Comparaison de la morbidité et de la mortalité de la transplantation hépatique chez les malades atteints de maladie vasculaire porto-sinusoïdale avec hypertension portale avec celle des malades atteints de cirrhose

Héloïse Giudicelli-Lett

▶ **To cite this version:**

Héloïse Giudicelli-Lett. Comparaison de la morbidité et de la mortalité de la transplantation hépatique chez les malades atteints de maladie vasculaire porto-sinusoïdale avec hypertension portale avec celle des malades atteints de cirrhose. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03464546

HAL Id: dumas-03464546

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03464546

Submitted on 3 Dec 2021

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

MÉDECINE
Santé
Université de Paris

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

MÉDECINE
Santé
Université de Paris

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2020 **N° 4**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 27 janvier 2020

Par

Héloïse GIUDICELLI-LETT

Comparaison de la morbidité et de la mortalité de la transplantation hépatique chez les malades atteints de maladie vasculaire porto-sinusoïdale avec hypertension portale avec celle des malades atteints de cirrhose

Dirigée par M. le Professeur Pierre-Emmanuel Rautou

JURY

M. le Professeur François Durand	Président
M. le Professeur Pierre-Emmanuel Rautou	Directeur
Mme la Professeure Valérie Paradis	Membre du jury
M. le Docteur Pascal Lebray	Membre du jury
Mme la Docteure Sophie Hilaire	Membre du jury

Remerciements

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidée pendant l'élaboration de ma thèse et notamment :

Monsieur le Professeur François Durand,

Je vous suis reconnaissante de l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à ce travail et de m'avoir fait partager votre passion pour l'hépatologie. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel Rautou,

Mon directeur de thèse qui m'a encadrée tout au long de ce travail et qui m'a fait partager ses brillantes intuitions. Je te remercie, « PE », pour ta gentillesse, ta disponibilité permanente et pour tes nombreux encouragements. C'est aussi à tes côtés que j'ai compris l'importance de la rigueur et de la précision.

Madame le Professeur Valérie Paradis,

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

Madame le Docteur Sophie Hillaire,

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Je vous remercie également pour votre accueil à l'hôpital Foch où j'ai pu, de fait, réaliser une partie de cet écrit.

Monsieur le Docteur Pascal Lebray

Avec qui j'ai eu la chance de pouvoir travailler dès le début de mon internat et qui m'a rapidement transmis sa passion pour l'hépatologie. Je te remercie d'avoir aiguisé ma curiosité, et affuté mon esprit critique. Ta rigueur, ta finesse séméiologique, ta capacité d'analyse des problèmes et tes très nombreuses connaissances m'ont beaucoup appris.

Mes plus profonds remerciements vont à mes parents. Tout au long de mon cursus, ils m'ont toujours soutenue, encouragée et aidée. Ils ont su me donner toutes les chances pour réussir. Qu'ils trouvent, dans la réalisation de ce travail, l'aboutissement de leurs efforts ainsi que l'expression de ma plus affectueuse gratitude.

Plus personnellement, je remercie mon mari, Fabrice, pour son aide, son écoute et surtout son amour qui a été essentiel durant ces années d'internat. Je te remercie pour tout ce que tu as supporté pendant la rédaction de cette thèse. Et j'ai hâte pour tout ce qui nous attend.

Je remercie ma famille et en particulier mon grand frère. Merci Guillaume, d'avoir toujours ouvert la voie, de m'avoir sans cesse fait partager ton expérience et soutenue dans mes efforts. Merci particulièrement dans ce travail pour ton aide aux analyses statistiques et tes relectures attentives.

Mes affectueuses pensées et souvenirs vont également à mon Grand-Père, Jean Richer, le plus bel exemple selon moi du Bon médecin et du médecin Bon.

Je remercie ma belle-famille de m'avoir accueillie chaleureusement.

Enfin, je remercie tous mes plus proches amis.

Ceux de très longue date : Etienne, Anne-Laure et Louise pour leur écoute et leur soutien inconditionnels pendant toutes ces années d'étude.

Et aussi les médecins, en particulier, Marie-Amélie et Hélène ainsi que mes compagnons de spécialité et co-internes qui ont partagé les joies et les difficultés de ces années d'internat parisien.

Guérir parfois, soulager souvent, écouter toujours. Louis Pasteur

Titre de la thèse en français

Comparaison de la morbidité et de la mortalité de la transplantation hépatique chez les malades atteints de maladie vasculaire porto-sinusoïdale avec hypertension portale avec celle des malades atteints de cirrhose

Titre de la thèse en anglais

Comparison of morbidity and mortality of liver transplantation in patients with porto-sinusoidal vascular disease with portal hypertension as compared with patients with cirrhosis

Résumé en français

La maladie vasculaire porto-sinusoïdale (MVPS) est une maladie rare du foie qui peut se compliquer d'hypertension portale. La transplantation hépatique (TH) est une option dans les formes sévères. Il existe peu de données concernant la TH pour MVPS. L'objectif de cette étude était de comparer la morbi-mortalité de la TH pour MVPS à celle de la TH pour cirrhose. Cette étude rétrospective monocentrique a comparé les caractéristiques avant et après TH des malades transplantés du foie à l'hôpital Beaujon entre 2006 et 2018 pour MVPS à celles des malades transplantés pour cirrhose sans carcinome hépato-cellulaire, hépatite C, maladie biliaire ou auto-immune, car susceptibles de récidiver. Parmi 1056 TH, 38 ont été effectuées pour MVPS et 324 pour cirrhose. Les malades atteints de MVPS avaient plus d'antécédent de thrombose portale, plus d'antécédents de greffe antérieure et une fonction hépatique mieux préservée. Ils avaient plus souvent des greffes multiples. Il y a eu plus de complications vasculaires post-opératoires sur les greffons des malades atteints de MVPS que de cirrhose. Aucune variable ne permettait de prédire la mortalité après TH des malades atteints de MVPS ; seule la greffe multiple tendait à être associée à un plus mauvais pronostic. En restreignant les analyses aux greffes hépatiques simples, la survie après TH des malades avec MVPS ou cirrhose était similaire . En conclusion, la TH est une bonne option pour les malades atteints de MVPS, avec, en cas de greffe hépatique simple, des résultats comparables à ceux des malades atteints de cirrhose.

Résumé en anglais

Porto-sinusoidal vascular disease (PSVD) is a liver disease that may be associated with portal hypertension. Orthotopic liver transplantation (OLT) is a therapeutic option in patients with refractory ascites or liver dysfunction. However, little is known about morbidity and mortality of OLT for PSVD. The aim of this study was to compare morbi-mortality after OLT in patients with PSVD vs. cirrhosis. This retrospective monocentric study compared characteristics before and after OLT of patients transplanted at Beaujon's hospital between 2006 and 2018 either for PSVD with portal hypertension or for cirrhosis not related to hepatocellular carcinoma, hepatitis C, cholestatic or autoimmune liver disease (since recurrence can occur after OLT). Among 1056 liver transplantations, 38 were performed for PSVD and 324 for cirrhosis. Patients with PSVD had more frequently an history of portal thrombosis, or of previous transplantation, and a better liver function. They underwent more often multiple transplantation, and developed more often vascular complications after transplantation. No variable was able to predict mortality after OLT in patients with PSVD; only multiple transplantation tended to be associated with a poorer prognosis. When restricting the analyses to patients undergoing single liver transplantation, survival after OLT was similar between patients with PSVD and cirrhosis. In conclusion, OLT is a good therapeutic option for patients with PSVD and iterative and uncontrolled complications of portal hypertension or liver insufficiency with results comparable to those of patients with cirrhosis.

Mots-clés en français

Transplantation hépatique, Maladie vasculaire porto-sinusoïdale

Mots-clés en anglais

Liver transplantation, Porto-sinusoidal vascular disease

REMERCIEMENTS **2**

TABLE DES MATIERES **5**

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX **6**

PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION **7**

Chapitre 1 : Définitions 7
Chapitre 2 : Épidémiologie 7
Chapitre 3 : Facteurs associés 7
Chapitre 4 : Mode de découverte 7
Chapitre 5 : Histoire naturelle 8
Chapitre 6 : Diagnostic 8
Chapitre 7 : Pronostic 9
Chapitre 8 : Traitement 9

DEUXIEME PARTIE : OBJECTIFS DE L'ETUDE **11**

TROISIEME PARTIE : MALADES ET METHODES **12**

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS **14**

Chapitre 1 : Caractéristiques des malades atteints de MVPS ou de cirrhose au moment de la greffe 14
Chapitre 2 : Comparaison des malades atteints de MVPS et de cirrhose au moment de la greffe 15
Chapitre 3 : Caractéristiques per-opératoires, péri-opératoires et post-opératoires des malades atteints de MVPS ou de cirrhose 17
Chapitre 4 : Evolution au long cours 19

CINQUIEME PARTIE : DISCUSSION **31**

SIXIEME PARTIE : REFERENCES **33**

SEPTIEME PARTIE : ANNEXES **35**

Annexe I : Caractéristiques à la greffe des malades atteints de MVPS ou de cirrhose après appariement sur la quantité d'ascite (2 :1) 35
Annexe 2 : Caractéristiques per-opératoires, péri-opératoires et post-opératoires des malades atteints de MVPS ou de cirrhose après appariement sur l'ascite (2 :1) 36
Annexe 3 : Survie à 7,5 ans avec et sans re-transplantation après appariement sur l'ascite (2 :1) 37
Annexe 4 : Survie sans re-transplantation à 7,5 ans après appariement sur l'ascite (2 :1) 38
Annexe 5 : Survie des malades ayant eu une greffe pulmonaire simple de 1993 à 2014 en fonction de la cause et selon les données de l'Agence de Biomédecine 39
Annexe 6 : Études recensant les données de la transplantation hépatique pour MVPS 40

Table des figures et tableaux

Tableau I : Caractéristiques à la greffe des malades atteints de MVPS ou de cirrhose 16
Tableau II : Caractéristiques per-opératoires, péri-opératoires et post-opératoires des malades atteints de MVPS ou de cirrhose 18
Tableau III : Causes de décès des 16 malades atteints de MVPS décédés 21
Tableau IV : Causes de décès des 72 malades atteints de cirrhose décédés 22
Figure 1A : Survie à 7,5 ans avec et sans re-transplantation 23
Figure 1B : Survie sans re-transplantation à 7,5 ans 23
Tableau V : Caractéristiques comparées à la greffe entre les deux groupes de malades atteints de MVPS vivants ou décédés ou retransplantés 24
Tableau VI : Analyse univariée par modèle de Cox des facteurs associés à la mortalité chez les malades atteints de MVPS 25
Figure 2A : Survie à 7,5 ans des malades avec simple greffe 27
Figure 2B : Survie à 7,5 ans des malades avec simple greffe après appariement sur l'ascite (2 :1) 27
Figure 3A : Survie des malades atteints de MVPS à 7,5 ans selon le type de greffe 28
Figure 3B : Survie des malades atteints de cirrhose à 7,5 ans selon le type de greffe 28
Figure 3C : Survie à 7,5 ans des malades atteints de MVPS et de cirrhose ayant eu une greffe multiple 28
Tableau VII : Caractéristiques à la greffe des 37 malades greffés multiples atteints de MVPS ou de cirrhose 29
Tableau VIII : Caractéristiques per-opératoires, péri-opératoires et post-opératoires des 37 malades greffés multiples atteints de MVPS ou de cirrhose 30

Chapitre 1 : Définitions

Le terme de « maladie vasculaire porto-sinusoïdale » (MVPS) recouvre diverses entités histologiques caractérisées par des anomalies des veinules portales et/ou des sinusoïdes en l'absence de cirrhose. Elle peut se traduire cliniquement par la présence ou non d'une hypertension portale (HTP). La MVPS englobe différents types de lésions histologiques décrites de longue date telles que l'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR), la veinopathie portale oblitérante (VPO), la sclérose hépatoportale ou la fibrose portale non cirrhotique. Ces entités histologiques sont volontiers chevauchantes ou associées (1,2).

