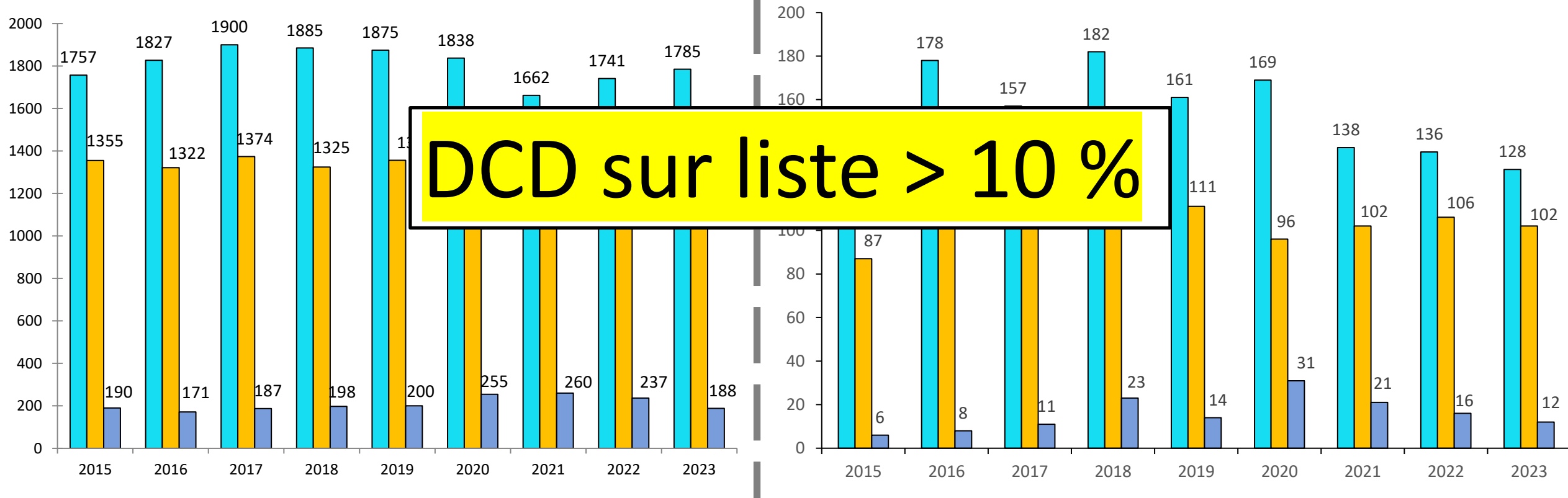
Evolution du Taux de Patients Inscrits, Transplantés et Décédés sur Liste en France et à Tours

☐ France

☐ A Tours

2015-2023 : 16270 inscrits
11720 greffes
1886 décès sur liste

2015-2023 : 1360 inscrits
943 greffes
142 décès sur liste

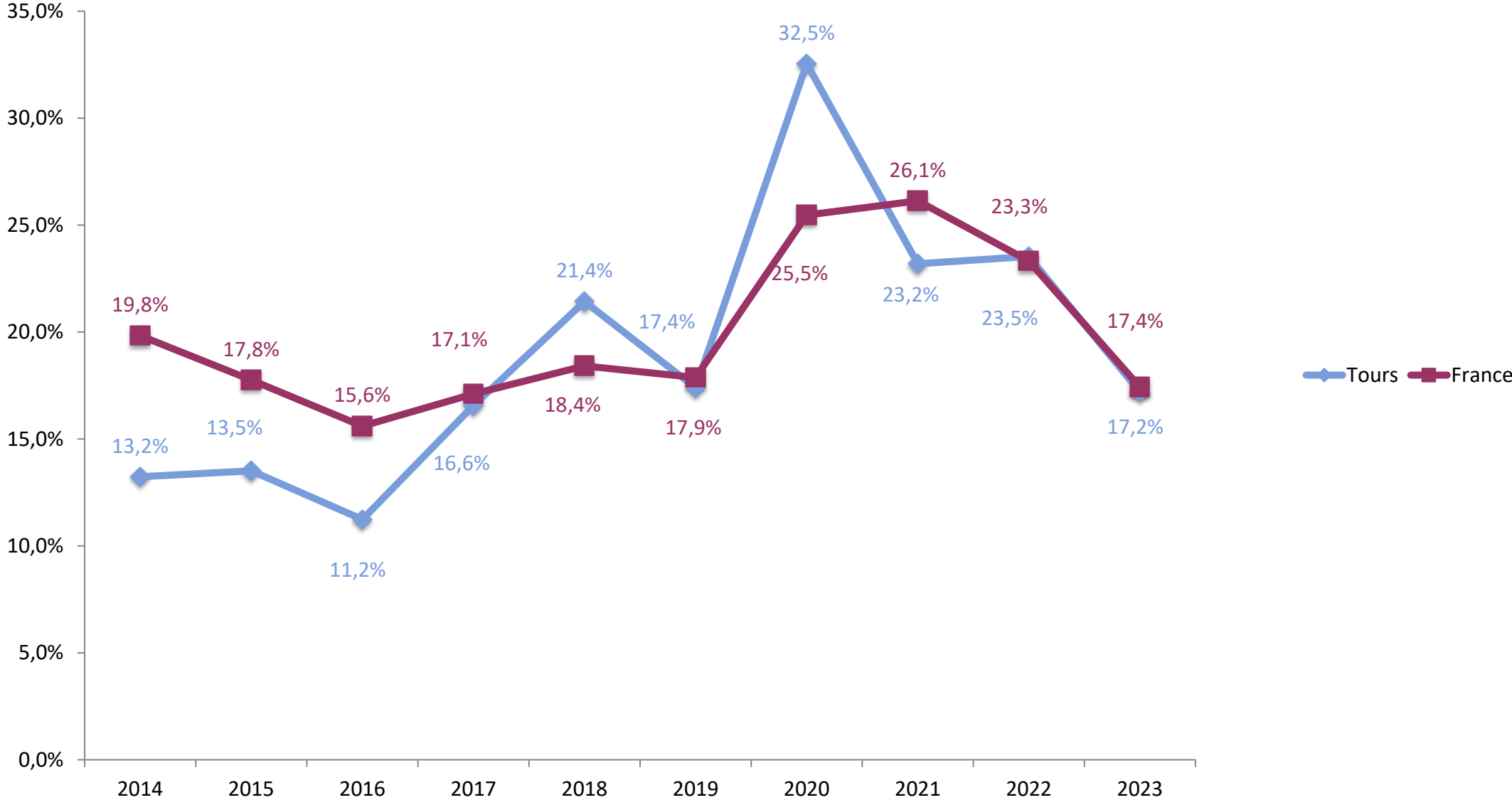


■ Nombre de nouveaux inscrits sur liste d'attente

■ Nombre de patients transplantés

■ Nombre de patients décédés sur liste d'attente

Evolution du Taux de Patients Décédés sur Liste et Sortie de Liste pour Aggravation



Rationnel et contexte de la mise en place du dispositif « Greffes Dérogatoires »



Objectif = augmenter le nombre de greffons disponibles dans un contexte de pénurie

Compromis : **bénéfice pour le receveur** / **Risque induit par l'acte de greffe**

« Autorisation dans des circonstances bien définies et réglementées
de l'utilisation de greffons avec marqueurs biologiques d'une
infection considérée comme une contre-indication à la greffe :
VHB, VHC, COVID et VIH »

« Greffes Dérogatoires en France »

