



**HAL**  
open science

# L'élastométrie impulsionnelle pourrait guider les indications de biopsies hépatiques protocolisées en post-transplantation hépatique

Pauline Bozon-Riviere

## ► To cite this version:

Pauline Bozon-Riviere. L'élastométrie impulsionnelle pourrait guider les indications de biopsies hépatiques protocolisées en post-transplantation hépatique. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04792923

**HAL Id: dumas-04792923**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04792923v1>**

Submitted on 20 Nov 2024

**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 - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par  
**Pauline BOZON-RIVIERE**  
Le 7 mai 2024

L'élastométrie impulsionnelle pourrait guider les indications de  
biopsies hépatiques protocolisées en post-transplantation  
hépatique

Directrice de thèse : Docteur Lucy MEUNIER

Co-directrice de thèse : Docteur Stéphanie FAURE

**Jury :**

Président du Jury : Monsieur le Professeur PAGEAUX Georges-Philippe

Asseseurs :  
Monsieur le Professeur GUIU Boris  
Madame Docteur FAURE Stéphanie  
Madame Docteur MEUNIER Lucy

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par  
**Pauline BOZON-RIVIERE**  
Le 7 mai 2024

L'élastométrie impulsionnelle pourrait guider les indications de  
biopsies hépatiques protocolisées en post-transplantation  
hépatique

Directrice de thèse : Docteur Lucy MEUNIER

Co-directrice de thèse : Docteur Stéphanie FAURE

**Jury :**

Président du Jury : Monsieur le Professeur PAGEAUX Georges-Philippe

Assesseurs :  
Monsieur le Professeur GUIU Boris  
Madame Docteur FAURE Stéphanie  
Madame Docteur MEUNIER Lucy

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2023-2024**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	GUI TER Pierre	NAVRATIL Henri
ALLIEU Yves	CAMU William	HEDON bernard	OTHONIEL Jacques
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	HERTAULT Jean	PAGES Michel
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	HUMEAU Claude	PELISSIER Jacques
ASENCIO Gérard	CIURANA Albert-Jean	JAFFIOL Claude	PETIT Pierre
ASTRUC Jacques	CLOT Jacques	JARRY Daniel	POUGET Régis
AUSSILLOUX Charles	COSTA Pierre	KLEIN Bernard	PUJOL Henri
AVEROUS Michel	COTTALORDA Jérôme	LAFFARGUE François	RABISCHONG Pierre
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LAMARQUE Jean-Louis	REBOUL Jean
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RIEU Daniel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE ROUX Jean-Louis	ROCHEFORT Henri
BANSARD Nicole	DOMERGUE Jacques	LESBROS Daniel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BILLIARD Michel	DUBOIS Jean Bernard	LORIOT Jean	SAINT-AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	DUJOLS Pierre	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	DUMAZER Romain	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BONNEL François	ECHENNE Bernard	MARTY ANE Charles	SEGNARBIEUX François
BOULOT Pierre	FABRE Serge	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BOURGEOIS Jean-Marie	FRERE BEAU Philippe	MEYNADIER Jean	TOUITOU Isabelle
BOUSQUET Jean	GALIFER René Benoît	MICHEL François-Bernard	VIDAL Jacques
BRUEL Jean Michel	GODLEWSKI Guilhem	MION Charles	VISI ER Jean Pierre
BUREAU Jean-Paul	GUILHOU Jean-Jacques	NAVARRO Maurice	

## Service de gestion des personnels

### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	DEDET Jean-Pierre
BASTIEN Patrick	DE LA COUSSAYE Jean-Emmanuel
BLANC François	GUILLOT Bernard
BONAFE Alain	HERISSON Christian
BOULENGER Jean-Philippe	JEANDEL Claude
BOURREL Gérard	JONQUET Olivier
BRINGER Jacques	LANDAIS Paul
CANOVAS François	LARREY Dominique
CLAUSTRES Mireille	LE QUELLEC Alain
COMBE Bernard	MARES Pierre
DAURES Jean-Pierre	MAUDELONDE Thierry
DAUZAT Michel	MILLAT Bertrand
DAVY Jean-Marc	MAURY Michèle

### Docteurs Emerites

MESSNER Patrick	PUJOL Joseph
MONNIER Louis	
PREFAUT Christian	
PUJOL Rémy	
REYNES Jacques	
RIBSTEIN Jean	
ROSSI Jean-François	
SCHVED Jean-François	
TOUCHON Jacques	
VOISIN Michel	
ZANCA Michel	

## Service de gestion des personnels

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

#### PU-PH de classe exceptionnelle

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DERUELLE Philippe	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie

## Service de gestion des personnels

ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénérologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VERNHET Héléne	Radiologie et imagerie médicale

## Service de gestion des personnels

YCHOU Marc                      Cancérologie ; radiothérapie

### **PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAIEN Vincent	Ophthalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile

## Service de gestion des personnels

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROUBILLE François	Cardiologie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie
SULTAN Ariane	Nutrition
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VINCENT Thierry	Immunologie

### **PU-PH de 2ème classe**

AYRIGNAC Xavier	Neurologie
BELZEAUX Raoul	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
BERTRAND Martin	Anatomie
BOBBIA Xavier	Médecine d'urgence
BOMMART Sébastien	Radiologie et imagerie médicale

CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DAIEN Claire	Rhumatologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DONNADIEU Hélène	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FRANDON Julien	Radiologie et imagerie médicale
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GANDET Thomas	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GELIS Anthony	Médecine physique et de réadaptation
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HERBAUX Charles	Hématologie, transfusion
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie
LACHERETZ-SZABLEWSKI Vanessa	Anatomie et cytologie pathologiques
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LATTUCA Benoît	Cardiologie
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOUBET Paul	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Claire	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

## Service de gestion des personnels

ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
STEPANIAN Alain	Hématologie ; transfusion
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

#### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

#### 2<sup>ème</sup> classe :

CHAZAL Nathalie (Biologie cellulaire)

MOREAUX Jérôme (Sciences biologiques fondamentales et cliniques)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

#### 1<sup>re</sup> classe :

AMOUYAL Michel

#### 2<sup>ème</sup> classe :

FOLCO-LOGNOS Béatrice

### PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

GARCIA Marc

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

## **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**

BAUCHET Luc (Neurochirurgie)

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

DEBIEN Blaise (Médecine d'urgence)

GAUDARD Philippe (Anesthésiologie-réanimation)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

NOUGARET Stéphanie (Radiologie et imagerie médicale)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

## **Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

### **MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel**

MARTRILLE Laurent Médecine légale et droit de la santé

RICHARD Bruno Médecine palliative

### **MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent Biophysique et médecine nucléaire

BOULLE Nathalie Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère Génétique

CARRIERE Christian Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale Epidémiologie, économie de la santé et prévention

GIANSILY-BLAIZOT Muriel Hématologie ; transfusion

RAVEL Christophe Parasitologie et mycologie

### **MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BRET Caroline Hématologie biologique

BROUILLET Sophie Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

CHIRIAC Anca Immunologie

COSSEE Mireille	Génétique
DESHAYES Emmanuel	Biophysique et médecine nucléaire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
GOUZI Farès	Physiologie
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
<b><u>MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe</u></b>	
BARATEAU Lucie	Physiologie
BERGOUIGNOUX Anne	Génétique
BOETTO Julien	Neurochirurgie
DEBOURDEAU Antoine	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
DUPONT Chloé	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
ENGELMANN Ilka	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FROUIN Eric	Anatomie et cytologie pathologiques
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
LEVEQUE Maude	Parasitologie et mycologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
RANISAVELJEVIC Noémie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction; Gynecologie médicale
SOUICHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

## Service de gestion des personnels

### Maitres de Conférences des Universités

#### Maitres de Conférences hors classe

BECAMEL Carine	Neurosciences
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

#### Maitres de Conférences de classe normale

BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
HERVE ANDRE Emilie	Maïeutique
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

### Maitres de Conférences des Universités - Médecine Générale

#### MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe

COSTA David
OUDE ENGBERINK Agnès

#### MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe

CARBONNEL François
MILLION Elodie

## Service de gestion des personnels

### Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

BADIN Mélanie

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MINET Mathilde

SERAYET Philippe

URENA DORES Aurélie

### Praticiens Hospitaliers Universitaires

CAZAUBON Yoann

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

DURAES Martha

Anatomie

FAVIER Valentin

Oto-Rhino-Laryngologie

GAVOTTO Arthur

Pédiatrie

POULEN Gaetan

Neurochirurgie

ROCH Benoît

Pneumologie, addictologie

THERON Alexandre

Pédiatrie

URSIC BEDOYA José

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

## Service de gestion des personnels

### PH chargés d'enseignements

AGUILHON Sylvain	CARTIER César	FILLOLS Mélanie	LE BIHAN Clément	PICOT Marie Christine
AKKARI Mohamed	CASPER Thierry	FLORI Nicolas	LE GUILLOU Cédric	POQUET Hélène
ALRIC Jérôme	CATHALA Philippe	FOURNIER Philippe	LE MOINE DONY Marie-Christine	PRIN Pauline
AMEDRO Pascal	CAZABAN Michel	FRANC Nathalie	LETERTRE Simon	PUJOL Sarah-Lise
AMOUROUX Cyril	CHIALARD Kévin	GAILLARD Nicolas	LOPEZ Régis	QUANTIN Xavier
ANTOINE Valéry	CHARBIT Jonathan	GALMICHE Sophie	LUQUIENS Amandine	RAFFARD Laurence
ATTALIN Vincent	CHEVALLIER Thierry	GARNIER Sylvain	MAILLE Olivier	RAINGEARD Isabelle
BADR Maliha	COLIN Olivier	GENY Christian	MANDOUL Caroline	RAPIDO Francesca
BAIS Céline	CONEJERO Ismael	GERONIMI Laetitia	MANZANERA Cyril	RAY Valéry
BARBAR Saber Davide	CONSEIL Mathieu	GINIES Patrick	MARGUERITTE Emmanuel	RIBRAULT Alice
BASSET Didier	CORBEAU Catherine	GONON DEMOULIAN Raphael	MARTIN Lucille	RICHAUD-MOREL Brigitte
BATIFOL Dominique	COROIAN Flavia-Oana	GOULABCHAND Radjiv	MATTATIA Laurent	RIDOLFO Jérôme
BATTISTELLA Pascal	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric	MAZARD Thibault	RIPART Sylvie
BELL Ariane	COUTUREAU Juliette	GRIVET Benjamin	MEROUEH Fadi	ROBERT Pierre
BENENATI Syvain	CUNTZ Danielle	GROSSIN Delphine	MESTREGODIN Sandrine	RONGIERES Michel
BENNYS Karim	DAVID Aurore	GUEDJ Anne Marie	MEUNIER Lucie	ROULET Agnès
BERNARD Nathalie	DE BOUTRAY Marie	HEDON Christophe	MEYER Pierre	RUBENOVITCH Josh
BERNIER Maud	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	HENRY Vincent	MICHEL Moïse	SANTONI Fannie
BERTCHANSKY Ivan	DEBIEN Blaise	HIRECHE Kheira	MILESI Christophe	SASSO Milène
BIBOULET Philippe	DEGRAVI Lauriane	INGHILLERI Marie-Laure	MONET Clément	SCHMITT David
BIRON-ANDREANI Christine	DELPONT Marion	JAMMET Patrick	MORAU Estelle	SCHULDINER Sophie
BLANC Brigitte	DENIS Hélène	JEDRYKA François	MORQUIN David	SEGURET Fabienne
BLANCHET Catherine	DEVILLE de PERIERE Gilles	JREIGE Riad	MOSER Camille	SENESSE Pierre
BLATIERE Véronique	DI CASTRI Alberto	JULIER Ingrid	MOUSTY Eve	SERRE Jean-Emmanuel
BOGE Gudrun	DJANIKIAN Flora	KADERBAY Akil	MOUTERDE Gaël	SKALLI El Medhi
BOURRAIN Jean Luc	DUCROCQ Vincent	KINNE Mélanie	NOU HOWALDT Monira	SOLA Christelle
BOUYABRINE Hassan	DUNYACH-REMY Catherine	LABARIAS Coralie	ORY Jérôme	SOUKSI MEDIONI Isabelle
BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	ESTRIC Clémentine	LABORDE Caroline	PANTERA Eric	SOULLIER Camille
BRISOT Dominique	FAIDHERBE Jacques	LACAMBRE Mathieu	PERNIN Vincent	STEPHAN Robin
BRONER Jonathan	FATTON Brigitte	LARCHER Romaric	PERRIGAULT Pierre François	STOEBNER DELBARRE Anne
CAIMMI Davide Paolo	FAURE Elsa	LAURENT Jérémy	PEYRON Pierre-Antoine	SURCIN-TSEKOURAS Nicolas
CARR Julie	FILLERON Anne	LAZERGES Cyril	PICARD Eric	SZAFORS Paulina
TALEB ARRADA Ikram				

## Service de gestion des personnels

TARUFFI Floriane

TEOT Luc

TER SCHIPHORST Adrien

THIRION Marina

TUNEZ Virginie

VACHIERY-LAHAYE Florence

VERNES Eric

VIALA Maurice

VINCENT Laure

WAGNER Laurent

WALTHER LOUVIER Ulrike

WILLEMS Marjolaine

ZERKOWSKI Laetitia

# REMERCIEMENTS

## Aux membres de mon jury,

Au Président du jury, Monsieur le **Professeur Georges-Philippe Pageaux**, je vous remercie de me faire l'honneur d'être le président de mon jury en ce jour si particulier pour moi. Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour toutes ces années d'enseignement où vous m'avez transmis votre passion pour l'hépatologie. Merci pour votre écoute et votre disponibilité perpétuelle. Vous m'avez accompagnée depuis le début de mon internat et j'ai hâte de pouvoir continuer d'apprendre et travailler à vos côtés pour ces prochaines années.