Chapitre 2 : Épidémiologie

La MVPS est une maladie rare, dont la prévalence est plus élevée dans les pays en voie de développement (3). Selon *l'Asia Pacific Association for the Study of the Liver* (APASL), la MVPS avec HTP représente environ 10% des causes d'hémorragies digestives par rupture de varices à l'échelle mondiale. Ces variations socio-économiques, si elles sont encore mal comprises, peuvent s'expliquer par des différences ethniques et de conditions de vie mais aussi par les différences dans les critères diagnostiques utilisés à travers le monde (4).

Chapitre 3 : Facteurs associés

Dans la moitié à deux tiers des cas, la MVPS est associée à une pathologie systémique sous-jacente (2). Parmi ces pathologies, ont été décrites des associations à des pathologies dysimmunitaires (syndrome de Sjögren, lupus, thyroïdite, cholangite biliaire primitive, maladies inflammatoires de l'intestin, maladie cœliaque, syndrome de Felty, déficit immunitaire commun variable), à des expositions toxiques ou médicamenteuses (arsenic, chlorure de vinyle, méthotrexate, azathioprine, amiodarone, chimiothérapies à base d'oxaliplatine notamment), à des maladies familiales ou génétiques (mucoviscidose, syndrome d'Adams Olivier, syndrome de Turner), à des pathologies infectieuses (VIH, infections bactériennes dans l'enfance, schistosomatose), à des états pro-thrombotiques (déficit en protéines C ou S, syndrome des antiphospholipides, mutation du facteur V Leiden, variant du gène de la prothrombine), à des pathologies tumorales lympho et myéloprolifératives et à des granulomatoses (sarcoïdose).

Dans les autres cas, aucune cause n'est mise en évidence (3,5–7).

Chapitre 4 : Mode de découverte

Les deux modes de découverte principaux de la MVPS sont des anomalies inexpliquées des tests hépatiques et une hypertension portale sans cirrhose. En revanche, les tests de fonction hépatique sont habituellement normaux ou peu perturbés. Ainsi, le TP est généralement supérieur à 50% chez les malades avec MVPS (8).

Chapitre 5 : Histoire naturelle

L'histoire naturelle des MVPS sans signe d'hypertension portale est mal connue. Souvent le diagnostic est porté sur une biopsie réalisée afin d'explorer des anomalies inexpliquées et chroniques du bilan hépatique. Il a été suggéré que ces anomalies histologiques asymptomatiques puissent être un stade précoce de la MVPS (1,9–11).

En ce qui concerne les malades atteints de MVPS avec des signes d'hypertension portale, 70% d'entre eux ont des varices œsophagiennes au diagnostic et pour un tiers d'entre eux la rupture de varice œsophagienne est la première manifestation clinique de la maladie. La prévalence de la splénomégalie est également élevée. En revanche, l'ascite est peu fréquente ; elle peut survenir dans 20 à 50% des cas et fait alors suite à un facteur déclenchant dans la moitié des situations. De même, la survenue d'une encéphalopathie hépatique est rare (7 à 8%) mais peut être plus fréquente en présence de shunts porto-systémiques (12). Le développement d'un syndrome hépatopulmonaire dans les MVPS est rare. La thrombose portale survient chez 30 à 40% des malades à 5 ans. Elle n'est complètement obstructive que dans un tiers des cas. Le ralentissement du flux portal induit par le bloc intrahépatique pourrait y contribuer. Cependant, une obstruction portale chronique peut aussi causer des remaniements du parenchyme hépatique proche d'une MVPS. Ainsi, en pratique, devant un malade ayant une thrombose portale ancienne, il n'est pas possible de déterminer si la MVPS est la cause ou la conséquence de la thrombose portale (4). L'évolution vers une insuffisance hépatique sévère et terminale est très rare (13). Seuls quelques cas cliniques de carcinome hépato-cellulaire chez des malades atteints de MVPS avec HTP ont été décrits.

Chapitre 6 : Diagnostic

En 2017, le réseau VALDIG (Vascular Liver Disease Interest Group) a proposé des critères diagnostiques de MVPS, reposant sur l'association de critères cliniques et histologiques (2). Ainsi trois cas de figure sont possibles :

1- Absence de cirrhose prouvée par une biopsie hépatique adéquate et au moins un signe clinique spécifique d'hypertension portale

2- Absence de cirrhose prouvée par une biopsie hépatique adéquate et au moins un signe histologique spécifique de MVPS

3- Absence de cirrhose prouvée par une biopsie hépatique adéquate, et au moins un signe non spécifique d'hypertension portale et au moins un signe histologique non spécifique de MVPS

Les signes cliniques spécifiques d'hypertension portale sont une hémorragie liée à une hypertension portale, la présence de varices œsophagiennes ou gastriques ou la présence de circulation veineuse collatérale porto-systémique en imagerie. Les signes non spécifiques d'hypertension portale sont la présence d'ascite, une splénomégalie supérieure à 13 cm ou une thrombopénie inférieure à 150000G/L (2).

Une biopsie hépatique est considérée comme adéquate si elle mesure plus de 20 mm de long après fixation et est peu/pas fragmentée ou bien est considérée adéquate par un anatomopathologiste expert.

Les signes histologiques spécifiques de MVPS sont : (i) la veinopathie portale oblitérante caractérisée par un rétrécissement ou une oblitération des veines portales intrahépatiques ; (ii) l'hyperplasie nodulaire régénérative définie par un remaniement du parenchyme hépatique en nodules composés de volumineux hépatocytes régénératifs avec, en périphérie, des hépatocytes atrophiques mais sans fibrose ; (iii) la cirrhose septale incomplète définie par la présence de fins septa incomplets et discontinus, délimitant par endroits des ébauches de nodules (2).

Les signes histologiques non spécifiques de MVPS sont des anomalies des espaces porte, une modification de l'architecture hépatique, une dilatation sinusoïdale non zonale, ou une fibrose perisinusoïdale légère (2).

Chapitre 7 : Pronostic

La survie des malades atteints de MVPS est meilleure que celle des malades atteints de cirrhose avec hypertension portale de même sévérité. A 10 ans, la survie des malades avec MVPS et hypertension portale se situe entre 56 % et 82 % (12,14). La mortalité est liée aux co-momorbidités plutôt qu'aux complications de la MVPS. L'âge, la présence d'une pathologie systémique sous-jacente et le développement d'une ascite sont des facteurs de mauvais pronostic. La décision de transplantation hépatique étant très centre-dépendante, elle ne reflète pas réellement le risque de progression vers une insuffisance hépatique terminale (5,8,14).

Chapitre 8 : Traitement

Lorsque cela est possible, la maladie associée doit être prise en charge. Chez les malades avec hypertension portale, les recommandations pour la prise en charge des varices gastro-œsophagiennes sont identiques à celle des malades atteints de cirrhose : traitement bêta-bloquant ou ligature endoscopique en prévention primaire, traitement bêta-bloquant et ligature endoscopique en prévention secondaire et traitement vaso-actif et endoscopique en cas d'hémorragie. Le traitement des autres complications de l'hypertension portale est également le même que celui des patients atteints de cirrhose.
L'intérêt de l'anticoagulation au long cours à visée prophylactique est incertain et va être évalué dans une étude française multicentrique (PHRC « APIS »). Une anticoagulation doit être prescrite en cas de survenue d'une thrombose porte avérée afin de limiter l'extension vers la veine mésentérique qui pourrait gêner une éventuelle transplantation hépatique ultérieure (15).

Le TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) peut être envisagé en cas d'hémorragies digestives récidivantes et non contrôlées par les traitements médicamenteux et endoscopiques ou en cas d'ascite réfractaire. Dans une étude rétrospective multicentrique incluant 41 malades atteints de MVPS et traités avec un TIPS, la survie à deux ans était de 72%. Les facteurs de mauvais pronostic étaient la présence de comorbidités, d'une insuffisance rénale ou d'une ascite réfractaire avant la pose du TIPS (16).

Enfin, la transplantation hépatique peut être une option en cas de maladie sévère. Le plus souvent l'indication de la transplantation est posée en raison d'hémorragies digestives récidivantes par rupture de varices œsophagiennes, d'ascite réfractaire ou de l'installation

d'une insuffisance hépatique sévère. Souvent, chez ces malades, le diagnostic de MVPS est établi par l'analyse de l'explant. Les séries analysant les suites de la transplantation hépatique chez les malades atteints de MVPS sont rares et de faible effectif.

Dans une série française de 8 malades transplantés en raison d'une veinopathie portale oblitérante compliquée, la survie à trois ans après transplantation hépatique était de 100% et aucun des malades n'avait, à trois ans, de récidive de la maladie sur le greffon ni de rejet (17). Dans une série américaine de 16 malades transplantés pour MVPS, 81% d'entre eux avaient été diagnostiqués à tort comme atteints de cirrhose en pré-transplantation ; le diagnostic a été corrigé grâce à l'analyse de l'explant. Neuf d'entre eux avaient une maladie systémique associée. Au terme d'un suivi médian de 54 mois, un malade avait été re-transplanté à 11 semaines de la greffe pour dysfonction primaire du greffon et un malade était décédé à 5 mois post-transplantation. 50% des greffés ont présenté des lésions de rejet aigu et deux malades des lésions de rejet chronique à 2 et 6 ans après la transplantation. Deux malades ont développé des signes histologiques de récidive de la MVPS sur le greffon à 3, 5 et 11 mois post greffe mais un seul a développé des symptômes d'hypertension portale (18). Dans une série brésilienne de 6 malades transplantés en raison d'une sclérose hépato-portale, la survie à 5 ans après transplantation hépatique était de 67%. Pour ces 6 malades le diagnostic avait été fait sur l'explant (19). Enfin, dans une série néerlandaise multicentrique de 11 malades transplantés pour une HNR, la survie à 5 ans était de 73% et le taux de récidive de la maladie sur le greffon de 9%. Ces malades avaient tous été diagnostiqués à tort cirrhotiques avant la greffe. 64% d'entre eux avaient une maladie associée et pour les trois quarts d'entre eux, il s'agissait d'une toxicité médicamenteuse par une thiopurine (20).

