



# Nouvelles indications de transplantation hépatique

**Dr Fabien ROBIN**

MCU-PH

Chirurgie Hépatobiliaire et Digestive

CHU de RENNES

# Contexte et enjeux actuels en transplantation hépatique

- **Transplantation hépatique**

- Intervention efficace et validée
- Traitement de référence des maladies hépatiques terminales

- **Utilité individuelle vs. utilité collective :**

- Bénéfice clair pour chaque patient sélectionné
- Mais disponibilité limitée des greffons

# Contexte et enjeux actuels en transplantation hépatique

- **Conséquence directe : obligation de résultat**

- Survie attendue supérieure à 50 % à 5 ans
- Nécessité d'éviter les transplantations jugées « futilles »

- **Cadre éthique essentiel en transplantation :**

- Équité
- Égalité
- Transparence



# La pénurie en chiffres

# 1 856

**nouveaux candidats inscrits**

en liste d'attente en 2024 · + 11,7 % en 3 ans

# 1 439

**greffes hépatiques réalisées**

record historique en 2024 (21,2 pmh) · + 7,2 % en 1 an

# 316

**patients sortis de liste sans greffe**

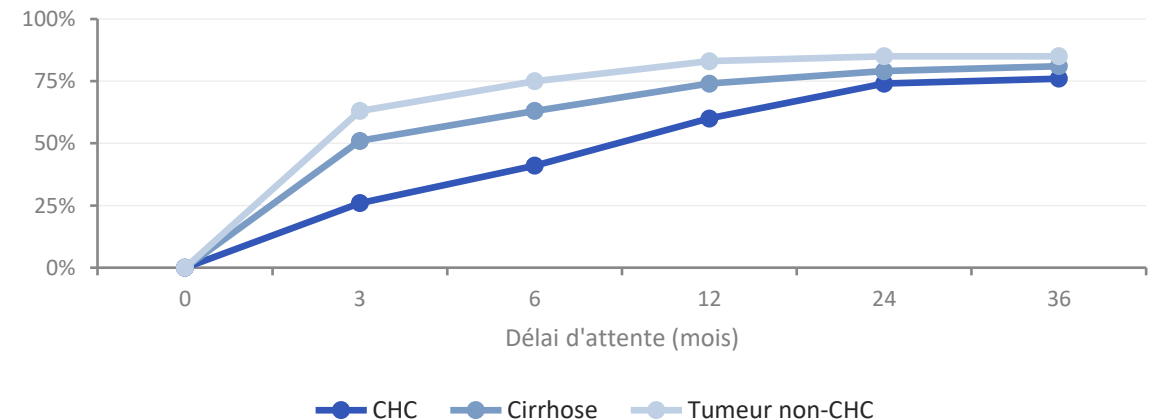
202 décès + 114 aggravations · ~ 22 % des greffes

## Indicateurs de pénurie

# 2,4

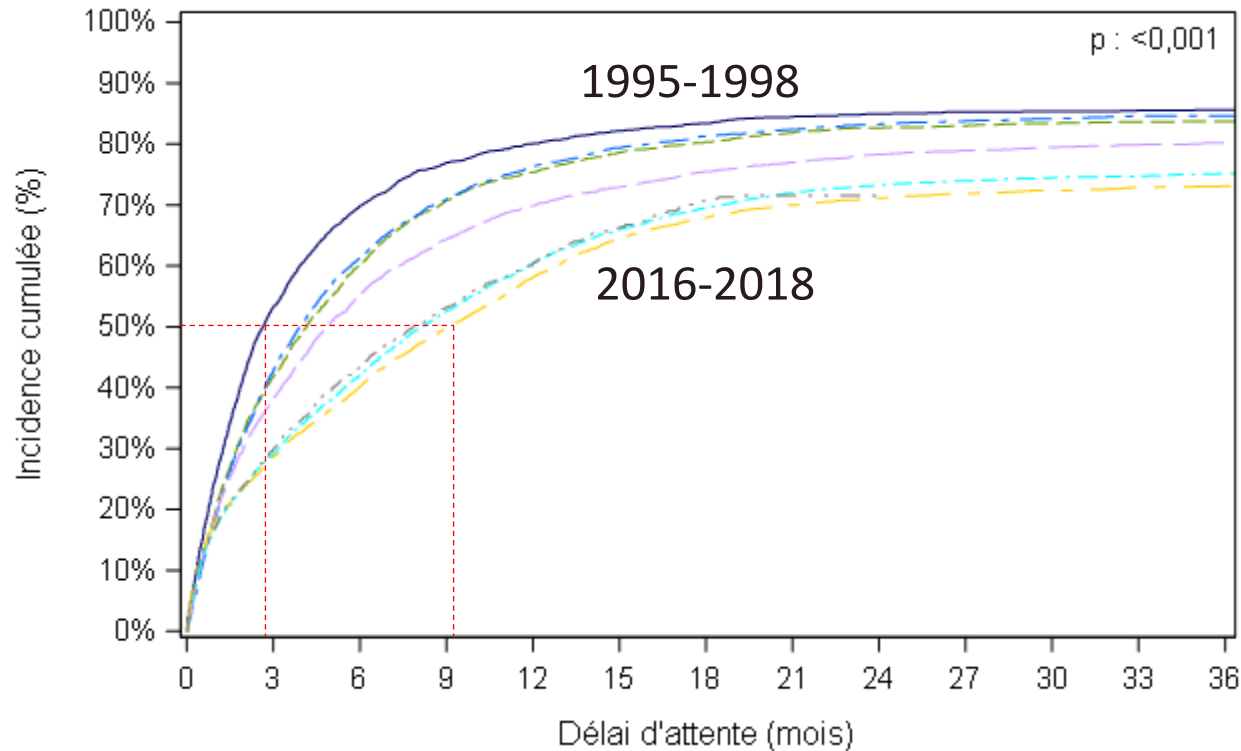
**nouveau candidat** pour 1 greffon disponible  
*stable depuis 2022*

## Accès à la greffe selon l'indication

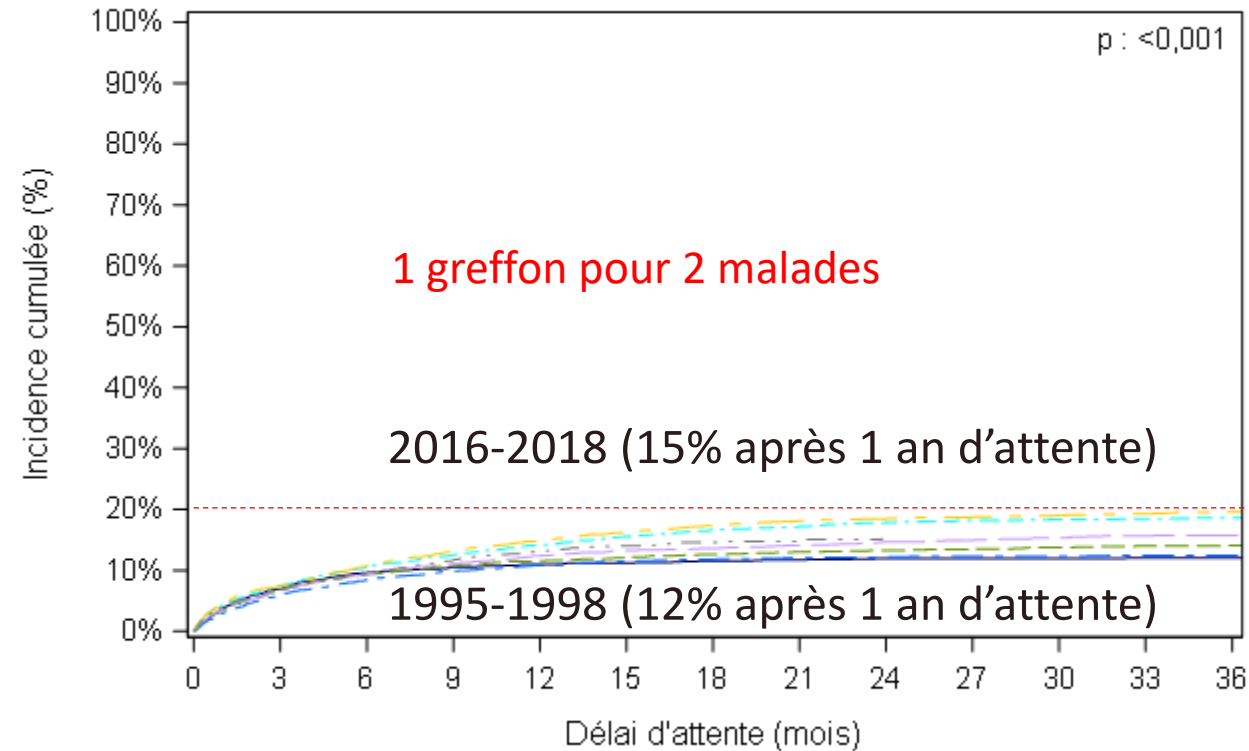


# La pénurie en chiffres

## Clairance de la liste nationale d'attente des candidats à une greffe de foie



## Incidence cumulée des décès en attente d'un greffon



# Nouvelles indications en TH

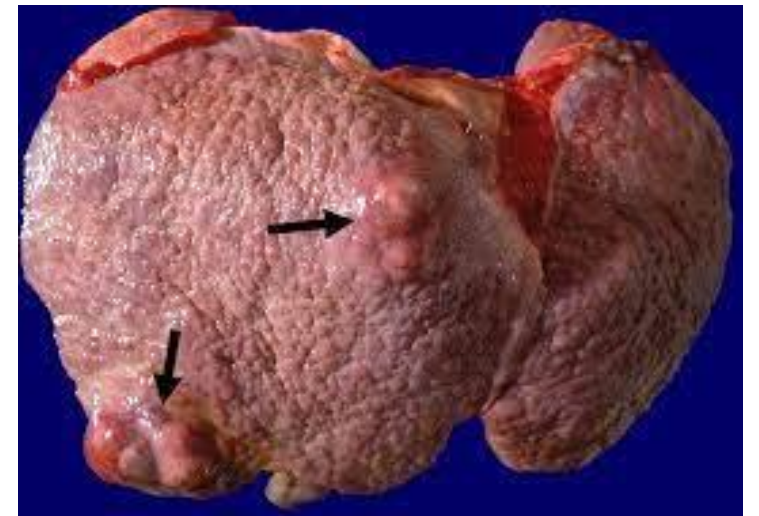
- Carcinome hépatocellulaire
- Cholangiocarcinome
- Métastases hépatiques de cancer colorectal

# Nouvelles indications en TH

- Carcinome hépatocellulaire
- Cholangiocarcinome
- Métastases hépatiques de cancer colorectal

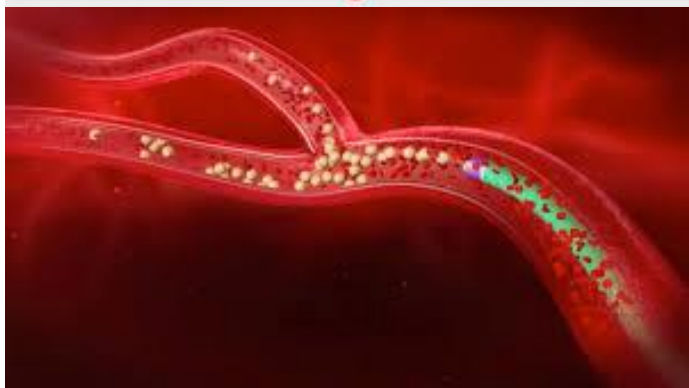
# Les évolutions dans l'indication « CHC »

- Initialement les seuls candidats étaient les CHC précoces
- Critères de Milan assez restrictifs, une fois dépassés.. C'était perdu.
- => Le petit CHC multiple

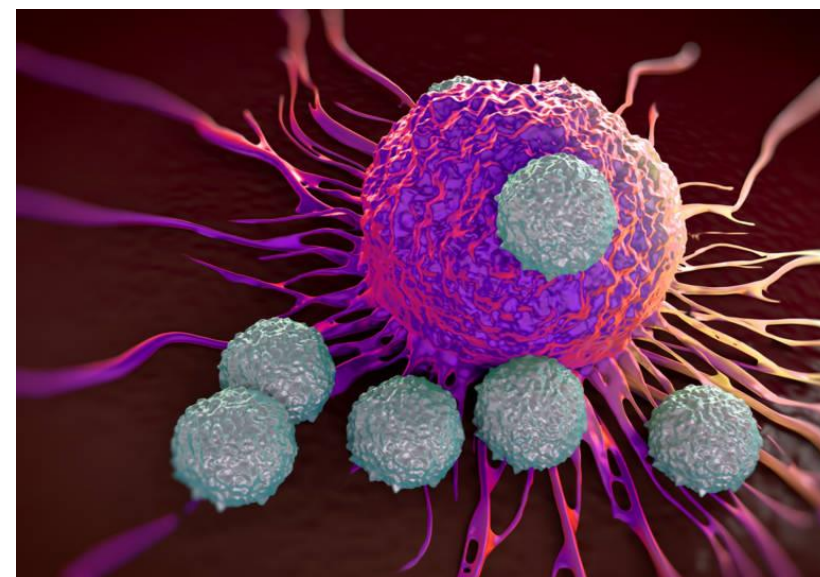


# Les évolutions dans l'indication « CHC »

- EVOLUTION TRES IMPORTANTE DES TRAITEMENTS DU CHC



RADIOEMBOLISATION  
RADIOTHERAPIE  
ANTIANGIOGENIQUE  
CHIMIOEMBOLISATION  
RADIOFREQUENCE  
IMMUNOTHERAPIE



# Les évolutions dans l'indication « CHC »

## **3 catégories :**

- LE CHC précoce : *tumeur unique*
- Le CHC intermédiaire : *2-3 nodules*
- Le CHC avancé : *critères dépassés*


# Les évolutions dans l'indication « CHC »

- LE CHC précoce
  - Tumeur unique
  - Réséquée ou traité par TA
  - Récidive à plus de 6 mois
- 650 PTS A 6 MOIS

## - La composante Récidive CHC TNM≥2 (CHTNM2RC)

→ est activée :

- ✓ si au moins une des maladies initiales est «Carcinome hépatocellulaire» (voir Annexe 1)
- ✓ et que dans le pavé **❖Tumeur - état initial** :
  - ✓ il y a une **tumeur unique ≥ 2 cm**
  - ✓ et que la tumeur a été traitée **exclusivement** par radiofréquence et/ou résection
  - ✓ et que la tumeur n'est plus active après ce traitement
  - ✓ et que le score Alpha-fœtoprotéine (AFP) ≤ 2
- ✓ et que dans le pavé **❖Tumeur - état à l'inscription** :
  - ✓ l'item **Récidive de la tumeur** = Oui
  - ✓ et que la date de la récurrence ≥ 6 mois par rapport à la date du dernier traitement curatif
  - ✓ et que le score Alpha-fœtoprotéine (AFP) ≤ 2
- ✓ et que :
  - dans le pavé **❖Tumeur - état initial** la taille de la tumeur est ≥ 2 cm,
  - ou**
  - dans le pavé **❖Tumeur d'un Suivi avant greffe** la taille et/ou le nombre de tumeurs est ≥ 2
- ✓ et qu'aucune maladies initiales n'est « Replantation élective»
- ✓ et que le nombre de greffes antérieures de foie = 0
- ✓ et qu'aucune composante expert n'a été accordée.