A ma directrice de thèse, Madame le **Docteur Lucy Meunier**, merci de m'accompagner et de diriger ce travail. Merci d'être une source de motivation et d'inspiration au quotidien. Je t'admire pour la personne que tu es, pour ton travail acharné, ton enthousiasme pour toutes les maladies hépatiques quelles qu'elles soient, mais également pour être la première motivée à aller boire des verres et sortir jusqu'au bout de la nuit. Merci pour tes réponses si rapides, que ce soit à 22h devant « l'amour est dans le pré » ou à 3h du matin. Merci pour tout et surtout merci d'être une médecin aussi compétente et bienveillante à notre égard.

A Madame le **Docteur Stéphanie Faure**, merci de m'épauler dans ce travail de thèse, qui n'aurait jamais eu lieu sans toi. Merci de m'avoir accordé ta confiance pour ce projet qui t'est si cher. Je me souviendrai de toutes tes visites du lundi matin qui ont égayé mes débuts de semaine, pour ta bienveillance et ta gentillesse au quotidien. Merci pour ces longues discussions sur la vie que j'aime beaucoup et merci d'être toujours disponible pour chacune de nos questions (hépatologie ou pas d'ailleurs !). Même si tu viens manger nos gâteaux dans le bureau, tu restes la mannequin de ce service.

A Monsieur le **Professeur Boris Guiu**, vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury et de pouvoir le juger grâce à votre grande expertise. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et pour l'attention que vous porterez à ce manuscrit. J'ai hâte de pouvoir travailler avec vous au prochain semestre.

## Aux équipes médicales et paramédicales qui m'ont accompagnée depuis le début

### *A l'équipe de Nîmes*

**A Ludo**, merci pour ta patience et ton dévouement envers les internes et les patients. Je t'admire beaucoup et j'aimerais devenir aussi forte que toi. Tu es un équilibre parfait entre compétence, rigueur, humour et susceptibilité (juste un peu !). **A Clém**, merci pour ta sympaTHIE, ton humour et ta motivation. Ces 6 mois avec toi ont été un réel plaisir (même les entérosopies figure toi !). Le mercredi aprèm était un vrai régal entre rigolades, massages et échanges de bons procédés (TahiTI). **A Camille**, notre maman de Nîmes, merci d'être aussi présente et à l'écoute pour nous. Merci pour les ligatures de varices à gogo, les coloriations et sandwich rosette du mardi. **A Béné**, merci pour ta bonne humeur, ton rire si contagieux et tes nombreuses aides en endo locale ! **A Jean-François**, tu es si humble et empathique, tu as mon profond respect. Je te remercie pour ta bienveillance et pour ces 2 semestres ensemble, même si nous n'avons pas eu l'occasion de beaucoup nous voir au cours du 2<sup>ème</sup> semestre. **A Arda**, ma découverte du semestre à Nîmes. Je suis très heureuse d'avoir appris à te connaître durant ce semestre. Je te remercie pour ces jeudi matin en musique avec toutes ces coloscopies mal préparées que tu me laissais faire... Merci pour ta gentillesse et ta confiance. **A Thomas**, merci pour tes accès de

colère qui me font beaucoup rire, pour ton empathie envers autrui et tes conseils en vélo-randos. **A Stéphane**, merci pour ton humour non compris de tous, ta rigueur et tes connaissances que je rêve d'avoir. **A Val**, ces 6 mois avec toi à Nîmes étaient géniaux.

**Au Professeur Poudroux**, je vous remercie pour votre pédagogie et votre patience à toute épreuve. **A Marie W**, merci pour ces 6 mois ensemble. Hâte de te revoir dans d'autres circonstances. **A Lily, Benoît, Mag, John, Seb, Nelly, Marine, Pauline, Laura, Sylvie**, la clique des IDE d'endoscopie de Nîmes avec qui on rigole (et travaille) bien. **A Fanny, Laura, Babeth, Pricille, Eva, Christine et Sabrina**, merci pour ces 6 mois ensemble qui n'auraient pas été les mêmes sans vous.

#### *A l'équipe de Montpellier*

**A Claire**, ma 1<sup>ère</sup> chef de Montpellier qui m'a tant appris. Merci pour ta gentillesse, ta rigueur et ton empathie.

**A Romain**, merci ces journées de consultation qui nous permettent d'apprendre à tes côtés mais également de connaître les potins de l'hôpital, tes projets qui te feront devenir millionnaire, les photos du calendrier de l'avent et tes remarques toujours aussi gentilles (oui le plus grand front de France te remercie !). Merci d'être aussi disponible et à l'écoute. Je t'admire beaucoup et j'espère être aussi forte que toi un jour. En tout cas, t'es plutôt marrant !

**A Antoine**, merci de vouloir nous transmettre toutes tes connaissances et de nous motiver au quotidien. Merci pour ces gastro quizz, ces chasses à l'œuf pour Pâques et toutes ces choses que tu fais pour nous. Malgré ton humour un peu border et tes avis bien tranchés, j'apprécie beaucoup travailler avec toi et faire quelques tours de Q3. **A José**, merci pour la transmission de ton savoir au quotidien, ton calme et ta gentillesse. J'ai hâte de travailler plus souvent avec toi. **A Magda**, merci pour ta douceur et ton savoir que nous rêvons tous d'avoir ! **A Sarah**, merci pour ce 1<sup>er</sup> semestre à tes côtés. Tu m'as beaucoup appris. Ta joie de vivre au quotidien est un réel bonheur. **A Lucile**, merci pour ta gentillesse et ces mercredi en consultation. **A Franz**, merci pour tout ce que tu m'as appris et merci d'être toujours aussi disponible. Tu réponds toujours à chacune de mes questions (même à l'autre bout de la France) sans jamais me juger. Merci pour ces CV un peu décousues parfois ou bien en plein footing pour ma part. **A Nicolas**, merci pour ta bonne humeur au quotidien. Entre ton élément distracteur principal (Franz) et la bouffe en B, difficile de finir une CV, mais en tout cas c'est toujours un plaisir de travailler à tes côtés ! **A Morgane**, merci pour ce semestre. **A Jean-Christophe**, merci pour ta pédagogie et ces shoots enflammés aux JFHOD ! **A Michaël**, merci pour tes traditionnelles visites du mercredi matin.

**Au Professeur Blanc**, je vous remercie pour votre gentillesse et bienveillance envers moi. Merci pour vos enseignements, que ce soit en médecine ou en histoire.

**A Loufti, Pauline (x3), Lola, Camille, Sonia, Vanessa, Christelle, Delphine, Estelle, Morgane, Sarah, Charles, Neyla, Elsa, Margot, Anaïs, Guillaume, Seb** et tous les autres, merci pour ces nombreux semestres à vos côtés. Vous êtes d'un réel soutien et c'est toujours un plaisir de travailler à vos côtés.

**Aux IDE de consultation** qui m'ont grandement aidé pour ce travail de thèse, Maxime, Claire, Priscille et tous les autres, mille merci. **Aux secrétaires de consultation**, Nathalie, Charlotte, Hélène, Estelle, Léa, Béatrice et toutes les autres que j'apprécie beaucoup.

#### *A l'équipe du DAR B*

**A Béranger**, merci pour ta gentillesse. Je me rappellerai toujours le samedi de garde où tu m'as récupéré en larmes et je ne t'en remercierai jamais assez. Toujours à nous raconter tes aventures à travers le monde, tu es la joie de vivre incarnée. **A Lauriane**, merci pour tes apprentissages au quotidien, que ce soit dans le médical ou bien sur les chevaux ou la formule de Harris et Bénédic (je ne m'en remets pas du 1300kcal/j). **A Fouad**, merci de m'avoir tant appris. Je t'admire beaucoup et j'ai hâte de continuer à travailler avec toi. **A Yassir, Clément Monet, Clément Le Bihan, Mathieu Conseil, Matthieu Capdevilla, Maha, Chahir, Bruno Souche**, et tous les autres, merci pour ce semestre. **Au Professeur Gérald Chanques et Professeur Samir Jaber**, merci de m'avoir intégrée dans votre équipe.

*A l'équipe de la Pitié*

**A Marika**, merci pour ce semestre, ces footings, les visites du mercredi et ta bonne humeur au quotidien. Je t'admire beaucoup pour la femme que tu es, merci de m'avoir tant appris. **A Maxime**, merci pour ces 4 mois passés ensemble, pour ces pains choco en sortant de garde et ta disponibilité à toute épreuve, même quand je râle. **A Sarah**, merci pour ta bienveillance, ta joie de vivre et tes petites histoires croustillantes. **A Marion**, merci pour ces 4 mois passés ensemble, tu es un vrai rayon de soleil, qui donne envie de sourire à la vie. Aie confiance en toi. **A Sidonie, Gaëlle, Sanaa, Sarah, Eléa**, merci pour ce semestre à Paris. Au **Professeur Dominique Thabut**, merci de m'avoir aussi bien intégrée dans votre équipe.

A ma famille,

**A mes parents,**

Merci de m'avoir soutenu dans toutes ces années de médecine. Et Dieu sait à quel point je n'étais pas facile durant ces deux années de PACES à la maison. Mais grâce à votre soutien et amour incomparables, j'ai réalisé mon rêve : être médecin. Maman, merci d'être toujours disponible à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit. Toujours attentionnée à notre égard, tu nous combles par ton envie de nous faire plaisir à tout prix. Papa, même si tu n'arrives pas à suivre en quelle année ou dans quelle spécialité je suis (je plaisante !), je te remercie pour ta générosité et ta bonté envers autrui. Vous êtes un exemple pour moi, et vous me donnez l'envie d'être une personne aussi généreuse et bienveillante que vous. Je vous aime très fort.

**A ma sœur**, ma lolotte, merci d'être là dans les bons comme les mauvais moments, sans jamais de jugement, toujours prête à m'écouter ou sécher mes larmes. Je ne pouvais pas rêver mieux comme sœur (même si tu m'en as fait des misères !). Merci pour ta gentillesse, ta sensibilité et tes attentions au quotidien. Benjamin, tu es le beau-frère parfait et rêvé, toujours souriant et de bonne humeur. Merci de prendre soin de ma sœur comme tu le fais. **A Eytan, Maxine et Manon** que j'aime très fort.

**A mon frère**, Mathis, mon sushi, merci de ton soutien pendant toutes ces années, malgré les petites disputes du quotidien. Merci pour tes appels improbables pour des rots ou des blessures que je ne sais soigner, tu me fais beaucoup rire. Merci d'être l'artiste de la famille car, grâce à toi, je découvre de magnifiques musiques (les tiennes !)

**A mes beaux-parents**, Marie-Pierre et Alain, merci de m'avoir accueillie dans votre foyer. Merci pour toutes ces randonnées ou parties de carte endiablées. C'est toujours un plaisir de passer du temps à vos côtés.

**A Anne**, quoi rêver de mieux que d'avoir sa belle-sœur comme chef de gastro. Merci pour ton écoute, ta bienveillance, tes petits déjeuners délicieux de chez Schoeler et ta bonne humeur (même si tu n'as dormi que 2h). Je t'admire beaucoup pour la personne que tu es et j'aimerais, un jour, devenir une médecin aussi brillante que toi. **A Guillaume**, merci pour ton oreille attentive et ta bonne blague de veau, pas merci de nous battre à chaque fois au Trivial Pursuite. **A Ambre et Victor**, ces petits bouts remplis de joie. **A Agathe**, merci pour ta générosité et tes attentions plus gentilles les unes que les autres. Toujours prête à nous remonter le moral, tu sais trouver les bons mots. **A Charles**, merci pour les ateliers rouleaux de printemps ou parties de Catan, même si tu n'es pas souvent très bon perdant... Hâte de vous retrouver dans les vagues pour la prochaine session de surf.

A la famille de Mado,

**A ma mamie Mado**, qui est partie un jour de décembre. Merci pour ta joie de vivre et ta bonté envers autrui. Tu étais notre rayon de soleil et notre exemple à tous. **A papi Jean-Louis** qui nous a tant appris. **A ma Zouzou**, merci pour tes attentions au quotidien, merci pour tes visites guidées et promenades en campagne. Merci d'être la tatie aussi formidable que tu es. **A ma Pacalou**, merci pour la tatie

exceptionnelle que tu es. Merci pour tous ces appels pendant mes footings. J'aimerais être une personne aussi gentille et bienveillante que tu l'es. **Merci à Félipe** pour tes bons petits repas dans le jardin du cabanon rose. **A mon Bubû**, merci d'être toujours là pour nous. Merci pour ton altruisme et tous ces moments passés ensemble.

