

La transplantation hépatique adulte à l'Université catholique de Louvain : du passé vers l'avenir

Jan P. Lerut, MD, PhD et l'équipe de transplantation hépatique adulte*

Past-directeur de l'Unité de Transplantation Abdominale Th. Starzl et du Centre de Transplantation de l'UCLouvain

Adult liver transplantation at the Université catholique de Louvain: from the past to the future

Liver transplantation (LT) is one of the most significant advances in modern medicine. Following two landmark trials in 1969 and 1971 at the Saint Pierre Clinics in Leuven, the program resumed in 1984 at the Saint Luc Clinics in Brussels. For more than four decades, continuous progress in surgical, harvesting, and implantation techniques, as well as improved preoperative, intraoperative, and postoperative care, have brought this program to the international forefront. The learning curve of the 1980's has been followed by many innovations in surgical techniques, such as split and piggyback LT with preservation of the recipient's vena cava, sequential LT, adult-to-adult living donor LT, and combined liver-kidney and liver-heart transplantation. Other innovations have taken place in interventional radiological techniques and in medical management, including simplified intraoperative and perioperative care, structured long-term management, and a move towards minimal immunosuppression using tacrolimus monotherapy. Particular attention has been given to developing transplant oncology, including LT for (even advanced) hepatocellular cancer, vascular tumors, and neuroendocrine and colorectal metastases. As technology continues to evolve, the future of this program will be shaped by technical advances in surgery combining the expertise of LT, living donor, and split LT and by the modulation/repair of liver grafts using different modalities of machine perfusion and artificial intelligence.

KEYWORDS

Liver transplantation, technical variants, minimal immunosuppression, transplant oncology

La transplantation hépatique (TRH) représente une des avancées les plus importantes de la médecine moderne. Après 2 essais historiques aux Cliniques Saint-Pierre à Leuven, le programme a redémarré en 1984 aux Cliniques Saint-Luc à Bruxelles. Durant plus de 4 décennies, les progrès continus des techniques chirurgicales de prélèvement comme d'implantation ainsi que des soins pré-, péri- et post-opératoires ont porté ce programme au faite de la médecine internationale. La courbe d'apprentissage des années -80, a été suivie de multiples innovations en techniques chirurgicales (TRH par foie partagé, TRH « piggy-back » avec préservation de la veine cave du receveur, TRH séquentielle, TRH par donation vivante entre adultes, TRH combinée foie-rein et foie-coeur); en radiologie interventionnelle ainsi qu'en prise en charge médicale (soins simplifiés, suivi à long terme structuré et évolution vers une immunosuppression minimale utilisant une monothérapie au tacrolimus).

Un intérêt particulier a été donné à l'oncologie de transplantation incluant la TRH pour cancer hépatocellulaire (même avancé), tumeurs vasculaires et métastases neuro-endocrine et colorectale.

Le futur du programme sera dominé par de nouvelles avancées chirurgicales combinant l'expertise de la TRH, de la donation vivante et du foie partagé ainsi que la modulation/réparation du greffon par l'utilisation des machines de perfusion et l'intelligence artificielle.

ABRÉVIATIONS UTILISÉES DANS LE TEXTE

CHC :	cancer hépatocellulaire
CUSL :	Cliniques universitaires Saint-Luc
IS :	immunosuppression
TRH :	transplantation hépatique
TRH-CC-LL :	TRH avec cavo-cavostomie latéro-latérale
TRH -DOVI :	transplantation à partir de donation vivante
UCLouvain :	Université catholique Louvain
VCI :	veine cave inférieure

INTRODUCTION

La transplantation hépatique (TRH) est une entreprise difficile impliquant de multiples services, un support et un engagement dynamiques de toute l'institution hospitalière. Avant d'arriver aux résultats actuels, plusieurs phases de développement ont été nécessaires.

Le Professeur Morelle, chef de service de chirurgie et du laboratoire de chirurgie expérimentale des Cliniques universitaires Saint-Pierre à Leuven est le vrai fondateur de la « culture de transplantation », pas seulement à l'UCLouvain, mais également en Belgique en motivant toute une équipe de jeunes chirurgiens et chercheurs à s'orienter vers la transplantation d'organes : « *Ne peut-on entrevoir, dans un temps plus ou moins proche, la substitution de la chirurgie de transplantation à celle de l'extirpation ?* ». En pratiquant également la neurochirurgie, il était aussi à la base du premier prélèvement d'organe (in casu, les reins) dans le monde fait le 3 juin 1963 chez une patiente ayant des lésions cérébrales traumatiques irréversibles, des premières greffes rénales par le Prof. Alexandre (le 3 juin 1963 à partir d'un donneur cadavérique et le 24 août 1963 à partir de donateur vivante) et ensuite des premières greffes hépatiques en Belgique par les Profs. Kestens et Otte.

LE RÉCIT DE LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE ADULTE À L'UCLouvain

LA PÉRIODE DES ANNÉES -60S ET -70S : FAISABILITÉ DE LA PROCÉDURE

Après une dizaine d'années de recherche au laboratoire sur petit (le rat) et grand (le chien) animal, fut réalisée le 18 février 1969, la première TRH en Belgique. Le Prof. Kestens effectua le prélèvement du foie chez un jeune accidenté de la route en mort cérébrale, le Prof. Lambotte assurait la perfusion hypothermique oxygénée *in situ* du greffon et le Prof. Otte enlevait le foie malade tout en assurant un contact avec le Prof. Starzl (chez lequel il avait fait un fellowship). Le greffon hépatique, contenant 2 artères, fut implanté avec succès par le Prof. Kestens sous l'œil de l'anesthésiste, le Prof. De Temmerman et du Prof. Morelle (Fig. 1a). Le receveur, âgé de 42 ans, porteur d'une cirrhose virale B et ayant déjà eu un shunt porto-cave pour hémorragies gastro-intestinales (Dr. Aubry), décéda après 35 jours d'une broncho-pneumonie bilobaire malgré une fonction hépatique correcte. L'immunosuppression (IS) triple contenait prednisone, azathioprine et serum anti-lymphocytaire « produit maison » (administré en IV et IM) de la main de l'immunologue de l'équipe, le Prof. G. Sokal. Un rejet précoce fut traité par irradiation et actinomycine C (1). Cette greffe était la première réussie sur le continent européen (après celle faite par le Prof. Demirleau

FIGURE 1A.



