

12

Transplantation hépatique : donneurs marginaux et approches alternatives

La transplantation hépatique concerne essentiellement des patients dont le pronostic vital est menacé à court ou moyen terme. Il s'agit principalement de patients ayant une cirrhose décompensée et/ou de patients ayant un carcinome hépatocellulaire (CHC). Les autres indications de transplantation hépatique (tumeurs malignes autres que le CHC, maladies métaboliques, insuffisance hépatique aiguë...) sont plus rares.

Dans cette population, le bénéfice apporté par la transplantation en termes d'espérance de vie est très élevé par rapport à un traitement médical. À titre d'exemple, l'espérance de vie d'un patient ayant une cirrhose décompensée est de l'ordre de 40 % à un an avec un traitement médical contre 80 % environ avec une transplantation (D'Amico et coll., 2006 ; Durand et Valla, 2008). Ce bénéfice est encore plus important à 5 ans. De plus, dans la plupart des cas, la qualité de vie est nettement améliorée après la transplantation (Tome et coll., 2008).

La principale limite de la transplantation hépatique en France comme dans les autres pays occidentaux est la différence constante entre le nombre de donneurs d'organes et le nombre de malades qui pourraient en tirer un bénéfice. En raison de ce déficit, il est communément admis que la transplantation ne doit être proposée qu'aux patients qui ont la probabilité la plus élevée d'en tirer un bénéfice. Les médecins référents tout comme les centres spécialisés en transplantation assurent une sélection rigoureuse des « meilleurs » candidats à la transplantation. En pratique, l'indication de transplantation est discutable si l'espérance de vie après la transplantation est inférieure à 50 % à 1 an (Neuberger, 2004). Malgré cette sélection, le nombre de receveurs potentiels reste supérieur au nombre de donneurs.

En France, environ 1 000 transplantations hépatiques sont réalisées chaque année (1 061 en 2007). Mille deux cent à 1 300 nouveaux candidats sont inscrits en liste d'attente chaque année (1 348 nouveaux inscrits en 2007 et 575 restant inscrits au début 2008). Le taux de décès des patients en liste d'attente est aux alentours de 10 % par an.

Le manque de donneurs, tout comme les bons résultats de la transplantation pour ceux qui y ont accès, ont conduit à élargir progressivement les critères de sélection des donneurs avec pour objectif d'augmenter le nombre d'organes transplantables. L'élargissement des critères de sélection à des donneurs marginaux pose les questions de la majoration du risque pour le receveur, de la limite au-delà de laquelle le risque n'est plus acceptable, de l'appariement optimal des donneurs marginaux à certaines catégories de receveurs et des stratégies pour améliorer les résultats. Ces questions concernent majoritairement les donneurs en état de mort encéphalique. Toutefois, la transplantation hépatique à partir de donneurs à cœur arrêté¹⁶ ou de donneurs vivants tend également à se développer. Enfin, indépendamment du donneur lui-même, des techniques de transplantation alternatives aboutissent également à des greffons marginaux.

Donneurs marginaux

Un donneur « idéal » est un donneur en état de mort encéphalique, âgé de moins de 40 ans, dont la cause de la mort est traumatique, dont l'hémodynamique est stable au moment du prélèvement, qui n'a pas de stéatose ni d'autre lésion parenchymateuse chronique sous-jacente et qui n'a pas de maladie transmissible (Feng et coll., 2006). Pour un donneur « idéal », le risque de non-fonctionnement ou de dysfonctionnement du greffon conduisant au décès ou à la retransplantation est inférieur à 5 %. Par définition, un donneur marginal est un donneur dont une ou plusieurs des caractéristiques diffèrent de celles d'un donneur idéal. Certains facteurs qui n'affectent pas le risque de dysfonction du greffon, tels que les maladies transmissibles, doivent être pris en compte dans la définition du donneur marginal. À l'inverse, des facteurs indépendants du donneur liés à des difficultés techniques survenant après le prélèvement par exemple, ne doivent pas être pris en compte dans cette définition.

Effets de la mort encéphalique et prise en charge du donneur avant le prélèvement

La mort encéphalique a de nombreuses conséquences qui peuvent avoir un impact sur le fonctionnement ultérieur du greffon hépatique. Toutefois, à condition que le parenchyme hépatique soit normal, le foie est un des organes les plus résistants à ces désordres.

L'impact de la mort encéphalique sur le greffon hépatique est essentiellement lié aux troubles hémodynamiques. Les troubles circulatoires (hypotension,

16. Bien qu'autorisé par décret, le prélèvement à cœur arrêté n'est pas encore pratiqué dans le cadre de la greffe hépatique en France.

hypoperfusion) sont la principale cause de nécrose hépatocyttaire chez le donneur (Wilhelm et coll., 2000). Une hypotension sévère et/ou une augmentation des pressions de remplissage (congestion) peuvent être à l'origine d'une ischémie du parenchyme hépatique et/ou d'une congestion. Ces lésions sont très rapidement réversibles si l'hémodynamique se corrige. Il n'existe pas de seuil de transaminases au dessus duquel on considère qu'il existe une contre-indication à la transplantation. La valeur des transaminases dans un contexte d'ischémie hépatique doit être prise en compte avec d'autres critères tels que l'âge du donneur et les antécédents. Même lorsque la valeur initiale des transaminases dépasse 10 fois la limite supérieure de la normale, une diminution rapide dans les heures qui suivent incite à la transplantation.

La mort encéphalique s'accompagne probablement d'une diminution des réserves énergétiques. Il n'est pas clairement établi qu'une supplémentation calorique chez le donneur ait une influence positive sur le fonctionnement du greffon hépatique.

De nombreux éléments suggèrent que la mort encéphalique s'accompagne d'une dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec comme conséquence une diminution de la production d'hormones thyroïdiennes et de stéroïdes (Lutz-Dettinger et coll., 2001). Jusqu'à présent, il n'a pas été clairement démontré que la supplémentation en hormones thyroïdiennes et/ou en stéroïdes a un impact significatif sur le fonctionnement du greffon hépatique (Salim et coll., 2001 ; Rosendale et coll., 2003). Le rôle potentiel de l'alimentation parentérale et de l'administration de N-acétyl cystéine doit être documenté par des études spécifiques.

Ischémie froide

En transplantation hépatique, la durée de l'ischémie froide ne doit pas en principe excéder 10 à 12 heures. Cette durée « maximale » est plus courte que pour la transplantation rénale et plus longue que pour la transplantation cardiaque ou pulmonaire. L'ischémie froide prolongée est un facteur de risque indépendant de non-fonctionnement ou de dysfonctionnement de greffon hépatique (Piratvisuth et coll., 1995 ; Adam et coll., 2000 ; Cameron et coll., 2006). Les données du Registre européen de transplantation hépatique (ELTR pour *European Liver Transplant Registry*) montrent que la survie à 5 ans des greffons est de 57 % lorsque l'ischémie froide dépasse 15 heures contre 64 % et 67 % lorsque l'ischémie froide est respectivement entre 12 et 15 heures ou inférieure à 12 heures (ELTR, 2007).

