

Transplantation hépatique

Principes fondamentaux et états pathologiques d'une démarche thérapeutique dans le cadre d'une conférence d'anesthésie

Université de Montréal, CHUM

Présentateur Dr Jean-Denis Roy

En 1963, Starzl a réalisé la première greffe du foie chez un humain, à savoir chez un garçonnet âgé de trois ans qui présentait une atresie des voies biliaires. La première greffe réussie n'a pas été effectuée avant 1967, chez une petite fille d'un an et demi atteinte d'un carcinome hépatocellulaire; la patiente est morte d'une récurrence de la tumeur, après 17 mois. Le taux de survie à un an signalé durant les premières années de pratique de cette intervention était de 25 % à 35 %; les immunosuppresseurs employés étaient la méthylprednisolone et l'azathioprine; toutefois, grâce à l'introduction de la cyclosporine au début des années 1980, la greffe du foie est devenue une réalité clinique et offre maintenant des taux de survie à un an et à cinq ans supérieurs à 80 % et à 60 % respectivement.

Avec l'amélioration spectaculaire des résultats, la greffe du foie est devenue le traitement reconnu pour l'hépatopathie terminale. Le nombre de centres pratiquant la greffe du foie en Amérique du Nord était supérieur à 130 en 1993 et, actuellement, il se fait plus de 3 000 greffes du foie par année aux États-Unis seulement. Le Canada compte des centres actifs à Halifax (Nouvelle-Écosse), à Montréal (Québec), à Toronto et à London (Ontario), à Edmonton (Alberta) et à Vancouver (Colombie-Britannique) et il s'y fait plus de 300 greffes de foie par année. On s'attend maintenant à des taux de survie à un an se situant entre 80 % et 90 %. L'étape limitante dans l'application de la greffe pour les hépatopathies est maintenant la disponibilité des donneurs.

1. Choix des candidats à la greffe

Un patient devrait être considéré comme candidat pour une greffe du foie lorsqu'il a reçu un diagnostic d'hépatopathie irréversible et terminale. Les indications les plus fréquentes de la greffe du foie chez l'adulte et chez l'enfant sont présentées dans le **tableau 1**.

La sélection des candidats appropriés parmi un grand nombre de patients ayant une hépatopathie, compte tenu de la relative rareté des organes disponibles, nécessite une évaluation individuelle rigoureuse qui doit jusqu'à un certain point prendre en compte la cause de l'insuffisance hépatique. Les indications d'une greffe du foie pour les patients souffrant de maladie de foie chronique sont énumérées dans le **tableau 2**. Dans les cas d'hépatite B, les greffes demeurent controversées et les médecins devraient s'informer de la politique de leur centre de transplantation lorsqu'ils considèrent la possibilité d'une greffe pour ces patients. L'exclusion des patients qui présentent des contre-indications à la transplantation du foie (**tableau 3**.) permet de faire une utilisation judicieuse des rares organes disponibles, tout en maximisant les chances de succès pour ceux qui sont choisis.

TABLEAU 1. Indications de la greffe du foie

1. Hépatopathie chronique

Troubles cholestatiques

Cirrhose biliaire primitive
Cholangite sclérosante primitive
Cholestase et cirrhose biliaire d'origine médicamenteuse

Affection hépatocellulaire

Hépatite virale chronique (B ± D, HCV, non A non B)
Hépatopathie chronique d'origine médicamenteuse
Hépatopathie alcoolique
Hépatopathie auto-immune
Maladie de Wilson, hémochromatose, déficit en α_1 -antitrypsine

Affection vasculaire

Syndrome de Budd-Chiari
Maladie veino-occlusive

2. Insuffisance hépatique fulminante

Virus

HAV, HBV, (HCV), HDV, HEV, non A-E
HSV, EBV, CMV, HZV, etc.