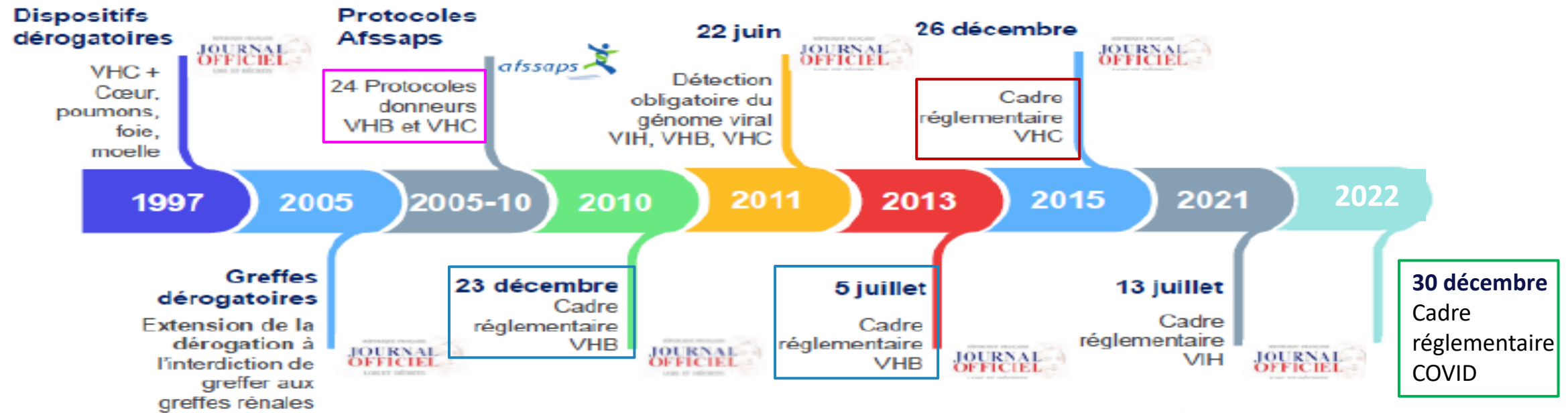
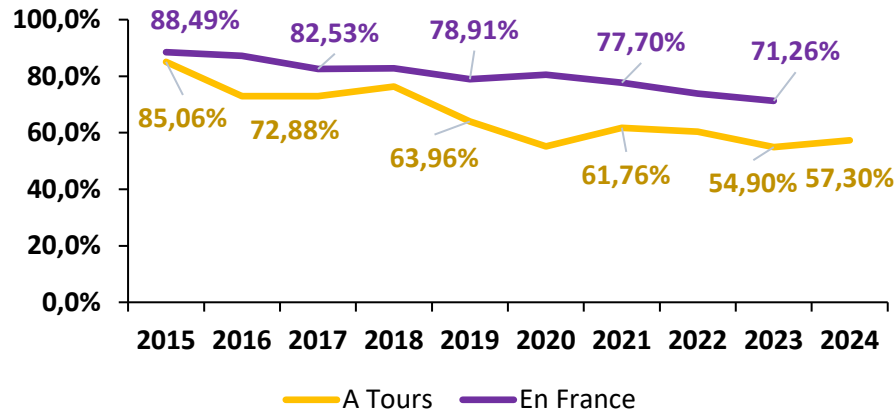


Figure 1. Historique des greffes dérogatoires vis-à-vis du VIH, HBV et HCV entre 1997 et 2021 en France (source : Agence de la biomédecine).