Les greffons marginaux provenant de donneurs âgés ou ayant une stéatose sont plus sensibles à l'ischémie froide. Pour ces donneurs, il est recommandé de ne pas prolonger la durée de l'ischémie froide au-delà de 8 heures, ce qui pose des contraintes logistiques (Yersiz et coll., 1995). Plus le degré de stéatose macrovésiculaire est élevé, moins la tolérance à l'ischémie froide est

bonne. On ne sait pas si des systèmes de perfusion artificielle du foie après le prélèvement pourraient permettre de réduire les effets de l'ischémie froide ou d'en prolonger la durée. Des études expérimentales dans ce domaine sont souhaitables.

Solutions de conservation

Les solutés de conservation des organes ont pour objectifs de limiter les lésions cellulaires pendant la durée de l'ischémie froide et de minimiser les lésions secondaires à la reperfusion. La solution de Wisconsin (ou solution de Belzer[®] ou UW[®]) a été une avancée majeure dans la conservation des organes par rapport aux solutés antérieurs (Belzer et Southard, 1986 ; Belzer et coll., 1992 ; Cavallari et coll., 2003). Elle est utilisée en routine depuis plus de 20 ans. Il existe maintenant trois principaux solutés de conservation alternatifs : Celsior[®], HTK[®] et IGL-1[®] (Howden et Jablonski, 2000 ; Ben Mosbah et coll., 2006 ; Feng et coll., 2007). Jusqu'à présent, aucune étude n'a formellement démontré la supériorité de l'un de ces solutés par rapport à la solution de Wisconsin. Toutefois, aucune étude n'a inclus un nombre de malades suffisant pour mettre en évidence une différence en termes de survie des greffons ou de survie des malades. On peut raisonnablement supposer que les contraintes d'un liquide de conservation varient en fonction de certaines caractéristiques du greffon comme le degré de stéatose en particulier. À titre d'exemple, le soluté IGL-1[®], dont la viscosité est faible, pourrait être supérieur à la solution de Wisconsin pour des greffons stéatosiques (Ben Mosbah et coll., 2006). Le principe de solutions de conservation et/ou de solutions de rinçage « à la carte », en fonction des caractéristiques du greffon est attractif. Toutefois, l'incidence des non-fonctions primaires est faible et les effets de la conservation sur le greffon peuvent être retardés. Des études destinées à démontrer la supériorité d'un liquide de conservation devraient donc inclure un nombre très élevé de patients et/ou correspondre à une période d'observation de plusieurs années. Ces contraintes limitent le développement d'études comparatives chez l'homme. De plus, l'évaluation des liquides de conservation ne peut se concevoir que dans le cadre d'un prélèvement multi-organes. Les objectifs concernant un organe doivent être conciliés avec ceux des autres organes prélevés.

Greffons hépatiques stéatosiques

La stéatose correspond à l'accumulation de gouttelettes lipidiques au sein du cytoplasme des hépatocytes. Il peut s'agir soit de volumineuses vacuoles refoulant le noyau en périphérie de la cellule (stéatose macrovésiculaire) soit d'une multitude de petites vacuoles (stéatose microvésiculaire). La stéatose macrovésiculaire est fréquente dans la population générale. Elle est favorisée

par la surcharge pondérale, la consommation excessive d'alcool et le diabète, entre autres facteurs. La stéatose peut être mixte avec un composant de stéatose microvésiculaire. Il s'agit d'une anomalie bénigne, réversible et qui n'altère pas les fonctions hépatiques (sauf à long terme en cas de stéatohépatite). La stéatose microvésiculaire isolée est beaucoup plus rare. Les facteurs prédisposants sont différents (certains médicaments, certaines anomalies métaboliques).

Paradoxalement, alors que la stéatose macrovésiculaire est une affection tout à fait bénigne et réversible, elle constitue un risque majeur de dysfonctionnement précoce en cas de transplantation. La capacité de régénération et la tolérance aux lésions d'ischémie/reperfusion sont nettement altérées par rapport aux greffons non stéatosiques (Verran et coll., 2003). Le risque dépend de l'extension de la stéatose (pourcentage d'hépatocytes contenant des vacuoles lipidiques). Il a été montré qu'entre 0 % et 30 %, le risque est faible ; qu'entre 30 % et 60 %, le risque est significatif et qu'au-delà de 60 %, le risque est majeur (Urena et coll., 1998 ; Selzner et Clavien, 2001 ; Zamboni et coll., 2001 ; Imber et coll., 2002). Une stéatose supérieure à 60 % représente habituellement une contre-indication à la transplantation. Pour une stéatose comprise entre 30 et 60 %, le risque de non-fonction primaire peut atteindre 15 % et le risque de dysfonction précoce peut atteindre 35 % (D'Alessandro et coll., 1991 ; Ploeg et coll., 1993 ; Canelo et coll., 1999). Quel que soit le degré de stéatose, l'existence de lésions associées (infiltrats inflammatoires marqués, fibrose même discrète) constitue également une contre-indication. Lorsque la reprise fonctionnelle du greffon est satisfaisante, la stéatose régresse. Il n'est pas clairement démontré qu'elle a un impact significatif sur la survie du greffon à long terme, indépendamment des autres facteurs.

Le diagnostic de stéatose chez le donneur est suspecté par les antécédents médicaux, les anomalies des tests hépatiques et surtout l'échographie. L'examen du foie lors du prélèvement (volume, coloration, consistance) apporte également des éléments de décision. Toutefois, la corrélation entre l'extension de la stéatose et l'aspect macroscopique est imparfaite. En cas de doute, une biopsie du greffon avec un examen extemporané doivent être effectués (Frankel et coll., 2002). La biopsie a un intérêt particulier pour identifier les lésions associées à la stéatose.

Certaines études suggèrent que le risque lié à la stéatose microvésiculaire est beaucoup plus faible (Fishbein et coll., 1997 ; McCormack et coll., 2007). En cas de stéatose microvésiculaire isolée, les limites pourraient être étendues au-delà de 60 %. Toutefois, l'existence d'une stéatose microvésiculaire isolée est rare. En cas de stéatose mixte, il a été suggéré de ne prendre en compte que la stéatose macrovésiculaire pour estimer le risque. Cette approche n'a pas été clairement validée.

En cas de stéatose, il est impératif de réduire autant que possible la durée de l'ischémie froide. Une biopsie est souvent nécessaire en sachant qu'elle augmente la durée de l'ischémie froide pour des raisons logistiques.

Au total, la stéatose représente probablement la cause la plus fréquente de dysfonctionnement précoce ou de non-fonctionnement primaire du greffon. Il s'agit aussi d'une cause relativement fréquente de refus de l'organe (la stéatose étant fréquente dans la population générale comme dans celle des donneurs). Il existe un paradoxe entre le fait que la stéatose est bénigne dans la population générale (même lorsqu'elle excède 60 %) et le fait qu'elle constitue un facteur de risque majeur en cas de prélèvement et de transplantation. De plus, la stéatose est potentiellement réversible. Une des raisons de ce paradoxe est que la tolérance à l'ischémie et à la reperfusion est clairement altérée en cas de stéatose. On peut supposer que des mesures spécifiques et combinées (réduction de l'ischémie froide, solution de conservation adaptée, réduction de volume du foie) pourraient permettre d'étendre les limites d'utilisation des greffons stéatosiques. Le potentiel en termes d'augmentation du nombre des donneurs est important. Des travaux expérimentaux sont nécessaires dans ce domaine.