Certaines études ont également évalué la transplantation hépatique pour MVPS en fonction de la maladie associée. Une cohorte française incluant 10 patients bi-transplantés du foie et du poumon dans un contexte de mucoviscidose, montrait que 8 d'entre eux avaient des lésions de MVPS avec HTP sur l'explant. Ces patients avaient un greffon hépatique de façon préemptive du fait du risque de décompensation hépatique après transplantation pulmonaire (21). Une étude de 4 patients soumis à une greffe hépatique pour MVPS avec HTP dans un contexte de déficit immunitaire commun variable a montré une évolution défavorable après la transplantation hépatique dans ce contexte (survie de 55% à 3 et 5 ans) (22). Trois études ont évalué la transplantation hépatique pour une MVPS associée à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La première comptait 3 malades atteints d'HNR : 2 avaient, outre l'infection par le VIH, des troubles de l'hémostase (déficit en protéine S et mutation du facteur II). Deux des 3 malades ont eu un diagnostic de MVPS avant la greffe. Chez ces trois malades, il n'y a pas eu de décès ni de récidive de la maladie sur le greffon respectivement à 4, 7 et 9 mois de la greffe (23). La deuxième étude a recensé 4 malades dont le diagnostic d'HNR a été fait avant la greffe. Deux malades, qui avaient des facteurs pro-thrombotiques associés au VIH, ont eu une évolution post greffe défavorable : un décès à 9 mois en raison d'une complication vasculaire et d'une infection à CMV et une récidive histologique à 1 an (HNR). Le 3ème malade a également eu une récidive de VPO à un an de la greffe. Seul un malade a eu une évolution favorable après la greffe (24). La troisième étude comptait 4 malades dont le diagnostic de VPO a été fait avant la greffe. La survie était de 100% à 6,1 ans. Il y a eu une récidive histologique à 2 ans (25). Enfin, un cas rapporté de VPO dans un contexte de syndrome de Turner ne montre pas de décès ni de récidive de la maladie à un mois de la greffe (26).

Étant donné la pauvreté en données sur la transplantation hépatique pour MVPS, l'objectif primaire de mon mémoire a été d'évaluer la morbi-mortalité de la transplantation hépatique pour MVPS avec hypertension portale entre 2006 et 2018 à l'hôpital Beaujon en comparaison avec celle des malades transplantés du foie pour une autre cause (cirrhose post virale ou cirrhose éthylique) pendant la même période et dans le même hôpital. L'objectif secondaire était d'identifier des facteurs prédictifs d'évolution défavorable après la transplantation hépatique chez les malades atteints de MVPS.

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique effectuée à l'hôpital Beaujon.

Malades atteints de MVPS

Nous avons inclus tous les malades transplantés du foie à l'hôpital Beaujon entre janvier 2006 et novembre 2018 et dont l'analyse de l'explant de transplantation hépatique a montré une MVPS alors qu'une HTP intra-hépatique était présente selon les critères cliniques et histologiques du groupe Valdig (2). Les prélèvements hépatiques ont été relus par un anatomopathologiste expert (Dr D. Cazals-Hatem).

Les malades atteints de syndrome de Budd-Chiari, de cavernome porte dont l'existence précédait la date du diagnostic, ayant un antécédent de greffe de moëlle osseuse ou un antécédent de néoplasie active connue avant la transplantation hépatique en dehors d'un syndrome myéloprolifératif ou d'un carcinome hépatocellulaire n'ont pas été inclus.

La date du diagnostic de MVPS était la date de la première biopsie objectivant une MVPS et l'absence de cirrhose alors que des signes d'hypertension portale avaient déjà été décelés.

Nous avons classé les différents états associés à la MVPS avec HTP selon les catégories suivantes : (i) pathologie immunologique (déficit immunitaire commun variable, maladie dysimmunitaire, maladie de Crohn, infection au VIH) ; (ii) état pro-thrombotique (syndrome myéloprolifératif, mutation des gènes du facteur II ou V, histoire familiale de thrombose veineuse) ; (iii) maladie génétique (mucoviscidose, mutation TERT, syndrome d'Alport) et (iv) exposition toxique/médicamenteuse et/ou antécédent de transplantation d'organe solide.

Malades atteints de cirrhose

Nous avons sélectionné les malades transplantés du foie à l'hôpital Beaujon sur la même période de temps pour une cirrhose. Nous avons exclu les malades ayant une maladie du foie susceptible de récidiver après la transplantation hépatique, à savoir une cirrhose virale C (27), une pathologie biliaire (cholangite sclérosante primitive ou cholangite biliaire primitive), une cirrhose auto immune (28) ou un carcinome hépato-cellulaire. En effet, les taux de récidives de ces pathologies sur le greffon semblent nettement supérieurs à ceux rapportés dans les études sur la transplantation hépatique pour MVPS (Annexe 2).

Pour ces deux groupes, nous avons collecté les données cliniques et biologiques suivantes (précédant la transplantation hépatique): âge, sexe, comorbidités extra-hépatiques, antécédents de transplantation d'organe solide, complications de la maladie hépatique (antécédents d'ascite et d'infection du liquide d'ascite, d'hydrothorax, d'encéphalopathie hépatique, d'hémorragie digestive par rupture de varices, de thrombose portale, de syndrome hépato-rénal ou de syndrome hépato-pulmonaire), scores de Child-Pugh et MELD. Nous avons aussi recueilli les données suivantes, (pendant et immédiatement après la transplantation) : (i) nombre de concentrés globulaires transfusés pendant l'opération ; (ii) durée d'hospitalisation après l'opération, en

réanimation puis en soins habituels ; (iii) survenue de complications vasculaires et/ou biliaires pendant cette période. Nous avons considéré comme des complications vasculaires les hémorragies, sténoses et/ou thromboses artérielle, portale ou sus-hépatique ayant pu nécessiter un traitement médical, endovasculaire (pose de stent) ou chirurgical. Nous avons considéré comme des complications biliaires les fuites et/ou sténoses biliaires ayant pu nécessiter un traitement par endoprothèse, drainage externe ou une reprise chirurgicale. Enfin, nous avons collecté les données de suivi à long terme de ces malades.

Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane et écart-interquartile et les variables nominales en fréquence absolue et relative ; n représentait le nombre de malades analysés. Les comparaisons entre les deux groupes ont été effectuées en utilisant le test non paramétrique de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et le test du Chi deux ou le test exact de Fisher, dans les conditions appropriées, pour les variables qualitatives. Des analyses en régression univariée ont été effectuées en utilisant le modèle de Cox afin de déterminer les facteurs associés à la mortalité à 7,5 ans. Les facteurs inclus dans cette analyse univariée ont été sélectionnés car ils avaient été identifiés dans la littérature comme des facteurs pronostiques après la greffe chez les malades atteints de cirrhose et chez ceux atteints de MVPS : maladie de système associée au diagnostic de MVPS ; antécédent d'ascite à la greffe ; antécédent d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes ; antécédent de thrombose portale à la greffe ; antécédent de greffe d'organe ; greffe multiple ; bilirubinémie à la greffe ; temps de Quick à la greffe et créatininémie à la greffe. Pour les analyses en modèle de Cox, les *hazard ratios* ont été donnés avec leur intervalle de confiance à 95%. Le risque cumulatif de mortalité a été exprimé en utilisant une courbe de Kaplan-Meier et les comparaisons ont été réalisées en utilisant un test de *log rank*. Les mêmes analyses ont été conduites après appariement sur l'ascite (absente, modérée ou abondante) des malades atteints de MVPS avec les malades atteints de cirrhose, (ration 1:2).La significativité statistique a été établie pour une valeur de $p < 0,05$. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS statistics version 20.0 et les figures à l'aide du logiciel Prism.

Chapitre 1 : Caractéristiques des malades atteints de MVPS ou de cirrhose au moment de la greffe

Entre 2006 et 2018, 1056 transplantations hépatiques ont été effectuées à l'hôpital Beaujon hors super-urgences et re-transplantations.

Parmi elles, 38 malades avaient une MVPS avec HTP, dont 20 (53%) inconnues avant la transplantation et diagnostiquées sur l'explant.

Pour ces 20 malades, les diagnostics posés, à tort, avant la transplantation sur les analyses biologiques et histologiques étaient pour 6 malades une cirrhose de cause inconnue, pour 3 malades une cirrhose auto-immune, pour 1 malade une cirrhose attribuée à une nutrition parentérale prolongée dans l'enfance et pour 1 malade une cirrhose virale B. Les autres malades (n=9) étaient atteints de mucoviscidose, avaient des arguments suggérant une hypertension portale avant la greffe pulmonaire et n'avaient pas eu de biopsies hépatiques préalablement à la bi-transplantation foie-poumons. Chez ces 20 malades, l'indication de la transplantation hépatique était des manifestations d'hypertension portale chez 7 malades, une encéphalopathie hépatique sévère chez 2 malades, une insuffisance hépato-cellulaire chez 1 malade et une cause néoplasique chez 2 malades (angiomes et adénomes à haut potentiel dégénératif d'une part et un carcinome hépatocellulaire d'autre part). Pour les 8 malades atteints de mucoviscidose et dont le diagnostic de MVPS a été fait sur l'explant, la transplantation hépatique était effectuée en prévention d'une décompensation hépatique secondaire aux éventuelles complications de la greffe pulmonaire. Parmi ces 20 malades, les scores de Child-Pugh et MELD médians (écart interquartiles) à la greffe étaient respectivement de 7,5 (6-10) et 13 (10-18). 15 malades n'avaient pas d'encéphalopathie hépatique, 4 malades avaient une encéphalopathie hépatique modérée et 1 malade avait une encéphalopathie hépatique sévère. 13 malades avaient une ascite minime, 4 malades avaient une ascite modérée et 3 malades avaient une ascite importante. 6 malades avaient eu une hémorragie digestive avant la greffe. 5 malades n'avaient pas de varices œsophagiennes, 1 malade avait des varices œsophagiennes grade 1, 9 malades avaient des varices œsophagiennes grade 2, 5 malades avaient des varices œsophagiennes grade 3. 9 malades avaient une gastropathie d'hypertension portale.

Pour les 18 autres malades atteints de MVPS, la durée médiane entre le diagnostic de MVPS et la transplantation était de 16 (5-86) mois.

Pour ces 18 malades atteints de MVPS, on a pu évaluer la sévérité de l'hypertension portale en recensant les éléments cliniques suivants : les scores de Child-Pugh et MELD médians (écart interquartiles) à la greffe étaient respectivement de 9,5 (8-10) et 17 (14-21). 8 malades n'avaient pas d'encéphalopathie hépatique, 6 malades avaient une encéphalopathie hépatique modérée et 4 malades une encéphalopathie hépatique sévère. 9 malades avaient une ascite minime, 6 malades avaient une ascite modérée et 3 malades une ascite importante. 3 malades avaient eu une hémorragie digestive avant la greffe. 3 malades n'avaient pas de varices œsophagiennes, 5 malades des varices œsophagiennes grade 1, 6 malades des varices œsophagiennes grade 2 et 4 malades des varices œsophagiennes grade 3. 6 malades avaient une gastropathie d'hypertension portale.

Parmi les 38 malades transplantés et atteints de MVPS avec HTP, 25 (66%) malades avaient au moins une affection connue comme associée aux MVPS : 12 patients avaient une

atteinte génétique (mucoviscidoses 10, syndrome d'Alport 1, et mutation *TERT* 1) ; 7 avaient eu une exposition à des médicaments présumés toxiques (immunosuppression pour transplantation d'organe solide antérieure (rein, grêle) 4, chimiothérapies dans un contexte de néoplasie active 2, et l'association des deux dans 1 cas) ; 3 patients avaient au moins un désordre du système immunitaire (maladie cœliaque et thyroïdite auto-immune, déficit immunitaire commun variable et syndrome de Goujerot-Sjögren, et syndrome de Goujerot-Sjögren seul dans un cas chacun) ; et 6 patients avaient un état pro-thrombotique (syndromes des anti-phospholipides 3, mutation JAK2 1, et déficits en protéine C et en antithrombine 2). Pour 4 d'entre eux (11%) il y avait deux affections associées et pour 13 (34%) il n'y avait aucune maladie associée. Parmi les 38 malades atteints de MVPS avec HTP, 30 (79%) avaient des lésions de veinopathie portale oblitérante, 5 (13%) des lésions d'hyperplasie nodulaire régénérative, 3 (8%) des lésions de sclérose hépato-portale, et 13 (34%) des lésions de cirrhose septale incomplète. Treize (34%) malades avaient une association de plusieurs de ces lésions histologiques.