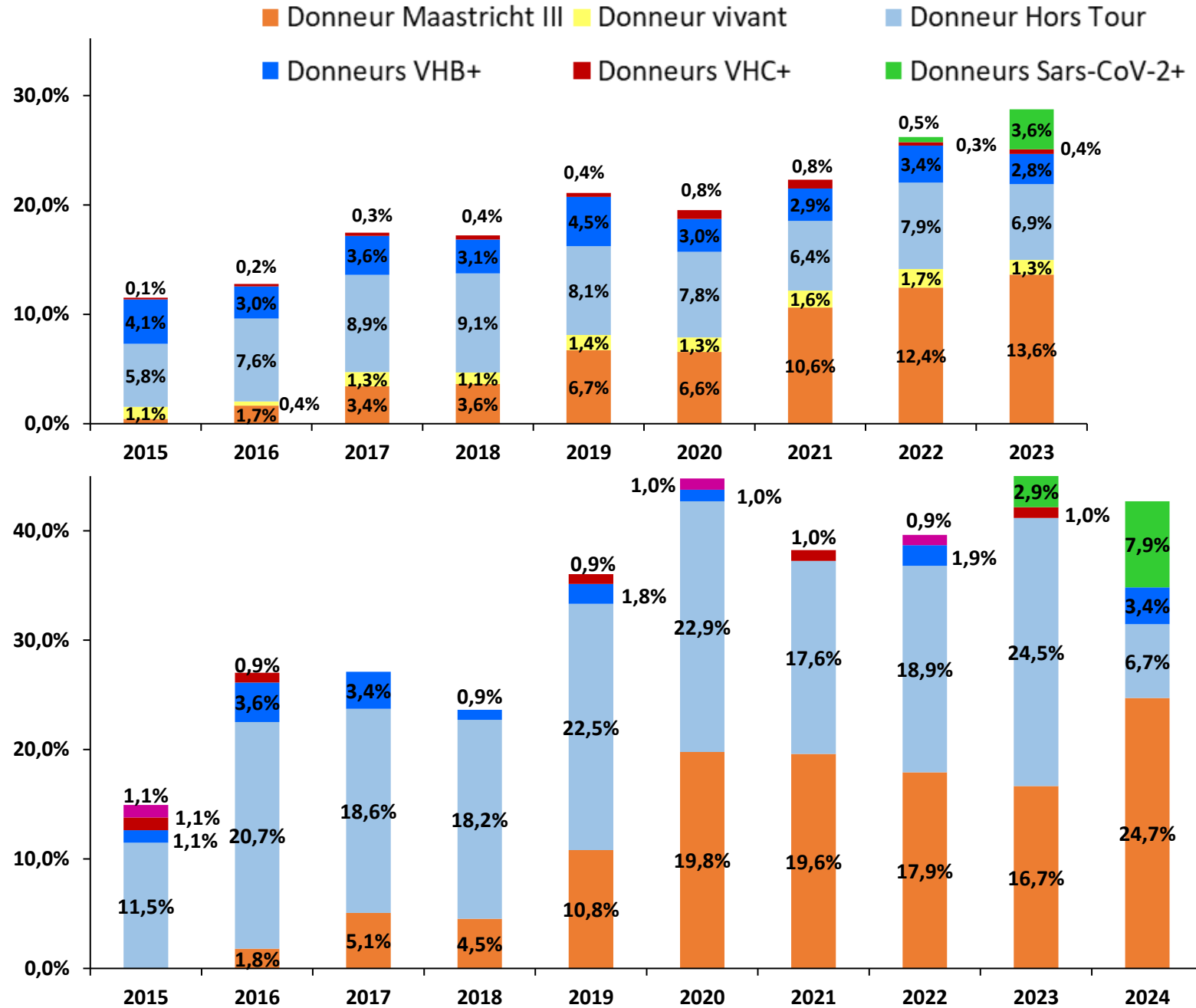
La Greffe Hépatique en chiffres

☐ France, 2015-2023
11720 greffes de foie

Donneurs par le score national

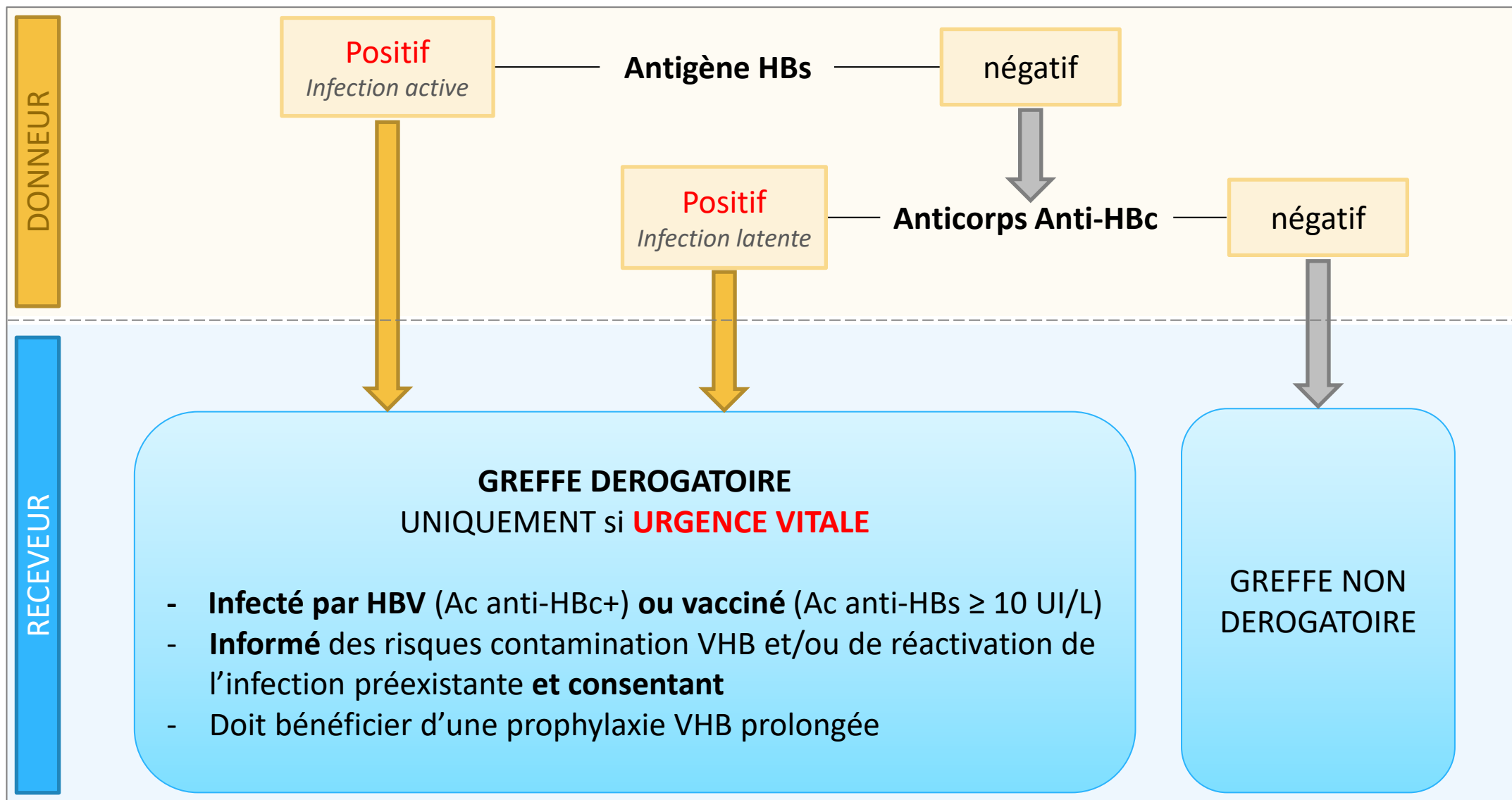


☐ Tours, 2015-2024
1032 greffes de foie



Critères d'attribution des greffons VHB positifs

Avis du JO 11 mars 2006
Arrêté du 23 décembre 2010
Arrêté du 5 juillet 2013



Protocole greffe dérogatoire VHB - Prise en charge thérapeutique et suivi du Receveur

AVANT la greffe

Vérification de la sérologie VHB

Antigène HBs	Anticorps anti-HBc	Anticorps anti-HBs	Statut VHB
Négatif	Négatif	Négatif	Pas eu d'hépatite, pas eu de vaccin
Négatif	Négatif	Positif	Anticorps suite à vaccination
Négatif	Positif	Négatif	Hépatite B, infection ancienne guérie
Négatif	Positif	Positif	
Positif	Positif	Négatif	Hépatite B chronique

Prise en charge

Vaccination : Double dose ENGERIX B20 à M0, M1, M2 et M6 puis titrage des Ac anti-HBs.
Si non répondeur : 2 x Doubles doses supplémentaires maximum

Pas de prise en charge particulière

Traitement hépatite B actuel
Détermination statut ADN-VHB
Suivi quantitatif ADN viral

Protocole greffe dérogatoire VHB - Prise en charge thérapeutique et suivi du Receveur

APRES la greffe

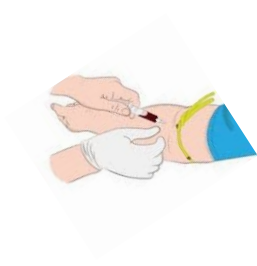
➤ Prophylaxie : éviter l'infection ou la réactivation

- Traitement préventif par **Immunoglobulines anti-HBs** en post-greffe immédiate pendant 5 jours
- **Selon le profil sérologique pré-greffe : Traitement antiviral** au long cours



➤ Surveillance

- Taux d'anticorps anti-HBs : maintien > 100 UI/L par perfusion/injection d'**Immunoglobulines anti-HBs**
- Charge virale



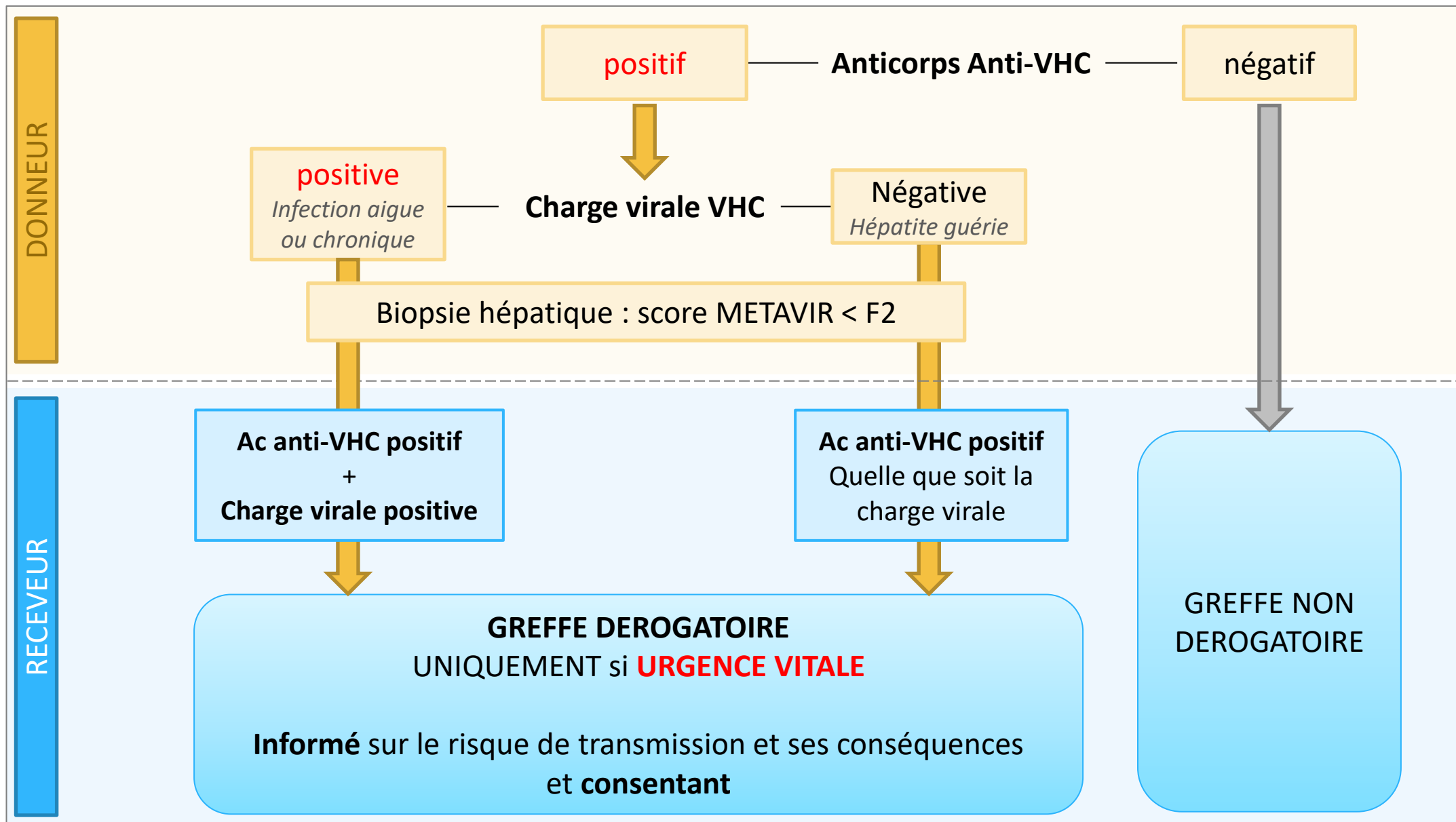
➤ Si Réactivation:

- **Traitement antiviral**
- **ET Traitement par Immunoglobulines anti-HBs**



Critères d'attribution des greffons VHC positif

Avis du JO 11 mars 2006
Arrêté du 23 décembre 2015



Protocole lors de greffe dérogatoire VHC

Prise en charge thérapeutique et suivi du RECEVEUR

AVANT la greffe

Vérification de la sérologie VHC

Anticorps anti-VHC	Charge Virale	Statut VHC
Négatif	Négative	Pas d'infection
Positif	Négative	Hépatite C, infection ancienne guérie
Négatif	Positive	Hépatite C aigue débutante
Positif	Positive	Hépatite C aigue ou chronique

Prise en charge

→ N/A (non éligible)

→ Pas de prise en charge particulière

→ **Traitement** hépatite C actuelle (EPCLUSA)
Suivi quantitatif ARN viral

Protocole lors de greffe dérogatoire VHC

Prise en charge thérapeutique et suivi du RECEVEUR

APRES la greffe

➤ **Surveillance** de la charge virale tous les 3 mois



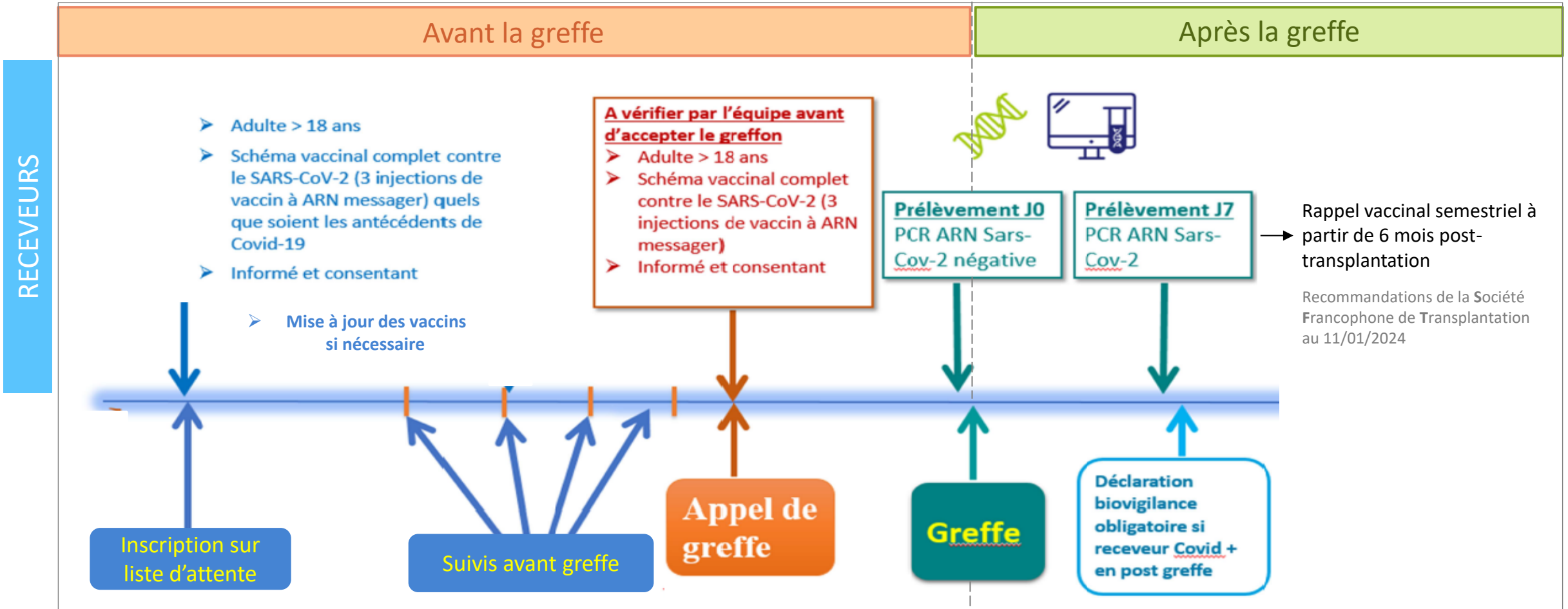
➤ Si **Réactivation**:

Traitement par **antiviraux** pendant 12 semaines



Critères d'attribution des greffons Sars-CoV-2 (COVID) positif et protocole

Protocole spécifique en cas de **donneurs** décédés avec **PCR Sars-CoV-2 positive**



Devenir des patients à Tours transplantés entre 2020 et 2024

✓ 10 patients greffés avec un greffon dérogoaire COVID+

TOUS les patients présentent une PCR négative à J7 post-transplantation => absence de transmission du virus

✓ 10 patients greffés avec un greffon dérogoaire VHB+ et/ou VHC+

Protocole VHB : 6 patients

Donneur	Receveur	Date de TH	Réactivation VHB ?
Antigène HBs - Anticorps anti-HBc +	Antigène HBs - Anticorps anti-HBc + Anticorps anti-HBs +	14/05/2020	Non
		01/03/2022	Non
		17/03/2024	Non
	Antigène HBs - Anticorps anti-HBc - Anticorps anti-HBs +	21/03/2024	Non
	Antigène HBs - Anticorps anti-HBc - Anticorps anti-HBs -	24/10/2022	Séroconversion : Anticorps anti-HBc + Pas d'infection active
		27/09/2024	Anticorps anti-HBs + Non

Devenir des patients à Tours transplantés entre 2020 et 2024

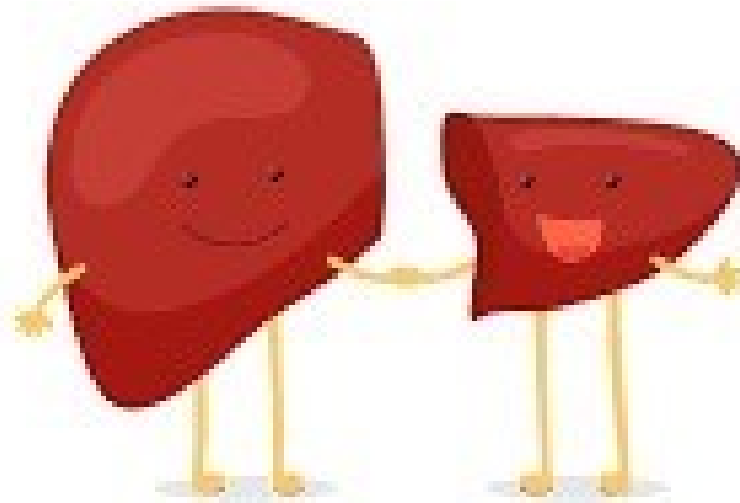
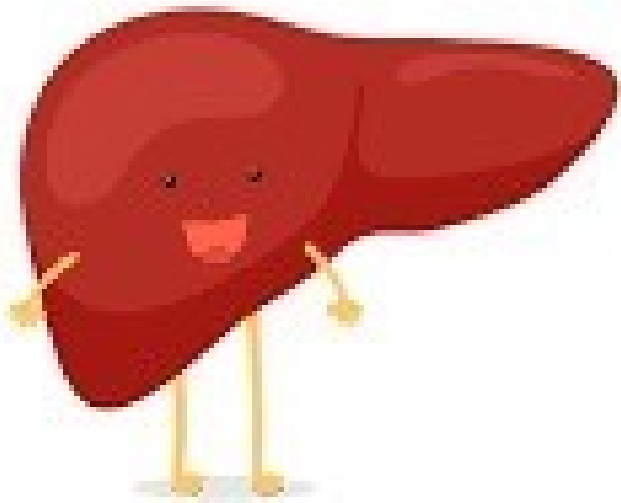
Protocole VHC : 2 patients

