



**HAL**  
open science

# Comparaison de la survie et des complications après transplantation hépatique entre 2 cohortes de patients de la région Nord-Ouest

Marine Chéron

► **To cite this version:**

Marine Chéron. Comparaison de la survie et des complications après transplantation hépatique entre 2 cohortes de patients de la région Nord-Ouest. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03014765

**HAL Id: dumas-03014765**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03014765>**

Submitted on 19 Nov 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

---

**Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Rouen**

Année 2020

N°

**Thèse pour le doctorat en Médecine**

(Diplôme d'État)

PAR

**CHERON Marine**

Née le 18 Février 1991 à Rouen

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
LE LUNDI 5 OCTOBRE 2020

---

**Comparaison de la survie et des complications  
après transplantation hépatique entre 2 cohortes  
de patients de la région Nord-Ouest**

PRÉSIDENT DE JURY : **Monsieur le Professeur Guillaume SAVOYE**

DIRECTEUR DE THÈSE : **Madame le Docteur Hélène MONTIALOUX**

MEMBRES DU JURY :

Madame le Docteur Odile GORIA

Monsieur le Professeur Dominique GUERROT

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY

---

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

**Professeur Agnès LIARD**

**Professeur Guillaume SAVOYE**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatiquemédicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques

Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale-Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie

Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>surnombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique

Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB** Législation pharmaceutique et économie de la santé

Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie

#### **PAU-PH**

M. Mikaël **DAOUPHARS**

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

**ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice **MOISAN** Virologie

M. Henri **GONDÉ** Pharmacie

**ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Abdel **MOUHAJIR** Parasitologie

M. Maxime **GRAND** Bactériologie

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

Mme Ramla **SALHI** Pharmacognosie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### **III – MEDECINE GENERALE**

#### **PROFESSEUR MEDECINE GENERALE**

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)            UFR    Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE**

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)        UFR    Médecine générale

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE**

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**                    UFR    Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**                UFR    Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**            UFR    Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**                        UFR    Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**            UFR    Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES**

Mr Pascal **BOULET**                            UFR    Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON**                    UFR    Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD**                    UFR    Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN**                    UFR    Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## Liste des Abréviations

---

- AAD : Antiviraux d'Action Directe
- ABM : Agence de la BioMédecine
- APHP : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
- ARA II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
- AC : AntiCorps
- ACE : Antigène Carcinome Embryonnaire
- AFP : Alpha FoetoProtéine
- AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
- ARS : Agence Régionale de Santé
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- CHC : Carcinome HépatoCellulaire
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CIT : Contre-Indication Temporaire
- CKD-EPI : Chronic Kidney Disease EPIdemiology
- CMV : CytoMégaloVirus
- CPRE : Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique
- CSP : Cholangite Sclérosante Primitive
- DDAC : Donneur Décédé après Arrêt Circulatoire
- DDAC-III : Donneur Décédé après Arrêt Circulatoire de la catégorie III de Maastricht
- DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
- DMV : Défaillance Multiviscérale
- EASL : European Association for the Study of the Liver
- EBV : EpsteinBarr Virus
- ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines
- ECG : ElectroCardioGramme
- EFR : Epreuves Fonctionnelles Respiratoires
- EH : Encéphalopathie Hépatique
- EPS : Electrophorèse des Protéines Sériques
- ETT : Echographie Trans-Thoracique

- FOGD : Fibroscopie œsogastroduodénale
- HELLP syndrome : Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets count syndrome (toxémie gravidique)
- HHV-8 : Human HerpesVirus 8
- HPV : Human Papilloma Virus
- HSV 1 et 2 : Herpes Simplex Virus 1 et 2
- HTA : Hypertension Artérielle
- HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire
- HTP : Hypertension Portale
- IDR : Intra-Dermo Réaction à la tuberculine
- IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
- IHC : Insuffisance Hépatocellulaire
- IL- : InterLeukine de type-
- IMC : Indice de masse corporelle
- IMPDH : Inosine MonoPhosphate DeHydrogenase
- INR : International Normalized Ratio
- IRA : Insuffisance Rénale Aigüe
- IRC : Insuffisance Rénale Chronique
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- LAT : Limitation et Arrêt de Traitement
- MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
- MELD : Model for End-stage Liver Disease
- MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
- MMF : Mycophenolate MoFetil
- MPAP : Mean Pulmonary Arterial Pressure
- mTOR : mammalian Target Of Rapamycin
- NAFLD : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
- NASH : Non-Alcoholic SteatoHepatitis
- ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
- PAP : Pulmonary Artery Pressure
- PaO2 : Pression partielle de l'Oxygène
- PCR : Polymerase Chain Reaction
- PET : Tomographie par Émission de Positons
- PBH : Ponction Biopsie Hépatique

- SCA : Syndrome Coronarien Aigu
- SHP : Syndrome hépato-pulmonaire
- SIOS : Schéma Interrégional d'Organisation des Soins
- TH : Transplantation Hépatique
- TNM : Tumor Nodes Metastasis (Classification des tumeurs malignes)
- VDRL : Venereal Disease Research Laboratory
- VHA : Virus de l'Hépatite A
- VHB : Virus de l'Hépatite B
- VHC : Virus de l'Hépatite C
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- VO : Varices Œsophagiennes
- VZV : Varicella Zoster Virus
- TDM : TomoDensitoMétrie
- TIPS : Transjugular intrahepatic portosystemic shunt

## Table des matières

---

<b>I.</b>	<b><u>Introduction.....</u></b>	<b>19</b>
	1. Histoire de la transplantation hépatique	
	2. Indications de transplantation hépatique	
	a. Hépatopathies chroniques	
	b. Insuffisance hépatique aigüe	
	c. Tumeurs malignes primitives	
	d. Tumeurs malignes secondaires	
	3. Limites de la transplantation hépatique	
	4. Management de la transplantation hépatique en France	
	5. Survie post-transplantation hépatique	
	6. Complications précoces et tardives	
	7. Organisation nationale de l'activité de greffe hépatique	
	8. Collaboration régionale Nord-Ouest	
<b>II.</b>	<b><u>Objectif de l'étude.....</u></b>	<b>47</b>
<b>III.</b>	<b><u>Matériel et Méthodes.....</u></b>	<b>48</b>
	1. Population étudiée	
	2. Éléments d'évaluation	
	3. Analyses statistiques	
<b>IV.</b>	<b><u>Résultats.....</u></b>	<b>51</b>

<b>V.</b>	<b><u>Discussion.....</u></b>	<b><u>69</u></b>
<b>VI.</b>	<b><u>Conclusion.....</u></b>	<b><u>75</u></b>
<b>VII.</b>	<b><u>Bibliographie.....</u></b>	<b><u>76</u></b>
<b>VIII.</b>	<b><u>Annexes.....</u></b>	<b><u>84</u></b>
<b>IX.</b>	<b><u>Résumé.....</u></b>	<b><u>89</u></b>

## **I. Introduction**

### **1. Histoire de la transplantation hépatique**

La transplantation hépatique (TH) est la 2<sup>ème</sup> plus fréquente des greffes d'organes solides après celle du rein, et son histoire remonte en 1963, année de la première greffe hépatique réalisée par Starzl. Le patient était un enfant de 3 ans atteint d'une atrésie des voies biliaires, décédé au cours de la chirurgie dans un contexte de troubles de la coagulation responsables d'une hémorragie. Cette première avancée se concrétisera cinq années plus tard avec le premier succès de greffe hépatique. Le concept de don d'organe dans le cadre d'une mort encéphalique est apparu à la fin des années 1960 aux Etats-Unis, permettant ainsi de prélever des greffons de meilleure qualité, et de diminuer la mortalité post transplantation. Depuis, de nombreux travaux ont permis l'amélioration de la technique chirurgicale et le recours aux immunosuppresseurs a considérablement amélioré le rejet et la survie des patients. Lors des premières transplantations hépatiques, ce sont l'azathioprine et les corticoïdes, traitements immunosuppresseurs de la transplantation rénale, qui ont été utilisés avec un taux de décès à court terme très important. Dans les années 80, le recours à la ciclosporine par Calne va nettement diminuer le risque de rejet et doubler la survie de ces patients (1). C'est finalement en 1990 que Starzl démontre l'efficacité du tacrolimus, qui devient le principal agent immunosuppresseur de la transplantation hépatique (2).

Dans la plupart des cas en France, la greffe est dite orthotopique quand le foie transplanté est entier, et provient d'un donneur décédé dans 98,5% des cas en 2018 (soit 1305 patients), très majoritairement en état de mort encéphalique (Rapport national de l'ABM, 2018). Parfois, un seul foie peut permettre une transplantation, à la fois chez un enfant et chez un adulte, si sa taille le permet. La greffe à partir de donneur vivant, très fréquente en Asie, reste peu pratiquée en France et limitée à une population pédiatrique, bien qu'elle tende à être de plus en plus validée par certaines équipes françaises. Dans la majorité des cas, le donneur est un ascendant direct de l'enfant qui est greffé.

Cependant, il persiste une pénurie de greffons, puisqu'il y a actuellement 2,4 candidats pour un seul greffon disponible. Pour répondre à cet enjeu de santé publique, l'amélioration de l'accès à la greffe est devenue une priorité nationale depuis le 2<sup>ème</sup> plan greffe (2012-2016), élaboré par le ministère de la Santé et l'Agence de Biomédecine. Depuis 2015, certaines greffes sont réalisables grâce au prélèvement sur donneur décédé après arrêt circulatoire de la catégorie

III de Maastricht, dans les suites d'une limitation ou d'arrêt des thérapeutiques (LAT) reposant sur la loi Leonetti (3). 3,7% des greffes (48 cas) de 2018 ont été réalisées dans le cadre du DDAC-MIII, soit 8 fois plus qu'en 2015 (Rapport national de l'ABM, 2018). Faisant l'objet d'un protocole national, cette source de prélèvement a néanmoins fixé un âge maximal de 65 ans pour le donneur, limitant ainsi le nombre de greffes accessibles.

Le recours aux greffons dits « marginaux » permet d'augmenter le nombre de TH, en faisant intervenir des alternatives aux règles classiques :

- Le greffon domino dans le cadre de neuropathies amyloïdes familiales : le foie explanté pour les patients porteurs de cette maladie peut servir à un receveur, dont l'âge doit être supérieur à 55 ans afin de limiter le risque de développer les symptômes de la maladie (environ 20 à 30 ans après la TH).

- La greffe partielle hépatique, essentiellement chez les donneurs vivants.

- La greffe auxiliaire, qui a principalement deux indications : l'insuffisance hépatique aigüe (soutien au foie natif le temps qu'il récupère ses fonctions) et les pathologies congénitales ou métaboliques (par exemple, la maladie de Crigler-Najjar).

- La greffe divisée entre deux adultes ou un adulte et un enfant, de petits poids pour converser un ratio adéquat poids greffon/poids total.

- Le greffon de donneur vivant, souvent d'un adulte vers un enfant (en prélevant les segments hépatiques II et III), mais également possible entre adultes (prélèvement du foie droit). Le risque de morbi-mortalité chez les patients donneurs n'est néanmoins pas négligeable (4) : la fistule biliaire est la complication la plus fréquente, pour laquelle un traitement conservateur est privilégié dans la majorité des cas.

D'autres pistes ont également été développées ces dernières années afin de faire face à la pénurie de greffons. Auparavant, l'infection par le VHB ou le VHC représentaient des contre-indications formelles au don d'organe, empêchant ainsi la faisabilité d'un grand nombre de TH dans les pays en zone endémique. Ainsi, en 2010, des greffons hépatiques provenant de donneurs ayant une hépatite C guérie (donc porteurs d'AC anti-VHC), ont pu bénéficier à des patients guéris de l'hépatite C, sans risque de mortalité plus élevé (5). De plus, la mise sur le marché des AAD permet l'éradication du virus dans quasiment 100% des cas, améliorant significativement le pronostic des patients infectés par le VHC, même au stade de cirrhose

décompensée (6,7). C'est à partir de cette observation qu'une étude américaine a réalisé 10 greffes hépatiques de donneurs séropositifs pour le VHC, auprès de receveurs non infectés par le VHC. Le traitement par AAD en statut post-TH a permis d'obtenir une réponse virologique soutenue négative à 12 semaines, chez tous les patients, sans dysfonction de greffon associée jusqu'au suivi à un an. Ce travail est très prometteur sur l'avenir des dons d'organes, bien qu'il nécessite d'être approfondi sur les complications à plus long terme (8).

Concernant l'infection à VHB, il est aujourd'hui recommandé que les greffons provenant de donneurs porteurs d'AC anti-HBc aillent préférentiellement à des patients dont l'AgHBs, ou l'AC anti-HBc/HBs, est positif. Cette précaution limite le risque d'infection *de novo* par le VHB en post-TH. En cas de receveur AgHBs négatif, un traitement prophylactique par un analogue nucléosidique/nucléotidique est recommandé (9).

## **2. Indications de transplantation hépatique**

### **a. Hépatopathies chroniques**

Différentes pathologies du foie peuvent être à l'origine d'une inscription sur liste d'attente de greffe, lorsque la fonction hépatocellulaire est altérée de façon irréversible. La cirrhose décompensée et le carcinome hépatocellulaire en sont les principales causes.

La cirrhose est une atteinte diffuse hépatique caractérisée par une fibrose et une transformation architecturale, conduisant à une insuffisance hépatocellulaire mettant en jeu le pronostic vital dans les cas les plus graves. En France, son incidence est estimée à 200 cas par millions d'habitants par an, et elle représente la 5<sup>ème</sup> cause de mortalité (15 000 décès/an). L'alcool et les virus hépatotropes B et C (VHB, VHC) sont les causes les plus fréquentes de cirrhose, avec également l'augmentation exponentielle ces dernières années de la stéato-hépatite non alcoolique (NASH). Des atteintes hépatiques auto-immunes, des pathologies spécifiques des voies biliaires ainsi que des maladies de surcharge peuvent conduire à une atteinte fibrosante du parenchyme hépatique (*Annexe 1*).

Dans le cadre de l'étiologie éthylique, un sevrage de plus de 6 mois, avec suivi addictologique, est recommandé pour une accessibilité à la greffe, et peut permettre dans certains cas d'améliorer considérablement la fonction hépatocellulaire. L'hépatite alcoolique aiguë est une situation exceptionnelle où peut se poser la question de la transplantation, en cas

de cortico-résistance. Dans ce cas, elle est la seule thérapie curative envisageable, pour des patients dont la mortalité est estimée à 70% à 6 mois (score de Lille > 0,45) (10). Un essai franco-belge, réalisé dans un groupe de patients très sélectionnés, a démontré que la survie à 6 mois était significativement meilleure que celle des patients non transplantés, proche de celle obtenue par les patients répondeurs au traitement médical de l'HAA. Néanmoins, un faible taux de récurrence d'éthylisme chronique a été rapporté, incitant ainsi à réaliser d'autres études complémentaires avec un recueil de données sur le long terme (11). Un essai est actuellement en cours, afin de valider cette procédure de transplantation accélérée (QuickTransHAA).

La cirrhose « décompensée » correspond à un stade avancé de dysfonction hépatique, et se traduit par l'apparition d'ascite, d'encéphalopathie hépatique et/ou d'ictère. Le score Child-Pugh, facile d'utilisation et reproductible au lit du malade, permet de classer la maladie hépatique cirrhotique en 3 groupes : A, B et C (les 2 derniers correspondant à un stade décompensé de cirrhose).

**Tableau 1.** Score de Child-Pugh, d'après Pugh et al.

	<b>1 point</b>	<b>2 points</b>	<b>3 points</b>
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Discrète	Abondante
Bilirubine ( $\mu\text{mol/L}$ )	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28-35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40-50	< 40

*A = 5-6 points ; B = 7-8-9 points ; C = 10 à 15 points*

Plus le score est élevé, plus il prédit une mortalité élevée ; la survie d'un patient dont le score Child-Pugh est A est estimée à 100% et ne fait que diminuer, de manière parallèle à la décompensation. L'apparition d'une seule complication de la cirrhose peut marquer la transition d'un état compensé à décompensé. Cette progression peut survenir au fil des années, ou plus rapidement dans le cadre d'une hémorragie digestive sur hypertension portale, d'insuffisance rénale, de sepsis, ou encore le développement d'un carcinome hépatocellulaire. Ces

complications sont nombreuses et sources d'une morbi-mortalité importante ainsi que d'hospitalisations répétées, entraînant un coût conséquent (12). En effet, au stade décompensé, la survie est estimée à 50% à 5 ans. En intra-hospitalier, l'insuffisance rénale du patient cirrhotique est le principal facteur de risque de mortalité, suivi de près par l'infection bactérienne et les complications de l'hypertension portale (13).

## **b. Insuffisance hépatique aigüe**

Parfois, l'altération de la fonction hépatique se révèle de façon brutale et met en jeu le pronostic vital à court terme des patients. Elle est souvent le reflet d'une destruction massive d'hépatocytes, secondaire à des phénomènes de nécrose et d'apoptose. L'intoxication au paracétamol, l'hépatite aigüe virale B et l'atteinte auto-immune en sont les principales causes (*Annexe 2*). L'hépatite fulminante (ou insuffisance hépatique aigüe) évolue, en l'absence d'amélioration spontanée, vers la défaillance multi-viscérale en seulement quelques jours dans certains cas. Dans ce contexte, le recours à une transplantation hépatique urgente est indispensable à la survie du patient, et il est généralement recommandé de rapprocher le patient d'un centre de greffe, dès lors que le taux de prothrombine (TP) et/ou le facteur V sont inférieurs à 50%. Ce transfert peut néanmoins être temporisé en fonction de l'étiologie et du pronostic, en accord avec le centre expert, et plus cette décision est effective précocement dans la prise en charge, plus le risque opératoire et la mortalité diminue. Pour cela, les équipes de transplantation se basent principalement sur les critères de Clichy et/ou du King's college, en fonction de l'étiologie, puisqu'ils prédisent un risque de décès sans transplantation de l'ordre de 90% lorsqu'ils sont présents (14).

