



HAL
open science

La charge virale TTV : un nouvel outil pronostique pour le suivi des patients cirrhotiques en attente de transplantation hépatique ?

Boris Rosenbaum

► To cite this version:

Boris Rosenbaum. La charge virale TTV : un nouvel outil pronostique pour le suivi des patients cirrhotiques en attente de transplantation hépatique ?. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03945351

HAL Id: dumas-03945351

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03945351>

Submitted on 18 Jan 2023

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

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'Etat 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

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2021

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 13/10/2021

Par

Boris ROSENBAUM

La charge virale TTV : un nouvel outil pronostique pour le suivi des patients cirrhotiques en attente de transplantation hépatique ?

Dirigée par Mme la Docteure Audrey Coilly

JURY

M. le Professeur Didier Samuel

Président

Mme la Docteure Audrey Coilly

Directrice

Mme la Professeure Anne-Marie Roque-Afonso

Membre du jury

Mme la Professeure Filomena Conti

Membre du jury

Remerciements

Au Professeur Didier Samuel, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Au Docteur Audrey Coilly, pour m'avoir confié ce sujet, pour ta patience et ton soutien au fil des péripéties du mémoire puis de la thèse, et pour tout ce que tu m'as appris pendant ces 6 mois au CHB.

Aux membres du jury :

Au Professeur Anne Marie Roque, merci d'avoir fait partie de ce projet depuis le début et de l'avoir accompagné jusqu'à aujourd'hui.

Au Professeur Filomena Conti, merci pour vos conseils dès la relecture du mémoire, et merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

À toutes les équipes de mes stages d'internat,

Au Professeur Gabriel Rahmi pour m'avoir donné l'opportunité de découvrir le monde de la recherche.

Au Professeur Christophe Cellier, pour me donner la chance de débiter mon clinicat dans son service.

À Marine et au Docteur Lina Mouna, à qui je dois mes charges virales, merci infiniment pour tout le travail réalisé.

À Léa pour l'aide apportée au cours de la thèse.

À Mehdi et Mathilde, mes premiers chefs, qui ont su se montrer patients. A Clémence, à qui je dois mon premier iléon, à toute l'équipe de gastro-entérologie de Montfermeil, pour m'avoir accompagné dans mes premiers pas d'interne dans l'atmosphère la plus bienveillante qui soit.

A toute l'équipe de radiologie de Paul Brousse, pour m'avoir accepté comme l'un des vôtres et m'avoir beaucoup appris pendant ce semestre.

À Damien le mentor qui m'a appris la pose des cathéters centraux, et encore bien d'autres choses essentielles.

À Lucia, pour son sourire éternel, pour les racines, pour les courses poursuite jusqu'à la maison de Solenn et pour tant d'autres moments.

À Alice et David, le duo de choc de l'HEGP.

À Edo, pour m'avoir soutenu dans mes premiers pas hésitants au CHB et avoir contribué finalement à en faire un semestre inoubliable.

À toute l'équipe du CHU Sud Réunion, en particulier à Muriel, Dior, Sandy, Benoit et Fanny pour ces 7 mois de rêve et pour m'avoir beaucoup aidé à m'autonomiser.

À toute l'équipe de gastro-entérologie de Saint Antoine, ce fut le meilleur endroit possible où terminer l'internat en beauté, c'était un plaisir de me lever chaque matin pour venir travailler avec vous.

À tous ceux avec qui j'ai partagé ces études, les plus anciens d'abord, Mario pour m'avoir accompagné depuis la 6^{ème} et m'avoir proposé de te rejoindre en médecine quand j'étais encore un peu égaré après le lycée, Iris, pour avoir été un éternel rayon de soleil depuis Je-Tu-Il en 2^{ème} année, Lucille, qui me fait rire depuis le lycée et que j'ai aussi suivie en médecine.

À Alex, mon quasi-cousin pour cette course inoubliable à travers Bayonne et tant d'autres choses depuis, au bon Philippe, présent depuis les urgences de l'HEGP jusqu'aux confins d'Etang Salé, Ferréol, co-externe en or et partenaire d'exams, Vincent pour tous ces bons moments de confs en nocturne à Cochin, Léa pour nos sous colles du samedi, Thibault le pongiste qui était là dès le début pour me donner tous ses cours de première année et surtout les fameuses fiches d'histologie.

À Kevin pour m'avoir fait rire tous les jours dans ce petit bureau de Montfermeil en collaboration avec Mathilde et ses polysomnographies, aux poussins Ondine, Alex, Juliette, Idriss, Amer et Théo, à Alix, qui aurait été une co-chef incroyable si elle n'avait pas choisi le retour aux sources, Arnaud avec qui nous avons partagé ce doux semestre de radiologie. A Mathilde et Ali que je vais retrouver avec joie à l'HEGP, à Ralph, Hussein, Chloé, Luc et Maxime.

À tous les amis de toujours de Clamart, et même un peu de Châtillon,

À ma famille,

À mon grand-père Julien, qui m'a montré ce que pouvait apporter un médecin, à ma grand-mère Eva pour sa force. A mon grand-père Denys et ma grand-mère Christiane.

À Hugo et Claire, les meilleurs frère et sœur dont on puisse rêver, à David, qui a modestement contribué à créer cette merveille de Jojo.

À ma mère, pour tout, pour ces années à avoir supporté mes passages furtifs à la cuisine entre deux chapitres.

À mon père, qui m'a montré la voie, et dont j'espère un jour approcher l'art du débouclage.

À Denis et Claudine.

Et enfin à Charlotte, qui fut ma co-interne préférée avant de devenir bien plus importante que ça.

Liste des abréviations

A1AT	Alpha 1 Anti-Trypsine	PCR	Polymerase Chain Reaction
ABM	Agence de la Biomédecine	PRR	Pattern Recognition Receptor
ACLF	Acute on Chronic Liver Failure	RVO	Rupture de Varices Œsophagiennes
ADN	Acide Désoxyribonucléique	SARM	Staphylocoque Aureus Résistant à la Méricilline
AFP	Alpha Foeto Protéine	SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue
ALAT	Alanine Aminotransférases	SRIS	Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
CHC	Carcinome Hépato-Cellulaire	TH	Transplantation Hépatique
CIT	Contre-Indication Temporaire	TIPS	Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt
CMV	Cytomégalovirus	TLR	Toll-Like Receptors
CPP	Comité de Protection des Personnes	TNF	Tumor Necrosis Factor
CRB	Centre de Ressources Biologiques	TP	Taux de Prothrombine
CRP	Protéine C Réactive	TTV	Torque Teno Virus
CV	Charge Virale	UI	Unité Internationale
EBV	Ebstein Barr Virus	VHB	Virus de l'Hépatite B
EER	Epuration Extra Rénale	VHC	Virus de l'Hépatite C
HTP	Hypertension Portale	VHE	Virus de l'Hépatite E
IgM, G	Immunoglobulines de type M, G	VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
INR	International Normalized Ratio		
IOT	Intubation Oro-Trachéale		
ISLA	Infection spontanée du liquide d'ascite		
MELD	Modal for end-stage liver disease		
Na	Natrémie		
NASH	Non Alcoholic Steato Hepatitis		
NK	Natural Killer		
NLR	Nod-Like Receptors		

Table des matières

Remerciements	2
Liste des abréviations	4
Table des matières	5
Introduction	7
1. Cirrhose et transplantation hépatique	7
1.1. Pronostic de la cirrhose décompensée.....	7
1.1.1. Etat des lieux en France.....	7
1.1.2. Outils pronostiques.....	9
1.2. La transplantation hépatique en France.....	12
1.2.1. Etat des lieux	12
1.2.2. Indications de TH.....	12
1.2.3. Accès à la transplantation.....	13
1.3. Prise en charge de la cirrhose en attente de la transplantation	15
1.3.1. Prise en charge des complications.....	15
2. Cirrhose et risque infectieux.....	16
2.1. Agents infectieux impliqués.....	16
2.1.1. Risque bactérien	16
2.1.2. Risque virologique.....	17
2.1.3. Risque fongique.....	18
2.2. Prise en charge.....	18
2.2.1. Traitements prophylactiques et curatifs.....	18
2.3. Prédiction du risque infectieux.....	19
2.3.1. Cirrhose et immunodépression.....	19
2.3.2. Outils courants.....	21
3. Les virus ubiquitaires : outils prédictifs du risque infectieux ?.....	22
3.1. Les virus ubiquitaires comme marqueurs d'immunosuppression	22
3.2. Le TTV : candidat potentiel	23
3.3. TTV en transplantation.....	24
3.4. TTV et cirrhose	25
Objectifs	27
1. Objectif principal.....	27
2. Objectifs secondaires.....	27

Matériel et méthodes	28
1. Plan de l'étude	28
2. Patients.....	28
3. Données générales recueillies.....	28
4. Recueil des données virologiques.....	32
5. Analyse statistique.....	32
Résultats	34
1. Indication de transplantation et population étudiée	34
2. Evènements sur liste et identification des facteurs de risque.....	38
3. Evènements infectieux.....	41
4. Survie globale, facteurs de risque de décès au cours de la période d'attente	44
5. Suivi post transplantation	47
6. Intérêt de l'étude de la charge virale TTV	49
6.1. Etude de validation méthodologique de la PCR TTV sur sérum.....	49
6.2. Intérêt de la charge virale TTV dans la prédiction du devenir des patients sur liste	50
Discussion	52
Conclusion	56
Références	57
Figures	64
Tableaux	65

Introduction

1. Cirrhose et transplantation hépatique

1.1. Pronostic de la cirrhose décompensée

1.1.1. Etat des lieux en France

La cirrhose, dernier stade évolutif des hépatopathies chroniques, touche environ 200 000 patients en France (Inserm, <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/cirrhose>), jusqu'à 500 000 selon les auteurs. On lui attribue 10 000 à 15 000 décès par an.

Dans une étude épidémiologique menée en 2015 parmi 42 services d'hépto-gastro-entérologie de centres hospitaliers non universitaires français, 15% des patients admis en hospitalisation conventionnelle étaient atteints de cirrhose. L'âge médian de ces patients était de 60 ans.

Les principales causes de cirrhose étaient l'alcool, le virus de l'hépatite C, la NASH (stéato hépatite non alcoolique), et le virus de l'hépatite B. Plus rarement étaient retrouvées l'hémochromatose, les cirrhoses auto-immunes et les cirrhoses biliaires secondaires. Au moins deux causes étaient associées chez 16% des patients, et l'alcool était le facteur principal ou un cofacteur chez 74% des patients (1).

Le pronostic est extrêmement variable d'un patient à l'autre, selon que la cause de la cirrhose est contrôlée ou non (notamment par le traitement d'une hépatite virale ou l'arrêt d'une intoxication éthylique), mais surtout selon que la cirrhose est dite compensée, c'est-à-dire encore indemne de ses complications spécifiques, ou décompensée. Le pronostic est globalement sombre pour toute cirrhose décompensée, mais là encore le pronostic varie en fonction du type de complication, d'une médiane de survie de 15 jours pour une complication telle que le syndrome hépto-rénal de type 1, jusqu'à 2 ans pour une ascite réfractaire (2).

Les complications de la cirrhose sont multiples et variées, reflétant les rôles nombreux du foie dans l'homéostasie de l'organisme, par ses fonctions de synthèse, d'épuration et de stockage, et son lien étroit avec les autres organes : risque d'hémorragie digestive par développement de varices œsophagiennes, présentes chez 30 à 60% des patients, selon que la cirrhose est compensée ou non, encéphalopathie hépatique, ascite (réfractaire chez 5 à 10% des patients) pouvant s'infecter, complications rénales avec le syndrome hépto-rénal, pulmonaires avec le syndrome hépto-pulmonaire et l'hypertension porto-pulmonaire, complications néoplasiques avec le carcinome hépto-cellulaire (CHC) et dans une bien moindre mesure le cholangiocarcinome.

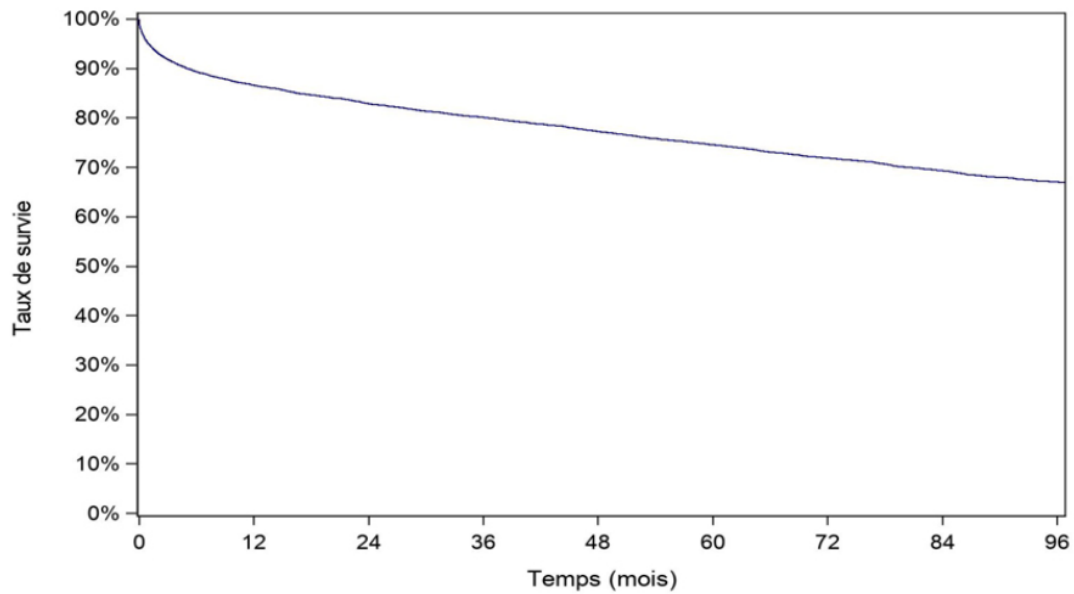
En parallèle de ces complications spécifiques, l'infection est une complication fréquente chez les patients cirrhotiques.

Depuis la première TH, réalisée à Denver en 1963, l'évolution des techniques chirurgicales, et les révolutions successives dans le domaine des immunosuppresseurs ont permis de bouleverser le pronostic des patients cirrhotiques, permettant des survies prolongées pour des patients dont souvent l'espérance de vie spontanée sans TH n'excédait pas quelques mois.

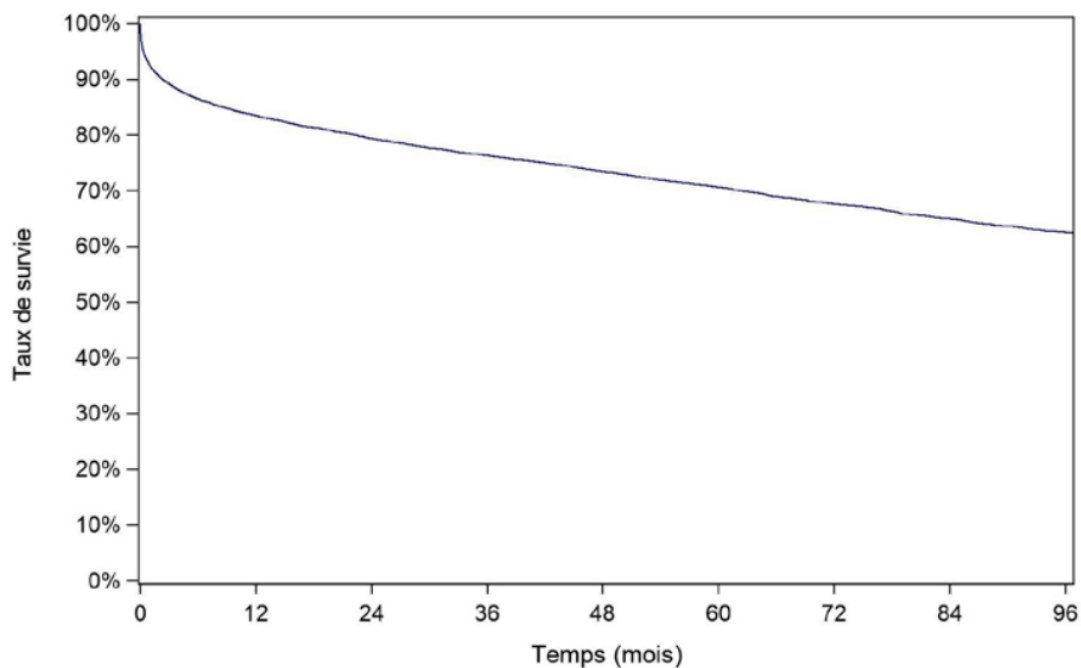
Sur des données recueillies entre 1993 et 2016, la TH permettait une survie de 73,6% à 5 ans et de 62,6% à 10 ans.

Figure 1 : résultats de la TH en France (2007 – 2017)

Survie globale du receveur après TH



Survie globale du greffon après TH



D'après données de l'ABM, extraites de la base CRISTAL, <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-hepatique>

La TH est donc actuellement la dernière et la meilleure option thérapeutique pour de nombreux patients : la question de son indication doit être posée pour tout patient cirrhotique dont le risque de décès prévisible apparaît élevé à court terme. Evaluer avec justesse le pronostic de ces patients est donc un point central de leur prise en charge.

1.1.2. Outils pronostiques

De nombreux outils pronostiques validés sont à la disposition du clinicien pour évaluer le risque attendu de mortalité pour chaque patient.

Le plus largement utilisé en pratique courante est le score Child-Pugh, dont la première version émerge en 1964, dans le but de mieux sélectionner les patients éligibles à une chirurgie de décompression portale par shunt porto-systémique (3).

Il comprend actuellement cinq variables : trois variables objectives, le taux d'albumine, de bilirubine totale et le taux de prothrombine (TP), et deux subjectives, la présence d'une ascite et d'une encéphalopathie hépatique.

Figure 2 : score de Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	I et II	III et IV
Ascite	Absente	Facile à contrôler	Constante
Bilirubine totale (µmol/l)	< 35	45 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
TP (%)	> 50	40 à 50	< 40

D'après Erlinger S, Benhamou JP. Cirrhose : aspects cliniques. In: Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodès J. Hépatologie clinique. 2ème édition, Flammarion Médecine-Sciences; 2002. p. 629- 41.

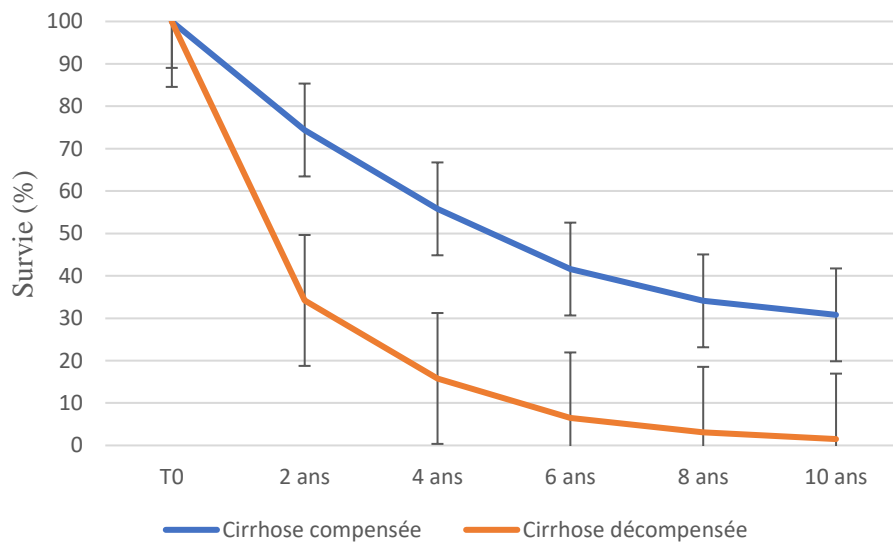
L'autre score largement utilisé dans le monde entier est à ce jour le score MELD (Model for End-stage Liver Disease), initialement développé pour évaluer la survie prévisible des patients après mise en place d'un shunt porto-cave intra-hépatique par voie jugulaire (TIPS, pour « transjugular intrahepatic porto-systemic shunt »), il comprend trois variables purement objectives : l'INR, la valeur de la créatininémie, et celle de la bilirubinémie totale. Il est un reflet du risque de mortalité à 3 mois, un score de MELD à 30 correspondant par exemple à une mortalité de 50% à 3 mois, 70% pour un score de MELD à 40 (4–6).