**A mes triplettes**, merci d'être une source d'inspiration pour moi. Votre joie de vivre et votre amour pour la vie sont un réel exemple. J'ai hâte de passer du temps à vos côtés. Je vous aime très fort. **A Simonet, Lucile, Lilian, Emma, Malo, Floran, Marie**, merci pour tous ces moments partagés ensemble, dont je garde des souvenirs très heureux. J'ai hâte d'en passer de nombreux autres. Simonet, on n'oublie pas le footing de Noël. Floran, arrête de voler dans mon assiette lors des repas de famille stp... **A Ariane, Thierry, Estrella, Béatrice, Joanna**, merci pour ces moments en famille.

A la famille Moreno,

**Papi et mamie Mounet**, gracias por su amibilidad y genorosidad. Te quiero muchisimo.

A ma tatie **Ninie, Tom, Louna et Tiana**, merci pour ces moments en famille, qui sont malheureusement toujours trop courts. A mon **Quiquot et ma Béné**, merci pour votre humour, votre gentillesse et votre simplicité. **A ma Juju**, merci pour tous les 400 coups que tu as fait avec nous, en commençant par les fameuses soirées aux Angles. **A Mathieu et Sandro. A Antoine, José, Célia, Alwin, Emma et Mila, Noémie, Lionel, Louisa, Camille, Sohan, Sohni** merci pour ces moments partagés ensemble.

**A ma 2<sup>ème</sup> famille, les Traverson.** Hélène, Antoine, Charlotte, Zahir, Aurore et Lola, merci pour ces supers moments passés avec vous. Je vous souhaite le meilleur.

A mes amis et co-internes,

*Les gastrolovas (faut vraiment changer le nom de ce groupe !)*

**A ma Mathou**, un grand merci, tout simplement. Tu as apporté beaucoup de bonheur dans ma vie depuis que je te connais. Je te remercie d'avoir apporté tant de bonne humeur, de musiques cools, de fous-rires et de râlouille de temps à autre pendant ces semestres ensemble (faut qu'on arrête d'être des dramas). J'ai grandi avec et grâce à toi. J'ai trouvé une grande amie et surtout une future professionnelle de l'endoscopie : les papilles n'ont plus de secret pour toi. Par contre ne compte pas sur moi pour dormir avec toi, la couette, tu ne sais pas partager.

**A ma Maud**, un coup de cœur dès le début. Mon coup de foudre amical, c'est toi. Non ne t'inquiètes pas je ne vais pas te faire une déclaration d'amour, là, sur mes remerciements. Je suis très fière de faire partie de ta vie et de tes amis, très fière de te connaître par cœur et surtout de connaître toutes les facettes de ta personnalité : un peu rageuse, un peu folle faut se le dire (raconter ses rêves à Quentin !!), un peu susceptible, mais surtout très drôle (oui t'es marrante), une gentillesse absolue et un grand sourire qui est transmissible. Alors merci, merci pour toutes ces années et celles qui sont à venir.

**Quentin**, merci de prendre aussi bien soin d'elle, j'espère que tu mettras un casque maintenant...

**A Flora**, à ta répartie toujours juste, ton sarcasme dont on ne se lasse pas mais aussi ta douceur et ton empathie. Merci pour ce semestre à Nîmes, qui nous a beaucoup rapproché. Ne doute pas de toi, tu es une queen. **Eloi**, merci pour ton humour, un peu douteux parfois...

**A Emilie**, mon exemple. Un petit rayon de soleil. Avec toi, la vie est simple et douce. Merci d'être un peu la maman de notre groupe, merci pour ces longues discussions sans jugement et pour tous ces moments ensembles. Hâte des prochaines randos ou week end improvisés. **A Florian**, merci d'être aussi bienveillant avec notre mimie.

**A Inès**, à nos débuts en tant que bébé gastro. Merci pour ces moments, que ce soit sur le banc de Nîmes avec un muffin, au laser ou escape game, en week end au ski ou bien au téléphone à nous raconter nos vies. Tu es un petit bout en train, une femme (enfant ?) pleine de vie sur qui on peut toujours compter. Merci d'être une amie aussi formidable.

**A Thibaut**, ma découverte de Nîmes, mon confident. Merci d'être un aussi bon co-interne, co-bières, co-voit. J'ai adoré ces semestres avec toi. Ne râle pas trop, je sais très bien que tu adores nos discussions de filles à table.

**A Noémie**, merci d'être (un peu) rageuse, on le sait que tu n'es pas énervée ! Et merci pour ces délicieux cookies.

**A Karim**, à l'homme parfait que tu es. Le calme assuré, le charisme, la force tranquille. Merci de m'avoir supporté tous ces semestres. Tu es le co-interne idéal et travailler avec toi est toujours un régal !

**A Léa**, le sang. Merci pour ton humour, tes coups de gueule, ton bel accent Nîmois. Toujours motivée, toujours prête à aider les autres, petit génie que tu es. C'est une fierté de te compter parmi mes amies.

**A Marie**, c'est la classe, l'élégance et la gentillesse incarnée. Tu es ma découverte de ce semestre d'hiver au MAD. Merci pour ces tutos décors et crépis, ces moments de simplicité et de bonheur partagés avec toi, autour d'un mochi, d'un thé ou d'un chocolat chaud. Hâte de passer du temps à tes côtés, tu es une vraie amie.

**A Lina**, le rayon de soleil qui réchauffe tous nos petits cœurs. Merci pour ta bonne humeur, tes expressions avec une tonalité de voix toujours impressionnante, tes chai-latté et toutes tes histoires que tu as à nous raconter.

**A Maxime**, merci de bonifier l'équipe de bras cassés que l'on est ! Toujours un plaisir ces semestres avec toi, sans compter ces musiques à type de mi café mi café dans le bureau.

**A Léo**, la bienveillance avant tout. J'espère avoir la chance de pouvoir retravailler avec toi. Merci pour ces trajets en voiture, par contre c'est toujours « trop long ».

**A Benjamin**, à ce semestre mémorable et ces footings hivernaux. Merci pour ton sourire *Colgate*.

**A Clément**, merci d'être l'organisateur préféré des gastros.

**A Milie**, même si nous n'avons pas beaucoup travaillé ensemble, c'est toujours un plaisir ces moments avec toi, que ce soit au bar, au self à discuter de tes travaux ou futurs voyages ou encore sur la piste de karting.

**A Margaux**, l'oratrice par excellence, la blagueuse du groupe. Hélas, je n'ai jamais eu la chance de travailler avec toi, mais j'espère qu'on se rattrapera très vite.

**A Emma**, un petit bout de femme déterminée et toujours volontaire.

**A Angèle**, merci pour ton sourire, ta joie de vivre et ton humour au quotidien, promis on fera une soirée fin de stage avec toi.

**A Raphaël et Coralie** avec qui je n'ai pas eu la chance de travailler. On se connaît peu mais les activités ensemble sont toujours de qualité ! **A Laurène, Juliette, Rémi, Kenza, Valentin**, hâte de pouvoir travailler avec vous un jour.

A mes co internes du DAR B, sans qui ce semestre n'aurait pas été le même. **A Julien**, merci pour ton calme, ta solidarité et ta grande humilité. Et merci d'avoir séché mes larmes quand je loupais mes VVC...

**A Thomas**, merci pour ta bonne humeur au quotidien, celle qui nous a tenue tout le long de ce semestre ! Merci pour ces longues discussions et ces idées de voyages partagés. **A Marie**, la gentillesse incarnée. **A Charlotte**, la syndicaliste du groupe avec qui on rigolait bien, merci de t'occuper aussi bien des personnes âgées ! **A Raph**, merci pour ce semestre à tes côtés. **A Lucas**, un petit soleil, merci pour ta bonne humeur.

A mes amis de toujours :

**A Anouk**, ma meilleure amie depuis toujours, celle qui malgré le temps qui passe, me connaît toujours aussi bien. Avec toi, la vie est plus douce, plus simple, plus belle tout simplement. Je t'admire beaucoup, pour ton altruisme, ton sourire à tout à épreuve et pour toutes ces choses que tu prends tant à cœur. Merci d'avoir été à mes côtés pendant toutes ces années, et celles à venir. **A Valou** hâte de goûter tes recettes dignes de Top Chef.

**A Julie Tesson**, merci pour ces beaux voyages à tes côtés, ces cours de danse endiablés, à nos débuts ensemble. Je suis heureuse de t'avoir retrouvée. **A Alice Glen**, merci pour ta douceur et ton écoute perpétuelle. A la future mariée de cette année, je te souhaite tout le bonheur du monde. **A Julie Tavaris**, un vrai rayon de soleil. Merci pour ta bonne humeur à toute épreuve. Merci pour ces moments passés ensemble. Les années passent mais rien ne change. **A Cyrielle**, une petite pépite qui propage son sourire par monts et par vaux, merci d'être une amie aussi fidèle et attentionnée. **A Jean-Loup**, merci pour toutes ces années ensemble. C'est toujours un plaisir de passer du temps avec toi (même s'il se fait rare !) **A Nicolas Razka**, un ami que l'on retrouve même après de nombreuses années et avec qui rien ne change. Merci pour ta bonne humeur. **A Estelle**, merci pour tes attentions et ta gentillesse. **A Noémie** merci pour ton rire contagieux. **A Justine Liennard, Léa Pages et Maxime Caisso**, merci pour ces moments ensembles.

A mes amis de l'externat et internat :

**A Marie W**, mon amie de toujours, ma copine de natation. Avec toi la vie est douce, simple et pleine d'humour. Toutes ces années avec toi, ce voyage au Brésil, l'externat, la D4, nos week-end, les voyages en bateau et tout ce qu'on a pu vivre ensemble n'ont fait que renforcer mon amour pour toi. Je serais toujours là, quoi qu'il arrive. A ton charisme, ton rire et ton sourire qui font toujours l'unanimité. Je suis fière d'avoir une amie aussi formidable que toi, et en prime avec toujours des petits potins à raconter.

**A Chloé F**, ma Chloé, merci d'être pleine de vie, d'enthousiasme et de gentillesse. Malgré des hauts et des bas, notre amitié ne fait que grandir et n'a fait que se consolider au cours du temps. Nous avons su tirer l'une de l'autre le meilleur et c'est ce qui fait de notre amitié, une amitié si précieuse. Tu as ce charme fou qui séduit tout le monde, avec tes histoires toujours aussi palpitantes qui nous tiennent en haleine et je suis très heureuse de t'avoir dans ma vie.

**A Justine G**, ma Google map sans qui on serait perdu depuis bien longtemps. Ta bienveillance, ta douceur et ton sourire sont un exemple pour moi. J'aime ton optimisme, ta motivation et ta bonne humeur à toute épreuve. Tu es une tempête de bonheur. Merci d'être une amie aussi présente et attentionnée.

**A Alicia**, à notre amitié qui n'a fait que se renforcer ces dernières années, à ton écoute et ton franc-parler qui me font beaucoup rire. J'admire ta force, ton honnêteté et l'amour que tu portes à ton entourage. Merci pour tout. **A Jojo**, merci de prendre aussi bien soin de notre Alicia, merci pour ta gentillesse et ta disponibilité (et merci pour mes lunettes de vue !!)

**A Léa**, ta gentillesse, ton sourire et ta douceur font de toi le petit soleil de ce groupe. Merci d'être toujours à l'écoute et si attentionnée.

**A Marie S**, ahlala sacré Sirv, toi et tes faux plans, toi et tes petites crises, on t'aime comme tu es, ne change rien, tu nous fais toujours autant rire. Avec toi, on acquiert une force et on se croit capable de tout, alors merci pour tout et merci d'être toujours là quand ça ne va pas.

**A Blanche**, merci pour ta douceur et ta gentillesse. Malgré les années qui passent, rien ne change. Tu es un exemple pour moi, toujours de bonne humeur, c'est un vrai bonheur de passer du temps avec toi.

**A Alice Andrée**, ma découverte de la D4. Merci pour cette année qui a été rendue beaucoup plus facile par ta présence. Merci pour ta bienveillance et ton soutien inconditionnel quel que soit le moment. Je te souhaite le meilleur pour toi et ta petite famille.

**A Julie Fauré**, merci pour ces belles années d'externats ensemble, ces footings matinaux, ces férias et week-end improvisés. **A Cham**, merci cette belle année de D4 passée ensemble où j'ai pu apprendre à te connaître. Hâte de vous voir un peu plus souvent tous les deux !

*A mes Tacos préférés*

**A Bérim**, ma ber-ber, un petit soleil, une boule d'énergie. Tu nous fais rire, tu nous écoute, tu nous raconte la vie de tes chats. Merci d'être aussi formidable. La vie est si simple à tes côtés. **A Chup**, merci pour ces longues conversations que l'on a pu avoir. Tu as une ouverture d'esprit assez exceptionnelle et c'est toujours un plaisir de passer du temps avec toi.

**A Maureen**, ma Maumau, je nous revois en 2<sup>ème</sup> année, et bien on a bien grandi depuis. Toujours avec le sourire, ta bonne humeur est un exemple pour moi. Merci pour toutes ces années ensemble et merci pour ta bienveillance.

**A Sabo**, ma Sabo et tes vovos, ma Sabo et tes points pandas, ma Sabo et ta grande voix. Merci d'avoir toujours été là, d'être toujours disponible quand il le faut. Malgré le temps qui passe, rien ne change.