Extrait de presse de journal Le Soir lors de la première greffe hépatique en Belgique en février 1969 et conférence de presse dans les halles universitaires à Leuven avec de gauche à droite : les Profs P. De Temmerman, G. Alexandre, J. Haxhe, J. Morelle, P.J. Kestens, J.B. Otte et L. Lambotte

pour métastases colorectales à Paris et se soldant par un décès intra-opératoire), la 10^e au niveau européen (après 9 faites par le Prof. Calne à Cambridge (UK)) et la 41^e au niveau mondial (14 furent réalisées pour atrophie biliaire, 19 pour cancers hépatobiliaires et seulement 4 pour cirrhose décompensée; 27 furent réalisées par le Prof. Starzl à Denver (USA)).

Une deuxième TRH eut lieu, le 17 mars 1971, chez un enfant de 17 mois, porteur d'atrophie biliaire. Malheureusement il décéda après 35 jours suite à des complications d'un hémithorax survenu après biopsie hépatique. Une longue pause d'activité suivit, certes influencée par le déménagement fin 1976 des Cliniques St.-Pierre de Leuven vers Woluwe-Saint-Lambert.

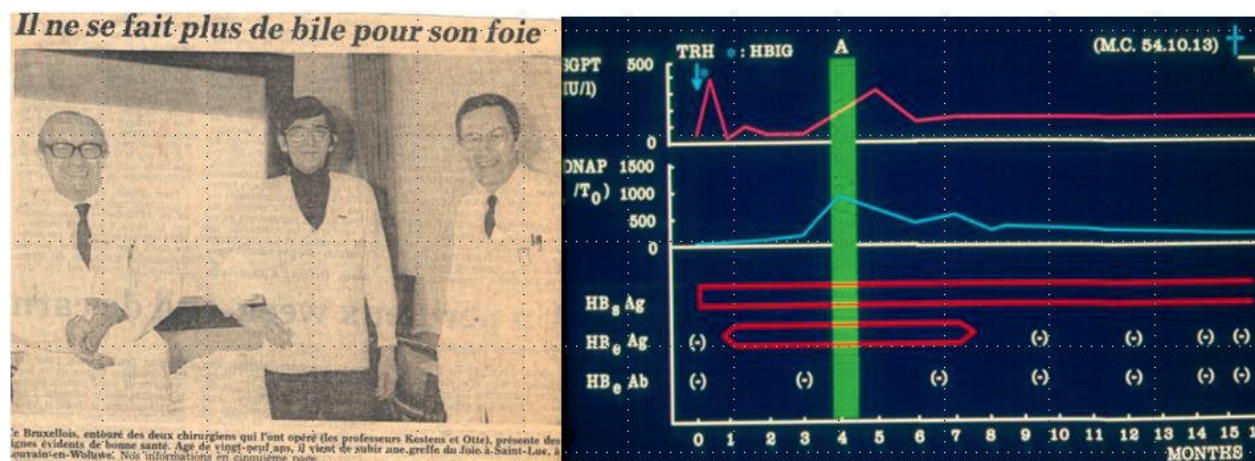
LA PÉRIODE 1984-1990 : RELOCALISATION, REDÉMARRAGE ET DÉVELOPPEMENT RAPIDE

Le 5 février 1984 fut réalisée la première TRH aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) par l'équipe comprenant les Profs. Kestens, Otte et de Hemptinne (Fig. 1b). Le receveur, porteur d'une cirrhose virale B, décéda après 16 mois d'une récurrence de sa maladie; la « protection » antivirale courte par immunoglobulines spécifiques anti-HBs n'ayant pas pu éviter la réinfection au 4^e mois. Ce résultat encourageant signait le début d'une activité soutenue. En effet, suivit un recrutement de patients belges, l'UCLou-

vain étant le seul centre dans le pays offrant cette thérapie, et d'Italiens provenant du Centre universitaire de Torino, dirigé par le renommé hépatologue, le Prof. Rizzetto. Cet afflux de patients Italiens faisait partie d'un accord officiel interuniversitaire ayant pour but de former le Centre de transplantation « La Molinette », dirigé par le Prof. Salizzoni. Ce centre deviendra l'un des plus grands centres de TRH au niveau mondial.

Durant cette période furent réalisés 457 TRHs dont 201 chez l'adulte. Ce fut la période de structuration et de consolidation du programme, basée sur succès et échecs. La chirurgie de prélèvement et de transplantation (avec le développement du foie réduit pour transplantation pédiatrique et foie partagé (ou split) pour TRH adulte et pédiatrique (Profs Otte, de Hemptinne et de Ville de Goyet), la préservation du greffon (introduction de la solution de Wisconsin), l'anesthésiologie (Profs. Carlier, De Kock, Van Obbergh et Veyckemans) la prise en charge immunosuppressive, anti-infectieuse et antivirale, la retransplantation, les soins intra- et post-opératoires (Profs. Reynaert et Laterre), l'anatomopathologie (Profs. Rahier et Sempoux), le monitoring thérapeutique (Profs. Hassoun et Walle-macq) et l'hépatologie de transplantation, impliquant aussi la prise en charge des récurrences de maladies dans le greffon (Profs. Geubel et Horsmans) et, *last but not least*, la logistique de la greffe et la coordination de TRH (Mesdames Roggen et Janssen) s'améliorèrent de patient en patient.