**Tableau 2.** Critères de Clichy et du King's College, d'après Bernuau et al., et Bernal et al.

<b>Critères de Clichy</b>
Transplantation si :
-Encéphalopathie avec un coma grade 3 ou 4 <b>et</b>
-Facteur V < à 20% et âge inférieur à 30 ans <b>ou</b>
-Facteur V < à 30% et âge supérieur à 30 ans

### **Critères du King's College**

#### Causes autres que l'intoxication par le paracétamol

Transplantation si :

-INR > 6,5 **ou**

Au moins 3 des critères suivants :

-Hépatite médicamenteuse ou hépatite de cause indéterminée

-Âge inférieur à 10 ans ou supérieur à 40 ans

-Insuffisance hépatique aigüe ou subaigüe

-Bilirubine > 300µmol/L

-INR > 3,5

#### Intoxication par le paracétamol

Transplantation si

-pH < 7,3 ou lactates > 3mmol/L après remplissage vasculaire **ou**

-Créatininémie > 300µmol/L, INR > 6,5 et encéphalopathie de grade 3 ou plus

### **c. Tumeurs malignes primitives**

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la plus fréquente des tumeurs malignes primitives hépatiques et représente la 4<sup>ème</sup> cause de décès par cancer dans le monde. Il se développe dans la grande majorité des cas sur foie cirrhotique, quelqu'en soit son étiologie, principalement liée à l'hépatopathie chronique d'origine éthylique en France, et à l'infection par le VHB au niveau mondial. Le pronostic reste très sombre avec une survie relative à 5 ans en France estimée à 13% (15), du fait d'un diagnostic souvent tardif au stade avancé. La greffe est alors l'un des traitements curatifs possibles, lorsqu'elle est possible.

Le score de Milan a été publié en 1996 et recommandait les indications chirurgicales, dont la TH, selon : les caractéristiques tumorales (un nodule de moins de 5cm de diamètre ou maximum 3 nodules de diamètre inférieur à 3cm), la fonction hépatique (compensée) et

l'hypertension portale. En appliquant ce score, la survie de ces patients était de 70% à 5 ans, comme l'a démontré Mazzaferro et al (16).

Néanmoins, en 2010, ce score est jugé trop restrictif et l'Agence de la Biomédecine a alors adopté un nouveau score pronostique, développé par le groupe d'étude français de la TH pour CHC. Depuis 2013, compte tenu de la pénurie d'organes, et le risque de récurrence tumorale après la greffe, les indications de TH pour CHC font l'objet d'un nouvel algorithme décisionnel précis en fonction du score AFP, qui intègre le nombre et la taille de nodules mais également le taux d'alpha foetoprotéine, marqueur tumoral du CHC.

**Tableau 3.** Score alpha foetoprotéine, 2013, d'après Duvoux et al. (17)

Paramètre	Classe	Score
Taille des nodules	< ou = à 3 cm	0
	3 à 6 cm	1
	> à 6 cm	4
Nombre de nodules	< ou = à 3	0
	> à 4	2
AFP (ng/ml)	< ou = à 100	0
	100 à 1000	2
	> 1000	3

L'utilisation de ce score a permis l'élargissement de l'accès à la TH pour les patients atteints de CHC, sans invasion veineuse tumorale ni localisations secondaires extra-hépatiques, et permet la stratégie thérapeutique suivante :

- les très petits CHC (1 lésion unique < ou = à 2cm de diamètre, classés TNM1) n'ont pas d'accès à la greffe et un traitement curatif conservateur (chirurgie ou radiofréquence) doit être privilégié, sauf non faisabilité.

- pour les autres CHC (au moins TNM2, sans invasion vasculaire macroscopique), le calcul du score AFP est impératif.

En cas de score  $<$  ou  $=$  à 2 : inscription sur liste d'attente nationale de TH, avec réévaluation morphologique et biologique trimestrielle.

En cas de score  $>$  à 2 : stratégie de downstaging ; contre-indication à une TH sauf si greffon « hors tour » (refusé par 5 équipes successives) ou marginal. Néanmoins, si le score devient favorable après traitement loco-régional, et un recul minimum de 3 mois d'observation, le patient peut alors être éligible à une inscription sur liste d'attente.

La survie à 5 ans est comparable entre les patients transplantés ayant bénéficié d'une stratégie de downstaging et ceux transplantés d'emblée (18).

Lorsque le temps d'attente sur liste nationale est estimé à plus de 6 mois, il est recommandé de traiter le CHC, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire. La radiofréquence est à privilégier en cas de nodules de moins de 3 cm, et peu nombreux (maximum 3). L'indication chirurgicale est retenue pour les tumeurs unifocales. Lorsque les tumeurs sont trop nombreuses pour bénéficier d'une radiofréquence, et que l'hépatopathie chronique sous-jacente est au stade compensé (score Child-Pugh A), un traitement par chimioembolisation est le plus fréquemment initié. Enfin, plus récemment, d'autres traitements d'attente ont montré leur efficacité : la radiofréquence multipolaire, la radioembolisation, la radiothérapie stéréotaxique et le sorafenib. La progression sous traitement doit conduire à une nouvelle discussion sur le maintien d'inscription en liste d'attente, puisqu'elle est associée à une récurrence post-TH (surtout après chimioembolisation) (19).

Afin de déroger à la règle d'attribution des greffons grâce au MELD (cf infra), qui est souvent faible chez les patients porteurs d'un CHC, et donc allonge le temps d'accès à la greffe (environ 15 mois lorsque le MELD est  $<$  à 15), des mesures renforcées ont été adoptées depuis 2015, par l'ABM. Ainsi, les patients inscrits pour CHC et traités efficacement, sans tumeur active lors de la réévaluation, sont placés en contre-indication temporaire jusqu'à récurrence, ou laissés actifs avec un score national foie en relation avec un MELD bas. Ceux qui ont bénéficié d'une chimioembolisation dans le cadre d'un traitement d'attente, conservent leur accès à la greffe. Enfin, pour les patients dont le score MELD est  $<$  à 15 sans possibilité de traitement d'attente (topographie, cirrhose décompensée), l'accès à la greffe est possible après passage en commission d'experts à 2 reprises.

Le cholangiocarcinome représente 10 à 15 % des tumeurs malignes hépatiques. L'indication de la transplantation hépatique est très controversée car le risque de récurrence est élevé, et elle ne s'applique à l'heure actuelle que pour quelques patients et dans le cadre d'un protocole : essentiellement les cholangiocarcinomes de localisation hilair non résectables.

D'autres tumeurs malignes primitives plus rares, comme le carcinome fibrolamellaire et l'hémangioendothéliome épithélioïde, peuvent également conduire à une transplantation hépatique. La survie à 5 ans est de 80% dans ce type d'indication (20).

#### **d. Tumeurs malignes secondaires**

Il existe très peu de place pour la transplantation hépatique dans ce contexte. Les quelques indications concernent des tumeurs neuroendocrines ou les cancers colorectaux métastatiques au niveau hépatique, dans le cadre d'une sélection très rigoureuse des patients, de protocoles et de centres experts.

Les tumeurs neuroendocrines ont en effet une croissance lente, et plusieurs études ont démontré que la transplantation hépatique était associée à une survie globale prolongée chez des patients présentant des métastases hépatiques non résectables. L'étude de Mazzaferro et al. a d'ailleurs prouvé ce bénéfice avec une survie globale après TH estimée à 97% à 5 ans et 89% à 10 ans (21). C'est une indication à la greffe, qui fait exception au MELD, selon les critères suivants (22) :

- Tumeur primitive réséquée
- Tumeur de bas grade (Ki67 < 10%)
- Maladie symptomatique sans hépatomégalie massive
- Stabilisation des métastases
- Absence de métastases extra-hépatiques

Concernant les cancers colorectaux métastatiques exclusivement au niveau hépatique, la survie globale à 5 ans après transplantation hépatique semble encourageante. Les facteurs associés à la survie mis en évidence sont le diamètre de la plus grosse métastase, le délai entre la résection de la tumeur primitive et la TH, le taux d'ACE ainsi que l'évolution des métastases

au cours du temps (23). Cependant, la survie sans récurrence reste faible, et son indication ne peut encore être élargie à l'heure actuelle (24).

### 3. Limites de la transplantation hépatique

Bien que la transplantation hépatique soit un traitement curatif, elle ne peut pas s'appliquer à la totalité des patients qui présentent les indications théoriques listées ci-dessus.

Tout d'abord, il existe une limite d'âge maximal pour bénéficier d'une greffe : elle est traditionnellement fixée à 65 ans, à modérer en fonction des comorbidités du patient. C'est avant tout l'âge physiologique qui doit être pris en compte. Une étude a dans ce sens démontré que le succès de la transplantation hépatique en terme de survie, chez des patients de 70 ans, n'était retrouvé qu'en cas de faible risque de complications cardiovasculaires (25).

L'EASL a recommandé en 2017 la réalisation précise d'un bilan pré-transplantation hépatique afin d'en dépister les contre-indications (26) :

- Explorations cardiologiques :
  - ECG, ETT.
  - +/- test d'effort si le patient présente des facteurs de risques cardio-vasculaires et/ou âge > 50 ans.
- Explorations respiratoires :
  - Radiographie thoracique, EFR.
  - 10 à 17% des patients cirrhotiques présentant un syndrome hépato-pulmonaire, secondaire à une vasodilatation pulmonaire des bases. L'hypoxémie est le symptôme principal, conduisant à la mise en place d'une oxygénothérapie longue durée. La TH représente le seul traitement curatif. Le diagnostic repose sur la réalisation d'une échographie cardiaque de contraste, afin de mesurer le gradient alvéolo-artériel. Si la PaO<sub>2</sub> est < 50mmHg sans réversibilité avec l'oxygénothérapie, il y a alors une augmentation du risque de défaillance pulmonaire post-opératoire persistante, associée à une augmentation de la mortalité per-opératoire (27).
  - L'hypertension porto-pulmonaire atteint 2 à 8% des patients cirrhotiques. Elle est suspectée quand la PAP est > 30mmHg à l'ETT, confirmée par un cathétérisme cardiaque droit (MPAP > ou égale 35mmHg). L'hypertension est

dite sévère si la PAP est  $>$  ou égale à 45mmHg, responsable d'une mortalité post-transplantation plus accrue (28). L'initiation de traitement médical par les vasodilatateurs pulmonaires, et leur efficacité (objectif MPAP  $<$  35mmHg), conditionnent la transplantation hépatique.

- Evaluation de la fonction rénale :
  - Le patient cirrhotique présentant une défaillance rénale a un risque de mortalité 7 fois plus important, avec une mortalité estimée à 50% en un mois (29).
  - Le syndrome hépato-rénal est réversible dans la majorité des cas, il n'est pas une contre-indication à la transplantation hépatique.
  - L'IRA est définie comme une majoration de la créatininémie de  $+0,3\text{mg/dl}$  ou  $1,5 \times$  la créatininémie de base. L'IRC est définie comme un DFG  $<$  60ml/min en MDRD pendant plus de 3 mois.
  - Il existe des indications à une transplantation double foie-rein si : DFG inférieur à 30ml/min, syndrome hépato-rénal nécessitant une épuration extra-rénale pendant plus de 8 semaines, présence de fibrose rénale représentant plus de 30% du parenchyme (prouvée histologiquement), et/ou glomérulosclérose (30).
- Evaluation nutritionnelle et osseuse :
  - Le lien entre cirrhose et malnutrition est établi dans plusieurs études, puisque la cachexie est présente chez 70% des patients ayant une maladie très avancée (31). Celle-ci est associée à un taux de survie plus faible en post-transplantation (IMC  $<$  18,5 essentiellement).
  - Les paramètres classiques pour évaluer l'état nutritionnel sont difficilement applicables en cas d'insuffisance hépatique sévère (hypoalbuminémie). L'évaluation de la sarcopénie en TDM, en mesurant l'épaisseur du muscle psoas, a prouvé son impact sur la morbi-mortalité post-greffe (32).
  - L'ostéoporose est également fréquente, surtout chez les patients présentant une cholestase chronique. Les facteurs de risque de fracture reconnus chez le cirrhotique sont : le sexe féminin, l'IMC bas, et le tabagisme. S'ils sont présents, il y a indication à réaliser une ostéodensitométrie osseuse en pré-thérapeutique.
- Recherche de pathologies infectieuses latentes :
  - Le patient cirrhotique est particulièrement sensible au sepsis, entraînant au maximum une défaillance multiviscérale et un décès. Il est alors important de dépister une infection latente afin de la traiter avant la TH, d'autant plus que le

risque infectieux augmente en post-transplantation, lié à la prise d'immunosuppresseurs.

- Pour tous les patients, il faut réaliser le bilan suivant : sérologies VIH, VHB, VHC, VHA, CMV, radiographie thoracique (33).
  - Pour ceux éligibles à une transplantation, à l'inscription : IDR/quantiféron, sérologies EBV, HHV-8, VZV, HSV 1 et 2, VDRL, ECBU, EPS, écouvillon nasal (staphylocoque doré) et panoramique dentaire.
  - Pour les patients à risque, ou provenant d'une zone endémique : à personnaliser en fonction de l'anamnèse, des comorbidités et de l'épidémiologie du pays originaire.
  - Recherche d'immunisation et mise à jour du calendrier vaccinal concernant : VHA, VHB, VZV, pneumocoque, *haemophilus influenzae* et tétanos.
  - Indication à traiter une infection tuberculeuse latente à base d'isoniazide.
  - Lorsqu'une bactériémie est présente chez le patient cirrhotique, qu'elle soit spontanée ou secondaire à un sepsis d'origine cutané/pulmonaire/urinaire, l'attente sur liste de greffes passe en « contre-indication temporaire », le temps du traitement. A noter qu'il est plus à risque de contracter une bactériémie d'origine pulmonaire que dans la population générale (surtout à pneumocoque, d'où la vaccination) (34).
  - La candidémie est surtout présente chez les patients présentant une maladie hépatique chronique d'origine biliaire (comme la CSP). L'aspergillose est une contre-indication à la réalisation d'une TH.
  - L'infection par le VIH était une contre-indication jusqu'à la mise sur le marché des traitements antirétroviraux, améliorant significativement le pronostic de ces patients. Ils sont donc éligibles à une transplantation hépatique si l'infection est contrôlée, soit avec taux de CD4 > 100/mm<sup>3</sup>.
- Réalisation d'un bilan anatomique pré-chirurgical, à la recherche de shunts porto-caves et variantes anatomiques de l'artère hépatique. Auparavant, la thrombose portale était considérée comme une contre-indication formelle à la TH ; de nombreux essais ont démontré que les techniques de désobstruction (thrombectomie chirurgicale ou endovasculaire par radiologie interventionnelle) permettent une recanalisation satisfaisante du tronc porte. L'anticoagulation curative permet de limiter l'extension de cette thrombose. Cependant, lorsque la thrombose s'étend au réseau porte élargi (veine mésentérique supérieure, veine splénique), celle-ci contre indique la TH. L'arbre biliaire

et ses variantes anatomiques sont également analysés avant d'envisager la TH, généralement par IRM.

- Recherche de néoplasie sous-jacente :
  - En cas d'antécédent de maladie néoplasique, on envisage une TH si on estime que le risque encouru de récurrence, lié principalement aux immunosuppresseurs, est inférieur à 10%. On considère généralement un délai de rémission supérieur à 5 ans, bien que ce délai peut être discutable en fonction du primitif oncologique.
  - Recherche systématique de cancer colorectal à partir de 50 ans chez le patient candidat à la greffe, par coloscopie totale sous anesthésie générale (ou colo-scanner si le risque anesthésique est important).
  - Recherche de néoplasie pulmonaire, ORL, oesophagienne et vésicale en cas d'intoxication éthylo-tabagique.
  - Suivi gynécologique régulier nécessaire et recherche de pathologie prostatique si patient à risque et/ou symptomatique.
  - Examen dermatologique recommandé (les néoplasies non mélaniques ne représentent pas de contre-indication à la TH).
  - En cas d'indication de greffe pour tumeur maligne hépatique : réalisation d'une scintigraphie osseuse et d'un scanner thoracique. Le PET-TDM semble être également très utile pour détecter les localisations secondaires (35).
- Evaluation psychologique et addictologique nécessaires afin d'évaluer l'adhérence du patient au suivi et contraintes post-TH.
  - En cas d'encéphalopathie hépatique, cette évaluation est altérée. La réalisation d'une imagerie (TDM ou IRM) ainsi qu'un électroencéphalogramme, peuvent aider à déterminer la réversibilité des troubles neuro-psychologiques.
  - L'usage actif de drogue est une contre-indication à la TH, compte tenu du risque de récurrence et de mauvaise compliance aux soins, tandis que les patients anciens toxicomanes, même substitués, peuvent en bénéficier.
  - Le sevrage tabagique est un déterminant majeur de l'évolution post-greffe, puisque le tabagisme actif augmente la morbi-mortalité d'origine cardiovasculaire, la survenue de thrombose de l'artère hépatique et le risque de cancer au niveau ORL (36,37).

## 4. Management de la transplantation hépatique en France

Dès lors que la fonction hépatocellulaire est altérée sans espoir de réversibilité de la cause, les patients doivent être adressés à un centre de transplantation hépatique, en l'absence de contre-indications. On peut apprécier la sévérité de la cirrhose grâce à l'utilisation de scores pronostiques (Child –Pugh, MELD). Le score Child-Pugh est par conséquent un bon indicateur pour adresser les patients dans un centre de transplantation hépatique, lorsqu'il est au stade C. Dans le cadre de cirrhose d'origine éthylique, il a même été proposé d'anticiper cette thérapeutique dès le stade B > ou égal à 8, comme l'a démontré l'étude TRANSCIAL (38).

C'est le score MELD, algorithme basé sur des mesures objectives comprenant INR, créatininémie et bilirubine, qui joue le rôle le plus important dans l'attribution des greffons depuis 2007 (39,40). Il a pour principal avantage de ne pas se baser sur des variables subjectives (comme l'ascite ou l'encéphalopathie du score Child-Pugh) et permet de prioriser les patients les plus graves et à risque de mortalité à court terme, et donc ceux qui ont un score plus élevé.

**Figure 1.** Formule du score MELD, d'après Malinchoc et al.

$$\begin{aligned} \text{MELD} = & 3.78 \times \log_e \text{ serum bilirubin (mg/dL)} + \\ & 11.20 \times \log_e \text{ INR} + \\ & 9.57 \times \log_e \text{ serum creatinine (mg/dL)} + \\ & 6.43 \text{ (constant for liver disease etiology)} \end{aligned}$$

Ainsi, les patients ayant un score MELD > ou = à 15 sont greffés plus rapidement. Ceux dont le MELD est > 30 présente un risque de complications très important en post-greffe associé à une durée d'hospitalisation plus longue, bien que la survie à un an ne soit pas différente des patients transplantés avec un score moins important (41).