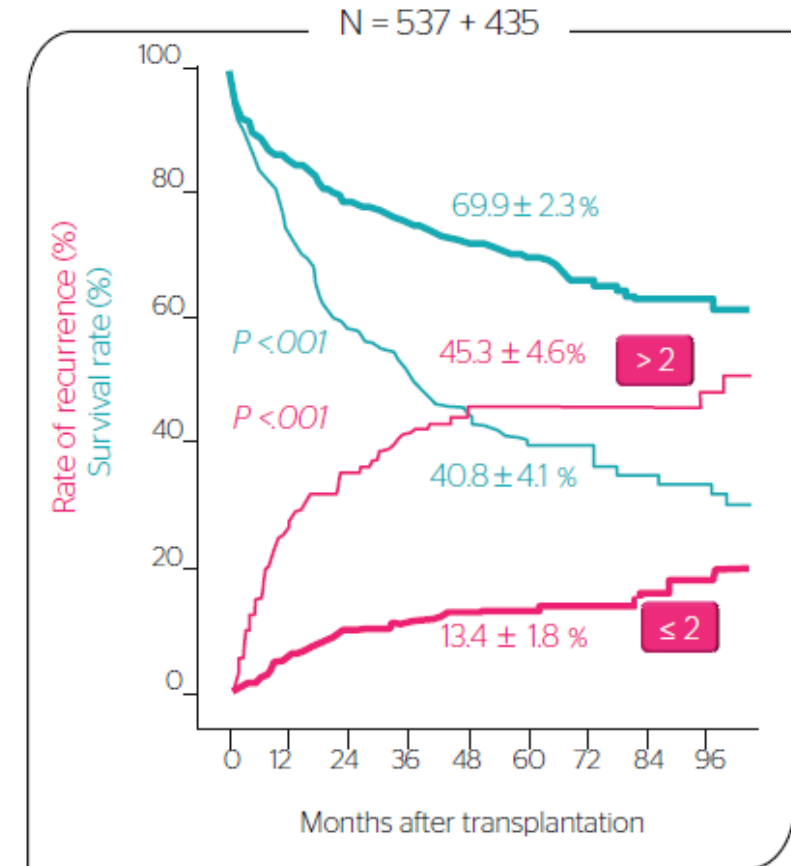
 **Pour les patients dont l'état initial est une tumeur unique < 2 cm, si la récurrence a entraîné un nombre de tumeurs > 1 ou que la taille est ≥ 2 cm, pour bénéficier de la composante récurrence, il faut renseigner un Suivi avant greffe dès le lendemain de l'inscription.**

# Les évolutions dans l'indication « CHC »

- Le CHC intermédiaire
- Score AFP
- Score DYNAMIQUE+++

	Score
Diamètre max (cm)	
≤ 3	0
3-6	1
> 6	4
Nombre de nodules	
1-3	0
≥ 4	2
AFP (µg/l)	
≤ 100	0
100-1000	2
> 1000	3
Score AFP	= Σ Scores variables

→ Risque de récurrence  
 Score : ≤ 2 = faible  
 > 2 = élevé



# CHC avancé : Tout faire pour ramener le score AFP $\leq 2$

TACE

Chimio-embolisation

*Standard historique*

TARE

Radio-embolisation Y90

*Moins de séances, plus de RC*

RFA

Radiofréquence

*Petites lésions*

IO

Immunothérapie

*L'arrivée moderne*

## Étude VITALITY — la preuve du concept

*n = 117, multicentrique US — patients au-delà de Milan, downstagés par IO + locorégional*

76 %

de downstagings réussis

*médiane 5,6 mois*

43

patients transplantés

*soit 37 % de la cohorte ITT*

85 %

survie post-greffe à 3 ans

*ITT 3 ans : 71 %*

# Immunothérapie avant greffe : le piège

*Activation persistante des lymphocytes T → rejet allogénique précoce*

# 26 %

de rejet aigu post-greffe

Caractéristiques du rejet post-IO

- 1 Survenue précoce** — médiane **7-10 jours** post-TH  
*vs 2-4 semaines pour le rejet classique*
- 2 × 9 si effet indésirable immunologique pré-TH**  
*OR 9,17 — Fang et al. Gut 2026*
- 3 Risque temps-dépendant** — chaque semaine de washout = - **8 %** de risque  
*Washout < 30 j : > 70 % de rejet — un décès rapporté à 13 j (LITCHI 2026)*

**Washout ≥ 90 jours** → *risque équivalent aux non-exposés*

AASLD 2023 : ≥ 90 j • Méta-analyse Rezaee-Zavareh 2025 : 94 j (rejet ≤ 20 %) • AIF 2026 : washout recommandé

# Les évolutions dans l'indication « CHC »

## 3 catégories :

- LE CHC précoce : *tumeur unique*

RESECTION / TA puis TH à la récurrence

- Le CHC intermédiaire : *2-3 nodules*

Score AFP

- Le CHC avancé : *critères dépassés*

Downstaging dont immuno

# Nouvelles indications en TH

- Carcinome hépatocellulaire
- **Cholangiocarcinome**
- Métastases hépatiques de cancer colorectal

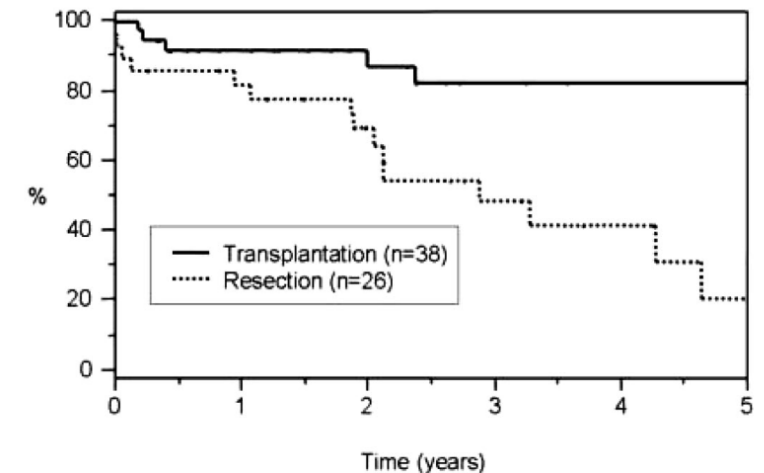
# Transplantation des cholangiocarcinomes

- Pas d'indication standard pour iCCA
- Résultats historiques très mauvais
- Exception : indications ultra-sélectionnées
- Perspectives

# pCCA & transplantation (Protocole Mayo)

- Indication

- **pCCA non résécable** (localisation ou maladie hépatique, ex : CSP)
- **Taille  $\leq 3$  cm** (diamètre radial)
- **Pas de métastases** hépatiques ou extra-hépatiques
- **Pas d'atteinte ganglionnaire** (régionale ou distante)



# pCCA & transplantation (Protocole Mayo)

- Pourquoi pas pour les résécables?
- TRANSPHIL TRIAL (APHP)
- 40 patients (1:1)
- 11/20 Drop out pendant l'attente de la TH...



# iCCA & transplantation

- TH pour iCCA : survie médiocre 30% à 3 ans.
- Le cholangiocarcinome intra hépatique (iCCA) n'est pas une indication « classique » de transplantation hépatique (TH)

Goldstein RM et al. Am J Surg 1993  
Pichlmayer R et al. World J Surg 1995  
Becker NS et al. J Gastrointest Surg 2008  
Mazzaferro et al. J Hepatol 2020

# Cholangiocarcinome intra-hépatique : l'émergence

**Table 2. Outcomes of liver transplantation for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: literature review.**

Study	Year	Study design	n	Overall survival (%)			DFS (%) 5-year	Neoadjuvant treatment	Adjuvant treatment	Comments
				1-year	3-year	5-year				
Sotiropoulos <i>et al.</i> <sup>95</sup>	2008	Retrospective	10	70	50	33	-	none	none	-
Vallin <i>et al.</i> <sup>96</sup>	2013	Retrospective Multicentre	10	80	60	24	-	none	none	-
Sapisochin <i>et al.</i> <sup>97</sup>	2014	Retrospective Multicentre	27	78	66	51	36	none	none	-
Facciuto <i>et al.</i> <sup>98</sup>	2015	Retrospective	7 iCCA 9 iCCA+HCC 16 iCCA-HCC	71	-	57	44	none	none	-
Vilchez <i>et al.</i> <sup>99</sup>	2016	Retrospective Multicentre	440	79	58	47	-	none	none	-
Sapisochin <i>et al.</i> <sup>100</sup>	2016	Retrospective Multicentre	15 single ≤2 cm 33 multiple or >2 cm	93 79	84 50	65 45	82 39	none	none	-
O'Grady <i>et al.</i> <sup>101</sup>	1988	Retrospective	13 iCCA	38	10	10	no	none	none	-
Yokoyama <i>et al.</i> <sup>102</sup>	1990	Retrospective	2	50	0	-	-	none	none	-
Meyer <i>et al.</i> <sup>103</sup>	2000	Retrospective Multicentre	207	72	48	23	-	none	~10% of patients	84% DFS at 25 months.
Shimoda <i>et al.</i> <sup>104</sup>	2001	Retrospective	16	62	39	-	35%	none	none	8 patients with iCCA-HCC.
Robles <i>et al.</i> <sup>105</sup>	2004	Retrospective Multicentre	23	77	65	42	-	none	none	2-year DFS 35%
Ghali <i>et al.</i> <sup>106</sup>	2005	Retrospective Multicentre	10	-	30	-	-	none	none	1 patient with iCCA-HCC
Hong <i>et al.</i> <sup>107</sup>	2011	Retrospective LR vs. LT	LT: 25 LR: 12	-	38	32	33	9 LT no LR	16 LT and 5 LR	-
Lunsford <i>et al.</i> <sup>71</sup>	2018	Prospective single-arm	12 enrolled 6 underwent LT	100	83.3	83.3	50	Chemotherapy + 6-month mandatory SD	none	-

DFS, disease-free survival; HCC, hepatocellular carcinoma; iCCA, intrahepatic cholangiocarcinoma; iCCA-HCC, mixed hepatocellular cholangiocarcinoma; LR, liver resection; LT, liver transplantation; SD, stable disease.

# Cholangiocarcinome intra-hépatique : l'émergence

*Renaissance d'une indication longtemps interdite — sélection drastique*

## iCCA précoce sur cirrhose

Tumeur  $\leq 2$  cm sur foie cirrhotique

Souvent diagnostic **histologique post-greffe** (suspecté CHC en pré-op)

*Sapisochin et al. Gastroenterology 2016*

Survie 5 ans : **65 %**

## iCCA localement avancé sur foie sain

Tumeur non résécable, **pas de cirrhose**

Chimio néoadjuvante **cis-gem  $\pm$  durva**  $\geq 6$  mois  
*Stabilité radiologique exigée*

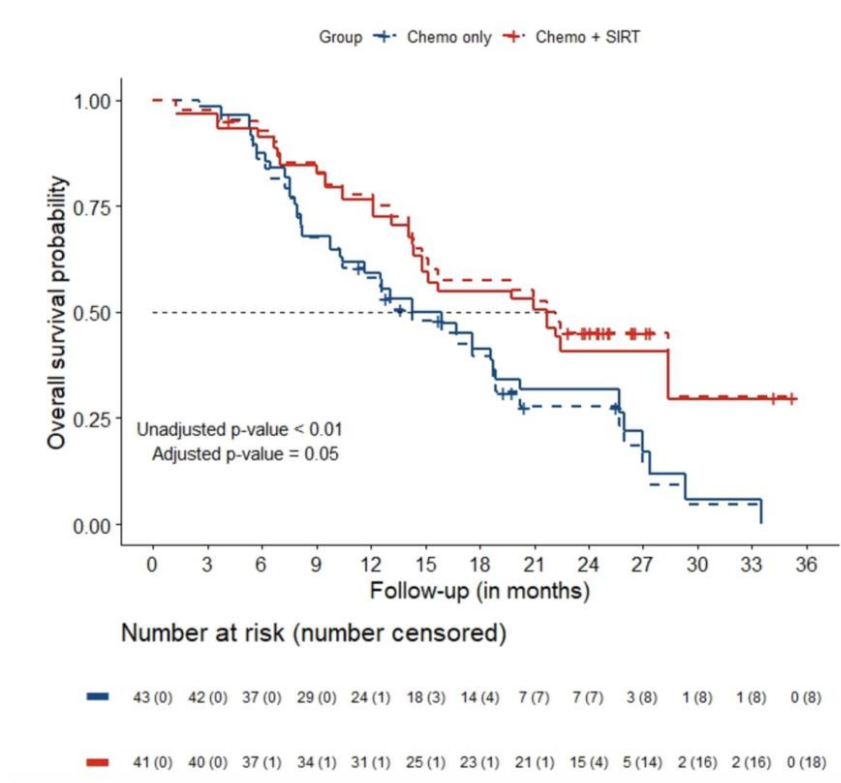
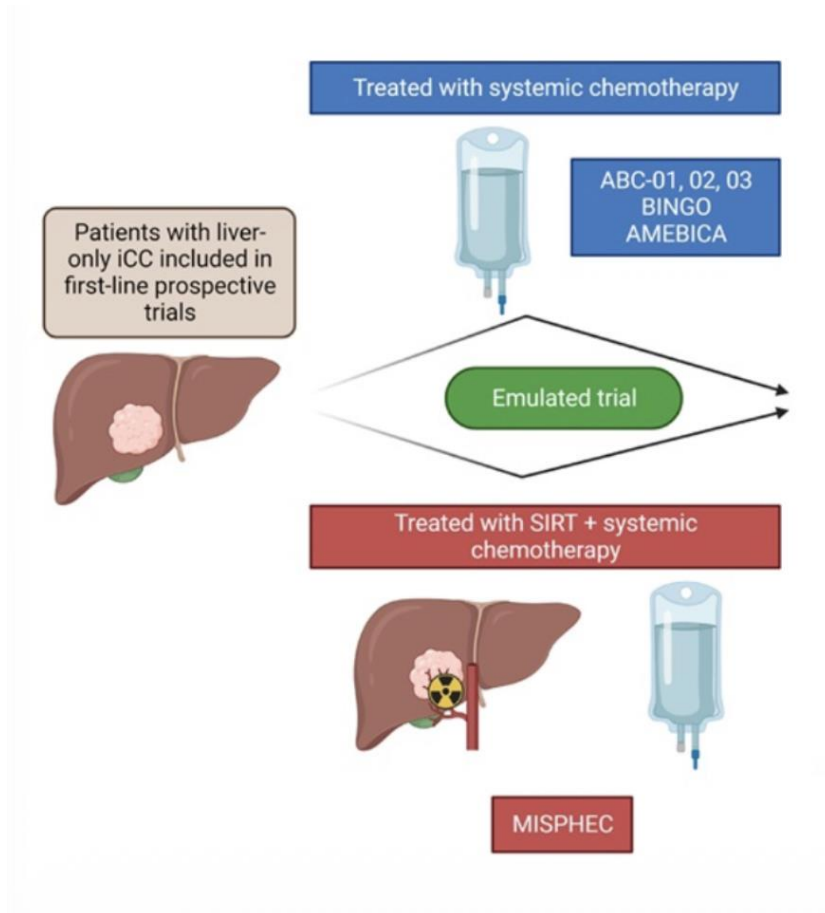
*Lunsford et al. Lancet Gastro Hepatol 2018*