Donneurs âgés

Au cours des dernières années, l'âge moyen des donneurs a augmenté en France comme dans la plupart des autres pays d'Europe et aux États-Unis. Il n'existe pas de limite formelle concernant l'âge du donneur en transplantation hépatique. Des greffons prélevés chez des donneurs de plus de 80 ans peuvent être transplantés avec d'excellents résultats (Jimenez Romero et coll., 1999 ; Nardo et coll., 2004). Toutefois, les capacités de régénération du foie diminuent avec l'âge. L'âge avancé constitue un facteur de risque indépendant de défaillance du greffon et le risque correspondant est continu (Feng et coll., 2006).

L'âge a un impact particulièrement marqué chez les receveurs ayant une infection par le virus de l'hépatite C (VHC). Plusieurs études ont clairement montré que la récurrence de l'hépatite C est plus sévère et que la fibrose est plus rapidement évolutive lorsque le donneur est âgé (Berenguer et coll., 2002 ; Wali et coll., 2002 ; Berenguer, 2005 ; Mutimer et coll., 2006). La majoration du risque existe dès que l'âge du donneur excède 40 ans. Les mécanismes impliqués dans l'interaction entre l'âge du donneur et la sévérité de la récurrence de l'hépatite C n'ont pas été clairement identifiés. Des travaux spécifiques sur ce thème sont souhaitables. Empiriquement, on évite généralement de transplanter des receveurs jeunes avec des greffons prélevés chez des donneurs âgés. Toutefois, en dehors du cas particulier de l'hépatite C, il n'a pas été identifié de population à haut risque vis-à-vis des donneurs âgés.

L'âge du donneur est une variable non modifiable. Il est fortement recommandé (dans la mesure du possible) de ne pas transplanter des receveurs infectés par le VHC avec des greffons hépatiques provenant de donneurs

âgés. Seule une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans cette interaction spécifique pourrait permettre de proposer des stratégies innovantes.

Donneurs ayant une infection bactérienne, fongique ou virale

Une infection bactérienne documentée chez le donneur (y compris une infection du système nerveux central) (Lopez-Navidad et coll., 1997) ne constitue pas une contre-indication à la transplantation hépatique. Même en cas de bactériémie documentée chez le donneur, le risque de transmission de l'infection bactérienne est faible. Lorsque des cultures du liquide de conservation sont positives pour des bactéries ou des champignons, *Candida* ou *Aspergillus*, un traitement prophylactique empirique est généralement recommandé (Freeman et coll., 1999 ; Lumbreras et coll., 2001 ; Cerutti et coll., 2006).

L'infection du donneur par le VIH représente actuellement une contre-indication à la transplantation.

L'utilisation de greffons hépatiques issus de donneurs infectés par le VHC est possible dans le cadre d'un protocole dérogatoire, après avoir informé le receveur et obtenu son consentement. Il est indispensable de vérifier l'absence de fibrose significative du greffon (et donc en principe de faire une biopsie et un examen extemporané). Ce protocole ne se conçoit que pour des receveurs déjà infectés par le VHC. Des résultats favorables ont déjà été publiés (Vargas et coll., 1999 ; Velidedeoglu et coll., 2002). Toutefois, la contribution des donneurs infectés par le VHC à l'expansion du pool des donneurs dépend de l'épidémiologie locale. En France, l'infection par le VHC est relativement rare et cette contribution ne peut être que modeste.

L'utilisation de donneurs ayant une hépatite B « guérie », anticorps (Ac) anti-HBc positifs ± Ac anti-HBs positifs, est également possible dans le cadre d'un protocole dérogatoire en France. Une difficulté vient du fait que la guérison sérologique ne signifie pas l'éradication des particules virales infectantes. En l'absence de prophylaxie, le risque de réactivation de l'hépatite B est supérieur à 80 %. Les greffons provenant de donneurs Ac anti-HBc positif sont utilisés en pratique courante pour des receveurs déjà infectés par le VHB (antigène HBs positifs) (Dickson et coll., 1997). Quel que soit le greffon, ces receveurs doivent recevoir une prophylaxie par des immunoglobulines anti-HBs et des antiviraux. Dans ce contexte, il n'y a pas d'argument pour penser que le risque de récurrence est plus élevé lorsque le donneur a une sérologie d'hépatite B guérie. La transplantation de patients non infectés par le virus B (antigène HBs négatifs) avec un donneur Ac anti-HBc positif est plus controversée car elle implique une prophylaxie au long cours, avec un risque d'hépatite B acquise, transmise par le greffon. Une évaluation prospective des résultats est nécessaire.

Donneurs ayant un cancer ou un antécédent de cancer

En règle générale, l'existence d'un cancer ou un antécédent de cancer chez le donneur est une contre-indication à la transplantation. L'incidence d'un cancer dans la population des donneurs est d'environ 3 % et le risque de transmission d'un cancer au receveur est d'environ 0,01 % (Kauffman et coll., 2000 et 2002 ; Buell et coll., 2006). Les cancers les plus fréquemment transmis sont les tumeurs du système nerveux central, les mélanomes, des tumeurs du rein et des tumeurs pulmonaires. Le risque de transmission est plus élevé si le cancer est métastatique et si la différenciation tumorale est faible. Les tumeurs du système nerveux central, lorsqu'elles sont bien différenciées, ne représentent pas nécessairement une contre-indication à la transplantation (Buell et coll., 2006). Il en est de même des cancers cutanés (en dehors du mélanome).

Une immunosuppression fondée sur les inhibiteurs de m-TOR, agents ayant à la fois des propriétés immunosuppressives et anti-tumorales, a été suggérée lorsque le donneur a un cancer. Le bénéfice de ce traitement n'a pas été évalué. Une meilleure appréciation du risque spécifique de transmission pour différents types de tumeurs ne peut être fondée que sur l'analyse de larges registres, tels que le registre UNOS (*United Network for Organ Sharing*) (2007) ou celui de l'ELTR (2007).

Greffon partagé (*split*)

Un greffon hépatique peut être partagé en 2 entités anatomiques (ou deux héli-greffons) autonomes, avec pour chacun un apport artériel, un apport portal, un effluent sus hépatique et un drainage biliaire. Le greffon droit représente environ 2/3 du volume total du foie et le greffon gauche 1/3. Le poids du greffon doit représenter au minimum 0,08 à 0,1 % du poids du corps. En pratique, un greffon droit peut être utilisé pour la plupart des adultes. En revanche, un greffon gauche ne peut être utilisé que pour un enfant ou, rarement, pour un adulte de petite taille.

La technique du foie partagé est couramment utilisée pour transplanter des enfants. Le greffon gauche est transplanté à un receveur pédiatrique qui est prioritaire et le greffon droit est transplanté à un adulte. Cette technique a permis de pallier en grande partie le manque de donneurs pédiatriques. Les résultats sont équivalents ou supérieurs à ceux de la transplantation avec un greffon entier (Burdelski et Rogiers, 2005). Chez l'adulte, les résultats sont un peu moins bons que ceux de la transplantation avec un greffon entier, avec une augmentation du taux de défaillance du greffon et une augmentation de la morbidité pour le receveur (Adam et coll., 2000 ; Renz et coll., 2004 ; Burroughs et coll., 2006 ; Feng et coll., 2006 ; Wilms et coll., 2006).

faible et, surtout, que la technique est plus complexe, avec une incidence accrue de complications vasculaires et biliaires.