Une revue de la littérature parue en 2006, portant sur 117 études, soulignait la robustesse de ces deux outils dans l'évaluation du risque de décès chez le patient cirrhotique, en suggérant que le score de Child-

Pugh pouvait être utilisé dans les cirrhoses compensées ou non, alors que le score de MELD s'avérait plus performant dans le cas de cirrhoses décompensées, ceci étant notamment expliqué par l'importance des marqueurs reflétant la dysfonction circulatoire associée aux cirrhoses décompensées, au premier rang duquel la dysfonction rénale illustrée par le chiffre de créatinine sérique contenue dans le MELD.

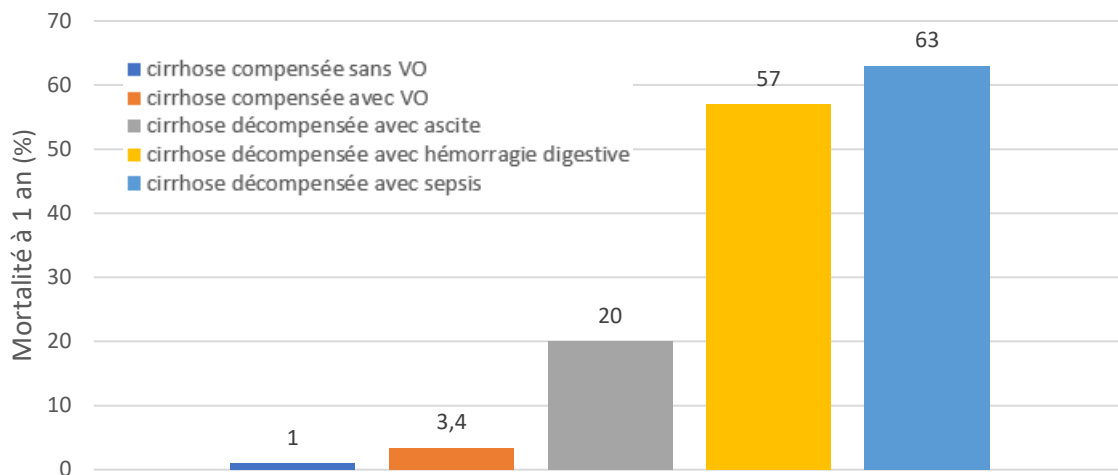
De façon attendue, le pronostic des cirrhoses compensées était très différent de celui des cirrhoses dites décompensées, ici définies par l'apparition d'une ascite, d'une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, d'une encéphalopathie hépatique, ou d'un ictère, avec une médiane de survie supérieure à 12 ans pour une cirrhose compensée dans certaines études, et proche de 2 ans pour une cirrhose décompensée (7).

Figure 3 : survie des patients en fonction du statut compensé ou non de la cirrhose



Adapté de D'Amico G et al. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. Journal of Hepatology. 2006..

Figure 4 : mortalité à 1 an en fonction du statut de la cirrhose



Adapté de Arvaniti V et al. Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. Gastroenterology. 2010 et D'Amico G et al. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. Journal of Hepatology. 2006.

Enfin, si les auteurs confirmaient l'importante valeur prédictive pour le risque de décès des scores MELD et Child-Pugh couramment utilisés, ils soulignaient également l'intérêt du développement de nouveaux marqueurs susceptibles de prévoir plutôt que le risque de décès celui de décompensation d'une cirrhose jusqu'ici compensée.

En parallèle de ces scores pronostiques a émergé le concept d'ACLF (Acute on Chronic Liver Failure), décrit pour la première fois en 1995, dans le but de mieux définir les situations de décompensation aiguë de cirrhose associées à une ou plusieurs défaillances d'organes et de les séparer des situations classiques de décompensation aiguë dite traditionnelle pour mieux en approcher le risque de mortalité.

C'est l'étude CANONIC, étude européenne multicentrique, qui a en 2011 établi les critères diagnostics permettant de distinguer les décompensations aiguës traditionnelles de cirrhose des 3 stades d'ACLF (**figure 5**). Avec cette nouvelle classification, il était établi que parmi 1040 malades hospitalisés avec un diagnostic auparavant unique qui aurait été celui de décompensation aiguë de cirrhose, 22,6% répondaient aux critères d'ACLF et 77,4% à ceux de décompensation aiguë traditionnelle. L'intérêt du concept d'ACLF apparaissait par les importantes différences de pronostic entre les patients ainsi distingués : la mortalité à 28 jours sans transplantation étant inférieure à 5% pour les patients avec décompensation aiguë traditionnelle, évaluée à 22% pour les ACLF de grade 1 et s'élevant à 80% pour les ACLF de grade 3 (8).

Figure 5 : critères diagnostics de l'ACLF

Grades d'ACLF	Définition	Mortalité à 28 jours (%)
Grade 1	Défaillance rénale isolée	
Ou :	Défaillance d'organe isolée (foie, coagulation, hémodynamique, poumon) associée à une dysfonction rénale définie par une créatininémie comprise entre 133 et 168 $\mu\text{mol/l}$ et/ou à une encéphalopathie hépatique de grade 1 ou 2	22
Ou :	Défaillance cérébrale associée à une dysfonction rénale telle que définie ci-dessus	
Grade 2	Deux défaillances d'organes	32
Grade 3	Trois défaillances d'organes ou plus	78,6

Adapté de Moreau R et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. Gastroenterology. 2013.

1.2. La transplantation hépatique en France

1.2.1. Etat des lieux

En 2017, 1374 transplantations hépatiques ont été réalisées en France.

Au 1^{er} janvier 2018, 1432 patients étaient encore en attente d'un greffon. Il existait alors 2,4 candidats à la TH pour 1 seul greffon selon les données de l'ABM : à l'image des autres transplantations d'organe solide, la TH demeure limitée par le nombre de greffons disponibles.

Depuis 2012, entre 5,4 et 7,1% des patients en attente décèdent chaque année sur liste de TH : en 2017, 176 patients étaient décédés sans pouvoir accéder à un greffon.

Parallèlement aux multiples stratégies développées ou en cours de développement pour augmenter le nombre de greffons disponibles (greffon Maastricht 3, donneur vivant, split, foie domino, machines de perfusion hépatique notamment) il apparaît donc nécessaire de diminuer le taux de décès sur liste d'attente par l'optimisation du suivi des patients.

1.2.2. Indications de TH

A l'échelle individuelle du clinicien, la TH doit être envisagée pour tout patient cirrhotique dont l'évolution sans greffe apparaît péjorative à court terme, évaluation approchée par l'existence d'une cirrhose décompensée ou plus objective via le calcul du score MELD.

De façon pratique, une encéphalopathie hépatique, une ascite réfractaire, une infection du liquide d'ascite, une hémorragie secondaire à l'hypertension portale, un syndrome hépato-pulmonaire, un

syndrome hépato-rénal ou un ictère doivent faire évoquer la TH, le calcul d'un score MELD supérieur à 15 confirmant cette indication suggérée par la clinique. Le score uniquement indicatif de 15 étant retenu sur la base d'études ayant montré qu'en dessous de ce seuil, la mortalité liée à la TH dépassait la mortalité liée à la maladie hépatique elle-même (9).

La TH doit également être envisagée si la cirrhose est responsable d'une altération profonde de la qualité de vie. C'est le cas par exemple des indications rares de transplantation pour prurit réfractaire au cours des maladies cholestatiques chroniques, ou bien plus fréquemment des situations d'ascite réfractaire ou d'encéphalopathie hépatique non associées à une insuffisance hépatique marquée, et donc non désignées comme des indications évidentes de greffe par le seul score MELD.

Parallèlement à ces indications, le CHC est devenu depuis 2014 la principale indication de transplantation, en concernant alors 32% des nouveaux patients inscrits.

Enfin, une autre indication de TH concerne les hépatites fulminantes, pour lesquelles l'indication est portée selon des critères spécifiques comme ceux du King's College Hospital (10) ou de Clichy Villejuif (11).

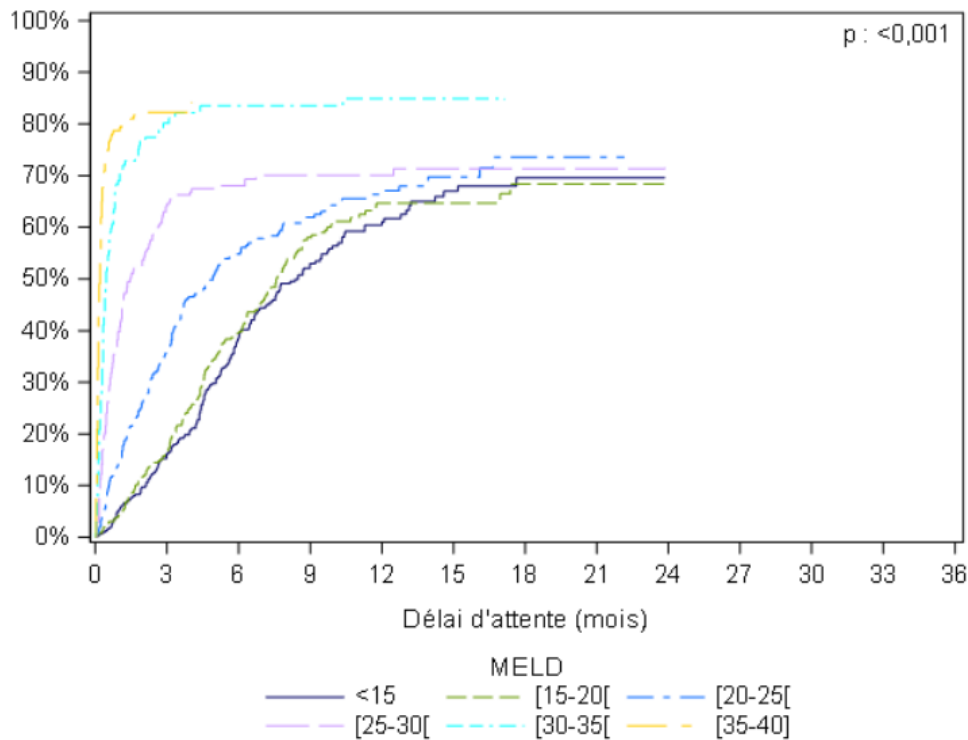
1.2.3. Accès à la transplantation

En France, l'attribution des greffons hépatiques est fondée sur un score dénommé « score Foie », score composite dépendant principalement du score MELD.

Ce score a pour objectif de diminuer le risque de décès sur liste d'attente de TH, tout en préservant les résultats de la transplantation. Il a aussi pour effet de diminuer le risque de réaliser des TH dites prématurées.

La mise en place du score MELD en 2007 dans l'algorithme d'accès à la transplantation a effectivement permis une réduction de la mortalité sur liste d'attente, la priorité étant désormais donnée aux patients les plus graves et non plus reliée comme auparavant au temps d'attente sur liste. Les courbes en **figure 6** présentent les variations du délai d'attente sur liste de transplantation en fonction du score MELD (12).

Figure 6 : délai d'accès à la TH en fonction du score MELD



D'après données de l'ABM, <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-hepatique>

Le score Foie, outre le MELD, prend en compte la distance entre les sites de prélèvement du greffon et du receveur.

Dans le cas d'une indication pour un CHC de taille supérieure à 2 cm, le score Foie prendra également en compte la durée d'attente du patient sur liste, la notion de récurrence, le score Alpha-fœtoprotéine (AFP) (13) ainsi que la possibilité ou non de traitement d'attente de la tumeur, afin d'assurer un accès à la transplantation à ces patients au pronostic péjoratif, mais desservis par un score MELD peu élevé.

Enfin, comme vu précédemment, certains patients avec des cirrhoses isolées sans carcinome hépatocellulaire peuvent ne pas avoir un score MELD en rapport avec leur pronostic péjoratif à court ou moyen terme ou avec l'altération majeure de leur qualité de vie. Ces patients sont donc désavantagés par le score Foie. Pour eux, une demande de priorisation peut être faite auprès de l'ABM pour obtenir des points supplémentaires à J0, 3 mois, 6 mois ou 9 mois : ces demandes sont alors examinées par deux experts chargés de les valider ou non.

La **figure 7** résume les situations d'exception au score MELD les plus fréquentes. Des demandes de priorisation peuvent également être soumises au cas par cas pour d'autres situations exceptionnelles.

Figure 7 : indications validées pour demande de composante expert

Ascite réfractaire ou hydrothorax
Encéphalopathie hépatique chronique
Hémorragies digestives récidivantes
Syndrome hépato-pulmonaire
Hypertension porto-pulmonaire
Prurit réfractaire
Angiocholites récidivantes

1.3. Prise en charge de la cirrhose en attente de la transplantation

1.3.1. Prise en charge des complications

Le patient cirrhotique en attente de transplantation doit bien sûr être suivi de façon rapprochée, les problématiques étant différentes en fonction du délai prévisible avant la transplantation.

Les patients avec les scores MELD les plus élevés peuvent prétendre à une transplantation dans des délais très courts, de quelques jours à quelques semaines, et sont souvent pris en charge en unité de soins intensifs ou en réanimation, où l'enjeu dans l'attente de la transplantation est la prise en charge des défaillances d'organes et le traitement d'éventuels sepsis à même de constituer des contre-indications transitoires à la greffe.

Pour les scores MELD intermédiaires, avec un seuil que l'on peut fixer inférieur à 25, le délai d'attente peut excéder un an. Pour ces patients, le risque de décès par complication spécifique de la cirrhose ou complication infectieuse principalement justifie une surveillance rapprochée pendant cette période d'attente parfois prolongée. Ce suivi peut être réalisé dans le centre de transplantation mais également dans le centre d'origine du patient. Il n'est pas différent du suivi habituel des patients cirrhotiques, avec un suivi échographique régulier pour le dépistage du CHC. Il doit cependant particulièrement s'attacher au suivi nutritionnel, notamment chez les groupes les plus à risque que sont les patients avec ascite réfractaire, pour lesquels le TIPS doit être discuté en cas de dégradation rapide du statut nutritionnel.

Selon les règles actuelles de l'ABM, le score MELD doit être actualisé tous les trois mois.

Le maintien d'un suivi addictologique pour les patients qui le nécessitent, le traitement par anti viraux d'action directe d'une cirrhose associée à une hépatite C lorsqu'il est possible (14,15), l'incitation à de l'exercice physique sont également des éléments importants (16,17).

2. Cirrhose et risque infectieux

2.1. Agents infectieux impliqués

2.1.1. Risque bactérien

Au stade de cirrhose décompensée, les infections bactériennes représentent une des principales causes de décès des patients.

La littérature estime entre 25 et 35 %, la prévalence des infections bactériennes chez les patients cirrhotiques hospitalisés. Dans l'étude RESIST, ayant inclus 1093 patients dans 42 centres français en 2016, elle était de 36 %, plus élevée dans les centres universitaires que dans les hôpitaux généraux (46 % vs 29 %) (18).

À travers une large revue de la littérature (178 études publiées entre 1978 et 2009 ; 11 987 patients), Arvaniti *et al.* (19) ont montré que la survenue d'une infection bactérienne multipliait par 4 la mortalité des patients cirrhotiques. Elle était de 30 % à 1 mois, de 44 % à 3 mois, et de 63 % à 1 an.

L'infection bactérienne est un facteur déclenchant reconnu d'ACLF, syndrome lui-même à l'origine d'une élévation significative du risque infectieux.

Dans une étude de Fernandez *et al.* (20) parue dans Gut en 2018, sur 407 patients hospitalisés avec ACLF, 152 (32%) présentaient une infection bactérienne au diagnostic d'ACLF. Parmi les 255 patients non infectés au diagnostic, 117 (46%) avaient développé une infection bactérienne au cours d'un suivi de 4 semaines. La survie à 90 jours était significativement diminuée chez les patients avec ACLF et infection bactérienne (49%) par rapport aux patients avec ACLF sans infection (72,5%).

Une autre étude parue en 2011 avait montré un taux d'infection bactérienne de 32% à 34% chez des patients admis à l'hôpital avec une cirrhose, qui augmentait jusqu'à 45% chez les patients admis pour hémorragie digestive. Les infections les plus fréquentes étaient les infections spontanées du liquide d'ascite (ISLA) (25%), les infections urinaires (20%) et les pneumopathies infectieuses (15%) (21).

Les entérobactéries et les streptocoques non-entérocoques étaient en cause dans la majorité des ISLA.

De même qu'elles progressent dans la population générale, les patients cirrhotiques sont de plus en plus concernés par les infections à germes multi-résistants, telles que les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi, les bacilles à gram négatif non fermentant tels que *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* ou *Acinetobacter baumannii*, les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), et les entérocoques résistants à la vancomycine, avec des prévalences variables d'un pays à l'autre.

Dans une étude espagnole de 2012 parue dans *Hepatology*, les infections par ces bactéries multi-résistantes étaient responsables d'un plus grand nombre de chocs septiques chez les patients ayant une cirrhose (26% contre 10% pour des bactéries communes) et d'un plus important taux de mortalité hospitalière (25% contre 12%) (22–24).

La problématique du risque bactérien est donc centrale dans la prise en charge des patients ayant une cirrhose grave en attente de TH (25).

2.1.2. Risque virologique

Le risque infectieux chez les patients cirrhotiques est également un risque virologique, avec en premier lieu le virus de l'hépatite B, dont la réactivation est un facteur reconnu de décompensation de cirrhose.

Son rôle comme facteur déclenchant d'ACLF est reconnu, avec cependant d'importantes disparités en fonction de la zone géographique. Dans l'étude chinoise de Shi *et al.* (26) qui s'intéressait à 405 patients avec ACLF, une réactivation virale B était identifiée comme facteur déclenchant de l'ACLF chez 145 patients (35,8%) alors qu'elle n'apparaissait pas comme un facteur déclenchant d'ACLF dans l'étude européenne CANONIC déjà citée.

Les patients ayant une cirrhose sont également plus concernés que la population générale par d'autres infections virales, avec des liens parfois encore mal élucidés.

Une étude parue en 2019 révélait une prévalence anormalement élevée de séropositivité pour l'hépatite E (positivité des IgG anti-VHE) de 25% chez 140 patients suivis pour cirrhose associée à la consommation d'alcool contre 4% dans un groupe contrôle (27).

Des taux plus élevés d'infection EBV ont aussi été retrouvés chez des patients cirrhotiques dans l'étude de Hu *et al* (28). Les patients infectés par l'EBV avaient des taux d'albumine significativement plus bas et des scores de Child-Pugh plus élevés.

Plusieurs études ont étudié l'impact des infections respiratoires saisonnières sur les patients ayant une cirrhose, notamment pour déterminer le rôle de possible élément déclenchant d'ACLF des virus grippaux.

Dans une série allemande, 11 patients cirrhotiques admis à l'hôpital d'Essen en mars 2018 étaient comparés à 34 patients porteurs de comorbidités non hépatiques, tous étaient testés positifs pour un virus influenzae. Les patients avec cirrhose présentaient un nombre significativement plus élevé de défaillances d'organes. Cinq des 11 patients ayant une cirrhose (45%) avaient développé une ACLF durant l'infection grippale. Le risque de surinfection bactérienne était également plus élevé chez les patients avec cirrhose (82% vs 24%, $p=0.001$) (29).

Concernant l'infection à CMV, elle a également été suspectée d'être un facteur potentiel déclenchant de décompensation de cirrhose ou d'ACLF (30).

Une étude préliminaire française en 2019 semblait identifier la séropositivité CMV chez les patients ayant une cirrhose comme un marqueur de risque de décès par CHC (74% de décès à 3 ans dans le groupe séropositif pour le CMV contre 52% dans le groupe CMV négatif, $p=0.029$) ou par complications de la cirrhose (31).

2.1.3. Risque fongique

Les infections d'origine fongique demeurent des événements rares chez les patients cirrhotiques, ils correspondent principalement aux infections par levures, au premier rang desquelles on trouve le *Candida*, principalement responsable d'infection du liquide d'ascite, mais il existe également quelques cas décrits d'aspergillose invasive.