Survie 5 ans : **83,6 %**

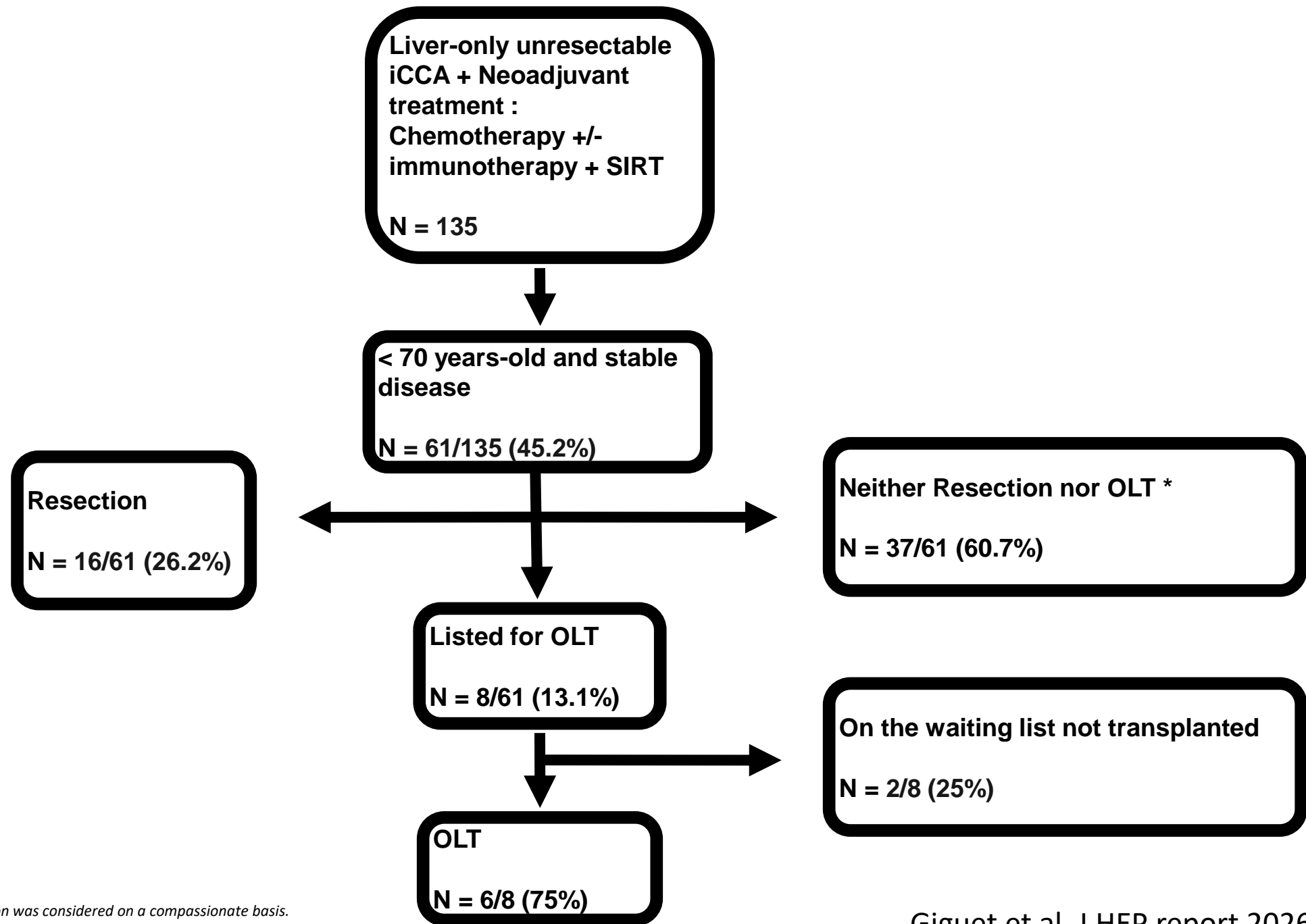
Cas par cas en RCP

**Pas d'allocation systématique** Discussion centre expert obligatoire

# iCCA & transplantation

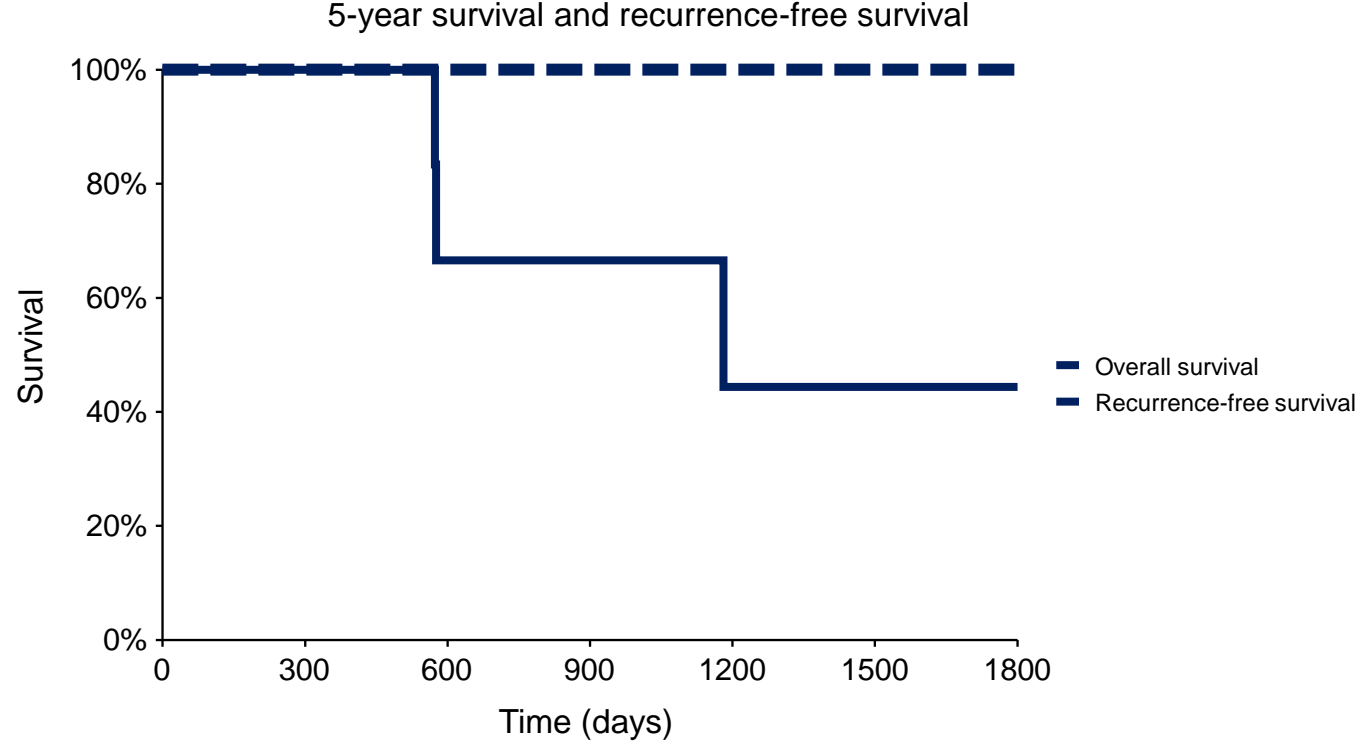


**21.7 vs 15.9 mois**  
**HR 0.59 [0.34-0.00]**  
**p = 0.049**



**Figure 1. Flow chart**

*\* Between 2010 and 2018, liver transplantation was considered on a compassionate basis. Since 2018 screening has been systematically performed during multidisciplinary team meetings.*



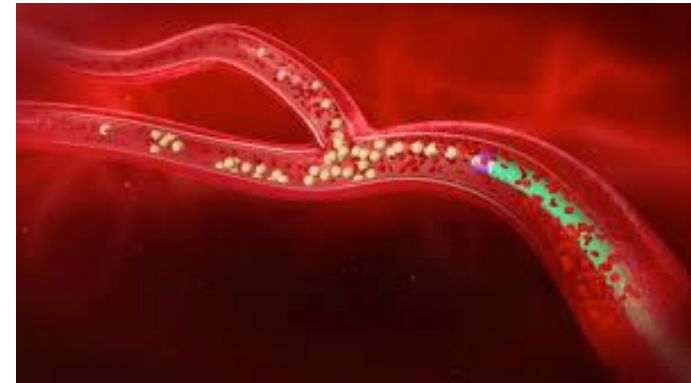
Number At Risk		0	300	600	900	1200	1500	1800
Overall survival		6	5	5	4	4	4	4
Recurrence-free survival		6	6	4	3	2	2	2

**Figure 2. 5-year survival an recurrence-free survival.**

# Un essai français : RIS-TH

## *iCCA localement avancé non résecable*

- **Étude de phase 2, promoteur AP-HP : M. Bouattour — Hôpital Beaujon**
- Induction par radiothérapie interne sélective (Y90) + chimiothérapie
- Puis transplantation hépatique si bonne réponse tumorale
- **Population : 36 patients**
- iCCA prouvé, uni ou paucinodulaire ( $\leq 5$  lésions), tumeur  $> 2$  cm
- 18-65 ans, non résecable R0, sans atteinte extra-hépatique ni ganglionnaire
- Objectif : démontrer des résultats comparables aux autres indications de greffe



# Nouvelles indications en TH

- Carcinome hépatocellulaire
- Cholangiocarcinome
- Métastases hépatiques de cancer colorectal

# Nouvelles indications en TH

- Carcinome hépatocellulaire
- **Cholangiocarcinome**
- Métastases hépatiques de cancer colorectal



# Approche onco-chirurgicale

- La chirurgie R0 est le premier objectif thérapeutique chez les patients porteur de MHCCR isolées
- La résecabilité technique : Role central dans stratégie thérapeutique

# TANDEM

## ONCOLOGUE

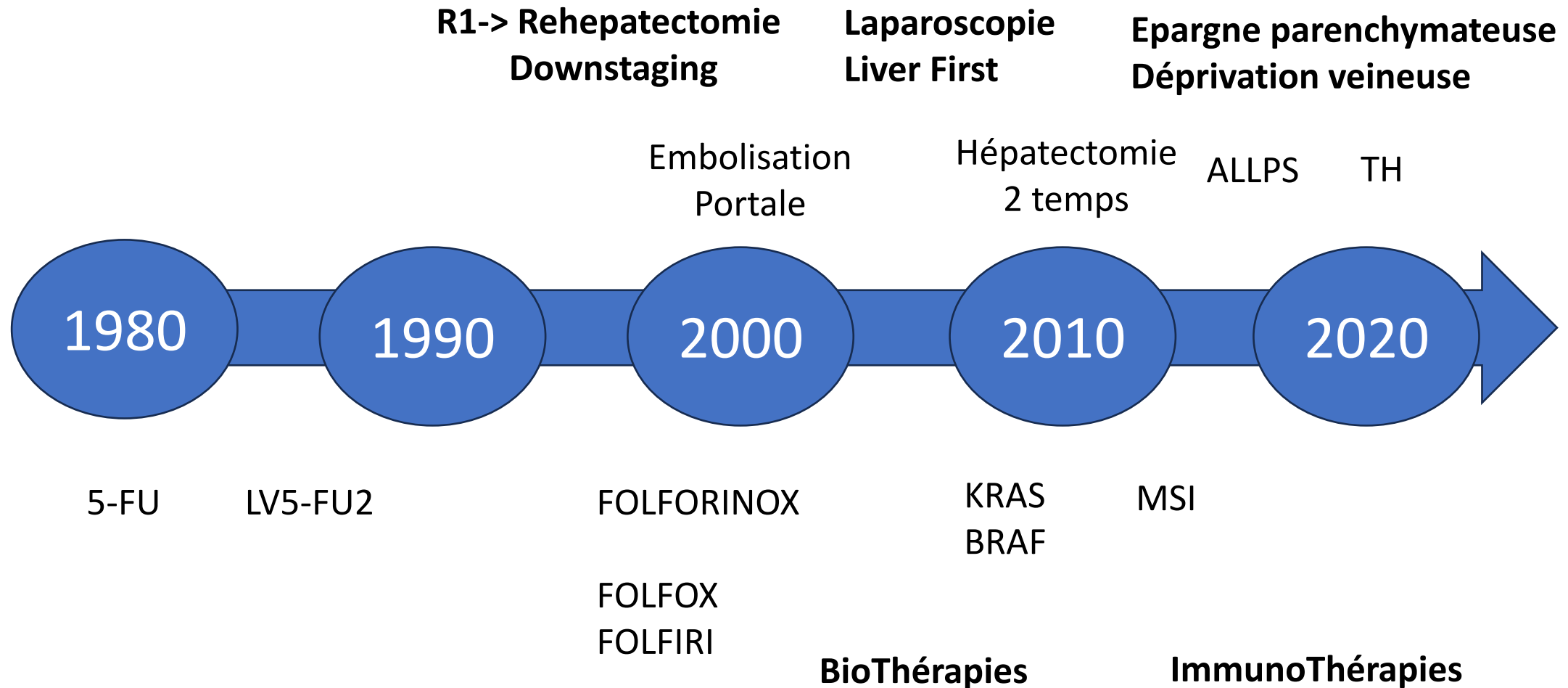
Jamais de réponse  
complète  
Resistance  
Effets secondaire

## CHIRURGIEN

Action purement macro  
Morbidité

## HEPATOLOGUE

# Evolution des options et de leur efficacité



# Classification de la résecabilité

- CLASSE I
- Facilement résecable
- $< \text{ou} = 4$  segments
- HG ou moins
- $>40\%$  FFR

**Chirurgie + CT**



# Classification de la résecabilité

- CLASSE II
- Resection possible (bordeline)
- « Secondairement » résecable
- Hepatectomie majeure
- $>$  ou  $=$  5 segment
- 25 à 40% de FFR