Médicaments et toxines

Acétaminophène, AINS, isoniazide, etc.
Substances industrielles, champignons

Autres causes

Troubles métaboliques
Hypoperfusion
Stéatose microvésiculaire
Hépatite auto-immune
Causes « chirurgicales »

3. Cancers hépatiques (non résécables, confinés au foie)

4. Troubles métaboliques et héréditaires

TABLEAU 2. Critères de sélection des patients pour l'intervention*

Hépatopathie chronique en général

Hypertension portale avec saignements de varices oesophagiennes ou gastropathie portale

Ascite réfractaire

Péritonite bactérienne spontanée (récurrente)

Encéphalopathie hépatique

Malnutrition

Fatigue réfractaire

Hypoalbuminémie

Valeur croissante d'INR

*Cirrhose biliaire primitive et cholangite sclérosante primitive***

Ictère évolutif

Prurit réfractaire

Ostéodystrophie hépatique évolutive

Cholangite ascendante (dans la cholangite sclérosante primitive)

* En supposant qu'il n'y ait pas de contre-indications. ** En plus des critères susmentionnés.

TABLEAU 3. Contre-indications de la greffe du foie

1. Absolues

Septicémie à l'extérieur de l'arbre biliaire

Cancer extrahépatique

Affection cardio-pulmonaire de stade avancé

Séropositivité pour le VIH

Abus régulier d'alcool ou de drogues

Incapacité d'accepter l'intervention, d'en comprendre la nature et de collaborer aux soins médicaux requis par la suite

2. Relatives

Insuffisance rénale chronique

Âge

Problèmes vasculaires, y compris une dérivation antérieure

Autres affections extrahépatiques importantes

2. Bilan préopératoire

Le bilan préopératoire a pour objectifs d'établir de façon certaine la cause de l'hépatopathie et de déterminer les contre-indications de l'opération. Les patients sont évalués par une équipe multidisciplinaire composée d'un médecin, d'un chirurgien, d'un anesthésiste, d'un travailleur social et d'un psychiatre, afin d'assurer le succès de la transplantation.

Une fois que le patient a été accepté pour une greffe du foie, il est inscrit sur une liste de receveurs en attendant un donneur approprié. L'attente est variable d'un centre à un autre, mais l'attribution d'un organe à un patient donné dépend du temps pendant lequel ce patient est inscrit sur la liste d'attente, de même que de la gravité de sa maladie. Pendant qu'ils attendent l'opération, les candidats à la transplantation peuvent présenter des complications qui nécessitent une attention immédiate, telles une hémorragie gastro-intestinale, une péritonite bactérienne spontanée, une encéphalopathie hépatique ou d'autres complications liées ou non à leur hépatopathie sous-jacente. De plus, les patients peuvent voir leur état se dégrader avec l'évolution de leur maladie, jusqu'à devenir trop malades pour supporter une transplantation. De nombreux programmes prévoient que de 15 % à 20 % des patients qui sont inscrits sur la liste d'attente mourront ou seront retirés de la liste avant qu'un organe devienne disponible.

3. Moment choisi pour la greffe

Grâce à l'amélioration des résultats de la greffe du foie, les patients qui, auparavant, étaient opérés seulement pour traiter des complications mettant leur vie en danger subissent maintenant une transplantation plus tôt au cours de leur maladie. De nos jours, de nombreux patients ont une greffe du foie à cause de problèmes liés à la qualité de la vie, tels qu'une fatigue extrême, un prurit et l'incapacité de garder un emploi ou de vaquer aux activités de la vie quotidienne. Il est évident que la transplantation doit être envisagée avant que ne surviennent des complications catastrophiques et qu'il ne devienne nécessaire d'assurer le maintien des fonctions vitales, bien que les listes d'attente risquent de s'allonger parce que les patients y sont inscrits plus tôt.