Dans l'étude déjà mentionnée de Fernandez *et al.*, les infections fongiques étaient bien moins fréquentes que les infections bactériennes, elles concernaient 9 patients avec ACLF (2%) et survenaient majoritairement après le diagnostic d'ACLF (78%). Le pronostic était sombre avec 71% de mortalité à 3 mois (20).

2.2. Prise en charge

2.2.1. Traitements prophylactiques et curatifs

Pour maîtriser ce risque infectieux, déterminant dans la mortalité des patients cirrhotiques, des prises en charges spécifiques prophylactiques existent.

Pour lutter contre l'ISLA, au premier rang des sites d'infection chez les patients cirrhotiques dans la littérature, il est apparu logique d'utiliser des antibiotiques en mesure de diminuer la charge bactérienne intra intestinale, pour diminuer le risque de translocation des entérobactéries gram négatifs tout en essayant de préserver au maximum la flore digestive anaérobie et de limiter le risque d'émergence de bactéries multi résistantes.

Pour ces raisons est recommandée la norfloxacine, quinolone faiblement absorbée par voie orale, dans des situations désormais strictes : les situations d'hémorragie digestive (uniquement pour les patients avec des fonctions hépatiques préservées, pour les autres les recommandations privilégient désormais l'utilisation de la ceftriaxone), en prophylaxie primaire pour les patients avec une cirrhose avancée (correspondant à un score de Child-Pugh au moins égal à B9 ou aux patients avec dysfonction rénale) et un taux de protides dans l'ascite inférieur à 15 g, ou en prophylaxie secondaire de l'ISLA.

En parallèle de cette antibioprofylaxie et du fait du risque bactérien et viral déjà abordé, est recommandée chez tout patient ayant une cirrhose une stratégie de vaccination large, en proposant les vaccinations anti grippales, hépatites A et B, tétanos, poliomyélite, anti pneumococcique et varicelle (32).

En cas de suspicion d'infection bactérienne chez un patient cirrhotique, un traitement antibiotique doit être débuté le plus souvent sans attendre la documentation bactériologique en fonction du site suspecté de l'infection, de sa sévérité, du caractère associé aux soins ou non, et des données épidémiologiques d'antibiorésistance du lieu de prise en charge.

2.3. Prédiction du risque infectieux

2.3.1. Cirrhose et immunodépression

La vulnérabilité des patients cirrhotiques aux événements infectieux s'explique par une immunodépression multifactorielle, dont l'ensemble des mécanismes reste imparfaitement élucidé.

Le déficit immunitaire du patient cirrhotique est d'abord quantitatif, avec une réduction globale du nombre de cellules immunitaires circulantes : c'est le cas des polynucléaires neutrophiles, des lymphocytes T et des lymphocytes B mémoire (33).

La réponse proliférative des lymphocytes B et T à leurs voies activatrices habituelles est diminuée au cours de la cirrhose (34).

La dysfonction des mécanismes de l'immunité innée semble centrale dans l'immunodépression qui résulte de la cirrhose (35,36). Dès 1986, un déficit de la phagocytose par les polynucléaires neutrophiles chez des patients suivis pour cirrhose éthylique a été mis en évidence, ainsi qu'un déficit de la dégranulation, avec une moindre efficacité de la bactéricidie sur des bactéries spécifiquement étudiées telles que *Staphylococcus aureus* ou *Escherichia coli* (37).

Dans une étude de Hassner *et al.* (38) des monocytes exposés au sérum de patients cirrhotiques démontraient une moindre cytotoxicité vis-à-vis d'agents fongiques comme le *Candida albicans* ou le *Candida tropicalis*, suggérant la présence de facteurs inhibant dans le sang circulant des patients.

De nombreux autres mécanismes participent à cette altération de l'immunité innée, comme le défaut de l'activité cytotoxique des cellules NK (39) ou la diminution de synthèse hépatique du complément et de certains récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) du fait de l'insuffisance hépatocellulaire.

Au-delà de l'atteinte directe du système immunitaire, d'autres mécanismes participent à l'augmentation du risque infectieux chez les patients ayant une cirrhose.

La translocation bactérienne joue un rôle important dans le risque bactérien du patient cirrhotique.

Wiestt *et al.* ont montré dans les stades de fibrose débutante une augmentation du taux et de la fréquence de translocation de produits bactériens, responsable d'une stimulation antigénique chronique et d'un état pro-inflammatoire, et une augmentation de la translocation d'espèces bactériennes viables dans les cirrhoses décompensées (40).

Il a été démontré qu'une dysfonction de la barrière intestinale participait à l'augmentation de la perméabilité intestinale et donc à la translocation bactérienne. Ceci a été expliqué par des altérations des protéines constituant les jonctions serrées entre les cellules épithéliales, dont l'un des rôles physiologiques est la limitation de la perméabilité paracellulaire (41). En plus de la majoration de la perméabilité intestinale, le système de phagocytose hépatique représenté en grande partie par les cellules du Kupffer est partiellement contourné au cours de la cirrhose du fait du développement de shunts porto-systémiques secondaire à l'hypertension portale.

L'altération du microbiote intestinal chez les patients cirrhotiques semble également jouer un rôle dans la survenue d'infections bactériennes, et principalement dans la survenue des ISLA. Cette altération chez les patients cirrhotiques est à la fois quantitative, avec des fréquentes situations de pullulation bactérienne du grêle, et qualitative, avec mise en évidence de dysbiose chez ces patients (42). Les mécanismes de la pullulation bactérienne sont également multiples, attribués à un défaut de sécrétion acide, à la diminution du péristaltisme intestinal et à des modifications de la composition de la bile. Une entéropathie d'hypertension portale semble également impliquée dans ce phénomène. Les patients avec des pullulations bactériennes du grêle sont plus à risque d'ISLA. Ceci explique l'intérêt de la prescription d'antibiothérapie prophylactique comme les quinolones ou la ceftriaxone dans certaines situations (43).

D'autres mécanismes comme des dysrégulations de la synthèse du TNF alpha au cours de la cirrhose perturbent le fonctionnement des jonctions serrées mais également de la transcytose en augmentant également la perméabilité transcellulaire, c'est notamment la voie privilégiée pour le passage des bactéries, même si l'ensemble des mécanismes aboutissant à la translocation d'espèces bactériennes viables reste incomplètement établi.

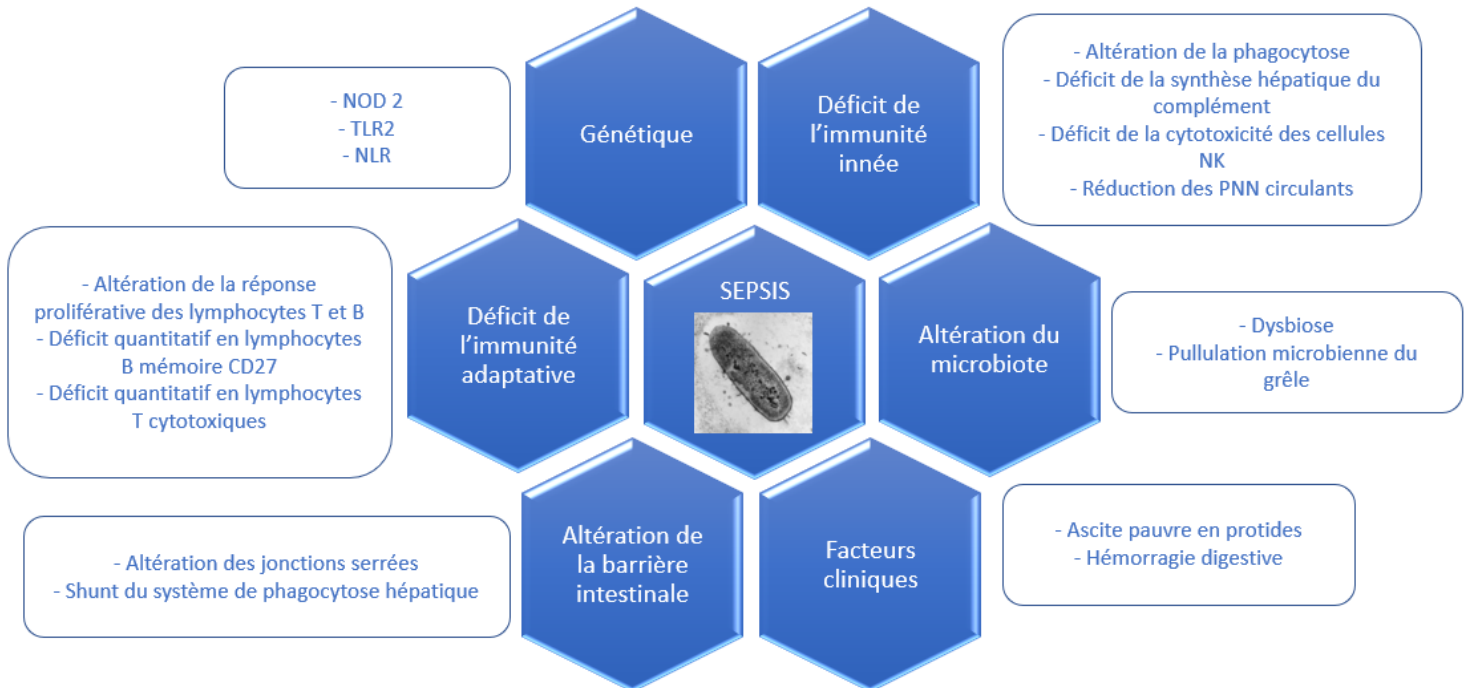
Il existe également des facteurs génétiques de prédisposition aux infections : il a été démontré que la présence de certains variants de Nod-like receptors (NLR) augmentait le risque d'ISLA et de décès. Les NLR sont des récepteurs cytoplasmiques participant à l'immunité innée via la reconnaissance en intracellulaire de divers composants bactériens, et le déclenchement de cascades de signaux pro-inflammatoires, conduisant notamment à la synthèse du NF- kappaB.

Une étude menée dans l'université de Birmingham a montré une association statistique entre des ISLA avec documentation bactériologique et la présence de variants de NOD 2 (44).

De façon similaire, il a été montré que les porteurs de certains variants de TLR2, protéine membranaire reconnaissant des motifs moléculaires pathogènes, étaient également plus à risque d'ISLA, et plus particulièrement d'infections à Gram positifs, émergents parmi les germes en cause dans les ISLA. Dans la même étude, en analyse multivariée, la présence concomitante chez des patients des variants de NOD et de TLR2 à risque était indicateur d'un risque nettement majoré d'ISLA, avec un odd ratio à 11 (45).

Le schéma en **figure 8** résume les différents mécanismes connus à ce jour responsables de l'augmentation du risque infectieux, et notamment du risque bactérien, chez les patients cirrhotiques.

Figure 8 : mécanismes impliqués dans la susceptibilité aux infections chez le cirrhotique



Adapté de la littérature : Tritto et al (33), Doi et al (34), Fierer et al (35), Williams et al (37), Rajkovic et al (33) (37), Hassner et al (38), Tian et al (39), Wiest et al (44), Assimakopoulos et al (41), Chang (43), Bruns et al (44), Nischalke et al (45).

2.3.2. Outils courants

Il existe des outils couramment utilisés pour estimer le risque infectieux à l'échelle individuelle chez les patients ayant une cirrhose.

Les scores Child-Pugh et MELD, en estimant la gravité globale du patient, sont également des indicateurs du risque infectieux, les patients les plus graves étant les plus à risque.

Plus spécifiquement, le taux de protéides dans l'ascite est un marqueur de risque bien connu d'ISLA. Dès 1992, une équipe espagnole avait mis en évidence une très nette variation du risque de survenue d'une première ISLA selon que le taux de protéides dans l'ascite était supérieur ou inférieur à 10 g/l : en analyse multivariée le taux d'ISLA après 3 ans de suivi était de 24% chez les patients avec un taux de protéides inférieur à 10 g/l, contre 4% si le taux était supérieur (46). Ceci a été expliqué par le lien entre le taux de protéides dans l'ascite et son activité opsonisante, ainsi que son association avec le taux d'immunoglobulines et de complément dans l'ascite.

Ce sont ces données et celles d'études ultérieures qui ont amené à recommander l'administration d'une antibioprophylaxie par quinolones chez les patients avec des cirrhoses graves et des taux de protides faibles dans l'ascite, comme vu plus haut.

Suspecter le sepsis chez un patient cirrhotique peut être rendu plus difficile par le manque de sensibilité et de spécificité des outils courants : le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) selon ses critères établis n'est retrouvé par exemple que chez 57 à 70% des patients cirrhotiques infectés en fonction des études, cette moindre sensibilité pouvant être expliquée par une diminution artificielle de la fréquence cardiaque chez des patients fréquemment sous beta bloquant ou une numération leucocytaire abaissée par l'hypersplénisme. A l'inverse, on retrouve des critères de SRIS chez 30% des patients ayant une cirrhose décompensée en l'absence d'infection bactérienne (47).

Du fait du risque majeur que constitue le risque infectieux chez les patients cirrhotiques, et du caractère imparfait des outils disponibles, de nouveaux marqueurs de prédisposition aux infections pourraient donc permettre d'optimiser la prise en charge des patients en attente de transplantation, de personnaliser davantage les modalités de suivi à chaque patient et ainsi de limiter autant que possible le risque de décès ou de sortie de liste.

L'EASL en 2013 positionnait déjà le développement de nouveaux biomarqueurs prédictifs du risque infectieux comme l'un des enjeux majeurs pour la prise en charge des patients cirrhotiques.

3. Les virus ubiquitaires : outils prédictifs du risque infectieux ?

3.1. Les virus ubiquitaires comme marqueurs d'immunosuppression

Il est encore aujourd'hui difficile de mesurer de façon fiable l'efficacité d'un système immunitaire.

Certains chercheurs ont émis l'hypothèse que l'évolution des composants viraux du microbiome pouvait être liée plus ou moins étroitement à l'état du système immunitaire, et ainsi constituer théoriquement un reflet de son fonctionnement. Pour cela ont été étudié les patients transplantés d'organes, modèle pertinent d'observation des modifications potentielles du microbiome viral au sein d'un organisme soumis à des traitements immunosuppresseurs.

Dans un article paru dans la revue *Cells* en 2013, il avait été montré chez 96 patients transplantés d'organes que le traitement immunosuppresseur affectait fortement la structure du virome. La charge virale totale du microbiome augmentait avec l'immunosuppression, qui n'affectait que très peu la composition du microbiote bactérien. L'association était étroite entre le virome humain, l'état du

système immunitaire, et les traitements pharmacologiques, plaçant ainsi l'étude du virome humain comme un potentiel outil d'appréciation de l'état fonctionnel du système immunitaire (48).

Par la suite, plusieurs études ont tenté d'évaluer si certains virus ubiquitaires pourraient être utilisés comme des biomarqueurs d'immunosuppression.

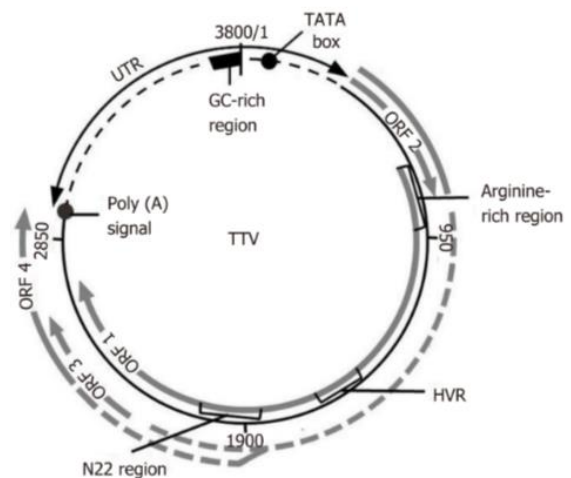
C'est le cas de l'EBV, avec notamment une étude néerlandaise en 2007 qui cherchait à déterminer chez 75 patients transplantés pulmonaires, si le suivi de la charge virale EBV pouvait être utilisée pour guider l'adaptation du traitement immunosuppresseur, en réduisant l'immunosuppression en cas de réactivation EBV. Cette méthode n'avait pas conduit à davantage de situation de rejet, et semblait entraîner une réduction du risque de complication de l'immunosuppression à type de syndrome lymphoprolifératif post transplantation (49,50).

3.2. Le TTV : candidat potentiel

Le TTV, depuis sa découverte en 1997 au Japon dans le sang d'un patient atteint d'une hépatite aiguë post transfusionnelle (51), a fait l'objet de très nombreuses études.

C'est un virus à ADN simple brin circulaire non enveloppé du genre Circovirus, qui appartient à la famille des Anellovirus.

Figure 9 : structure du Torque Teno Virus



D'après Reshetnyak Vi et al. Torque teno virus in liver diseases: On the way towards unity of view. World J Gastroenterol. 2020.

Il a été nommé initialement TT virus selon les initiales de ce premier patient, puis en 2009 a acquis un nom correspondant à ces initiales, celui de torque teno, dérivant des termes latins « torque » pour collier, et « teno » pour fin, en référence à sa structure génétique. Les initiales TTV acquérant également à cette occasion la signification de « transfusion transmitted virus », selon son mode de transmission alors considéré le plus commun.

Il représente un groupe de virus hétérogènes sur le plan génétique, avec 5 géotypes différents et de nombreux sous types (52).

Initialement suspecté d'hépatotropisme et d'une potentielle hépatotoxicité, notamment par la fréquence à laquelle le virus était retrouvé sur des prélèvements sanguins et sur des biopsies hépatiques de patients cirrhotiques avant TH (53), il est désormais considéré comme un virus commensal : l'une de ses propriétés reconnues est sa capacité de se répliquer de manière très prolongée dans le temps sans être à l'origine de manifestations cliniques.

Le TTV peut être retrouvé dans tous les types de cellules de l'organisme, à l'exception des globules rouges et des plaquettes. Il est présent dans la quasi-totalité des liquides biologiques : sang, urines, selles, salive, bile, sécrétions nasales, vaginales, sperme. Il est un constituant majeur du virome humain (52).

Il est détecté par PCR quantitative ou qualitative. Il existe également des tests sérologiques à distance du début de la rencontre avec le virus, avec des IgM anti TTV retrouvés 10 à 21 semaines après le premier contact, et des IgG retrouvés à partir de 16 semaines après le contact.

Le TTV est un virus ubiquitaire. Sa prévalence varie en fonction des zones géographiques, elle atteint 95% dans certaines régions du monde (51,52). Certains auteurs comme Vasilyev (54) suggèrent même que sa réelle prévalence devrait approcher 100% avec l'amélioration des méthodes de détection.

Les lymphocytes T semblent constituer son site principal de réplication (55).

Il est également démontré que son niveau de réplication augmente avec l'âge (56). Ses modes de transmission sont multiples : transmission par voie inhalée, féco-orale, sexuelle, transfusionnelle ou materno-fœtale (57).

3.3. TTV en transplantation

La charge virale (CV) TTV est globalement faible chez l'immunocompétent, même s'il existe une variabilité inter individuelle. Il a été démontré qu'elle est significativement plus élevée chez les patients immunodéprimés (plus précisément chez les patients sous immunosuppresseurs ou les sujets séropositifs pour le VIH).

A partir de cette constatation, plusieurs études ont suggéré que sa virémie serait inversement proportionnelle au degré d'immunosuppression de l'hôte (58).

En 2010, Focosi *et al.* (59) ont étudié le TTV comme nouvel outil pour mettre en évidence le degré d'immunodépression des patients après une allogreffe de moelle : l'élévation du niveau de virémie du TTV apparaissait comme un marqueur capable de refléter le niveau d'immunodépression des patients : les auteurs postulaient que le suivi de la CV TTV pourrait participer à guider la détermination du moment idéal de reprise de la chimiothérapie en post allogreffe pour limiter le risque d'une immunosuppression excessive.

En 2014, Béland *et al.* (60) ont illustré que la CV TTV était étroitement liée au statut immunitaire du patient en montrant que le niveau de virémie était significativement plus élevé chez une population pédiatrique d'enfants transplantés hépatiques sous immunosuppresseurs par rapport aux enfants non transplantés. La CV diminuait progressivement à distance de la transplantation.

