

SFMPOT	FICHE OUTIL évaluation HEPATIQUE
	Version 15-06-2016 Auteurs : V. Labeye (CHU de Lyon), L. Muller (CHU de Nimes), E. Lemaire-Nanni (CH de Laon), J. Rogier (CHU de Bordeaux) Relecteurs CHU de Lyon : Pr J.Y. Mabrut, Pr J. Dumortier CHU de Limoges : Dr N Pichon (CHU Limoges)

Il n'est pas rare de proposer à la greffe des greffons marginaux, souvent refusés hier.

Le médecin coordinateur peut proposer des modifications de traitement ou des examens complémentaires pour permettre un meilleur choix de greffons par les équipes de greffe, il est de sa compétence d'optimiser les informations transmises.

La prise en charge clinique et le maintien de l'homéostasie du donneur sont assurés par l'équipe de réanimation. Le médecin de coordination s'assure toutefois que l'examen clinique complet a été réalisé, par exemple à la recherche d'un mélanome ou de toute autre contre-indication. Au besoin, le médecin coordinateur peut réaliser l'examen clinique. Il s'assure également qu'aucun signe de cancer ou de pathologie transmissible n'est présent sur les examens complémentaires disponibles : pneumonie interstitielle et miliaire, images nodulaires... Le TDM corps entier est d'un grand intérêt pour objectiver des contre-indications. Le médecin de famille et les éventuels médecins spécialistes doivent être contactés autant que possible.

Nous avons élaboré une fiche « outil », à l'aide de spécialistes, afin de mieux appréhender les données importantes pour caractériser l'organe hépatique. Cette fiche appartient à tous et doit pouvoir évoluer avec le temps et les connaissances.

**Plusieurs points sont importants dans la sélection du greffon hépatique : différence entre
DONNEUR IDEAL et DONNEUR à CRITERES PLUS ELARGIS**

Donneur idéal	Donneurs avec des critères plus élargis, discussions
Donneur âge, morphologie et antécédents	
< 40 ans	< 40 ans le foie peut être utilisé en bipartition, avec un foie gauche ou un lobe gauche proposé en pédiatrie. Au mieux donneur < 65-70 ans. L'âge n'est pas une contre-indication au prélèvement de foie, néanmoins au-delà de 70 ans le greffon est marginal**, il vieillit peu mais ses capacités de régénération diminuent, les facteurs associés (antécédents, notions de bas débit ou ACR...) sont alors plus importants dans la sélection des greffons par les équipes.
Pas de facteurs de risque de maladie hépatique	Un foie stéatosique peut être proposé en tant que greffon marginal, mais la tolérance de ces greffons à l'ischémie est plus faible (perturbation microcirculation hépatique et dysfonctionnement mitochondrial) et le risque de non fonction primaire augmente. Au mieux la stéatose est inférieure à 30%, plus de 60% de stéatose contre indique la greffe, le risque de non fonction primaire en cas de stéatose est diminué avec la diminution du temps d'ischémie froide (équipes régionales ou locales++). Les pathologies potentiellement responsables de stéatose : - alcoolisme, - causes d'insulinorésistance : Surpoids (+++), diabète de type II (++), hyperlipidémie (triglycérides), - causes digestives : bypass jéjuno-iléal, gastroplastie (cure d'obésité), - causes médicamenteuses : Cordarone®, Tildiem®, Nolvadex®, Dépakine®, toxiques industriels... - hépatites virales <u>Pathologies potentiellement à risque d'hépatopathie chronique : alcoolisme, hépatites dont virales, insuffisance cardiaque, syndrome dysmétabolique.</u> Les maladies inflammatoires de l'intestin (rechercher une cholangite

	sclérosante), et l'amylose sont aussi des pathologies potentiellement délétères.
Pas d'antécédents de pathologie hépatique	Les hépatites B et C ne sont pas des contre-indications au prélèvement il y a possibilité de greffe dérogatoire. nb : penser à l'hépatite E chez des donneurs chasseurs de sangliers, ou en provenance d'Inde, Chine ou Pakistan.
Pas d'antécédents de cancers	Les tumeurs contre indiquant le prélèvement de foie spécifiquement* à l'heure actuelle, sont le cancer de l'estomac, du colon et du rectum, le cancer de vessie et le cancer du sein quelle que soit leur ancienneté.
Patients de morphologie et d'examen clinique normal	Un patient présentant un foie de très grande taille ou très petit, ne pourra pas être accepté pour tout receveur. Une hépatomégalie doit être précisée. Il est important que la flèche hépatique soit mesurée à droite comme à gauche et retranscrite dans le dossier (la flèche gauche se mesure dans la hauteur), le poids du donneur est aussi une donnée importante qui doit être précise : le volume du foie est estimé entre 2 et 2.5% du poids du corps du donneur, ce pourcentage diminue avec l'âge. La mesure du volume hépatique gauche, si cela est possible, permet d'évaluer au mieux l'appariement entre donneur et receveur en cas de bipartition, notamment afin de proposer le foie gauche pour un receveur pédiatrique. L'obésité, en association avec l'hypercholestérolémie et le diabète, participe à la constitution de syndromes métaboliques favorisant une stéatose non alcoolique (NASH).