Depuis 2004 en France, l'ABM placée sous la tutelle du Ministère de la Santé, coordonne les prélèvements et greffes d'organes. C'est également elle qui gère la liste nationale des malades en attente de greffe. Bien qu'ils soient inscrits sur liste d'attente, ces patients peuvent à tout moment être classés en CIT si un évènement aigu empêche de manière transitoire la greffe, par exemple une infection ou une suspicion de néoplasie extra-hépatique. 60% d'entre

eux le restent néanmoins plus d'un an, principalement pour « bilan pré-greffe en cours » (23%), « tumeur inactive » (12%) et « amélioration » (10%).

Depuis 2014, le carcinome hépatocellulaire est devenu la principale indication de greffe hépatique, devant la cirrhose éthylique, et atteint 32% des inscrits en 2018. La retransplantation élective arrive en 3<sup>ème</sup> position et représente 5,4% des inscrits, suivie par l'hépatite fulminante dont l'indication a progressé de 40% en 1 an. Enfin, la NASH et l'hépatite alcoolique aigüe deviennent des indications de plus en plus fréquentes. On estimait en 2015 que 75% des patients inscrits pour la première fois sur liste d'attente de greffe hépatique, étaient transplantés à 36 mois (Rapport national de l'ABM, 2018).

L'attribution des greffons grâce au score MELD mise en place en 2007 a évolué et plusieurs composantes sont venues s'ajouter et ont permis la création du « Score Foie » : l'existence d'un carcinome hépatocellulaire, la maladie métabolique, la retransplantation, la durée d'attente et la distance géographique entre le donneur et le receveur. Ce score permet ainsi de réduire le délai d'attente en donnant la priorité aux patients les plus graves, et égalise les chances d'accès à la greffe.

Parfois, le score MELD ne reflète pas toujours la gravité de la maladie et il faut alors avoir recours à une composante « experts » qui juge de l'urgence à être greffé, principalement dans la cadre d'une ascite réfractaire, d'encéphalopathie hépatique chronique, de syndrome hépato-pulmonaire ou angiocholite récidivante. Cette commission attribue des points supplémentaires aux patients et a été bénéfique pour 429 d'entre eux sur l'année 2018, dont le MELD maximal était de 11 (Rapport national de l'ABM, 2018).

**Tableau 4.** Exceptions au score MELD, d'après EASL Clinical Practice Guidelines, 2017.

<p><b><u>Complications de la cirrhose</u></b></p> <p>Ascite réfractaire</p> <p>Hémorragie digestive récidivante</p> <p>Encéphalopathie hépatique chronique</p> <p>Syndrome hépatopulmonaire</p> <p>HTAP</p> <p>Prurit réfractaire</p>
<p><b><u>Complications de pathologies hépatiques non cirrhotiques</u></b></p> <p>Syndrome de Budd-Chiari</p> <p>Polyneuropathie amyloïde familiale</p> <p>Fibrose kystique</p> <p>Syndrome de Rendu-Osler</p> <p>Polykystose hépatique</p> <p>Oxaliurie primitive</p> <p>Cholangite récidivante</p> <p>Maladie métabolique rare</p>
<p><b><u>Tumeurs malignes</u></b></p> <p>Cholangiocarcinome</p> <p>CHC</p> <p>Autres</p>

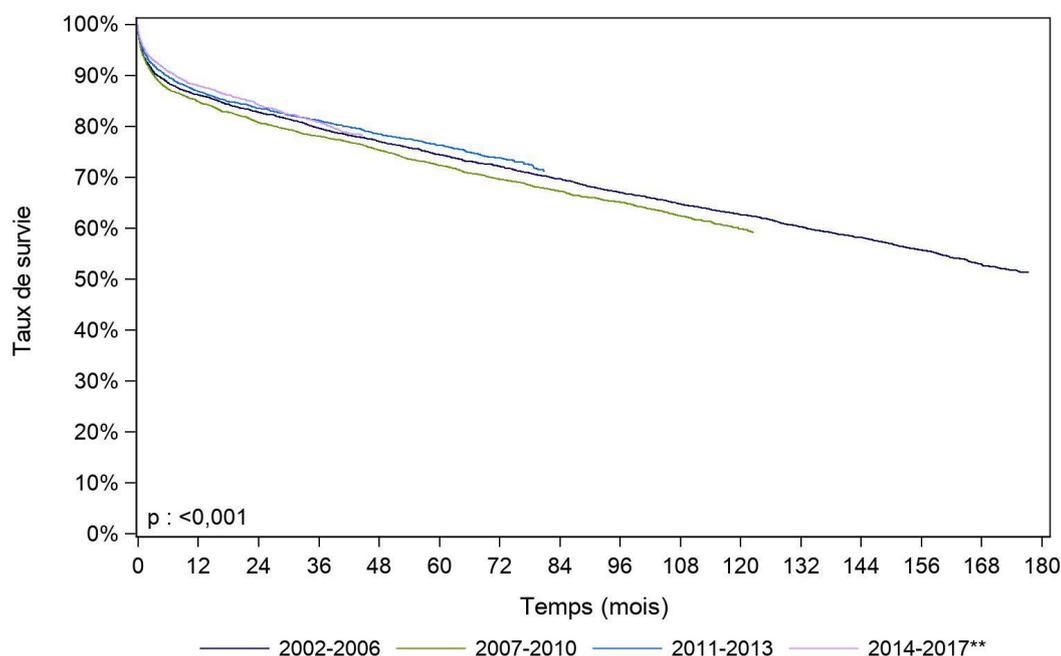
Enfin, la Super Urgence est une priorité nationale et a fait l'objet de 10% des greffes totales de 2018, essentiellement pour des hépatites fulminantes (Rapport national de l'ABM, 2018).

## 5. Survie post-transplantation hépatique

Depuis les débuts de la transplantation hépatique, de nombreuses avancées scientifiques ont permis une nette amélioration du taux de survie : la standardisation des indications, la qualité du don d'organe, les techniques chirurgicales, le management péri-opératoire et la gestion de l'immunosuppression (42).

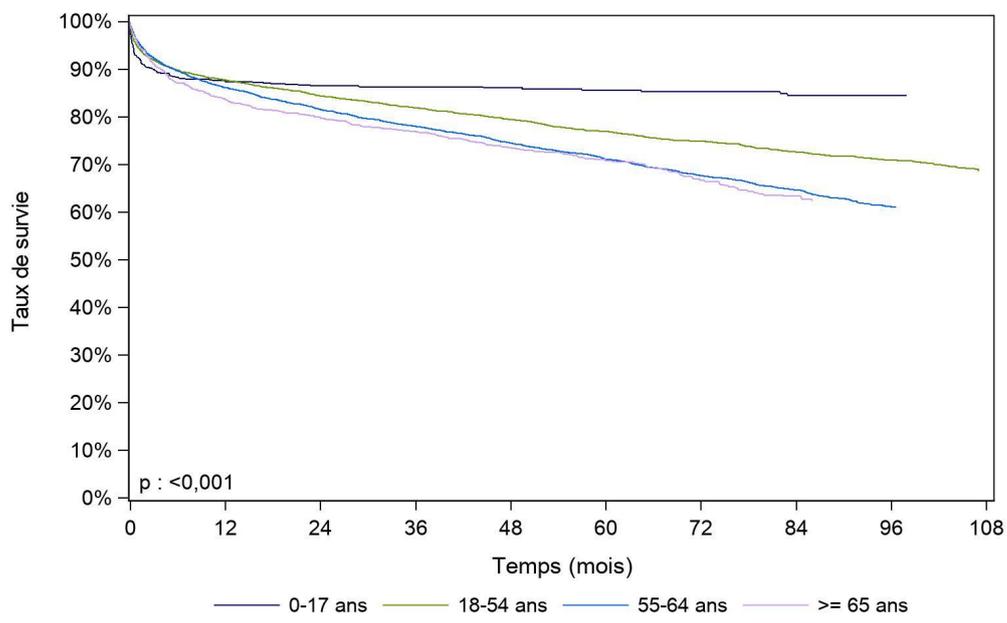
Quelque soit son indication, cette nouvelle vie hépatique permet d'augmenter considérablement la survie du patient qui en bénéficie, puisqu'on estime la survie après une greffe hépatique à 74% à 5 ans en 2017. La survie à 1 an s'est significativement améliorée au fil des années, passant de 84,9% pour la cohorte de greffés entre 2007 et 2010, à 88% pour celle de 2014-2017 ( $p < 0,001$ ) (Rapport national de l'ABM, 2018).

**Figure 2.** Courbe de survie du receveur hépatique selon la période de greffe 2002-2017, Agence de la Biomédecine, rapport 2018.



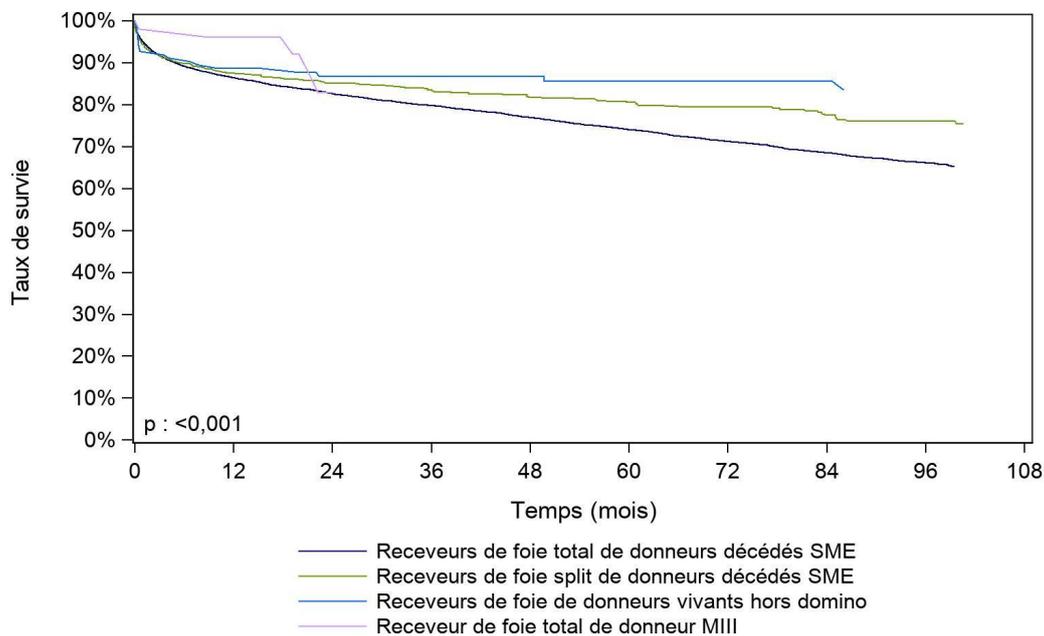
Cette amélioration semble être impactée par le déploiement du traitement de l'hépatite C, diminuant ainsi la récurrence sur greffon. Concernant les indications de transplantation, l'hépatite aiguë et les tumeurs hépatiques ont le taux de survie le plus bas à 1 mois (86,6%) et 5 ans (70,9%) respectivement. L'âge du receveur semble être également un facteur pronostic important puisque la survie est moins bonne chez les sujets âgés de plus de 65 ans (sur la période de 2007 à 2017,  $p < 0,001$ ) (Rapport national de l'ABM, 2018).

**Figure 3.** Courbe de survie du receveur après greffe hépatique selon l'âge du receveur (2007-2017), Agence de la Biomédecine, rapport 2018.



Les conditions plus strictes d'attribution de greffons issus de donneurs DDAC MIII (âge du receveur inférieur à 65 ans, MELD < 25, score AFP < ou égal à 2) donnent des résultats très satisfaisant à court terme (à 1 mois et à 1 an). De plus, la survie semble améliorée en cas de donneur vivant hors domino ( $p < 0,001$ , période 2007-2017) (Rapport national de l'ABM, 2018).

**Figure 4.** Courbe de survie du receveur hépatique selon le type de donneur (2007-2017), Agence de la Biomédecine, rapport 2018.



## 6. Complications précoces et tardives de la transplantation hépatique

Une surveillance médicale régulière et la compliance du patient aux soins sont indispensables au succès à long terme de la greffe. Ce suivi a pour but la surveillance de la fonction du greffon, de la tolérance et des éventuelles complications du traitement immunosuppresseur, et également celui de prévenir une récurrence de la maladie initiale.

Le choix des immunosuppresseurs est propre à chaque individu et repose sur plusieurs variables :

- La durée depuis la transplantation hépatique ; grâce au phénomène de tolérance du système immunitaire vis-à-vis du greffon, on peut diminuer l'immunosuppression après le 90<sup>ème</sup> jour suivant la greffe. Cependant, celle-ci doit se poursuivre à vie, bien que parfois aucun rejet ne peut survenir malgré l'arrêt total (spécificité au transplant hépatique et son microenvironnement).
- La cause de l'hépatopathie chronique ; la récurrence de la maladie initiale peut être influencée par le type d'immunosuppression. En effet, dans le cadre d'hépatopathie de cause auto-immune, celle-ci peut réaffecter le greffon en cas d'immunosuppression trop

légère. Au contraire, si l'immunosuppression est trop forte, elle favorise alors la réémergence de virus hépatotrope ou la récurrence néoplasique.

- L'antécédent de rejet.
- L'antécédent ou risque de néoplasie et infection sévère.
- Les comorbidités.

L'immunosuppression de la TH repose essentiellement sur l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine. Leur mécanisme d'action repose principalement sur l'inhibition de la production d'interleukine au sein des lymphocytes T. La plus grande méta-analyse comparant la ciclosporine et le tacrolimus a démontré que le tacrolimus réduit la mortalité à 1 an et à 3 ans de la TH, ainsi que le rejet de greffon (43). La forme prolongée du tacrolimus, permettant une prise unique journalière, est aussi efficace et sûre, et a pour principal avantage d'entraîner une meilleure adhérence au traitement (44).

Un 2<sup>ème</sup> agent est fréquemment associé aux anticalcineurines : le mycophenolate mofetil ou l'azathioprine. Le métabolite actif du MMF est un inhibiteur compétitif de la IMPDH. L'azathioprine est un précurseur de 6-mercaptopurine qui inhibe l'enzyme IMPDH, en réduisant ainsi la synthèse de purines, essentielles à la production de lymphocytes B et T. C'est préférentiellement le MMF qui est utilisé, et son association permet ainsi de diminuer les posologies des anticalcineurines qui sont très néphrotoxiques.

Plus récemment, les molécules inhibitrices mTOR (sirolimus, everolimus), bloquant la production d'IL-2 et IL-5, ont également prouvé leur efficacité. Le sirolimus, initialement utilisé dans la transplantation rénale, est aussi performant que les anticalcineurines sur la prévention du rejet de greffon. Ses principaux effets secondaires, dose-dépendants, sont principalement marqués par l'hyperlipidémie, le diabète induit, l'hématotoxicité, la néphrotoxicité et le retard de cicatrisation.

Enfin, une corticothérapie est instaurée à la dose de 20mg/jour au moment de la TH, et poursuivie de 3 à 6 mois en l'absence d'épisode de rejet.

On distingue plusieurs types de complications, à moyen et long terme, après une TH.

Tout d'abord, les complications vasculaires en lien avec la chirurgie du transplant ; la thrombose de l'artère hépatique est peu fréquente (1-7%) avec une nécessité de

retransplantation dans 50% des cas, et la sténose de l'anastomose avec la veine cave inférieure (1-6%), nettement améliorée depuis la technique piggy-back (préservation de la veine cave inférieure), entraînant une meilleure hémodynamique per-opératoire, et les techniques endovasculaires (45).

La chirurgie est également source de complications au niveau de l'arbre biliaire :

- La fuite biliaire anastomotique (5%) dont le traitement principal consiste en la réalisation d'une CPRE avec sphinctérotomie et mise en place d'une endoprothèse.
- La sténose de l'anastomose (4-9%), survenant principalement dans la première année après la TH. La dilatation endoscopique associée à la pose d'une endoprothèse biliaire permet un taux de succès de l'ordre de 70 à 100% (46). En cas d'échec, il y a indication à réaliser une anastomose hépatico-jéjunale.
- Enfin, la cholangiopathie ischémique conduit généralement à une retransplantation.

Le concept de Récupération Améliorée après Chirurgie (RAC) est un protocole de soins fondé sur la réduction de la réponse au stress chirurgical, et l'amélioration de la récupération post-opératoire. Il est basé sur une gestion spécifique des différentes étapes du parcours de soins : pré, per et post-opératoire. Son application en chirurgie digestive a permis de réduire de manière significative le taux de complications tout en améliorant le délai de récupération fonctionnelle et la durée d'hospitalisation (47). Une étude française a appliqué ce programme dans le cadre de chirurgie et de greffon hépatiques, les résultats mettent en évidence une sécurité et une faisabilité de ce programme dans cette indication, qui méritent confirmation à plus grande échelle (48).

Les complications chirurgicales, ainsi que les infections péri-opératoires, représentent les causes les plus importantes de perte de greffon et/ou de décès dans la première année post-TH.

Le rejet du greffon, peut être aigu (et survenir de manière précoce ou tardive) ou chronique. Le rejet aigu survient chez 20 à 40% des greffés, majoritairement dans le premier mois qui suit la TH (49). Il peut survenir de manière plus tardive en cas de baisse trop importante de l'immunosuppression. On le suspecte lorsqu'il existe des perturbations des tests hépatiques, principalement sur les transaminases, et la PBH l'affirme. Le traitement repose sur l'administration intra-veineuse de corticoïdes à fortes doses pendant quelques jours. Le rejet chronique est souvent la conséquence de rejets aigus ayant mal répondu à la corticothérapie, et

se manifeste par la perturbation permanente des tests hépatiques, s'aggravant progressivement. Il est peu fréquent (environ 5%) et le principal traitement repose sur la retransplantation.

Le principal enjeu, à long terme, est celui de prévenir les complications médicales, liées essentiellement à la pathologie initiale mais également aux immunosuppresseurs. Les complications cardio-vasculaires et l'apparition de néoplasie *de novo* sont les principales causes de mortalité tardive, après une TH.