FIGURE 1B.



Extrait de presse de journal Le Soir lors de la première greffe hépatique aux Cliniques Saint-Luc en février 1984 et évolution clinique avec, après 4 mois, une réinfection virale B du greffon due à une protection antivirale par immunoglobulines anti-HBs trop courte et menant au décès du patient après 16 mois.

LA PÉRIODE 1991-2016 : INNOVATIONS CHIRURGICALES ET MÉDICALES

Durant cette période furent réalisées 1818 TRHs dont 1019 chez l'adulte.

Innovations en techniques chirurgicales

La TRH adulte classique implique une hépatectomie avec retrait de la veine cave inférieure (VCI), ce qui nécessite habituellement l'utilisation d'une circulation veino-veineuse extra-corporelle. Vu les différentes contraintes, aussi logistiques et économiques, l'hépatectomie totale avec préservation de la VCI fut développée (Fig. 2). La technique, « piggy-back » (« sac-à-dos ») avec implantation du greffon utilisant une cavo-cavostomie latéro-latérale (TRH-CC-LL) est réalisable, même en présence d'un englobement majeur de la VCI par un foie remodelé (2). Cette technique méticuleuse permet de réduire significativement les perturbations hémodynamiques et le besoin de transfusion de produits sanguins. Elle simplifie de ce fait les soins post-opératoires avec extubation précoce, réduction

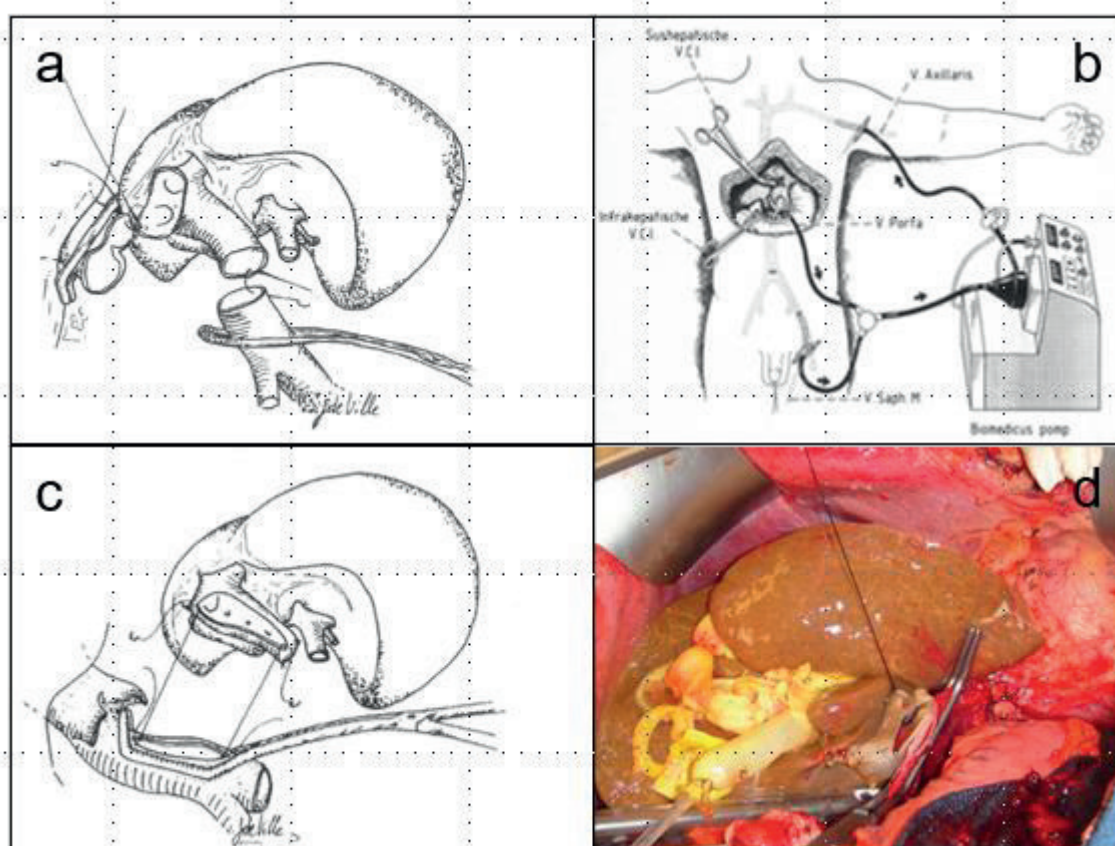
du séjour aux soins intensifs et quasi élimination de la non-fonction primaire du greffon même en utilisant des greffons à risques étendus. La technique TRH-CC-LL a été reprise par beaucoup de centres de par le monde.

La thrombectomie par éversion et la transposition cavo-portale représentent d'autres avancées techniques permettant de transplanter des receveurs ayant une thrombose splanchnique veineuse même étendue (3,4).

La transplantation séquentielle (ou domino), développée dans le contexte de TRH pour maladie métabolique non-cirrhogène, telle que l'amyloïdose familiale symptomatique, permet l'utilisation de ce foie chez des patients présentant (le plus souvent) un cancer hépatocellulaire (CHC) (5). La technique de TRH-CC-LL a permis de faire ce type de TRH sans devoir recourir à l'utilisation de bypass veino-veineux.

L'introduction de la greffe foie-rein combinée, le plus souvent pour maladie polykystique, et la greffe foie-cœur combinée en cas d'amyloïdose représentèrent d'autres avancées importantes.

FIGURE 2.