Donneur idéal	Donneurs avec des critères plus élargis, discussions
Histoire clinique	
Pas de bas débit prolongé Pas d'arrêt cardiaque Hémodynamique stable, (amines vasopressives à faible dose)	Un foie prélevé dans le cadre du DDAC est un foie marginal : un no flow supérieur à 15 minutes est une contre-indication au prélèvement hépatique chez les donneurs décédés en arrêt cardiaque. Un no flow supérieur à 15 min n'est pas une contre-indication pour les donneurs en mort encéphalique. Un ACR bien réanimé peu avoir peu d'impact sur la fonction hépatique. Néanmoins, pour les patients en mort encéphalique la durée d'éventuels épisodes de bas débits au cours de la réanimation est importante à noter car cela peut avoir un impact majeur sur la reprise de fonction des greffons, ces épisodes doivent être notés dans le dossier Cristal V3. Le recours aux amines est précisé dans le dossier ainsi que les dosages, le critère le plus important est la cinétique des doses utilisées, celle-ci doit apparaître autant que possible dans le dossier Cristal.
Décès lié à une pathologie cérébrale isolée ou traumatisme	Le décès dans les suites d'une anoxie : pendants, fausses routes, sont des causes peu favorables aux prélèvements hépatiques du fait de la souffrance organique diffuse. Les cas de noyade entraînent une souffrance cardiaque droite avec un impact non négligeable sur le foie. Bien souvent ce type de donneurs n'ont pas la préférence, sauf si les transaminases sont peu augmentées ou présentent une cinétique <u>rapidement</u> décroissante attestant que l'organe a probablement des réserves fonctionnelles importantes et de qualité suffisante pour être prélevé.
Etat physiologique normal	Un patient dénutri ou infecté en raison d'un long séjour en réanimation présentera un greffon « sub-optimal », une durée de réanimation de plus de 4 à 5 jours entraîne des changements notables au niveau de l'organe : inflammation locale, cholécystite de réanimation, fibrose, cholestase...

	Au-delà de 7 jours de réanimation, la plupart du temps, le greffon sera sélectionné par les équipes essentiellement pour les urgences.
Facteurs de risques cardiovasculaires peu importants	L'état vasculaire est important pour la chirurgie, notamment la présence d'athéromatose et/ou de calcifications. L'évaluation des axes vasculaires est possible à l'aide du scanner corps entier, l'échographie abdominale ne permet pas cette évaluation. Une hypercholestérolémie est une information à noter dans Cristal.

Donneur idéal	Donneurs avec des critères plus élargis, discussions
Recherche d'anomalies biologiques****	
Pas d'insuffisance hépatique Bilan hépatique normal	- La cinétique des <u>transaminases</u> est importante : une décroissance franche des enzymes hépatiques peut faire reconsidérer favorablement la possibilité d'un prélèvement de foie. Une élévation des transaminases ASAT et ALAT ne préjuge pas de la gravité de l'insuffisance hépatique mais la cinétique est intéressante. - <u>GGT, PAL, bilirubine conjuguée</u> : la présence d'une cholestase traduisant l'arrêt ou la diminution de l'excrétion de la bile est importante à mesurer précocement pour connaître l'antériorité fonctionnelle du donneur (hépatopathie chronique ? stéatose sous-jacente ?), ces mesures sont à renouveler pour obtenir une cinétique d'évolution qui intervient dans la sélection des greffons. - <u>Le taux de prothrombine (TP)</u> est important à mesurer précocement afin d'évaluer la fonction hépatique de base du donneur. - L'amélioration de la fonction rénale***, une diminution de la troponine, une normalisation des lactates sont autant de données