324 des 1056 malades transplantés ont été inclus dans le groupe témoin des malades atteints de cirrhose. La majorité d'entre eux (70%) avaient été transplantés pour une cirrhose éthylique et 15% pour une cirrhose virale B. Pour les autres, la cause n'était pas connue.

Chapitre 2 : Comparaison des malades atteints de MVPS et de cirrhose au moment de la greffe

Le tableau I et l'annexe I récapitulent les caractéristiques des deux groupes au moment de la greffe respectivement avant et après appariement sur la quantité d'ascite.

Tableau I : Caractéristiques à la greffe des malades atteints de MVPS ou de cirrhose

	MVPS Nombre (%) ou médiane (interquartile) n = 38	Cirrhose Nombre (%) ou médiane (interquartile) n = 324	p
Age (ans)	**41 (27-58)**	**56 (50-61)**	**<0,001**
Femme/Homme	14 (37%) / 24 (63%)	75 (23%) / 249 (77%)	0,064
Greffe antérieure (organe solide autre que le foie)	**5 (13%)**	**1 (0%)**	**<0,001**
Greffe multiple	**18 (47%)**	**19 (6%)**	**<0,001**
Complications et sévérité de la maladie du foie			
Antécédent de thrombose portale	**10 (26%)**	**42 (14%)**	**0,051**
Antécédent d'hémorragie digestive	8 (21%)	83 (28%)	0,362
Antécédent d'encéphalopathie grade 3-4 (West Haven)	4 (11%)	60 (18%)	0,180
Antécédent d'ascite abondante	**6 (16%)**	**153 (47%)**	**<0,001**
Antécédent d'infection du liquide d'ascite	**4 (11%)**	**85 (29%)**	**0,018**
Antécédent d'hydrothorax	3 (10%)	58 (17%)	0,190
Antécédent de syndrome hépato-rénal	**0 (0%)**	**48 (16%)**	**0,008**
Antécédent d'hypertension artérielle pulmonaire	2 (5%)	2 (1%)	0,066
Bilirubinémie (µmol/L)	43 (16-99)	70 (29-199)	0,052
Créatininémie (µmol/L)	72 (59-97)	78 (64-101)	0,228
INR	**1,4 (1,3-1,8)**	**1,8 (1,4-2,3)**	**0,008**
Score de Child Pugh	**8 (6-10)**	**11 (9-12)**	**<0,001**
Score MELD	**16 (11-21)**	**20 (14-27)**	**0,017**

Abréviations : MVPS, Maladie vasculaire porto-sinusoïdale ; INR, International normalized ratio ; MELD, Model for end stage liver disease.

Les patients inclus dans le groupe MVPS étaient plus jeunes et avaient plus fréquemment un antécédent de greffe d'organe solide autre que le foie. Les malades atteints de MVPS avaient plus souvent une greffe multiple. Ces résultats étaient identiques après appariement sur l'ascite. Concernant les greffes multiples, il s'agissait majoritairement (66%) d'une greffe combinée foie-poumons chez les malades atteints de MVPS, et très majoritairement (78%) d'une greffe combinée foie-rein chez les malades atteints de cirrhose.

La fonction hépatique était meilleure dans le groupe des patients atteints de MVPS que chez les malades atteints de cirrhose. En effet, les malades atteints de MVPS avaient moins d'antécédents d'ascite abondante, d'infection du liquide d'ascite et de syndrome hépato-rénal et avaient un INR, un score de Child-Pugh et un score MELD à la greffe moins élevés.

Les malades atteints de MVPS avaient 2 fois plus fréquemment un antécédent de thrombose portale. Seule une thrombose portale était complète au niveau du tronc porte, les autres étaient partielles ou segmentaires (branches portales gauche ou droite ou intrahépatique). Tous ces patients ont été traités par un traitement anticoagulant héparinique puis par anti-vitamine K jusqu'à la transplantation hépatique (en dehors d'un arrêt précoce pour hémorragies digestives récidivantes un mois après le début du traitement). Au moment de la transplantation hépatique, trois de ces patients n'avaient pas reperméabilisé leur thrombose porte malgré le traitement anti-coagulant.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le sexe, les antécédents d'hémorragie digestive, d'encéphalopathie hépatique sévère, d'hydrothorax, d'hypertension artérielle pulmonaire, la bilirubinémie et la créatininémie.

Chapitre 3 : Caractéristiques per-opératoires, péri-opératoires et post-opératoires des malades atteints de MVPS ou de cirrhose

Le Tableau II regroupe les caractéristiques per-opératoires, péri-opératoires et post-opératoires des deux groupes.

Tableau II : Caractéristiques per-opératoires, péri-opératoires et post-opératoires des malades atteints de MVPS ou de cirrhose

	MVPS Nombre (%) ou médiane (interquartile) n = 38	Cirrhose Nombre (%) ou médiane (interquartile) n = 324	p
Nombre de concentrés globulaires transfusés en per-opératoires	3 (1-7)	3 (2-4)	0,438
Durée d'hospitalisation en réanimation (jours)	15 (9-26)	11 (8-19)	0,062
Durée d'hospitalisation en secteur conventionnel (jours)	16 (8-27)	16 (10-22)	0,825
Nombre de complications vasculaires du greffon (%)	**9 (24%)**	**21 (6%)**	**<0,001**
Nombre de complications biliaires du greffon (%)	5 (13%)	22 (7%)	0,141
Nombre de retransplantation (%)	5 (13%)	22 (7%)	0,158

Abréviations : MVPS, Maladie vasculaire porto-sinusoïdale ;

Définitions : *Complications vasculaires : hémorragies, sténoses et/ou thromboses artérielle, portale ou sus-hépatique ayant pu nécessiter un traitement médical, endovasculaire (pose de stent) ou chirurgical. Complications biliaires : fuites et/ou sténoses biliaires ayant pu nécessiter un traitement par endoprothèse, drainage externe ou une reprise chirurgicale.*

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le nombre de concentrés globulaires administrés au cours de la transplantation hépatique, la durée d'hospitalisation en réanimation en post-opératoire, ni la durée d'hospitalisation en secteur conventionnel en post-opératoire. Il y a eu plus de complications vasculaires du greffon en post-opératoire chez les malades atteints de MVPS que chez les malades atteints de cirrhose. Ces résultats étaient similaires après appariement sur la quantité d'ascite à la greffe (Annexe 2).

Les 9 complications vasculaires du greffon survenues chez les malades avec MVPS, comprenaient 2 cas de thrombose de l'artère hépatique (associé à une récidive de thrombose de la veine porte pour l'un d'entre eux) nécessitant une retransplantation précoce ; 2 cas de sténose artérielle anastomotique traités médicalement ; 1 cas de cholangite ischémique ayant nécessité une retransplantation précoce sans thrombus artériel mis en évidence lors de l'opération ; 1 cas de choc hémorragique par saignement de la tranche de section traité médicalement ; 1 cas d'anévrysme de l'artère hépatique traité par radiologie interventionnelle ; 1 cas de récidive d'une thrombose porte qui existait avant la transplantation ; et 1 cas de thrombose porte aigue *de novo.* Les 2 cas de thrombose porte survenus après la transplantation ont été traités par un traitement anticoagulant. L'un des patients a arrêté le traitement car la thrombose avait disparu trois mois après la greffe. Les malades avec MVPS chez lesquels survenait une complication vasculaire après la greffe avaient, avant la greffe, un TP plus bas [56% (41-63) *vs.* 68% (51-78) ; p= 0,05] que ceux qui n'en développaient pas. Les autres caractéristiques n'étaient pas différentes entre les deux groupes.

En revanche, il n'y avait pas de différence significative quant à la survenue de complications biliaires.

Dans le groupe de malades atteints de MVPS, un seul cas d'infection sévère à CMV se traduisant par des perturbations du bilan hépatique et conduisant à une ponction biopsie hépatique de contrôle a été recensé. Concernant le traitement immunosuppresseur, tous les patients ayant été greffés pour une MVPS ont eu un traitement initial incluant du Tacrolimus, du Mycophénolate Mofétil et des Corticoïdes puis une bithérapie au long cours par Tacrolimus et Mycophénolate Mofétil (sauf deux patients qui n'ont pas eu de traitement au long cours par Mycophénolate Mofétil : un patient a dû arrêter ce traitement en raison d'une cytopénie, le second a reçu préférentiellement de l'Azathioprine en raison d'une double greffe foie-intestin). Une patiente a été traitée temporairement pendant sa grossesse par de l'Azathioprine. Aucun patient n'a été traité par inhibiteur de mTor. Enfin, onze patients ont reçu un traitement anti IL2-R.

Une retransplantation hépatique a été nécessaire plus fréquemment dans le groupe MVPS que dans le groupe cirrhose, mais sans atteindre la significativité statistique.

Chapitre 4 : Evolution au long cours

Seuls 15 des 38 malades atteints de MVPS ont eu une ponction biopsie hépatique de suivi après la transplantation hépatique. Parmi ceux-là, une récidive de la MVPS a été observée chez 2 malades (13%). L'un d'eux avait une ascite réfractaire et le second était asymptomatique. La récidive a été observée à 1 an et 1,2 an après la transplantation hépatique chez ces deux malades. Un cas de récidive était caractérisé par des lésions d'hyperplasie nodulaire régénérative ; et le deuxième cas par des lésions de distension

sinusoïdale. La survenue d'une MVPS après transplantation hépatique chez les malades transplantés pour cirrhose n'a pas été étudiée.

Après un suivi médian post-transplantation hépatique de 2,6 ans (0,9 - 6,2), 16 malades (42%) atteints de MVPS et 72 malades (22%) atteints de cirrhose sont décédés. Les tableaux III et IV récapitulent les causes de décès principales des malades atteints de MVPS et de cirrhose. Les courbes de survie actuarielle globale avec et sans re-transplantation et de survie actuarielle sans re-transplantation sont présentées dans les figures 1A et 1B, respectivement. Elles montrent, 7,5 ans post-transplantation hépatique, une survie moins bonne chez les malades atteints de MVPS (48%) que chez les malades atteints de cirrhose (69%). Après appariement sur l'ascite, la survie globale à 7,5 ans reste moins bonne chez les malades atteints de MVPS (48%) que chez les malades atteints de cirrhose (68%) (Annexe 3), mais la survie sans re-transplantation à 7,5 ans entre les deux groupes n'est pas significativement différente (Annexe 4).

Le tableau V montre que les caractéristiques au moment de la greffe n'étaient pas différentes entre les malades atteints de MVPS survivants et ceux décédés ou retransplantés. Le tableau VI montre qu'en analyse univariée par modèle de Cox, aucune des variables que nous avons choisie *a priori* n'était associée à la mortalité des malades atteints de MVPS. Seule la greffe multiple tendait à être associée à un mauvais pronostic.