La technique du foie partagé est fortement encouragée dans la mesure où elle permet de transplanter 2 receveurs avec un seul donneur. Toutefois, indépendamment des résultats, elle est limitée par plusieurs éléments. Seuls les greffons de qualité optimale peuvent être partagés. Les greffons pour lesquels il existe déjà un facteur de risque (stéatose, âge avancé...) ne sont pas partagés car le risque cumulé devient trop élevé. Les receveurs d'un greffon gauche sont essentiellement des enfants. Or, la liste d'attente pédiatrique est limitée comparée à celle des adultes. Le pool des receveurs pédiatriques est plus rapidement saturé que celui des adultes. Il est assez rare qu'un adulte puisse être transplanté avec un greffon gauche (Sommacale et coll., 2000 ; Humar et coll., 2001). L'application de la technique impose une excellente coordination et une proximité géographique entre une équipe de transplantation pédiatrique et une équipe de transplantation adulte. Ces conditions ne sont remplies que dans quelques régions de France. Dans les autres régions, le partage du greffon, même s'il est techniquement possible est plus rarement envisagé. Enfin, et toujours pour des raisons logistiques, il est rare que deux transplantations puissent être réalisées dans un seul centre, en même temps, à partir d'un seul greffon partagé.

Des efforts devraient se concentrer sur l'identification plus systématique des receveurs adultes qui pourraient bénéficier d'un foie partagé (en particulier avec un greffon gauche), sur une incitation plus importante au partage, sur l'éducation des équipes de prélèvement et sur le regroupement des compétences.

Il a été suggéré qu'un partage *in vivo* (à cœur battant) du greffon, lors du prélèvement, pourrait améliorer les résultats. Dans les centres expérimentés, il n'existe pas pour les greffons partagés de différence entre le prélèvement *in vivo* et le prélèvement *ex vivo* (Noujaim et coll., 2003). Cette dernière technique, moins contraignante pour les équipes de prélèvement d'organes autres que le foie, est la plus utilisée.

Transplantation à partir d'un donneur vivant

La transplantation d'un greffon partiel prélevé chez un donneur vivant est techniquement possible au même titre que le partage d'un foie prélevé chez un donneur en état de mort encéphalique en 2 héli-greffons (droit et gauche). En cas de donneur vivant, on prélève *in situ* la partie gauche ou droite du foie et on laisse en place l'autre partie. Cet héli foie autonome va rapidement régénérer chez le donneur avec, au terme de quelques semaines, une restitution intégrale des fonctions hépatiques. Chez le receveur, le greffon partiel va également régénérer en quelques semaines.

Chez l'enfant, on utilise habituellement un greffon gauche prélevé chez un des parents. Les résultats de la transplantation par donneur vivant chez l'enfant sont équivalents ou un peu supérieurs à ceux de la transplantation par donneur en état de mort encéphalique (ELTR, 2007).

Chez l'adulte, on doit habituellement utiliser un greffon droit pour obtenir une masse suffisante de parenchyme hépatique. On réalise donc chez le donneur une hépatectomie droite et on laisse en place le foie gauche. Chez le donneur, on doit laisser en place au moins 35 % du volume du foie natif pour éviter une insuffisance hépatique post-opératoire. Chez le receveur, on doit apporter un greffon pesant au moins 0,08 à 0,1 % du poids du corps (ce qui correspond à environ 50 % du volume théorique du foie). En théorie, la technique du donneur vivant chez l'adulte est une des alternatives les plus attractives pour pallier le manque de donneurs cadavériques. En pratique, son expansion est limitée par plusieurs éléments. La transplantation par donneur vivant est limitée par un cadre légal rigoureux. De plus, le donneur doit avoir un foie normal et aucune pathologie sous-jacente (même bénigne) qui constituerait un risque opératoire significatif. De ce fait, seule une minorité des candidats à la transplantation peut bénéficier d'un donneur vivant. Un greffon prélevé chez un donneur vivant reste un greffon marginal, même si le parenchyme hépatique est strictement normal et même s'il s'agit d'un greffon droit. Les vaisseaux et les canaux biliaires sont de petite taille. Les anastomoses sont complexes et les complications chirurgicales correspondantes sont fréquentes (Trotter et coll., 2002 ; Olthoff et coll., 2005 ; Pomposelli et coll., 2006 ; Berg et coll., 2007). De plus, le volume initial du foie est plus faible et la reprise de fonctions hépatiques satisfaisantes peut être différée.

Même si le donneur n'a aucun risque chirurgical objectif, le risque opératoire d'une hépatectomie droite n'est pas nul. Il s'agit d'une intervention majeure avec une morbidité de l'ordre de 20-25 % et un risque de mortalité de l'ordre de 0,2 % (Dondero et coll., 2006). Ce risque doit être considéré en tenant compte du fait que le donneur, par définition en bonne santé, ne justifie pas d'une intervention chirurgicale lourde pour lui-même. À distance, la restauration des fonctions hépatiques peut être considérée comme complète chez le donneur. Toutefois, les conséquences médicales et psychologiques à long terme peuvent ne pas être négligeables.

Dans les pays asiatiques industrialisés (Japon, Corée du Sud, Hong-Kong), la transplantation par donneur en état de mort encéphalique est très limitée ou inexistante. La transplantation d'adultes à partir de donneurs vivants est pratiquée en routine avec d'excellents résultats, tant pour la survie du receveur que pour la sécurité du donneur (Liu et coll., 2006 ; Chan et coll., 2007). La technique est en expansion. Dans les pays occidentaux (Europe, États-Unis), après une période initiale d'expansion, la transplantation d'adultes à partir de donneurs vivants s'est stabilisée puis a diminué. Les

résultats de la transplantation par donneur vivant restent moins bons que ceux de la transplantation par donneur en état de mort encéphalique (ELTR, 2007 ; UNOS, 2007). De plus, cette stagnation est en partie liée au fait que l'apprentissage n'a pas été optimum dans la plupart des centres occidentaux. En effet, ces centres ont réalisé un nombre limité de transplantations par donneur vivant chaque année, en parallèle avec un programme de transplantation par donneur en état de mort encéphalique beaucoup plus important. Il apparaît clairement que lorsque le volume des transplantations par donneur vivant augmente, les résultats s'améliorent (Berg et coll., 2007 ; Freeman et coll., 2008). Enfin, les quelques décès survenus chez des donneurs en Europe et aux États-Unis ont eu un impact très négatif sur les équipes comme sur l'opinion publique.

Au total, en France comme dans les autres pays occidentaux, le nombre de donneurs en état de mort encéphalique est insuffisant pour répondre à la demande de greffe. La transplantation par donneur vivant est une alternative fiable pour améliorer l'accès à la transplantation (Freeman et coll., 2008). Les résultats sont excellents en Asie. Malgré tout, la transplantation par donneur vivant chez l'adulte stagne ou régresse dans les pays occidentaux. Cette tendance ne peut être inversée que par un réinvestissement d'équipes spécialisées, avec une activité régulière et une amélioration des techniques, faisant intervenir la microchirurgie.