Donneur	Receveur	Date de TH	Réactivation VHC ?
Anticorps anti-VHC + Charge virale -	Anticorps anti-VHC + Charge virale -	14/11/2021	Non
		17/11/2023	Non

Protocoles VHB et VHC : 2 patients

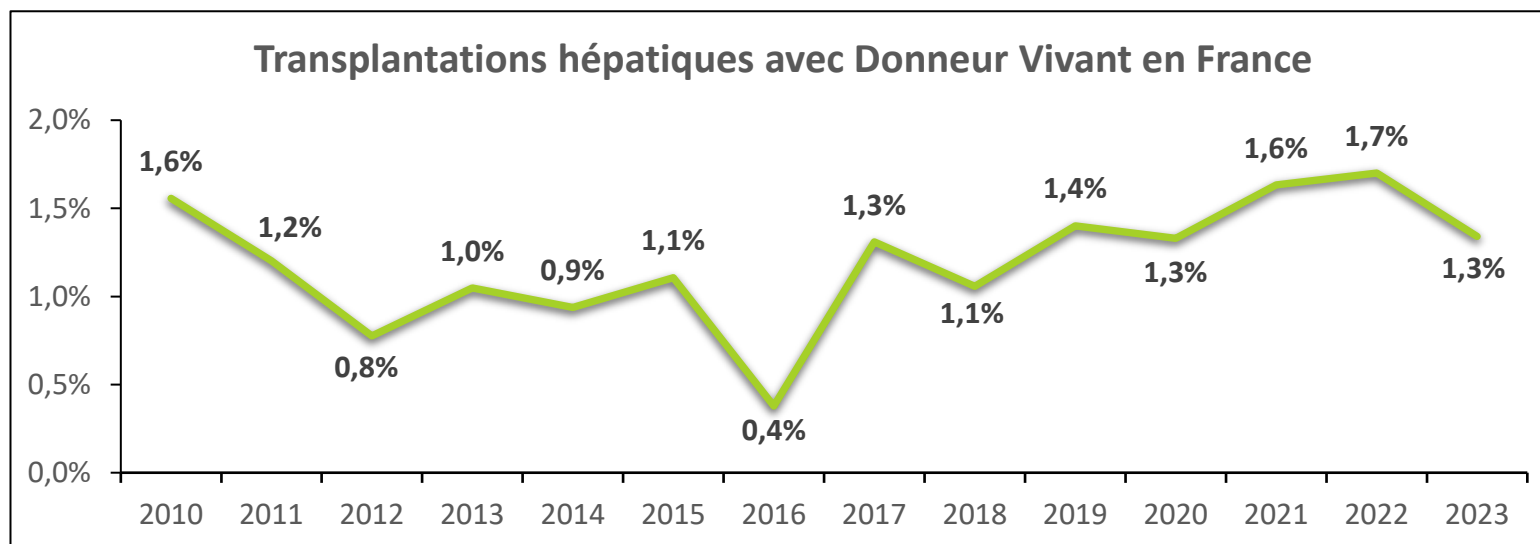
Donneur	Receveur	Date de TH	Réactivation VHB ?	Réactivation VHC ?
VHC : Anticorps anti-VHC + Charge virale - VHB : Antigène HBs - Anticorps anti-HBc +	VHC : Anticorps anti-VHC + Charge virale - VHB : Antigène HBs - Anticorps anti-HBc - Anticorps anti-HBs -	28/06/2020	Anticorps anti-HBs + Sous traitement prophylactique	Non
		14/01/2022	Séroconversion : Anticorps anti-HBc + Pas d'infection active Anticorps anti-HBs +	Non

Le Don Vivant



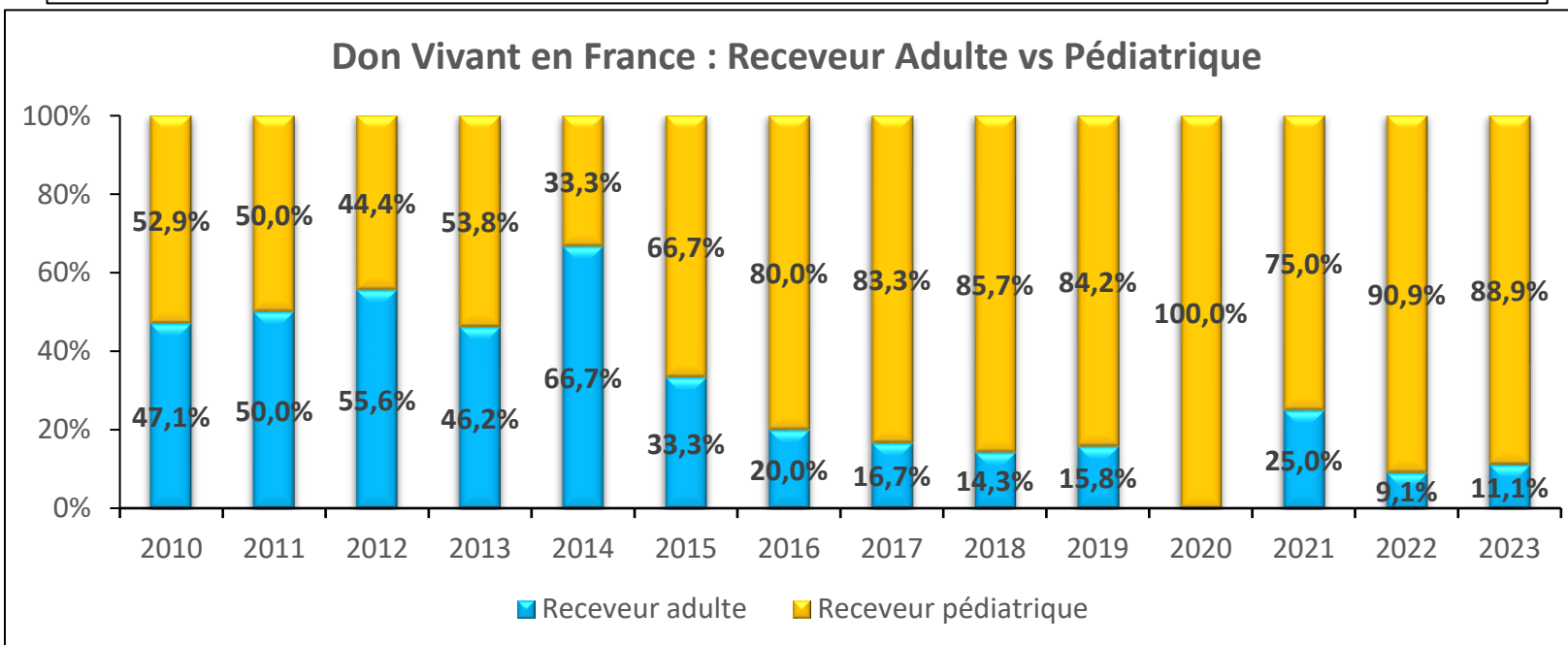
Le Don Vivant en chiffres...En France

619 greffes hépatiques réalisées à partir de donneurs vivants depuis 1998.