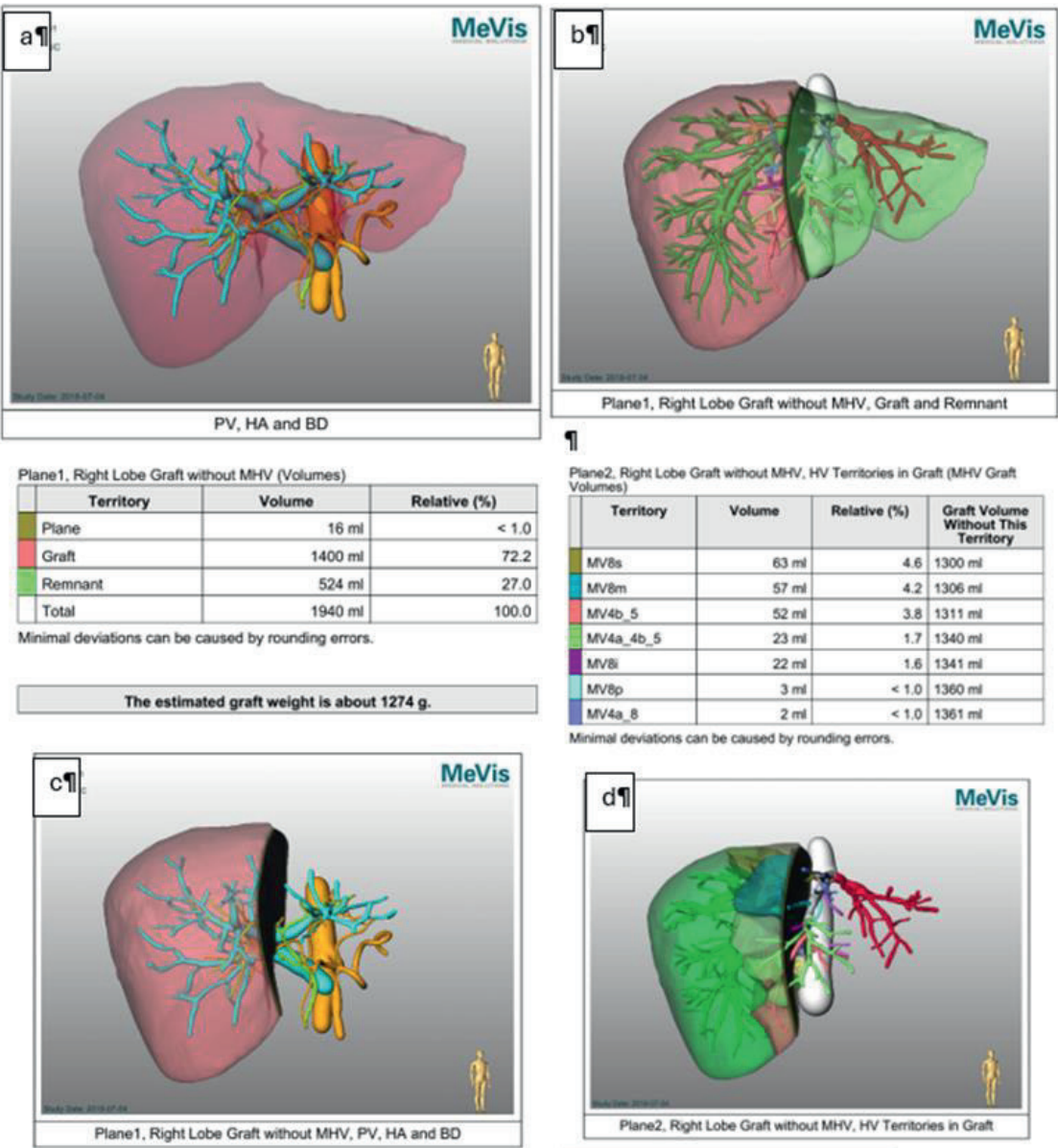
Évolution de la technique de TRH adulte : de l'hépatectomie avec résection de la VCI (et circulation veino-veineuse extracorporelle active (a-b) vers l'hépatectomie avec préservation de la VCI et implantation du greffon avec large anastomose latéro-latérale, entre la VCI du greffon et la VCI préservée. Le clampage partiel autorise un retour veineux vers le système cardio-pulmonaire central (c) (dessin J.de Ville de Goyet). Vue intra-opératoire de l'anastomose cavo-cavale (d).

La TRH adulte à partir de donation vivante (TRH-DOVI) entre adultes a démarré le 30 août 1999; ce fut la première TRH-DOVI adulte au Benelux. La patiente, porteuse d'une cholangite biliaire primitive, va très bien 26 plus tard. Fin 2016, l'expérience TRH-DOVI se chiffrait à 68. La TRH-DOVI s'applique le plus souvent au traitement de tumeurs hépatiques primitives ou secondaires et des maladies auto-immunitaires. La masse hépatique à greffer est déterminée par l'imagerie vasculaire et biliaire et la volumétrie détaillée. Le poids du greffon doit être adapté à l'état de gravité de la maladie et au poids du receveur. Plus grand et

plus malade est le receveur, plus grand doit être le volume du greffon. Les parties droite et gauche du foie ont été utilisées dans, respectivement, 60% et 40% des interventions (Fig. 3) (6).

De pair avec ces innovations chirurgicales s'est développée la radiologie interventionnelle (Profs. Goffette et Hammer). Celle-ci représente un complément extrêmement important afin de résoudre les complications artérielles, veineuses et biliaires ; ces dernières sont présentes chez 30% des greffons cadavériques.

FIGURE 3.



Transplantation hépatique par donation vivante. Analyse Mevis (Medical Visualisation Systems; Bremen, Ge) montrant, basée sur les informations de l'angio- et cholangio-CT, (a) une cartographie détaillée artérielle, veineuse et biliaire et un calcul précis des poids réels du greffon proposé (dans le cas échéant le foie droit sans veine hépatique moyenne) et du foie restant (b-c) ainsi que le poids fonctionnel du greffon en tenant compte des drainages veineux correspondant au différents territoires du greffon (d). Dans la situation idéale, la relation poids greffon/poids receveur est de 0.7-0.8.