La morbidité liée au prélèvement de greffon gauche chez un donneur adulte est nettement inférieure à celle du lobe droit. La transplantation de greffons gauches est théoriquement une option attractive. Toutefois, en dehors de quelques centres asiatiques (Kawasaki, 2003 ; Hwang et coll., 2006 ; Soejima et coll., 2008), les résultats sont mauvais, en raison de la petite taille du greffon et d'un taux élevé de dysfonctionnement (ou non-fonctionnement) précoce. Cependant, il apparaît paradoxal que la régénération du foie gauche (représentant 35 % du volume du foie initial) se fasse rapidement chez le donneur alors que, chez le receveur adulte la transplantation d'un greffon gauche (représentant également 35 % du volume théorique du foie) aboutisse généralement à une régénération insuffisante et à une insuffisance hépatique post-opératoire. Ce paradoxe pourrait être lié à plusieurs facteurs incluant la demande énergétique propre du receveur (peut-être plus élevée que celle du donneur), les facteurs trophiques du receveur (peut-être plus limités que ceux du donneur), des facteurs techniques (positionnement du greffon, vascularisation non optimale) et les effets de l'ischémie/reperfusion. Une meilleure compréhension de ces mécanismes et des techniques adaptées pourrait conduire à reconsidérer la transplantation de greffons gauches chez l'adulte.

Une autre approche consiste à transplanter 2 greffons gauches prélevés chez deux donneurs différents (Hwang et coll., 2006). Les avantages de cette technique sont que la morbidité pour chaque donneur est plus faible et que

la masse totale de parenchyme hépatique est plus élevée pour le receveur. Cette technique reste toutefois complexe au point de vue chirurgical et logistique.

Donneur à cœur arrêté

La transplantation à partir de donneurs à cœur arrêté est une alternative attractive pour augmenter le nombre de donneurs (Deshpande et Heaton, 2006). Elle consiste à prélever un greffon chez un sujet ayant eu un arrêt cardiaque non récupéré. La condition est que le prélèvement ait lieu dans un délai très court après l'arrêt cardiaque. Cette pratique est déjà utilisée pour réaliser des transplantations rénales. Elle est en cours de développement pour la transplantation hépatique.

En pratique, il peut s'agir d'un arrêt cardiaque survenu à l'hôpital ou en dehors de l'hôpital (dans ce dernier cas, la prise en charge initiale et la filière d'acheminement vers un centre spécialisé ont une importance capitale). Les critères de sélection du donneur potentiel sont plus restrictifs concernant l'âge et les comorbidités. Après le diagnostic d'arrêt cardiaque irréversible et de décès, une perfusion extracorporelle peut être utilisée pour améliorer la perfusion des organes. Dans tous les cas, la période d'ischémie « chaude » doit être aussi brève que possible (de l'ordre de 15 minutes). La période d'ischémie froide (lorsque l'organe est perfusé par la solution de conservation et refroidi) doit également être relativement courte. Il est fortement recommandé de réaliser une biopsie systématique afin de s'assurer de l'absence de lésion hépatique sous-jacente.

Des résultats encourageants ont été publiés par plusieurs équipes (Abt et coll., 2004 ; Muiesan et coll., 2005). Le taux de non-fonction primaire dans les études les plus récentes est inférieur à 15 %. En dehors du risque de non-fonction primaire, une des limites de cette technique est la survenue plus fréquente de cholangites¹⁷ diffuses de type ischémique, conduisant à la perte fonctionnelle du greffon. Ces cholangites sont probablement liées à la fragilité particulière des canaux biliaires vis-à-vis de l'ischémie. Les résultats en transplantation rénale sont également encourageants.

L'expansion de cette technique dépend principalement d'éléments logistiques avec la sensibilisation et la formation des unités de soins ambulatoires d'urgence, la création de réseaux de prise en charge et la formation d'équipes de prélèvement. Les différentes modalités de reperfusion des organes chez le donneur, avant le prélèvement (systèmes de circulation et d'oxygénation

312 17. La cholangite est une inflammation des voies biliaires.

extracorporelles) restent à évaluer. L'expansion de la transplantation à partir de donneurs à cœur arrêté pourrait apporter 10 à 20 % de greffons supplémentaires (Muiesan et coll., 2005 ; Deshpande et Heaton, 2006).

Transplantation en « domino »

La neuropathie amyloïde familiale est une maladie génétique rare caractérisée par la synthèse (essentiellement hépatique) d'une protéine anormale, variante de la transtyréthine, ayant la propriété de se déposer dans les tissus. Cette protéine se dépose principalement dans le système nerveux périphérique avec comme conséquence une neuropathie. La neuropathie conduit à des troubles moteurs, sensitifs et végétatifs. Les troubles moteurs et végétatifs conduisent habituellement au décès avant l'âge de 50 ans. En dehors de la mutation du gène de la transtyréthine, le foie est fonctionnellement « normal ». Le seul traitement de cette affection est l'hépatectomie totale (dans le but d'arrêter la production de la protéine anormale) et la transplantation hépatique. Lorsque les malades atteints de neuropathie amyloïde reçoivent un greffon provenant d'un donneur en état de mort encéphalique, leur foie explanté peut être transplanté à un autre receveur. L'anomalie génétique est transmise par le greffon. Toutefois, les manifestations en rapport avec la neuropathie n'apparaissent pas avant au moins 10 à 20 ans. Dans la mesure du possible, on ne propose la transplantation « en domino » qu'à des receveurs âgés de plus de 60 ans ou à des receveurs pour lesquels l'espérance de vie après la transplantation est limitée. Plusieurs séries ont été publiées avec d'excellents résultats (Herlenius et coll., 2004 ; FAPWTR, 2007 ; Yamamoto et coll., 2007). Dans une série de 540 transplantations en domino, seuls 2 receveurs avaient développé des manifestations débutantes de neuropathie 7 et 8 ans après la transplantation, respectivement (FAPWTR, 2007). La neuropathie amyloïde est une maladie rare. La contribution de la transplantation en domino est donc limitée.

Quantification du risque lié au donneur et appariement entre le donneur et le receveur

En pratique, il n'existe pas de « bon » ou de « mauvais » greffon. Le risque lié à un greffon est un continuum. Plusieurs facteurs de risque peuvent être associés. Un score de risque des donneurs a été établi à partir de l'analyse des facteurs de risque du donneur associés au rejet de la greffe dans une très large série nord américaine. Ce score prend en compte plusieurs variables ayant une influence indépendante sur le risque de défaillance du greffon

(tableau 12.I) (Feng et coll., 2006). Chaque facteur est pondéré par son propre impact sur le risque de défaillance du greffon. Ce score est utile pour quantifier le risque lié à un greffon donné. Toutefois, il faut en souligner les limites. Certaines variables qui ont été établies à partir d'une base de données nord américaine sont difficilement applicables en Europe (donneur Africain-Américain *versus* Caucasiens ; échange régional *versus* échange national). Le score prend en compte la durée de l'ischémie froide qui ne peut pas toujours être évaluée au moment de la proposition de l'organe (elle dépend notamment de la durée de l'hépatectomie chez le receveur). Des variables telles que la stéatose ne sont pas prises en compte. Le score prédit la défaillance du greffon dont la définition est imprécise (il peut s'agir d'une défaillance précoce ou tardive, liée à la qualité du greffon lui-même ou à la récurrence de la maladie). Enfin, le score de risque du donneur ne permet pas de répondre à la question de l'appariement optimal entre le donneur et le receveur.