Dans une autre étude ayant inclus 46 patients transplantés hépatiques pour une cirrhose virale B ou C, le niveau de virémie TTV était corrélé au protocole d'immunosuppression employé : la CV était la plus élevée dans le groupe avec l'immunosuppression la plus forte (61).

Les résultats étaient similaires dans des études s'intéressant à d'autres transplantations d'organe : la virémie TTV était également plus fréquente chez des patients transplantés rénaux dans l'étude de Abraham *et al* (62).

En transplantation pulmonaire, dans une étude prospective monocentrique portant sur 143 patients transplantés, une CV élevée du TTV en post transplantation était associée à une élévation du risque d'infection avec un hazard ratio à 5,05. A l'inverse, une CV faible était significativement associée au risque de rejet aigu cellulaire. Une association faible mais significative entre les taux résiduels de tacrolimus et la CV TTV était également retrouvée (63).

Le **tableau 1** présente un panel d'études s'étant intéressées au TTV dans le domaine de la transplantation.

La virémie TTV pourrait donc être un marqueur d'immunosuppression, qui n'a jamais été évalué dans des situations de cirrhose décompensée.

Ainsi, mettre en évidence une corrélation entre la réplication virale TTV et le risque de développer une complication grave, en particulier infectieuse, pour les patients en attente de TH pourrait positionner le TTV comme un possible marqueur d'immunosuppression du patient cirrhotique.

3.4. TTV et cirrhose

Avant que la preuve de son innocuité ne soit établie, le TTV avait été étudié chez les patients ayant une hépatopathie chronique. L'hypothèse avait été émise notamment que la réplication du TTV à des niveaux élevés dans le foie puisse être un facteur de risque d'évolution vers la fibrose chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC (64) : il est en fait possible que des charges virales TTV élevées n'aient été que la conséquence d'une vulnérabilité particulière de ces patients. Également, Charlton *et al* (65) avaient montré, avant l'amélioration des méthodes de détection du TTV, que la prévalence de l'infection par le TTV était augmentée chez les patients cirrhotiques. Là encore, avec les connaissances actuelles, il est licite de penser que ce résultat ne reflétait pas la pathogénicité du virus mais bien le statut immunitaire de l'hôte, amoindri par la maladie hépatique.

Tableau 1 : panel d'études parues sur le TTV en transplantation

	Etudes	Conclusion
<i>Abraham et al, 2003. J Clin Virol.</i>	GB virus C/hepatitis G virus and TT virus infections among high-risk renal transplant recipients in India.	La CV TTV est plus fréquemment positive chez des patients transplantés rénaux.
<i>Maggi et al, 2009. Curr Top Microbiol Immunol.</i>	Immunobiology of the Torque teno viruses and other anelloviruses.	La CV TTV est plus élevée sous immunosuppresseurs ou si séropositivité VIH.
<i>Focosi et al, 2010. J Clin Virol.</i>	Torque tenovirus viremia kinetics after autologous stem cell transplantation are predictable and may serve as a surrogate marker of functional immune reconstitution.	La CV TTV est le reflet de l'immunosuppression résiduelle après allogreffe de moelle.
<i>Beland et al, 2014. J Infect Dis</i>	Torque Teno virus in children who underwent orthotopic liver transplantation: new insights about a common pathogen.	La CV TTV est plus élevée chez des enfants transplantés hépatiques par rapport aux enfants non transplantés. Elle décroît à distance de la transplantation.
<i>Focosi et al, 2014. J Infect Dis</i>	Torque Teno virus viremia correlates with intensity of maintenance immunosuppression in adult orthotopic liver transplant.	La CV TTV est plus élevée dans une population de transplantés hépatiques dans le groupe le plus immunosupprimé comparativement à un groupe moins fortement traité.
<i>Gorzer et al, 2015. PloS ONE</i>	Pre-transplant plasma Torque Teno virus load and increase dynamics after lung transplantation.	Le suivi de la CV TTV pourrait illustrer l'état d'immunodépression des patients après transplantation pulmonaire.
<i>Jaksch et al, 2018. J Infect Dis</i>	Torque Teno Virus as a Novel Biomarker Targeting the Efficacy of Immunosuppression After Lung Transplantation.	Elévation du risque infectieux chez des patients transplantés pulmonaires avec CV TTV élevée.
<i>Strassl et al, 2018. J Infect Dis</i>	Quantification of Torque Teno Virus Viremia as a Prospective Biomarker for Infectious Disease in Kidney Allograft Recipients.	La CV TTV est prédictive du risque infectieux après transplantation rénale et pourrait participer à guider l'adaptation de l'immunosuppression.
<i>Maggi et al, 2018. Sci Rep</i>	Early Post-Transplant Torquetenovirus Viremia Predicts Cytomegalovirus Reactivations In Solid Organ Transplant Recipients.	Une élévation précoce de la CV TTV en post transplantation hépatique ou rénale est prédictive du risque de réactivation du CMV.
<i>Frye et al, 2019. Transplantation.</i>	Kinetics of Torque Teno Virus-DNA Plasma Load Predict Rejection in Lung Transplant Recipients.	Une CV TTV élevée reflète une immunosuppression intense chez les patients transplantés pulmonaires. Une cinétique décroissante de la virémie TTV peut être indicative d'un rejet.
<i>Schmitz et al, 2020. Biol Blood Marrow Transplant.</i>	The Value of Torque Teno Virus (TTV) as a Marker for the Degree of Immunosuppression in Adult Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation.	La CV TTV ne semble pas en mesure de prédire le degré d'immunosuppression des patients après allogreffe de moelle.

Objectifs

1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si le niveau de la CV TTV pourrait être corrélé à la survenue de complications graves, en particulier infectieuses, chez les patients en attente de transplantation hépatique.

2. Objectifs secondaires

L'objectif secondaire était d'abord de décrire les facteurs de risque de survenue d'évènement et de sepsis au cours de l'attente avant transplantation chez les patients inscrits sur liste, ainsi que les facteurs de risque de mortalité sur liste d'attente.

Les autres objectifs secondaires étaient de décrire dans une cohorte de patients inscrits sur liste de transplantation les motifs de transplantation, le taux de décès et ses causes, les principaux motifs de sortie de liste, le délai moyen entre le début du bilan pré-TH (défini par la réalisation du bilan biologique pré-greffe) et l'inscription sur liste de transplantation, les différents types de complications survenant lors de l'attente de la greffe, le taux de transplantation parmi les patients évalués pour la greffe, ainsi que le devenir en post TH précoce avant la sortie d'hospitalisation (durée d'hospitalisation en réanimation puis durée d'hospitalisation en salle d'hépatologie, taux de rejet précoce, nombre et nature des épisodes infectieux, nombre et nature des complications chirurgicales).

Matériel et méthodes

1. Plan de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique à partir d'une cohorte de patients inscrits sur liste de TH au Centre Hépato Biliaire de l'hôpital Paul Brousse à Villejuif.

Les autorisations à la réalisation de l'étude avaient été accordées par le Comité de Protection des Personnes (CPP) local du centre de ressources biologiques (CRB) Paris Sud. Tous les patients candidats à la transplantation avaient consenti à la constitution d'une biothèque et à son utilisation.

2. Patients

Tous les patients âgés de plus de 18 ans ayant débuté un bilan pré-TH entre le 1^{er} avril 2017 et le 30 juin 2018 à l'hôpital Paul Brousse de Villejuif étaient éligibles pour intégrer l'étude. La date de la réalisation du bilan biologique pré-TH était retenue comme marquant le début du bilan pré-TH. Les patients ayant débuté un bilan sans n'être jamais inscrits par la suite sur liste de TH n'étaient pas incluables, la liste des patients étant extraite des données de l'ABM à partir des inscriptions effectives sur liste de transplantation.

Les patients étaient exclus en cas d'inscription en super urgence, de re-TH quel que soit le délai après la première transplantation et lorsque la TH était indiquée pour une maladie de surcharge (neuropathie amyloïde, glycogénoses) ou pour des maladies hépatiques sans cirrhose ni hypertension portale. Les patients pour lesquels aucun sérum n'était disponible, ne permettant aucun dosage de la CV TTV, étaient également exclus.

3. Données générales recueillies

Les données étaient collectées de façon rétrospective pour tous les patients et correspondaient à quatre périodes différentes, chacune décrite en **tableaux 2, 3, 4 et 5** :

- a. Données recueillies lors de la première hospitalisation pour bilan pré-TH
- b. Données recueillies lors de chaque évènement des patients sur liste
- c. Données recueillies lors de la TH et du suivi post opératoire immédiat
- d. Données recueillies à 1 an en post TH ou dernières données disponibles

Un évènement était défini de façon objective par toute complication ayant conduit à une hospitalisation imprévue des patients sur liste de transplantation : infection bactérienne, virale, fongique, épisode hémorragique, encéphalopathie hépatique, décompensation ascitique, ou tout autre évènement à l'origine d'une hospitalisation non anticipée.

La date d'arrêt du suivi était fixée au 1^{er} mars 2020.

Tableau 2 : données recueillies lors du bilan pré-TH

Données générales
<ul style="list-style-type: none"> - Age - Sexe - Poids et taille - Date du bilan biologique pré-TH - Date d'inscription sur liste de TH
Antécédents
<ul style="list-style-type: none"> - Etiologie de l'hépatopathie - Présence d'un CHC - Score AFP si CHC - Comorbidités (diabète, VIH) - Rupture de varices œsophagiennes - Infection du liquide d'ascite - Dialyse
Circonstance du bilan pré-TH
<ul style="list-style-type: none"> - Début du bilan pré-TH en réanimation - TH au cours de la même hospitalisation
Données cliniques
<ul style="list-style-type: none"> - Ascite (absente, modérée, abondante) - Encéphalopathie hépatique (absente, stade 1 à 2, stade 2 à 3)
Données biologiques
<ul style="list-style-type: none"> - Numération formule sanguine (hémoglobine, leucocytes, PNN, lymphocytes, plaquettes) - Fonction hépatique (bilirubine totale, TP, INR) - Natrémie - Albumine - Taux de protides dans l'ascite
Données virologiques
<ul style="list-style-type: none"> - Charge virale EBV - Charge virale CMV - Charge virale TTV
Traitements
<ul style="list-style-type: none"> - Norfloxacine - Rifaximine - Corticoïdes - Immunosuppresseurs

Tableau 3 : données recueillies lors de chaque évènement

Date de l'évènement
Sévérité
<ul style="list-style-type: none">- Admission en réanimation- Intubation orotrachéale- Support vasopresseur- Dialyse- Grade d'ACLF
Cause à l'origine de l'hospitalisation
<ul style="list-style-type: none">- Site de l'infection, nom du germe identifié, antibiothérapie si sepsis- Lien avec l'hypertension portale si hémorragie
Données cliniques à l'admission
<ul style="list-style-type: none">- Ascite (absente, modérée, abondante)- Encéphalopathie hépatique (absente, stade 1 à 2, stade 2 à 3)
Données biologiques
<ul style="list-style-type: none">- Numération formule sanguine (hémoglobine, leucocytes, PNN, lymphocytes, plaquettes)- Fonction hépatique (bilirubine totale, TP, INR)- Natrémie- CRP- Albumine
Données virologiques
<ul style="list-style-type: none">- Charge virale TTV

Tableau 4 : données recueillies lors de la TH et du suivi immédiat post opératoire

Données générales
<ul style="list-style-type: none">- Date de la TH- Double greffe- Caractéristiques du greffon (split, Maastricht III, statut CMV)
Situation du patient lors de l'appel
<ul style="list-style-type: none">- Hospitalisation- Intubation- Support vasopresseur- Dialyse
Données cliniques
<ul style="list-style-type: none">- Ascite (absente, modérée, abondante)- Encéphalopathie hépatique (absente, stade 1 à 2, stade 2 à 3)
Données biologiques
<ul style="list-style-type: none">- Numération formule sanguine (hémoglobine, leucocytes, PNN, lymphocytes, plaquettes)- Fonction hépatique (bilirubine totale, TP, INR)- Natrémie- Albumine

Schéma d'induction de l'immunosuppression

Données virologiques

- Charge virale TTV
-

Date de sortie de la réanimation

Date de sortie d'hospitalisation

Complications précoces

- Rejet
- Reprise chirurgicale
- Type de complication chirurgicale (biliaire, vasculaire, hémorragique)
- Insuffisance hépatique
- Sepsis
- Classification de Dindo-Clavien (décrite en tableau 6)

Tableau 5 : données recueillies à 1 an post TH ou à la date du dernier contact

Données cliniques

- Statut vivant ou décédé
 - Re-TH dans l'année
 - Rejet
-

Données virologiques

Primo-infection ou réactivation CMV dans l'année

Primo-infection ou réactivation EBV dans l'année

Charge virale TTV

Données histologiques (histologie du greffon à 1 an)

Tableau 6 : classification de Dindo-Clavien, utilisée pour la description des complications post-opératoires

Grade	Définition
I	Toute déviation des suites post-opératoires normales ne nécessitant pas de traitement pharmacologique (autres que listés ci-dessous), ni d'intervention chirurgicale (autre que le drainage d'un abcès sous-cutané), endoscopique ou radiologique. Traitements pharmacologiques autorisés : antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes.
II	Complication nécessitant un traitement pharmacologique, ou une transfusion de sang/plasma, ou l'introduction non planifiée d'une nutrition parentérale
III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique
IV	Complication vitale nécessitant un transfert en soins intensifs
V	Décès du patient

D'après Dindo D et al, Classification of Surgical Complications. Ann Surg. août 2004.

4. Recueil des données virologiques

La CV TTV était déterminée à chacune des différentes étapes précédemment décrites : lors du bilan pré-TH, lors de chaque nouvelle hospitalisation pour complication chez les patients en attente de transplantation, lors de la transplantation et à 1 an de la transplantation.

Dans le cadre de notre cohorte rétrospective, nous disposions de sérums collectés prospectivement, sous le nom de « collection de diagnostic et de suivi du service de microbiologie », enregistrés sous le numéro DC 20009-965.

Ces échantillons étaient mis à disposition par le Centre de Ressource Biologique Paris Sud, hébergé dans le service de virologie de l'hôpital Paul Brousse, qui dispose d'un avis favorable du CPP pour les études rétrospectives observationnelles.

Des différences de CV ayant été rapportées selon la matrice utilisée (plasma, sérum, ou sang total), nous avons cherché à valider au préalable notre méthode de PCR sur sérum pour maîtriser le biais de quantification.

Sur une période de deux semaines, les prélèvements sanguins adressés au laboratoire de virologie de l'hôpital Paul Brousse dans le cadre de bilans pré-TH ont été utilisés pour cette étape de validation de la méthode. En cas de volume suffisant, une aliquote de sérum, de plasma et de sang total provenant du même prélèvement sanguin étaient congelés immédiatement à -80°.

Ces échantillons étaient ensuite décongelés pour la première fois pour les analyses du TTV.

L'extraction d'ADN a été réalisée à partir de 200 µl de chaque échantillon clinique : sérum, plasma et sang total pour chaque patient, à l'aide du réactif NucliSens® sur l'automate easyMAG™ (bioMérieux).

La CV était ensuite déterminée en utilisant le réactif TTV R-geneR kit (ARGENE range, bioMérieux REF 69-030B-TTV R-GENE) qui contient une gamme de quantification. Il s'agissait d'une amplification de la région 5' non codante (UTR) par PCR en temps réel avec sonde TaqMan. Les résultats étaient exprimés en copies/ml. Un contrôle interne était fourni dans ce kit et permettait de valider les différentes étapes de la PCR, depuis l'extraction jusqu'à l'amplification. De plus, les résultats étaient validés en présence de deux contrôles négatif et positif contenus dans le kit.

5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide des logiciels pvalue.io et SPSS (version 28.0.0.0)

Au cours de l'analyse descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart type et ont été comparées par le test non paramétrique de Mann Whitney en raison de leur écart à la loi normale.

Les variables qualitatives ont été exprimées en valeurs absolue et relative (pourcentages), et comparées par le test du Chi deux ou par le test de Fisher en cas d'effectifs insuffisants.

Au cours des analyses de suivi, un événement était défini par la survenue de toute complication entraînant une hospitalisation non durant la période d'attente de la TH.

Nous avons ensuite réalisé une régression logistique multivariée pour expliquer le risque d'évènements et de sepsis sur liste. Nous avons sélectionné les variables potentielles parmi l'ensemble des variables recueillies de façon à ce qu'il y ait moins de 20% des patients avec une donnée manquante.

Pour démontrer une différence significative entre les groupes comparés, tous les tests ont été effectués avec une hypothèse bilatérale et un risque de première espèce de 0,05.

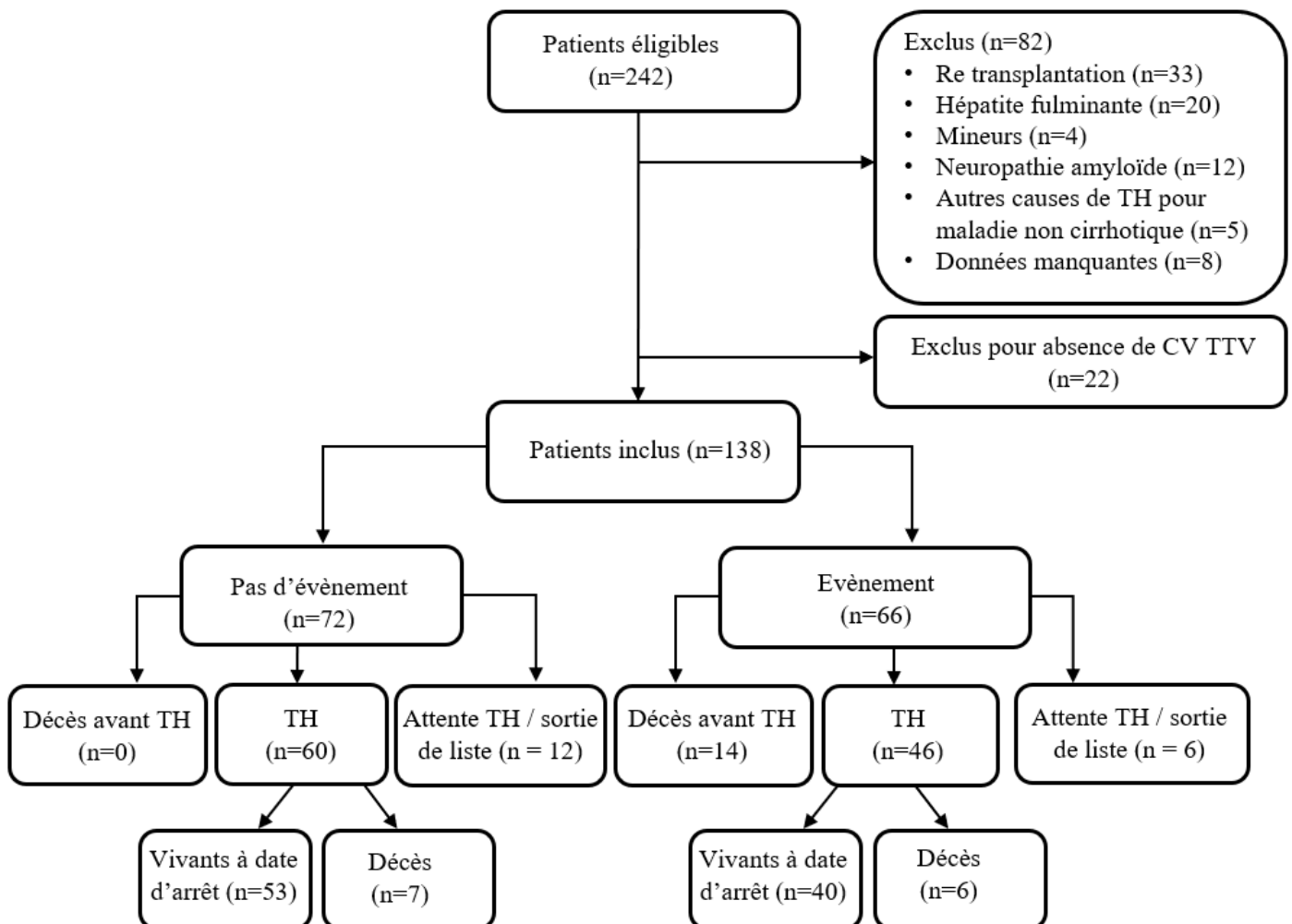
Résultats

1. Indication de transplantation et population étudiée

Deux cent quarante-deux patients inscrits sur liste de TH avaient eu un bilan biologique de pré-TH entre le 1^{er} avril 2017 et le 30 juin 2020.