4. Modalités de l'intervention

Une description détaillée des modalités de l'intervention n'entre pas dans le cadre de cette discussion; toutefois, certains points saillants méritent d'être mentionnés. Au cours de l'opération, le foie est détaché de son point d'ancrage au diaphragme, et l'arrivée de sang au foie et le retour vers le coeur par la veine cave inférieure sont interrompus. Cela peut provoquer une instabilité hémodynamique qui, si l'on ne peut la corriger, nécessite une dérivation veino-veineuse par laquelle le flux sanguin de la veine cave inférieure et de la veine porte est détourné vers la veine axillaire. Le foie est ensuite retiré et la nouvelle greffe est mise en place. Bien que la solution de conservation concentrée en potassium soit éliminée auparavant, il peut y avoir des anomalies cardiaques appréciables au moment de la reperfusion. Tous ces événements peropératoires exigent une évaluation complète de l'état cardiaque du patient avant l'opération.

5. Prise en charge postopératoire

Durant la période postopératoire, il faut veiller à conserver l'équilibre des liquides et des électrolytes, à maintenir la fonction respiratoire, à surveiller l'état neurologique et l'immunosuppression du patient, ainsi que le fonctionnement de l'organe greffé.

Dans la plupart des cas, les patients sont rapidement extubés, soit dans les 24 heures suivant l'intervention. Cependant, il peut être nécessaire d'assurer une assistance ventilatoire pendant une période prolongée, particulièrement lorsque la greffe tarde à devenir fonctionnelle, ou en présence d'un épanchement pleural grave, d'un infiltrat pulmonaire et d'une dysfonction ou d'une paralysie diaphragmatique.

Les anomalies de la coagulation constituent des marqueurs sensibles du dysfonctionnement hépatique et la correction de ces anomalies par l'administration de facteurs exogènes est évitée à moins qu'il n'y ait hémorragie. La coagulation est habituellement évaluée par l'INR-temps de prothrombine, le temps de céphaline ou le dosage des facteurs de coagulation V ou VII. Après une greffe du foie réussie, les paramètres de coagulation devraient revenir à la normale dans les 48 heures chez la plupart des patients. L'absence de retour à la normale de ces paramètres est de mauvais augure et suggère la nécessité d'une nouvelle transplantation.

Il n'est pas rare, après l'opération, que les greffés présentent une insuffisance rénale nécessitant parfois la dialyse. L'insuffisance rénale peut être attribuable à une combinaison de divers facteurs, dont une affection rénale préexistante, un syndrome hépatorénal, une perte de sang peropératoire et une hypotension entraînant une nécrose tubulaire, des effets néphrotoxiques d'origine médicamenteuse (particulièrement la cyclosporine ou le FK-506), un mauvais fonctionnement du foie et une septicémie.

La plupart des patients se réveillent dans les heures qui suivent la transplantation du foie, tandis que les patients atteints d'une insuffisance hépatique fulminante peuvent avoir besoin de un à trois jours après l'intervention pour revenir à leur état neurologique normal. L'administration de narcotiques et de sédatifs est réduite au minimum durant la période suivant immédiatement l'opération. Il arrive qu'on observe une confusion et des convulsions; celles-ci sont habituellement liées à des perturbations métaboliques (faibles concentrations sériques de magnésium), mais elles constituent une complication connue de l'emploi de la cyclosporine et du FK-506. À l'Université de Toronto, tous les patients reçoivent une perfusion continue de sulfate de magnésium pendant les 72 à 96 heures qui suivent l'opération et, ensuite, un supplément par voie orale.

6. Immunosuppression

6.1 IMMUNOSUPPRESSEURS UTILISÉS ACTUELLEMENT

6.1.1 Cyclosporine

L'emploi de la cyclosporine est considéré comme l'une des causes les plus importantes de l'amélioration des résultats de la greffe du foie. Depuis l'arrivée de ce produit à la fin de 1978, le taux de survie à un an chez les greffés du foie est passé de 30 % à plus de 70 %. La cyclosporine se lie à une protéine cellulaire spécifique, la cyclophilline, et elle empêche l'activation des lymphocytes T et la production de l'interleukine-2 (IL-2) au terme d'une série complexe d'événements intracellulaires. La cyclosporine s'administre de préférence par voie