**A Perchou**, merci pour toutes ces années, on a finalement un peu grandi ensemble. Toujours de bonne humeur avec tes histoires passionnées à raconter, tu es un vrai boute-en-train.

**A GGP**, merci pour toutes ces soirées déjantées et ces années à « bûcher » ensemble. **A Olina**, merci pour ces années d'externats très peps. **A Léa Savater**, merci pour ta gentillesse et ta bienveillance.

**A Eva**, à ton dynamisme perpétuel, ta motivation à toute épreuve et à ces footings endiablés. Trop triste qu'on n'ait pas pu passer plus de temps ensemble à Paris.

**A Elsie, Lisa S, Sarah J et tous les autres**, merci pour ce semestre à Nîmes avec vous.

#### A mes colocs et amis de Paris,

**A Emma**, coup de cœur amical au DAR B qui n'a fait que se confirmer pendant ce semestre à la capitale. Merci pour tes crises de remise en question, ces séances de Sissy (RIP le petit orteil), ces petits déj sur le tabouret. Merci pour ton écoute et ton rire à gorge déployée. **A Adrien**, la force tranquille, le calme et la gentillesse incarnée. C'est un vrai bonheur de t'avoir au quotidien (Demcee bis). Merci d'être un ami si attentionné et solidaire avec nous (ou avec les potos Donjon !) **A Jérémy**, que j'ai appris à découvrir pendant ce semestre. Merci pour cette coloc génialissime qui n'aurait pas été aussi bien sans vous. **A Amandine**, trop peu de temps passé ensemble alors qu'on est faite pour être amie. Ce n'est que partie remise, je te souhaite tout le bonheur du monde.

#### Aux amis d'Olivier qui sont devenus les miens,

**A Chloé Belle**, tu es un petit bout de femme accomplie, étincelante, volontaire et éclatante de beauté. Toujours motivée, tu es la joie de vivre incarnée. Je t'admire beaucoup et je suis très fière de te compter parmi mes amies. **Thomas**, la gentillesse incarnée, merci de prendre soin de Chloé aussi bien que tu le fais. **A ma Fuf**, au rayon de soleil que tu es, qui n'a peur de rien. Merci d'être aussi simple, bienveillante et rigolote, toi et ta pend\*\*\*lle. **A la Paille**, merci pour ta bonté naturelle, ta générosité et ta bonne humeur. Par contre, c'est un vrai complexe d'infériorité de courir avec toi, tu devrais ralentir le rythme... **A Hector et Ana**, à votre simplicité et votre gentillesse à tout égard. Merci pour ce semestre à Paris, qui n'aurait pas été le même sans vous et l'organisateur international Hectooorrr BENED (oui c'est le rythme des annonces dans le stade de rugby). **Aux Austruy**, Camille merci pour ta douceur et ton sourire éternel. A Thibault merci ta bienveillance. Hâte de voir votre collection de cleptomanes. **A Victor et Margaux**, merci pour votre gentillesse et générosité. C'est toujours un plaisir ces moments iodés chez Pierrot. **A Valentin Robert**, une pépite qu'il faut toujours avoir dans sa vie, tu es notre merveille. **Aux futurs Ponzio**, toujours un plaisir de passer du temps avec vous.

**A Olivier**, mon amour de toujours, mon soutien à toute épreuve. Je te remercie pour tout ce que tu m'apportes au quotidien : ton amour, ta force, ta rigueur, ta patience. Merci pour tes encouragements, que ce soit au travail ou dans la vie de tous les jours, en course à pied, en tandem ou en cuisine où je peux toujours compter sur toi malgré mes loupés. Tu es une vraie force au quotidien. La vie est si belle et si simple à tes côtés, j'ai hâte de voir ce qu'elle nous réserve. Je t'aime.

## TABLE DES MATIERES :

<b>PARTIE 1 : INTRODUCTION EN FRANCAIS .....</b>	<b>1</b>
ABREVIATIONS .....	2
TEXTE.....	3
REFERENCES.....	10
ANNEXES .....	13
<b>PARTIE 2 : ARTICLE SCIENTIFIQUE EN ANGLAIS .....</b>	<b>15</b>
ABSTRACT .....	16
ABBEVATIONS .....	17
INTRODUCTION .....	18
MATERIAL AND METHODS .....	19
<i>Patients and data collection</i> .....	19
<i>Protocol liver biopsy</i> .....	20
<i>Measurement of liver stiffness and steatosis</i> .....	21
<i>Biological parameters and non-invasive serum test</i> .....	21
<i>Study endpoints</i> .....	22
<i>Statistical analysis</i> .....	22
RESULTS .....	23
<i>Study population</i> .....	23
<i>Liver biopsy</i> .....	24
<i>Liver stiffness measurement</i> .....	25
<i>Performance of liver stiffness measurement</i> .....	25
<i>Predictive factors of abnormal liver biopsy</i> .....	26
<i>Controlled Attenuation Parametrer and steatosis</i> .....	26
<i>Comparison of others variables</i> .....	27
DISCUSSION.....	27
BIBLIOGRAPHY .....	31
TABLES .....	33
FIGURES.....	38
ANNEXES.....	44

# **PARTIE 1 : INTRODUCTION EN FRANÇAIS**

## ABREVIATIONS

AUROC= Aire sous la courbe

CAP= Paramètre d'Atténuation Contrôlée

IQR= Interquartile range

LSM= Mesure de la rigidité hépatique (*Liver Stiffness Measurement*)

MASLD= Dysfonctionnement métabolique associé à une maladie hépatique stéatosique

PBH= Ponction Biopsie Hépatique

TCMR= Rejet Médié par les Lymphocytes T

TH= Transplantation hépatique

VCTE= Elastographie Transitoire Contrôlée par Vibration

## INTRODUCTION

Depuis ces dernières années et avec l'avènement des traitements immunosuppresseurs, la survie du greffon s'est nettement améliorée. Les données actuelles retiennent une survie du greffon de 73.6% à 5 ans et de 62.6% à 10 ans (1). Les causes de mortalité à long terme post-transplantation hépatique (TH) sont dans un quart des cas liées à une cause hépatique et dans trois quart des cas de cause extra-hépatique, notamment des causes cardio-vasculaires, infectieuses ou néoplasiques.

Les complications hépatiques à long terme ne sont pas rares (2,3) et sont représentées par :

- Le rejet médié par les lymphocytes T (TCMR), anciennement rejet cellulaire aigu, survient en général précocement (< 3 mois) mais celui-ci peut être favorisé par la minimisation des traitements immunosuppresseurs au long cours. Le rejet chronique peut survenir après plusieurs mois ou années. Le rejet médié par les anticorps (anciennement rejet humoral) est caractérisé par une positivité du C4d et l'apparition d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (DSA). Celui-ci peut induire une destruction progressive du greffon. Le diagnostic et la sévérité du rejet repose sur des critères histologiques, notamment le score de Banff (4).

- La récurrence de la pathologie initiale, qui diffère selon l'étiologie initiale. Les causes immunes (cholangite biliaire primitive, cirrhose auto-immune) et la cholangite sclérosante primitive récidivent dans 20 à 30% des cas. Les causes virales, notamment la récurrence de l'hépatite C sur greffon n'existe plus avec l'avènement des antiviraux à action directe. La maladie liée à l'alcool sur greffon, survenant dans 10 à 30% des cas, est en lien avec la reconsommation d'alcool en post transplantation. La récurrence d'un carcinome hépato-cellulaire sur greffon peut survenir dans environ 15% des cas et est favorisée par certains facteurs pronostics, notamment histologiques, comme l'invasion biliaire ou vasculaire, l'aspect macro-trabéculaire, les nodules satellites, une mauvaise différenciation ou encore l'absence de capsule (5).

- Les complications biliaires qui comprennent les sténoses biliaires anastomotiques, non anastomotiques et les fuites biliaires ont une incidence de 5 à 25% en post transplantation hépatique (6) et pouvant entraîner une cirrhose biliaire secondaire sur greffon.

- Les complications vasculaires surviennent en général à la phase aiguë et sont le plus souvent des complications post-chirurgicales. Leur incidence peut atteindre 20% en post transplantation hépatique (7). Il existe cependant des maladies vasculaires du foie de novo en post transplantation hépatique, notamment l'hyperplasie nodulaire régénérative.

- Il faut craindre également la stéatose ou stéatohépatite métabolique (*MASLD : Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease*) de novo sur greffon ou la récurrence de celle-ci. La stéatose simple récidive dans 80% des cas et la stéatohépatite dans 60% des cas à 5 ans sur greffon (8). En effet, les principaux effets secondaires des traitements immunosuppresseurs sont la survenue d'une dyslipidémie (40 à 60% des patients en post-transplantation hépatique), d'un diabète (environ 30% des patients), d'une hypertension artérielle pouvant atteindre jusqu'à trois quart des patients transplantés hépatiques et la prise de poids (de 5 à 10kg selon les traitements), le tout s'intégrant dans la définition du syndrome métabolique (9). Etant donné l'augmentation de ce syndrome métabolique et du surpoids dans le monde, qui atteint environ 25% de la population mondiale, la récurrence d'une hépatopathie stéatosique métabolique après transplantation hépatique devient de plus en plus fréquente. La récurrence de celle-ci est retrouvée chez 78% des patients transplantés pour MASLD et 44% des patients transplantés pour une autre indication. La récurrence d'une MASLD post TH serait plus fréquente et plus sévère que la survenue d'une MASLD de novo (10).

L'objectif est donc d'éviter et de prévenir toutes les éventuelles complications sur le greffon hépatique, notamment la fibrose hépatique qui correspond à l'accumulation de matrice extracellulaire au sein du tissu hépatique, responsable d'une désorganisation de son architecture. La fibrose est un facteur majeur de mauvais pronostic associé à une augmentation significative de la morbi-mortalité hépatique. Afin de prédire celle-ci et les autres complications post-transplantation hépatique, le gold-standard actuel reste la ponction biopsie hépatique (PBH). Les biopsies protocolisées sont, par définition, effectuées à intervalles réguliers et prédéfinis après la transplantation, indépendamment de la fonction hépatique. Elles s'effectuent chez un patient

asymptomatique et le délai en post transplantation hépatique n'est pas défini dans la littérature. L'analyse histologique permet alors de faire un diagnostic des complications, d'évaluer le pronostic avec l'évaluation de la fibrose mais peut également être utile en pratique courante, comme par exemple pour la minimisation des traitements immunosuppresseurs (11). Il n'existe pas de recommandations précises sur la réalisation de biopsies protocolisées en post-transplantation hépatique et sa pratique est dépendante selon les centres. Cependant, plusieurs études ont montré l'intérêt des biopsies protocolisées. En effet, dans l'étude d'Abraham *et al.* (12), sur 165 biopsies hépatiques réalisées au moment où les tests hépatiques biologiques et l'examen clinique étaient normaux, 44 biopsies (27%) avaient des anomalies histologiques dont 11.5% cliniquement significatives. De plus, que ce soit à 10 ans ou à 20 ans (11) de la transplantation hépatique, les anomalies histologiques ne sont pas toujours identifiables à partir des tests hépatiques. En effet, chez 80% des patients présentant des anomalies histologiques à 10 ans de la transplantation hépatique, les tests hépatiques biologiques étaient strictement normaux chez 52% des patients (13).

Toutefois, les biopsies hépatiques comme outil de surveillance ont un caractère invasif, coûteux et avec un risque d'erreur d'échantillonnage. Les principales complications de la biopsie hépatique sont la douleur, qui peut survenir chez 10 à 30% des patients biopsiés, et l'hémorragie post ponction biopsie, qui peut toucher entre 0.1 à 10.9% des patients selon les séries (14). Le taux de mortalité peut atteindre jusqu'à 0.2 % des effectifs selon les études (15,16). Le coût des biopsies hépatiques diffèrent selon les pays mais il est estimé qu'une biopsie hépatique en France peut coûter jusqu'à mille euros en prenant compte l'aspect financier de la biopsie en elle-même mais également le coût de l'investigation et des potentielles complications à prendre en charge (17). Concernant l'analyse histologique, les anomalies du parenchyme hépatique sont le plus souvent hétérogènes et irrégulièrement réparties pouvant entraîner des erreurs d'échantillonnage (15). Par exemple, dans une étude portant sur 124 patients atteints d'une infection chronique virale C, les résultats des biopsies hépatiques du lobe droit et du lobe gauche étaient discordants dans environ

30% des cas (18). Dans une autre étude évaluant l'erreur d'échantillonnage de la biopsie hépatique réalisée chez 51 patients atteints de MASLD, les lésions histologiques étaient inégalement réparties dans le parenchyme hépatique et donc le diagnostic et la stadification de la MASLD était discordants selon les échantillons d'un même foie (19). En ce qui concerne la qualité d'une biopsie hépatique, des critères de qualité ont été relativement bien définis dans le contexte des hépatites chroniques virales : biopsie optimale (si prélèvement de 2.5 cm), robuste (si prélèvement de 1.5 cm), minimale (si prélèvement de 1cm) (20) mais finalement peu étudiés dans les autres pathologies hépatiques et en post-TH. A titre d'exemple, la figure 1 montre des échantillons de biopsies hépatiques réalisés pour le diagnostic et le classement de l'hépatite C. Seuls les deux premiers échantillons (A et B) fournissaient assez de tissu pour une analyse génétique adéquate (15). A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus clair concernant le nombre d'espaces portes minimal préconisé pour une biopsie hépatique de bonne qualité. Selon différentes études et le groupe de travail de Banff *et al.*, il faudrait entre 6 à 8 espaces portes pour avoir un échantillon satisfaisant (21,22). En pratique courante, le nombre d'espace porte minimum diffère selon les centres et peut varier de 6 à 11 espaces portes. A noter que la taille de l'échantillon peut rétrécir après fixation au formol et que la qualité de celui-ci peut être différent selon le type d'aiguilles utilisées (aiguilles d'aspirations pouvant provoquer une fragmentation du tissu ; aiguilles coupantes limitant la fragmentation de l'échantillon mais étant de plus petits calibres ce qui peut limiter le nombre d'espaces portes récupérés) (15). Par ailleurs, la performance diagnostique de la PBH pour le diagnostic de fibrose significative est estimée à 0.80. Pour rappel, un outil diagnostique est défini comme parfait lorsque l'AUROC est estimé à 100%, excellent si supérieur à 90% et bon si l'AUROC est supérieur à 80%.