Parmi eux, 74 patients ont été exclus car ils répondaient aux critères d'exclusion définis au préalable : 20 patients avaient débuté un bilan pour une hépatite fulminante, 12 pour une neuropathie amyloïde, 33 patients débutaient un bilan en vue d'une re-TH et 6 patients étaient évalués pour un bilan pré-TH pour une maladie hépatique non cirrhotique (3 patients pour des métastases hépatiques de cancers colorectaux dans le cadre de protocoles, 1 patient pour une poly-adénomatoïse hépatique, 1 patient pour une fistule biliaire sans possibilité thérapeutique). Enfin, 8 patients supplémentaires ont été exclus pour données manquantes, et 22 patients pour lesquels aucun sérum n'avait été collecté lors d'aucune hospitalisation. Au total, 138 patients ont été inclus (**figure 10**).

Figure 10 : sélection des patients : diagramme de flux



Notre cohorte de patients ayant débuté un bilan pré TH comptait 33 femmes (24%) pour 105 hommes (76%). L'âge moyen était de $56,7 \pm 11,3$ ans. Le score MELD moyen lors du bilan pré-TH était de $14,9 \pm 7,82$. Le score de Child-Pugh moyen était de $8,85 \pm 2,62$. Le délai médian d'attente sur liste à partir du début du bilan pré-TH était de 179 jours [80,0 ; 253].

L'intoxication éthylique chronique était la principale cause de cirrhose chez nos patients, elle était impliquée dans l'apparition de l'hépatopathie chez 74 patients (53,6%) : considérée comme la cause unique de l'hépatopathie chez 46 patients (33,3%), et comme co-facteur de l'hépatopathie chez 28 patients (23,3%). Elle était alors le plus souvent associée à la NASH (10,9% des patients étaient inscrits pour une hépatopathie de cause mixte éthylique et dysmétabolique) et à l'hépatite C chronique (4,3%).

La deuxième étiologie de cirrhose dans notre cohorte était la NASH, retrouvée chez 29 patients (21%), elle était isolée chez 12 patients (8,7%), et associée à d'autres causes, au premier rang desquelles l'intoxication éthylique, chez 17 patients (12,3%).

La troisième étiologie par ordre de fréquence était l'hépatite C chronique, retrouvée chez 19 patients (13,8%), cause unique chez 10 patients (7,2%), et associée à d'autres causes chez 9 patients (6,5%).

En dehors de l'association NASH et éthylogie, l'hépatopathie était attribuée à l'intrication de plusieurs causes chez 20 patients (14,5%)

Le **tableau 7** présente les caractéristiques des patients inclus, les **figures 11 et 11 bis** récapitulent les différentes causes d'hépatopathies rencontrées dans notre cohorte.

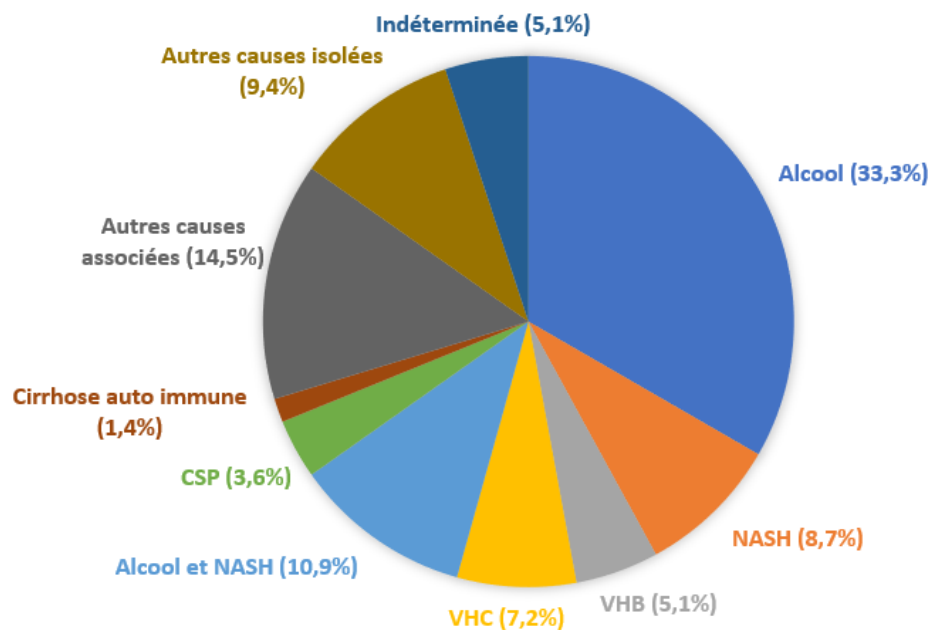
Parmi nos patients, 57 étaient porteurs d'un CHC (41,3%), et le CHC constituait l'indication de transplantation chez 50 d'entre eux (36,2%) ce qui faisait du CHC la première cause prise isolément indiquant la transplantation dans notre étude.

Tableau 7 : caractéristiques générales des patients inclus

	Population globale n=138
Caractéristiques générales	
Âge (années)	56,7 ± 11.3
Femme	33 (24%)
Homme	105 (76%)
Diabète	41 (29%)
Début du bilan pré-TH en réanimation	16 (12%)
Étiologies de la cirrhose	
Alcool	46 (33,3%)
NASH	12 (8,7%)
Alcool + NASH	15 (10,7%)
Hépatite B chronique	7 (5,1%)
Hépatite C chronique	10 (7,2%)
CBP	1 (0,7%)
CSP	5 (3,6%)
Cirrhose auto-immune	2 (1,5%)
Autre cause isolée	13 (9,4%)
Association de causes hors Alcool + NASH	20 (14,5%)
Indéterminée	7 (5,1%)
Fonction hépatique	
Score de Child	8,85 ± 2,62
Score MELD	14,9 ± 7,82
Biologie	
Albumine (g/l)	31,9 ± 6,42
Bilirubine (µmol/l)	86,9 ± 108
TP (%)	55.7 ± 21.3
INR (UI)	1,82 ± 0.89
Natrémie (mmol/l)	135 ± 4,48
Hémoglobine (g/dl)	11.2 ± 2.51
Leucocytes (G/l)	5.95 ± 3.33
Plaquettes (G/l)	106 ± 81,2
Créatininémie (µmol/l)	90,2 ± 84,1
Complications de la cirrhose	
Ascite	
<i>i. absente</i>	55 (39,9%)
<i>ii. modérée</i>	52 (37,7%)
<i>iii. abondante</i>	31 (22,5%)
Encéphalopathie hépatique	
<i>i. absente</i>	98 (71%)
<i>ii. stade 1 à 2</i>	34 (24,6%)
<i>iii. stade 3 à 4</i>	6 (4,3%)
Antécédent ISLA	16 (11,6%)
Antécédent de RVO	32 (23,2%)
CHC	57 (41 %)
Attente TH	
Délai d'attente (jours)	200 ± 158

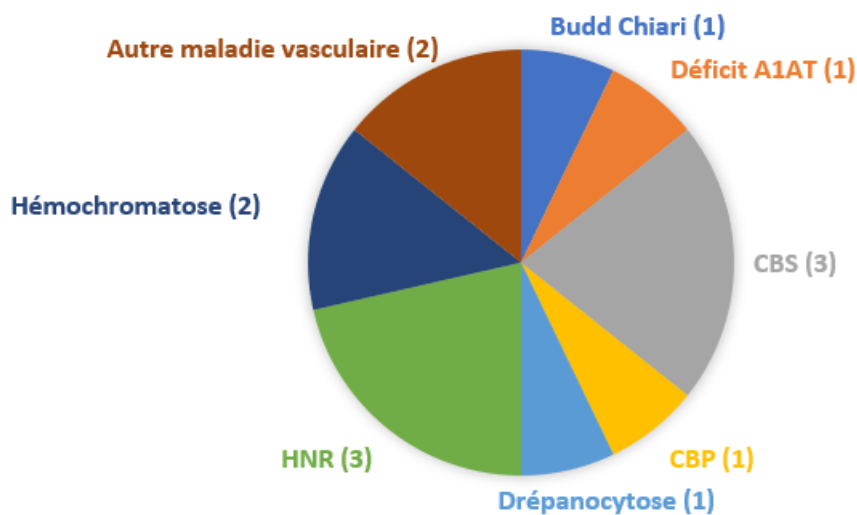
NASH : stéatose hépatique non alcoolique – CBP : cholangite biliaire primitive – CSP : cholangite sclérosante primitive – RVO : rupture de varices œsophagiennes – ISLA : infection spontanée du liquide d'ascite - CHC : carcinome hépato-cellulaire

Figure 11 : étiologies des hépatopathies au sein de la cohorte de 138 patients cirrhotiques en attente de transplantation hépatique



NASH : stéatose hépatique non alcoolique (« Non Alcoholic Steato Hepatitis ») - VHB : virus de l'Hépatite B – VHC : virus de l'Hépatite C – CSP : cholangite sclérosante primitive

Figure 11 bis : détail des autres causes d'hépatopathies retrouvées au sein de la cohorte



A1AT : alpha-1 antitrypsine – CBP : cholangite biliaire primitive – HNR : hyperplasie nodulaire régénérative – CBS : cholangite biliaire secondaire

2. Evènements sur liste et identification des facteurs de risque

Soixante-six (47,8%) ont présenté au moins un évènement. Au total 101 évènements ont été observés.

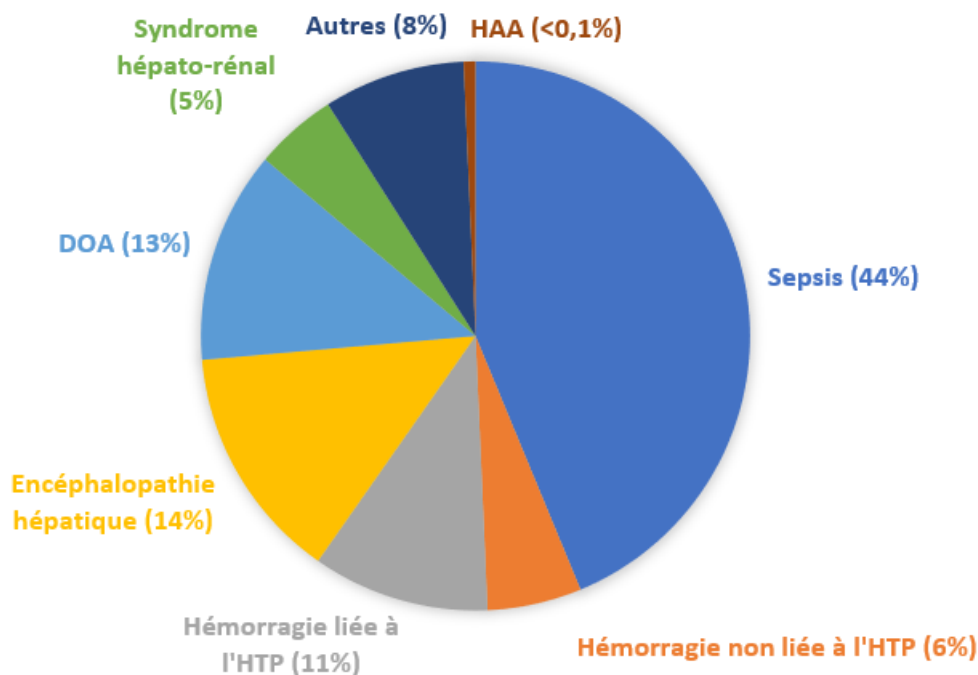
La complication la plus fréquente était le sepsis, à l'origine comme cause unique ou associée de 63 (62,4%) des évènements observés. Les autres complications les plus fréquemment observées étaient l'encéphalopathie hépatique (20 hospitalisations, 19,8% des évènements observés) et la décompensation œdémato-ascitique (18 hospitalisations, 17,8% des évènements observés).

L'hémorragie digestive liée à l'hypertension portale était la cause unique, ou une cause associée à 15 hospitalisations dans notre cohorte (14,9% des évènements observés).

Lors de 43 hospitalisations le grade ACLF était au moins égal à 1 (42,6%). 16 hospitalisations correspondaient à une situation d'ACLF de grade 3 (15,8%). Le recours à l'intubation orotrachéale était nécessaire lors de 18 évènements (17,8%), et le recours à l'épuration extra-rénale lors de 14 évènements (13,9%).

Le délai médian entre la réalisation du bilan pré-TH et la survenue du premier évènement était de 46 jours [21 ; 135].

Figure 12 : nature des 101 évènements observés au sein de la cohorte de 138 patients cirrhotiques en attente de transplantation hépatique



HTP : hypertension portale – HAA : hépatite aiguë alcoolique – DOA : décompensation œdémato-ascitique

L'âge moyen des patients ne différait pas entre le groupe évènement et le groupe sans évènement ($55,8 \pm 10,7$ contre $57,5 \pm 11,8$, $p=0,38$).

Les variables significativement associées à la survenue d'un évènement en analyse univariée étaient le taux d'albumine moyen au moment du bilan pré-TH, plus bas dans le groupe évènement ($30,4 \pm 6,40$ g/l contre $33,3 \pm 6,16$ g/l dans le groupe sans évènement, $p < 0,01$), le taux de bilirubine totale, plus élevé dans le groupe évènement (122 ± 130 $\mu\text{mol/l}$ contre $54,8 \pm 68,4$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$), le taux d'hémoglobine ($10,1 \pm 2,13$ g/dl dans le groupe évènement contre $12,2 \pm 2,42$ g/dl dans le groupe sans évènement, $p < 0,001$), l'INR ($2,12 \pm 0,99$ contre $1,55 \pm 0,69$, $p < 0,001$), la natrémie ($134 \pm 4,59$ mmol/l contre $136 \pm 4,04$ mmol/l, $p < 0,001$), et le taux de leucocytes ($6,62 \pm 4,24$ contre $5,29 \pm 1,92$, $p=0,028$).

La présence d'ascite (76% des patients dans le groupe évènement contre 46% des patients dans le groupe sans évènement, $p < 0,001$) et d'une encéphalopathie hépatique (45% dans le groupe évènement contre 12%, $p < 0,001$) étaient elles aussi statistiquement associées à la survenue d'un évènement.

Le score Child était également significativement plus élevé dans le groupe évènement ($10,1 \pm 2,28$ contre $7,71 \pm 2,39$, $p < 0,001$), ainsi que le score MELD ($18,9 \pm 7,31$ contre $11,3 \pm 6,40$, $p < 0,001$).

Les patients avec évènement étaient plus souvent hospitalisés lors de l'appel pour la TH (70% contre 6,7%, $p < 0,001$).

Le délai d'accession à la TH était significativement réduit chez les patients avec évènement (156 jours ± 146 contre 235 jours ± 160 , $p < 0,01$).

La survenue d'un évènement n'influait pas de façon significative le taux d'accès à la TH (70% dans le groupe évènement contre 83% dans le groupe sans évènement, $p=0,058$).

Ces résultats sont présentés dans le **tableau 8**.

Tableau 8 : comparaison en analyse univariée des patients selon la survenue ou non d'un évènement

	Avec évènement n=66 (48%)	Sans évènement n=72 (52%)	p
Caractéristiques générales			
Âges (années)	55,8 ± 10,7	57,5 ± 11,8	0,38
Sexe féminin	20 (30,3%)	13 (18%)	0,092
Sexe masculin	46 (69,7%)	59 (82%)	-
Fonction hépatique			
Score de MELD	18,9 ± 7,31	11,3 ± 6,40	< 0,001
Score de Child-Pugh	10,1 ± 2,28	7,71 ± 2,39	< 0,001
Biologie au bilan pré-TH			
Bilirubine totale (µmol/L)	122 ± 130	54,8 ± 68,4	< 0,001
TP (%)	46,4 ± 18	64,2 ± 20,7	< 0,001
INR (UI)	2,12 ± 0,993	1,55 ± 0,685	< 0,001
Albumine (g/l)	30,4 ± 6,40	33,3 ± 6,16	< 0,01
Hémoglobine (g/dl)	10,1 ± 2,13	12,2 ± 2,42	< 0,001
Plaquettes (G/l)	104 ± 92,1	108 ± 70,4	0,77
Leucocytes (G/l)	6,62 ± 4,24	5,29 ± 1,92	0,028
Natrémie (mmol/l)	134 ± 4,59	136 ± 4,04	< 0,001
Créatininémie (µmol/l)	104 ± 107	77,2 ± 53,2	0,065
CV TTV (log ₁₀ UI/mL)	3,05 ± 1,66	2,62 ± 1,46	0,13
Complications de la cirrhose			
Ascite			
<i>i. absente</i>	16 (24%)	39 (54%)	< 0,001
<i>ii. modérée</i>	28 (42%)	24 (33%)	-
<i>iii. abondante</i>	22 (33%)	9 (12%)	-
Encéphalopathie hépatique			
<i>i. absente</i>	36 (55%)	62 (86%)	< 0,001
<i>ii. stade 1 à 2</i>	24 (36%)	10 (14%)	-
<i>iii. stade 3 à 4</i>	6 (9,1%)	0 (0%)	-
Antécédent d'ISLA	10 (15%)	6 (8,3%)	0,21
Antécédent RVO	17 (26%)	15 (21%)	0,49
CHC	13 (19,7%)	44 (61,1%)	< 0,001
Devenir sur liste			
TH	46 (70%)	60 (83%)	0,058
Délai avant TH (jours)	156 ± 146	235 ± 160	< 0,01
CV TTV lors de la TH (log ₁₀ UI/mL)	3,23 ± 1,74	2,43 ± 1,43	0,046
Décès avant TH	14 (23%)	0 (0%)	< 0,001

Résultats qualitatifs : n (%)

Résultats quantitatifs : moyenne ± écart type

TP : temps de prothrombine – INR : International Normalized Ratio – CV TTV : charge virale TTV – ISLA : infection spontanée du liquide d'ascite – RVO – rupture de varices œsophagiennes – CHC : carcinome hépato-cellulaire

3. Evènements infectieux

Sur les 63 évènements attribués à un épisode septique, 87% étaient d'origine bactérienne lorsqu'un pathogène était retrouvé. Le poumon était le premier site touché avec 24 pneumopathies à l'origine d'une hospitalisation recensées (34% des épisodes infectieux). Dans l'ordre venaient ensuite les infections urinaires (13 évènements, 19% des épisodes infectieux) et les ISLA (12 évènements, 17%).

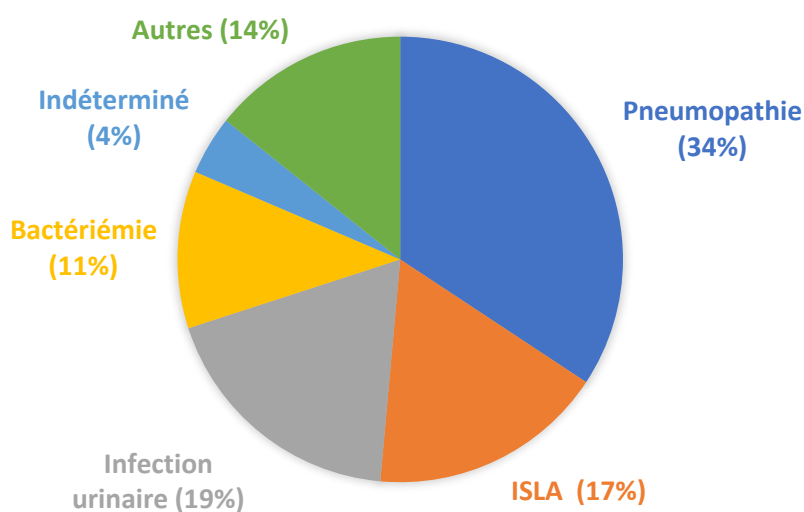
Les bactéries les plus fréquemment retrouvés étaient des bacilles gram négatifs (BGN), impliqués dans 24 évènements (60% des sepsis bactériens documentés) et les cocci gram positifs (CGP), impliqués dans 14 évènements (35%).