Tableau III : Causes de décès des 16 malades atteints de MVPS décédés

	Nombre (%)
Cause infectieuse : pulmonaire, digestive	**4 (25)**
Cause immunologique (rejet aigu)	**3 (19)**
Cause hémorragique : digestive, cérébrale	**2 (13)**
Cause cardiaque (insuffisance cardiaque, ACR)	**2 (13)**
Cause immunologique (rejet chronique)	1 (6)
Cause vasculaire du greffon	1 (6)
Défaillance primaire du greffon	0 (0)
Cause biliaire du greffon	0 (0)
Cause oncologique	0 (0)
Cause inconnue	3 (18)

Abréviations : ACR, Arrêt cardio-respiratoire

Définitions : Causes vasculaires : hémorragies, sténoses et/ou thromboses artérielle, portale ou sus-hépatique

Causes biliaires : fuites et/ou sténoses biliaires.

Tableau IV : Causes de décès des 72 malades atteints de cirrhose décédés

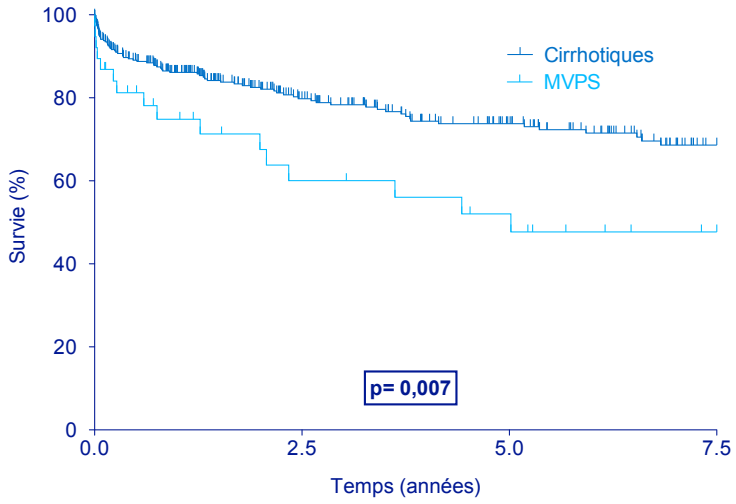
	Nombre (%)
Cause infectieuse : pulmonaire, digestive	**18 (25)**
Cause oncologique (carcinome hépato-cellulaire, langue, plèvre, poumon, pancréas, oesophage)	**15 (20)**
Défaillance multi-viscérale	**9 (13)**
Cause cardiaque (insuffisance cardiaque, ACR)	**5 (7)**
Récidive de la maladie	3 (4)
Cause vasculaire (accident vasculaire cérébral)	3 (4)
Cause immunologique (rejet chronique)	2 (3)
Défaillance primaire du greffon	2 (3)
Cause biliaire du greffon	1 (1)
Cause immunologique (rejet aigu)	1 (1)
Cause vasculaire du greffon	1 (1)
Cause hémorragique : digestive, cérébrale	1 (1)
Cause digestive (perforation colique)	1 (1)
Cause rénale (insuffisance rénale aigue)	1 (1)
Cause inconnue	9 (13)

Abréviations : ACR, Arrêt cardio-respiratoire ;

Causes vasculaires : hémorragies, sténoses et/ou thromboses artérielle, portale ou sus-hépatique

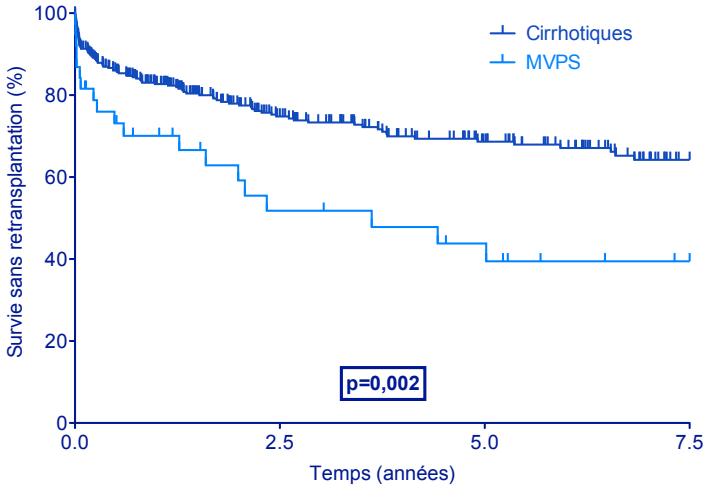
Causes biliaires : fuites et/ou sténoses biliaires.

Figure 1A : Survie à 7,5 ans avec et sans re-transplantation



Individus à risque	0	2,5 ans	5 ans	7,5 ans
MVPS	38	17	13	5
Cirrhose	324	169	108	54

Figure 1B : Survie sans re-transplantation à 7,5 ans



Individus à risque	0	2,5 ans	5 ans	7,5 ans
MVPS	38	15	11	4
Cirrhose	324	160	101	49

Tableau V : Caractéristiques comparées à la greffe entre les deux groupes de malades atteints de MVPS vivants ou décédés ou retransplantés

	MVPS vivants Nombre (%) ou médiane (interquartile) n = 19	MVPS décédés ou retransplantés Nombre (%) ou médiane (interquartile) n = 19	p
Age (ans)	35 (28-49)	47 (26-59)	0,474
Femme/Homme	6 (32) / 13 (68)	8 (42) / 11 (58)	0,501
Greffe multiple	9 (47)	9 (47)	1,000
Greffe antérieure (organe solide autre que le foie)	1 (5)	4 (21)	0,340
Maladie associée			0,305
Aucune	8 (42)	5 (26)	0,495
Maladie immunologique	0 (0)	3 (16)	0,230
Exposition toxique, médicamenteuse et/ou antécédent de néoplasie solide	2 (10)	5 (26)	0,405
Etat pro-thrombotique (Déficit en facteur II ou V, Mutation des facteurs II ou V, SAPL, SMP)	3 (16)	3 (16)	1
Maladie génétique (mucoviscidose/ TERT)	7 (37)	5 (26)	0,728
Complications et sévérité de la maladie du foie			
Antécédent de Thrombose portale	3 (16)	7 (37)	0,141
Antécédent d'hémorragie digestive	6 (32)	3 (16)	0,447
Antécédent d'encéphalopathie grade 3-4 (West Haven)	2 (11)	2 (11)	0,322
Antécédent d'ascite abondante	3 (16)	3 (16)	0,312
Antécédent d'infection du liquide d'ascite	1 (5)	3 (16)	0,604
Antécédent d'hydrothorax	0 (0)	3 (18)	0,238
Antécédent de syndrome hépato-rénal	0 (0)	0 (0)	-
Antécédent d'hypertension artérielle pulmonaire	1 (5)	1 (5)	1,000
Bilirubinémie (µmol/L)	43 (16-63)	43 (16-230)	0,647
Créatininémie (µmol/L)	65 (58-77)	81 (58-120)	0,290
INR	1,4 (1,2-1,6)	1,6 (1,3-2,2)	0,327
Score de Child Pugh	8 (6,5-10)	9 (6-10,5)	0,766
Score MELD	63 (56-67)	63 (58-70)	0,793

Abréviations : MVPS, Maladie vasculaire porto-sinusoïdale ; SAPL, Syndrome des anti-phospholipides ; SMP, Syndrome myèlo-prolifératif ; TERT, Télomérase reverse transcriptase ; INR, International normalized ratio ; MELD, Model for end stage liver disease;

Tableau VI : Analyse univariée par modèle de Cox des facteurs associés à la mortalité chez les malades atteints de MVPS

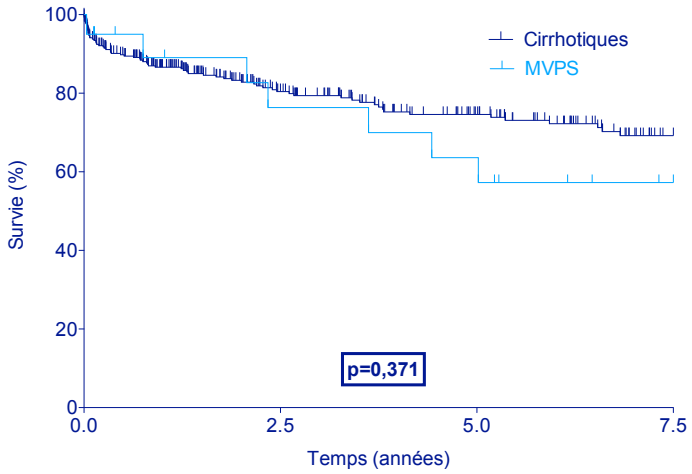
	Hazard ratio	Intervalle de confiance 95%		p
Maladie associée à la MVPS	2	0,5	8,5	0,322
Antécédent d'ascite	1,4	0,6	3,2	0,364
Antécédent d'hémorragie digestive	0,5	0,1	2,6	0,419
Temps de Quick (%)	1	0,9	1	0,505
Bilirubinémie (µmol/L)	1	0,9	1	0,167
Créatininémie (µmol/L)	1	0,9	1	0,907
Greffe multiple	**2,7**	**1**	**7,4**	**0,058**
Greffe antérieure	2,1	0,6	7,6	0,240
Antécédent de thrombose portale	1,3	0,2	1,5	0,249

Abréviations : MVPS, Maladie vasculaire porto-sinusoïdale.

Etant donné le nombre élevé de greffes multiples dans le groupe MVPS, essentiellement en raison du nombre de double transplantation foie-poumons chez les malades atteints de mucoviscidose, nous avons étudié la survie des malades greffés du foie seul et avons observé que la différence de survie entre les malades atteints de MVPS et de cirrhose n'était alors plus significativement différente (Figure 2A). Ce résultat est confirmé lorsque l'on apparie les deux groupes de malades sur l'ascite (Figure 2B). Nous avons aussi observé que la survie des malades atteints de MVPS recevant un greffon hépatique seul tendait à être meilleure que celle des malades avec MVPS recevant plusieurs greffons (Figure 3A). Chez les malades atteints de cirrhose, la survie des malades recevant un greffon hépatique seul ou de multiples greffes ne différaient pas significativement même si une tendance était là encore observée (Figure 3B).

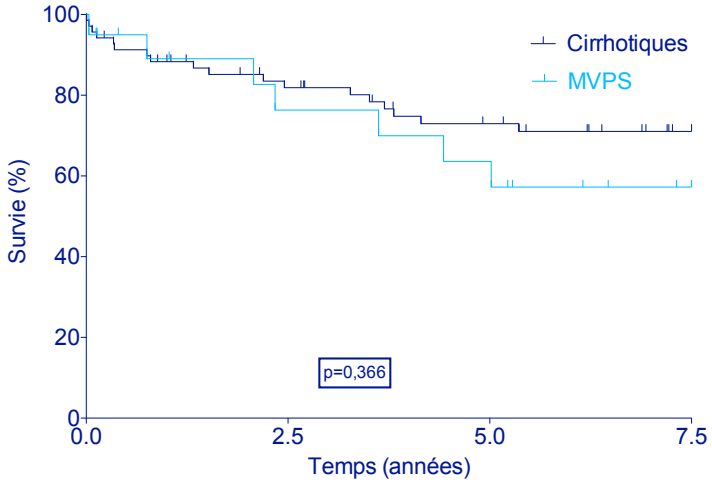
D'autre part, parmi les receveurs de greffes multiples, la survie entre les malades atteints de MVPS et de cirrhose n'était pas significativement différente (Figure 3C). La comparaison des caractéristiques au moment de la greffe des receveurs de greffes multiples montrait à nouveau que les malades atteints de MVPS étaient plus jeunes, avaient moins fréquemment un antécédent d'ascite abondante, et avaient des scores de Child-Pugh et MELD meilleurs (Tableau VII). Les caractéristiques per-opératoires et post-opératoires des deux groupes n'étaient pas significativement différentes (Tableaux VIII).