# Classification de la résecabilité

- CLASSE III
- Définitivement non résecables
  
- $>$  ou  $=$  à 7 segments
- $<25\%$  FFR
- $<2$  segments contigus



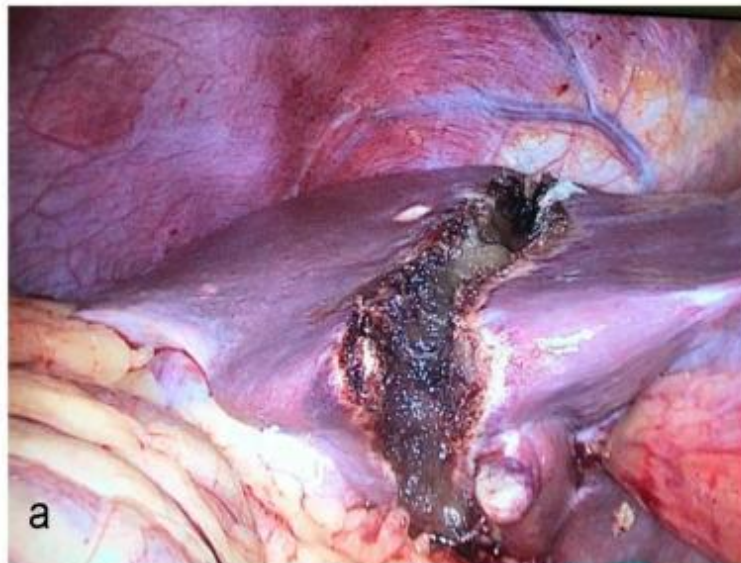
# Classification de la résécabilité

- CLASSE III
- « un tampon » sur le dossier posé en centre expert



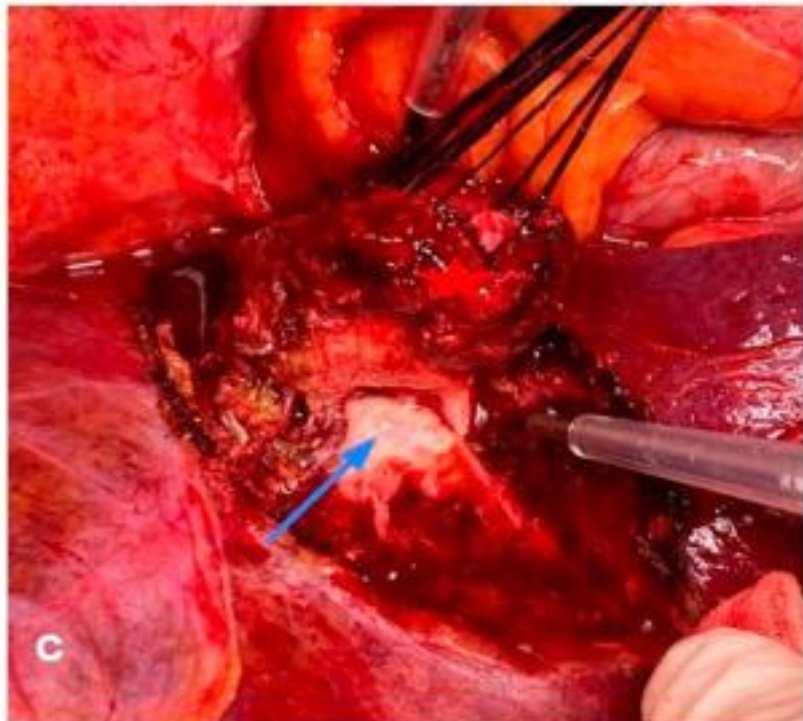
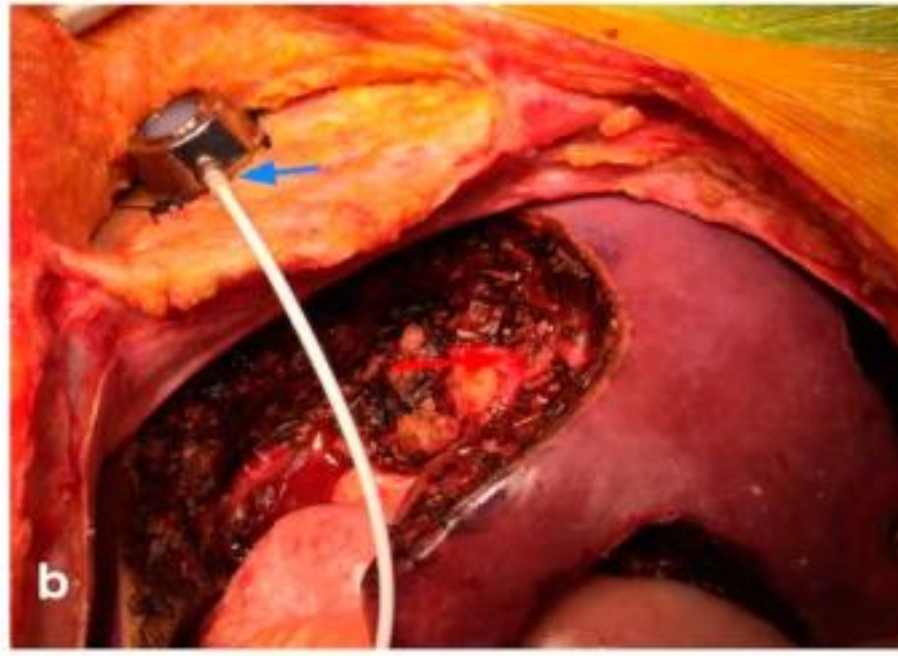
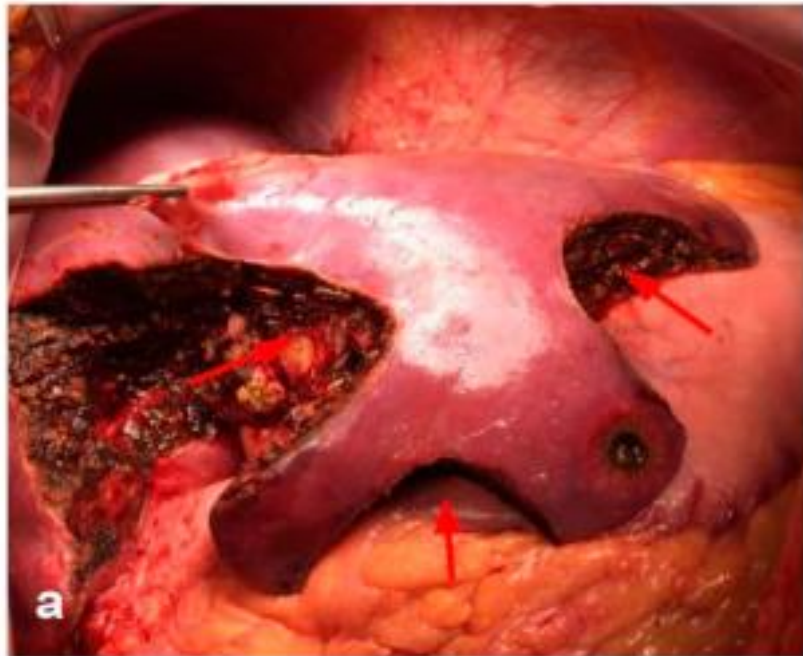
# Classifica

- CLASSE III
- « un tampono



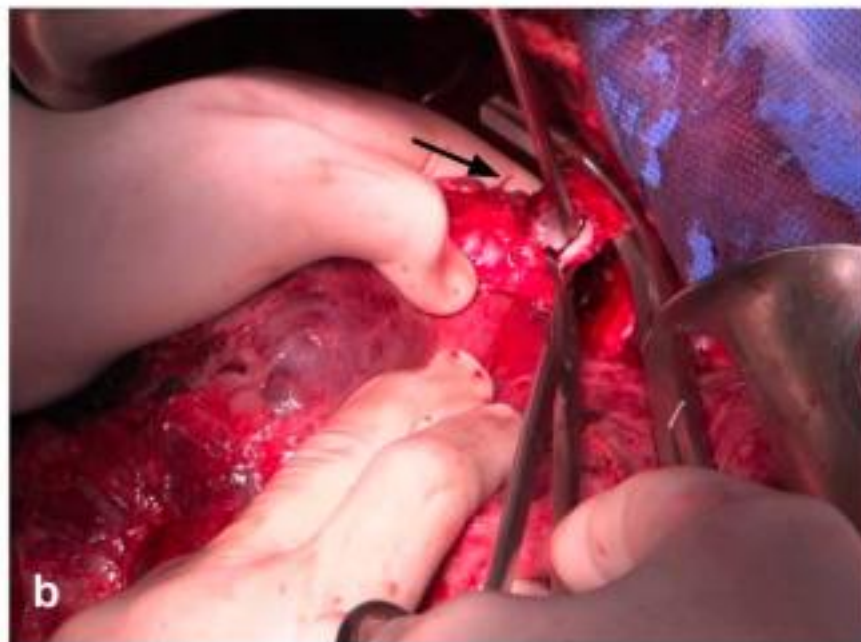
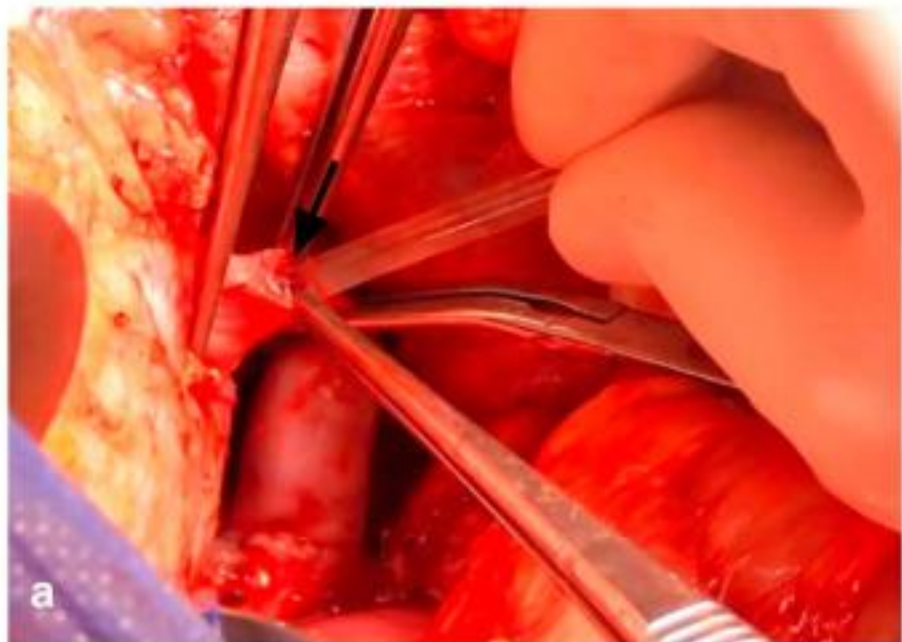
# Class

- CLASS
- « un



Clas

- CLAS
- « ur



# Classification de la résecabilité

- CLASSE III
- Comment être R0 sans aucun Futur Foie Restant?

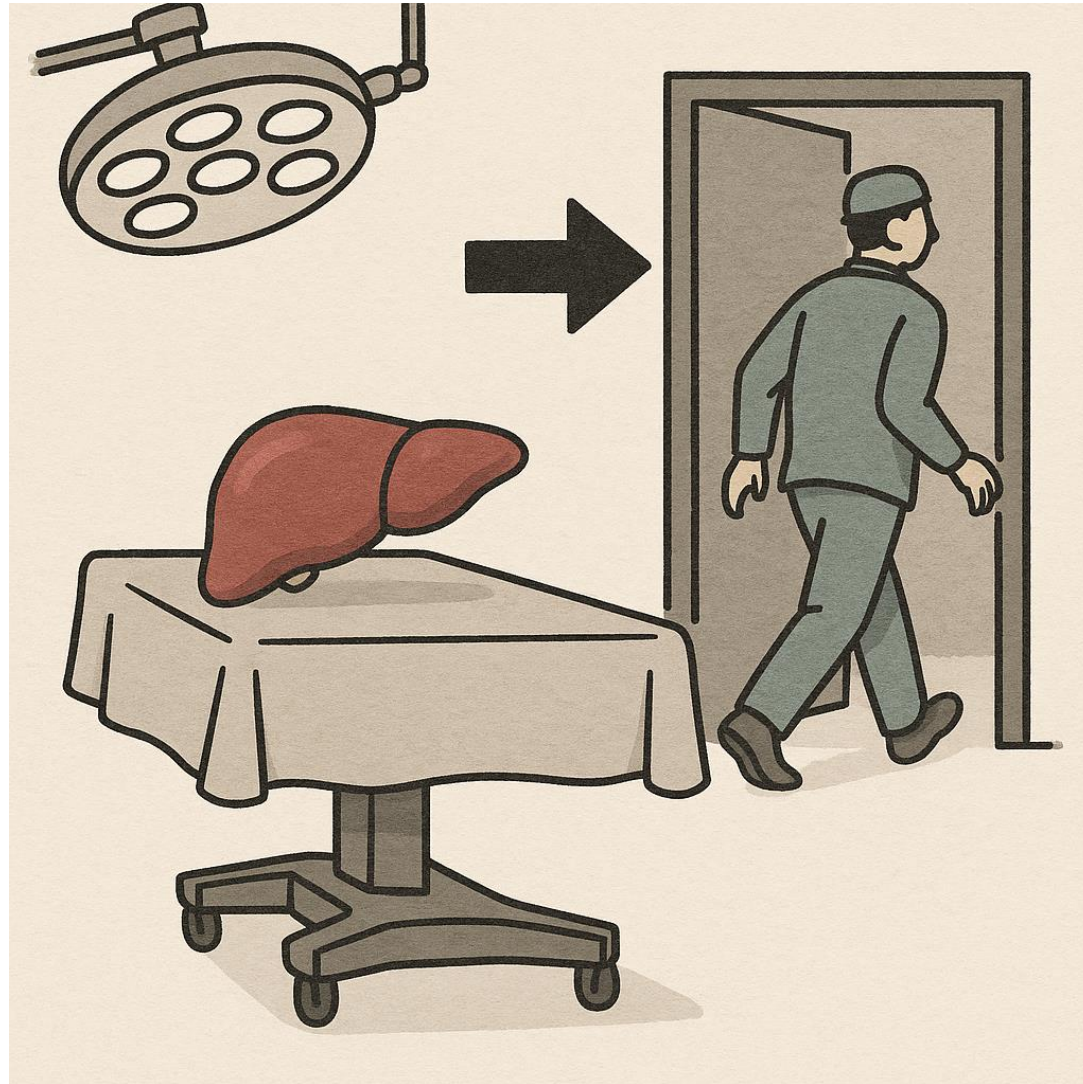
## Transplantation hépatique

# Historique de du concept

- Groupe de Vienne (1991) : premières tentatives de TH pour MHCCR non résecables
- Survie globale à 5 ans : **12 % seulement**
- **Taux de récurrence > 60 %**
- Résultats jugés **décevants**, menant à l'abandon de cette indication pendant près de 20 ans

# Historique du concept

- Résumé des données de l'**ELTR** :
- **45 patients** transplantés pour **métastases hépatiques de cancer colorectal (MHCCR)**
- **Survie globale (OS) :**
  - **3 ans : 32 %**
  - **5 ans : 19 %**