Innovations en traitement médicaux

L'introduction de la prophylaxie personnalisée, basée sur la pharmacocinétique des immunoglobulines anti-HBs administrées, a permis de réduire le taux de réinfection virale B du greffon à moins de 10%. Leur association aux anti-nucléotides a, de nos jours, quasi éliminé la réinfection du greffon. Un même scénario s'est produit début des années 2010 avec l'introduction des antiviraux C à action directe (Prof. Starkel et Dr. Hassoun). Ces traitements hautement efficaces ont eu un triple effet : réduction significative de la perte du greffon (et du patient) ; réduction significative du besoin de re-TRH pour récurrence virale B, B-D et C ; et, surtout, réduction d'inscriptions en liste d'attente donnant un accès plus large à la TRH et plus d'espoir aux patients porteurs de tumeurs hépatiques primaires et (plus récemment) secondaires de pouvoir bénéficier d'un traitement oncologique potentiellement curatif.

Les maladies vasculaires hépatiques bénignes (télangiectasie hémorragique héréditaire) et malignes (haémangio-endothéliome et angiosarcome) ont été un point d'intérêt particulier, développé en collaboration avec le Dr Brenard. Différentes publications dans ce domaine, trop peu connues de l'hépatologie, ont influencé la pratique concernant ces maladies au niveau mondial (7,8).

Innovations en traitement immunosuppresseur

Les schémas d'IS les plus couramment utilisés consistent en la prise journalière de corticostéroïdes, anti-métabolites (azathioprine ou mofétil mycophénolate) et inhibiteurs de calcineurine (durant les années 80's, la cyclosporine A, depuis les années 90's, le tacrolimus) associé ou non à une induction par anticorps anti-leucocytaires.

Vu la fréquence élevée de complications métaboliques (e.a. diabète, goutte, obésité (40%), complications rénales (20%), cardiovasculaires (20%), infectieuses et cancéreuses (formation de tumeurs de novo et maladies lymphoprolifératives (10-20%)), la diminution, voire le retrait, de la charge immunosuppressive est plus que souhaitable. Dans un premier temps, l'utilisation de stéroïdes a été abandonnée, une mesure améliorant la qualité de vie des patients suite à l'élimination des effets (destructifs) physiques et psychiques (9). Dans un deuxième temps, les anti-métabolites ont été retirés, permettant d'arriver à la monothérapie au tacrolimus. Dans le troisième temps, on a opté, sur la base d'un suivi clinique et histologique strict, pour une monothérapie infra-thérapeutique. Les faisabilité et sécurité de ces démarches avaient été démontrées dans une étude prospective randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo (10). L'approche minimaliste « prophylactique » (c.-à-d. éviter le rejet du greffon) a ensuite été étendue à une approche similaire « thérapeutique » (c.-à-d. traitement restrictif du rejet du greffon) basé sur le « seven-up UCL

score », combinant l'histologie de j7 (score de Banff) et la dynamique de la bilirubinémie, des plaquettes et éosinophiles de j5 à J7. Comparée à une approche histologique seule, ce score a permis de diminuer durant la période précoce le besoin de traitement de rejet de 37% à 4.5%, des bolus de stéroïdes ont pu être évités chez 1/3 des patients et seulement 14% des patients ont eu besoin de traitement anti-rejet durant la première année post-TRH (11).

Finalement on a évolué, dans un contexte de priorité de greffe pour les malades les plus sévères, d'une stratégie « IS *down* » (réduire la charge IS) vers une stratégie « IS *dawn* » (*drugs added when needed*) (12).

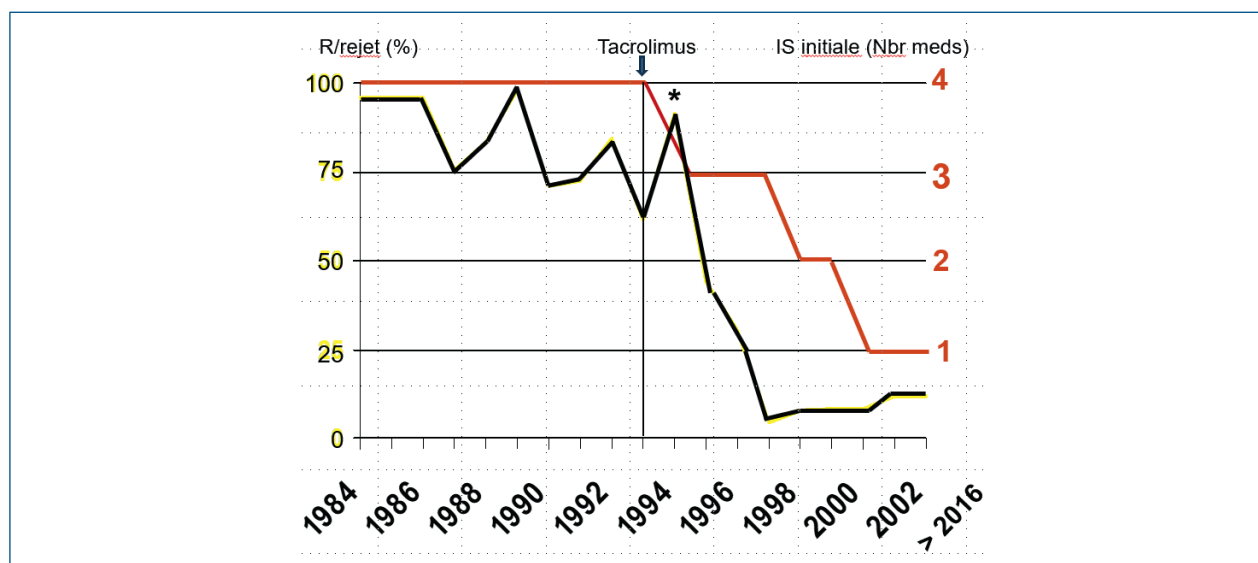
L'approche minimaliste personnalisée, poursuivie à long terme et se basant sur la combinaison de l'évolution biologique, histologique et cholangiographique (faite au moment de la biopsie hépatique afin d'exclure des lésions biliaires ischémiques non (re)connues), a permis de diminuer, dans une cohorte de patients suivie exclusivement au Centre, l'IS chez 1/3 des patients, d'obtenir une monothérapie tacrolimus dite « spacing » (plus de prise journalière d'IS) chez 20% des patients et un statut sans immunosuppression aucune chez 5% de patients (12) (Fig. 4).