Tableau 12.I : Variables du donneur ayant un impact sur le risque de défaillance du greffon (d'après Feng et coll., 2006)

Variable concernant le donneur	Risque relatif	p
Âge (années)		
< 40	1,00	0,0002
40-49	1,17	< 0,0001
50-59	1,32	< 0,0001
60-69	1,53	< 0,0001
> 70	1,65	< 0,0001
Africain-Américain (<i>versus</i> Caucasiens)	1,19	< 0,0001
Taille du donneur (par classe de 10 cm)	1,07	< 0,0001
Cause du décès : accident vasculaire cérébral	1,16	< 0,0001
Cause du décès : autre ¹	1,20	0,018
Donneur à cœur arrêté	1,51	0,0006
Greffon partiel/ <i>split</i>	1,52	< 0,0001

¹ La cause du décès est autre qu'un traumatisme, un accident vasculaire cérébral ou une anoxie.

Score de risque du donneur = *Expected graft survival* = [(0,0154 si 40 ≤ âge < 50) + (0,274 si 50 ≤ âge < 60) + (0,424 si 60 ≤ âge < 70) + (0,501 si 70 ≤ âge) + (0,079 si CDD = anoxie) + (0,145 si CDD = AVC) + (0,184 si CDD = autre) + (0,176 si ethnies = Africain-Américain) + (0,126 si ethnies = autre) + (0,411 si donneur à cœur arrêté) + (0,422 si greffon partiel) + (0,066 ((170-taille)/10)) + (0,105 partage régional du greffon) + (0,244 partage national du greffon) + (0,010 × durée de l'ischémie froide)]

CDD : cause du décès ; AVC : accident vasculaire cérébral

Initialement, il était généralement accepté que les greffons optimaux devraient être attribués en priorité aux receveurs à haut risque. Le manque de donneurs et l'expérience des donneurs marginaux ont conduit à réviser cette politique. Il est en effet apparu que le bénéfice apporté par la

transplantation en termes de survie est plus élevé lorsque les greffons issus de donneurs marginaux sont attribués à des receveurs dont le score MELD (*Model for Endstage Liver Disease*) est élevé (supérieur à 20) (Schaubel et coll., 2008). De plus, le risque lié au donneur a un impact comparable chez les receveurs à faible risque et chez les receveurs à haut risque (Maluf et coll., 2006). En conséquence, il est désormais recommandé d'attribuer les donneurs marginaux à des receveurs pour lesquels le risque de décès en liste d'attente est élevé (score MELD supérieur à 20). Toutefois, il n'existe pas d'algorithme permettant d'optimiser l'attribution d'un donneur à un receveur spécifique avec comme objectif le bénéfice de survie le plus élevé.

Perspectives en transplantation hépatique

Ces perspectives sont à mettre en relation avec la création d'équipes spécialisées pour atteindre des seuils d'activité suffisants. Elles dépendent également du développement de projets de recherche pour mieux définir l'attribution optimale des greffons issus de donneurs marginaux.

Utilisation des greffons marginaux et approches alternatives

La majorité des transplantations est désormais réalisée à partir de donneurs marginaux et/ou de greffons marginaux. Les principales sources d'extension du pool des donneurs sont les donneurs âgés, les donneurs ayant un foie stéatosique, et les greffons partagés (*split*). Il est probable que la transplantation d'adultes à partir de donneurs vivants va se stabiliser à un niveau faible ou diminuer encore dans les pays occidentaux au cours des prochaines années. En effet, il n'existe pas de solution simple pour concilier la réduction du risque pour le donneur et l'amélioration des résultats. La ré-expansion de la transplantation par donneurs vivants supposerait des centres très spécialisés, un nombre de transplantations par donneurs vivants au dessus d'une masse critique (de l'ordre de 20 à 30 par an) et l'acquisition d'une expertise chirurgicale spécifique, incluant la micro-chirurgie. Un réinvestissement dans la transplantation de lobes gauches chez l'adulte serait souhaitable pour tenter d'améliorer les résultats. Il semble peu probable que toutes ces conditions soient réunies dans les quelques années à venir en France.

À l'inverse, le nombre de transplantations à partir de donneurs à cœur arrêté pourrait augmenter sensiblement au cours des années à venir. L'expansion de la transplantation à partir de donneurs à cœur arrêté dépend de conditions logistiques : création de réseaux de prise en charge, création d'équipes spécialisées, dotation en matériel de perfusion extracorporelle. Là encore, il est souhaitable de débiter avec des centres spécialisés pour atteindre un seuil d'activité suffisant.

Il existe actuellement une forte incitation au partage des greffons (*split*). Malgré tout, le foie partagé ne représente qu'une minorité des transplantations et il n'y a pas de tendance à l'expansion. Cette relative stagnation vient du fait que le partage ne se fait actuellement qu'entre une équipe pédiatrique (pour le greffon gauche) et une équipe adulte (pour le greffon droit). Il existe peu de sites en France où les équipes pédiatriques sont suffisamment proches d'une équipe adulte pour réaliser un partage. Les listes d'attente pédiatriques sont relativement faibles en nombre. Un recensement des greffons qui auraient pu être partagés et qui ne l'ont pas été pour des raisons logistiques est souhaitable. Une sensibilisation des équipes adultes éloignées des centres pédiatriques est également souhaitable.

En parallèle aux campagnes de sensibilisation au don d'organes dans la population générale, il est important de sensibiliser les responsables de l'attribution des greffons et les équipes de prélèvement aux donneurs marginaux. Les contre-indications aux prélèvements (en dehors de celles qui sont clairement identifiées par les textes législatifs) doivent être validées par des experts. La centralisation des compétences (regroupement de centres) est souhaitable pour garantir l'expertise technique. Cette expertise est indispensable dans certains domaines comme les transplantations par foie partagé et la transplantation par donneurs vivants (entre autres).

Recherche fondamentale, études cliniques et analyse de populations

Le fait que les résultats obtenus avec les donneurs stéatosiques (très fréquents) sont moins bons est un constat largement rapporté. Des programmes de recherche fondamentale destinés à mieux comprendre les mécanismes impliqués et à identifier des pistes pour mieux utiliser ces greffons (et peut-être étendre les limites) devraient être proposés. Ils devraient prendre en compte la question des solutions de conservation, l'objectif étant de développer des solutions de conservation spécifiques, mieux adaptées aux greffons stéatosiques. Il est peu probable que de tels projets soient promus par l'industrie. De larges études cliniques pour valider les solutions de préservation sont souhaitables. Toutefois, elles impliquent un nombre élevé de malades et une période d'observation prolongée, ce qui limite la faisabilité.

Des projets de recherche destinés à mieux comprendre les interactions entre l'âge du donneur et la récurrence de l'hépatite C sont également nécessaires. Ils pourraient éventuellement déboucher sur des interventions spécifiques. Il semble souhaitable d'impliquer plus fortement des unités de recherche en biologie cellulaire et en virologie.

L'immunologie est largement représentée dans les thèmes de recherche fondamentale en transplantation rénale. Il n'est pas certain qu'une implication similaire ait un intérêt déterminant en transplantation hépatique. Toutefois, il serait utile de mieux définir quelles avancées pourrait offrir, a priori, la

recherche fondamentale en immunologie dans le domaine des greffons hépatiques marginaux.