Avec l'essor des nouvelles technologies, de nouveaux outils ont été développés, notamment la mesure de l'élasticité hépatique par élastographie. Il existe différentes techniques dynamiques pour mesurer l'élasticité hépatique. Quelle que soit la technique utilisée, le principe est le même : mesurer la vitesse de déplacement d'une onde de cisaillement créée dans le parenchyme hépatique.

La vitesse de déplacement de cette onde est proportionnelle à la dureté du foie (23). En effet, la mesure de la vitesse de propagation de cette onde de cisaillement (m/sec) est alors transformée en kilopascal (kPa) pour mesurer la dureté du foie, via une formule. En France, la méthode la plus utilisée est l'élastographie impulsionnelle ou VCTE (*Elastographie impulsionnelle contrôlée par vibrations*) via un appareil nommé Fibroscan®. Dans d'autres pays, comme au Japon, en Allemagne ou aux Pays-Bas, la technique utilisée est l'élastographie par ondes de cisaillement ponctuelles (*Point Shearwave Elastography (pSWE)*), plus connue sous le nom commercial *ARFI*, qui consiste à quantifier l'élasticité hépatique via une onde de cisaillement créée par une onde ultrasonore puisque ce système est intégré à un appareil d'échographie. Il existe également l'élastographie par ondes de cisaillement bidimensionnelles (*Dimensional Shearwave Elastography (2D-SWE)*), intégrée également à un appareil d'échographie ou encore l'élastographie par IRM (*Magnetic Resonance Elastography (MRE)*) (*Figure 2*).

Le Fibroscan® est un dispositif médical (*figure 3*) permettant une évaluation physique directe de la rigidité hépatique (*Liver Stiffness Measurement (LSM)*) en mesurant l'élasticité du foie, dans une zone de parenchyme définie, via une sonde d'échographie. L'appareil génère une vibration par onde de choc et mesure la vitesse de propagation de celle-ci. Le volume exploré correspond à un cylindre d'1 cm de diamètre sur 4 cm de long, ce qui correspond globalement à un volume au moins 100 fois supérieur à celui d'un fragment obtenu par biopsie hépatique. Initialement, les performances diagnostiques étaient limitées par l'utilisation d'une sonde M standard, puisqu'il existait un taux d'échec élevé chez les patients obèses (24). Actuellement, deux sondes sont disponibles pour effectuer ces mesures : la sonde M classique et la sonde XL qui a été développée pour les patients en surpoids ou obèses (25,26). Le Fibroscan® est très simple d'utilisation et a une excellente reproductibilité inter et intra-observateur (27). Plusieurs facteurs rentrent en compte pour un examen optimal : une formation avec au moins 100 examens de mesure de l'élasticité hépatique par opérateur pour une autonomie satisfaisante et un respect de la qualité de l'examen (ratio IQR/M (interquartile range/ médiane) qui reflète la variabilité des mesures obtenues) ; un

patient à jeun depuis au moins quatre heures, en décubitus dorsal avec bras droit en extension ; des mesures réalisées à au moins 15-20mm de la capsule de Glisson ; éliminer les facteurs confondants pouvant surestimer les mesures : inflammation hépatique sévère (élévation de l'ASAT ou de l'ALAT à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale, cholestase obstructive, foie cardiaque, hépatite aiguë, maladie infiltrante du foie) (28). Le Fibroscan® permet donc une mesure de l'élasticité hépatique qui reflète le degré de fibrose hépatique. Il permet également la mesure de la stéatose via le CAP (*Paramètre d'Atténuation Contrôlée*). Le CAP est la mesure de l'atténuation des ultrasons dans le foie, qui dépend d'une part de la viscosité (graisse) et d'autre part, de la distance de propagation (25). Un CAP plus élevé est donc signe d'une stéatose plus importante. Les résultats du CAP varient de 100 à 400 dB/m. Initialement, le CAP était mesuré uniquement avec la sonde M mais il est dorénavant disponible avec la sonde XL.

Le Fibroscan® ou VCTE est donc un outil non invasif, de faible coût et très reproductible pour évaluer la fibrose et la stéatose hépatique. Il est validé dans le suivi des maladies hépatiques chroniques toutes causes confondues mais cette technique n'a pour l'instant été que très peu étudiée chez les patients transplantés hépatiques (29,30). A ce jour, quelques travaux préliminaires ont mis en évidence la faisabilité chez le patient greffé hépatique sans qu'il n'y ait d'association avec la biopsie. Une étude récente (31) a évalué la performance diagnostique de la VCTE combiné aux tests sanguins et données anthropométriques vs VCTE seul chez les patients transplantés hépatiques, avec comme test de référence la biopsie hépatique. Celle-ci était réalisée s'il y avait une augmentation des enzymes hépatiques ou une LSM élevée. Chez les 132 patients étudiés, la VCTE avait une bonne performance diagnostique avec une aire sous la courbe (AUROC) variant de 0.81 à 0.94 selon le degré de fibrose. L'étude de Siddiqui *et al.* (32), suggère également que la VCTE a une bonne performance diagnostique dans la détection de la fibrose et de la stéatose en post-TH, en comparaison à la biopsie hépatique. Dans cette étude, la PBH était réalisée sur point d'appel clinique ou biologique (syndrome métabolique, perturbations du bilan hépatique, anomalies morphologiques à l'imagerie). Ces études et d'autres encore (33,34) confirment que les

tests non invasifs peuvent être utilisés pour détecter la fibrose et stéatose en post-TH. D'autres travaux plus anciens ont utilisé la VCTE en cas de récurrence de l'hépatite C post transplantation en montrant une corrélation entre les valeurs d'élasticité et la fibrose histologique ( $p < 0.0001$ ) (35). Cependant, aucune donnée n'existe concernant l'intérêt de la VCTE pour le suivi à moyen et long terme en post-TH et ce en comparant à une biopsie protocolisée chez des patients asymptomatiques.

L'objectif principal de notre étude était donc d'évaluer l'association entre les résultats histologiques des biopsies protocolisées et les résultats de la VCTE, associés à des tests hépatiques biologiques chez les patients à 5-10 ans de la transplantation hépatique. Les objectifs secondaires de notre étude étaient d'évaluer la faisabilité de la VCTE chez les greffés hépatiques à 5-10 ans de la transplantation, d'évaluer les performances diagnostiques de la VCTE dans le diagnostic des complications à long terme chez les greffés hépatiques, d'établir un seuil prédictif de la VCTE dans le diagnostic des complications à long terme chez les greffés hépatiques, d'évaluer la prévalence des biopsies anormales chez les patients transplantés hépatiques à 5-10 ans après la greffe dans le cadre de biopsies protocolisées, et enfin de décrire les anomalies histologiques découvertes fortuitement entre 5 et 10 ans post greffe et d'identifier les facteurs prédictifs d'une anomalie histologique du greffon chez les transplantés hépatiques à 5-10 ans.

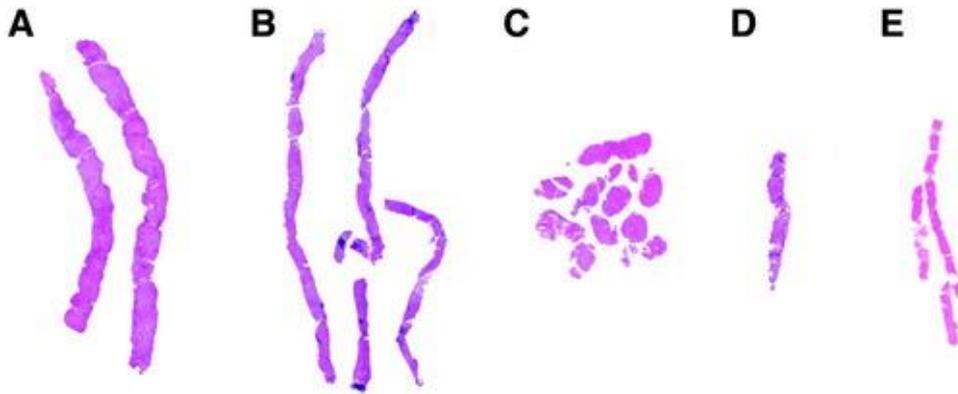
## REFERENCES :

1. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017
2. Hübscher SG. What is the long-term outcome of the liver allograft? *Journal of Hepatology*. sept 2011;55(3):702-17.
3. Dumortier J, Besch C, Moga L, Coilly A, Conti F, Corpechot C, et al. Non-invasive diagnosis and follow-up in liver transplantation. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. janv 2022;46(1):101774.
4. Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, O'Leary J, Randhawa PS, Feng S, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *American Journal of Transplantation*. oct 2016;16(10):2816-35.
5. Ningarhari M, Henry C, Boleslawski E, Besch C, Faitot F, Assenat E, et al. Natural history and management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a multicenter nationwide study. *Journal of Hepatology*. juin 2023;78:S67-8.
6. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome: **Biliary reconstruction**. *Transplant International*. avr 2011;24(4):379-92.
7. Frongillo F, Lirosi MC, Nure E, Inchingolo R, Bianco G, Silvestrini N, et al. Diagnosis and Management of Hepatic Artery Complications After Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*. sept 2015;47(7):2150-5.
8. Villeret F, Dharancy S, Erard D, Abergel A, Barbier L, Besch C, et al. Inevitability of disease recurrence after liver transplantation for NAFLD cirrhosis. *JHEP Reports*. mars 2023;5(3):100668.
9. Mehtani R, Saigal S. Long Term Complications of Immunosuppression Post Liver Transplant. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. nov 2023;13(6):1103-15.
10. Narayanan P, Mara K, Izzy M, Dierkhising R, Heimbach J, Allen AM, et al. Recurrent or De Novo Allograft Steatosis and Long-term Outcomes After Liver Transplantation. *Transplantation*. janv 2019;103(1):e14-21.
11. Sebagh M, Samuel D, Antonini TM, Coilly A, Degli Esposti D, Roche B, et al. Twenty-year protocol liver biopsies: Invasive but useful for the management of liver recipients. *J Hepatol*. avr 2012;56(4):840-7.
12. Abraham SC, Poterucha JJ, Rosen CB, Demetris AJ, Krasinskas AM. Histologic Abnormalities are Common in Protocol Liver Allograft Biopsies From Patients With Normal Liver Function Tests. *The American Journal of Surgical Pathology*. juill 2008;32(7):965-73.
13. Sebagh M. All liver recipients benefit from the protocol 10-year liver biopsies. *Hepatology*. juin 2003;37(6):1293-301.

14. Department of Radiology, McMaster University School of Medicine, Hamilton, ON, Canada, Midia M, Devang O, Department of Radiology, McMaster University School of Medicine, Hamilton, ON, Canada, Shuster A, Department of Radiology, Thunder Bay Health Sciences, Thunder Bay, ON, Canada, et al. Predictors of bleeding complications following percutaneous image-guided liver biopsy: a scoping review. *Diagn Interv Radiol*. 18 janv 2019;25(1):71-80.
15. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. mars 2009;49(3):1017-44.
16. Dohan A, Guerrache Y, Boudiaf M, Gavini JP, Kaci R, Soyer P. Transjugular liver biopsy: Indications, technique and results. *Diagnostic and Interventional Imaging*. janv 2014;95(1):11-5.
17. Haute Autorité de Santé, argumentaire cirrhose, 2008
18. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterology*. oct 2002;97(10):2614-8.
19. Ratzu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling Variability of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. juin 2005;128(7):1898-906.
20. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. déc 2003;38(6):1449-57.
21. Banff Working Group, Demetris AJ. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology*. août 2006;44(2):489-501.
22. Scheuer PJ. Liver biopsy size matters in chronic hepatitis: Bigger is better. *Hepatology*. déc 2003;38(6):1356-8.
23. Tang A, Cloutier G, Szeverenyi NM, Sirlin CB. Ultrasound Elastography and MR Elastography for Assessing Liver Fibrosis: Part 1, Principles and Techniques. *American Journal of Roentgenology*. juill 2015;205(1):22-32.
24. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: A 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010;NA-NA.
25. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K, et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. janv 2018;67(1):134-44.
26. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH, Foucher J, Chan AWH, Chermak F, et al. Liver Stiffness Measurement Using XL Probe in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *American Journal of Gastroenterology*. déc 2012;107(12):1862-71.
27. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*. 1 juill 2007;56(7):968-73.

28. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology*. août 2020;296(2):263-74.
29. Sebastiani G. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: Implementation in clinical practice and decisional algorithms. *WJG*. 2009;15(18):2190.
30. Winters AC, Mittal R, Schiano TD. A review of the use of transient elastography in the assessment of fibrosis and steatosis in the post-liver transplant patient. *Clin Transplant* [Internet]. oct 2019
31. Arshad T, Bhati CS, Bui AT, Tseng M, Vainer D, Miller A, et al. Evaluation of liver stiffness measurement-based scores in liver transplantation recipients. *Liver Transplantation*. févr 2023;29(2):196-205.
32. Siddiqui MS, Idowu MO, Stromberg K, Sima A, Lee E, Patel S, et al. Diagnostic Performance of Vibration-Controlled Transient Elastography in Liver Transplant Recipients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. févr 2021;19(2):367-74.
33. Ng CH, Tan DJH, Lim XC, Yong JN, Syn N, Soon GST, et al. A Diagnostic Test Meta-Analysis Evaluating Imaging-Based and Blood Biomarker-Based Assessment Tools for Fibrosis After Liver Transplantation. *Liver Transpl*. avr 2022;28(4):659-69.
34. Siddiqui MS, Bui AT, Syed T, Tseng M, Hassouneh R, Bhati CS, et al. Performance of Vibration-Controlled Transient Elastography and Clinical Prediction Models In Liver Transplant Recipients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. avr 2023;21(4):1100-1102.e2.
35. Rigamonti C, Donato MF, Fraquelli M, Agnelli F, Ronchi G, Casazza G, et al. Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Gut*. 1 juin 2008;57(6):821-7.

ANNEXES



**Figure 1.** D'après Don C Rockey et al., *Liver Transplant 2009* (15) : Echantillons de biopsies hépatiques obtenus avec différentes techniques et différentes aiguilles. (A) échantillon de 2,7cm de longueur avec 2 passages d'une aiguilles coupantes calibre 16 ; (B) échantillon de 4,8cm de longueur avec 3 passages d'une aiguille coupante calibre 18 ; (C) échantillon de 1,1cm de longueur avec aiguille d'aspiration calibre 16 ; (D) échantillon de 0,5cm de longueur avec aiguille coupante calibre 16 ; (E) échantillon de 1,5cm de longueur avec aiguille coupante calibre 20. Seuls les 2 premiers échantillons étaient de qualité satisfaisante pour l'analyse du tissu hépatique.

**Figure 2 :** techniques dynamiques de mesure de l'élasticité hépatique, selon Tang et al. (23)

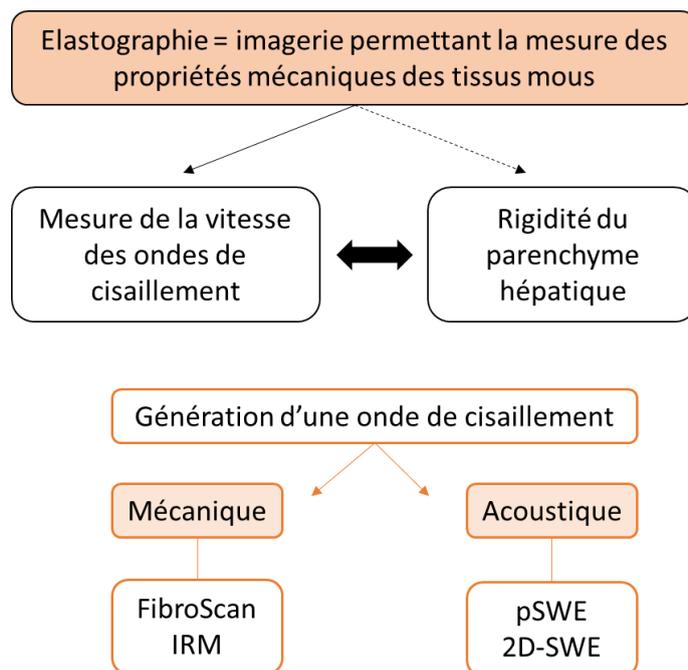
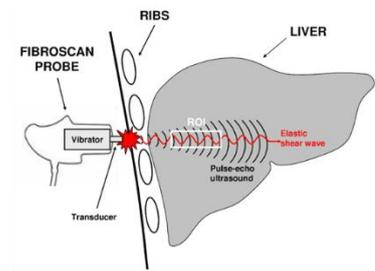


Figure 3 : Le FibroScan® : appareil, résultats et modalités d'utilisation



CAP  
IQR  
 Valeur médiane



ELASTICITE  
IQR  
 Valeur médiane  
 IQR/médian (%)

## PARTIE 2 : ARTICLE SCIENTIFIQUE

**Title: Vibration-Controlled Transient Elastography could guide long-term protocol liver biopsies after liver transplantation**

BOZON-RIVIERE Pauline <sup>1</sup>  
FAURE Stéphanie <sup>1</sup>  
URSIC BEDOYA José <sup>1</sup>  
MESZAROS Magdalena <sup>1</sup>  
RIVIERE Benjamin <sup>2</sup>  
HERRERO Astrid <sup>3</sup>  
GUIU Boris <sup>4</sup>  
PAGEAUX Georges-Philippe <sup>1</sup>  
MEUNIER Lucy <sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Département d'hépto-gastro-entérologie, CHU Saint Eloi, 80 avenue Augustin Fliche, 34000 MONTPELLIER, France*

<sup>2</sup> *Département d'anatomopathologie, CHU Saint Eloi, 80 avenue Augustin Fliche, 34000 MONTPELLIER, France*

<sup>3</sup> *Département de chirurgie digestive, CHU Saint Eloi, 80 avenue Augustin Fliche, 34000 MONTPELLIER, France*

<sup>4</sup> *Département de radiologie digestive, CHU Saint Eloi, 80 avenue Augustin Fliche, 34000 MONTPELLIER, France*

**Keyword :** Vibration Controlled Transient Elastography ; Liver stiffness measurement ; Controlled Attenuation Parameter ; Liver biopsy

**Email Addresses:** [lucy.meunier@chu-montpellier.fr](mailto:lucy.meunier@chu-montpellier.fr); [p-riviere@chu-montpellier.fr](mailto:p-riviere@chu-montpellier.fr)

**Corresponding author:** [p-riviere@chu-montpellier.fr](mailto:p-riviere@chu-montpellier.fr)

**Financements :** Aucun financement n'a été reçu pour la réalisation de cette étude.

**Conflits d'intérêts :** Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt avec la présente étude

## ABSTRACT

**Background and Aims:** Survival after liver transplantation (LT) is 74% at 5 years and 63% at 10 years. Liver biopsy (LB) is the gold standard for post-transplant complications diagnosis. However, the use of LB as a monitoring tool is limited due to invasiveness, cost and risk of sampling error. In many indications, Vibration Controlled Transient Elastography (VCTE) has replaced biopsy for assessing liver stiffness. To date, some preliminary studies have demonstrated the feasibility and diagnosis performance of VCTE for the detection of fibrosis and steatosis following LT. However, there is no existing data regarding the value of VCTE for medium- and long-term follow-up after LT compared with a protocol biopsy in asymptomatic patients. The main objective of our study was to compare VCTE with protocol LB in LT patients.

**Methods:** Patients 5 to 10 years post-LT with both protocol LB and VCTE were included. Protocol liver allograft biopsies were defined as LB carried out at specific time points according to predetermined guidelines and performed in the absence of clinical or biological evidence of a post-LT complication. The biopsy was considered satisfactory if it included at least 8 portal tracts. VCTE was used to measure liver stiffness measurement (LSM) and steatosis via CAP (Controlled Attenuation Parameter) using two available probes (M or XL). The primary endpoint was the performance of the VCTE in predicting an abnormal LB. Isolated steatosis < 33% without another anomaly was not considered as abnormal biopsy.

**Results:** Among the 622 patients who underwent LT between 2012 and 2019 in our center, 138 individuals had both LB and VCTE assessment. 90 patients' data could be analysed (excluding non-interpretable LB and VCTE). The majority of these patients were men (n = 62, 68.9%), with a mean age of  $60.7 \pm 11.2$  years, and the main indications for LT were alcohol-related cirrhosis (n = 37, 41.1%) and hepatitis B or C virus (n = 19, 21.1%). The median time between LT and LB was 6.3 years (IQR 5-8) and the median time between LB and VCTE was 38 days (IQR 21.2-73.5). Of the 90 LB performed, 44 (48.8%) were normal and 17 (18.8%) showed steatosis with no other abnormalities. 29 LB (32.2%) were abnormal: acute cellular rejection (n = 9), recurrence of initial disease (n = 9), steatohepatitis (n = 8), vascular disease (n = 2). In total, 13 LB (45%) had fibrosis. Mean LSM was  $8.07 \pm 8.6$  kPa (range 3.1-74.5) with a mean CAP of  $245 \pm 58$  dB/m. Patients with abnormal biopsies had higher elastography ( $12.7 \pm 13.9$  vs  $5.9 \pm 1.6$ );  $p < 0.001$ ). Liver tests were more frequently abnormal in patients with high elastography: AST ( $28.8 (\pm 14.4)$  vs  $21.4 (\pm 10.3)$ ;  $p = 0.013$ ), ALT ( $25.5 (\pm 16.1)$  vs  $19.2 (\pm 13.1)$ ;  $p = 0.043$ ) total bilirubin ( $13.4 (\pm 7.6)$  vs  $8.9 (\pm 4.3)$ ;  $p = 0.001$ ). There were no differences in clinical parameters, indication for LT or time since LT. Elastography (AUC: 0.816) had the best statistical performance in predicting an abnormal biopsy compared with ALT (AUC: 0.640) and total bilirubin (AUC: 0.712). For elastography, the threshold with the highest Youden index was 6.9 kPa. Elastography  $\leq 5.6$  kPa ruled out an abnormal biopsy (Se 100%, Sp 52.8%, NPV 100%, PPV 34.6%) and a value above 12.9 kPa predicted an abnormal biopsy (Se 22%, Sp 100%, NPV 83.7 %, PPV 100%). The best CAP threshold for the detection of steatosis was 285 dB /m (AUC: 0.892).

**Conclusion:** For patients in 5 to 10-years post-LT period, elastography is a valuable tool to assess if patients should benefit from a protocol LB ( $> 12.9$ kPa) or not ( $< 5.6$  kPa), particularly in the absence of biological abnormalities. These results underscore the appropriateness of employing VCTE in long-term LT recipients to determine the need for a LB.

## ABBREVIATION

ABM = French Biomedicine Agency

AUROC= Area Under Receiver-Operating-Characteristic)

BMI = Body Mass Index

CAP = Controlled Attenuation Parameter

CKD = Chronic Kidney Disease

CMV= Cytomegalovirus

IQR = InterQuartile Range

LB = Liver Biopsy

LSM = Liver Stiffness Measurement

LT = Liver transplant

MASH = Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis

MASLD = Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease

MELD = Model of End-Stage Liver Disease

MetALD = Metabolic Alcoholic Liver Disease

PBC= Primary Biliary Cholangitis

PSC= Primary Sclerosing Cholangitis

ROC = Receiver-Operating-Characteristic

TCMR = T cell-mediated rejection

VCTE = Vibration Controlled Transient Elastography

# **Vibration-Controlled Transient Elastography could guide long-term protocol liver biopsies after liver transplantation**

## **INTRODUCTION**

In recent years, the use of immunosuppressive treatments has led to significant improvements in graft survival rates. Current data show graft survival of 73.6% at 5 years and 62.6% at 10 years (5). Despite this progress, long-term liver complications remain a concern and can include acute or chronic T-cell-mediated rejection (TCMR), antibody-mediated rejection, recurrence of the initial disease, recurrence of hepatocellular carcinoma in the graft, as well as biliary and vascular complications. Notably, Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) occurs post-transplant in 78% of patients transplanted for MASLD and 45% of patients transplanted for other indications (6). Thus, a key goal post liver transplantation (LT) is to prevent complications, especially hepatic fibrosis, which is closely linked to increased liver morbidity and mortality. Liver biopsy (LB) is the current standard for predicting fibrosis and other post-transplant complications, typically performed at scheduled intervals post-transplant regardless of liver function status. Although studies, particularly those involving hepatitis C liver transplants (7), have highlighted the benefits of protocol LB for adjusting immunosuppressive treatments and graft monitoring, there is no universal consensus on the procedure, and practices vary from one-liver transplant center to another. The main limits to the systematization of protocol biopsies are: their invasive nature, their cost and the risk of sampling error. Indeed, the main complications are abdominal pain, occurring in 10 to 30% of cases, and post-puncture hemorrhage (0.1 to 10.9% depending on the series) (8). Liver parenchyma anomalies are usually heterogeneous and irregularly distributed, which can lead to sampling errors (9). The Banff working group has suggested a minimum of 6 to 8 portal spaces for an adequate sample (10,11).