Les facteurs de risque associés à la survenue de pathologies cardio-vasculaires sont l'âge supérieur à 65 ans, la cirrhose d'origine éthylique et dysmétabolique, et les pathologies cardiaques et rénales pré-existantes. Il semblerait que l'IMC élevé du donneur joue un rôle défavorable, tout comme le prélèvement du greffon dans le cadre d'un DDAC (50). A plus long terme, une méta-analyse internationale a permis d'identifier une fréquence survenue dans les 10 ans d'un évènement cardiovasculaire à hauteur de 13,6% chez des patients transplantés hépatiques (51). Les complications vasculaires per-procédures sont causées par le stress majeur associé au geste de la transplantation, la reperfusion du greffon entraînant une acidose, une hypothermie, et parfois l'apparition d'une chute tensionnelle artérielle qui est majeure dans 30% des cas (secondaire au relargage cytokinique du greffon). De plus, l'apparition d'une thrombose portale sur greffon entraîne une dysfonction endothéliale, favorisant les épisodes de syndromes coronariens aigus post transplantation. La survie à 5 ans est diminuée chez ces patients ayant présenté un évènement cardio-vasculaire en post-opératoire précoce. Les facteurs de risque d'évènement cardio-vasculaire pré-existants sont aggravés par la prise d'immunosuppresseur au long cours, entraînant classiquement une artériosclérose, une dyslipidémie, une hypertension artérielle, ou encore un diabète de type II. Ces effets secondaires sont toutefois plus fréquents dans le cadre de prise de ciclosporine, que de tacrolimus (52).

Le surrisque de survenue de néoplasies *de novo* en contexte post-TH, est estimé à 2-3 fois pour les organes solides et jusqu'à 30 fois pour les cancers lymphoprolifératifs, comparé à la population générale (53). Ces chiffres suggèrent l'importance d'un dépistage régulier, en particulier pour les cancers les plus fréquents : les carcinomes baso-cellulaires, les mélanomes, et les cancers colorectaux chez les patients ayant une CSP et une MICI. Les immunosuppresseurs sont directement responsables par leur propriété pharmacologique principale, mais également par la survenue d'infection virale à pouvoir oncogène (EBV, HPV).

Enfin, la consommation éthylique et le tabagisme actif ou sévère favorisent la survenue de cancers pulmonaires et de localisation ORL, d'autant plus en contexte d'immunosuppression.

Concernant le syndrome métabolique, la prévalence est plus élevée chez les patients transplantés hépatiques que dans la population générale, estimée entre 44 à 58% selon la littérature. Celui-ci semble moins fréquent lors du recours aux inhibiteurs mTOR (everolimus et...) malgré l'hyperlipidémie, qui est un effet secondaire persistant. Les facteurs de risque de syndrome métabolique associés sont l'obésité, le diabète pré-existant, l'infection à VHC, la cirrhose d'origine éthylique, l'hypertriglycéridémie, et le HDL cholestérol bas (54). Le contrôle des facteurs métaboliques est important afin de limiter la survenue d'une NAFLD sur le greffon hépatique.

Une surveillance régulière de la fonction rénale est nécessaire dans le suivi post-TH, compte tenu de la survenue d'une insuffisance rénale chronique dans 30 à 80% des cas selon les séries. Celle-ci peut être pré-existante à la TH, et s'aggraver en post-opératoire, ou survenir *de novo*, principalement dans le cadre de recours aux anticalcineurines (55). Le mécanisme supposé est celui d'une vasoconstriction des artérioles glomérulaires afférentes et efférentes induite par l'endothéline. Au stade chronique, ce sont des lésions de hyalinose, de glomérulosclérose et de fibrose interstitielle qui s'installent, de manière irréversible. Il convient alors d'adapter le traitement immunosuppresseur le plus tôt possible, en diminuant au maximum les posologies voire en privilégiant des molécules moins néphrotoxiques, comme l'everolimus (56). D'autres facteurs peuvent également aggraver la fonction rénale, comme le diabète, l'hypertension artérielle, qui est beaucoup plus fréquente en post-TH du fait de l'amélioration de l'hémodynamique du patient cirrhotique, le recours à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs.

Les complications infectieuses sont sources d'une morbi-mortalité non négligeable, affectant environ 2/3 des patients transplantés. Les infections précoces (survenant dans le 1<sup>er</sup> mois) sont principalement secondaires à la chirurgie et nosocomiales. Entre le 2<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois, le risque d'infection opportuniste et/ou latente est influencé par l'immunosuppression maximale. Enfin, passé 6 mois, les infections les plus fréquentes sont davantage communautaires. L'infection opportuniste la plus fréquente est l'infection à CMV, d'autant plus favorisée si le donneur est séropositif et le receveur séronégatif. Dans ce cas, la prophylaxie initiée dès le post-opératoire immédiat (valganciclovir) et jusqu'à 3 mois après réduit son incidence, et le monitoring de la PCR CMV sanguine doit être réalisé le plus précocement possible en cas de suspicion clinico-biologique.

La récurrence de la maladie initiale représente une part conséquente des complications médicales, incitant à la dépister. La prévalence de consommation d'alcool en post-transplantation hépatique varie entre 15 à 40% en fonction des séries et de la définition de la récurrence. Dans une étude, la survie à 10 ans des patients greffés récidivant leur consommation éthylique était moins élevée que ceux ayant cessé toute consommation (57,58). Il est important d'insister sur la nécessité d'une prise en charge addictologique et psychologique, aussi bien en pré-transplantation qu'en post-transplantation.

Concernant la récurrence de CHC sur greffon, survenant dans 8 à 20% des cas, les facteurs limitants identifiés sont les facteurs de mauvais pronostic avant TH (cf algorithme décisionnel plus haut), l'analyse de l'explant hépatique et l'immunosuppression post-opératoire (18). Les anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus) sont davantage pourvoyeurs de survenue de néoplasie en post-greffe, c'est pourquoi il est suggéré d'en diminuer au maximum les posologies voire de les arrêter, lorsque des facteurs histologiques de mauvais pronostic sont retrouvés sur l'explant. Dans ce cas, il faut alors privilégier une immunosuppression par des inhibiteurs de mTOR, qui ont un effet anti-tumoral. Un essai expérimental a d'ailleurs démontré l'effet synergique entre le sorafénib et un inhibiteur de mTOR, en traitement de la récurrence de CHC (59). Cette adaptation thérapeutique ne dispense pas d'un dépistage de récurrence de CHC par la réalisation de scanner thoraco-abdomino-pelvien et AFP pendant au moins 5 ans.

Un tiers des patients infectés par le VHC ont un risque de présenter une forme de récurrence très agressive du virus, pouvant conduire jusqu'à la perte du greffon. Cependant, ce risque tend à nettement diminuer compte tenu du succès d'éradication liée aux AAD (60).

Pour le VHB, la combinaison d'immunoglobulines et d'analogue nucléosidique permet de prévenir la récurrence du virus en post-TH dans 90% des cas (61).

La retransplantation, bien qu'elle ne soit pas fréquente, est la conséquence de quelques échecs de TH. On estime que la dysfonction de greffon, dont la seule thérapeutique envisageable est une retransplantation, survient dans 7 à 10% des cas. Les complications en cause les plus précoces sont marquées par la thrombose de l'artère hépatique et la dysfonction primaire de greffon, tandis que les plus tardives sont essentiellement représentées par le rejet chronique et la récurrence de la maladie initiale. L'enjeu le plus important est celui du délai puisque les patients retransplantés dans les 30 jours ont un taux de survie plus bas à 1 an,

5 ans et 10 ans, compte tenu d'un risque de morbi-mortalité plus élevée que lors de la première (62,63). Le taux de mortalité est également impacté par le score MELD, essentiellement lorsqu'il est supérieur à 30.

## **7. Organisation nationale de l'activité de greffe hépatique**

En 2018, 1325 greffes hépatiques ont été réalisées en France, soit 19,6 pour un million d'habitants, soit une augmentation de 14% par rapport à 2012 (Rapport national de l'ABM, 2018). Il existe 21 centres greffeurs hépatiques au niveau national, dont 4 ayant une activité exclusivement pédiatrique (*Annexe 3*). Le nombre de patients en attente de greffe hépatique s'est vu croître de 70% en 10 ans, reflet de l'augmentation du nombre d'inscriptions ces dernières années. En effet, l'âge moyen des inscrits est passé de 49,7 à 53,2 ans en 10 ans, avec une progression constante des inscriptions pour les receveurs de 66 ans et plus. De plus, l'augmentation du nombre d'inscriptions relevant de la « composante expert », de patients cirrhotiques avec un score MELD < 15 (22,4% en 2018) justifie également la croissance observée du nombre de patients en attente.

Afin de mieux répondre à l'évolution de la demande de soins, et de faire face aux inégalités interrégionales, les ARS françaises ont procédé au début des années 2010, à la mise en place de schémas interrégionaux d'organisation des soins (SIOS), afin de garantir l'accessibilité et la qualité des soins tout en améliorant l'efficacité des organisations. Ainsi, la France a été séparée en plusieurs blocs : Nord-Ouest, Ouest, Sud-Ouest, Est, Sud-Est, Sud Méditerranée, Île de France, Réunion, Antilles-Guyane. L'élaboration des deuxièmes SIOS, par l'arrêté publié en 2013 (Instruction DGOS/R3 n°2013-299 du 12 juillet 2013, BO santé, protection sociale), a eu pour but d'appliquer certaines avancées réalisées dans la prise en charge des greffés : le don du vivant, les machines à perfusion mais également le suivi partagé, décentralisé au plus près du domicile des patients.

## 8. Collaboration régionale Nord-Ouest

Le CHU de Lille est le 6<sup>ème</sup> centre greffeur hépatique au niveau national. En effet, 93 greffes hépatiques ont été réalisées à Lille pour 116 nouveaux patients inscrits en 2018, ce qui représente un taux de croissance de +2,2% par rapport à 2017 (Rapport national de l'ABM, 2018). C'est le seul centre disposant d'une activité de greffe hépatique au sein de la région Nord. Cette forte activité est liée au développement du réseau de transplantation au sein du SIOS Nord-Ouest, permettant un partenariat avec les différents CHU régionaux (Amiens, Rouen, Caen), effectif depuis 2013 suite à la fermeture du centre de transplantation hépatique à Caen en 2012. Le nombre de greffes hépatiques était de 19,8 pmh pour la région Haute-Normandie en 2017 (Rapport national de l'ABM, 2017).

**Tableau 5.** Nombre de greffes hépatiques réalisées au CHU de Lille entre 2013 et 2018, Agence de la Biomédecine, rapport 2018.

Année	Nombre de greffes hépatiques réalisées au CHU de Lille
2013	58
2014	65
2015	75
2016	71
2017	91
2018	93

Cette collaboration fait l'objet d'une convention financière, au prorata du nombre de patients inscrits chaque année sur liste d'attente, entre les CHU et ARS concernés. Au sein du CHU de Rouen, ce partenariat a permis la création d'un poste de praticien hospitalier dédié,

afin de développer le suivi des patients avant et après la greffe hépatique dans leur région d'origine, en dehors du centre de transplantation. Un poste d'infirmière de coordination est également financé partiellement dans le cadre de cette convention. Deux autres praticiens hospitaliers et un chef de clinique assurent également les prises en charge hépatologiques au sein du service du CHU de Rouen.

La communication entre les 2 centres (Rouen et Lille) est favorisée par l'organisation de visioconférences mensuelles, animée par les hépatologues référents, afin de discuter de dossiers de patients relevant d'un avis en centre expert. Les candidats potentiels à une transplantation sont alors sélectionnés et le bilan pré-greffe est intégralement réalisé sur Rouen (*Annexe 4*). Au décours de ce bilan, le patient est convoqué au CHU de Lille afin de rencontrer l'équipe médico-chirurgicale de transplantation hépatique et, en l'absence de contre-indication, est inscrit sur liste d'attente. Le patient retourne ensuite au domicile, ou est hospitalisé si nécessaire, et il est contacté personnellement lorsqu'un greffon compatible est disponible. Le séjour hospitalier lillois est d'une durée variable, en fonction des complications per et post-opératoires, généralement de 2 à 3 semaines.

Le suivi ultérieur est réalisé en ambulatoire, à hauteur de deux fois par semaine pendant le 1<sup>er</sup> mois, puis une fois par semaine voire toutes les deux semaines pour les 2<sup>ème</sup> et 3 mois, sur le CHU de Lille. Ensuite, le suivi se fait de manière alternée entre les centres de Lille et Rouen, une fois par mois jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois. Jusqu'au 12<sup>ème</sup> mois, les visites s'espacent tous les un à deux mois, sur le centre de Rouen, puis de manière progressive jusqu'à tous les six mois lorsque la greffe date d'il y a plus de 3 ans. Le patient n'est revu par l'équipe de Lille qu'à chaque date anniversaire à partir du 6<sup>ème</sup> mois. Cette collaboration a permis à 85 patients suivis au CHU de Rouen une inscription sur liste d'attente de transplantation hépatique, répartis de la manière suivante entre 2013 et 2018.

Quelques patients, pour des raisons personnelles, ont souhaité être greffés dans des centres parisiens et ont un suivi également alterné, sans que cela ne fasse l'objet d'une convention entre les ARS, le CHU de Rouen et l'APHP.

**Tableau 6.** Nombre de nouveaux patients inscrits candidats à une transplantation hépatique à Rouen, entre 2013 et 2018, source locale.

<b>Année</b>	<b>Nombre de nouveaux patients inscrits candidats à une TH à Rouen</b>
2013	13
2014	10
2015	13
2016	18
2017	16
2018	15

49 d'entre eux ont bénéficié d'une transplantation hépatique, au sein du CHU de Lille, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2018.

Le devenir des 36 patients inscrits non greffés est le suivant :

- 6 patients ont bénéficié d'une transplantation hépatique en 2019 et 2020.
- 7 patients sont sortis de la liste pour amélioration.
- 6 patients sont sortis de liste pour progression de leur CHC.
- 1 patient est sorti pour apparition sur liste d'un CHC d'emblée hors critère pour une TH.
- 3 patients sont décédés sur liste.
- 2 patients ont été diagnostiqués d'un cancer extra-hépatique.
- Les 10 autres patients n'ont pas été greffés pour les motifs suivants : refus de la greffe, évaluation psychiatrique non favorable, récurrence de consommation éthylique, cause inconnue/perdus de vue. Un patient a également déménagé en dehors de la région.

## **II. Objectif de l'étude**

L'objectif de notre étude était de comparer la survie et les complications survenant après transplantation hépatique, entre 2 populations de patients : l'une suivie exclusivement en centre expert greffeur (CHU de Lille), l'autre suivie de manière alternée entre un centre expert greffeur (CHU de Lille) et un centre adresseur non greffeur (CHU de Rouen).

### **III. Matériel et méthodes**

#### **1. Population étudiée**

Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle, au sein de 2 CHU de la région Nord-Ouest, Lille et Rouen.

Pouvaient être inclus tous les patients transplantés hépatiques entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2018, au sein du CHU de Lille, résidants dans les départements du Nord et du Pas de Calais, ou en Seine Maritime ou dans l'Eure.

Les patients transplantés hépatiques au sein du CHU de Lille adressés par un autre CHU que celui de Rouen (Amiens, Caen), étaient exclus.

L'ensemble des patients rouennais a été inclus et ces patients ont été appariés de manière aléatoire en 1 : 2 avec les patients lillois, selon quatre principaux critères :

- L'année de transplantation hépatique (2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018) avec un arrêt d'inclusion au 31 décembre 2018 pour pouvoir bénéficier d'un recul de suivi minimal pour les patients greffés les plus récemment
- L'âge (< 40 ans, entre 41 et 44 ans, entre 45 et 49 ans, entre 50 et 54 ans, entre 55 et 59 ans, entre 60 et 65 ans, > 65 ans)
- L'indication (alcool, CHC, autre)
- Le score MELD à l'inscription (< 25 ou > 25)

#### **2. Éléments d'évaluation**

L'ensemble des données a été recueilli rétrospectivement dans les deux centres à partir des dossiers informatisés des patients et d'un accès à l'application CRISTAL, développée par l'ABM, et permettant la mise à disposition d'informations pour tous les professionnels de santé impliqués dans le prélèvement et la greffe d'organes. Les données ont été colligées au moment de l'inscription sur liste d'attente de transplantation hépatique.

Le sexe et l'âge au moment de la greffe ont été recueillis, tout comme l'indication conduisant à l'inscription sur liste d'attente (alcool, CHC ou autre). Nous avons relevé les données nécessaires afin de calculer le score MELD au moment de l'inscription sur liste d'attente, et le dernier score MELD disponible avant la greffe. En cas d'indication de greffe pour CHC, le score AFP a été pris en compte.

En situation post-transplantation hépatique, plusieurs évènements ont été recueillis, sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 30 juin 2020 :

- la date de décès et la cause, ou la date des dernières nouvelles
- la nécessité de retransplantation, la date correspondante et la cause
- le ou les épisodes de rejets de greffon par patient, et la date du premier épisode ; le rejet était défini comme une élévation des transaminases améliorée par la majoration de l'immunosuppression et/ou un diagnostic histologique
- la survenue d'infection(s) avec nécessité d'hospitalisation(s)
- la survenue d'une infection et/ou réactivation à CMV, le nombre d'épisodes par patient, et la date du premier épisode
- la récurrence de CHC et la date de diagnostic
- l'insuffisance rénale chronique, le statut MRC selon le DFG estimé en CKD-EPI, et la cause : iatrogène liée aux immunosuppresseurs, autre (nécrose tubulaire aigüe, néphropathie à dépôts d'IgA, diabétique, vasculaire) ou mixte
- la survenue d'un ou plusieurs cancer(s) (autre que CHC) par patient, et la date de diagnostic du premier évènement
- la survenue ou le déséquilibre d'une HTA (définie par TA > 140/90mmHg), et la survenue d'un évènement cardio-vasculaire (AVC ischémique, SCA, valvulopathie sévère nécessitant un geste chirurgical, AOMI)
- le type d'immunosuppression par anticalcineurine à 12 mois de la greffe, ainsi que le taux de résiduelle correspondante

L'objectif de cette étude était de rechercher l'éventuelle existence d'un impact du lieu de suivi (centre de greffe ou centre périphérique) sur la survie du patient et du greffon, et sur la survenue de complications post-greffe.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie globale après transplantation hépatique.

Les critères d'évaluation secondaires étaient la description des 2 cohortes, ainsi que la survenue de rejet de greffon, d'infections, d'insuffisance rénale chronique, de cancer et de récurrence de CHC, d'HTA et d'évènement cardio-vasculaire en post-transplantation hépatique.

### **3. Analyses statistiques**

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de médianes (interquartiles) ou de moyennes (écarts-types), et les variables qualitatives sous forme de fréquences absolues et relatives. Les comparaisons des variables quantitatives et qualitatives ont été effectuées respectivement à l'aide du test de Mann Whitney et du test de Fisher.