9 centres autorisés au prélèvement hépatique de Donneurs Vivants en 2023 :

- Besançon
- Beaujon
- La Pitié Salpêtrière
- Lyon
- Marseille Timone
- Montpellier
- Paul Brousse
- Rennes
- Saint Priest en Jarez



Depuis plusieurs années, la greffe hépatique à partir de donneurs vivants apparentés se concentre sur **les équipes de greffe hépatique pédiatrique** et concerne principalement, voire exclusivement, **le prélèvement du foie gauche.**

Le Don Vivant en chiffres... à l'International

USA et Europe de l'Ouest

Succès de la transplantation hépatique avec donneur vivant à Brisbane, Australie

Nov 1989

LDLT introduite France

Oct 2024

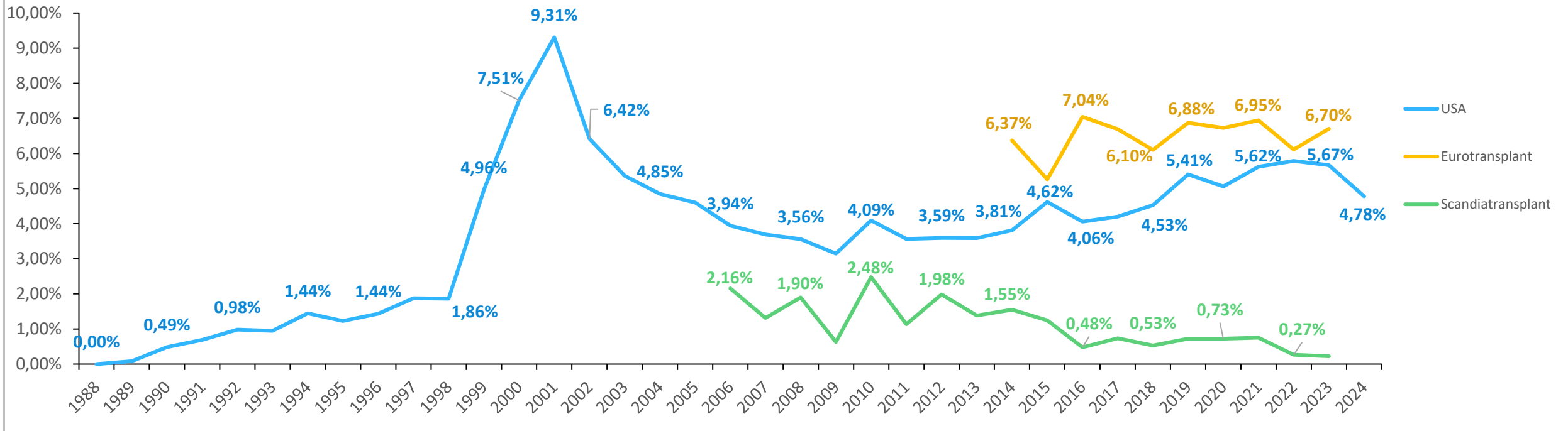
Juil 1989

Transplantation hépatique avec donneur vivant adulte – enfant à Chicago, USA

1998

USA : total de 10142 LDLT
France : total de 619 LDLT

Transplantations hépatiques avec donneur vivant à l'international

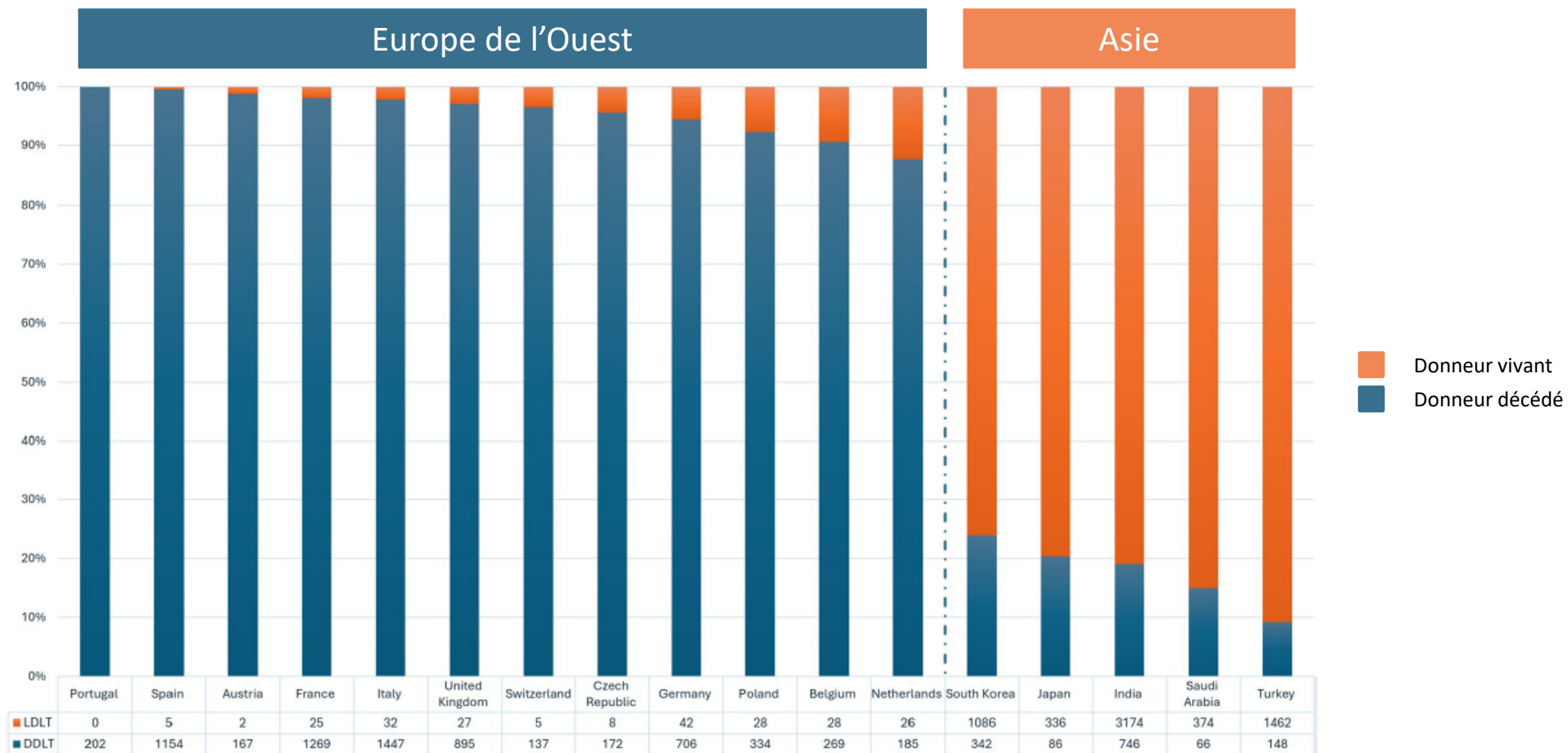


Eurotransplant : Autriche, Belgique, Croatie, Allemagne, Hongrie, Luxembourg, Pays-pays, Slovénie