	intéressantes sur l'amélioration hémodynamique du donneur. Particularité pédiatrique : une amélioration de la cytolyse est attendue rapidement chez les donneurs pédiatriques, une récupération lente sur plus de trois jours n'est pas un signe de bonne vitalité du greffon Une hypoxie tissulaire peut entraîner une acidose lactique : la capacité de clairance hépatique des lactates produits est un des marqueurs de la fonction hépatique pour l'évaluation du greffon
Natrémie normale	Une natrémie haute et prolongée peut avoir des conséquences sur la reprise de fonction d'un greffon hépatique. Il est essentiel d'être vigilant suite à l'apparition d'un diabète insipide, fréquent chez les patients passant en état de mort encéphalique, car une natrémie > 160 mmol/l chez le donneur aura des conséquences sur la reprise de greffon chez le receveur. Une natrémie trop élevée peut contre-indiquer le prélèvement d'un greffon hépatique, en fonction des autres critères qui sont associés.
Pas de déficit connu en facteur de coagulation	Si un déficit d'un facteur de coagulation (sauf VIII) est connu, ou une variation des inhibiteurs physiologiques de la coagulation : antithrombine III, protéine C et protéine S est connue, un avis spécialisé est utile du fait de la transmission au receveur.
Pas de maladie de surcharge connue	Le facteur V peut être utile dans l'évaluation de la fonction hépatique initiale. A priori l'hémochromatose ne contre-indique pas formellement le prélèvement hépatique, mais cela reste à discuter selon l'âge et l'état fonctionnel de l'organe.

Donneur idéal	Donneurs avec des critères plus élargis, discussions
Tomodensitométrie et/ou échographie abdominale normale	
TDM ou échographie normale	L'examen radiologique recherche des données de fonctionnalité : - <u>Taille du foie</u> : Préciser sur le compte-rendu comment mesurer la flèche hépatique pour que tout le monde procède de la même façon : " mesure de la flèche hépatique entre le dôme et la pointe du foie droit, à réaliser sur une coupe sagittale ou frontale", mesure de la flèche hépatique gauche « hauteur la plus importante du foie G » à systématiser, notamment du fait de l'intérêt dans les bipartitions. - <u>Morphologie</u> : un foie hyper-échogène à l'échographie est en faveur d'une stéatose, en faveur de la cirrhose on recherchera une dysmorphie hépatique, des contours bosselé, la présence d'encoches, d'une splénomégalie ; Présence d'une possible hypertension portale : voies de dérivation intraabdominales porto-systémiques, épaissement des parois de la vésicule biliaire ; A préciser aussi l'aspect des voies biliaires, l'ascite. - <u>Au TDM</u> : évaluation de la <u>stéatose</u> - o si la stéatose est marquée, le scanner injecté l'objective facilement, mais l'analyse sur TDM injecté a des limites : les stéatoses plus modérées peuvent ne pas être détectées et encore moins quantifiées - o si possible : réaliser une spire sans injection en début d'examen pour mesurer 3 régions d'intérêt (ROI) dans le foie (2 foie droit et 1 foie gauche) en faisant la moyenne sur les trois pour donner une valeur (la stéatose ne se répartit pas toujours de manière uniforme) puis on compare avec la mesure réalisée dans la rate (ratio). Il y a stéatose si la densité moyenne du foie est plus faible par rapport à celle de la rate. : ▪ Rapport densité foie sur rate ($F/R < 0.9$) ▪ Différence de densité foie moins rate ($F-R < -7$).

	Quand $F/R < 0.9$ et ou $F-R < -7$, le foie à une forte probabilité d'être stéatosique à plus de 30%, (une PBH est bien informative dans ces cas-là, mais ce n'est pas un examen toujours bien facile à obtenir). Quand le rapport ou la différence est inférieure à 0.9 ou -7, la stéatose macro-vacuolaire n'est pas un problème pour le greffon (au contraire de la stéatose micro-vacuolaire), mais il peut y avoir d'autres pathologies limitant les prélèvements comme une fibrose objectivée lors de la PBH (alcool, NASH, hépatites, etc...) ^{3,5}. - La présence de kystes ou de tumeurs sont à caractériser autant que possible - La vascularisation doit pouvoir être évaluée : perméabilité et anatomie des vaisseaux, anomalies du système porte... - <u>L'accès aux images</u> dès la répartition est une aide importante. - Lors d'une proposition pour bipartition (donneurs 18- 40 ans) certains greffeurs apprécieraient une volumétrie du Lobe Gauche (segments II et III) +/- du Foie Gauche (segments II, III et IV), cette mesure permettrait de connaître de façon optimale l'appariement morphologique possible entre le donneur et le petit receveur. Habituellement le calcul du volume est effectué de façon approximative par les équipes, le lobe Gauche représente environ 20% du volume hépatique (#2% du poids du donneur)
--	---

Donneur idéal	Donneurs avec des critères plus élargis, discussions
Technique chirurgicale	
Vascularisation modale	La présence d'une artère hépatique droite (10%) peut faire discuter la répartition vasculaire entre les équipes de prélèvement***** L'artère hépatique droite longe la face postérieure du pancréas et peut donner des collatérales vascularisant ce dernier, leur section peut être responsable de nécroses de la tête.