Les germes les plus fréquemment retrouvés étaient *Escherichia Coli*, impliqué dans 12 évènements (30% des sepsis bactériens documentés), *Klebsiella pneumoniae* (9 évènements, 22,5%), *Enterococcus faecalis* et *Staphylococcus aureus* (tous deux avec 4 sepsis, 10%) puis *Staphylococcus epidermidis*, et *Enterococcus faecium*, tous deux avec trois évènements (7,5%).

Dans notre cohorte, seuls deux diagnostics formels d'infection fongique ont été retrouvés, ils concernaient une fongémie à *Candida tropicalis*, et une aspergillose pulmonaire à *Aspergillus fumigatus*.

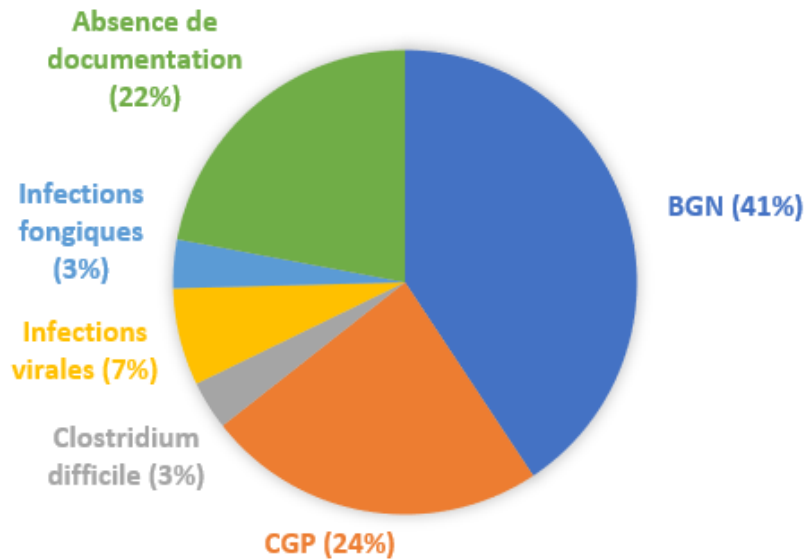
Pour quatre patients, un virus du type influenzae avait été mis en évidence.

Figure 13 : sites des sepsis observés chez 48 patients cirrhotiques en attente de transplantation hépatique



ISLA : infection spontanée du liquide d'ascite

Figure 14 : germes retrouvés au cours de 63 hospitalisations pour sepsis chez 48 patients en attente de transplantation hépatique



BGN : bacilles gram négatifs – CGP : cocci gram positifs

L'âge moyen des patients hospitalisés pour au moins un sepsis sur liste de TH ne différait pas de celui des autres patients ($55,8 \pm 10,4$ contre $57,2 \pm 11,8$, $p=0,48$). Le sexe féminin était statistiquement associé au risque de sepsis (18 femmes dans le groupe sepsis (38%) contre 16 femmes dans le groupe sans sepsis (18%), $p = 0,01$).

A l'instar de la comparaison des patients avec et sans évènement, les variables significativement associées à la survenue d'un sepsis en analyse univariée étaient le taux d'albumine moyen lors du bilan pré-TH, abaissé dans le groupe sepsis ($30,3 \pm 6,01$ g/l contre $32,8 \pm 6,50$ g/l, $p=0,024$), le taux de bilirubine totale, augmenté dans le groupe sepsis (131 ± 146 $\mu\text{mol/l}$ contre $63,5 \pm 70,7$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,01$), l'INR ($2,15 \pm 1,11$ dans le groupe sepsis contre $1,64 \pm 0,7$, $p < 0,001$), le taux d'hémoglobine ($10,2 \pm 2,21$ g/dl dans le groupe sepsis contre $11,7 \pm 2,51$ g/dl, $p < 0,001$).

A nouveau, la présence d'ascite (73% dans le groupe sepsis contre 51% dans le groupe sans sepsis, $p=0,027$) et d'une encéphalopathie hépatique (42% dans le groupe sepsis contre 22% dans le groupe sans sepsis, $p < 0,01$) étaient statistiquement associées à la survenue d'un évènement.

Les scores Child-Pugh et MELD étaient logiquement plus élevés de façon statistiquement significative dans le groupe sepsis (score Child-Pugh à $9,96 \pm 2,31$ dans le groupe sepsis contre $8,56 \pm 2,59$, $p < 0,001$, et score MELD à $18,9 \pm 7,66$ dans le groupe sepsis contre $12,8 \pm 7,08$, $p < 0,001$).

L'accès à la TH n'était pas différent entre les deux groupes (69% dans le groupe sepsis contre 81% dans le groupe sans sepsis, $p=0,1$).

Tableau 9 : comparaison en analyse univariée des patients selon la survenue ou non d'un évènement infectieux

	Avec sepsis n=48 (35%)	Sans sepsis n=90 (65%)	<i>p</i>
Caractéristiques générales			
Âges (années)	55,8 ± 10,4	57,2 ± 11,8	0,48
Sexe féminin	18 (38%)	16 (18%)	0,01
Sexe masculin	30 (62%)	74 (82%)	-
Fonction hépatique			
Score de MELD	18,9 ± 7,66	12,8 ± 7,08	< 0,001
Score de Child-Pugh	9,96 ± 2,31	8,56 ± 2,59	< 0,001
Biologie au bilan pré-TH			
Bilirubine totale (µmol/L)	131 ± 146	63,5 ± 70,7	< 0,01
TP (%)	46,8 ± 18,6	60,4 ± 21,3	< 0,001
INR (UI)	2,15 ± 1,11	1,64 ± 0,694	< 0,001
Albumine (g/l)	30,3 ± 6,01	32,8 ± 6,50	0,024
Hémoglobine (g/dl)	10,2 ± 2,21	11,7 ± 2,51	< 0,001
Plaquettes (G/l)	93,4 ± 72	113 ± 85,3	0,16
Leucocytes (G/l)	6,30 ± 4,10	5,74 ± 2,79	0,42
Natrémie (mmol/l)	134 ± 4,59	136 ± 4,38	0,099
Créatininémie (µmol/l)	109 ± 123	80,1 ± 51	0,12
CV TTV (log ₁₀ UI/mL)	2,97 ± 1,72	2,75 ± 1,49	0,48
Complications de la cirrhose			
Ascite au bilan pré-TH			
<i>i. absente</i>	13 (27%)	44 (49%)	0,027
<i>ii. modérée</i>	19 (40%)	30 (33%)	-
<i>iii. abondante</i>	16 (33%)	16 (18%)	-
EH au bilan pré-TH			
<i>i. absente</i>	28 (58%)	70 (78%)	< 0,01
<i>ii. stade 1 à 2</i>	14 (29%)	20 (22%)	-
<i>iii. stade 3 à 4</i>	6 (12%)	0 (0%)	-
Antécédent d'ISLA	6 (12%)	10 (11%)	0,81
Antécédent RVO	11 (23%)	21 (23%)	0,96
CHC	10 (21%)	47 (52%)	< 0,001
Devenir sur liste			
TH	33 (69%)	73 (81%)	0,1
Délai avant TH (jours)	154 ± 151	212 ± 158	0,04
CV TTV lors de la TH (log ₁₀ UI/mL)	3,52 ± 1,77	2,48 ± 1,45	< 0,01
Décès avant TH	12 (26%)	2 (2,7%)	< 0,001

Résultats qualitatifs : n (%)

Résultats quantitatifs : moyenne ± écart type

TP : temps de prothrombine – INR : International Normalized Ratio – CV TTV : charge virale TTV – ISLA : infection du liquide d'ascite – RVO – rupture de varices œsophagiennes – CHC : carcinome hépato-cellulaire

4. Survie globale, facteurs de risque de décès au cours de la période d'attente

Dans notre cohorte, 14 patients (10,1% des patients inscrits) étaient décédés avant de pouvoir accéder à la transplantation, et 13 autres patients étaient décédés durant notre durée de suivi après transplantation (12,3 % des patients transplantés).

Le taux de survie globale était de 78,7% pour un temps de suivi médian de 794 jours.

Parmi les patients décédés sur liste de transplantation, un sepsis était retrouvé comme facteur causal du décès, seul ou en association à d'autres causes, chez 10 patients (71% des causes de décès avant TH). Les causes de décès des patients sur liste de transplantation sont détaillées dans le **tableau 10**. Deux patients étaient décédés après la sortie de liste de transplantation du fait d'une extension de CHC ne permettant plus la poursuite du projet.

Tableau 10 : causes des décès survenus avant TH

Avec implication d'un épisode infectieux (n=10)	Sans implication d'un épisode infectieux (n=4)
Pancréatite aiguë post embolisation d'un anévrysme artériel, péritonite et bactériémie à <i>Escherichia Coli</i>	AVC hémorragique traumatique à la suite d'une chute du lit
Insuffisance rénale aiguë anurique post coronarographie et pneumopathie non documentée	Hématome sous dural aigu et engagement sous falcoriel à la suite d'une chute de sa hauteur
Choc septique sur bactériémie à <i>Enterobacter Cloacae</i>	Choc hémorragique post biopsie rénale trans-jugulaire
Hémorragie digestive sur varices rectales, pneumopathie à <i>Enterobacter cloacae</i>	Hémorragie digestive haute sur œsophagite nécrotique
Pneumopathie nécrosante à <i>Streptococcus pneumoniae</i> , bactériémie à <i>Streptococcus pneumoniae pneumoniae</i> , arrêt cardio respiratoire récupéré, lésions anoxiques irréversibles	
Fongémie à <i>Candida tropicalis</i> , SDRA, syndrome hépato-rénale	
Hémorragie digestive haute, pneumopathie à <i>Enterococcus faecium</i> , choc septique sur bactériémie à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Bactériémie à <i>Klebsiella pneumoniae</i>	
Arrêt cardio respiratoire sur probable pneumopathie d'inhalation dans un contexte d'encéphalopathie hépatique	
Syndrome thoracique aigu sur pneumopathie à <i>Staphylococcus aureus</i> méticilline sensible, AVC hémorragique dans un contexte de crise vaso occlusive	

L'âge moyen des patients décédés sur liste était de $55,6 \pm 10,7$ ans.

Les scores Child et MELD au moment du bilan pré-TH étaient significativement augmentés dans le groupe des patients décédés avant transplantation par rapport aux patients vivants à la date d'arrêt ou décédés après la TH ($10,6 \pm 1,91$ contre $8,81 \pm 2,58$, $p=0,015$ pour le score Child, et $20,2 \pm 8,20$ contre $14,7 \pm 7,74$ pour le score MELD), de même que l'albumine ($28,1 \pm 4,73$ g/l contre $32 \pm 6,10$ g/l, $p=0,012$). La présence d'une anémie ($9,66 \pm 2,24$ g/dl dans le groupe décès pré-TH contre $11,1 \pm 2,42$ g/dl, $p=0,034$) était également statistiquement différente dans ces deux groupes.

Pris individuellement, la bilirubine et le TP ne différaient pas entre ces deux groupes.

Ces résultats sont présentés dans le **tableau 11**.

Parmi les 66 patients ayant répondu aux critères d'évènement, 20 étaient décédés à la date d'arrêt de l'étude contre 7 dans le groupe sans évènement.

Le taux de survie globale était significativement diminué dans le groupe avec évènement par rapport au groupe sans évènement (68% contre 89%, $p < 0,01$). Les courbes de survie sont présentées en **figure 15**.

Chez les patients avec évènement, les facteurs de gravité classiquement admis étaient statistiquement associés au risque de décès (grade ACLF à l'admission, nécessité d'une hospitalisation en réanimation, d'une intubation oro-trachéale, ou d'une épuration extra-rénale).

Tableau 11 : comparaison en analyse univariée des patients décédés ou non avant TH

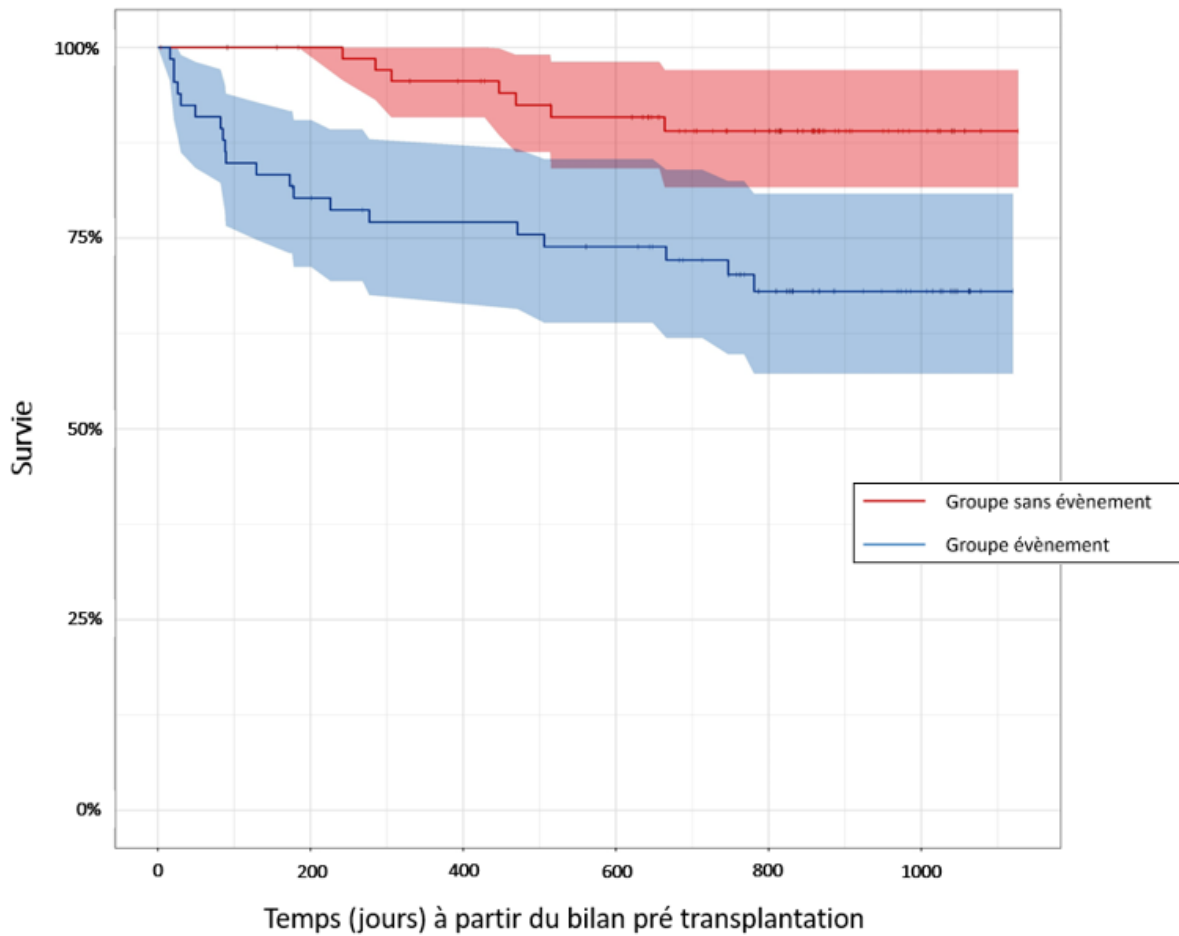
	Décès pré-TH n=14 (11%)	Pas de décès pré-TH n=108 (89%)	p
Caractéristiques générales			
Âges (années)	55,6 ± 10,7	56,8 ± 11,2	0,54
Sexe féminin	6 (43%)	25 (23%)	0,19
Sexe masculin	8 (57%)	83 (77%)	-
Fonction hépatique			
Score de MELD	20,2 ± 8,20	14,7 ± 7,74	0,011
Score de Child-Pugh	10,6 ± 1,91	8,81 ± 2,58	0,015
Biologie au bilan pré-TH			
Bilirubine totale (µmol/L)	139 ± 152	83,9 ± 103	0,089
TP (%)	46,1 ± 15,8	55,4 ± 21,0	0,13
INR (UI)	2,02 ± 0,769	1,83 ± 0,937	0,13
Albumine (g/l)	28,1 ± 4,73	32,0 ± 6,10	0,012
Hémoglobine (g/dl)	9,66 ± 2,24	11,1 ± 2,42	0,034
Plaquettes (G/l)	92,4 ± 40,2	101 ± 81,1	0,73
Leucocytes (G/l)	8,54 ± 4,78	5,56 ± 3,14	0,011
Natrémie (mmol/l)	134 ± 4,20	135 ± 4,70	0,23
Créatininémie (µmol/l)	114 ± 70,1	88,6 ± 90,4	0,23
CV TTV (log ₁₀ UI/mL)	3,11 ± 1,97	2,70 ± 1,51	0,24
Complications de la cirrhose			
Ascite			
<i>i. absente</i>	4 (29%)	42 (39%)	0,68
<i>ii. modérée</i>	7 (50%)	39 (36%)	-
<i>iii. abondante</i>	3 (21%)	27 (25%)	-
Encéphalopathie hépatique			
<i>i. absente</i>	6 (43%)	78 (72%)	< 0,001
<i>ii. stade 1 à 2</i>	3 (21%)	29 (27%)	-
<i>iii. stade 3 à 4</i>	5 (36%)	1 (0,93%)	-
Antécédent d'ISLA	2 (14%)	14 (13%)	1
Antécédent RVO	3 (21%)	27 (25%)	1
CHC	1 (7,1%)	47 (44%)	0,017
Nature des évènements			
Grade ACLF			
0	3 (21%)	31 (65%)	< 0,001
1	2 (14%)	11 (23%)	-
2	1 (7,1%)	4 (8,3%)	-
3	8 (57%)	2 (4,2%)	-
Hospitalisation en réanimation	11 (79%)	20 (42%)	0,015
Sepsis	12 (86%)	35 (32%)	< 0,001
Hémorragie liée à l'HTP	5 (36%)	7 (6,5%)	< 0,01

Résultats qualitatifs : n (%)

Résultats quantitatifs : moyenne ± écart type

TP : taux de prothrombine – INR : International Normalized Ratio – CV TTV : charge virale TTV - ISLA : infection du liquide d'ascite – RVO – rupture de varices œsophagiennes – CHC : carcinome hépato-cellulaire

Figure 15 : courbes de survie selon la survenue ou non d'un évènement



		suivi max	n	n décès	taux de survie (IC95)	p	test
Evènement	0	1127	72	7	89,0% (81,7% ; 97,1%)	<0,01	Logrank
	1	1120	66	20	68,0% (57,2% ; 80,8%)		

5. Suivi post transplantation

Cent six patients avaient été transplantés à la date d'arrêt du suivi (76,8%).

La durée d'hospitalisation moyenne en réanimation après TH était de $9,22 \pm 10,2$ jours, la durée d'hospitalisation totale était de $27,7 \pm 19,9$ jours. La moitié des patients pouvait quitter l'hôpital avant J22 [16 ; 32].

Huit cas d'insuffisance hépatique post opératoires étaient décrits (7,5%), et avaient mené à 2 re-TH en super urgence. Dix patients (9,4%) avaient eu un diagnostic histologique de rejet, de léger à sévère selon

la classification de Banff, au cours de l'hospitalisation post transplantation. Vingt-trois (21,7%) avaient dû retourner au bloc opératoire pour une reprise chirurgicale au cours des suites immédiates post transplantation. Les complications hémorragiques étaient la première cause de recours à la chirurgie en post transplantation, avec 11 patients (47,8% des indications de reprise). Les complications vasculaires (thromboses artérielles, veineuses ou portales) correspondaient à la deuxième cause de reprise chirurgicale avec 8 patients (34,8%). Cinq patients (21,7%) étaient concernés par des complications biliaires nécessitant une nouvelle chirurgie. Tous ces patients avaient reçu un greffon entier et non un split.