ScandiTransplant: Suède, Norvège, Finlande, Islande, Estonie, Danemark

Le Don Vivant en chiffres... à l'International

Europe de l'Ouest *versus* Asie

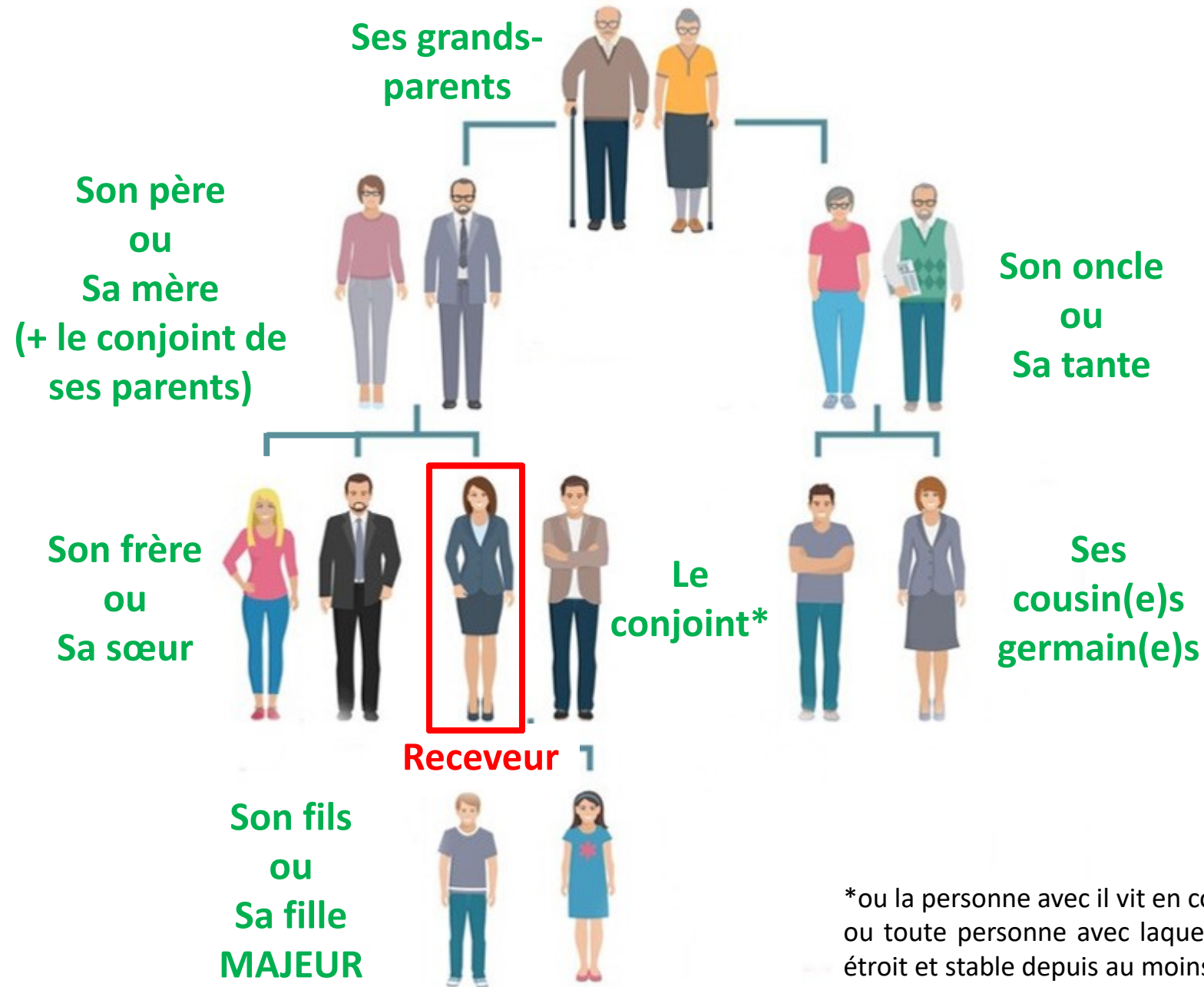


DDLT: Deceased Donor Liver Transplantation, LDLT: Living Donor Liver Transplantation

Hehl et al.,
Updates Surg
 2024

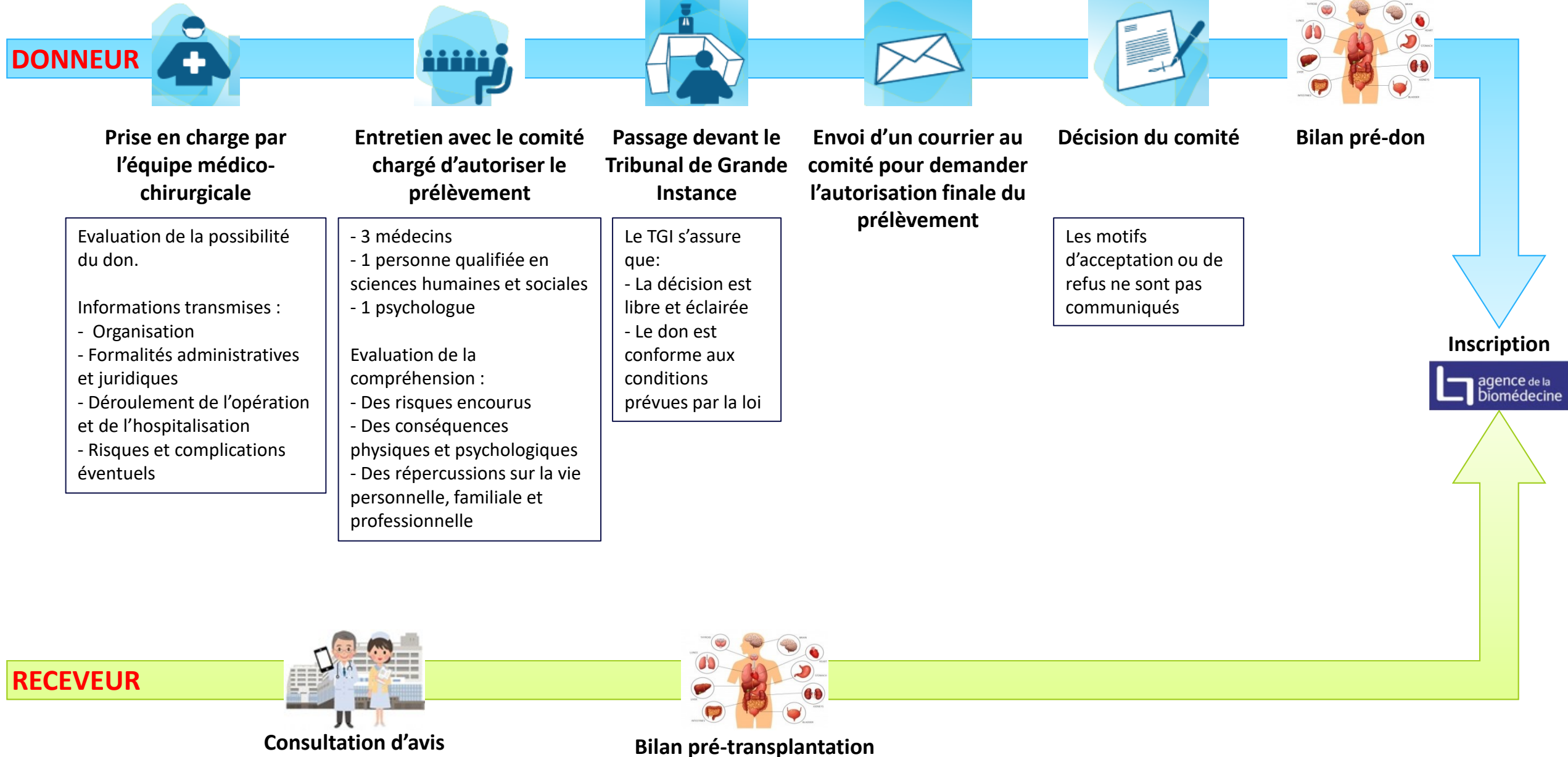
Fig. 1 The two worlds of liver transplantation—Western Europe versus Asia in 2002 (absolute numbers and percentage).
 DDLT deceased donor liver transplantation; LDLT living donor liver transplantation

Le Donneur Vivant = Entourage du Receveur



*ou la personne avec il vit en couple depuis au moins 2 ans
ou toute personne avec laquelle il entretient un lien affectif
étroit et stable depuis au moins 2 ans

Le parcours du Donneur et du Receveur



Les défis du Don Vivant

Neutralité financière du don :
Prise en charge financière intégrale du donneur.