orale ou par perfusion intraveineuse lente. Sa posologie est ajustée de façon à maintenir une concentration minimale de 300 à 400 ng/mL (radio-immunodosage utilisant des anticorps monoclonaux) au cours de la période postopératoire immédiate. La cyclosporine A est liposoluble et son absorption se fait en fonction de la sécrétion biliaire. Il est donc difficile d'obtenir les concentrations de cyclosporine nécessaires avant le rétablissement d'un écoulement biliaire suffisant. Une préparation de cyclosporine en microémulsion, Néoral® , qui dépend moins des acides biliaires pour son absorption, a complètement remplacé la préparation administrée par voie intraveineuse. Une surveillance quotidienne des concentrations de cyclosporine durant la période postopératoire immédiate s'impose, car ce composé possède un index thérapeutique étroit (efficacité par opposition à toxicité). La cyclosporine interagit avec de nombreux médicaments tels que des antibiotiques et des inhibiteurs calciques. Il faut donc faire montre de prudence lorsqu'on administre un médicament, quel qu'il soit, aux patients traités par la cyclosporine.

Les effets indésirables courants de la cyclosporine comprennent le dysfonctionnement rénal, l'hypertension, une vulnérabilité accrue aux infections, les cancers (particulièrement la maladie lymphoproliférative postgreffe), l'hypertrichose, les tremblements, la céphalée et de l'hyperplasie des gencives. Cet agent a d'autres effets indésirables moins fréquents dont la confusion, les convulsions, l'agitation, la perte auditive, l'anorexie, la diarrhée, la nausée et les vomissements, la gêne abdominale et la gynécomastie.

6.1.2 FK-506 (*Tacrolimus*® ; *Prograf*®)

Le FK-506 se lie à une protéine liant le FK et empêche ensuite l'activation des lymphocytes T et la production d'IL-2 par un mécanisme semblable à celui de la cyclosporine. Tacrolimus® et Prograf® ont été approuvés par la FDA, aux États-Unis, pour la greffe de foie. Tacrolimus® est en cours d'évaluation au Canada. La toxicité et l'efficacité sont semblables à celles de la cyclosporine; toutefois, de récents essais multicentriques semblent indiquer une légère diminution de la fréquence des rejets qui ne s'est pas traduite jusqu'ici par une amélioration de la survie de la greffe.

6.1.3 *Corticostéroïdes*

Tous les patients reçoivent de la méthylprednisolone durant la période périopératoire. Il y a probablement autant de protocoles d'administration des stéroïdes qu'il y a de programmes de transplantation. À l'Université de Toronto, on administre une dose de 500 mg de Solumédrol® avant l'opération. Par la suite, cette dose est abaissée rapidement à 0,3 mg/kg/jour. Les effets indésirables à court terme comprennent une hausse de la fréquence des infections (bactériennes et fongiques), une hyperglycémie et une altération du processus de cicatrisation.

6.1.4 *Produits antilymphocytaires*

Les produits antilymphocytaires peuvent être monoclonaux (OKT3) ou polyclonaux (ALG, RATS, ATG). Dans les deux cas, le but de la thérapie est de prévenir le rejet de la greffe par déplétion des lymphocytes. L'utilisation de ces produits est associée avec une augmentation de la fréquence d'infections virales, en particulier à cytomégalovirus (CMV), de même qu'avec un risque accru de troubles lymphoprolifératifs. OKT3 a été associé avec des effets indésirables découlant de la libération du facteur de nécrose des tumeurs et de l'IL-1 et pouvant aller de symptômes pseudogrippaux bénins jusqu'à un oedème pulmonaire et un collapsus cardiovasculaire menaçant le pronostic vital. Dans la greffe de foie, ces médicaments qui servaient à produire l'immunosuppression sont maintenant utilisés pour le traitement des rejets réfractaires.

6.2 NOUVEAUX AGENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

6.2.1 Mycophénolate (Mofétil® ; Cellcept®)

Pour la biosynthèse des purines, les cellules T et B dépendent d'abord de la voie *de novo*, leur capacité d'utiliser la voie de récupération étant moins grande. Le mycophénolate bloque la voie *de novo* de biosynthèse des purines et devrait donc inhiber spécifiquement la prolifération des cellules T et B sans avoir beaucoup d'effets sur d'autres organes importants. On a montré récemment que le mycophénolate pouvait diminuer de 50 % les rejets aigus dans la greffe de rein. Le mycophénolate fait présentement l'objet d'essais cliniques en rapport avec la greffe de foie.