Figure 2A : Survie à 7,5 ans des malades avec simple greffe



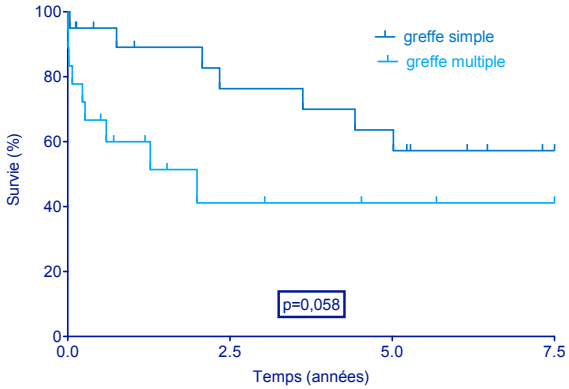
Individus à risque	0	2,5 ans	5 ans	7,5 ans
MVPS	20	13	11	4
Cirrhose	305	163	105	52

Figure 2B : Survie à 7,5 ans des malades avec simple greffe après appariement sur l'ascite (2 :1)



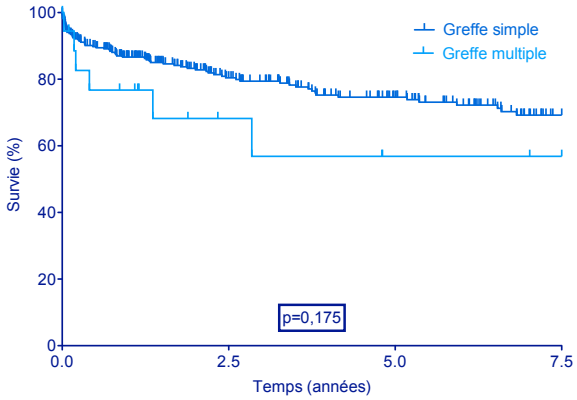
Individus à risque	0	2,5 ans	5 ans	7,5 ans
MVPS	20	13	11	4
Cirrhose	69	51	40	27

Figure 3A : Survie des malades atteints de MVPS à 7,5 ans selon le type de greffe



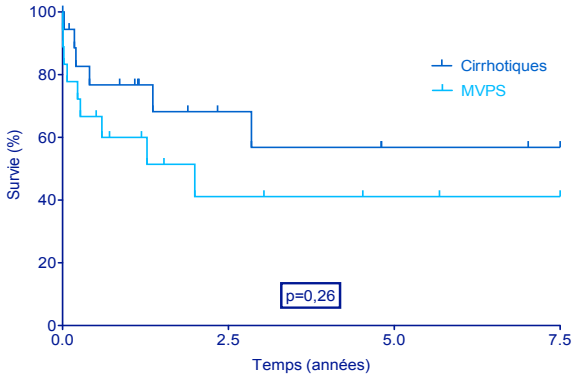
Individus à risque	0	2,5 ans	5 ans	7,5 ans
Greffe multiple	18	5	3	1
Greffe simple	20	13	11	4

Figure 3B : Survie des malades atteints de cirrhose à 7,5 ans selon le type de greffe



Individus à risque	0	2,5 ans	5 ans	7,5 ans
Greffe multiple	19	7	4	2
Greffe simple	305	163	105	52

Figure 3C : Survie à 7,5 ans des malades atteints de MVPS et de cirrhose ayant eu une greffe multiple



Individus à risque	0	2,5 ans	5 ans	7,5 ans
Cirrhose	19	7	4	2
MVPS	18	5	3	1

Tableau VII : Caractéristiques à la greffe des 37 malades greffés multiples atteints de MVPS ou de cirrhose

	Greffe multiple MVPS Nombre (%) ou médiane (interquartile) n = 18	Greffe multiple Cirrhose Nombre (%) ou médiane (interquartile) n = 19	p
Age (ans)	**29 (20-47)**	**55 (47-62)**	**<0,001**
Femme/ Homme	6 (33) / 12 (67)	5 (26) / 14 (74)	0,641
Greffe antérieure (organe solide autre que le foie)	4 (22)	1 (5)	0,180
Antécédent de thrombose portale	1 (6)	3 (19)	0,233
Antécédent d'hémorragie digestive	1 (6)	3 (19)	0,323
Antécédent d'encéphalopathie grade 3-4 (West Haven)	0 (0)	2 (10)	0,100
Antécédent d'ascite abondante	**1 (6)**	**9 (47)**	**0,003**
Antécédent d'infection du liquide d'ascite	2 (11)	3 (19)	0,639
Antécédent d'hydrothorax	0 (0)	1 (6)	0,485
Antécédent de syndrome hépato-rénal	0 (0)	0 (0)	_
Antécédent d'hypertension artérielle pulmonaire	0 (0)	0 (0)	_
Bilirubinémie (µmol/L)	26 (14-67)	30 (15-83)	0,637
Créatininémie (µmol/L)	74 (52-325)	207 (64-429)	0,255
INR	1,3 (1,2-1,5)	1,2 (1,1-2,2)	0,818
Score de Child Pugh	**6 (6-8)**	**9 (8-11)**	**0,005**
Score MELD	**13 (10-20)**	**23 (18-30)**	**0,009**

Abréviations : MVPS, Maladie vasculaire porto-sinusoïdale ; INR, International normalized ratio ; MELD, Model for end stage liver disease.

Tableau VIII : Caractéristiques per-opératoires, péri-opératoires et post-opératoires des 37 malades greffés multiples atteints de MVPS ou de cirrhose

	Greffe multiple MVPS Nombre (%) ou médiane interquartile) n = 18	Greffe multiple Cirrhose Nombre (%) ou médiane (interquartile) n = 19	p
Nombre de concentrés globulaires transfusés en per-opératoire	3 (2-8)	4 (2-7)	0,903
Durée d'hospitalisation en réanimation	21 (12-30)	17 (9-28)	0,761
Durée d'hospitalisation en secteur conventionnel	11 (5-25)	17 (6-29)	0,680
Complications vasculaires du greffon	1 (6)	0 (0)	0,298
Complications biliaires du greffon	2 (11)	1 (5)	0,604
Retransplantation	0 (0)	0 (0)	-

Abréviations : MVPS, Maladie vasculaire porto-sinusoïdale ;

Définitions : Complications vasculaires : hémorragies, sténoses et/ou thromboses artérielle, portale ou sus-hépatique ayant pu nécessiter un traitement médical, endovasculaire (pose de stent) ou chirurgical. Complications biliaires : fuites et/ou sténoses biliaires ayant pu nécessiter un traitement par endoprothèse, drainage externe ou une reprise chirurgicale

Cette étude a analysé la morbi-mortalité de la transplantation hépatique pour MVPS avec hypertension portale. Il s'agit de la première étude ayant comparé le devenir après transplantation des malades atteints de MVPS à celui de malades atteints de cirrhose (17–20,23–25,29). Bien que cette étude soit monocentrique et rétrospective et que les effectifs soient limités, elle fournit des informations importantes : la greffe hépatique apparait comme une bonne option thérapeutique chez les malades atteints de MVPS compliquée, puisque des résultats similaires à ceux des malades atteints de cirrhose ont été observés.

Le premier résultat de mon étude était que la survie globale des malades atteints de MVPS après transplantation hépatique était significativement inférieure à celle des malades transplantés pour une cirrhose. En réalité, cette différence est expliquée par une proportion plus grande de doubles transplantations dans le groupe des malades avec MVPS que dans le groupe des malades atteints de cirrhose. En effet, il n'y avait pas de différence de survie post-transplantation entre les malades atteints de MVPS et de cirrhose lorsque l'on ne considérait que les greffes hépatiques simples. Ces résultats sont confirmés dans les analyses de survie réalisées après appariement sur la quantité d'ascite. Les doubles transplantations étaient majoritairement hépatiques et pulmonaires dans le groupe des malades atteints de MVPS (surtout des mucoviscidoses) contrairement au groupe des patients atteints de cirrhose où il s'agissait très majoritairement de doubles greffes foie-rein. La mortalité plus élevée des malades atteints de MVPS et recevant une double greffe foie-poumons était vraisemblablement liée à l'association des deux greffes et non pas à la greffe pulmonaire en elle-même. En effet, les données de l'Agence de Biomédecine montrent, qu'en France, la survie des malades greffés uniquement du poumon est meilleure que celle des malades de notre étude qui étaient atteints de MVPS et receveurs d'une double greffe foie-poumons : 60% à 5 ans pour toute cause confondue de greffe pulmonaire simple ; 61% à 5 ans pour les greffes pulmonaires simples pour mucoviscidose (Annexe 5) ; 48% à 5 ans dans notre étude.

Le deuxième résultat de mon étude était, avant et après appariement, un taux supérieur de complications vasculaires post opératoires précoces dans le groupe des malades avec MVPS. Bien qu'il y ait eu une thrombose portale antérieure chez 26 % des malades atteints de MVPS, et un état prothrombotique sous-jacent chez 26%, ces éléments n'étaient pas significativement associés à la survenue d'une complication vasculaire post-opératoire.

Le troisième résultat de mon étude était que les causes de décès après la transplantation hépatique dans le groupe des malades atteints de MVPS étaient en lien avec des complications extra-hépatiques dans plus de 50% des cas. Seuls 30% des décès étaient liés à la maladie hépatique et aux complications directes de la transplantation. En outre, comme chez les malades atteints de cirrhose, il s'agissait principalement de complications infectieuses (un quart des cas). Ces données rejoignent celles de la littérature pour l'histoire naturelle de la maladie où les causes de décès chez les malades atteints de MVPS sont dans plus de la moitié des cas en lien avec des complications extra-hépatiques (12,14,30).

Le quatrième résultat de mon étude concernait les facteurs associés à la mortalité après transplantation hépatique chez les patients atteints de MVPS. Parmi les facteurs précédant

la greffe que nous avons étudiés et qui auraient pu impacter le devenir des malades atteints de MVPS après la greffe, aucun n'a permis de différencier les malades atteints de MVPS avec évolution favorable. A ce jour, aucune étude de la survie des patients transplantés pour MVPS n'a mis en évidence de tels facteurs prédictifs. Deux travaux précédents menés chez des malades atteints de MVPS et étudiant la survie après une chirurgie digestive ou une pose de TIPS (16,31) ont montré que l'atteinte de la fonction rénale et/ou la présence d'une maladie de système associée à la greffe apparaissaient comme des facteurs prédictifs de la mortalité post-opératoire. La présente étude ne retrouve pas ces résultats dans le contexte de la transplantation hépatique. Dans la présente étude en revanche, parmi les malades atteints de MVPS avec une issue favorable après la greffe, 42% n'avaient pas de maladie associée à la MVPS contre seulement 26% chez les malades ayant une issue défavorable). Cette différence n'était pas significative, peut-être faute de puissance statistique.