For several years, non-invasive techniques have been developed to replace LB. Today, the most widely used tool is Fibroscan® (or Vibration Controlled Transient Elastography (VCTE)), which measures elasticity or liver stiffness measurement (LSM). It also measures steatosis using CAP (Controlled Attenuation Parameter). Fibroscan® is very easy to use, with excellent inter- and intra-observer reproducibility (12). VCTE has been validated for monitoring chronic liver disease (all causes included), but so far few studies have been carried out in liver transplant recipients (4,13). To date, a few preliminary studies have demonstrated the feasibility and diagnostic performance of VCTE for the detection of fibrosis and steatosis in post-LT (2,3,14,15). Previous studies have used VCTE in cases of recurrence of hepatitis C after LT (16). Nevertheless, data on VCTE's efficacy for medium- to long-term follow-up post-transplant in asymptomatic patients, compared to protocol LB, remain limited. Our study aims to evaluate the correlation between histological findings from protocol LB and VCTE measurements in patients 5-10 years after LT.

## **METHODS :**

### **A. Patients and data collection**

We conducted a single-center, observational, prospective study encompassing all patients who underwent LT at Montpellier University Hospital from October 2012 to June 2019. The criteria included covered all adult patients (aged 18 years and above) who had a liver transplant within the specified time frame and underwent both a protocol LB and a VCTE measurement using Fibroscan® within a six-month period post-LT. We excluded patients who had contraindication for LB (including refusal of consent and technical limitations), those who had a previous protocol LB without accompanying elastometry, cases where Fibroscan® could not be performed due to measurement failure or confounding factors, patients receiving their third liver transplant, and in cases where data usage was opposed by the patient or where the patient had deceased in the intervening period.

We collected retrospective pre-transplant data including patient demographics (sex, age, body mass index (BMI)), medical history (presence of diabetes, cardiovascular risk factors, autoimmune disease, chronic renal failure) and the primary indication for transplantation. For LT recipients, data were collected on cytomegalovirus (CMV) status of both donor and recipient, types of surgical anastomosis performed, total ischemia time, graft characteristics (weight and histology), necessity for reoperation, acute complications occurring within 6 months post LT, chronic complications occurring from 6 months post LT up to the time of study inclusion, immunosuppressive therapy regimens and post-transplant cardiovascular risk factors.

#### B. Protocol liver biopsy

A protocol LB was defined as a biopsy performed routinely between 5 and 10 years post LT in an asymptomatic patient. Adhering to the quality criteria for LB, we excluded samples containing less than eight portal tracts.

Pathological analysis was performed by an experienced pathologist in liver histology. LB were considered normal if there was: steatosis < 5%, absence of fibrosis, absence of significant inflammatory changes, absence of histological lesions. Simple steatosis, with no other abnormalities, was quantified in grade: grade 1: 5-33%, grade 2: 33-66% and grade 3: > 66%. We considered biopsies with simple steatosis < 33% as normal. The presence of steatohepatitis was reported. Biopsies were considered abnormal if the presence of simple steatosis > 33% and/or associated steatohepatitis or any other histological lesions including rejection, recurrence of initial disease or fibrosis. Indeterminate biopsy results were subsequently reevaluated and reclassified as normal or abnormal in a double-blinded review by two experienced hepatologists.

Furthermore, we conducted an in-depth analysis of a subgroup of patients with histological abnormalities involving a change in management and/or follow-up.

### C. Measurement of liver stiffness and steatosis

In our study, liver stiffness was assessed using the Fibroscan® 502 Touch device. All measurements were conducted by fully experienced operators (over 100 examinations). The quality criteria of the Fibroscan® used were standard:

- Subjects fasted for at least four hours.
- They were positioned supine, with the right arm in maximum abduction, and measurements were taken through an intercostal space, on the axillary line.
- A minimum of ten measurements were taken to obtain a mean velocity, expressed in kPa.
- Two probes could be used: probe M or probe XL for overweight or obese patients, depending on the judgment of the software.

Measurements were deemed unreliable and patients were excluded if there was a failure to obtain ten valid measurements or if the interquartile range (IQR) to median ratio (IQR/M), reflecting the variability of the readings, exceeded 30%. For the Controlled Attenuation Parameter (CAP) assessment, significant steatosis was defined as a threshold greater than 250 dB/m, as mentioned in literature references (14,17).

### D. Biological parameters and non-invasive serum test

We also collected biological data for all patients (transaminases (IU/L), gamma-glutamyl transferase (GGT) (IU/L), alkaline phosphatases (ALP) (IU/L), total bilirubin (µmol/L), albumin (g/L), platelets (G/L), prothrombin rate (PT) (%)) and calculated the non-invasive FIB-4 test according to the following formula:  $(\text{age [years]} * \text{AST [IU/L]}) / (\text{platelets [G/L]} * \text{ALT [IU/L]}^{1/2})$  (18).

## E. Study endpoints

The primary endpoint of our study was the prevalence of abnormal LB (histological definition).

The secondary endpoints were :

- The feasibility of Fibroscan®, i.e. the success and quality of the technique, in liver transplant patients between 5 and 10 years after LT.
- The diagnostic performance of Fibroscan®, with the establishment of a predictive elasticity threshold to predict long-term complications in transplant patients 5-10 years after LT.
- The description of histological abnormalities on LB
- The parameters associated with a normal or abnormal LB (demographic and anthropometric data, history, treatments, patient's clinical condition, course of the disease and its complications, liver stiffness measurement, liver steatosis measurement, biological work-up and FIB-4).

## F. Statistical analysis

In order to calculate the number of subjects required, a preliminary study was carried out in which we analyzed the number of abnormal biopsies over 2 years, in liver transplant patients between 2018 and 2020. 10 to 15% of subjects were expected to present a complication, i.e. around 20 patients, enabling us to establish an ROC curve and define a predictive threshold, with a total number of 150 subjects required.

Demographic and clinical data were described using descriptive statistics, mean  $\pm$  standard deviation (SD) for continuous measurements that are normally distributed, median and interquartile range (IQR) or full range when more appropriate for normally distributed continuous variables. Frequencies and percentiles were used for categorical data. Differences in baseline characteristics between patients with abnormal biopsy and patients with normal biopsy were evaluated using the Mann Whitney's test. All p-values were two-sided and confidence intervals

set at the 95% level, with significance pre-defined as  $<0.05$ . Diagnostic statistics include sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) using area under ROC (Receiver-Operating-Characteristic) (AUROC) and 95% confidence intervals. AUROC were used to assess the ability to predict abnormal LB according to VCTE, CAP or FIB4. Analyses were performed using EasyMedStat software.

Ethical approval for this study was granted by the Institutional Review Board of Montpellier University Hospital (IRB-MTP\_2023\_06\_202301439).

## **RESULTS**

### Study population

Between 2012 and 2019, a total of 622 patients underwent LT at Montpellier University Hospital. Out of these, 138 underwent both LB and VCTE between 5 and 10 years post-LT. Following the exclusion of 48 patients, 90 patients were ultimately included in our analysis (Figure 1). Most patients ( $n = 32$ , 23%) were excluded because of unsatisfactory LB quality (portal tract  $< 8$ ). Ten patients were excluded due to an interval between LB and VCTE exceeding 6 months. Only five patients (3.6%) were excluded because VCTE was not feasible (failure of VCTE, including failures on  $BMI > 30$ , despite XL probe, or confounding factors such as heart failure), and one patient was excluded because it was his third liver transplant.

Patient characteristics are presented in Table 1. The majority were men ( $n = 62$ , 68.9%), with a mean age of  $60.9 \pm 11.1$  years [58.3-62.9]. 70 patients were diabetic (18.9%), 19 with arterial hypertension (21.1%) and 45 with normal BMI [18.5-25] (50%). The main indications for LT were alcohol (alcohol-related cirrhosis or cortico-resistant alcoholic hepatitis) ( $n = 37$ , 41.1%) and viruses ( $n = 19$ , 21.1%). Among these patients, 25 (27.7%) had hepatocellular carcinoma, most of them in patients with alcohol-related cirrhosis ( $n = 6$ , 24%), in association with viral hepatitis ( $n = 5$ , 18.5%) or on mixed viral and alcohol-related cirrhosis ( $n = 6$ , 24%). The median time from

LT to LB was 6 years (IQR 5-10), and the median time from LB to VCTE was 38 days or 1.2 months [min-max: 0-182 days]. Fourteen patients (15.6%) were transplanted via an expert component and the remaining patients were transplanted according to the MELD (Model of End-Stage Liver Disease) score (n = 76, 84.4%).

### Liver biopsy

Out of the 90 LB carried out, 44 (48.8%) were categorized as normal. 17 (18.8%) showed simple steatosis < 33%, with no other abnormalities. A total of 29 biopsies were classified as abnormal (32.2%), including 3 showing severe steatosis (grade 2 [33-66%] or 3 [> 66%]). The main histological lesions are reported in Table 2. For 9 patients (31%), histological abnormalities were consistent with TCMR (formerly acute cellular rejection). The Banff score was not specified in all patients. Among them 9 patients, 4 had mild TCMR, without necessitating changes in clinical management. Nine patients (31%) had lesions consistent with recurrence of their initial disease (autoimmune (n=4); steatohepatitis (n=3); viral C recurrence (n=2)). Additionally, five patients (17%) had steatohepatitis lesions with or without fibrosis. Among these, two cases were de novo and three were recurrences. Two patients (7%) demonstrated signs of vascular disease in the graft, particularly sinusoidal dilations. Non-specific portal inflammation without other associated abnormalities was noted in 6 patients (21%). Thirteen patients (45%) had fibrosis (ranging from F1 to F4): 6 patients with F1 fibrosis, 2 patients F2, 3 patients F3, 2 patients F4 (Figure 2).

In the subgroup of patients whose LB findings necessitated a change in management or follow-up (n= 18, 20%), 4 exhibited moderate acute TCMR (4.4%), 9 had lesions consistent with the original disease recurrence (autoimmune (n=4); steatohepatitis (n=3); viral C recurrence (n=2)), 5 showed steatohepatitis or severe steatosis greater than 66%, 2 had signs of vascular disease in the graft and 1 presented non-specific lesions with moderate inflammatory and perisinusoidal fibrosis. All patients had their LB as outpatients, with six hours' post-procedure monitoring in a day hospital.

There were no post-biopsy complications, including no reported abdominal pain nor post-biopsy hemorrhage.

### Liver stiffness measurements (LSM)

The median time from LB to VCTE was  $38 \pm 48.9$  days, and the median time from VCTE to LT was  $6.3 \pm 1.9$  years. The mean IQR was 16%. Most examinations were performed with an M probe ( $n = 78, 87\%$ ) and 12 (13%) with an XL probe. Mean measured liver stiffness was  $8.07 \pm 8.6$  kPa (min 3.10 - max 74.50) (Figure 3). Among patients with a normal LB ( $n = 44, 48.8\%$ ), the mean measured liver stiffness was  $5.9 \pm 1.8$  kPa. Patients with abnormal biopsy had higher elasticity ( $12.6 \pm 13.9$  kPa) (Table 3).

### Performance of LSM

Median LSM measured by VCTE was 7.7 kPa (IQR 4.6) for patients with abnormal protocol LB and 5.5 kPa (IQR 1.4) for patients with LB categorized as normal (median  $\Delta$  [Abnormal LB - Normal LB]=2.2;  $p < 0.001$ ) (Figure 4). The AUROC for LSM was 0.816 (95% CI: [0.718; 0.914]) predicting an abnormal biopsy with a sensitivity of 0.69, specificity of 0.84 (Figure 5 ; Table 4). The NPV was 0.85 and the PPV was 0.67 at the threshold of 6.90 kPa (best Youden's index). Among patients with liver stiffness  $\geq 6.90$  kPa, 22 patients (66.7%) had an abnormal biopsy, 3 patients had a biopsy finding steatosis  $< 33\%$  (1%) and 8 patients had a normal biopsy (24.3%). Most of patients with liver stiffness  $< 6.9$  kPa ( $n = 57, 63.3\%$ ) had a normal LB ( $n = 36/57, 63.2\%$ ) or with simple steatosis  $< 33\%$  with no other abnormalities ( $n = 14/57, 24.6\%$ ), i.e. 87.8% of patients. Among patients with elastometry  $< 6.9$  kPa, seven patients had abnormal LB ( $n = 7/57, 12.2\%$ ), of and, among them, only two (3.5%) had histological lesions modifying management or follow-up. In the subgroup where management and/or follow-up were affected, the optimal threshold to exclude all normal biopsies was 5.6kPa (Se 100%, Sp 52.8%, NPV 100%, PPV 34.6%)

and 12.9kPa to diagnose (Se 22%, Sp 100%, NPV 83.7%, PPV 100%). Compared to liver tests (AST, ALT, ALP, GGT), LSM had the best diagnostic performance (Figure 6).

### Predictive factors of abnormal LB

In univariate analysis (Table 5), predictive factors of abnormal LB were: AST ( $p = 0.013$ ), ALT ( $p = 0.043$ ), GGT ( $p = 0.024$ ), total bilirubin ( $p = 0.001$ ), FIB-4 ( $p = 0.043$ ) and liver stiffness (kPa) ( $p < 0.001$ ). Age, sex, cardiovascular risk factors pre or post-LT (hypertension, diabetes, BMI, smoking, dyslipidemia), indication for LT, were not predictive of long-term graft histological abnormality. Duration of warm or cold ischemia and immediate surgical revision or complications are not predictive of long-term histological abnormality. In addition, all long-term complications occurring after more than one year of LT (vascular, biliary complications, resumption of alcohol consumption, chronic renal failure on calcineurin inhibitors) and immunosuppressive treatment were not predictive of histological abnormality ( $p < 0.05$ ) (Table 5). The delay between LB and LT was not significantly different between patients with biopsy considered normal (6.0 years (IQR 3.0)) or abnormal (7.0 years (IQR 3.0)) ( $p = 0.223$ ) (Figure 7).