6.2.2 Rapamycine

La rapamycine est un nouvel agent qui présente des ressemblances structurales avec le FK-506. Toutefois, son mode d'action est tout à fait différent en ce qu'il semble bloquer la libération d'IL-2 à une étape post-transcriptionnelle et pourrait donc agir en synergie avec la cyclosporine. Les essais cliniques de phase I sur la rapamycine dans la greffe de foie viennent de commencer.

7. Complications postopératoires

Les complications communes à la plupart des interventions chirurgicales peuvent survenir au cours des greffes de foie. Toutefois, il y a plusieurs effets indésirables qui sont propres à cette intervention. La plus inquiétante complication postopératoire est le *non-fonctionnement primitif* (NFP) de la nouvelle greffe. La fréquence de NFP se situe entre 2 % et 10 % et se manifeste par des anomalies de coagulation de plus en plus graves qui ne peuvent être corrigées, une acidose en augmentation et la détérioration de l'état mental du patient. La cause du NFP n'est pas claire et le traitement consiste en une retransplantation d'urgence. Un dysfonctionnement primitif de la greffe de gravité moindre a été traité avec un certain succès par l'administration de prostaglandine E₁, de N-acétylcystéine ou des deux.

Les *thromboses vasculaires* qui se produisent tôt au cours de la période postopératoire sont habituellement de nature technique. Bien que la thrombectomie de la veine porte et de l'artère hépatique ait connu un certain succès, la retransplantation est habituellement nécessaire en cas de thrombose de ces vaisseaux.

Le *canal biliaire* a été appelé le talon d'Achille de la greffe du foie. Des problèmes surviennent dans 10 % à 30 % des cas. Des fuites surviennent à la suite d'une ischémie, d'une septicémie ou d'un rejet grave.

Le *rejet aigu d'une allogreffe* survient chez 40 % à 60 % des greffés, habituellement dans les trois mois qui suivent l'intervention. Le rejet est soupçonné chez les patients présentant une élévation de la concentration des enzymes hépatiques. L'élévation peut prendre une forme hépatocellulaire (ASAT élevée) ou cholestatique (bilirubine et phosphatase alcaline élevées). La fièvre, les malaises et une gêne dans le quadrant supérieur droit sont des signes tardifs de cette élévation et ne devraient pas être nécessaires pour diagnostiquer un rejet de greffe. Le diagnostic est confirmé par biopsie hépatique. Les résultats de l'examen histologique montrent une inflammation périportale avec cellules mononucléaires et éosinophiles, une lésion des canaux biliaires et une endoplébite. Les épisodes de rejet cellulaire répondent habituellement au traitement par des doses élevées de stéroïdes. Les patients dont le rejet ne répond pas aux stéroïdes reçoivent habituellement un traitement de 7 à 14 jours par une globuline antithymocyte

(monoclonale ou polyclonale). Récemment, un certain succès a été obtenu avec le FK-506 dans le traitement des rejets réfractaires aux stéroïdes ou à l'OKT3. L'absence de réponse au traitement immunosuppresseur peut entraîner un rejet chronique dû à la rareté des canalicules biliaires (rejet chronique) et aboutir à une cirrhose biliaire, ce qui peut nécessiter une nouvelle greffe chez 5 % à 10 % des transplantés.