Une analyse de survie a été réalisée par la méthode de Kaplan-Meier avec le tracé de courbes de survie actuarielles comparées par le test du Log-Rank.

Tous les tests étaient bilatéraux, et le seuil de significativité était fixé à 0,05. L'ensemble des analyses a été réalisé en utilisant le logiciel de statistiques IBM SPSS Statistics 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

## IV. Résultats

### 1. Description et comparaison des deux cohortes de patients au moment de la transplantation hépatique

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2018, n = 49 patients rouennais ont bénéficié d'une transplantation hépatique et n = 346 patients lillois.

Au total, après appariement, n = 147 patients ont été inclus dans notre travail, n = 49 venant du CHU de Rouen et n = 98 appartenant au CHU de Lille ; 106 hommes (72,1%), âgés de [médiane IQR] 57 (50-62) ans, dont 49 (33,3%) transplantés pour la composante « alcool », 60 (40,8%) pour l'indication « CHC » et 38 (25,9%) pour une autre indication.

Les étiologies parmi l'indication « autre » étaient majoritairement représentées par la cholangite sclérosante primitive (n = 7), la cirrhose d'origine biliaire (n = 7), la cirrhose post-virale B ou C (n = 6), ou la retransplantation (n = 4). En effet, 4 patients lillois ont bénéficié d'une première transplantation hépatique antérieurement à 2013, pour les indications suivantes : hépatite aigüe au paracétamol (2012), cholangite biliaire primitive (2002), cirrhose post-VHC (2004) et hyperoxaliurie primitive (2002).

Le score MELD à l'inscription était supérieur à 25 chez 23 (15,6%) patients, et le score médian était à 13,5 (7,9-20). Il n'y avait pas différence significative entre les 2 groupes.

Dans le groupe « indication CHC », l'hépatopathie chronique sous-jacente était majoritairement d'origine éthylique (11 patients rouennais et 32 patients lillois). Les autres causes les plus fréquemment retrouvées étaient l'infection virale C (n = 8) et la NASH (n = 4).

7 patients au total (1 dans le groupe rouennais et 6 dans le groupe lillois) ont bénéficié d'une transplantation dans le cadre du protocole QuickTransHAA.

**Tableau 7.** Caractéristiques et comparaison des patients au moment de la transplantation hépatique.

	<b>Rouen</b> <b>(N = 49)</b>	<b>Lille</b> <b>(N = 98)</b>	<b>p</b>
<b>Caractéristiques</b>			
Hommes	40 (81,6)	66 (67,3)	0,069
Femmes	9 (18,4)	32 (32,7)	0,069
Âge, années	57 (50,5-62)	57 (50-62)	0,816
Âge < 40 ans	5 (10,2)	9 (9,2)	1,000
Âge [40-44] ans	2 (4,1)	5 (5,1)	1,000
Âge [45-49] ans	3 (6,1)	7 (7,1)	1,000
Âge [50-54] ans	11 (22,4)	21 (21,4)	0,888
Âge [55-59] ans	9 (18,4)	20 (20,4)	0,769
Âge [60-65] ans	16 (32,7)	30 (30,6)	0,801
Âge > 65 ans	3 (6,1)	6 (6,1)	1,000
<b>Indication de la transplantation</b>			
Indication alcool	17 (34,7)	32 (32,7)	0,805
Indication CHC	20 (40,8)	40 (40,8)	1,000
Indication autre	12 (24,5)	26 (26,5)	0,790
<b>Scores pronostiques</b>			
MELD à l'inscription > 25	8 (16,3)	15 (15,3)	0,872
MELD à l'inscription	13,6 (7,5-20)	12,7 (8,0-20,1)	0,952
Dernier MELD	17 (10,5-26,5)	17 (10,0-27,0)	0,770
Score AFP	0 (0-1)	0 (0-0)	0,213

Les données sont représentées sous forme d'effectif N (%) ou de médiane (Interquartiles).

## 2. Complications survenues au cours du suivi après transplantation hépatique au sein des 2 cohortes

Après un suivi médian de 42 (26-57) mois, 25 (17%) patients sont décédés ; 9 (18,4%) dans le groupe rouennais et 16 (16,3%) dans le groupe lillois, sans différence significative.

Le recours à une transplantation a été nécessaire chez 9 (6,1%) d'entre eux, dans un délai médian de 1,7 (0-14,1) mois. Les indications de retransplantation étaient les suivantes : dysfonction primaire du greffon (n = 2), rejet chronique (n = 4), cholangite du greffon ou évènement thrombotique (de l'artère hépatique ou de la veine porte).

28 (19%) patients ont présenté un épisode de rejet, 9 patients rouennais (18,4%) et 19 patients lillois (19,4%), dans un délai médian de 5,5 (1,0-16,2) mois. 5 d'entre eux ont présenté un 2<sup>ème</sup> rejet ultérieurement. La majorité des rejets étaient aigus, améliorés par des bolus de corticothérapie pendant 3 jours en intra-veineux et/ou l'optimisation de l'immunosuppression.

17 (34,7%) patients rouennais et 28 (28,6%) patients lillois ont présenté au moins un épisode infectieux nécessitant une hospitalisation. Le sepsis était d'origine pulmonaire dans la grande majorité des cas (pneumopathie, pneumocystose, grippe), urinaire, digestif (angiocholite sur endoprothèse biliaire, colite à *Clostridium Difficile*, colite à CMV), ou cutané (zona).

Un total de 21 (14,3%) patients ont fait une primo-infection ou une réactivation à CMV dans un délai médian de 3 (2,0-6,0) mois, sans différence significative entre les deux groupes.

Chez les patients transplantés pour l'indication « CHC », 8 (5,4%) patients au total ont récidivé, soit sur le greffon hépatique soit une évolutivité métastatique, dans un délai médian de 22 (13,7-32,7) mois après la TH ; respectivement 4 (8,2%) et 4 (4,1%) patients dans chacun des 2 groupes. Un patient lillois présentait 22 nodules de CHC sur l'explant hépatique, et a récidivé au niveau péritonéal dans les 6 mois suivants la greffe. L'analyse de l'explant d'un patient rouennais transplanté pour l'indication « CHC » avait finalement mis en évidence un cholangiocarcinome, récidivant sur le greffon 16 mois après.

L'insuffisance rénale chronique, définie selon le calcul du DFG en CKD-EPI, est survenue chez 19 (38,8%) patients rouennais, contre 39 (39,8%) patients lillois, et était majoritairement modérée avec un stade MRC médian côté à 3 (3,0-3,0) dans les deux groupes. Au total, 24 (16,3%) patients présentaient une IRC d'origine iatrogène secondaire aux immunosuppresseurs, 12 (8,2%) patients une cause autre et 20 (13,6%) patients une cause mixte, sans différence significative entre les deux groupes. La cause de la néphropathie n'a pas été retrouvée chez 2 patients lillois et 1 patient rouennais.

Les causes classées dans « autre » étaient principalement représentées par les néphropathies à dépôts d'IgA (n = 5) pré-existantes à la greffe, et les nécroses tubulaires aiguës (n = 4).

Dans les causes dites « mixtes », la part de toxicité induite par les anticalcineurines était en grande partie additionnée à celle d'une néphropathie d'origine vasculaire et/ou diabétique (n = 7), et à celle d'une nécrose tubulaire aiguë (n = 4).

A noter que 4 patients lillois ont bénéficié d'une transplantation combinée foie-rein (glycogénose de type 1, toxicité aux anticalcineurines sur 1<sup>ère</sup> greffe hépatique, néphropathie à dépôts d'IgA et hyperxœaliurie primitive avec perte du greffon rénal), et 2 d'entre eux ont récidivé leur pathologie rénale initiale sur le greffon.

Au cours du suivi, 20 (13,6%) patients ont développé au moins un cancer (autre que le CHC), dans un délai médian de 22 (7,2-42,7) mois.

La survenue ou le déséquilibre d'une HTA est survenu chez 6 (12,2%) patients rouennais, et 14 (14,3%) patients lillois, sans différence significative. De plus, 16 patients au total ont présenté un évènement vasculaire périphérique (AVC ischémique, AOMI) ou cardiaque (SCA, rétrécissement aortique serré), sans différence significative entre les 2 cohortes.

La reprise de consommation éthylique a été déclarée auprès de 5 patients au total (2 rouennais et 3 lillois), dont 2 conduisant à une récurrence d'hépatopathie chronique sur greffon. Parmi ces patients, aucun n'a bénéficié d'une transplantation hépatique dans le cadre du protocole QuickTransHAA. Sur l'ensemble des deux cohortes, 17 patients avaient un antécédent d'hépatite B ou C (13 infections à VHC éradiquées contre 4 infections à VHB), sans récurrence virale objectivée au cours du suivi. A noter qu'un patient lillois est traité par entecavir au long cours, en prophylaxie primaire d'un donneur VHB positif.

**Tableau 8.** Comparaison des complications survenues au cours du suivi post-TH entre les 2 cohortes.

	<b>Rouen (N = 49)</b>	<b>Lille (N = 98)</b>	<b>p</b>
<b>Suivi et décès</b>			
Durée de suivi, mois	36 (24,5-55)	45 (28-61)	0,178
Décès	9 (18,4)	16 (16,3)	0,756
<b>Complications du greffon</b>			
Retransplantation	3 (6,1)	6 (6,1)	1,000
Délai médian TH-retransplantation, mois	3,3 (3,0-)	0 (0-7,5)	0,059
Rejet	9 (18,4)	19 (19,4)	0,882
Délai médian TH-rejet, mois	5 (0-10)	7 (1-38)	0,235
<b>Évènements infectieux</b>			
Infection(s) avec hospitalisation	17 (34,7)	28 (28,6)	0,496
Infection(s) à CMV	8 (16,3)	13 (13,3)	0,624
Délai médian TH-infection à CMV, mois	3 (1,2-13,5)	3 (2,0-5,5)	0,855
<b>Évènements néoplasiques</b>			
Récidive de CHC	4 (8,2)	4 (4,1)	0,418
Délai médian TH-récidive de CHC, mois	20 (13,7-30,0)	26,5 (9,5-60,7)	0,564
Cancer	6 (12,2)	14 (14,3)	0,734
Délai médian TH-cancer, mois	11,5 (6,5-34,7)	29,5 (8,2-44,7)	0,509
<b>Complications rénales</b>			
Insuffisance rénale chronique	20 (40,8)	39 (39,8)	0,868
Stade MRC	3 (3-3)	3 (3-3)	0,625
Cause iatrogène	5 (10,2)	19 (19,4)	0,073
Cause autre	7 (14,3)	5 (5,1)	0,082
Cause mixte	7 (14,3)	13 (13,3)	0,900

<b>Pathologies vasculaires</b>			
HTA	6 (12,2)	14 (14,3)	0,734
Évènement cardio-vasculaire	7 (14,3)	9 (9,2)	0,349

Les données sont représentées sous forme d'effectif N (%) ou de médiane (Interquartiles).

Le traitement par anticalcineurine a été relevé à 12 mois de la greffe, et concernait ainsi 43 patients rouennais et 87 patients lillois puisque 6 et 11 patients sont respectivement décédés, dans chacune des 2 cohortes, dans la première année post-TH. La répartition du type d'immunosuppression était la suivante :

- 97 (68%) patients étaient traités par tacrolimus : 34 patients rouennais et 63 patients lillois, sans différence significative ( $p = 0,609$ ).
- 29 (20,4%) patients étaient traités par everolimus : 11 patients rouennais et 18 patients lillois, sans différence significative ( $p = 0,598$ ).
- 16 (11,2%) patients étaient traités en association : 7 patients rouennais et 9 patients lillois, sans différence significative ( $p = 0,371$ ).

La majorité des patients prenait du MMF en association à l'anticalcineurine, hormis 3 patients qui étaient traités par everolimus seul, et 9 patients par tacrolimus seul. Sur l'ensemble des 2 cohortes, 14 patients étaient traités par ciclosporine. Le type d'immunosuppression était inconnu pour 4 patients lillois.

**Tableau 9.** Comparaison de la résiduelle d'anticalcineurine à 12 mois de la greffe entre les 2 cohortes.

	<b>Rouen</b> (N = 49)	<b>Lille</b> (N = 98)	<b>p</b>
<b>Résiduelle d'anticalcineurine à 12 mois</b>			
Taux moyen résiduelle tacrolimus, ng/mL	7,5 (5-10)	7,3 (5,3-8,5)	0,873
Taux moyen résiduelle everolimus, ng/mL	6,9 (3,8-8,7)	6,8 (4,1-10)	0,718

Les données sont représentées sous forme de moyenne (écart-types).

### **3. Caractéristiques des patients diagnostiqués d'un cancer au cours du suivi post-transplantation hépatique**

Au cours du suivi, 20 patients ont développé un cancer autre qu'un CHC. Ces patients étaient majoritairement des hommes, transplantés à un âge médian de 60 (54,2-63) ans. Il n'y avait pas de différence significative sur la fréquence de survenue du cancer, entre les patients rouennais et les patients lillois.

Les cancers les plus fréquents étaient des carcinomes épidermoïdes de localisation ORL (n = 3), œsophagienne (n = 1) ou pulmonaire (n = 3), des carcinomes cutanés ou mélanome (n = 5), des cancers urologiques (n = 5) ou des lymphomes EBV-induits (n = 4). 4 patients lillois ont présenté deux cancers distincts.

Les patients diagnostiqués d'un cancer au cours du suivi avaient bénéficié majoritairement (75%) d'une greffe pour l'indication « CHC », et ce de manière significative (p= 0,001). Parmi les 15 patients, 14 présentaient une cirrhose éthylique sous-jacente.

Ils étaient peu nombreux à avoir été transplantés dans le cadre d'une indication « autre », contrairement à ceux n'ayant pas présenté de cancer au cours du suivi (p = 0,022).

Le type d'immunosuppression par anticalcineurine n'était significativement pas différent entre les 2 groupes de patients, ni le taux moyen de résiduelle, à 12 mois de la greffe.

**Tableau 10.** Description des patients diagnostiqués d'un cancer au cours du suivi.

	<b>Cancer (N = 20)</b>	<b>Absence de cancer (N = 127)</b>	<b>p</b>
<b>Caractéristiques</b>			
Hommes	18 (90)	88 (69,3)	0,055
Âge lors de la transplantation, années	60 (54,2-63)	56 (50-62)	0,167
<b>Cohorte</b>			
Rouen	6 (30)	43 (33,9)	0,734
Lille	14 (70)	84 (66,1)	0,734
<b>Indication de la TH</b>			
Indication alcool	4 (20)	45 (35,4)	0,174
Indication CHC	15 (75)	45 (35,4)	<b>0,001</b>
Indication autre	1 (5)	37 (29,1)	<b>0,022</b>
<b>Complications post TH</b>			
Décès	3 (15)	22 (17,3)	0,546
Rejet	1 (5)	21 (16,5)	0,056
Récidive CHC	1 (5)	7 (5,5)	0,372
<b>Type d'anticalcineurine et résiduelle à 12 mois</b>			
Tacrolimus	13 (65)	84 (66,1)	0,269
Everolimus	4 (20)	25 (19,7)	0,553
Tacrolimus et everolimus	2 (10)	14 (11)	0,559
Taux moyen résiduelle tacrolimus, ng/mL	7,3 (4,4-10,8)	7,4 (5,1-8,9)	0,470
Taux moyen résiduelle everolimus, ng/mL	5,2 (4,8-)	7,1 (4-10)	0,676

Les données sont représentées sous forme d'effectif N (%), de médiane (Interquartiles) ou de moyenne (écart-types).

#### **4. Caractéristiques des patients transplantés pour CHC présentant une récurrence tumorale au cours du suivi post-transplantation**

Au cours du suivi, 8 patients au total ont présenté une récurrence tumorale de CHC, cause principale de leur transplantation hépatique. Ces patients étaient majoritairement des hommes (87,5%) dont l'âge médian au moment de la greffe était de 60,5 (56,2-62) ans.

Ces patients présentaient de manière significative un score AFP plus important que les patients ne récidivant pas leur CHC ( $p = 0,057$ ). Un patient lillois présentait un score AFP chiffré à 3 au moment de la transplantation.

Il n'y avait pas de différence significative quant au décès ni à la survenue d'autre cancer.

Le type d'immunosuppression ne différait pas de manière significative entre les 2 groupes (récurrence versus absence de récurrence), ni le taux moyen de résiduelle d'anticalcineurine à 12 mois de la greffe.

**Tableau 11.** Description des patients transplantés pour CHC présentant une récurrence tumorale au cours du suivi.

	<b>Récidive (N = 8)</b>	<b>Absence de récidive (N = 52)</b>	<b>p</b>
<b>Caractéristiques</b>			
Hommes	7 (87,5)	49 (94,2)	0,445
Âge lors de la transplantation, années	60,5 (56,2-62)	62 (57-64)	0,209
Score AFP	1 (0-2)	0 (0-1)	<b>0,057</b>
<b>Cohorte</b>			
Rouen	4 (50)	16 (30,8)	0,422
Lille	4 (50)	36 (69,2)	0,422
<b>Complications post TH</b>			
Décès	2 (25)	7 (13,5)	0,593
Cancer autre	1 (12,5)	14 (26,9)	0,666
<b>Type d'anticalcineurine et résiduelle à 12 mois</b>			
Tacrolimus	4 (50)	34 (65,4)	0,370
Everolimus	3 (37,5)	12 (23,1)	0,397
Tacrolimus et everolimus	1 (12,5)	8 (15,4)	1,000
Taux moyen résiduelle tacrolimus, ng/mL	5,2 (3,5-)	7,7 (5-9,8)	0,208
Taux moyen résiduelle everolimus, ng/mL	6,9 (3,3-)	5,9 (4,2-6,8)	0,563

Les données sont représentées sous forme d'effectif N (%), de médiane (Interquartiles) ou de moyenne (écart-types).

## **5. Caractéristiques des patients développant une IRC secondaire aux immunosuppresseurs au cours du suivi post-transplantation hépatique**

Sur l'ensemble de la cohorte, 44 patients ont développé au cours du suivi une insuffisance rénale chronique, attribuée entièrement (« IRC iatrogène ») ou partiellement (« IRC mixte ») à la prise d'immunosuppresseurs au long cours.

Ces patients étaient majoritairement des hommes (84,1%) et avaient été transplantés à un âge médian de 59 (53,2-62) ans, significativement plus avancé à celui de la cohorte de patients qui n'a pas développé d'IRC au cours du suivi ( $p = 0,017$ ).

L'indication de la transplantation ou le score MELD à l'inscription ne différaient pas de manière significative entre les 2 groupes.