# SECA I

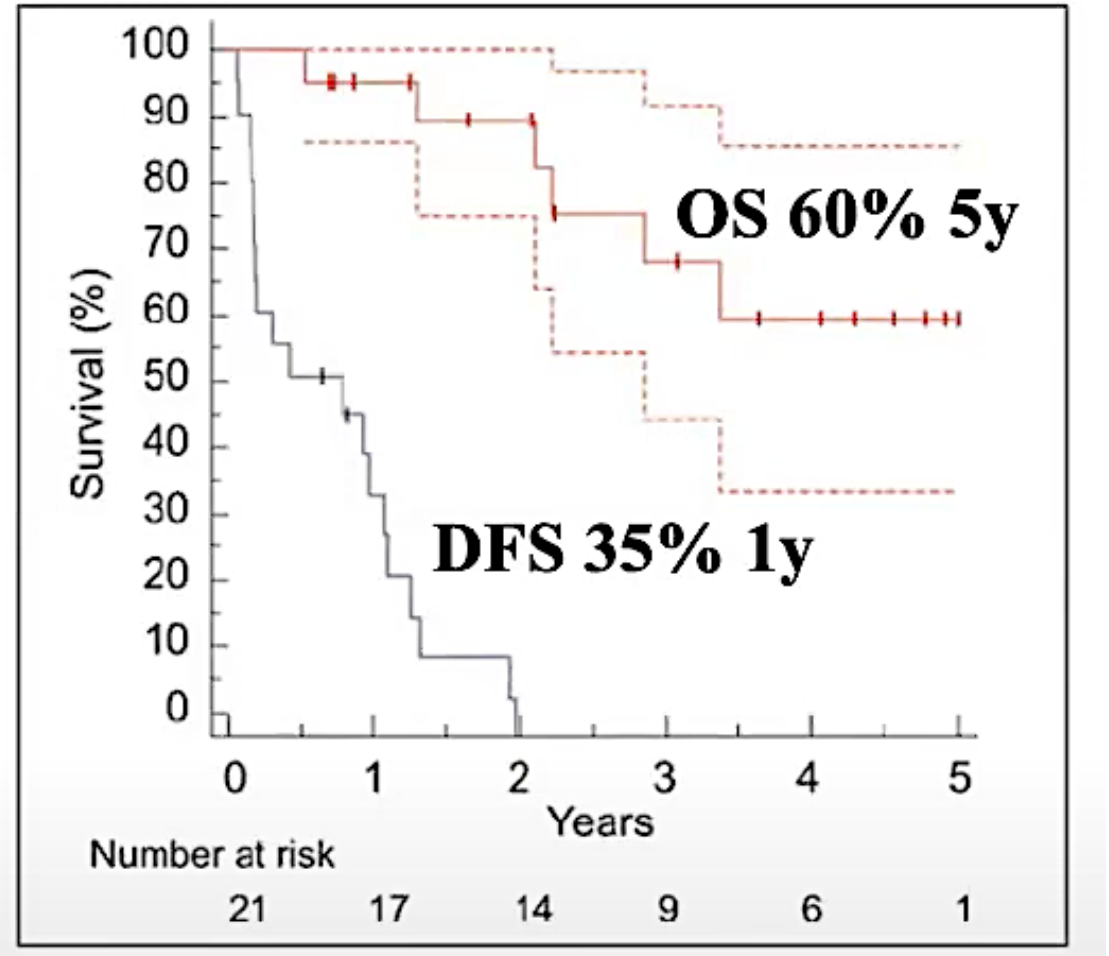
## Etude prospective (n=21)

### Inclusion :

Non résécables  
Moins de 65 ans  
BRAF sauvage

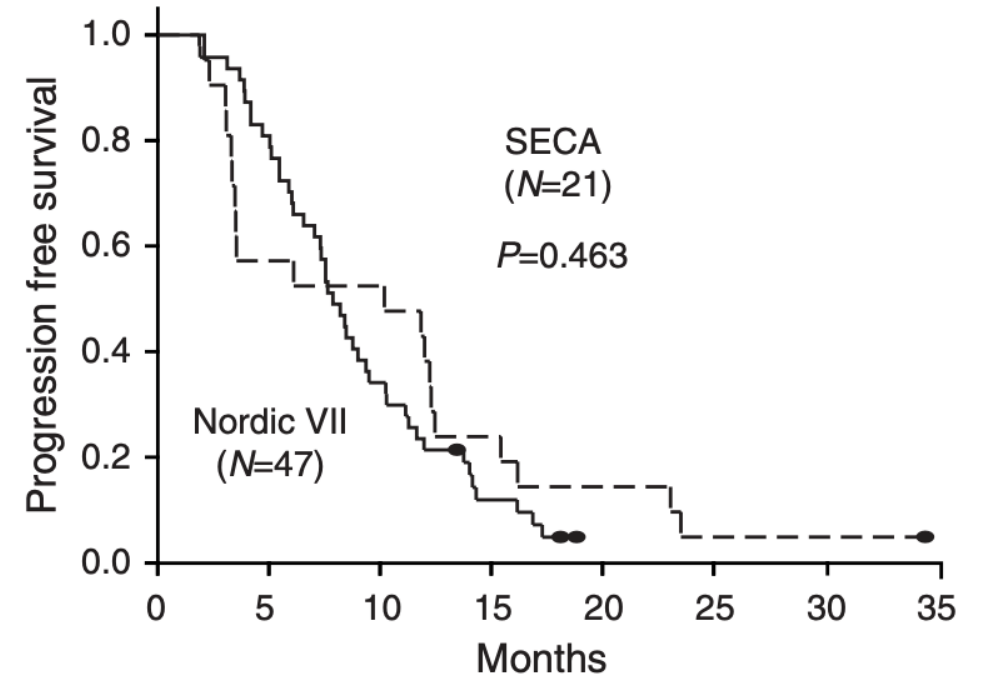
### Facteur pronostics identifiés

Taille >55mm  
ACE>80  
Progression sous CT  
Résection du primitif < 2 ans



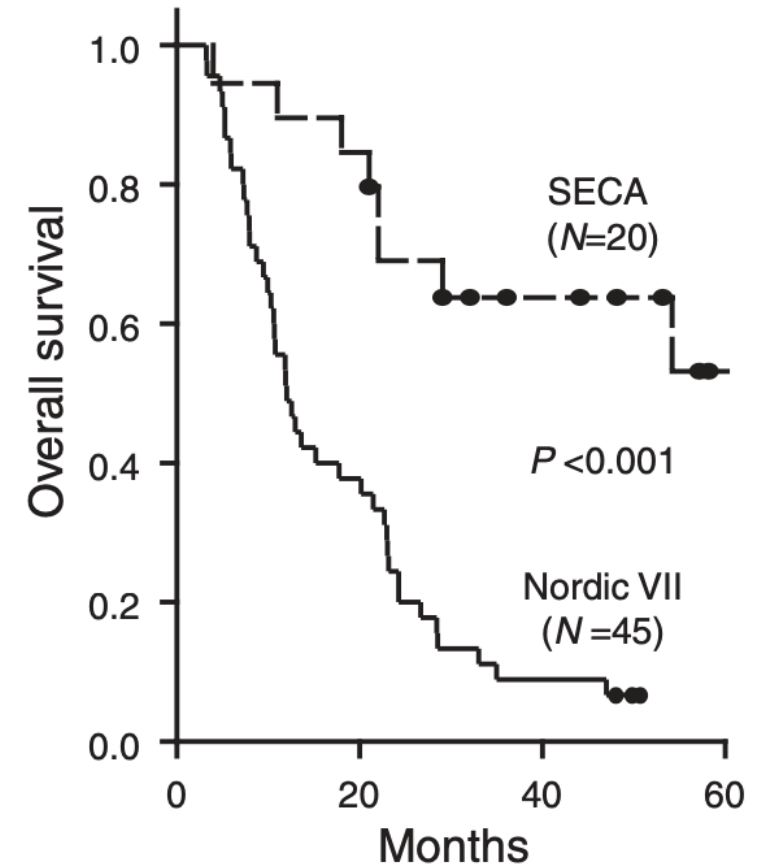
# SECA I vs NORDIC VII

- Transplantation hépatique (**SECA I**, n=21)
- Chimiothérapie seule (**NORDIC VII**, n=47)
  
- **DFS/PFS** similaires : 8–10 mois
- **OS 5 ans** : 56 % (TH) vs 9 % (chimio)



# SECA I vs NORDIC VII

- Transplantation hépatique (**SECA I**, n=21)
- Chimiothérapie seule (**NORDIC VII**, n=47)
  
- **DFS/PFS** similaires : 8–10 mois
- **OS 5 ans** : 56 % (TH) vs 9 % (chimio)



# SECA II

## ETUDE PROSPECTIVE

### INCLUSION

Réponse  $\geq 10\%$  à la chimio

Délai  $>12$  mois après chirurgie du primitif

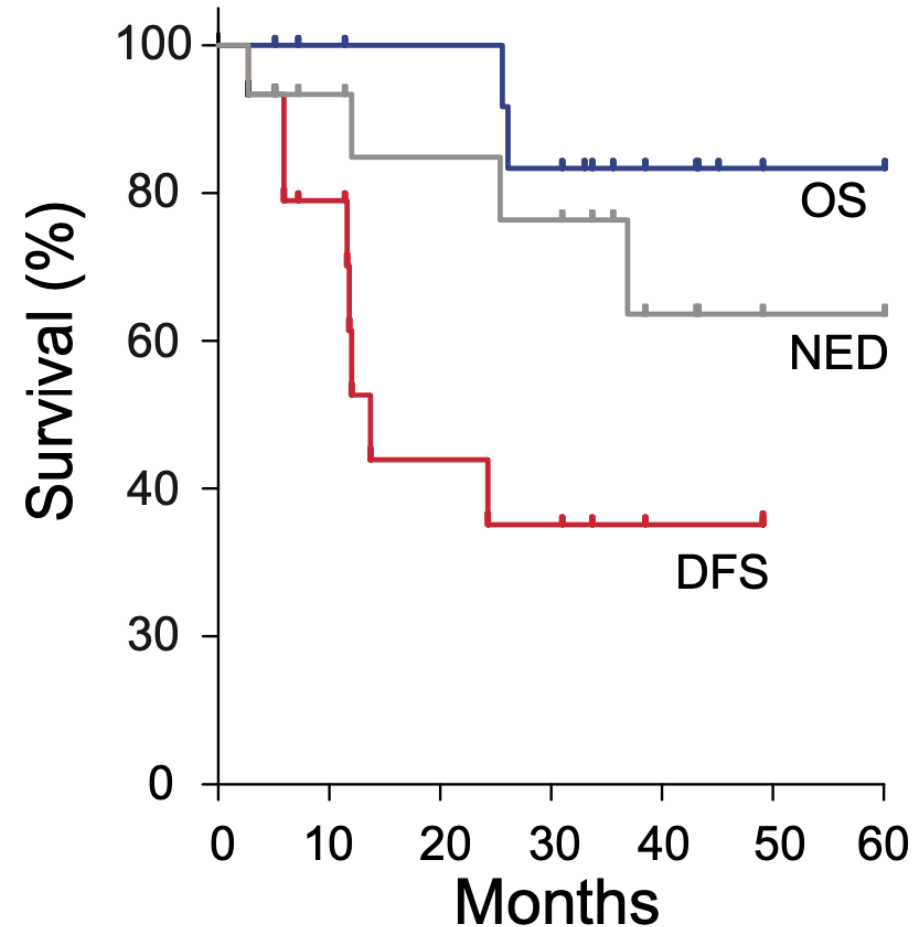
CEA  $\leq 80$ , pas de progression sous chimio

### Survie globale (OS) :

**1, 3, 5 ans : 100 %, 83 %, 83 %**

### Survie sans maladie (DFS) :

**1, 2, 3 ans : 53 %, 44 %, 35 %**



Months	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
OS	15	14	12	12	12	10	6	5	2	1	2
DFS	15	11	6	5	5	4	2	1	1	0	0
NED	15	13	11	9	9	9	5	4	2	1	1

# Essai contrôlé randomisé



- **Liver Transplantation in Patients With Unresectable Colorectal Liver Metastases Treated by Chemotherapy (TRANSMET)**
- Premier essai contrôlé randomisé au monde
- Chimiothérapie vs Transplantation hépatique
- 20 tertiary centres in Europe.



# Essai contrôlé randomisé



## • **Liver Transplantation in Patients With Unresectable Colorectal Liver Metastases Treated by Chemotherapy (TRANSMET)**

---

### **Inclusion**

---

Âge 18-65 ans | ECOG 0-1

Adénocarcinome colorectal prouvé,

Résection oncologique optimale du primitif  $\geq 6$  mois

BRAF type sauvage

Métastases hépatiques non résécables

Contrôle tumoral  $\geq 3$  mois

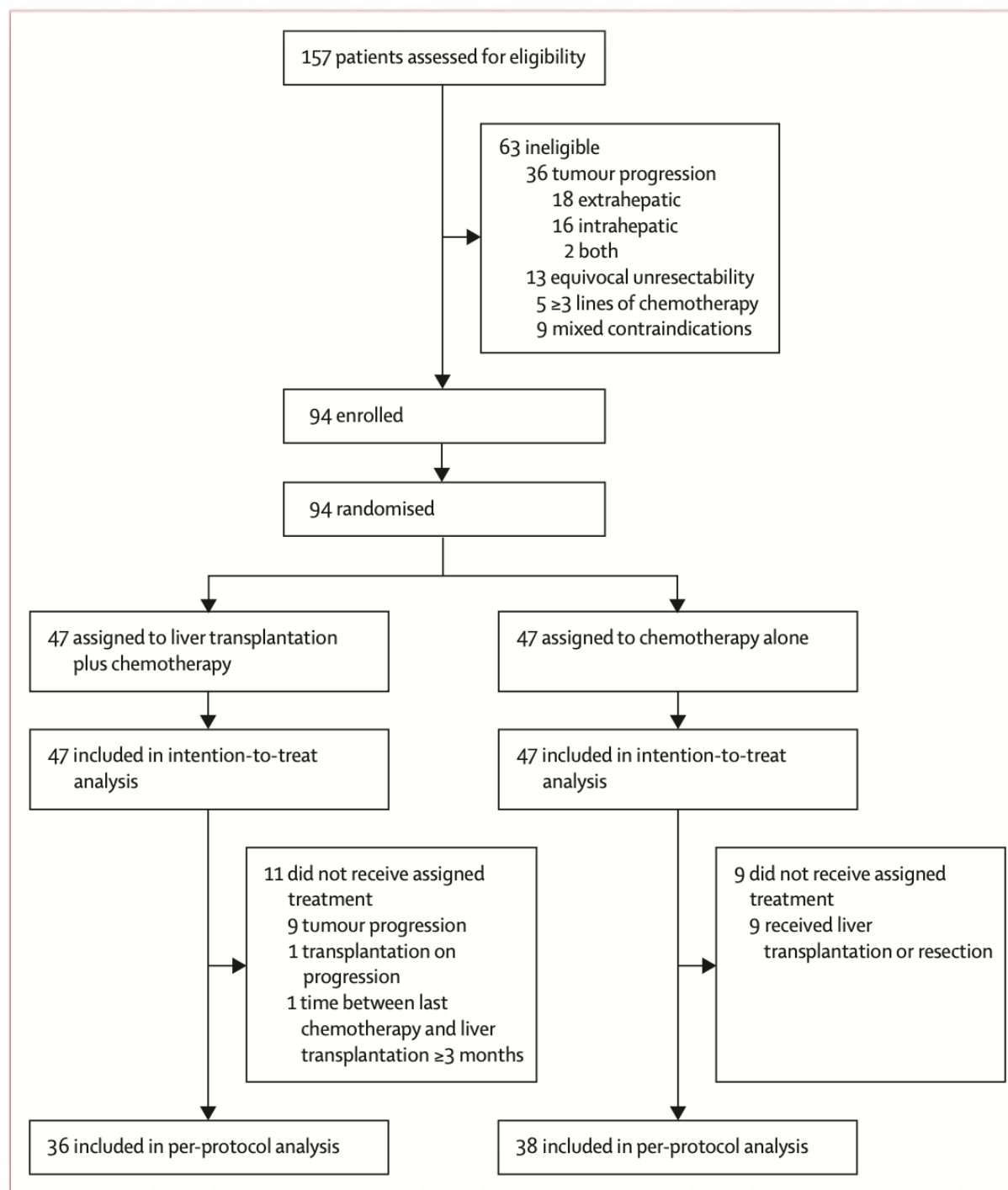
$\leq 3$  lignes de chimio

Pas de tumeur extra-hépatique (CT/PET-CT)