Vu l'intérêt porté récemment aux États-Unis à des essais cliniques de tolérance, il est important de rappeler la première étude randomisée contrôlée humaine de blocage de co-stimulation cellulaire en utilisant l'anticorps monoclonal anti-CD2 (LO-CD2/BTI 322) développé par les Profs. H. Bazin et D. Latinne (13). Aucun des 20 patients inclus n'avait présenté un rejet histologique et, à distance de la TRH, 5 patients étaient devenus tolérants (sans IS) et 7 étaient en « IS spacing ». Le BTI-322 avait été autorisé pour usage clinique à Biotransplant (Boston) et a ensuite été humanisé par Medimmun (Gaithersbourg, USA).

Innovations en oncologie de transplantation

Convaincu de la valeur curatrice de la TRH pour cancer hépatique, le groupe UCLouvain a introduit en 2015 dans la littérature la terminologie « transplant oncology » (oncologie de transplantation) (14). De nos jours 30 à 50% des indications de TRH concernent le cancer hépatobiliaire. Suite à plusieurs passages dans l'unité du Prof. Carr (directeur du Centre de cancer hépatique à l'Université de Pittsburgh) les patients porteurs de CHC ont été introduits dans un programme intensif impliquant différentes modalités de traitements loco-régionaux (combinant chimio-, radio-embolisations et embolisations transartérielles, radiofréquences, alcoolisations répétées) afin d'obtenir un « downstaging » tumoral (réduction de la charge tumorale) morphologique et biologique (suivi des marqueurs alfa-fétoprotéine et descarboxyprothrombine) (14, 15). Cette stratégie, combinée à une IS minimale, a permis d'obtenir des résultats de survie patient et de survie sans récurrence à 5 ans (de 90%) identiques entre patients présentant une

FIGURE 4.



Évolution de l'immunosuppression (IS) en TRH adulte aux Cliniques Saint-Luc d'une polythérapie vers une monothérapie au tacrolimus. La réduction de la charge immunosuppressive va de pair avec une diminution de traitement (R) antirejet. En 1984 fut introduit le schéma d'IS basé sur tacrolimus. [* : début de l'expérience de retrait de stéroïdes].

charge tumorale en dedans et en dehors des critères de Milan ou San Francisco (critères correspondants aux conditions d'inscription en liste d'attente d'Eurotransplant). L'intérêt pour l'oncologie de transplantation a conduit à la création des consortiums EurHeCaLT [regroupant les centres de l'UCLouvain, Innsbruck (Au), Mainz (Ge) et Rome (It)] et la East-West HCC-LT Collaborative [avec en plus Columbia, New York (USA), Toronto General Hospital (Ca), Medanta Dehli (In), Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung (Tw), Kyushu et Kyoto Universities (Jp), Shulan Transplant Centre, Hangzhou (Cn) et Queen Mary Hospital, Hong Kong (Cn)]. Ces collaborations ont conduit à de multiples publications dans des journaux de chirurgie, hépatologie et oncologie de haut niveau (15, 17). Une vaste expérience de TRH fut également acquise dans le traitement des tumeurs hépatiques secondaires colorectales et neuro-endocrines (6).

Sans doute aucun, le rôle de la TRH en oncologie hépatobiliaire ne fera qu'augmenter vu les développements importants en oncologie médicale avec l'introduction de la chimio- et immunothérapie combinée (neo- et adjuvante), l'approche IS minimale personnalisée et la TRH-DOVI, celle-ci permettant une intervention chirurgicale au moment de la meilleure réponse oncologique et donc une meilleure sélection des candidats (16, 17).

Innovations des soins aux patients à greffer et greffés

Dans le but d'améliorer le suivi, à court et à long terme, deux initiatives importantes avaient été prises. La première était l'installation de « l'Unité de transplantation abdominale Th. Starzl », centralisant patients en attente et ceux/

celles greffé(e)s. Cette démarche a permis au personnel médical et paramédical de mieux apprendre les besoins physiques et psychiques des patients et de leur familles, d'uniformiser les soins et de réagir plus adéquatement à la survenue de complications. Le staff paramédical et l'équipe de coordination ont joué un rôle décisif dans l'amélioration et la standardisation des soins en TRH.

La deuxième initiative concernait les « soins globaux » à procurer lors du suivi pré- et post-greffe. Une collaboration intensive et structurée a été mise en place entre l'unité, les médecins de famille et spécialistes référents, les coordinatrices de transplantation (Mmes Roggen et De Reyck), le groupe d'entre-aide de patient(e)s greffé(e)s, Hepatotransplant et EuroLiver Foundation (fondé par Mr Tob). Cette structure a rendu possible un suivi de proximité (le « près maison »), de réduire les visites (encombrantes et stressantes) à Bruxelles en gardant une qualité de soins optimale. Les échanges continus entre Centre de transplantation, laboratoires régionaux et médecins locaux ont permis d'adapter « on line » les traitements (immunosuppresseur et autres), élément clef pour obtenir des résultats durables. Cette interaction a également permis de rendre acceptable l'introduction de biopsies hépatiques systématiques (un must afin de consolider de bons résultats à long-terme), d'éviter la non-compliance, de réduire la charge immunosuppressive... voire d'évoluer vers un statut de tolérance, c'est-à-dire de préserver une fonction hépatique en l'absence de prise de toute IS (12).