Le cinquième résultat de mon étude était un taux de récidive de 13% de la maladie initiale sur le greffon chez des malades atteints de MVPS. Ce taux est similaire à celui (0 à 75%, 19% en moyenne) observé dans d'autres études descriptives rétrospectives (Annexe 6). Cependant, dans notre série, moins de la moitié des malades ont eu une biopsie systématique du greffon si bien que ce taux de récidive a peut-être été sous-estimé. Parmi nos patients, un seul a présenté des signes cliniques d'hypertension portale. Dans la littérature, 9 des 72 malades transplantés du foie pour MVPS ont eu une récidive histologique sur le greffon. Parmi eux, seuls trois avaient eu des signes d'hypertension portale (anémie révélatrice d'une récidive de varices œsophagiennes et varices œsophagiennes associées à une gastropathie d'hypertension portale) (Annexe 6) (17,18,20,22,24,25).

Au total, cette étude montre que la transplantation hépatique seule est une bonne option thérapeutique pour les malades atteints de MVPS qui ont des complications itératives et non contrôlées de l'hypertension portale ou qui développent une insuffisance hépatocellulaire. Chez les malades receveurs d'une double greffe foie-poumons, en particulier pour mucoviscidose, la survie après greffe est moins bonne. Cependant, c'est aussi le cas en cas de double greffe chez les malades atteints de cirrhose. Notre étude ne nous a pas permis d'identifier des facteurs prédictifs de l'évolution après la transplantation hépatique. Les complications vasculaires après la transplantation sont plus fréquentes chez les malades atteints de MVPS que chez les malades atteints de cirrhose.

1. Elkrief L, Rautou P-E. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: the tip of the obliterative portal venopathies iceberg? Liver Int. 2016 Mar;36(3):325–7.
2. De Gottardi A, Rautou P-E, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J, et al. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 May;4(5):399–411.
3. Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension – Diagnosis and management. J Hepatol. 2014 Feb;60(2):421–41.
4. Okuda K. Non-cirrhotic portal hypertension: Why is it so common in India? J Gastroenterol Hepatol. 2002 Jan;17(1):1–5.
5. Valla D-C, Cazals-Hatem D. Vascular liver diseases on the clinical side: definitions and diagnosis, new concepts. Virchows Arch. 2018 Jul;473(1):3–13.
6. Sarin SK, Kumar A, Chawla YK, Baijal SS, Dhiman RK, Jafri W, et al. Noncirrhotic portal fibrosis/idiopathic portal hypertension: APASL recommendations for diagnosis and treatment. Hepatol Int. 2007 Oct 15;1(3):398–413.
7. Wu H, Vu M, Dhingra S, Ackah R, Goss JA, Rana A, et al. Obliterative Portal Venopathy Without Cirrhosis Is Prevalent in Pediatric Cystic Fibrosis Liver Disease With Portal Hypertension. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2018 Nov
8. Cazals-Hatem D, Hillaire S, Rudler M, Plessier A, Paradis V, Condat B, et al. Obliterative portal venopathy: Portal hypertension is not always present at diagnosis. J Hepatol. 2011 Mar;54(3):455–61.
9. Krasinskas AM, Goldsmith JD, Burke A, Furth EE. Abnormal Intrahepatic Portal Vasculature in Native and Allograft Liver Biopsies: A Comparative Analysis. Am J Surg Pathol. 2005 Oct;29(10):1382–8.
10. Barge S, Grando V, Nault J-C, Broudin C, Beaugrand M, Ganne-Carrié N, et al. Prevalence and clinical significance of nodular regenerative hyperplasia in liver biopsies. Liver Int. 2016 Jul;36(7):1059–66.
11. Guido M, Sarcognato S, Sonzogni A, Lucà MG, Senzolo M, Fagiuoli S, et al. Obliterative portal venopathy without portal hypertension: an underestimated condition. Liver Int. 2016 Mar;36(3):454–60.
12. Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, et al. Idiopathic portal hypertension: Natural history and long-term outcome. Hepatology. 2014 Jun;59(6):2276–85.
13. Hernández-Gea V, Baiges A, Turon F, Garcia-Pagán JC. Idiopathic Portal Hypertension: Hepatology. Hepatology. 2018 Dec;68(6):2413–23.
14. Schouten JNL, Nevens F, Hansen B, Laleman W, den Born M, Komuta M, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: results of a long-term cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Jun;35(12):1424–33.
15. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. J Hepatol. 2016;64(1):179–202.
16. Bissonnette J, Garcia-Pagán JC, Albillos A, Turon F, Ferreira C, Tellez L, et al. Role of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of severe complications of portal hypertension in idiopathic noncirrhotic portal hypertension. Hepatology. 2016 Jul;64(1):224–31.
17. Dumortier J, Bizollon T, Claudel-Bonvoisin S, Paliard P, Boillot O, Trepo C. Orthotopic Liver Transplantation for Idiopathic Portal Hypertension: Indications and Outcome. Scand J Gastroenterol. 2001;6.

18. Krasinskas AM, Eghtesad B, Kamath PS, Demetris AJ, Abraham SC. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. Liver Transpl. 2005 Jun;11(6):627–34.
19. Ataide EC, dos Santos IN, Martins DL, Pereira TS, de Souza Almeida JR, Stucchi RSB, et al. Liver Failure and the Need for Transplantation in 6 Patients With Hepatoportal Sclerosis. Transplant Proc. 2013 Jun 1;45(5):1907–9.
20. Meijer B, Simsek M, Blokzijl H, de Man RA, Coenraad MJ, Dijkstra G, et al. Nodular regenerative hyperplasia rarely leads to liver transplantation: A 20-year cohort study in all Dutch liver transplant units. United Eur Gastroenterol J. 2017 Aug;5(5):658–67.
21. Hillaire S, Cazals-Hatem D, Bruno O, Miranda S de, Grenet D, Poté N, et al. Liver transplantation in adult cystic fibrosis: Clinical, imaging, and pathological evidence of obliterative portal venopathy. Liver Transpl. 2017;23(10):1342–7.
22. Azzu V, Elias JE, Duckworth A, Davies S, Brais R, Kumararatne DS, et al. Liver transplantation in adults with liver disease due to common variable immunodeficiency leads to early recurrent disease and poor outcome: Azzu et al. Liver Transpl. 2018 Feb;24(2):171–81.
23. Tateo M, Sebagh M, Bralet M-P, Teicher E, Azoulay D, Mallet V, et al. A new indication for liver transplantation: nodular regenerative hyperplasia in human immunodeficiency virus-infected patients. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. 2008 Aug;14(8):1194–8.
24. Sultanik P, Coilly A, Sebagh M, Antonini T, Teicher E, Roche B, et al. Lengthy Follow-up After Liver Transplantation for Nodular Regenerative Hyperplasia in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients: Does the Disease Recur? Transplant J [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2019 Jul 18];96(11). Available from: insights.ovid.com
25. Hollande C, Mallet V, Darbeda S, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Verkarre V, et al. Impact of Obliterative Portal Venopathy Associated With Human Immunodeficiency Virus: Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(11):e3081.
26. Kawabata S, Sakamoto S, Honda M, Hayashida S, Yamamoto H, Mikami Y, et al. Liver transplantation for a patient with Turner syndrome presenting severe portal hypertension: a case report and literature review. Surg Case Rep. 2016 Jun 29;2(1):68.
27. Schvoerer E, Thumann C, Soulier E, Royer C, Fafi-Kremer S, Brignon N, et al. Recurrence of hepatitis C virus (HCV) infection after liver transplantation for HCV-related disease: host factors and viral factors implicated in the occurrence and the severity of HCV recurrence. Pathol Biol (Paris). 2006 Dec;54(10):556–60.
28. Duclos-Vallee J-C, Sebagh M. Recurrence of autoimmune disease, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis after liver transplantation. Liver Transpl. 2009;15(S2):S25–34.
29. Radomski JS, Chojnacki KA, Moritz MJ, Rubin R, Armenti VT, Wilson GA, et al. Results of liver transplantation for nodular regenerative hyperplasia. Am Surg. 2000 Nov;66(11):1067–70.
30. Cazals-Hatem D, Hillaire S, Rudler M, Plessier A, Paradis V, Condat B, et al. Obliterative portal venopathy: portal hypertension is not always present at diagnosis. J Hepatol. 2011 Mar;54(3):455–61.
31. Elkrief L, Ferrusquia-Acosta J, Payancé A, Moga L, Tellez L, Praktiknjo M, et al. Abdominal surgery in patients with idiopathic noncirrhotic portal hypertension: a multicenter retrospective study. Hepatol Baltim Md. 2019 Mar 29;
32. Petrowsky H, Allers C, Herrmann G, Jacobi V, Wenisch HJ, Markus BH. [Liver transplantation and splenectomy in idiopathic portal hypertension]. Z Gastroenterol. 1997 May;35(5):331–6.

Annexe I : Caractéristiques à la greffe des malades atteints de MVPS ou de cirrhose après appariement sur la quantité d'ascite (2 :1)

	MVPS Nombre (%) ou médiane (interquartile) n = 38	Cirrhose Nombre (%) ou médiane (interquartile) n = 76	p
Age (ans)	**41 (27-58)**	**53 (47-59)**	**<0,001**
Femme/Homme	14 (37%) / 24 (63%)	17 (22%) / 59 (78%)	0,102
Greffe antérieure (organe solide autre que le foie)	**5 (13%)**	**1 (0%)**	**0,008**
Greffe multiple	**18 (47%)**	**7 (9%)**	**<0,001**
Complications et sévérité de la maladie du foie			
Antécédent de thrombose portale	10 (26%)	9 (18%)	0,348
Antécédent d'hémorragie digestive	8 (21%)	13 (28%)	0,762
Antécédent d'encéphalopathie grade 3-4 (West Haven)	4 (11%)	10 (13%)	0,687
Antécédent d'ascite abondante	6 (16%)	12 (16%)	1
Antécédent d'infection du liquide d'ascite	4 (11%)	5 (10%)	0,961
Antécédent d'hydrothorax	3 (10%)	5 (10%)	0,977
Antécédent de syndrome hépato-rénal	0 (0%)	2 (4%)	0,212
Antécédent d'hypertension artérielle pulmonaire	2 (5%)	0 (0%)	0,101
Bilirubinémie (µmol/L)	43 (16-99)	46 (26-133)	0,376
Créatininémie (µmol/L)	72 (59-97)	74 (60-94)	0,855
INR	**1,4 (1,3-1,8)**	**1,8 (1,4-2,1)**	**0,048**
Score de Child Pugh	8 (6-10)	10 (8-10)	0,109
Score MELD	16 (11-21)	18 (13-24)	0,257

Abréviations : MVPS, Maladie vasculaire porto-sinusoïdale ; INR, International normalized ratio ; MELD, Model for end stage liver disease.