ACE  $< 80$  g/L ou diminué de  $\geq 50\%$  du taux le plus élevé de la maladie

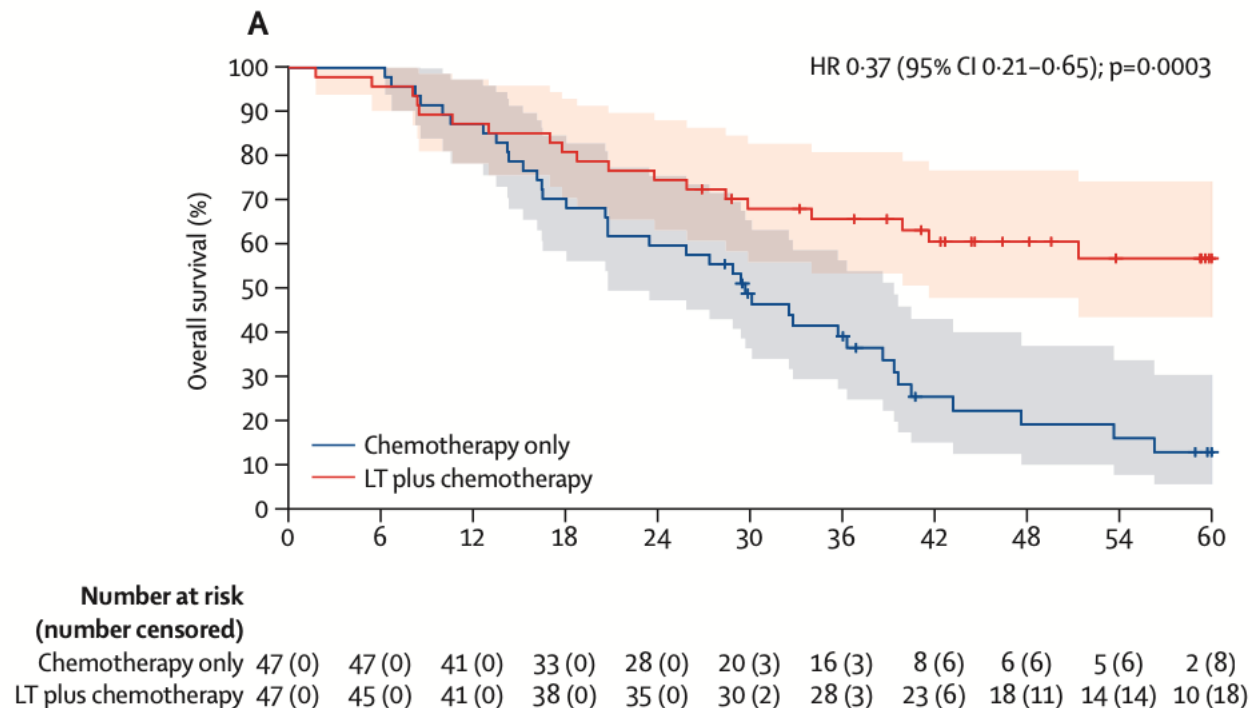
Plaquettes  $> 80\,000/\text{mm}^3$ , GB  $> 2\,500/\text{mm}^3$

---



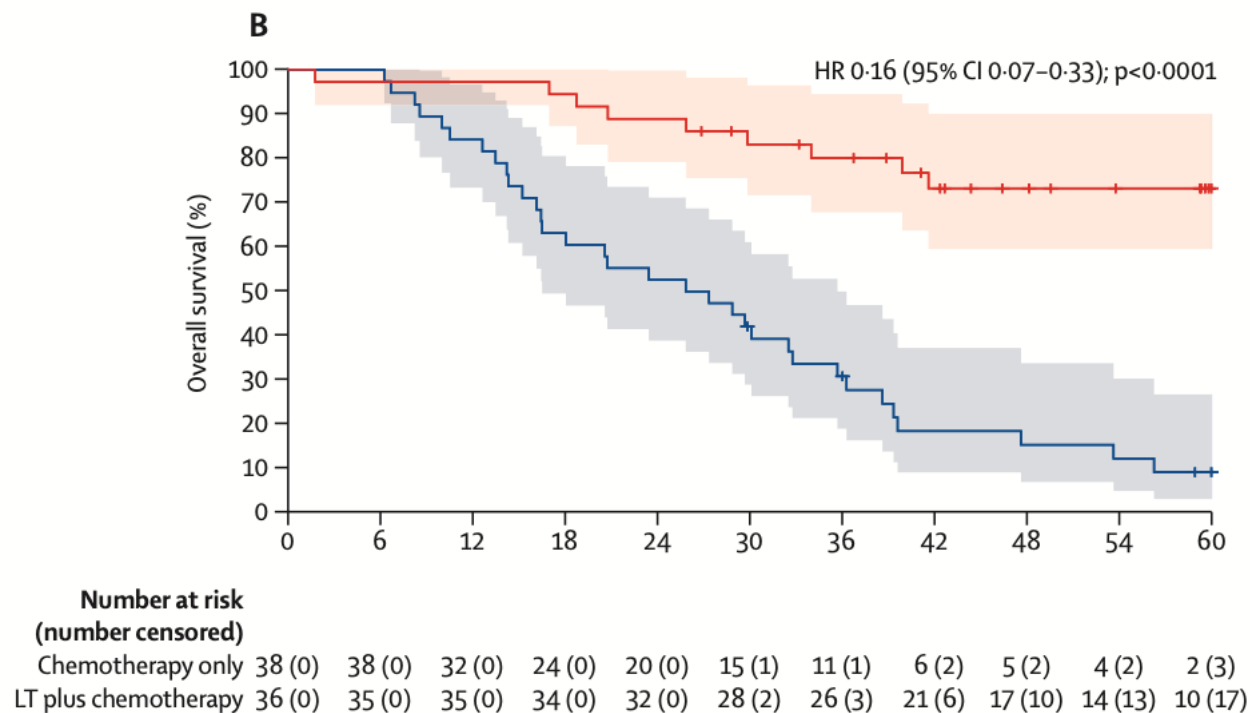
# TRANSMET

- En Intention de Traiter
- 57% pour TH
- 13% pour CT
- $P=0.00003$



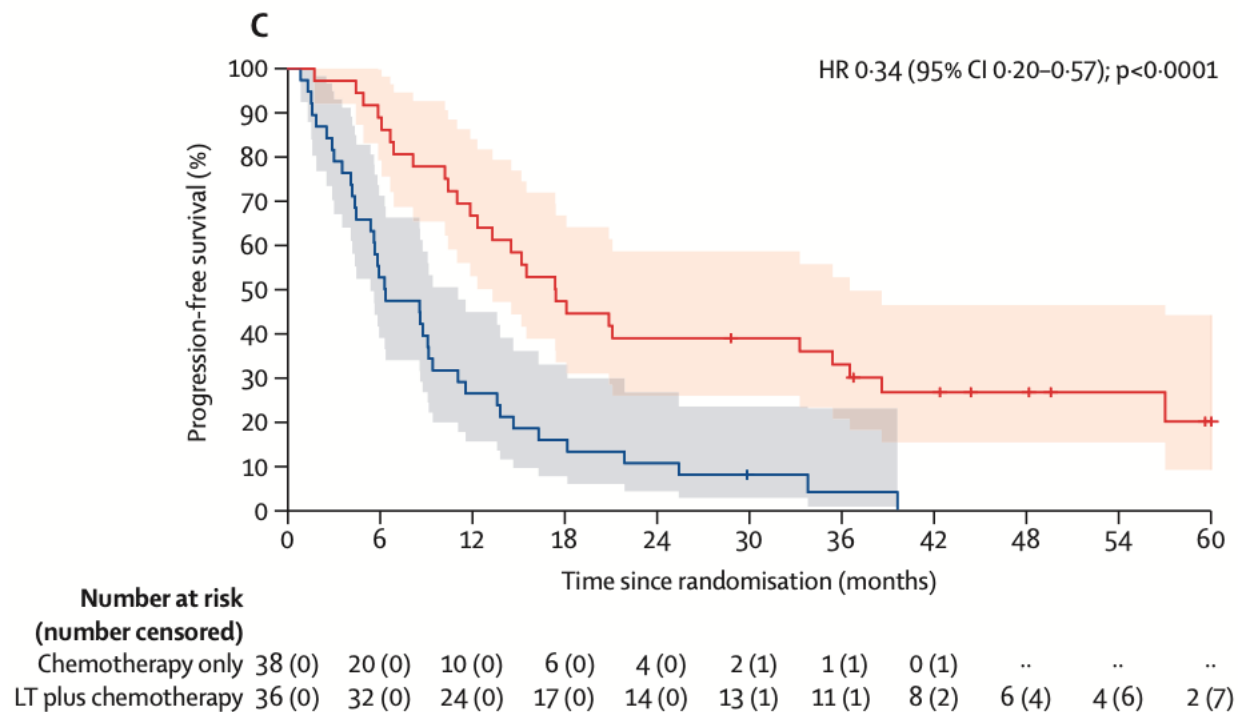
# TRANSMET

- En per protocol
- 73% pour TH
- 9% pour CT
- $P=0.00001$



# TRANSMET

- Survie sans récurrence
- 19.9% pour TH
- Récidives pulmonaires
- Traitables



# Une indication officiellement reconnue

Initialement : 15 greffons annuels alloués puis 25

Composante expert du score foie à 800 points J0

Un comité national



# Arrivée dans la pratique courante

- **26 composantes experts 800 points acceptées en 2025**
- 21 patients greffés
- Année record de greffes via la composante experts :  
**+ 7 % en 1 an, + 23 % en 3 ans**
- **Revers de la médaille** : recul de l'accès à la greffe pour cirrhose et CHC

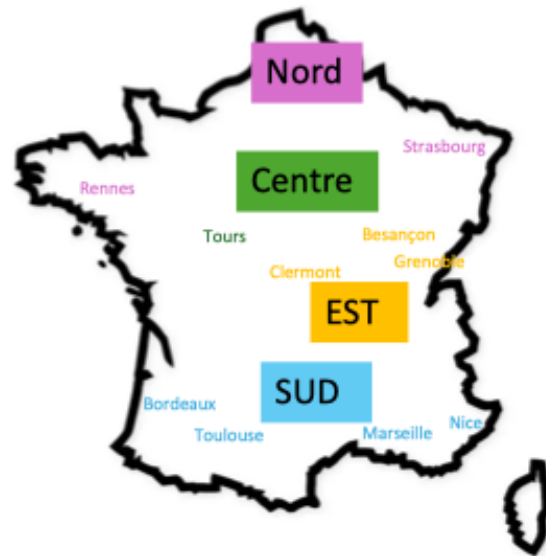
# Arrivée dans la pratique courante

- Révision de l'attribution des points

Composante	Greffés à 0 mois	Greffés à < 6 mois
800 pts	37 %	64 %
650 pts	3 %	39 %

- **CHOIX DE 700 points avec un délai d'obtention de 3 mois**

# L'organisation : les 4 RCP TransMet



## Réussite du programme TransMet

- **Patients hyper sélectionnés**
- **Evaluation de la survie à long terme**
  - Risque de greffes futiles (résultats de survie non garantis)
  - Impact sur l'accès à la greffe pour les autres indications
- **RCP Transmet = Comité de validation**
- 4 villes organisatrices:
  - Paris, Lille, Lyon, Montpellier
- Quorum minimum décisionnaire régional :
  - 1 Oncologue
  - 1 chirurgien transplanteur
  - 1 hépatologue
  - 1 radiologue

# Ne pas prendre tout le greffon

## Temporary auxiliary liver transplantation for subacute liver failure in a child

*K Boudjema, D Jaeck, U Siméoni, J Bientz, M P Chenard, P Brunot*

---

A 4-year-old boy with subacute liver failure due to hepatitis A virus underwent temporary auxiliary liver transplantation. The graft, an adult reduced liver, was implanted orthotopically after a left hepatectomy had been carried out on the recipient's liver. Good liver function was immediately restored. The remaining native liver, which was 90% necrotic at the time of transplantation, regained normal histological features within 3 months. The auxiliary graft was then removed and immunosuppressive therapy stopped.

*Lancet* 1993; **342**: 778–79

See Commentary page 758



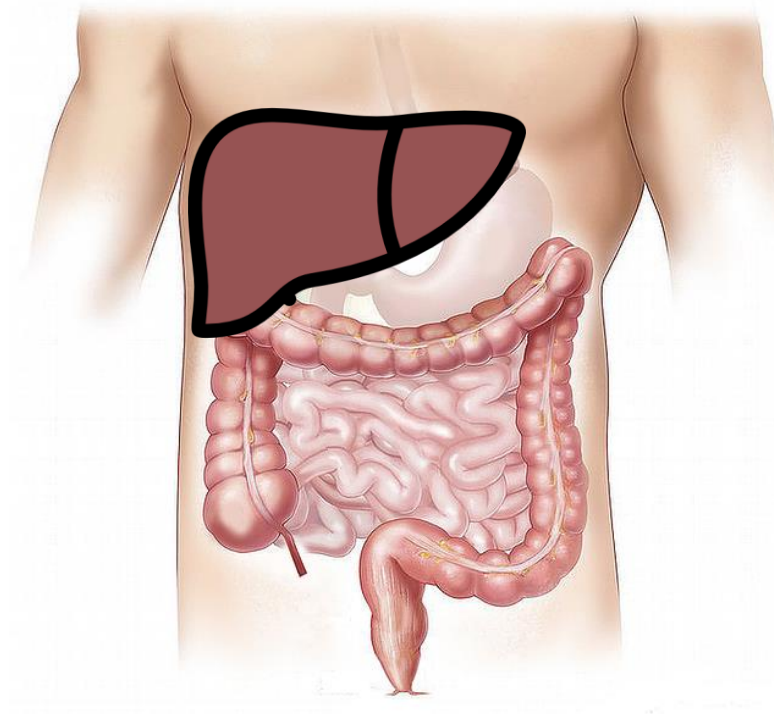
# A Novel Concept for Partial Liver Transplantation in Nonresectable Colorectal Liver Metastases

## *The RAPID Concept*

*Pål-Dag Line, MD, PhD,\* Morten Hagness, MD, PhD,\* Audun Elnaes Berstad, MD, PhD,† Aksel Foss, MD, PhD,\*§  
and Svein Dueland, MD, PhD‡*