Les *infections* constituent la principale cause de décès consécutif à une greffe du foie. Les patients immunodéprimés courent le risque de contracter des infections bactériennes, virales et fongiques. Les infections bactériennes causées par des germes non opportunistes sont habituellement observées au début de la période postopératoire. Les infections bactériennes dues à des germes opportunistes apparaissent un à deux mois ou plus après la transplantation. Les infections des plaies et la septicémie intra-abdominale représentent la majorité des infections bactériennes rencontrées chez les greffés. Les infections virales se voient fréquemment chez les patients immunodéprimés et elles surviennent habituellement à la sixième semaine ou plus tard. Le cytomégalovirus (CMV) est présent chez plus de la moitié de la population et, chez les patients non immunodéprimés, il est pratiquement non pathogène. Cependant, chez les greffés, les infections à CMV peuvent constituer 30 % des infections observées et sont une source de morbidité et d'un faible pourcentage de mortalité. L'infection à CMV se caractérise par une forte fièvre, habituellement associée avec de l'anorexie, un malaise et des arthralgies; le diagnostic est confirmé par détermination d'antigènes viraux et par biopsie du foie. Le traitement des infections à CMV comporte la réduction de l'immunosuppression et l'administration d'agents antiviraux comme l'acyclovir ou des immunoglobulines anti-CMV. Parmi les autres infections virales observées chez les greffés figurent *Herpes simplex*, les infections causées par le virus Epstein-Barr, par le virus varicelle-zona et par l'adénovirus. Jusqu'à 20 % des patients présentent des infections fongiques associées avec un taux de mortalité allant de 20 % à 100 %. Les infections sont généralement proportionnelles au degré d'immunosuppression.

8. Résultats de la greffe du foie

Il n'est pas rare maintenant d'obtenir un taux de survie à un an de ≥ 80 % après une greffe du foie. La plupart des décès surviennent dans les 90 premiers jours. Après un an, peu de patients ou de greffons sont perdus. De plus, 60 % des patients reprennent un emploi rémunéré, ce qui démontre que cette intervention est profitable non seulement pour le patient mais aussi pour la société en général. Bien qu'il existe peu de rapports d'études de rentabilité, des chercheurs de Pittsburgh ont démontré que la greffe du foie coûtait moins cher que les soins à prodiguer pour les complications d'une cirrhose. Les patients atteints de maladies telles qu'une hépatopathie cholestatique, qui n'ont généralement pas de récurrence après une greffe du foie, ont un excellent pronostic à longue échéance (taux de survie à cinq ans supérieur à 80 %). À l'opposé, les patients ayant subi une greffe à cause d'une hépatite virale, en particulier l'hépatite B, ont un mauvais pronostic à longue échéance, à cause du problème de la récurrence de leur maladie. Pour cette raison, les patients souffrant d'une hépatite B ne sont habituellement pas des candidats à une greffe de foie, sauf dans des protocoles expérimentaux. Les patients qui présentent de petits carcinomes hépatocellulaires asymptomatiques et qui font l'objet d'une sélection rigoureuse peuvent avoir un excellent taux de survie à longue échéance en l'absence d'infection coexistante causée par le virus de l'hépatite B.

9. Progrès récents et orientations pour l'avenir

La greffe de foie chez l'enfant est limitée par la pénurie des donneurs. Par conséquent, on a mis au point une technique de greffe de foie de taille réduite où le foie d'un adulte est ramené à la taille de celui d'un enfant. Les greffes hépatiques dédoublées, dans lesquelles le foie du donneur sert à deux receveurs, ont été effectuées avec succès et sont utilisées de plus en plus fréquemment maintenant que plusieurs des problèmes techniques ont été résolus. Les greffes du foie à partir de tissu de donneurs apparentés se pratiquent désormais de façon systématique dans certains centres et le taux de survie à un an est supérieur à 80 %.

Des greffes d'hépatocytes isolés, qui présentent un certain intérêt pour le traitement des hépatopathies métaboliques, ont été réussies en laboratoire. Des systèmes d'assistance artificielle ont connu des débuts prometteurs pour l'insuffisance hépatique fulminante et pourraient diminuer la nécessité d'une greffe.

Le problème de la tolérance a été résolu dans des modèles animaux. Si elle peut être provoquée chez l'humain, elle permettrait d'éviter l'immunosuppression et ses complications. L'hétéogreffe pointe à l'horizon; l'utilisation d'animaux transgéniques sera peut-être un jour une solution à la pénurie de donneurs et permettra une plus large application de la greffe de foie au traitement des hépatopathies.