Trente-huit patients (35,8%) avaient reçu des antibiotiques pour un événement infectieux confirmé ou suspecté au cours de l'hospitalisation post transplantation.

Treize patients étaient décédés durant notre durée de suivi après transplantation (12,3% des patients transplantés).

Les suites post opératoires étaient similaires entre le groupe événement et le groupe sans événement : d'abord, la durée d'hospitalisation en réanimation et la durée d'hospitalisation totale étaient comparables entre les deux groupes (respectivement $9,80 \pm 10,2$ jours pour le groupe événement contre $8,78 \pm 10,2$ jours dans le groupe sans événement, $p=0,62$, et $30,4 \pm 15,8$ jours pour le groupe événement contre $25,7 \pm 22,6$ jours dans le groupe sans événement).

Il n'y avait pas davantage de décès au cours de l'hospitalisation post TH dans le groupe événement par rapport au groupe sans événement (2 patients (4,4%) dans le groupe événement contre 3 patients (5%) dans le groupe sans événement, $p=1$), et la sévérité des complications chirurgicales estimée par la classification de Dindo-Clavien ne différait pas non plus entre les deux groupes.

De même, les suites post opératoires étaient similaires entre le groupe événement et le groupe sans événement pour ce qui concernait la nécessité d'une reprise chirurgicale ou la survenue d'un sepsis en post TH.

Seules les complications hémorragiques étaient de façon significative plus nombreuses dans le groupe événement (18% contre 3,8%, $p=0,048$).

Tableau 12 : comparaison en analyse univariée des patients dans les suites post TH selon la survenue ou non d'un évènement en pré-TH

	Avec évènement n= 46 (43%)	Sans évènement n= 60 (57%)	p
Devenir à court terme post TH			
Durée d'hospitalisation en réanimation (jours)	9,80 ± 10,2	8,78 ± 10,2	0,62
Durée d'hospitalisation totale (jours)	30,4 ± 15,8	25,7 ± 22,6	0,23
Grade de Dindo-Clavien			
0	12 (26%)	28 (47%)	0,061
I	1 (2,2%)	2 (3,3%)	-
II	16 (35%)	20 (33%)	-
III	12 (26%)	4 (6,7%)	-
IV	3 (6,5%)	3 (5%)	-
V	2 (4,3%)	3 (5%)	-
Complication vasculaire	6 (14%)	9 (15%)	0,82
Complication biliaire	1 (2,2%)	4 (6,8%)	0,39
Complication hémorragique	5 (18%)	2 (3,8%)	0,048
Nécessité antibiothérapie post TH	21 (46%)	18 (31%)	0,11
Devenir à moyen terme post TH			
Re TH à 1 an	4 (8,7%)	5 (8,3%)	1
Décès à 1 an post TH	9 (19%)	6 (10%)	0,2

Résultats qualitatifs : n (%)

Résultats quantitatifs : moyenne ± écart type

6. Intérêt de l'étude de la charge virale TTV

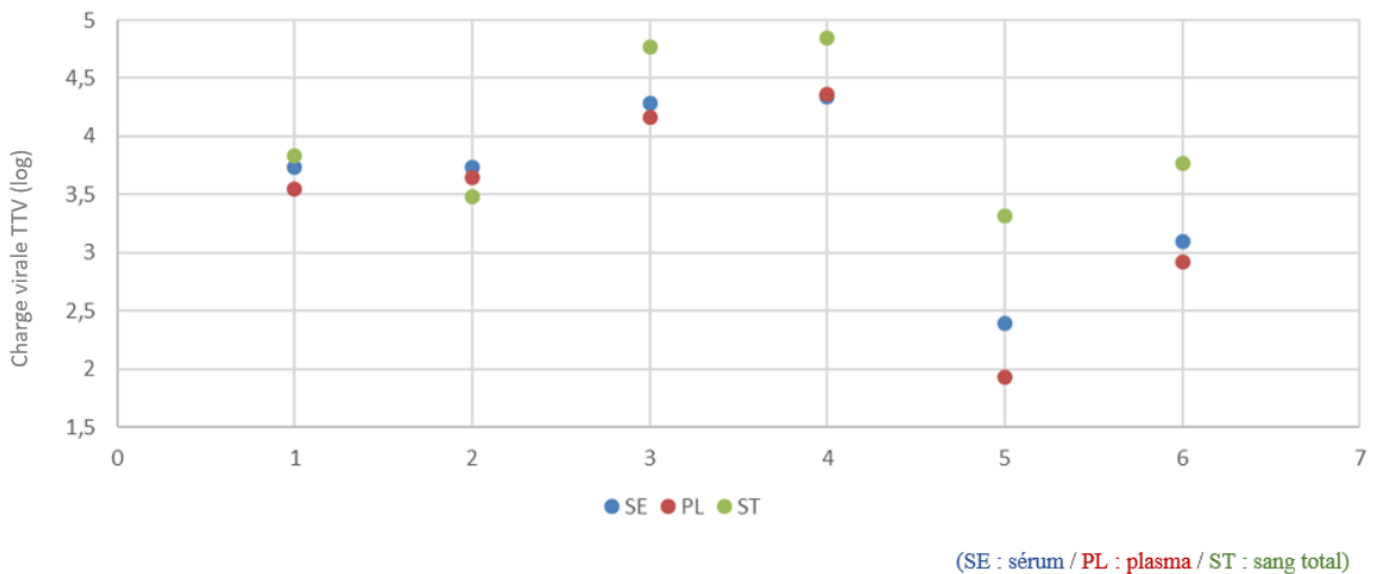
6.1. Etude de validation méthodologique de la PCR TTV sur sérum

Pour les six premiers patients testés, la CV TTV était détectable sur les trois différentes matrices.

Les comparaisons de méthodes ont été réalisées deux à deux selon deux combinaisons : plasma/sérum et sang total/sérum.

Les charges virales sur sérum et plasma étaient comparables avec un biais moyen de quantification de + 0,17 log₁₀ copies/ml et un coefficient de détermination R² de 0,99. Ces charges étaient plus faibles que sur sang total (biais moyen de quantification de + 0,4 log₁₀ copies/ml et un coefficient de détermination R² de 0,83).

Figure 16 : quantification de la charge virale TTV sur sérum, étude de validation



Ces résultats préliminaires valident donc la méthode de quantification de la CV TTV sur sérum utilisée pour notre étude.

6.2. Intérêt de la charge virale TTV dans la prédiction du devenir des patients sur liste

La CV TTV médiane à l'inscription au sein de notre cohorte était de 3,04 [2,02 ; 3,98] \log_{10} UI/mL.

Le délai médian entre le dosage disponible de TTV lors du bilan pré-TH et la survenue du premier évènement était de 41 jours [12.5; 109].

La CV TTV prélevée lors du bilan pré-TH n'était pas statistiquement différente entre les patients avec et sans évènement ($3,05 \pm 1,66 \log_{10}$ UI/ml dans le groupe évènement contre $2,62 \pm 1,46 \log_{10}$ UI/ml dans le groupe sans évènement, $p=0,13$) (**tableau 8**).

De même, les CV TTV prélevées lors du bilan pré-TH étaient comparables chez les patients avec sepsis et chez les patients sans sepsis ($2,97 \pm 1,72 \log_{10}$ UI/ml dans le groupe sepsis contre $2,75 \pm 1,49 \log_{10}$ UI/ml, $p=0,48$) (**tableau 9**).

En revanche, la CV TTV prélevée lors de la TH était statistiquement augmentée dans le groupe avec évènement par rapport au groupe sans évènement ($3,23 \pm 1,74 \log_{10}$ UI/ml dans le groupe évènement contre $2,43 \pm 1,43 \log_{10}$ IU/ml dans le groupe sans évènement, $p=0,046$) (**tableau 8**).

Ce même paramètre de CV TTV prélevée lors de la TH était également statistiquement augmenté dans le groupe sepsis par rapport au groupe sans sepsis ($3,52 \pm 1,77 \log_{10}$ UI/ml dans le groupe sepsis contre $2,48 \pm 1,45 \log_{10}$ UI/ml, $p < 0,01$) (**tableau 9**).

En analyse multivariée, la CV TTV prélevée lors de la TH demeurait statistiquement associée au risque de survenue d'évènement et de sepsis. En effet, au risque de 5%, il existait une relation statistiquement significative entre la survenue d'un évènement et la CV TTV prélevée lors de la TH (OR = 1,76 [1,15 ; 2,72], p = 0,01). L'autre paramètre statistiquement associé à la survenue d'un évènement en analyse multivariée était le score MELD initial, calculé lors du bilan pré-TH (OR = 1,14 [1,02 ; 1,27], p = 0,02) (**tableau 13**).

Il existait également en analyse multivariée une association entre la survenue d'un sepsis et la CV TTV prélevée lors de la TH (OR = 1,72 [1,11 ; 2,66], p = 0,02). L'autre paramètre statistiquement associé à la survenue d'un sepsis était le grade d'ascite lors du bilan pré-TH (OR = 2,72 [1,20 ; 6,18], p = 0,02) (**tableau 14**).

Enfin, la CV TTV prélevée lors du bilan pré-TH n'était pas statistiquement différente entre les patients décédés avant TH et les patients vivants ou décédés après TH ($3,11 \pm 1,97 \log_{10}$ UI/mL dans le groupe décès pré TH contre $2,70 \pm 1,51 \log_{10}$ UI/mL, p=0,24) (**tableau 11**).

Il n'y avait pas suffisamment de CV TTV disponible à 1 an de la transplantation pour rechercher d'éventuelles différences entre les patients.

Tableau 13 : facteurs associés à la survenue d'un évènement en analyse multivariée

	Odds-Ratio	IC 95%	p
MELD au bilan pré-TH	1,14	[1,02 ; 1,27]	0,02
CV TTV lors de la TH (\log_{10} UI/mL)	1,76	[1,15 ; 2,72]	0,01

IC : intervalle de confiance

Tableau 14 : facteurs associés à la survenue d'un sepsis en analyse multivariée

	Odds-Ratio	IC 95%	p
Grade d'ascite au bilan pré-TH	2,72	[1,20 ; 6,18]	0,02
CV TTV lors de la TH (\log_{10} UI/mL)	1,72	[1,11 ; 2,66]	0,02

IC : intervalle de confiance

Discussion

Cette étude monocentrique menée au Centre Hépato Biliaire de l'hôpital Paul Brousse de Villejuif a permis de décrire une cohorte de 138 patients cirrhotiques en attente de TH.

La gestion des patients sur liste d'attente de TH à fait l'objet d'études et de recommandations, mais peu d'études à notre connaissance se sont intéressées à des cohortes similaires de patients suivis depuis l'initiation du bilan pré-TH (16,66).

Les caractéristiques de notre population incluse était concordante avec les données épidémiologiques disponibles, avec un taux de femmes de 24%, pour un taux de 26 à 30% décrit par les données de l'ABM. L'indication de la transplantation pour CHC représentait 41% des patients de notre cohorte, pour 38% des indications nationales en 2018.

Nous avons pu décrire les principales causes d'hépatopathies pouvant conduire à indiquer la TH, et confirmer la place grandissante du CHC dans les indications de transplantation en France.

En relevant de façon exhaustive toutes les hospitalisations non programmées dans cette cohorte, nous avons pu étudier les différentes complications auxquelles sont exposés les patients sur liste de transplantation, décrire les différentes causes à l'origine d'une hospitalisation, en mettant en évidence parmi elles la place prépondérante des complications infectieuses.

En effet, le sepsis représentait la première cause à l'origine d'une hospitalisation non programmée chez le patient sur liste de TH, un facteur septique était retrouvé dans notre étude comme étant à l'origine de 44% des hospitalisations non programmées, ce qui était plus important que le risque infectieux estimé dans la littérature (25).

Les scores MELD et Child-Pugh sont prédictifs des événements (score MELD moyen de $18,9 \pm 7,31$ dans le groupe événement contre $11,3 \pm 6,40$, $p < 0,001$, score Child-Pugh moyen de $10,1 \pm 2,28$ dans le groupe événement contre $7,71 \pm 2,39$, $p < 0,001$) et de la mortalité (score MELD moyen de $20,2 \pm 8,20$ dans le groupe décès avant TH contre $14,7 \pm 7,74$, $p=0,011$, score Child-Pugh moyen de $10,6 \pm 1,91$ dans le groupe décès avant TH contre $8,81 \pm 2,58$, $p=0,015$) dans notre série. Ceci confirme les nombreux travaux ayant déjà bien établi les qualités de ces scores dans la prédiction de la mortalité des patients cirrhotiques.

Chacun des paramètres de ces scores (albumine, bilirubine, TP, INR, présence d'une encéphalopathie ou d'une ascite) étaient individuellement également significativement associés à un sur risque d'évènement en analyse univariée, à l'exception de la créatininémie.

La natrémie dans notre étude était aussi significativement associée à un sur risque d'évènement sur liste de transplantation, ce qui également était attendu, la présence et l'importance d'une hyponatrémie

faisant désormais partie des marqueurs pronostiques à disposition du clinicien pour le suivi des patients. Dans une étude parue dans Gut en 2007, une hyponatrémie était significativement associée à une augmentation du risque de décès chez les patients cirrhotiques (67).

Une autre étude parue un an plus tard suggérait que l'allocation des greffons hépatiques basée sur un score MELD-Na, ajoutant la prise en compte de la natrémie au score MELD, pourrait permettre de réduire de 7% le nombre de décès sur liste de transplantation aux Etats Unis (68).

Les patients avec CHC étaient particulièrement épargnés par la survenue d'évènements, avec 23% d'évènement contre 77% pour les patients sans CHC, ceci était facilement explicable par le fait que l'indication de transplantation pour CHC concernait des patients avec des cirrhoses moins sévères que les autres patients, dont l'accès à la transplantation selon le score MELD correspondait par définition à des cirrhoses avancées avec insuffisance hépato-cellulaire.

Le nombre de leucocytes au moment du bilan pré-TH était significativement augmenté dans le groupe évènement par rapport au groupe sans évènement, sans pour atteindre une numération leucocytaire supérieure aux normes habituelles des laboratoires. De même, le taux de leucocytes au moment du bilan pré-TH était de façon significative plus élevé dans le groupe des patients décédés avant transplantation par rapport aux patients vivants à la date d'arrêt de l'étude ou décédés après transplantation. Ceci pourrait suggérer l'importance d'une vigilance particulière vis-à-vis du taux leucocytaire des patients cirrhotiques même sans qu'il n'atteigne les seuls généralement admis d'hyperleucocytose.

Lorsqu'un évènement survenait, le risque de décès sur liste de transplantation augmentait significativement (taux de survie globale de 68% dans le groupe évènement contre 89% dans le groupe sans évènement, $p < 0,01$)

Il était intéressant de confirmer que le score ACLF semblait être un déterminant majeur du risque de mortalité chez le patient cirrhotique, permettant d'apprécier avec justesse la sévérité d'un évènement sur liste.

L'analyse rétrospective de notre cohorte avait également permis de mettre en lumière l'absence de corrélation évidente entre la survenue d'évènement sur liste et le devenir post transplantation : sur la période de suivi de notre étude, la survenue d'évènement en pré-TH ne semblait pas influencer sur les complications post opératoires immédiates (à l'exception des complications hémorragiques, plus nombreuses dans le groupe évènement, sans nécessiter davantage de reprises chirurgicales), sur la durée d'hospitalisation post transplantation, ou sur la mortalité post transplantation.

La description de notre cohorte a donc permis de confirmer l'intérêt d'une juste évaluation du patient cirrhotique pour prédire son risque d'évènement et de décès sur liste de transplantation.

Pour cela le clinicien peut s'appuyer sur des scores bien établis tels que les très utilisés score Child-Pugh et MELD, cependant ces scores sont imparfaits et de nombreuses recherches actuelles tentent de leur associer d'autres paramètres pour les rendre plus à même d'apprécier les différents risques auxquels les patients peuvent être exposés. C'est le cas par exemple des études cherchant à évaluer les performances de marqueurs de dénutrition, tels que la mesure du diamètre transversal du psoas, dans la prédiction de la mortalité sur liste (69).

C'est également le cas des études évaluant les capacités d'un index de fragilité dans la cirrhose pour prédire le risque du patient cirrhotique. Dans une étude parue dans *Hepatology* en 2017, l'adjonction au score Meld-Na d'un index dit de fragilité s'appuyant sur des éléments comme la force de préhension ou l'équilibre, parvenait à en améliorer les performances sur la prédiction de mortalité sur liste de transplantation (70).

Evaluer le suivi de la charge virale d'un virus ubiquitaire comme le TTV, que l'on sait désormais étroitement lié aux paramètres d'immunité de l'hôte, nous semble donc intéressant et original dans la mesure où il pourrait être un marqueur plus sensible et spécifique du risque particulier du sepsis, facteur majeur de la mortalité des patients sur liste dans notre cohorte comme dans les données épidémiologiques disponibles (20).

Notre étude n'est pas parvenue à montrer la capacité de la CV TTV prélevée au moment du bilan pré-TH à prédire le risque d'évènements sur liste de TH (CV TTV moyenne de $3,05 \pm 1,66 \log_{10}$ UI/ml dans le groupe évènement contre $2,62 \pm 1,46 \log_{10}$ UI/ml dans le groupe sans évènement, $p=0,13$), et notamment d'évènements infectieux (CV TTV moyenne de $2,97 \pm 1,72 \log_{10}$ UI/ml dans le groupe sepsis contre $2,75 \pm 1,49 \log_{10}$ UI/ml, $p=0,48$)

Il est cependant possible qu'un manque de puissance de notre étude soit à l'origine de ces résultats. En effet, la comparaison des patients avec évènement et sans évènement, de même que la comparaison des patients décédés des patients vivants tendaient à nous montrer une CV TTV lors du bilan pré-TH plus importante dans les groupes évènement et décès, sans toutefois atteindre la significativité.

Surtout, nous avons pu montrer que les patients avec évènement avaient une CV TTV prélevée lors de la TH significativement plus importante que les patients sans évènement ($3,23 \pm 1,74 \log_{10}$ UI/ml contre $2,43 \pm 1,43 \log_{10}$ UI/ml, $p=0,046$) ce qui était également le cas de la CV TTV lors de la TH chez les patients avec sepsis par rapport aux patients sans sepsis ($3,52 \pm 1,77 \log_{10}$ UI/ml contre $2,48 \pm 1,45 \log_{10}$ UI/ml, $p < 0,01$), ce qui démontre bien l'existence d'une association entre le niveau de répllication du virus et le risque infectieux.

Plus intéressant encore, en analyse multivariée, la CV TTV prélevée lors de la TH était statistiquement associée au risque d'évènement (OR = 1,76 [1,15 ; 2,72], $p = 0,01$) et de sepsis (OR = 1,72 [1,11 ; 2,66], $p = 0,02$). L'autre paramètre associé au risque d'évènement en analyse multivariée dans notre étude était

le score MELD, bien connu pour être un marqueur de risque extrêmement performant chez le patient cirrhotique. L'effet de la CV TTV prélevée lors de la TH apparaissait même supérieur à l'effet du score MELD lors du bilan pré-TH, avec un OR supérieur.

L'autre paramètre associé au risque de sepsis en analyse multivariée était le grade d'ascite lors du bilan pré-TH, qui là encore est cohérent avec l'état des connaissances actuelles.

Il est difficile de déterminer si cette association entre la CV TTV prélevée lors de la TH et le risque d'évènement et de sepsis témoigne de la valeur d'une CV TTV élevée pour prédire le risque de complication, ou si la CV TTV élevée est la conséquence d'une immunosuppression supplémentaire secondaire aux évènements survenus sur liste.

Il est possible que la CV TTV soit effectivement prédictive d'un risque particulier chez le patient cirrhotique mais que dans notre étude la CV TTV prélevée au moment du bilan pré-TH ait été trop éloignée temporellement des évènements pour montrer une potentielle valeur prédictive dans leur survenue (délai médian entre le dosage disponible de TTV lors du bilan pré-TH et la survenue du premier évènement de 41 jours [12.5; 109]).