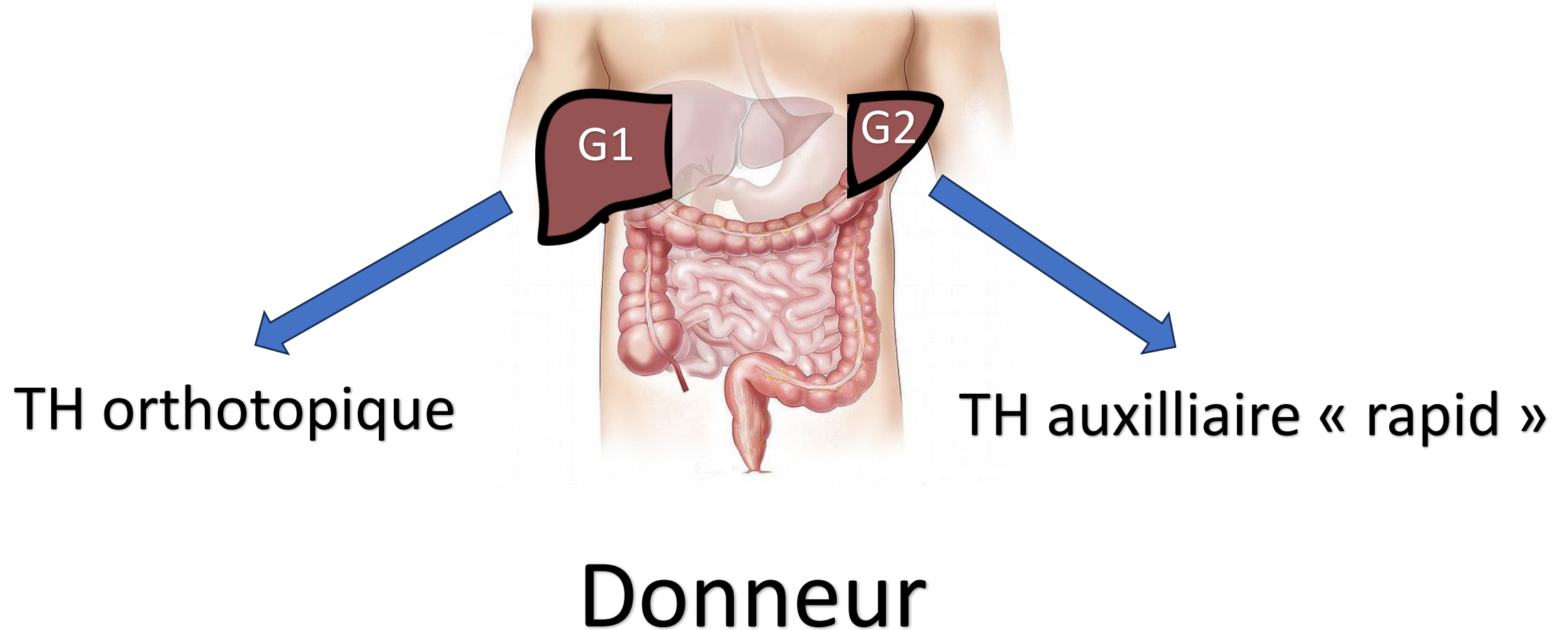
**Resection And Partial Liver Segment 2/3 Transplantation With  
Delayed Total Hepatectomy**

# Transplantation auxilliaire

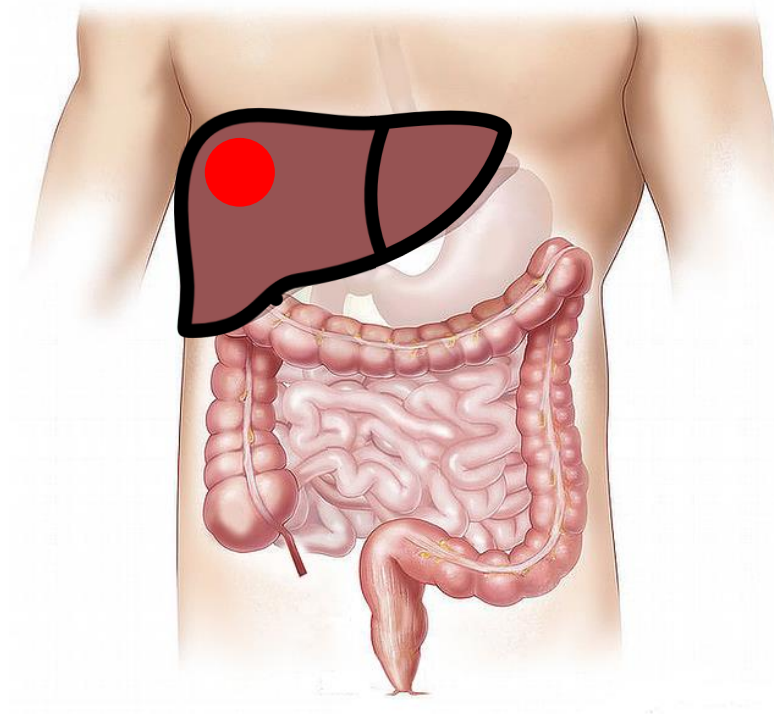


**Donneur**

# Transplantation auxilliaire

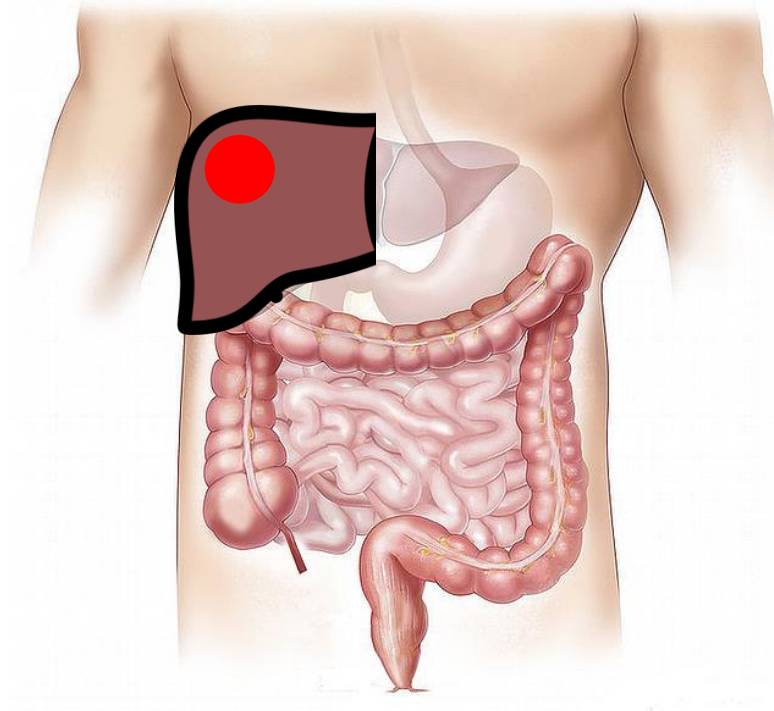


# Transplantation auxillaire



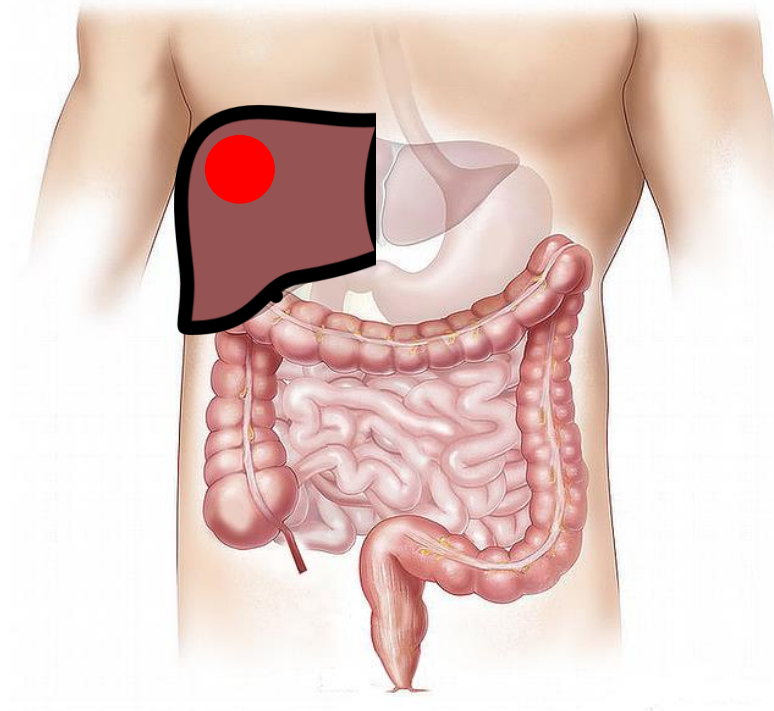
Receveur

# Transplantation auxillaire



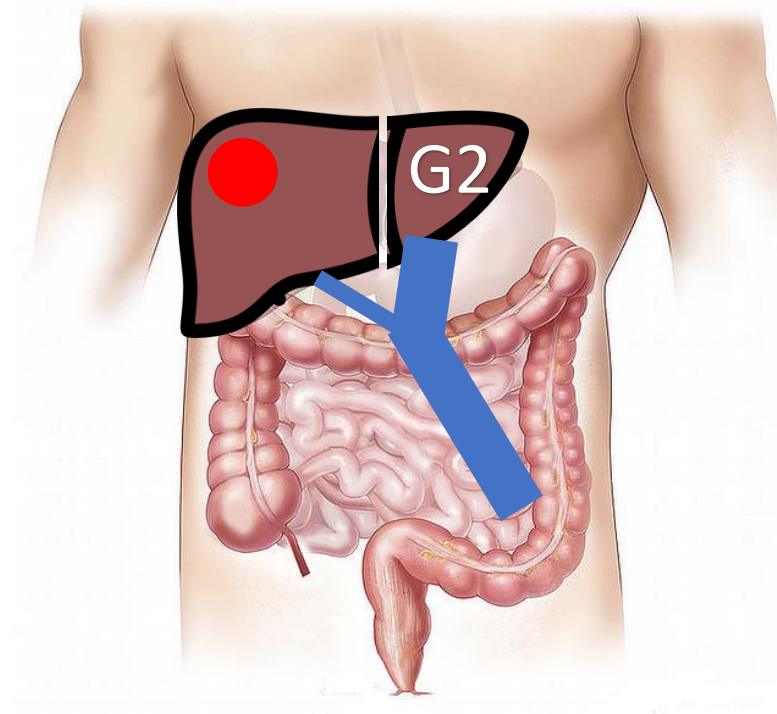
Receveur

# Transplantation auxillaire

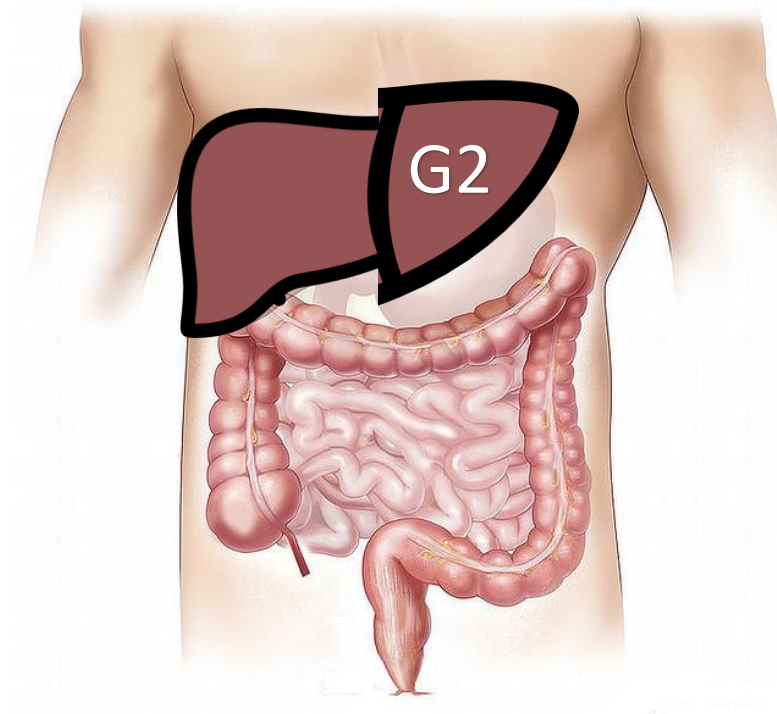


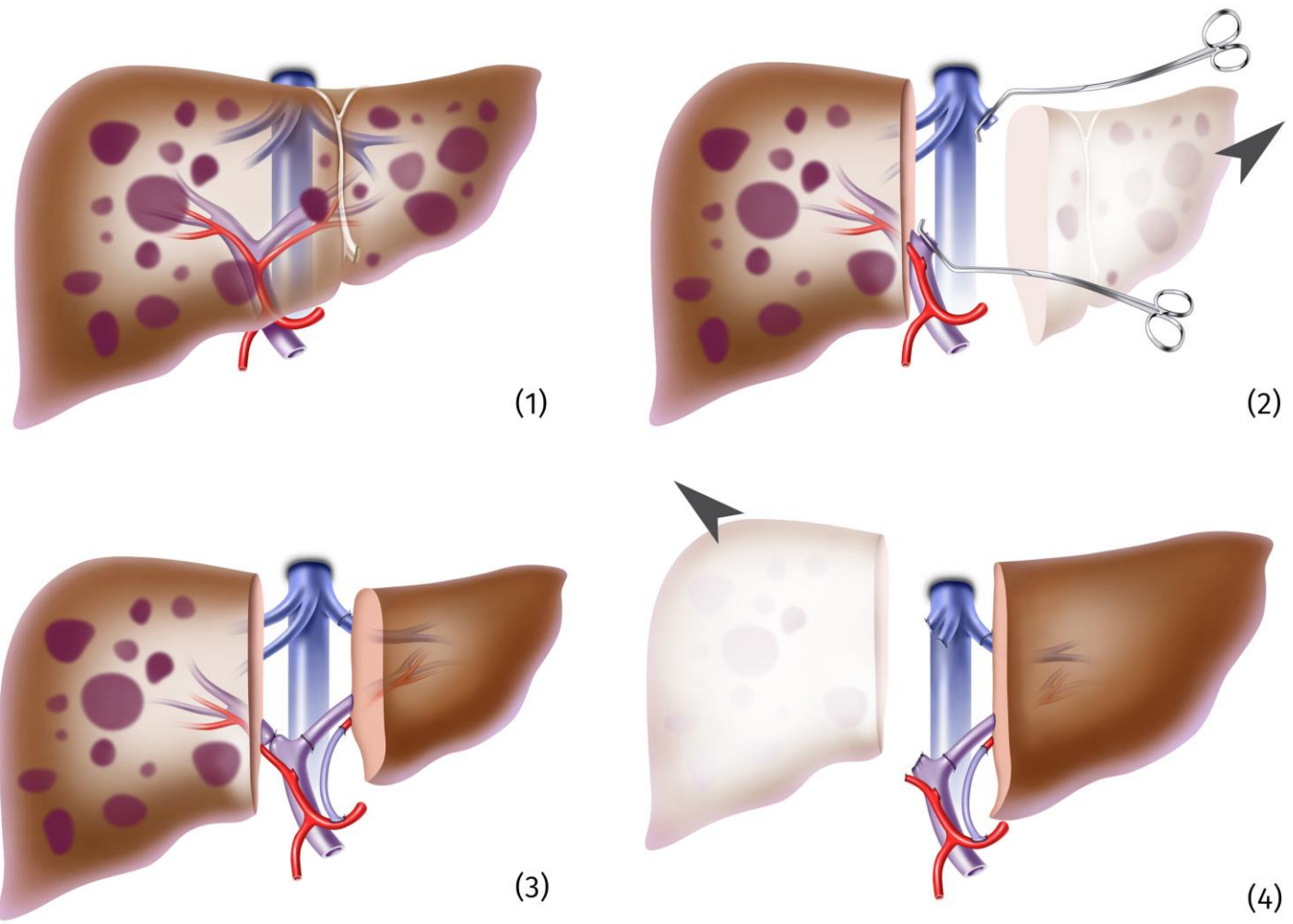
Receveur

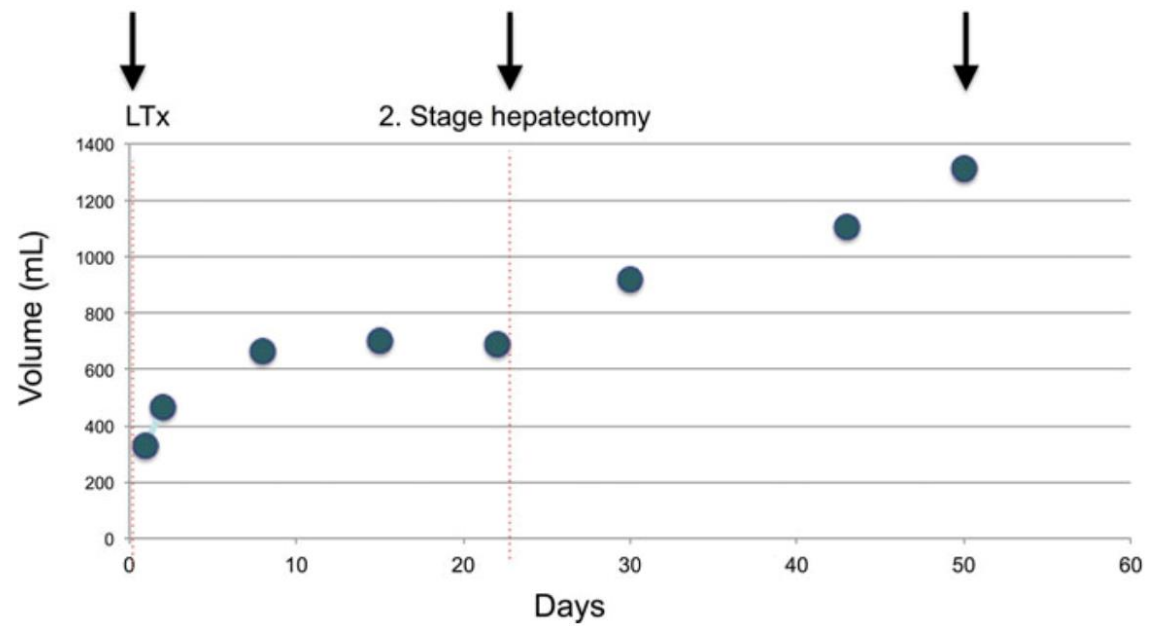
# Transplantation auxillaire



# Transplantation auxillaire







# 4 essais en cours

- RAPID PADOVA :