Gouvernement



Institution



Donneur & Receveur

- Logistique (2 blocs opératoires)
- Ressources humaines (2 équipes chirurgicales et équipes IBODE + 2 Anesthésistes et équipes d'IADE)
- Formation

- Promotion du Don Vivant



- Sélection des donneurs

- Promotion du Don Vivant



Conclusion & Perspectives

Avantages et Inconvénients



- Permettre de répondre, en partie à la demande croissante des patients en attente de greffe dans un contexte de pénurie d'organes.
- Accès à la greffe dans des délais raisonnables.
- Nouveaux traitements efficaces contre le VHC (guérison de +95% des personnes traitées).
- Risque de récurrence faible pour le VHB avec un régime de prophylaxie.
- Risque d'infection de novo par le VHB < 3% pour les receveurs Ac anti-HBs+ et/ou Ac anti-HBc+.
- Absence de transmission de l'infection COVID par le greffon hépatique.
- Programmation à l'avance de l'intervention pour le Don Vivant.
- Prise en charge financière intégrale pour le donneur vivant:
 - Frais médicaux : bilan pré-don, hospitalisation, suivi post-prélèvement
 - Frais non médicaux: transport, hébergement et restauration hors hospitalisation, indemnités de la perte de salaire, interprétariat, garde d'enfant...



- Les greffes dérogatoires ne peuvent être mis en œuvre que lorsque le pronostic vital du receveur est engagé.
- Les greffes dérogatoires doivent respecter des modalités strictes d'appariement virologique entre donneur et receveur.
- Seuls les donneurs en état de mort encéphaliques (SME) sont éligibles pour les greffes dérogatoires.
- Risques pour le donneur vivant ?
 - ⇒ 2 donneurs décédés en 2000 et 2007 en France
 - ⇒ 36 décès dans le monde depuis 1989 (Rela and Rammohan; *J. of Hepatology*, 2021)

Propositions de l'Agence de la Biomédecine en collaboration avec le collège d'expert « Greffes dérogatoires », La Société Française d'Hépatologie et la Société Francophone de Transplantation



Approuvées par le Haut Conseil de la Santé Publique le 21 décembre 2023


Objectif: Etendre le champ des greffes dérogatoires afin de mieux satisfaire les demandes croissantes d'organes sans mettre en danger la santé des receveurs.

Propositions

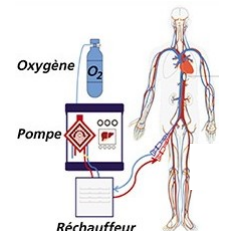
Protocoles



Suppression de l'obligation de biopsie hépatique



Attribution possible à **TOUS** les receveurs informés et consentants **sans notion d'urgence**.
=> Suivi de la charge virale en post-transplantation à M3, M6, M12, M18 et M24



Rendre éligible les donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie 3 de Maastricht (M3)

Hépatite C

Hépatite B

Transplantation avec un Foie Partiel

Donneur Vivant / Foie Partagé

- Obtention des autorisations administratives à Tours en 2025 !
- Développement de la Technique **RAPID** (Resection **A**nd **P**artial **L**iver transplantation with **D**elayed total hepatectomy)

Patients transplantés pour métastases hépatiques non résécables d'un cancer colorectal

⇒ Avec donneur décédé (Line and al., *Annals of Surgery*, 2015)

⇒ Avec donneur vivant (Königsrainer et al., *Annals of Surgery*, 2019)

A Novel Concept for Partial Liver Transplantation in Nonresectable Colorectal Liver Metastases

The RAPID Concept

Line, Pål-Dag MD, PhD¹; Hagness, Morten MD, PhD¹; Berstad, Audun Elnaes MD, PhD¹; Foss, Aksel MD, PhD^{1,2}; Dueland, Svein MD, PhD²

[Author Information](#)

Annals of Surgery 262(1):p e5-e9, July 2015. | DOI: 10.1097/SLA.0000000000001165

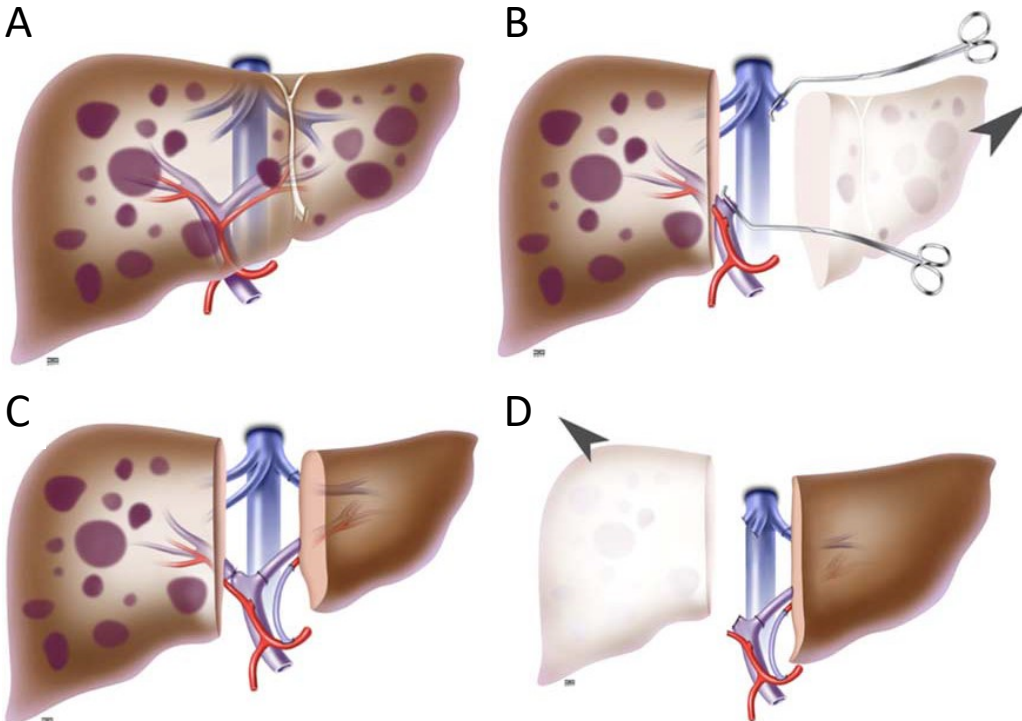
Paradigm Shift in the Management of Irresectable Colorectal Liver Metastases

Living Donor Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation in Combination With Two-stage Hepatectomy (LD-RAPID)

Königsrainer, Alfred MD¹; Templin, Silke MD¹; Capobianco, Ivan MD¹; Königsrainer, Ingmar MD¹; Bitzer, Michael MD¹; Zender, Lars MD²; Sipos, Bence MD³; Kanz, Lothar MD⁴; Wagner, Silvia⁵; Nadalin, Silvio MD, FEBS⁶

[Author Information](#)

Annals of Surgery 270(2):p 327-332, August 2019. | DOI: 10.1097/SLA.0000000000002861



A- Foie avec métastases du receveur.

Chirurgie en 3 étapes :

B- Hépatectomie gauche (segments I-IV) du foie malade du receveur.

C- Transplantation du lobe gauche du donneur.

D- Retrait du lobe droit du receveur après 14,5 jours en moyenne.

Settmacher et al., *Annals of Surgery*, 2023

...et pour Conclure !

- Amélioration Taux de Survie et Qualité de Vie !
 - Technique chirurgicale (chirurgie mini-invasive)
 - Gestion immunosuppression et des complications
 - Indications et suivi des malades
- Défis actuels :
 - Augmenter le nombre de greffons
 - Réparer les greffons limites (stéatose...)
 - Xénogreffe / Organes Artificiels / Utilisation Cellules Souches...
 - Logistique des Hôpitaux