Il reste une multitude de situations rares ou ponctuelles telles que les donneurs ayant un antécédent de cancer, les donneurs ayant une infection ou la transplantation en domino à partir de donneurs ayant une neuropathie amyloïde familiale. Pour ces situations, l'évaluation des résultats à partir de bases de données aussi larges que possible est indispensable. L'analyse des données du registre UNOS aux États-Unis a permis de répondre à de nombreuses questions pratiques dans ce domaine. Le registre UNOS a également donné lieu à de nombreuses publications scientifiques dont certaines ont eu un impact déterminant en transplantation hépatique. On peut regretter que les données de l'Agence de la biomédecine n'aient été que peu exploitées. Les conditions d'exploitation de ces données devraient être discutées afin de favoriser les travaux scientifiques. Un score de risque des donneurs a été proposé sur la base de données nord américaine. Ce score est difficilement applicable tel quel en Europe. Il est souhaitable de créer un score de risque à partir des données européennes. La question de l'attribution optimale des donneurs marginaux à certaines catégories de receveurs reste ouverte. Si l'on dispose d'un score de risque des donneurs robuste et de bases de données suffisamment larges, on peut tenter de répondre à cette question par des techniques de modélisation statistique. Des propositions concrètes (algorithmes) concernant l'attribution optimale des donneurs marginaux pourraient être alors proposées.

En conclusion, la question spécifique des donneurs marginaux en transplantation hépatique est en lien direct avec des questions beaucoup plus générales concernant les maladies du foie et des voies biliaires : la stéatose, la régénération hépatocytaire, la microcirculation, l'ischémie biliaire, le vieillissement. La transplantation est un modèle unique pour apporter des avancées à ces questions générales, justifiant des études cliniques et fondamentales.

BIBLIOGRAPHIE

ABT PL, DESAI NM, CRAWFORD MD, FORMAN LM, MARKMANN JW, et coll. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors. *Ann Surg* 2004, **239** : 87-92

ADAM R, CAILLIEZ V, MAJNO P, KARAM V, MCMASTER P, et coll. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet* 2000, **356** : 621-627

BELZER FO, SOUTHARD JH. Organ preservation and transplantation. *Prog Clin Biol Res* 1986, **224** : 291-303

BELZER FO, D'ALESSANDRO AM, HOFFMANN RM, KNECHTLE SJ, REED A, et coll. The use of UW solution in clinical transplantation. A 4-year experience. *Ann Surg* 1992, **215** : 579-583. discussion 584-575

BEN MOSBAH I, ROSELLO-CATAFAU J, FRANCO-GOU R, ABDENNEBI HB, SAIDANE D, et coll. Preservation of steatotic livers in IGL-1 solution. *Liver Transpl* 2006, **12** : 1215-1223

BERENGUER M. What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation? *J Hepatol* 2005, **42** : 448-456

BERENGUER M, PRIETO M, SAN JUAN F, RAYON JM, MARTINEZ F, et coll. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002, **36** : 202-210

BERG CL, GILLESPIE BW, MERION RM, BROWN RS JR, ABECASSIS MM, et coll. Improvement in survival associated with adult-to-adult living donor liver transplantation. *Gastroenterology* 2007, **133** : 1806-1813

BUELL JF, ALLOWAY RR, STEVE WOODLE E. How can donors with a previous malignancy be evaluated? *J Hepatol* 2006, **45** : 503-507

BURDELSKI MM, ROGIERS X. What lessons have we learned in pediatric liver transplantation? *J Hepatol* 2005, **42** : 28-33

BURROUGHS AK, SABIN CA, ROLLES K, DELVART V, KARAM V, et coll. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet* 2006, **367** : 225-232

CAMERON AM, GHOBRIAL RM, YERSIZ H, FARMER DG, LIPSHUTZ GS, et coll. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg* 2006, **243** : 748-753. discussion 753-755

CANELO R, BRAUN F, SATTLER B, KLINGE B, LORF T, et coll. Is a fatty liver dangerous for transplantation? *Transplant Proc* 1999, **31** : 414-415

CAVALLARI A, CILLO U, NARDO B, FILIPPONI F, GRINGERI E, et coll. A multicenter pilot prospective study comparing Celsior and University of Wisconsin preserving solutions for use in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003, **9** : 814-821

CERUTTI E, STRATTA C, ROMAGNOLI R, SERRA R, LEPORE M, et coll. Bacterial- and fungal-positive cultures in organ donors: clinical impact in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006, **12** : 1253-1259

CHAN SC, FAN ST, LO CM, LIU CL, WONG J. Toward current standards of donor right hepatectomy for adult-to-adult live donor liver transplantation through the experience of 200 cases. *Ann Surg* 2007, **245** : 110-117

D'ALESSANDRO AM, KALAYOGLU M, SOLLINGER HW, HOFFMANN RM, REED A, et coll. The predictive value of donor liver biopsies on the development of primary non-function after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1991, **23** : 1536-1537

D'AMICO G, GARCIA-TSAO G, PAGLIARO L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006, **44** : 217-231

DESHPANDE R, HEATON N. Can non-heart-beating donors replace cadaveric heart-beating liver donors? *J Hepatol* 2006, **45** : 499-503

DICKSON RC, EVERHART JE, LAKE JR, WEI Y, SEABERG EC, et coll. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Gastroenterology* 1997, **113** : 1668-1674

DONDERO F, FARGES O, BELGHITI J, FRANCOZ C, SOMMACALE D, et coll. A prospective analysis of living-liver donation shows a high rate of adverse events. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006, **13** : 117-122

DURAND F, VALLA D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008, **28** : 110-122

ELTR. 2007, <http://www.eltr.org>.

FAPWTR. Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry, 2007 <http://www.fapwtr.org>

FENG L, ZHAO N, YAO X, SUN X, DU L, et coll. Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution vs. University of Wisconsin solution for liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2007, **13** : 1125-1136

FENG S, GOODRICH NP, BRAGG-GRESHAM JL, DYKSTRA DM, PUNCH JD, et coll. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006, **6** : 783-790

FISHBEIN TM, FIEL MI, EMRE S, CUBUKCU O, GUY SR, et coll. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation* 1997, **64** : 248-251

FRANKEL WL, TRANOVICH JG, SALTER L, BUMGARDNER G, BAKER P. The optimal number of donor biopsy sites to evaluate liver histology for transplantation. *Liver Transpl* 2002, **8** : 1044-1050

FREEMAN RB, GIATRAS I, FALAGAS ME, SUPRAN S, O'CONNOR K, et coll. Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation* 1999, **68** : 1107-1111

FREEMAN RB JR, STEFFICK DE, GUIDINGER MK, FARMER DG, BERG CL, MERION RM. Liver and intestine transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant* 2008, **8** : 958-976

HERLENIUS G, WILCZEK HE, LARSSON M, ERICZON BG. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 2004, **77** : 64-71

HOWDEN BO, JABLONSKI P. Liver preservation: a comparison of celsior to colloid-free University of Wisconsin solution. *Transplantation* 2000, **70** : 1140-1142

HUMAR A, RAMCHARAN T, SIELAFF TD, KANDASWAMY R, GRUENNER RW, et coll. Split liver transplantation for two adult recipients: an initial experience. *Am J Transplant* 2001, **1** : 366-372

HWANG S, LEE SG, LEE YJ, SUNG KB, PARK KM, et coll. Lessons learned from 1,000 living donor liver transplantations in a single center: how to make living donations safe. *Liver Transpl* 2006, **12** : 920-927

IMBER CJ, ST PETER SD, LOPEZ I, GUIVER L, FRIEND PJ. Current practice regarding the use of fatty livers: a trans-Atlantic survey. *Liver Transpl* 2002, **8** : 545-549

JIMENEZ ROMERO C, MORENO GONZALEZ E, COLINA RUIZ F, PALMA CARAZO F, LOINAZ SEGUROLA C, et coll. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation* 1999, **68** : 572-575