- Donneur vivant ou cadavérique
- N=18
- Faisabilité
- FI : 2025

- LIVER(W)OHEAL

- Donneur vivant
- N=40
- OS 3 ans
- FI : 2023

- NORVEGE

- Donneur vivant
- N=20
- Faisabilité
- FI : 2028

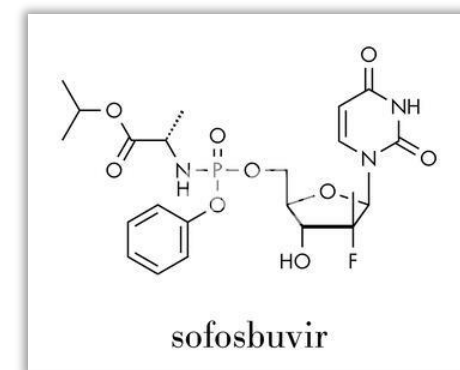
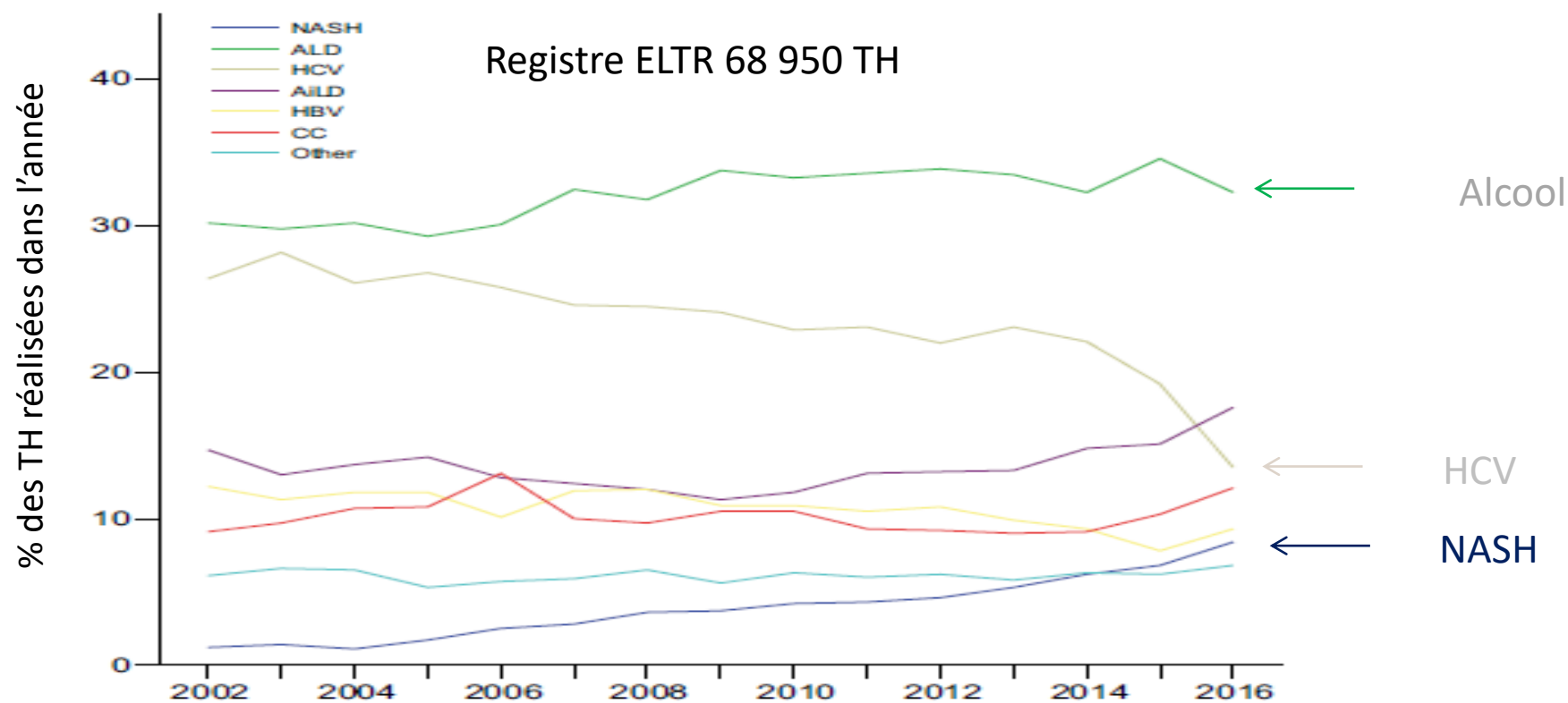
- ESSAI CHINOIS

- ?
- ?
- ?

Des nouvelles indications...

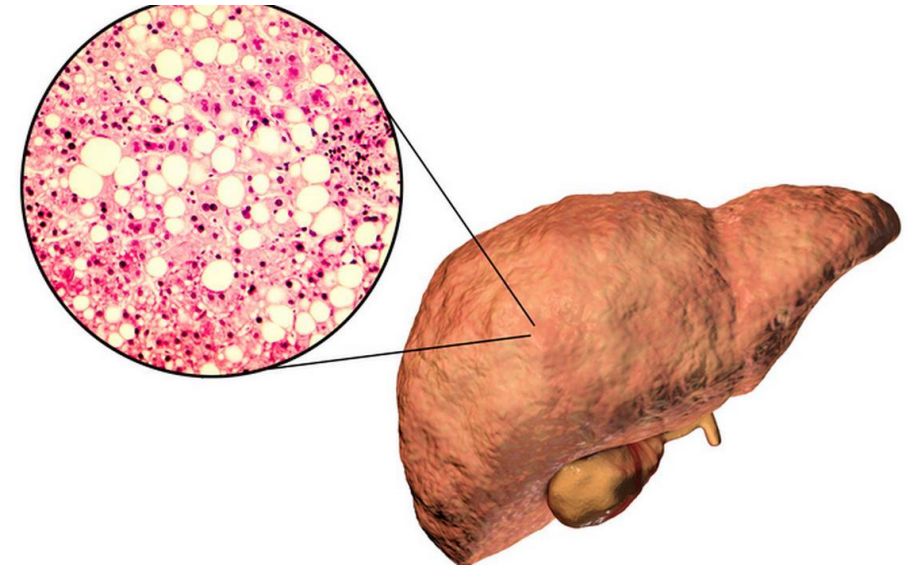
...pas seulement en oncologie!

# Les évolutions dans l'indication « cirrhose »



# Les évolutions dans l'indication « cirrhose »

- Aux USA 2023-2024
- NASH représente désormais **environ 30 à 35 %** des indications de greffe hépatique
- Tendance beaucoup plus lente en France



# Les évolutions dans l'indication « cirrhose »

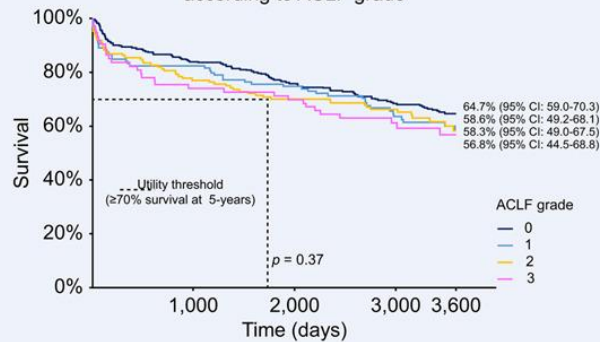
73 patients with ACLF-3 at time of liver transplantation matched to

145 with ACLF-2

119 patients with ACLF-1

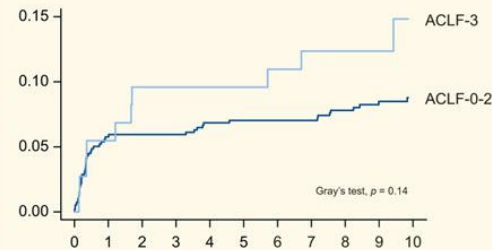
292 patients without ACLF

10-year survival following liver transplantation according to ACLF grade

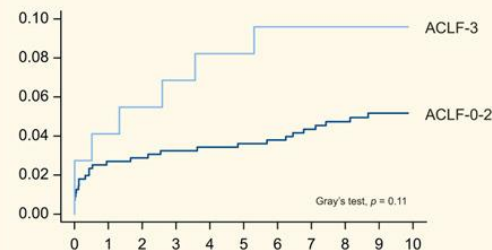


Two leading causes of deaths were

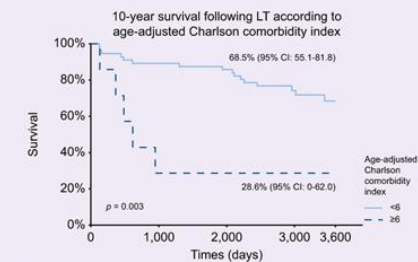
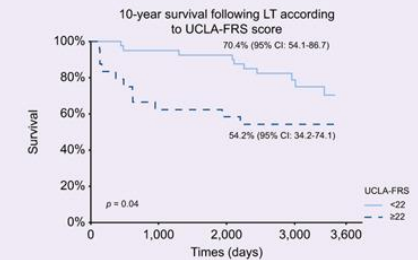
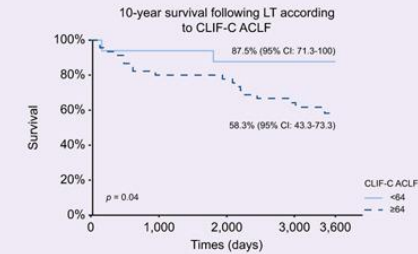
Infectious events



Cardiovascular events



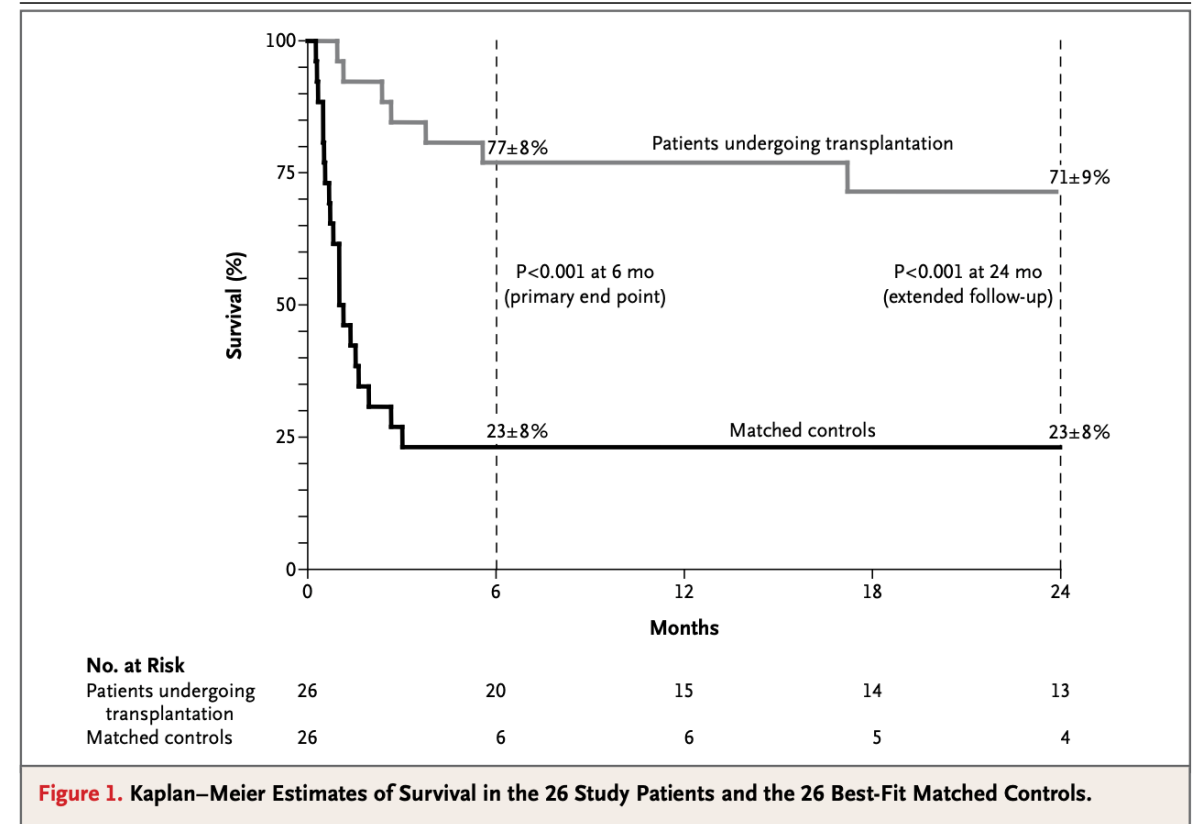
The three parameters independently associated with the 10-year risk of death were CLIF-ACLF, UCLA-FRS and age-adjusted Charlson comorbidity Index



Florent ARTRU

# Nouvelle indication : Hépatite alcoolique aiguë

- **Étude multicentrique franco-belge**
  - **26 patients atteints d'HAA sévère, résistante aux corticoïdes**
  - **À 7 mois 77 % versus 23 % (p<0,001)**



# Take home messages

- La greffe hépatique : un vrai outil d'oncologie
- On ne regarde plus seulement la taille des tumeurs, mais leur comportement sous traitement : CHC DYNAMIQUE
- Dans les métastases colorectales, TRANSMET a changé la donne.
- Chez des patients liver-only, non résécables et contrôlés sous chimiothérapie, la TH devient une option crédible.
- Penser à la greffe tôt, avant que le patient ne sorte des critères : RCP



# Nouvelles indications de transplantation hépatique

**Dr Fabien ROBIN**

MCU-PH

Chirurgie Hépatobiliaire et Digestive

CHU de RENNES