Cette deuxième période se terminera par l'installation, pas sans difficultés, du staff définitif de l'équipe future de

TRH avec les nominations en chirurgie des Profs. Ciccarelli, Bonaccorsi-Riani et du Dr Coubeau et en hépatologie de transplantation des Professeurs Dahlqvist et Delire.

LA PÉRIODE 2017-202... : LES AVANCÉES TECHNOLOGIQUES AU PREMIER PLAN

Au 30 septembre 2025 sont réalisées 721 TRHs dont 455 chez l'adulte.

L'équipe médico-chirurgicale actuelle continue à bâtir sur l'expérience solide du passé et à investir dans la nouvelle technologie (la machine de perfusion) et les techniques avancées de chirurgie hépatobiliaire. La modulation de l'organe « sous machine » permettra de juger de la transplantabilité des organes à risque, de réduire les lésions ischémiques biliaires et donc, indirectement, d'élargir le pool des greffons. L'évolution vers un « organ hub » (« soins intensifs d'organe »), endroit spécifique permettant de conditionner voire de « réparer » des organes, est à considérer dans cette avancée technologique (18).

L'application de la chirurgie hépatobiliaire moderne permettra d'étendre les indications de TRH, surtout en oncologie, par des procédures type ALDAPT (*Associating Living Donor Left A(uxiliary) P(artial) O(rthotopic) L(iver) T(ransplantation)*) associant, après retrait du foie gauche tumoral du receveur, l'implantation d'un petit greffon [lobe (segments 2-3) ou foie gauche (segments 2-4)] suivi du retrait du foie malade restant, après régénération suffisante du petit greffon (19). La connaissance améliorée de la TRH-DOVI donnera sans aucun doute, un nouvel élan à la TRH par foie partagé (split LT ex-situ ou de préférence in-situ). Ces modalités techniques joueront un rôle important dans l'accessibilité à la TRH pour des patients présentant des tumeurs ayant des critères en dehors de ceux acceptés par les organismes d'allocation d'organes. La maîtrise chirurgicale présente dans l'unité, permettra d'évoluer vers l'application plus fréquente de l'auto-transplantation hépatique dans le traitement des tumeurs bénignes et malignes très avancées. L'introduction de l'intelligence artificielle jouera également un rôle important pour optimiser la sélection des receveurs ainsi que le meilleur pairing donneur-receveur (20).

CONCLUSION

En quatre décennies, d'énormes progrès ont permis de passer du stade de la faisabilité, via le stade d'amélioration des techniques chirurgicales, de la disponibilité de greffons et de la qualité de vie des greffé(e)s, vers le stade de perfectionnement grâce à l'introduction continue d'innovations médicales et chirurgicales. La survie patient à 1 an et 5 ans post-greffe atteint de nos jours 90-95% et 70-75%.

Des progrès en soins intensifs, hépatologie et oncologie permettront d'encore améliorer ces résultats et ceci sous très peu ou pas de prise chronique d'immunosuppresseurs. Les machines de perfusion permettront de réduire la non-utilisation et/ou la perte de greffons et la pratique de TRH-DOVI donnera un nouvel élan à la TRH de foie partagé, ce qui permettra d'élargir l'accès à un traitement curatif pour beaucoup de patients, surtout ceux porteurs de maladies hépatobiliaires malignes.

Établir un programme de transplantation est une tâche difficile et longue nécessitant une collaboration entre de multiples services dans des structures hospitalières et de soins de santé bien organisées et motivées. Lors de la conférence de presse du 21 Février 1969, le Prof. Morelle soulignait tout particulièrement la nécessité du travail d'équipe afin d'obtenir du succès en ajoutant en même temps qu'« **une équipe de transplantation devrait être exempte de chauvinisme, de précipitation et d'esprit de compétition, mais, au contraire, avoir beaucoup d'audace, de courage et une large dose de sérénité** ». Les clefs du succès sont là ! Le passé a prouvé que ces mots étaient visionnaires.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Le succès d'un programme de TRH est lié à un effort multidisciplinaire *réellement* intégré et à un soutien institutionnel fort.
- Le futur de la TRH sera dominé par l'implémentation de nouvelles technologies telles que la machine à perfusion et l'intelligence artificielle.
- Le développement de l'oncologie de transplantation fera glisser les indications des maladies bénignes vers les maladies malignes, même secondaires.
- L'accessibilité à la TRH doit être élargie en offrant toutes les modalités techniques de TRH y compris la TRH par donation vivante entre adultes. La fertilisation croisée entre TRH et TRH-DOVI restimulera la TRH par foie partagé, le moyen le plus « facile » d'élargir le pool de greffons, et aidera à l'application plus fréquente de la chirurgie hépatique avancée pour tumeurs hépatobiliaires.
- Les résultats à (très) long terme peuvent être améliorés par un suivi soutenu, incluant biopsie hépatique, et une stratégie d'immunosuppression minimale.