Il n'y avait pas de différence significative sur la survenue de complications autres, telle que le rejet, l'HTA ou l'évènement cardio-vasculaire.

Le type d'immunosuppression et le taux moyen de résiduelle d'anticalcineurine à 12 mois ne différaient pas entre les 2 groupes.

**Tableau 12.** Description des patients présentant une IRC secondaire aux immunosuppresseurs au cours du suivi.

	<b>IRC iatrogène et mixte</b> (N = 44)	<b>Pas d'IRC</b> (N = 88)	<b>p</b>
<b>Caractéristiques</b>			
Hommes	37 (84,1)	58 (65,9)	<b>0,028</b>
Âge lors de la transplantation, années	59 (53,2-62)	54,5 (48,2-61,7)	<b>0,017</b>
Score MELD à l'inscription	13,2 (9,4-21,1)	11,8 (7,3-18,4)	0,278
<b>Cohorte</b>			
Rouen	12 (27,3)	29 (33)	0,506
Lille	32 (72,7)	59 (67)	0,506
<b>Indication de la transplantation</b>			
Indication alcool	15 (34,1)	25 (28,4)	0,503
Indication CHC	19 (43,2)	36 (40,9)	0,803
Indication autre	10 (22,7)	27 (30,7)	0,337
<b>Complications post TH</b>			
Décès	4 (9,1)	19 (21,6)	0,074
Rejet	12 (27,3)	13 (13,8)	0,084
Cancer	9 (20,5)	9 (10,2)	0,107
Évènement cardio-vasculaire	8 (18,2)	8 (9,1)	0,131
HTA	6 (13,6)	10 (11,4)	0,706
<b>Type d'anticalcineurine et résiduelle à 12 mois</b>			
Tacrolimus	30 (68,2)	58 (65,9)	0,104
Everolimus	11 (25)	14 (15,9)	0,488
Tacrolimus et everolimus	7 (15,9)	8 (9,1)	0,461
Taux moyen résiduelle tacrolimus, ng/mL	7,4 (4,6-9,7)	7,5 (5,1-8,8)	0,722
Taux moyen résiduelle everolimus, ng/mL	7,5 (4,7-10,5)	6,4 (3,6-7,5)	0,203

Les données sont représentées sous forme d'effectif N (%), de médiane (Interquartiles) ou de moyenne (écart-types).

## **6. Caractéristiques des patients présentant un évènement cardio-vasculaire au cours du suivi post-transplantation hépatique**

Au cours du suivi, 16 patients ont présenté un évènement cardio-vasculaire (ECV), majoritairement des hommes (87,5%) âgé de [médiane IQR] 59 (54-62,5) ans au moment de la transplantation.

Les évènements présentés étaient un AVC ischémique (n = 4), un syndrome coronarien aigu (n = 6), une valvulopathie sévère nécessitant un remplacement valvulaire (n = 1), une AOMI symptomatique avec geste de revascularisation (n = 2) ou une défaillance cardiaque (n = 3).

Parmi les 16 patients, 11 (68,8%) avaient bénéficié d'une transplantation hépatique dans le cadre d'un CHC et 6 (37,5%) ont présenté au moins une infection et/ou réactivation à CMV au cours du suivi. Ces deux items étaient retrouvés de manière significative en comparaison au groupe ne présentant pas d'évènement cardio-vasculaire (respectivement  $p = 0,016$  et  $p = 0,013$ ).

Il n'y avait pas de différence significative quant à la survenue d'une insuffisance rénale chronique ou d'un rejet. Le type d'immunosuppression et la résiduelle d'anticalcineurine à 12 mois de la greffe ne différait pas de manière significative entre les 2 groupes.

**Tableau 13.** Description des patients présentant un évènement cardio-vasculaire (ECV) au cours du suivi.

	<b>ECV (N = 16)</b>	<b>Pas d'ECV (N = 131)</b>	<b>p</b>
<b>Caractéristiques</b>			
Hommes	14 (87,5)	92 (70,2)	0,236
Âge lors de la transplantation, années	59 (54-62,5)	57 (50-62)	0,200
<b>Cohorte</b>			
Rouen	7 (43,8)	42 (32,1)	0,349
Lille	9 (56,3)	89 (67,9)	0,349
<b>Indication de la transplantation</b>			
Indication alcool	4 (25)	45 (34,4)	0,454
Indication CHC	11 (68,8)	49 (37,4)	<b>0,016</b>
Indication autre	1 (6,3)	37 (28,2)	0,071
<b>Complications post TH</b>			
Décès	3 (18,8)	22 (16,8)	0,737
Rejet	3 (18,8)	25 (19,1)	1,000
Infection(s) à CMV	6 (37,5)	15 (11,5)	<b>0,013</b>
Récidive CHC	5 (31,3)	8 (6,1)	0,330
IRC	8 (50)	51 (38,9)	0,394
IRC iatrogène	5 (31,3)	19 (14,5)	0,268
IRC mixte	3 (18,8)	17 (13)	1,000
Cancer	4 (25)	16 (12,2)	0,236
<b>Type d'anticalcineurine et résiduelle à 12 mois</b>			
Tacrolimus	10 (62,5)	87 (66,4)	0,345
Everolimus	2 (12,5)	27 (20,6)	0,518
Tacrolimus et everolimus	2 (12,5)	14 (10,7)	1,000
Taux moyen résiduelle tacrolimus, ng/mL	10,3 (5,6-16,7)	7,1 (5-8,8)	0,248
Taux moyen résiduelle everolimus, ng/mL	4,9 (4,8-)	7 (4-10)	0,726

Les données sont représentées sous forme d'effectif N (%), de médiane (Interquartiles) ou de moyenne (écart-types).

## **7. Caractéristiques des patients décédés au cours du suivi post-transplantation hépatique**

Au cours du suivi, 25 patients au total sont décédés, majoritairement des hommes (80%) âgés de [médiane IQR] 59 (51,5-62,5) ans au moment de la transplantation.

Le MELD à l'inscription n'était significativement pas différent de celui des patients vivants à la date des dernières nouvelles.

Les causes de mortalité principales étaient les complications per et post-opératoires immédiates (dysfonction primaire du greffon, arrêt cardio-circulatoire, ischémie mésentérique), et le choc septique, survenu à moyen et long terme.

Près de la moitié d'entre eux (48%) ont été greffés dans le cadre de l'indication « alcool ».

Il n'y avait pas de différence significative quant à la survenue de complications au cours du suivi, entre les patients décédés et vivants à la date des dernières nouvelles, hormis l'HTA qui était plus fréquente chez les patients vivants à la date des dernières nouvelles.

Les patients vivants aux dernières nouvelles, étaient significativement plus traités par tacrolimus que ceux décédés au cours du suivi ( $p = 0,033$ ).

**Tableau 14.** Description des patients décédés au cours du suivi.

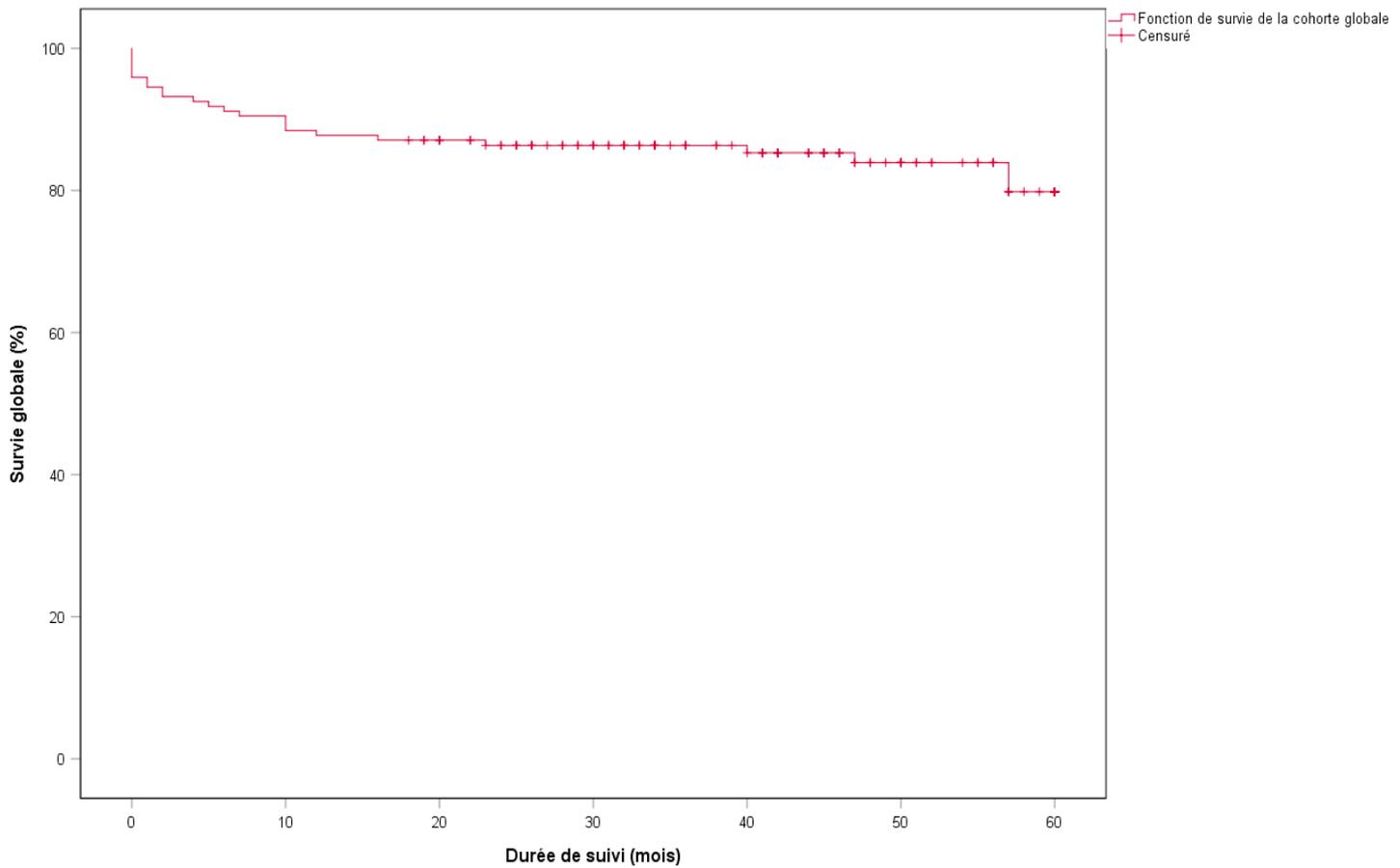
	<b>Décédés</b> (N = 25)	<b>Vivants</b> (N = 122)	<b>p</b>
<b>Caractéristiques</b>			
Hommes	20 (80)	86 (70,5)	0,334
Âge lors de la transplantation, années	59 (51,5-62,5)	57 (50-62)	0,200
MELD à l'inscription	13,6 (9,8-24,6)	13,3 (7,5-20)	0,641
<b>Cohorte</b>			
Rouen	9 (36)	40 (32,8)	0,756
Lille	16 (64)	82 (67,2)	0,756
<b>Indication de la transplantation</b>			
Indication alcool	12 (48)	37 (30,3)	0,088
Indication CHC	9 (36)	51 (41,8)	0,591
Indication autre	4 (16)	34 (27,9)	0,217
<b>Complications post TH</b>			
Rejet	4 (16)	24 (19,7)	0,786
Retransplantation	2 (8)	7 (5,7)	0,650
Infection(s) avec hospitalisation	7 (28)	38 (31,1)	0,718
Récidive CHC	2 (8)	6 (4,9)	0,593
IRC	6 (24)	53 (43,4)	0,071
Cancer	3 (12)	17 (13,9)	1,000
HTA	0 (0)	20 (16,4)	<b>0,025</b>
Évènement cardio-vasculaire	3 (12)	13 (10,7)	0,737
<b>Type d'anticalcineurine et résiduelle à 12 mois</b>			
Tacrolimus	4 (16)	93 (76,2)	<b>0,033</b>
Everolimus	2 (8)	27 (22,1)	1,000
Tacrolimus et everolimus	1 (4)	15 (12,3)	1,000
Taux moyen résiduelle tacrolimus, ng/mL	7,9 (6,8-)	7,4 (5,1-8,9)	0,248
Taux moyen résiduelle everolimus, ng/mL	6,1 (4,8-)	6,9 (4-10)	0,726

Les données sont représentées sous forme d'effectif N (%), de médiane (Interquartiles) ou de moyenne (écart-types).

## 8. Analyse de survie globale

Le taux de survie globale de la population totale était de 79,7% à 5 ans.

**Figure 5.** Survie globale (Kaplan-Meier) à 60 mois de la population totale (N = 147).



Patients à risque

N = 147

132

126

105

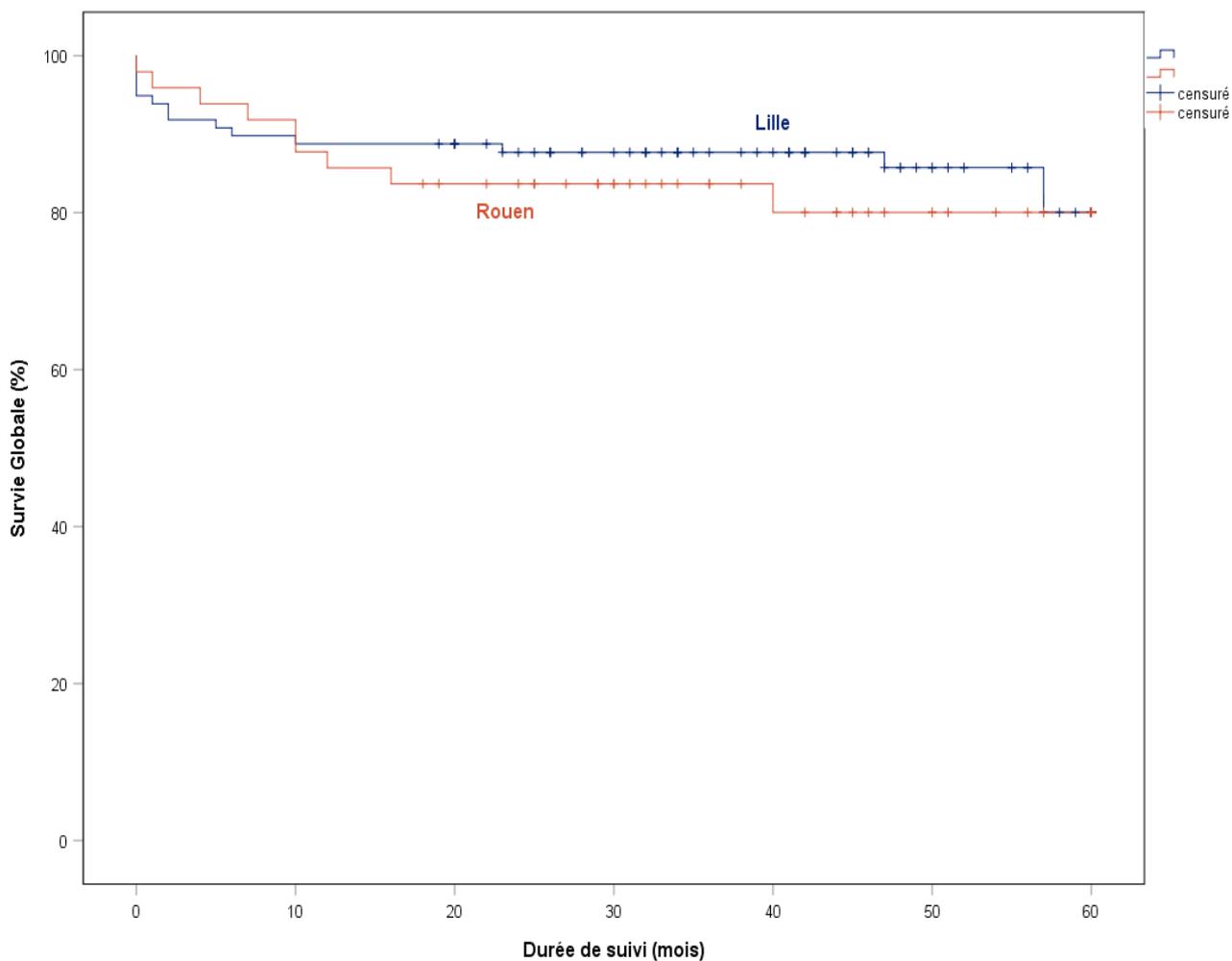
82

56

34

Le taux de survie de la population rouennaise à 60 mois était de 80% et celui de la population lilloise était de 79,9%. Il n'y avait pas de différence significative de survie à 60 mois entre les 2 populations ( $p = 0,606$ ).

**Figure 6.** Survie globale (Kaplan Meier) à 60 mois de la cohorte lilloise (N = 98) et de la cohorte rouennaise (N = 49).



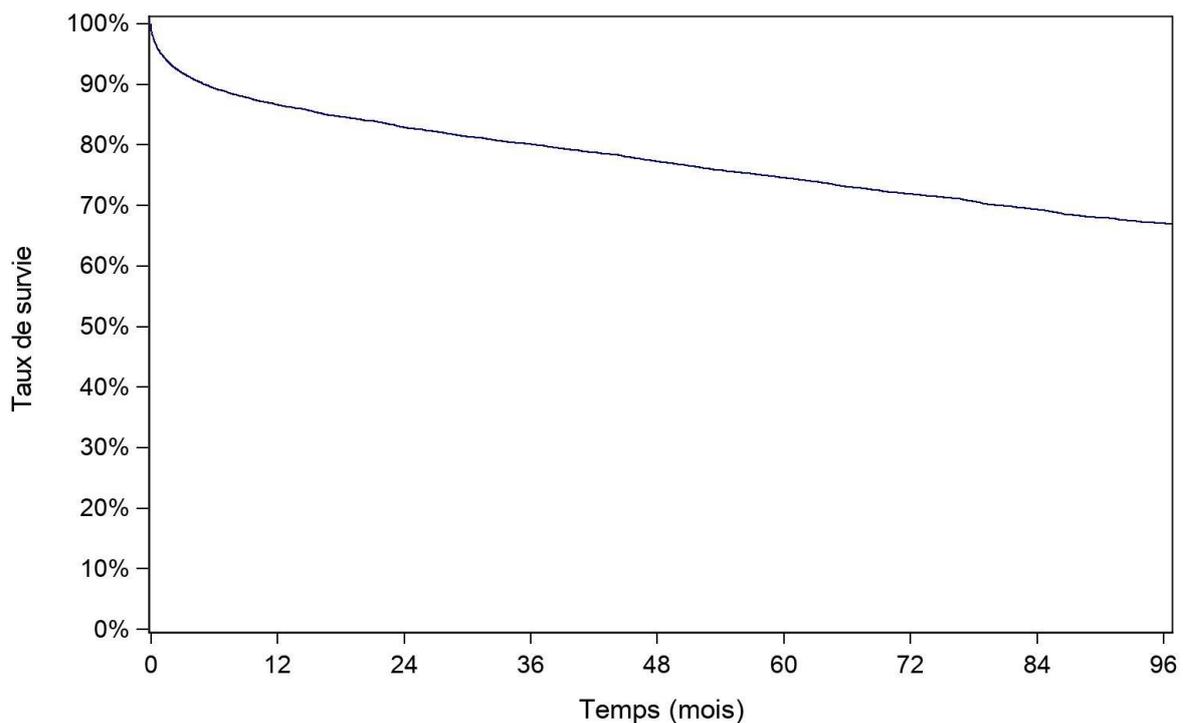
Patients à risque							
Lille	N = 98	87	86	72	59	40	25
Rouen	N = 49	44	39	32	22	15	8

## V. Discussion

A notre connaissance, notre étude est la première à rapporter les résultats concernant la survie et les complications post-transplantation hépatique au sein d'un réseau régional de suivi alterné entre un centre greffeur et un centre adresseur. Nous avons choisi de relever ces complications précises, puisque ce sont celles qui sont le plus rapportées dans la littérature.