KAUFFMAN HM, MCBRIDE MA, DELMONICO FL. First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry: donors with a history of cancer. *Transplantation* 2000, **70** : 1747-1751

KAUFFMAN HM, MCBRIDE MA, CHERIKH WS, SPAIN PC, DELMONICO FL. Transplant tumor registry: donors with central nervous system tumors1. *Transplantation* 2002, **73** : 579-582

KAWASAKI S. Left lobe living donor liver transplantation: technical considerations. *Transplant Proc* 2003, **35** : 952

LIU CL, FAN ST, LO CM, WEI WI, CHAN SC, et coll. Operative outcomes of adult-to-adult right lobe live donor liver transplantation: a comparative study with cadaveric whole-graft liver transplantation in a single center. *Ann Surg* 2006, **243** : 404-410

LOPEZ-NAVIDAD A, DOMINGO P, CABALLERO F, GONZALEZ C, SANTIAGO C. Successful transplantation of organs retrieved from donors with bacterial meningitis. *Transplantation* 1997, **64** : 365-368

LUMBRERAS C, SANZ F, GONZALEZ A, PEREZ G, RAMOS MJ, et coll. Clinical significance of donor-unrecognized bacteremia in the outcome of solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001, **33** : 722-726

LUTZ-DETTINGER N, DE JAEGER A, KERREMANS I. Care of the potential pediatric organ donor. *Pediatr Clin North Am* 2001, **48** : 715-749

MALUF DG, EDWARDS EB, KAUFFMAN HM. Utilization of extended donor criteria liver allograft: Is the elevated risk of failure independent of the model for end-stage liver disease score of the recipient? *Transplantation* 2006, **82** : 1653-1657

MCCORMACK L, PETROWSKY H, JOCHUM W, MULLHAUPT B, WEBER M, CLAVIEN PA. Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study. *Ann Surg* 2007, **246** : 940-946. discussion 946-948

MUIESAN P, GIRLANDA R, JASSEM W, MELENDEZ HV, O'GRADY J, et coll. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heartbeating donors: a viable source of grafts. *Ann Surg* 2005, **242** : 732-738

MUTIMER DJ, GUNSON B, CHEN J, BERENQUER J, NEUHAUS P, et coll. Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus. *Transplantation* 2006, **81** : 7-14

NARDO B, MASETTI M, URBANI L, CARACENI P, MONTALTI R, et coll. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant* 2004, **4** : 1139-1147

- NEUBERGER J. Developments in liver transplantation. *Gut* 2004, **53** : 759-768
- NOUJAIM HM, GUNSON B, MAYER DA, MIRZA DF, BUCKELS JA, et coll. Worth continuing doing ex situ liver graft splitting? A single-center analysis. *Am J Transplant* 2003, **3** : 318-323
- OLTHOFF KM, MERION RM, GHOBRIAL RM, ABECASSIS MM, FAIR JH, et coll. Outcomes of 385 adult-to-adult living donor liver transplant recipients: a report from the A2ALL Consortium. *Ann Surg* 2005, **242** : 314-323. discussion 323-315
- PIRATVISUTH T, TREDGER JM, HAYLLAR KA, WILLIAMS R. Contribution of true cold and rewarming ischemia times to factors determining outcome after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1995, **1** : 296-301
- PLOEG RJ, D'ALESSANDRO AM, KNECHTLE SJ, STEGALL MD, PIRSCH JD, et coll. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation-a multivariate analysis. *Transplantation* 1993, **55** : 807-813
- POMPOSELLI JJ, VERBESEY J, SIMPSON MA, LEWIS WD, GORDON FD, et coll. Improved survival after live donor adult liver transplantation (LDALT) using right lobe grafts: program experience and lessons learned. *Am J Transplant* 2006, **6** : 589-598
- RENZ JF, EMOND JC, YERSIZ H, ASCHER NL, BUSUTTIL RW. Split-liver transplantation in the United States: outcomes of a national survey. *Ann Surg* 2004, **239** : 172-181
- ROSENDALE JD, KAUFFMAN HM, MCBRIDE MA, CHABALEWSKI FL, ZAROFF JG, et coll. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. *Transplantation* 2003, **75** : 1336-1341
- SALIM A, VASSILIU P, VELMAHOS GC, SAVA J, MURRAY JA, et coll. The role of thyroid hormone administration in potential organ donors. *Arch Surg* 2001, **136** : 1377-1380
- SCHAUBEL DE, SIMA CS, GOODRICH NP, FENG S, MERION RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant* 2008, **8** : 419-425
- SELZNER M, CLAVIEN PA. Fatty liver in liver transplantation and surgery. *Semin Liver Dis* 2001, **21** : 105-113
- SOEJIMA Y, TAKETOMI A, IKEGAMI T, YOSHIKUNI T, UCHIYAMA H, et coll. Living donor liver transplantation using dual grafts from two donors: a feasible option to overcome small-for-size graft problems? *Am J Transplant* 2008, **8** : 887-892
- SOMMACALE D, FARGES O, ETTORRE GM, LEBIGOT P, SAUVANET A, et coll. In situ split liver transplantation for two adult recipients. *Transplantation* 2000, **69** : 1005-1007
- TOME S, WELLS JT, SAID A, LUCEY MR. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. *J Hepatol* 2008, **48** : 567-577
- TROTTER JF, WACHS M, EVERSON GT, KAM I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 2002, **346** : 1074-1082
- UNOS. 2007, <http://www.unos.org>.

URENA MA, RUIZ-DELGADO FC, GONZALEZ EM, SEGUROLA CL, ROMERO CJ, et coll. Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program. *Transplant Proc* 1998, **30** : 3288-3291

VARGAS HE, LASKUS T, WANG LF, LEE R, RADKOWSKI M, et coll. Outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected patients who received hepatitis C virus-infected grafts. *Gastroenterology* 1999, **117** : 149-153

VELIDEDEOGLU E, DESAI NM, CAMPOS L, OLTHOFF KM, SHAKED A, et coll. The outcome of liver grafts procured from hepatitis C-positive donors. *Transplantation* 2002, **73** : 582-587

VERRAN D, KUSYK T, PAINTER D, FISHER J, KOOREY D, et coll. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003, **9** : 500-505

WALI M, HARRISON RF, GOW PJ, MUTIMER D. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002, **51** : 248-252

WILHELM MJ, PRATSCHKE J, LASKOWSKI IA, PAZ DM, TILNEY NL. Brain death and its impact on the donor heart-lessons from animal models. *J Heart Lung Transplant* 2000, **19** : 414-418

WILMS C, WALTER J, KAPTEIN M, MUELLER L, LENK C, et coll. Long-term outcome of split liver transplantation using right extended grafts in adulthood: a matched pair analysis. *Ann Surg* 2006, **244** : 865-872. discussion 872-863

YAMAMOTO S, WILCZEK HE, NOWAK G, LARSSON M, OKSANEN A, et coll. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant* 2007, **7** : 2597-2604

YERSIZ H, SHAKED A, OLTHOFF K, IMAGAWA D, SHACKLETON C, et coll. Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. *Transplantation* 1995, **60** : 790-794

ZAMBONI F, FRANCHELLO A, DAVID E, ROCCA G, RICCHIUTI A, et coll. Effect of macrovesicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant* 2001, **15** : 53-57