Bon état vasculaire et absence d'antécédents de chirurgie abdominale	Devant la présence de pathologies susceptibles de compliquer le geste chirurgical (calcifications importantes, d'athéromatose, pontage, filtre cave, brides...) les données doivent pouvoir être transmises aux équipes de greffe. Un avis sollicité auprès des équipes de greffe, en « heures ouvrables », afin d'évaluer la faisabilité du prélèvement en cas de doutes, peut être bienvenu.
---	--

*En plus des contre-indications habituelles

** Les greffons non optimaux, de type « marginal » ou « à critères élargis » sont moins tolérants aux lésions d'ischémie-reperfusion, il existe un risque plus important de dysfonction, voire de non-fonction primaire et de cholangite.

*** Le score de MELD permet une évaluation du degré d'insuffisance hépatocellulaire interviennent dans son calcul : l'INR, la créatininémie et la bilirubinémie : $[0.957 \times \log. E \text{ (créatininémie en mg/dl)} + 0.378 \times \log. E \text{ (bilirubinémie en mg/dl)} + 1.120 \times \log. E \text{ (INR)} + 6.4]$

**** Les marqueurs chez le donneur ? En cas de cirrhose une élévation modérée de l'alpha-fœtoprotéine peut exister, le CA 125 peut être très élevé en cas d'ascite sans présence de cancer

***** http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations-techniques-concernant-le-donneur-en-etat-de_mort-encephalique.pdf

Pour une bonne visualisation de l'anatomie hépatique, dont la vascularisation :

cf l'excellent lien suivant : <http://pie.med.utoronto.ca/VLiver/>

ANNEXES

Donneurs à critères élargis Européens :

1 Sotiropoulos GC, Paul A, Gerling T, et al. **Eurotransplant “marginal donor”/ECD** (liver specific) Liver transplantation with “rescue organ offers” within the eurotransplant area: A 2-year report from the University Hospital Essen. Transplantation 2006; 82: 304–309.

Un des critères suivants :

- Age > 65 ans,
- Séjour en réanimation avec ventilation > 7 jours,
- Stéatose >40%,
- BMI > 30,
- Hypermnatrémie > 165 mmol/L,
- ASAT>105U/L,
- ALAT>90U/L
- Bilirubine > 3mg/dl

Donneurs à critères élargis “German Medical Council”

- Age > 65 ans
- Sodium > 155 mmol/L
- Recours aux catécholamines > 0.3µg/kg surface corporelle/min
- BMI > 30
- Durée de séjour en réanimation > 7 jour
- Stéatose prouvée histologiquement > 40%
- Transaminases >Normale x 3
- Sérologie hépatite positive

Autres critères :

Dronacharya Routh, Sanjay Sharma, C.S. Naiduet al. Comparison of outcomes in ideal donor and extended criteria donor in deceased donor liver transplant: A prospective study.

International Journal of Surgery, Volume 12, Issue 8, August 2014, Pages 774–777.

- Age > 60 ans;
- Stéatose microvésiculaire >30%;
- Durée d'hospitalisation en réanimation (>4 jours);
- Facteurs de risques hémodynamiques (deux parmi les suivants): hypotension prolongée (PAS<60 mm Hg durant plus de 2 h), utilisation de dopamine > 10 mcg/kg/minute pour plus de 6 h to afin de maintenir la pression artérielle, et le besoin de deux drogues inotropes afin de soutenir la pression sanguine, pendant plus de 6 h
- Anomalies biol hépatique (deux parmi les suivantes):
Serum bilirubin > 2 mg/dl, ASAT > 170 IU/L, ALAT > 140 IU/L;
- GB totaux > 12,000/cumm;
- Durée de l'ischémie froide > 12 h;
- Hypernatremie (acmée de Na > 155 mEq/L) avant le clampage aortique

2. Braat, A. E., et al. The Eurotransplant Donor Risk Index in Liver Transplantation: ET-DRI. American Journal of Transplantation, 12: 2789–2796.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-6143.2012.04195.x/pdf>

Facteurs inclus dans le « new theoretical eurotransplant risk index » :

- Age > 40
- GGT (dernière GGT-50/100)
- Donneur décédé en arrêt cardiaque
- Bipartition
- Allocation (locale, régionale, nationale)
- Super urgence

3. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. Radiology. 2006 Apr;239(1):105-12.

4. conférence de consensus : indication de la transplantation hépatique HAS 2005

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Transplantation_hepatique_2005_court.pdf

5. Rogier J, Rouillet S, Cornélis F, Biais M, Quinart A, Revel P et al. Noninvasive assessment of macrovesicular liver steatosis in cadaveric donors based on computed tomography liver-to-spleen attenuation ratio. Liver Transpl. 2015 May;21(5):690-5.