Selon cette hypothèse, il demeure plausible qu'un dosage de la CV TTV prélevée avant l'évènement puisse être utilisé comme marqueur prédictif du risque d'évènement ou du risque septique : notre étude n'a pas permis d'explorer cette hypothèse du fait d'un trop faible nombre de CV TTV intermédiaires collectées entre le bilan pré-TH et la TH elle-même : en effet, si la réalisation d'une sérothèque était réalisée de façon quasi systématique dans notre centre au moment du bilan pré-TH et au moment de la TH, elle n'était pas toujours réalisée lors des hospitalisations pour évènement.

Il pourrait être intéressant de poursuivre l'exploration de notre hypothèse sur une cohorte indépendante, avec des dosages plus réguliers et systématiques de la CV TTV pour déterminer quels pourraient être les moments les plus adaptés du parcours du patient pour évaluer cette CV TTV.

L'évaluation de la cinétique de variation de la CV TTV intra individuelle chez le patient cirrhotique comme marqueur éventuel de son aggravation et de l'accroissement de son risque infectieux est également un domaine de recherche complémentaire intéressant, qui n'a pas pu être mené dans notre étude compte tenu du faible nombre de patients pour lesquels plusieurs CV TTV étaient disponibles à différents temps de suivi.

Conclusion

Du fait de la pénurie de greffons, le délai d'attente peut être prolongé chez des patients cirrhotiques souvent fragiles et à haut risque de complication, notamment infectieuses. De nombreux outils existants permettent d'apprécier la gravité d'une cirrhose, tels que les scores Child-Pugh et MELD, largement utilisés en pratique courante.

Peu d'outils existent cependant pour estimer plus spécifiquement le risque infectieux de ces patients, pourtant particulièrement susceptibles aux épisodes infectieux, et chez qui l'infection, principalement bactérienne, est reconnue pour augmenter très significativement la mortalité, et être un des principaux facteurs déclenchants de l'ACLF.

Notre étude n'a pas permis de démontrer la valeur pronostique de la CV TTV prélevée lors du bilan pré-TH dans la prédiction de la survenue de complications sur liste de TH. En revanche, nous avons pu montrer une association entre le niveau de répllication du TTV lors de la TH avec le risque de complication et en particulier le risque de sepsis.

Une nouvelle étude sur une cohorte de patients cirrhotiques apparaît utile pour déterminer le possible rôle pronostique de ce dosage, entrevu dans notre étude.

Références

1. SPF. Le recours aux soins pour cirrhose dans les services d'hépatogastro-entérologie des centres hospitaliers généraux français, 2012 [Internet]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/le-recours-aux-soins-pour-cirrhose-dans-les-services-d-hepatogastro-entérologie-des-centres-hospitaliers-generaux-francais-2012
2. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* nov 2006;4(11):1385-94.
3. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1-85.
4. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology Baltim Md.* avr 2000;31(4):864-71.
5. Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology Baltim Md.* mars 2007;45(3):797-805.
6. 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.* janv 2003;124(1):91-6.
7. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* janv 2006;44(1):217-31.
8. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* juin 2013;144(7):1426-37, 1437.e1-9.
9. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* févr 2005;5(2):307-13.
10. O'Grady J. Timing and benefit of liver transplantation in acute liver failure. *J Hepatol.* mars 2014;60(3):663-70.
11. Ichai P, Legeai C, Francoz C, Boudjema K, Boillot O, Ducerf C, et al. Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in France: reevaluation of the Clichy-Villejuif criteria. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* avr 2015;21(4):512-23.

12. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* juill 2001;7(7):567-80.
13. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* oct 2012;143(4):986-994.e3; quiz e14-15.
14. van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol.* 2016;65(1 Suppl):S95-108.
15. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub S-R, Martini S, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol.* 2016;65(3):524-31.
16. Samuel D, Coilly A. Management of patients with liver diseases on the waiting list for transplantation: a major impact to the success of liver transplantation. *BMC Med.* 01 2018;16(1):113.
17. Debette-Gratien M, Tabouret T, Antonini M-T, Dalmay F, Carrier P, Legros R, et al. Personalized adapted physical activity before liver transplantation: acceptability and results. *Transplantation.* janv 2015;99(1):145-50.
18. Pauwels A, Meunier L, Boivineau G, Martin T, Touze I, Zuberbuhler F, et al. Resistant bacterial infections in cirrhosis: a French observational prospective multicentre nationwide study (RESIST study). *J Hepatol.* 1 janv 2017;66(1):S131-2.
19. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.* oct 2010;139(4):1246-56, 1256.e1-5.
20. Fernández J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amoros A, Deulofeu C, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut.* 2018;67(10):1870-80.
21. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* sept 2011;9(9):727-38.
22. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Lope CR de, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology.* 2012;55(5):1551-61.

23. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology*. avr 2019;156(5):1368-1380.e10.
24. Fernández J, Prado V, Trebicka J, Amoros A, Gustot T, Wiest R, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *J Hepatol*. mars 2019;70(3):398-411.
25. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. juin 2014;60(6):1310-24.
26. Shi Y, Yang Y, Hu Y, Wu W, Yang Q, Zheng M, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. *Hepatol Baltim Md*. juill 2015;62(1):232-42.
27. Fantilli AC, Trinks J, Marciano S, Zárata F, Balderramo DC, Wassaf MGM, et al. Unexpected high seroprevalence of hepatitis E virus in patients with alcohol-related cirrhosis. *PloS One*. 2019;14(10):e0224404.
28. Hu J, Zhang X, Yu G, Cai H, Gu J, Hu M, et al. Epstein-Barr virus infection is associated with a higher Child-Pugh score and may predict poor prognoses for patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol*. 18 juin 2019;19(1):94.
29. Schütte A, Ciesek S, Wedemeyer H, Lange CM. Influenza virus infection as precipitating event of acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2019;70(4):797-9.
30. Rosi S, Poretto V, Cavallin M, Angeli P, Amodio P, Sattin A, et al. Hepatic decompensation in the absence of obvious precipitants: the potential role of cytomegalovirus infection/reactivation. *BMJ Open Gastroenterol*. 2015;2(1):e000050.
31. Faivre M, Cottet V, Bour J-B, Richou C, Valmary-Degano S, Thieffin G, et al. Impact of Cytomegalovirus Infection on the Outcome of Patients With Cirrhosis: A Preliminary Study. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(3):236-41.
32. Fagioli S, Colli A, Bruno R, Craxì 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.
33. Tritto G, Bechlis Z, Stadlbauer V, Davies N, Francés R, Shah N, et al. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis. *J Hepatol*. sept 2011;55(3):574-81.

34. Doi H, Iyer TK, Carpenter E, Li H, Chang K-M, Vonderheide RH, et al. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology* Baltimore Md. mars 2012;55(3):709-19.
35. Fierer J, Finley F. Deficient serum bactericidal activity against *Escherichia coli* in patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest*. mai 1979;63(5):912-21.
36. Williams AJ. Impaired monocyte function in liver cirrhosis. *Br Med J Clin Res Ed*. 9 mai 1981;282(6275):1546.
37. Rajkovic IA, Williams R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *Hepatology* Baltimore Md. avr 1986;6(2):252-62.
38. Hassner A, Kletter Y, Shlag D, Yedvab M, Aronson M, Shibolet S. Impaired monocyte function in liver cirrhosis. *Br Med J Clin Res Ed*. 18 avr 1981;282(6272):1262-3.
39. Tian Z, Chen Y, Gao B. Natural killer cells in liver disease. *Hepatology* Baltimore Md. avr 2013;57(4):1654-62.
40. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. janv 2014;60(1):197-209.
41. Assimakopoulos SF, Charonis AS. Uncovering the molecular events associated with increased intestinal permeability in liver cirrhosis: the pivotal role of enterocyte tight junctions and future perspectives. *J Hepatol*. nov 2013;59(5):1144-6.
42. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol*. mai 2014;60(5):940-7.
43. Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* Baltimore Md. nov 1998;28(5):1187-90.
44. Bruns T, Peter J, Reuken PA, Grabe DH, Schuldes SR, Brenmoehl J, et al. NOD2 gene variants are a risk factor for culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and monomicrobial bacterascites in cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. févr 2012;32(2):223-30.
45. Nischalke HD, Berger C, Aldenhoff K, Thyssen L, Gentemann M, Grünhage F, et al. Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *J Hepatol*. nov 2011;55(5):1010-6.
46. Llach J, Rimola A, Navasa M, Ginès P, Salmerón JM, Ginès A, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* Baltimore Md. sept 1992;16(3):724-7.

47. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* Baltim Md. déc 2007;46(6):1872-82.
48. De Vlaminc I, Khush KK, Strehl C, Kohli B, Luikart H, Neff NF, et al. Temporal response of the human virome to immunosuppression and antiviral therapy. *Cell*. 21 nov 2013;155(5):1178-87.
49. Bakker NA, Verschuuren EAM, Erasmus ME, Hepkema BG, Veeger NJGM, Kallenberg CGM, et al. Epstein-Barr Virus–DNA Load Monitoring Late After Lung Transplantation: A Surrogate Marker of the Degree of Immunosuppression and a Safe Guide to Reduce Immunosuppression. *Transplantation*. févr 2007;83(4):433-8.
50. Wieland E, Olbricht CJ, Süsal C, Gurragehaa P, Böhrer T, Israeli M, et al. Biomarkers as a tool for management of immunosuppression in transplant patients. *Ther Drug Monit*. oct 2010;32(5):560-72.
51. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun*. 8 déc 1997;241(1):92-7.
52. Maggi F, Bendinelli M. Immunobiology of the Torque teno viruses and other anelloviruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;331:65-90.
53. Kazemi MJ, Yaghoobi R, Iravani Saadi M, Geramizadeh B, Moayedi J. Association Between TT Virus Infection and Cirrhosis in Liver Transplant Patients. *Hepat Mon*. 1 sept 2015;15(9):e28370.
54. Vasilyev EV, Trofimov DY, Tonevitsky AG, Ilinsky VV, Korostin DO, Rebrikov DV. Torque Teno Virus (TTV) distribution in healthy Russian population. *Virology*. 7 sept 2009;6:134.
55. Focosi D, Macera L, Boggi U, Nelli LC, Maggi F. Short-term kinetics of torque teno virus viraemia after induction immunosuppression confirm T lymphocytes as the main replication-competent cells. *J Gen Virol*. janv 2015;96(Pt 1):115-7.
56. Haloschan M, Bettesch R, Görzer I, Weseslindtner L, Kundi M, Puchhammer-Stöckl E. TTV DNA plasma load and its association with age, gender, and HCMV IgG serostatus in healthy adults. *Age Dordr Neth*. 2014;36(5):9716.
57. Jarkasi NS, Sekawi Z, Kqueen CY, Othman Z. A Review on The Global Widespread of TTV Infection Among Humans Population. 2018;16.
58. Maggi F, Bendinelli M. Immunobiology of the Torque teno viruses and other anelloviruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;331:65-90.
59. Focosi D, Maggi F, Albani M, Macera L, Ricci V, Gragnani S, et al. Torquetenovirus viremia kinetics after autologous stem cell transplantation are predictable and may serve as a surrogate marker

of functional immune reconstitution. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 1 févr 2010;47:189-92.

60. Béland K, Dore-Nguyen M, Gagné M-J, Patey N, Brassard J, Alvarez F, et al. Torque Teno Virus in Children Who Underwent Orthotopic Liver Transplantation: New Insights About a Common Pathogen. *J Infect Dis*. 15 janv 2014;209(2):247-54.

61. Focosi D, Macera L, Pistello M, Maggi F. Torque Teno Virus Viremia Correlates With Intensity of Maintenance Immunosuppression in Adult Orthotopic Liver Transplant. *J Infect Dis*. 15 août 2014;210(4):667-8.

62. Abraham P, John GT, Raghuraman S, Radhakrishnan S, Thomas PP, Jacob CK, et al. GB virus C/hepatitis G virus and TT virus infections among high risk renal transplant recipients in India. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. sept 2003;28(1):59-69.

63. Jaksch P, Kundi M, Görzer I, Muraközy G, Lambers C, Benazzo A, et al. Torque Teno Virus as a Novel Biomarker Targeting the Efficacy of Immunosuppression After Lung Transplantation. *J Infect Dis*. 05 2018;218(12):1922-8.

64. García-Álvarez M, Berenguer J, Álvarez E, Guzmán-Fulgencio M, Cosín J, Miralles P, et al. Association of torque teno virus (TTV) and torque teno mini virus (TTMV) with liver disease among patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 févr 2013;32(2):289-97.

65. Charlton M, Adjei P, Poterucha J, Zein N, Moore B, Therneau T, et al. TT-virus infection in North American blood donors, patients with fulminant hepatic failure, and cryptogenic cirrhosis. *Hepatology Baltim Md*. sept 1998;28(3):839-42.

66. Ibáñez Samaniego L, Pérez Valderas M, Fernández Yunquera A, Rincón Rodríguez D, López Baena JA, Matilla Peña A, et al. Management of liver transplantation waiting list for decompensated cirrhosis in a Spanish tertiary hospital: differences between hepatitis C virus recipients and other etiologies. *Transplant Proc*. nov 2014;46(9):3084-6.

67. Londoño M, Cárdenas A, Guevara M, Quintó L, de las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut*. sept 2007;56(9):1283-90.

68. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *N Engl J Med*. 4 sept 2008;359(10):1018-26.

69. Huguet A, Latournerie M, Debry PH, Jezequel C, Legros L, Rayar M, et al. The psoas muscle transversal diameter predicts mortality in patients with cirrhosis on a waiting list for liver transplantation: A retrospective cohort study. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. août 2018;51-52:73-9.
70. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL, Roberts JP, et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2017;66(2):564-74.

Figures

Figure 1 : résultats de la TH en France

Figure 2 : score de Child-Pugh

Figure 3 : survie des patients en fonction du statut compensé ou non de la cirrhose

Figure 4 : mortalité à 1 an en fonction du statut de la cirrhose

Figure 5 : critères diagnostics de l'ACLF

Figure 6 : délai d'accès à la TH en fonction du score MELD

Figure 7 : indications validées pour demande de composante expert

Figure 8 : mécanismes impliqués dans la susceptibilité aux infections chez le cirrhotique.

Figure 9 : structure du Torque Teno Virus

Figure 10 : sélection des patients : diagramme de flux

Figure 11 et 11 bis : étiologies des hépatopathies au sein de la cohorte

Figure 12 : nature des évènements observés

Figure 13 : sites des sepsis observés

Figure 14 : germes retrouvés

Figure 15 : courbes de survie la selon survenue ou non d'un évènement

Figure 16 : quantification de la charge virale TTV sur sérum, étude de validation

Tableaux

Tableau 1 : études parues sur le TTV en transplantation

Tableau 2 : données recueillies lors du bilan pré TH

Tableau 3 : données recueillies lors de chaque évènement

Tableau 4 : données recueillies lors de la TH et du suivi immédiat post opératoire

Tableau 5 : données recueillies à 1 an post transplantation ou à la date du dernier contact

Tableau 6 : classification de Dindo-Clavien

Tableau 7 : caractéristiques générales des patients inclus

Tableau 8 : comparaison en analyse univariée des patients selon la survenue ou non d'un évènement

Tableau 9 : comparaison en analyse univariée des patients selon la survenue ou non d'un sepsis

Tableau 10 : causes des décès survenus avant TH

Tableau 11 : comparaison en analyse univariée des patients décédés ou non avant transplantation

Tableau 12 : comparaison en analyse univariée des patients dans les suites post TH selon la survenue ou non d'un évènement en pré TH

Tableau 13 : facteurs associés à la survenue d'un évènement en analyse multivariée

Tableau 14 : facteurs associés à la survenue d'un sepsis en analyse multivariée

TTV viral load: a new prognostic tool for monitoring cirrhotic patients awaiting liver transplantation?

Abstract :

Infection is the leading cause of death before liver transplantation (LT) in patients with decompensated cirrhosis. The viral load (VL) of Torque Teno virus (TTV), a ubiquitous virus, seems to be correlate with immunosuppression status: it is higher in immunocompromised patients, lower in the immunocompetent. The objective of our study is to evaluate TTV VL as a predictive biomarker of the risk of events (unscheduled hospitalization) and sepsis in patients awaiting LT.

All patients registered on the list at Paul Brousse Hospital in Villejuif between April 2017 and June 2018 were eligible. TTV VLs were obtained by quantitative PCR on sera available at the time of the pre-LT workup, the event and the LT.

One hundred and thirty-eight patients were included: 106 (77%) were transplanted and 14 (10%) died before LT. The median age was 60, with most men (76%). At enrollment, the median MELD score was 13. Of 101 events, 63 (62.4%) were related to sepsis.

The TTV VL taken during the pre-LT workup was not statistically different between the event and non-event groups, and between the sepsis and non-sepsis groups. The TTV VL taken during LT was increased in the event group ($3.23 \pm 1.74 \log_{10}$ IU/mL versus $2.43 \pm 1.43 \log_{10}$ IU/mL, $p = 0.046$) and in the sepsis group ($3.52 \pm 1.77 \log_{10}$ IU/mL vs. $2.48 \pm 1.45 \log_{10}$ IU/mL, $p < 0.01$). This association persisted in multivariate analysis in the event group (OR = 1.76 [1.15; 2.72], $p = 0.01$) and in the sepsis group (OR = 1.72 [1.11; 2.66], $p = 0.02$).

TTV VL is associated with the risk of sepsis in patients with cirrhosis awaiting LT. Its quantification could be useful for predicting the risk of infection. It appears necessary to conduct other studies to validate these results and determine at what points in the patient's journey the quantification of TTV VL could be the most relevant.

English key word: liver transplantation, Torque Teno Virus, cirrhosis, prognosis, sepsis

La charge virale TTV : un nouvel outil pronostique pour le suivi des patients cirrhotiques en attente de transplantation hépatique ?

Résumé :

L'infection est la principale cause de décès avant transplantation hépatique (TH) des patients ayant une cirrhose décompensée. La charge virale (CV) du Torque Teno virus (TTV), un virus ubiquitaire, a été montrée comme corrélée au statut d'immunosuppression : elle est plus élevée chez les patients immunodéprimés, plus faible chez l'immunocompétent. L'objectif de notre étude est d'évaluer la CV TTV comme biomarqueur prédictif du risque d'évènement (hospitalisation non programmée) et de sepsis chez les patients en attente de TH.

Tous les patients inscrits sur liste à l'hôpital Paul Brousse de Villejuif entre avril 2017 et juin 2018 étaient éligibles. Les CV TTV étaient obtenues par PCR quantitative sur des sérums disponibles au moment du bilan pré-TH, de l'évènement et de la TH.

Cent trente-huit patients ont été inclus : 106 (77%) ont été transplantés et 14 (10%) sont décédés avant la TH. L'âge médian était de 60 ans, avec une majorité d'hommes (76%). A l'inscription, le MELD médian était de 13. Sur 101 évènements, 63 (62,4%) étaient liés à un sepsis.

La CV TTV prélevée lors du bilan pré-TH n'était pas statistiquement différente entre les groupes évènement et sans évènement et entre les groupes sepsis et sans sepsis. La CV TTV prélevée lors de la TH était augmentée dans le groupe évènement ($3,23 \pm 1,74 \log_{10}$ UI/mL contre $2,43 \pm 1,43 \log_{10}$ IU/mL, $p=0,046$) et dans le groupe sepsis ($3,52 \pm 1,77 \log_{10}$ UI/mL contre $2,48 \pm 1,45 \log_{10}$ UI/mL, $p < 0,01$). Cette association persistait en analyse multivariée dans le groupe évènement (OR = 1,76 [1,15 ; 2,72], $p = 0,01$) et dans le groupe sepsis (OR = 1,72 [1,11 ; 2,66], $p = 0,02$).

La CV TTV est associée au risque de sepsis chez le patient ayant une cirrhose en attente de TH. Sa quantification pourrait être utile pour la prédiction du risque infectieux. Il apparaît nécessaire de conduire d'autres études pour valider ces résultats et déterminer à quels moments du parcours du patient la quantification de la CV TTV pourrait être la plus pertinente.

Mots-clés français : transplantation hépatique, Torque Teno Virus, cirrhose, pronostic, sepsis

**Université de Paris
UFR de Médecine de Paris Centre
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06**