REMERCIEMENTS

En plus des personnes clefs du programme déjà mentionnées, un tout grand remerciement va

- aux infirmier(e)s chef(fe)s des unités 53 et 22, Mmes Vanaise, Verhey, Garcia, Busson, Dujardin et Mrs de Wergifosse et Tirone (Unité de Soins Intensifs) et leurs équipes,

- aux aides administratives (Mmes Poskin et Pellizari),
- aux diététiciennes et physiothérapeutes,
- les coordinateurs de transplantation principaux, Mrs. Van Ormelingen et Van Deynse,
- aux collègues des CUSL, aux assistants et fellows belges et étrangers [en particulier les Profs Lengelé, Balligand, Danse, Gianello, Hermans, Komuta, Peeters; les Drs. Claeys, Delrivière, Van Leeuw (Be), Chio,

Donataggio, Lesari, Lai, Mazza, Orlando (It), Bourlier (Fr), Baranski (Pl), Beristain-Hernandez (Mx), Soares Pinheiro et Ducatti (Br), Martinez Castillo, Inostroza Núñez (Cl), Rico Juri (Co)],

- aux nombreux/ses étudiant(e)s chercheurs [en particulier les Drs. Ackenine, Feys, Finet, Foguene, Lemaire, Mathys, Michaud, Ries, Stouffs, Van Thuyne].

Elles/ils ont tous joué un rôle important dans le rayonnement national et international de l'unité de transplantation.

REFERENCES

1. Kestens PJ, Otte JB, Alexandre GP *et al.* Human orthotopic liver graft. *Acta Chir Belg.* 1970;69:285-303.
2. Lerut J, Ciccirelli O, Roggen F. *et al.* Cavo-caval adult liver transplantation and retransplantation without veno-venous bypass and without porta-caval shunting: a prospective feasibility study in adult liver transplantation. *Transplantation.* 2003; 75 :1740-1745.
3. Lerut J, Mazza D, Van Leeuw V. *et al.* Adult Liver transplantation and abnormalities of splanchnic veins: experience in 53 patients. *Transplant Int.* 1997; 10: 125-132.
4. Lerut JP, Lai Q, de Ville de Goyet J. Cavoportal hemitransposition in liver transplantation: towards a more safe and efficient technique. *Liver Transpl.* 2020;26:92-99.
5. Lerut J, Foguene M, Lai Q, de Ville de Goyet J. Domino liver transplantation toward a safer and simpler technique in both donor and recipient. *Updates Surg.* 2021; 73 :223-232 doi: 10.1007/s13304-020-00886.
6. Lerut J, Iesari S, Vandeplas G *et al.* Secondary non-resectable liver tumors: A single-center living-donor and deceased-donor liver transplantation case series. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2019;18:412- 422.
7. Brenard R, Chapaux X, Deltenre P. *et al.* Large spectrum of liver vascular lesions including high prevalence of focal nodular hyperplasia in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia: the Belgian Registry based on 30 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:1253-1259.
8. Lerut J, Orlando G, Adam R. *et al.* and the European Liver Transplant Registry. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epitheloid haemangio-endothelioma. Report of the European Liver Transplant Registry. *Ann Surg.* 2007; 246: 949-957
9. Lerut J. Avoiding steroids in solid organ transplantation. *Transplant Int.* 2003; 16: 213-224.
10. Lerut J, Mathys J, Lemaire J *et al.* Tacrolimus monotherapy in liver transplantation: one-year results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg.* 2008; 248: 956-967.
11. Lerut J, Iesari S. Immunosuppression and liver transplantation. *Engineering.* 2023; 21: 175-187.
12. Terasaki PI, Everly ML, Kaneku H. *et al.* A "new" road to tolerance : clonal deletion and drugs added when needed (DAWN). *Clin Transpl.* 2010; 253-260.
13. Lerut J, Van Thuyne V, Mathys J. *et al.* Anti-CD2 monoclonal antibody and tacrolimus in adult liver transplantation. *Transplantation.* 2005; 15: 1186-1193
14. Lai Q, Avolio AW, Graziadei I *et al.* Alpha-fetoprotein and modified response evaluation criteria in solid tumors progression after locoregional therapy as predictors of hepatocellular cancer recurrence and death after transplantation. *European Hepatocellular Cancer Liver Transplant Study Group. Liver Transpl.* 2013; 19 :1108-1118.
15. Lai Q, Ito T, Iesari S, Melandro F, Mennini G, Rossi M, Lerut J. Role of Protein Induced by Vitamin-K Absence-II in hepatocellular cancer not producing alpha fetoprotein. *Liver Transpl.* 2023; 30:472-483.
16. Lai Q, Sapisochin G, Gorgen A. *et al.* Evaluation of the intention-to-treat benefit of living donation in patients with hepatocellular carcinoma awaiting a liver transplant. *JAMA Surg.* 2021; 1;156(9):e213112.doi:10.1001/jamasurg.2021.3112.
17. Adam R, Piedvache C, Chiche L. *et al.* on behalf of the Collaborative TransMet group. Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): results from a multicentre , open-label,prospective, randomised controlled trial. *Lancet.* 2024;404:1107-1411.
18. Schlegel A, Mergental H, Fondevila C, Porte RJ, Friend PJ, Dutkowski Ph. Machine perfusion of the liver and bioengineering. *J Hepatol.* 2023;78:1181-1198.
19. Coubeau L, Iesari S, Ciccirelli O, Bonaccorsi-Riani E, Dahlqvist G, Reding R. Two-stage recipient hepatectomy and left liver transplantation to minimize risks in adult-to-adult living donor liver transplantation: new concepts. *Liver Transpl.* 2020;26:450-455.
20. Lai Q, De Stefano C, Emond J. *et al.* Development and validation of an artificial intelligence model for predicting post-transplant hepatocellular cancer recurrence. *Cancer Commun (Lond).* 2023;43:1381-1385.

CORRESPONDANCE

Pr Em. Jan P. LERUT
Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC)
Université catholique de Louvain (UCLouvain) Bruxelles
Avenue Hippocrate 52
B-1200 Bruxelles
janlerut@telenet.be
Gsm +32475859504