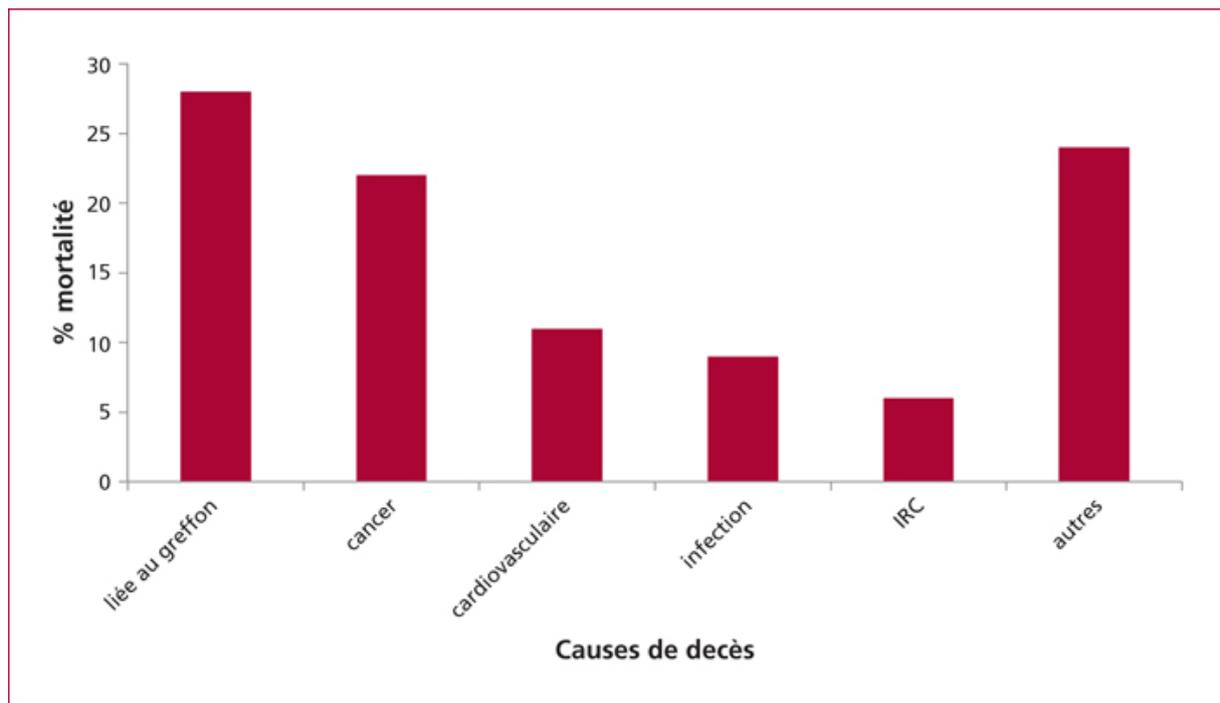
Dans notre cohorte, les patients avaient un âge médian de 57 (50-62) ans au moment de la transplantation hépatique, soit légèrement plus avancé en comparaison à celui du rapport 2018 de l'Agence de la Biomédecine (53,2 ans). Par ailleurs, notre cohorte comportait 41% de patients transplantés pour l'indication « CHC » ; cette population de patients est légèrement sur-représentée, puisqu'elle est retrouvée dans 32% des indications de greffe de 2018 au niveau national. Le taux de survie globale au sein de notre cohorte globale est à 79,7% à 5 ans de la transplantation hépatique, concordant avec les données de la littérature (Rapport national de l'ABM, 2018). Il n'y avait pas de différence de taux de survie entre le centre greffeur et le centre adresseur.

**Figure 7.** Courbe de survie globale du receveur après greffe hépatique (période 2007-2017), Agence de la Biomédecine, rapport 2018.



Les principales causes de mortalité étaient majoritairement représentées par les complications liées au greffon et le choc septique. Ce sont deux causes qui ont également été retrouvées dans l'étude de Watt et al., au côté des complications néoplasiques, cardiovasculaires et l'insuffisance rénale chronique (64).

**Figure 8.** Cause de décès un an après la transplantation hépatique (suivi médian de 10 ans), d'après Houssel-Debry et al. (65)



Les patients présentant un cancer au cours du suivi avaient été plus fréquemment greffés dans le cadre de l'indication CHC, dont la majorité (14/15 patients) présentait une cirrhose éthylique sous-jacente. Ce résultat est concordant avec les données de la littérature, puisque la consommation éthylique est un facteur de risque de néoplasies, notamment de carcinomes épidermoïdes, de localisation ORL, oesophagienne et pulmonaire. Il a également été décrit que les patients greffés pour cirrhose alcoolique développaient préférentiellement des cancers cutanés, des voies aérodigestives supérieures, pulmonaires ou des syndromes lymphoprolifératifs (57) ; notre étude en a également fait la constatation.

Parallèlement, les patients qui n'avaient pas développé de cancer au cours de suivi, avaient été transplantés pour une indication « autre » dans 29 % des cas, renforçant l'implication du facteur « alcool » dans la genèse carcinologique. Il semble d'autant plus important de dépister

la survenue de cancers en post-transplantation hépatique chez les patients présentant des facteurs de risque (alcool, tabac), notamment par la réalisation annuelle d'une consultation ORL avec nasofibroskopie, et une FOGD régulière. Un dépistage associé chez tous les greffés des tumeurs cutanées par un examen dermatologique annuel et une consultation de gynécologie annuelle sont également recommandés.

Enfin, d'après notre étude, il n'y avait pas d'impact du type d'anticalcineurine sur la survenue de cancer ; cette donnée n'a néanmoins été relevée qu'à un instant précis (12 mois post-TH).

La récurrence de CHC est survenue chez 13% de nos patients, ce résultat est concordant avec les données de différentes études qui évaluent ce risque entre 8 et 20%. Nos résultats suggèrent l'importance de l'algorithme décisionnel, basé entre-autre sur le score AFP, concernant l'inscription sur liste d'attente de TH de ces patients. La récurrence tumorale est la cause principale de mortalité après TH pour CHC. La plupart du temps, la récurrence survient dans les deux premières années, avec une survie médiane de 6 mois après diagnostic de la récurrence (66).

La survenue ou le déséquilibre d'une HTA au cours du suivi n'a été retrouvé que chez 20 patients (13,6%) sur l'ensemble des 2 cohortes. Hors, dans la littérature, la prévalence de cet évènement est estimée entre 60 et 70% (67). C'est un évènement qui est probablement sous-estimé dans notre étude, avec des difficultés de recueil de la pression artérielle à chaque visite. De plus, on peut supposer qu'une hypertension artérielle puisse être dépistée lors d'une visite chez le médecin traitant, de manière intercurrente au suivi hépatologique, et ainsi ne pas être spécifiée.

L'évènement cardio-vasculaire, tel que défini dans notre étude, était plus fréquemment rencontré chez des patients transplantés pour l'indication CHC. Comme précisé précédemment, parmi les 60 patients transplantés pour l'indication CHC, 44 présentaient une cirrhose éthylique sous-jacente, 4 patients une NASH et 8 patients une cirrhose post-virale C. La cirrhose éthylique est reconnue comme un facteur de risque de pathologie cardio-vasculaire dans la littérature (50), d'autant plus que cette consommation peut s'encadrer dans le cadre d'une co-addiction tabagique. De plus, l'infection à VHC est considérée comme un facteur de risque de syndrome métabolique (54), et pourrait alors favoriser la survenue d'un évènement cardio-vasculaire chez nos patients. Les patients présentant un évènement cardio-vasculaire au

sein de notre étude avaient plus fréquemment fait ou réactivé une infection à CMV au cours du suivi. Il est décrit dans la littérature que l'infection à CMV est un facteur de risque de thrombose vasculaire, artérielle et veineuse, de par son activation de facteurs prothrombotiques (X, VIII et Willebrand) (68). Cet effet pourrait s'additionner aux facteurs de risques cardio-vasculaires du patient immunodéprimé et ainsi jouer un rôle synergique dans la survenue d'un SCA, d'un AVC ischémique ou d'une AOMI symptomatique.

Le syndrome métabolique n'a pas été pris en compte dans notre étude puisque le recueil rétrospectif des données clinico-biologiques le définissant (IMC, tour de taille, anomalies du bilan lipidique, glycémie à jeun) s'est avéré difficile avec une majorité de données manquantes. C'est une complication qui survient chez 50% des patients après la TH dans la littérature (67), et l'apparition d'un diabète est associée à une diminution de la survie du greffon et du patient, favorisant ainsi la survenue de thrombose artérielle, de rejet ou de NAFLD (69). Cette forte prévalence et les enjeux qui en découlent suggèrent l'importance de dépister le syndrome métabolique au cours du suivi post-TH, afin d'en diminuer les complications au niveau du greffon mais également les complications cardio-vasculaires, qui représentent la 2<sup>ème</sup> cause de décès des greffés hépatiques, non liée au foie.

L'insuffisance rénale chronique, était présente chez 59 de nos patients (40%) au cours du suivi. Ce résultat est discordant par rapport à ce qui a été décrit dans la littérature, puisque Ojo et al. ont mis en évidence la survenue d'une IRC chez 75% des patients transplantés hépatiques, au terme de 10 ans de suivi (70). Le suivi de nos patients a été de 5 ans au maximum, expliquant très probablement cette différence. L'existence d'une IRC post-TH n'était pas corrélée à la survenue d'une HTA au sein de notre étude, probablement par sous-estimation du diagnostic d'HTA au cours du suivi.

Le type d'immunosuppression ne semblait pas impacter l'existence d'une IRC dans notre travail. 40% des patients présentant une IRC secondaire à la prise des immunosuppresseurs bénéficiaient d'un traitement par everolimus seul ou en association avec le tacrolimus, dans le but d'en diminuer un maximum la résiduelle et donc la toxicité potentielle. Cette alternative thérapeutique est très prometteuse sur la préservation de la fonction rénale (56).

L'équipe en charge de la transplantation hépatique doit fonctionner en étroite collaboration avec l'équipe du centre adresseur et le médecin traitant. Ce réseau médical est

indispensable afin de dépister et de prévenir l'ensemble des complications survenant en post-transplantation hépatique. Le suivi du patient greffé doit être régulier, selon un protocole défini par chaque équipe. Ces objectifs sont les suivants, basés sur l'étude de Lucey et al. (71) :

- La prévention du rejet, qui consiste en un dosage de la concentration sanguine en immunosuppresseur (résiduelle de tacrolémie ou d'everolémie) couplé à un dosage des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale et conjuguée). L'objectif de résiduelle de tacrolémie est situé entre 8 et 10 ng/mL les 6 premiers mois puis ensuite diminué entre 5 et 8 ng/mL, à adapter au cas par cas.
- Le dépistage des complications vasculaires par la réalisation d'une échographie-doppler du greffon hépatique annuelle.
- La prévention et la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique, en dépistant régulièrement la survenue d'une HTA ou d'un diabète qui sont des facteurs aggravants. La surveillance des taux résiduels d'anticalcineurine est indispensable, puisque ces thérapeutiques sont très néphrotoxiques, à fortiori en cas de surdosage. Dès lors que le DFG est inférieur à 60ml/min, il convient d'ajuster le traitement immunosuppresseur en ayant recours à un inhibiteur de mTOR et d'adresser le patient en consultation de néphrologie.
- Le dépistage des néoplasies *de novo* n'est pas consensuel. Au sein de la région Nord-Ouest, une consultation dermatologique est réalisée de manière annuelle, ainsi qu'un examen gynécologique, tout comme la consultation ORL en cas de transplantation hépatique dans le cadre d'une maladie alcoolique du foie. Une coloscopie de dépistage est programmée à 3 ans de la greffe, puis tous les 5 ans en l'absence d'anomalie, ou annuellement en cas de greffe pour CSP associée à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.
- Le dépistage de la récurrence de CHC, par la réalisation convenue entre le CHU de Lille et le CHU de Rouen d'une imagerie en coupes tous les 6 mois pendant 5 ans puis annuellement jusqu'à 10 ans, associée à un dosage d'AFP.
- Le dépistage du syndrome métabolique, en proposant un traitement par inhibiteur calcique en 1<sup>ère</sup> intention si survenue d'une HTA. A distance de la transplantation hépatique, un traitement par IEC ou ARAII peut être proposé, pour leur effet néphroprotecteur. Il convient de réaliser annuellement une glycémie à jeun, ainsi qu'un LDL-cholestérol afin de dépister une dyslipidémie et en prévenir les conséquences principalement cardio-vasculaires.

- La prévention des complications infectieuses, essentiellement dans les premiers mois qui suivent la transplantation. Un traitement prophylactique pour le cytomégalovirus (valganciclovir) est instauré pour une durée de 3 mois en post greffe immédiat en cas de donneur CMV positif et de receveur CMV négatif, et est recommandé en cas de receveur positif. En cas de primo-infection ou de réactivation à CMV, le traitement curatif par ganciclovir IV ou valganciclovir PO 1800 mg par jour est poursuivi jusqu'à l'obtention de 2 charges virales sanguines négatives, puis relayé par du valganciclovir 900 mg par jour en prévention secondaire pendant 3 mois. Un traitement par BACTRIM est adjoint dans les 6 premiers mois en prophylaxie de la pneumocystose. Le calendrier vaccinal doit également être mis à jour, notamment pour les vaccinations anti-pneumococcique et antigrippale.
- La prévention de l'ostéoporose en réalisant une ostéodensitométrie régulière (tous les 2 à 3 ans).
- Le dépistage de la récurrence de la maladie initiale est proposé dans certains centres, par la réalisation d'une PBH du greffon de manière systématique à 1 an, 5 ans et 10 ans.

Notre étude permet une évaluation pratique de la mise en place des SIOS au sein de la région Nord-Ouest, et amène par ses résultats l'absence de risque à un suivi délocalisé du centre greffeur. Ces données ne dispensent néanmoins pas d'un suivi régulier à poursuivre de manière systématique en centre greffeur, avec lequel il faut entretenir une communication satisfaisante sur l'échange des dossiers.

Néanmoins, ce travail comporte plusieurs limites. Tout d'abord, sa nature rétrospective entraîne de ce fait un biais d'information. Plusieurs données étaient manquantes, et certains critères ont pu être relevés par un biais d'évaluation subjective. Nous avons, par exemple, prévu de relever les vaccinations proposées aux patients, le poids et donc l'indice masse corporelle mais ces données étaient régulièrement manquantes dans les courriers de consultation, nous n'avons donc malheureusement pas pu les analyser. De plus, malgré l'appariement réalisé de manière aléatoire, un biais de représentativité de la population de transplantés hépatiques lillois ne peut être exclu, puisque seulement 98/346 patients ont été inclus pour notre étude.

## **VI. Conclusion**

L'accessibilité à la greffe, notamment hépatique, est un enjeu majeur de santé publique, compte tenu des inégalités territoriales françaises. La mise en place de SIOS a permis le développement de réseaux au sein de la région Nord-Ouest, notamment entre le CHU de Lille (centre greffeur) et le CHU de Rouen (centre adresseur).

Cette étude, menée entre ces 2 centres, suggère l'absence de risque à un suivi post-greffe décentralisé et assuré essentiellement par le centre adresseur, sur la survie du patient et du greffon, et le dépistage des complications. Ce suivi alterné améliore la qualité de vie des patients et facilite l'organisation au sein des centres de greffe.

Néanmoins, ces résultats ne dispensent pas d'un suivi régulier et d'une étroite collaboration à poursuivre au long cours avec le centre greffeur.

## VII. Bibliographie

1. Starzl TE, Todo S, Tzakis AG, Gordon RD, Makowka L, Stieber A, et al. Liver transplantation: an unfinished product. *Transplant Proc.* févr 1989;21(1 Pt 2):2197-200.
2. Todo S, Fung JJ, Demetris AJ, Jain A, Venkataramanan R, Starzl TE. Early trials with FK 506 as primary treatment in liver transplantation. *Transplant Proc.* févr 1990;22(1):13-6.
3. LOI n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie. 2005-370 avr 22, 2005.
4. Hwang S, Lee S-G, Lee Y-J, Sung K-B, Park K-M, Kim K-H, et al. Lessons learned from 1,000 living donor liver transplantations in a single center: how to make living donations safe. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* juin 2006;12(6):920-7.
5. Northup PG, Argo CK, Nguyen DT, McBride MA, Kumer SC, Schmitt TM, et al. Liver allografts from hepatitis C positive donors can offer good outcomes in hepatitis C positive recipients: a US National Transplant Registry analysis. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* oct 2010;23(10):1038-44.
6. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med.* 31 déc 2015;373(27):2618-28.
7. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2016;64(6):1224-31.
8. Kwong AJ, Wall A, Melcher M, Wang U, Ahmed A, Subramanian A, et al. Liver transplantation for hepatitis C virus (HCV) non-viremic recipients with HCV viremic donors. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2019;19(5):1380-7.
9. Yu S, Yu J, Zhang W, Cheng L, Ye Y, Geng L, et al. Safe use of liver grafts from hepatitis B surface antigen positive donors in liver transplantation. *J Hepatol.* oct 2014;61(4):809-15.

10. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond M-J, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* Baltim Md. juin 2007;45(6):1348-54.
11. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 10 nov 2011;365(19):1790-800.
12. Neff GW, Kemmer N, Duncan C, Alsina A. Update on the management of cirrhosis - focus on cost-effective preventative strategies. *Clin Outcomes Res CEOR*. 2013;5:143-52.
13. Charatcharoenwittaya P, Soonthornworasiri N, Karaketklang K, Poovorawan K, Panngum W, Chotiyaputta W, et al. Factors affecting mortality and resource use for hospitalized patients with cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 11 août 2017 [cité 19 avr 2020];96(32). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556242/>
14. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 16 févr 2002;359(9306):558-63.
15. Lepage C, Capocaccia R, Hackl M, Lemmens V, Molina E, Pierannunzio D, et al. Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999-2007: Results of EURO CARE-5. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. oct 2015;51(15):2169-78.
16. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 14 mars 1996;334(11):693-9.
17. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. oct 2012;143(4):986-994.e3; quiz e14-15.
18. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. janv 2012;13(1):e11-22.
19. Otto G, Schuchmann M, Hoppe-Lotichius M, Heise M, Weinmann A, Hansen T, et al. How to decide about liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: size and number of lesions or response to TACE? *J Hepatol*. août 2013;59(2):279-84.

20. Lerut JP, Orlando G, Adam R, Schiavo M, Klempnauer J, Mirza D, et al. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epitheloid hemangioendothelioma: report of the European liver transplant registry. *Ann Surg.* déc 2007;246(6):949-57; discussion 957.
21. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol.* oct 2007;47(4):460-6.
22. Francoz C, Belghiti J, Castaing D, Chazouillères O, Duclos-Vallée J-C, Duvoux C, et al. Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the French model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* oct 2011;17(10):1137-51.
23. Toso C, Pinto Marques H, Andres A, Castro Sousa F, Adam R, Kalil A, et al. Liver transplantation for colorectal liver metastasis: Survival without recurrence can be achieved. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2017;23(8):1073-6.
24. Dueland S, Guren TK, Hagness M, Glimelius B, Line P-D, Pfeiffer P, et al. Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer? *Ann Surg.* mai 2015;261(5):956-60.
25. Aduen JF, Sujay B, Dickson RC, Heckman MG, Hewitt WR, Stapelfeldt WH, et al. Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years. *Mayo Clin Proc.* nov 2009;84(11):973-8.
26. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto:easloffice@easloffice.eu). EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016;64(2):433-85.
27. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatol Baltim Md.* janv 2003;37(1):192-7.
28. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2008;8(11):2445-53.

29. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol.* avr 2012;56(4):810-8.
30. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2008;8(11):2243-51.
31. Cruz RJ, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, Fontes P, et al. Objective radiologic assessment of body composition in patients with end-stage liver disease: going beyond the BMI. *Transplantation.* 27 févr 2013;95(4):617-22.
32. Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouénan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol.* juin 2014;60(6):1151-7.
33. Fagioli S, Colli A, Bruno R, Craxi A, Gaeta GB, Grossi P, et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: report of an AISF consensus conference. *J Hepatol.* mai 2014;60(5):1075-89.
34. Falguera M, Trujillano J, Caro S, Menéndez R, Carratalà J, Ruiz-González A, et al. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 août 2009;49(3):409-16.
35. Asman Y, Evenson AR, Even-Sapir E, Shibolet O. [18F]fludeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography as a prognostic tool before liver transplantation, resection, and loco-ablative therapies for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* mai 2015;21(5):572-80.
36. Pungpapong S, Manzarbeitia C, Ortiz J, Reich DJ, Araya V, Rothstein KD, et al. Cigarette smoking is associated with an increased incidence of vascular complications after liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* juill 2002;8(7):582-7.
37. van der Heide F, Dijkstra G, Porte RJ, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Smoking behavior in liver transplant recipients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* juin 2009;15(6):648-55.

38. Miguet J, Vanlemmens C, Di Martino V, Milan C, Messner M, Minello A, et al. Impact of liver transplantation (LT) on survival of Pugh B alcoholic cirrhotic patients: A multicenter randomized study. *J Hepatol - J HEPATOL*. 1 avr 2004;40:50-1.
39. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 1 janv 2003;124(1):91-6.
40. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl*. 1 janv 2004;10(1):7-15.
41. Artru F, Louvet A, Ruiz I, Levesque E, Labreuche J, Ursic-Bedoya J, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol*. 2017;67(4):708-15.
42. Song ATW, Avelino-Silva VI, Pecora RAA, Pugliese V, D'Albuquerque LAC, Abdala E. Liver transplantation: fifty years of experience. *World J Gastroenterol*. 14 mai 2014;20(18):5363-74.
43. O'Grady JG, Hardy P, Burroughs AK, Elbourne D, UK and Ireland Liver Transplant Study Group. Randomized controlled trial of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin (TMC) in liver transplantation: poststudy surveillance to 3 years. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. janv 2007;7(1):137-41.
44. Dumortier J, Guillaud O, Boillot O. Conversion from twice daily tacrolimus to once daily tacrolimus in long-term stable liver transplant recipients: a single-center experience with 394 patients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. mai 2013;19(5):529-33.
45. Lee JM, Ko G-Y, Sung K-B, Gwon DI, Yoon H-K, Lee S-G. Long-term efficacy of stent placement for treating inferior vena cava stenosis following liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. avr 2010;16(4):513-9.
46. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. juin 2008;14(6):759-69.

47. Lau CSM, Chamberlain RS. Enhanced Recovery After Surgery Programs Improve Patient Outcomes and Recovery: A Meta-analysis. *World J Surg.* avr 2017;41(4):899-913.
48. Brustia R, Monsel A, Conti F, Savier E, Rousseau G, Perdigao F, et al. Enhanced Recovery in Liver Transplantation: A Feasibility Study. *World J Surg.* 2019;43(1):230-41.
49. González MG, Madrazo CP, Rodríguez AB, Gutiérrez MG, Herrero JI, Pallardó JM, et al. An open, randomized, multicenter clinical trial of oral tacrolimus in liver allograft transplantation: a comparison of dual vs. triple drug therapy. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* mai 2005;11(5):515-24.
50. VanWagner LB, Lapin B, Levitsky J, Wilkins JT, Abecassis MM, Skaro AI, et al. High early cardiovascular mortality after liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* nov 2014;20(11):1306-16.
51. Madhwal S, Atreja A, Albeldawi M, Albeldawdi M, Lopez R, Post A, et al. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* oct 2012;18(10):1140-6.
52. Plotogea O, Ilie M, Sandru V, Chiotoroiu A, Bratu O, Diaconu C. Cardiovascular and Metabolic Consequences of Liver Transplantation: A Review. *Medicina (Mex) [Internet].* 15 août 2019 [cité 14 sept 2020];55(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6722584/>
53. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2 nov 2011;306(17):1891-901.
54. Barnard A, Konyn P, Saab S. Medical Management of Metabolic Complications of Liver Transplant Recipients. *Gastroenterol Hepatol.* oct 2016;12(10):601-8.
55. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation.* 27 déc 2001;72(12):1934-9.
56. Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P, Schemmer P, et al. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to

everolimus after liver transplantation--PROTECT. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juill 2012;12(7):1855-65.

57. Faure S, Herrero A, Jung B, Dunny Y, Daures J-P, Mura T, et al. Excessive alcohol consumption after liver transplantation impacts on long-term survival, whatever the primary indication. *J Hepatol.* août 2012;57(2):306-12.

58. Cuadrado A, Fábrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* avr 2005;11(4):420-6.

59. Jung D-H, Tak E, Hwang S, Song G-W, Ahn C-S, Kim K-H, et al. Antitumor effect of sorafenib and mammalian target of rapamycin inhibitor in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma recurrence. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2018;24(7):932-45.

60. Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown RS, Curry MP, Kwo PY, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology.* janv 2015;148(1):108-17.

61. Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, Papatheodoridis GV. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis b virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* oct 2011;17(10):1176-90.

62. Yoo PS, Umman V, Rodriguez-Davalos MI, Emre SH. Retransplantation of the Liver: Review of Current Literature for Decision Making and Technical Considerations. *Transplant Proc.* 1 avr 2013;45(3):854-9.

63. Chen G-H, Fu B-S, Cai C-J, Lu M-Q, Yang Y, Yi S-H, et al. A single-center experience of retransplantation for liver transplant recipients with a failing graft. *Transplant Proc.* juin 2008;40(5):1485-7.

64. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juin 2010;10(6):1420-7.

65. Pauline Houssel-Debry, Caroline Jézéquel, Christophe Camus, Michel Rayar, Mohamed Lakehal, Edouard Bardou Jacquet, et al. Guide pratique de suivi du transplanté hépatique. *Hépto-Gastro Oncol Dig.* 1 avr 2018;25(4):371-8.
66. Hollebecque A, Decaens T, Boleslawski E, Mathurin P, Duvoux C, Pruvot F-R, et al. Natural history and therapeutic management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Gastroenterol Clin Biol.* mai 2009;33(5):361-9.
67. Pisano G, Fracanzani AL, Caccamo L, Donato MF, Fargion S. Cardiovascular risk after orthotopic liver transplantation, a review of the literature and preliminary results of a prospective study. *World J Gastroenterol.* 28 oct 2016;22(40):8869-82.
68. Justo D, Finn T, Atzmony L, Guy N, Steinvil A. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Eur J Intern Med.* avr 2011;22(2):195-9.
69. Moon JI, Barbeito R, Faradji RN, Gaynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. *Transplantation.* 27 déc 2006;82(12):1625-8.
70. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 4 sept 2003;349(10):931-40.
71. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* janv 2013;19(1):3-26.

## VIII. Annexes

### Annexe 1. Causes d'hépatopathie chronique, CDU-HGE, 2009.

<b>Causes fréquentes</b>	<b>Causes rares</b>	<b>Causes très rares</b>
Ethylisme chronique	Cholangite biliaire primitive	Maladie de Wilson
Hépatite B chronique	Cholangite sclérosante primitive	Déficit en $\alpha$ 1-antitrypsine
Hépatite C chronique	Cirrhose biliaire secondaire	
NASH	Hépatite auto-immune	
	Hémochromatose génétique	
	Syndrome de Budd-Chiari	

**Annexe 2.** Causes d'insuffisance hépatique aigüe, F. Durand, POST'U 2015.

<b>Intoxication par le paracétamol</b>	<b>Hépatites virales</b> Hépatite A, B, D ou E Hépatite à HSV, VZV, HHV-6, parvovirus B19, fièvre hémorragique
<b>Intoxication par l'amanite phalloïde</b>	<b>Autres toxiques</b> Solvants industriels, herbes médicinales Ecstasy, cocaïne, buprénorphine
<b>Hépatite médicamenteuse</b>	<b>Hypoxie hépatique</b>
<b>Hyperthermie maligne (coup de chaleur)</b>	<b>Maladie de Wilson</b>
<b>Infiltration néoplasique du foie</b>	<b>Hépatite auto-immune</b>
<b>Hépatite à cellules géantes</b>	<b>Stéatose aigüe gravidique</b>
<b>HELLP syndrome</b>	<b>Syndrome de Reye</b>
<b>Obstruction des veines hépatiques</b>	<b>Transplantation et chirurgie hépatiques</b>

**Annexe 3.** Centres greffeurs hépatiques en France, ABM, rapport 2018.

<b>21 centres greffeurs hépatiques (adultes et pédiatriques) en France</b>	
Besançon	Marseille Timone enfants
Bordeaux	Montpellier
Clermont-Ferrand	Nice
Clichy-Beaujon	Paris Necker-Enfants Malades
Créteil Henri Mondor	Paris Pitié-Salpêtrière
Grenoble	Rennes
Le Kremlin-Bicêtre	Strasbourg
Lille	Toulouse
Lyon (centres adulte et pédiatrique)	Tours
Marseille Conception	Villejuif Paul Brousse

## TRANSPLANTATION HEPATIQUE

### Lille-Amiens-Rouen

EVALUATION PREOPERATOIRE REMPLIE PAR :

NOM / Prénom :

Date de Naissance :

Poids :

Taille :

CI injection iode

Allergie IODE :

<b>Biologie</b>	A faire	Date		A faire	Date
<b><u>Immunologie</u></b>			<b><u>Bilan infectieux</u></b>		
Groupe Rhésus-RAI	X		- Sérologie VHA		
Groupage HLA	X		- Si VHC + : PCR et génotype	X	
<b><u>Biologie standard</u></b>			- Si VHB: PCR et sérologie Delta		
- NFS	X		- Sérologies		
- TP, INR, Fact V, TCA	X		HIV 1-2-CMV-EBV-HSV-HTLV-	X	
- Iono, Calcémie, Phosphorémie, Urée, Créatininémie	X		VZV- HHV8		
- Protéinurie, Iono U	X		- PCR HHV6		
- ASAT/ALAT	X		- TPHA VDRL si VIH	X	
- PAL, GGT, Bilirubine	X		<b><u>Bilan Fongique et Parasitaire</u></b>		
- Albumine	X		- Ag aspergillaire et sérologie		
- CRP	X		- β-D glucane	X	
- Glycémie, HbA1c	X		- Galactomanane	X	
- Alcoolémie	X		- serologie Toxoplasmose	X	
- TG, HDL, LDL, Cholestérol total	X		- Examen parasitologique des selles (si voyages zones endémiques)	X	
- αFP	X				
- PSA si > 50ans	X				
- CA19.9 si CholangioK	X				
Bilan étiologique (si non fait):					
- Sérologie VHC, VHB					
- CSS, ferritine	x				
- Dosage pondérale des Ig					
- Anticorps : AAN - Muscle lisse - LKM1 Mito <sup>rie</sup> - ANCA					

<b>Morphologie</b>	<b>A faire</b>	<b>Procédure accélérée</b>
<b>TDM ou IRM abdomino-pelvien avec IV &lt; 3 mois (sur site)</b>		<b>X</b>
Dépistage Néo digestif + bilan de VO : <b>FOGD</b>		<b>X</b>
<b>Coloscanner Ou Coloscopie si &gt; 50 ans en externe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Néo colorectal 1 degré ou ATCD personnel de polype</li> <li>○ CSP ou MICI (coloscopie sur site)</li> </ul>		NA
<b>ORL</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cs systématique + nasofibroscopie</li> <li>- TDM des sinus</li> </ul>		<b>X</b>
<b>Bilan dentaire (en externe):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Cs stomatologie/dentiste après Rx panoramique dentaire</b></li> </ul>		NA
Si femme : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cs gynécologique avec frottis CV (externe)</li> <li>- Mammographie (externe)</li> </ul>		<b>X</b> <b>X</b>
Si Homme et PSA >N : Avis urologique		<b>X</b>
Bilan Cardiovasculaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Echo des TSA</b></li> <li>- <b>ETT</b></li> <li>- <b>ETT de stress ou IRM de stress</b></li> <li>- <b>Coronarographie</b> à discuter si : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Epreuve de stress + / Tabac &gt; 30PA / Diabète de type 2</li> <li>○ AOMI / Echo de TSA avec sténose &gt; 50%</li> </ul> </li> </ul>		NA <b>X</b> <b>X</b>
Bilan Pneumologique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>TDM thoracique sans IV</b></li> <li>- (Rq avec IV si Rendu Osler ou syndrome hépato-pulmonaire)</li> <li>- <b>EFR de repos</b></li> <li>- <b>EFR d'effort si possible</b></li> </ul>		<b>X</b>  <b>X</b>
Si CHC/cholangioK : <b>Scintigraphie Osseuse</b>		NA
Cs externe : <b>Dermatologie</b>		NA
Cs externe : <b>Rhumatologie/DMO</b>		NA
<b>Diabète :</b> <b>Si diabéto référent : Cs en externe</b> <b>Si absence de diabéto : Cs sur site</b>		NA

Examens supplémentaires pour bilan pré-greffe combinée Foie-Rein  
Recherche Anticorps anti HLA, consultation Néphrologique et urologique  
AngioIRM aorto-iliaque, TDM abdomino-pelvien sans injection

## Résumé

**Introduction :** Depuis 2013, les patients suivis au CHU de Rouen et nécessitant une transplantation hépatique (TH) sont adressés au CHU de Lille, conformément au schéma inter-régional d'organisation des soins mis en place, afin d'améliorer l'accessibilité à la greffe. Le suivi post-TH s'effectue ensuite de manière alternée entre les 2 centres, et principalement au CHU de Rouen après la 1<sup>ère</sup> année. L'objectif de cette étude était de rechercher l'éventuelle existence d'un impact du lieu de suivi (centre de greffe ou centre adresseur) sur la survie du patient et du greffon, et sur la survenue de complications post-greffe.

**Matériel et Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, menée entre le CHU de Lille et le CHU de Rouen ; elle concernait les patients transplantés hépatiques entre janvier 2013 et décembre 2018, dont le suivi post-TH a été recueilli jusqu'à juin 2020. Tous les patients rouennais ont été inclus et appariés de manière aléatoire en 1 : 2 avec les patients lillois.

**Résultats :** 147 patients ont été inclus (49 patients rouennais et 98 patients lillois) ; 106 hommes (72,1%) âgés de 57 (50-62) ans. Les 2 groupes étaient comparables, et les indications de TH étaient les suivantes : 33,3% pour hépatopathie liée à l'alcool, 40,8% pour carcinome hépatocellulaire (CHC) et 25,9% pour une autre indication. Le taux de survie à 5 ans était à 80% dans le groupe rouennais et 79,9% dans le groupe lillois, sans différence significative entre les 2 groupes ( $p = 0,606$ ). Il n'y avait pas différence significative quant à la survenue de complications post-greffe : retransplantation, rejet, infections, récurrence de CHC, cancer, insuffisance rénale chronique, pathologies vasculaires.

**Conclusion :** Cette étude suggère l'absence de risque à un suivi post-TH décentralisé et assuré essentiellement par le centre adresseur, sur la survie du patient et du greffon, et le dépistage des complications. Néanmoins, ces résultats ne dispensent pas d'un suivi régulier et d'une étroite collaboration à poursuivre au long cours avec le centre greffeur.

**Mots clés :** Transplantation hépatique, centre greffeur, survie, complications post-greffe, suivi post-greffe, CHU de Lille, CHU de Rouen.