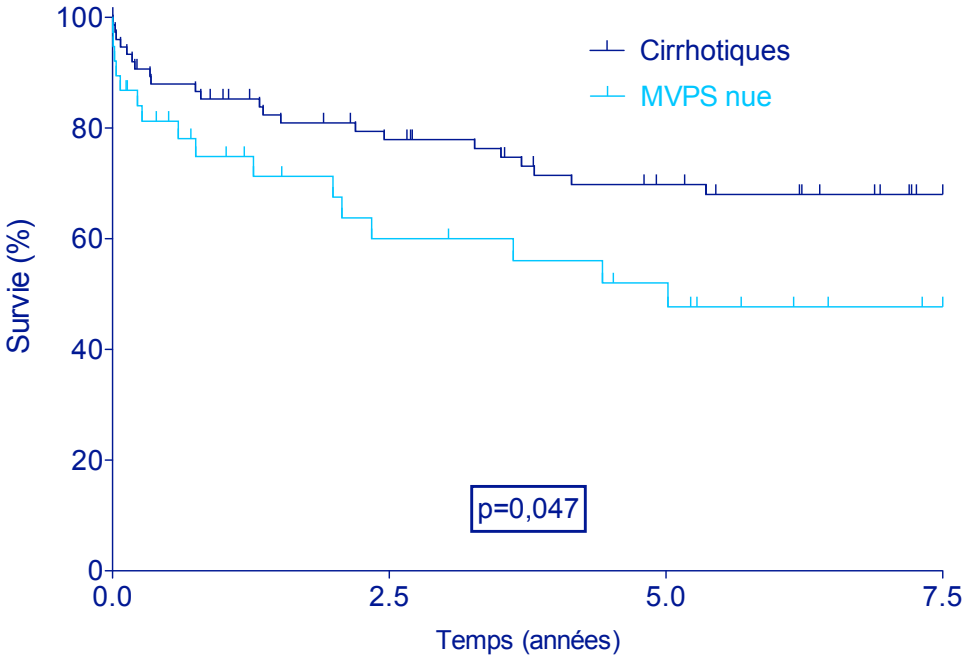
Annexe 2 : Caractéristiques per-opératoires, péri-opératoires et post-opératoires des malades atteints de MVPS ou de cirrhose après appariement sur l'ascite (2 :1)

	MVPS Nombre (%) ou médiane (interquartile) n = 38	Cirrhose Nombre (%) ou médiane (interquartile) n = 76	p
Nombre de concentrés globulaires transfusés en per-opératoire	3 (1-7)	2 (0-4)	0,224
Durée d'hospitalisation en réanimation (jours)	15 (9-26)	12 (8-18)	0,046
Durée d'hospitalisation en secteur conventionnel (jours)	16 (8-27)	15 (8-23)	0,588
Nombre de complications vasculaires du greffon (%)	**9 (24%)**	**6 (8%)**	**0,02**
Nombre de complications biliaires du greffon (%)	5 (13%)	4 (5%)	0,128
Nombre de retransplantation (%)	5 (13%)	12 (16%)	0,710

Abréviations : MVPS, Maladie vasculaire porto-sinusoïdale ;

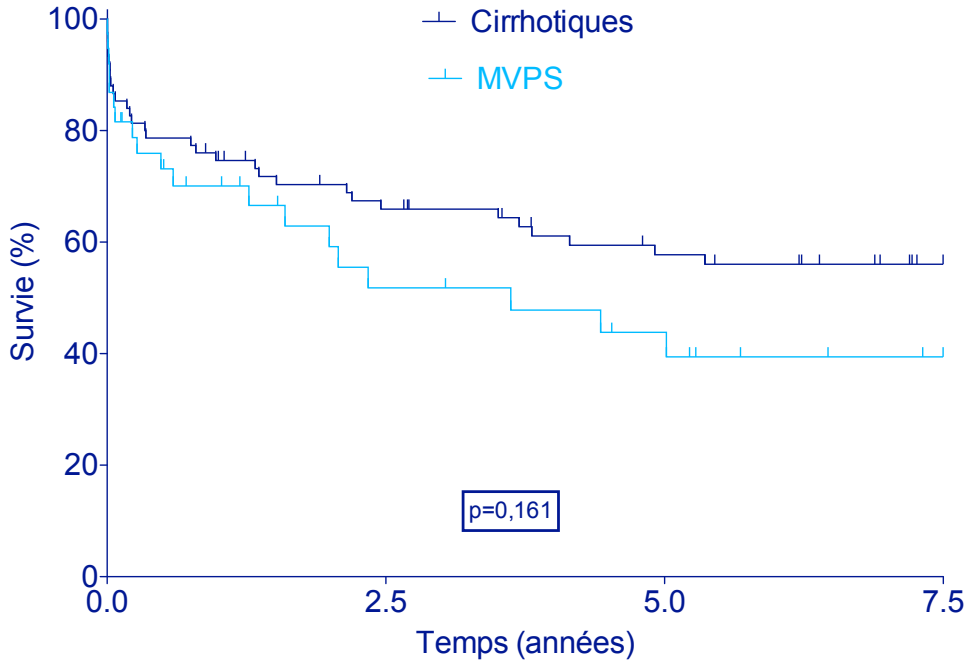
Définitions : *Complications vasculaires : hémorragies, sténoses et/ou thromboses artérielle, portale ou sus-hépatique ayant pu nécessiter un traitement médical, endovasculaire (pose de stent) ou chirurgical. Complications biliaires : fuites et/ou sténoses biliaires ayant pu nécessiter un traitement par endoprothèse, drainage externe ou une reprise chirurgicale.*

Annexe 3 : Survie à 7,5 ans avec et sans re-transplantation après appariement sur l'ascite (2 :1)



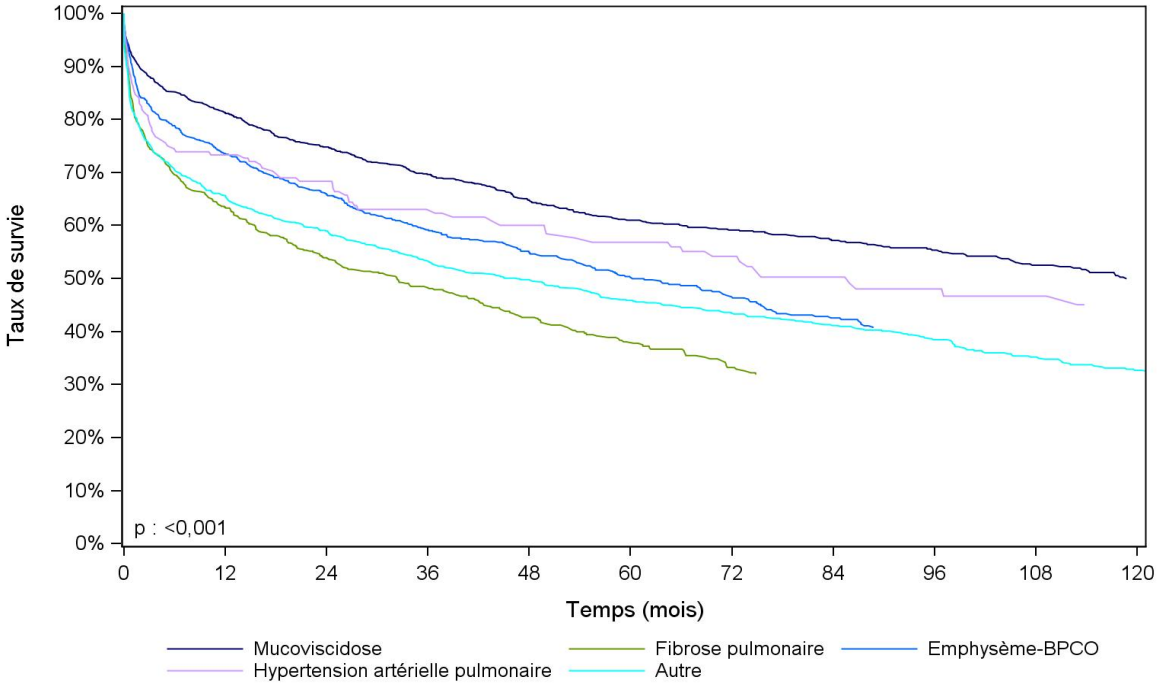
Individus à risque	0	2,5 ans	5 ans	7,5 ans
MVPS	38	17	13	5
Cirrhose	76	53	41	28

Annexe 4 : Survie sans re-transplantation à 7,5 ans après appariement sur l'ascite (2 :1)



Individus à risque	0	2,5 ans	5 ans	7,5 ans
MVPS	38	15	11	4
Cirrhose	76	46	35	23

Annexe 5 : Survie des malades ayant eu une greffe pulmonaire simple de 1993 à 2014 en fonction de la cause et selon les données de l'Agence de Biomédecine



Indication de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Médiane de survie (mois)
Mucoviscidose	1106	92,00% [90,2% - 93,4%]	81,20% [78,8% - 83,4%]	61,00% [57,8% - 64,0%]	118,8 [105,0 - 138,1]
nombre de sujets à risque*		1017	886	420	

Annexe 6 : Études recensant les données de la transplantation hépatique pour MVPS

Etude	Année	Nombre de malades	Lésions histologiques	Diagnostic avant la transplantation	Etats associés	Mortalité	Taux de récidive
Petrowski Z Gastroenterol (32)	1997	1	VPO, CSI	0	0	0 (Suivi 26 mois)	0
Radomski et al. Am. Surg (29)	2000	4	HNR	0	Non disponible	0 (à 2 et 4 ans)	Non disponible
Dumortier et al. Scand J Gastroenterol (17)	2001	8	HNR, CSI	7	2 états pro-thrombotiques associés (déficit protéine C et antithrombine III)	0 (suivi median: 3 ans)	0 - Clinique= 0 - Histologique = une seule biopsie réalisée à 6,5 ans sans récidive de la maladie.
Krasinskas et al. Liver Transpl (18)	2005	16	HNR, CSI	1	9 - 2 polyarthrite rhumatoïde - 1 syndrome de Raynaud - 2 toxicités de l'azathioprine - 1 myelodysplasie -1 syndrome lymphoproliferatif - 2 hépatotoxicités dont arsenic	1 (suivi médian : 54 mois) 1 reTH à 11 semaines 1 décès à 5 mois	13% -2 récidives histologiques (HNR) à 3,5 et 11 mois. - 1 seul avait des signes d'hypertension portale (gastropathie et varices)
Tateo et al. Liver Transpl. (23)	2008	3	HNR	2	VIH - 1 déficit en protéine S et une mutation du facteur II -1 déficit en protéine S	0 (à 4, 7 et 9 mois)	0
Sultanik et al. Transplantation (24)	2013	4	HNR	4	VIH	1 -1 décès à 9mois par thrombose de l'anastomose réno-portale et infection à CMV	50% 2 récidives histologiques : 1 HNR à un an et 1 VPO

Ataide et al. Transplant Proc. (19)	2013	6	SHP	0	Non disponible	9% à 1an 33% à 5 ans	Non disponible
Kawabata et al. Surg Case Rep (26)	2016	1	VPO	0	Syndrome de Turner	0	0
Hollande et al. Medicine (25)	2016	4	VPO	4	VIH	0 (Suivi médian 6,1 ans)	25% 1 récidive histologique à 2 ans
Meijer et al. United European Gastroenterol J (20)	2017	11	HNR	0	5 toxicités de l'azathioprine	3 (Suivi médian 4 ans)	9% - 1 récidive clinique et histologique à 14 ans
Hillaire et al. Liver Transpl. (21)	2017	10	CSI, VPO	0	Mucoviscidose	Non disponible	Non disponible
Azzu et al. Liver Transpl (22)	2018	4	-HNR -HNR et CSI -HNR	1	DICV	2 -1 décès post reTH à 3 ans de la 1e TH -1 décès à 3 ans de la TH (LAM)	75% -1 récidive clinique (varices) et histologique (HNR) à 18 mois. -2 récidives histologiques seules à 5 mois et à un an

Abréviations : MVPS, Maladie vasculaire porto-sinusoïdale ; HNR, Hyperplasie nodulaire régénérative ; CSI, cirrhose septale incomplète ; VPO, veinopathie portale oblitérante ; DICV, déficit immunitaire commun variable ; SHP, Sclérose hépato-portale