### Controlled Attenuation Parameter and steatosis :

The mean CAP was  $245 \pm 58$  dB /m (min 138-max 394) for all the patients (Figure 8). It was  $221.5 \pm 44.3$  dB /m in patients with a LB without histological steatosis and  $300.4 \pm 48.3$  dB /m in patients with histological steatosis ( $p < 0.001$ ) (Table 3).

Concerning cardiovascular risk factors, diabetes post LT ( $p = 0.011$ ), arterial hypertension pre-LT ( $p = 0.029$ ) and BMI ( $p < 0.001$ ) were associated with histological steatosis (Table 6). The best CAP threshold for diagnosing steatosis  $> 33\%$  or steatohepatitis was 285 dB / m (Figure 11). The AUROC of CAP for predicting steatosis was 0.892 (Se: 0.70, Sp: 0.94, NPV: 0.88 and PPV: 0.83)

(Figure 9 ; Table 4). Among the patients with CAP < 250 dB / m (n = 52, 58.4%), only 1 had steatosis on histological analysis. (Figure 10).

### Comparison of others variables

Based on the values mentioned above and the subgroup analysis performed, an algorithm can be proposed to predict whether or not an abnormal LB will modify management and/or follow-up, depending on the liver elasticity threshold (Figure 12). This algorithm requires further studies before it can be validated.

## **DISCUSSION**

In this study, we report the results of liver stiffness measurement by VCTE in liver transplant recipients from 5 years to 10 years, in comparison with protocol LB. Among the 90 patients included, 29 (32%) had a protocol LB considered as abnormal, 45% of them with liver fibrosis. The most prevalent histological abnormalities were indicative of TCMR (31%), recurrence of the initial disease (31%) and steatohepatitis (17%). 48 patients were excluded from our study, most of them (n=32) because of poor quality histological sampling. No serious complications of LB were reported, notably no post-LB hemorrhage or death. VCTE was successfully performed in the majority of patients, with only 5 out of 138 patients (3.6%) unable to undergo measurement of liver stiffness or CAP due to confounding factors. VCTE has proven to be feasible in the liver transplant recipient population, demonstrating high patient acceptability and minimal cases of measurement failure. These data are consistent with the literature (2–4,15,16,19,20), which reports a comparable VCTE failure rate of 3% to 8.3% depending on the series (2, 21,14). In our study, the best liver stiffness threshold to predict an abnormal LB was 6.90kPa (Youden index). This threshold is close to the liver stiffness threshold in the literature for the detection of fibrosis

(2,16,22,23). This threshold is lower than the one found in the meta-analysis of Bhat *et al.* (15), of 12 studies, which compared VCTE, APRI (ASAT/platelet ratio index) and FIB-4 for the detection of fibrosis in post-LT. VCTE was the most accurate test for fibrosis detection, although the reported threshold values for cut-offs varied considerably, ranging from 7.3kPa to 12.3kPa. Notably, half of the studies were conducted on populations who had undergone transplantation due to hepatitis C.

In addition, our study, did not only focus on fibrosis but encompassed all abnormal biopsies findings, as any histological lesion has the potential to compromise graft integrity. The literature presents mixed findings concerning the correlation between VCTE and the severity of histological TCMR. Crespo *et al.* (24) reported that VCTE could effectively differentiate between mild and moderate/severe acute rejection, with a threshold of 8.5 kPa yielding a 100% PPV for the diagnosis of moderate to severe rejection. Nonetheless, the most recent post-LT follow-up guidelines still advocate for LB to determine the presence and extent of rejection and do not endorse non-invasive tests for this purpose (25). Furthermore, in our study, 9 patients had histological lesions compatible with acute cellular rejection. Among them, 9 patients, 4 had an elasticity < 6.9 kPa. VCTE is therefore not necessarily the best test for diagnosing rejection.

In addition to TCMR, the aim of protocol LB is also to detect recurrence of initial disease, de novo steatosis or steatohepatitis, or fibrosis in asymptomatic patients. These graft complications usually appear long term after the liver transplant. For example, steatosis recurs in 80% of cases, steatohepatitis in 60.3% of cases at 5 years, and graft fibrosis in 48% of cases at 5 years (25,26). Most of the studies assessing VCTE for the detection of fibrosis have focused on patients transplanted less than 5 years ago (2,3,24,27,28).

FIB-4 did not perform as well as VCTE in predicting abnormal LB in our study. This had already been demonstrated in previous studies published by Bhat *et al.*(20), Arshad *et al.*(3), and Siddiqui *et al.*(14). The main limitation of FIB4 is persistent thrombopenia after LT.

Concerning steatosis, this study shows a strong performance of CAP in LT recipients with a best threshold of 285 dB/m (AUROC 0.894, Se 0.70, Sp 0.94, VPN 0.88 and PPV 0.83). These data are consistent with the recent study (2) which showed histological steatosis detection from a CAP threshold of 270 dB /m (AUROC 0.88). LB analysis reveals simple steatosis in 18.8% of patients and steatohepatitis in 27.6%. These results differ from those found in the study of Villeret *et al.*(26), probably because the patients enrolled in this study often have elevated liver enzymes and undergo targeted LB. In asymptomatic patients, it is crucial to be able to screen for post-transplant steatosis or steatohepatitis, and our study shows that CAP is a non-invasive tool that can easily be used in routine practice.

We were particularly interested in patients with LB which could lead to changes in the management of LT recipients (n=18, 20%). Based on our data, we propose an algorithm to guide whether or not to perform a LB (Figure 12). If the LSM is < 5.6 kPa, LB can be avoided, whereas  $LS > 12.9$  should lead to LB. For patients with LSM between 5.6 kPa and 12.9 kPa, biopsy should be discussed on a case-by-case basis. This algorithm is applicable only to asymptomatic patients with normal liver tests between 5 and 10 years post-transplant. External validation is needed to reinforce our results. This VCTE-based approach would avoid unnecessary protocol LB and the associated risks. It would also reinforce the indication for LB on the basis of LSM in centers that do not perform systematic protocol LB.

The strengths of our study lie primarily in the rigorous Fibroscan® quality criteria and the meticulous analysis of LB. Each biopsy was evaluated by an anatomopathologist with expertise in liver pathology, which mitigated any inter-observer discrepancies. Moreover, biopsies that were initially indeterminate underwent validation by two hepatologists in a blinded review process. This is also the first study to assess the correlation between non-invasive tests and all protocol LB performed after 5 years post-LT in a cohort with a wide range of LT indications, notably including alcohol-related cases, which are currently the predominant reason for LT in France. However, this study included only one center and in order to confirm the current study result, it will be interesting

to lead similar studies in others liver transplant centers. In addition, within our study, a number of patients could not be analyzed due to insufficient quality of LB or contraindications to LB, thus greatly reducing the size of our study population.

In conclusion, this study confirms the feasibility of VCTE in LT recipients, but also its effectiveness in predicting abnormal LB long term after LT in asymptomatic patients. CAP is also effective in predicting steatosis, which is common in this patient population. Based on our findings, the results of VCTE is an efficient tool to guide clinicians in performing LB to detect asymptomatic lesions implying a change in management.

## BIBLIOGRAPHY :

1. Sebagh M, Samuel D, Antonini TM, Coilly A, Degli Esposti D, Roche B, et al. Twenty-year protocol liver biopsies: Invasive but useful for the management of liver recipients. *J Hepatol.* avr 2012;56(4):840-7.
2. Siddiqui MS, Idowu MO, Stromberg K, Sima A, Lee E, Patel S, et al. Diagnostic Performance of Vibration-Controlled Transient Elastography in Liver Transplant Recipients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* févr 2021;19(2):367-74.
3. Arshad T, Bhati CS, Bui AT, Tseng M, Vainer D, Miller A, et al. Evaluation of liver stiffness measurement–based scores in liver transplantation recipients. *Liver Transplantation.* févr 2023;29(2):196-205.
4. Winters AC, Mittal R, Schiano TD. A review of the use of transient elastography in the assessment of fibrosis and steatosis in the post–liver transplant patient. *Clin Transplant* [Internet]. oct 2019 [cité 7 avr 2022];33(10). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13700>
5. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/05-foie/synthese.htm#t8>
6. Narayanan P, Mara K, Izzy M, Dierkhising R, Heimbach J, Allen AM, et al. Recurrent or De Novo Allograft Steatosis and Long-term Outcomes After Liver Transplantation. *Transplantation.* janv 2019;103(1):e14-21.
7. Sebagh M. All liver recipients benefit from the protocol 10-year liver biopsies. *Hepatology.* juin 2003;37(6):1293-301.
8. Department of Radiology, McMaster University School of Medicine, Hamilton, ON, Canada, Midia M, Devang O, Department of Radiology, McMaster University School of Medicine, Hamilton, ON, Canada, Shuster A, Department of Radiology, Thunder Bay Health Sciences, Thunder Bay, ON, Canada, et al. Predictors of bleeding complications following percutaneous image-guided liver biopsy: a scoping review. *Diagn Interv Radiol.* 18 janv 2019;25(1):71-80.
9. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology.* mars 2009;49(3):1017-44.
10. Banff Working Group, Demetris AJ. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology.* août 2006;44(2):489-501.
11. Scheuer PJ. Liver biopsy size matters in chronic hepatitis: Bigger is better. *Hepatology.* déc 2003;38(6):1356-8.
12. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut.* 1 juill 2007;56(7):968-73.
13. Sebastiani G. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: Implementation in clinical practice and decisional algorithms. *WJG.* 2009;15(18):2190.
14. Siddiqui MS, Bui AT, Syed T, Tseng M, Hassouneh R, Bhati CS, et al. Performance of Vibration-Controlled Transient Elastography and Clinical Prediction Models In Liver Transplant Recipients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* avr 2023;21(4):1100-1102.e2.

15. Ng CH, Tan DJH, Lim XC, Yong JN, Syn N, Soon GST, et al. A Diagnostic Test Meta-Analysis Evaluating Imaging-Based and Blood Biomarker-Based Assessment Tools for Fibrosis After Liver Transplantation. *Liver Transpl.* avr 2022;28(4):659-69.
16. Rigamonti C, Donato MF, Fraquelli M, Agnelli F, Ronchi G, Casazza G, et al. Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Gut.* 1 juin 2008;57(6):821-7.
17. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, De Lédighen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *Journal of Hepatology.* mai 2017;66(5):1022-30.
18. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* juin 2006;43(6):1317-25.
19. Boeken T, Lucidarme O, Mbarki E, Scatton O, Savier E, Wagner M. Association of shear-wave elastography with clinical outcomes post-liver transplantation. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* sept 2021;45(5):101554.
20. Bhat M, Tazari M, Sebastiani G. Performance of transient elastography and serum fibrosis biomarkers for non-invasive evaluation of recurrent fibrosis after liver transplantation: A meta-analysis. *Strnad P, éditeur. PLoS ONE.* 27 sept 2017;12(9):e0185192.
21. Della-Guardia B, Evangelista AS, Felga GE, Marins LV, Salvalaggio PR, Almeida MD. Diagnostic Accuracy of Transient Elastography for Detecting Liver Fibrosis After Liver Transplantation: A Specific Cut-Off Value Is Really Needed? *Dig Dis Sci.* janv 2017;62(1):264-72.
22. Barrault C, Roudot-Thoraval F, Tran Van Nhieu J, Atanasiu C, Kluger MD, Medkour F, et al. Non-invasive assessment of liver graft fibrosis by transient elastography after liver transplantation. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* sept 2013;37(4):347-52.
23. Beckebaum S, Jacob S, Klein CG, Dechêne A, Varghese J, Baba HA, et al. Assessment of Allograft Fibrosis by Transient Elastography and Noninvasive Biomarker Scoring Systems in Liver Transplant Patients. *Transplantation.* 27 avr 2010;89(8):983-93.
24. Crespo G, Lens S, Gambato M, Carrión JA, Mariño Z, Londoño MC, et al. Liver Stiffness 1 Year After Transplantation Predicts Clinical Outcomes in Patients With Recurrent Hepatitis C. *American Journal of Transplantation.* févr 2014;14(2):375-83.
25. Dumortier J, Besch C, Moga L, Coilly A, Conti F, Corpechot C, et al. Non-invasive diagnosis and follow-up in liver transplantation. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* janv 2022;46(1):101774.
26. Villeret F, Dharancy S, Erard D, Abergel A, Barbier L, Besch C, et al. Inevitability of disease recurrence after liver transplantation for NAFLD cirrhosis. *JHEP Reports.* mars 2023;5(3):100668.
27. Lutz HH, Schroeter B, Kroy DC, Neumann U, Trautwein C, Tischendorf JJW. Doppler Ultrasound and Transient Elastography in Liver Transplant Patients for Noninvasive Evaluation of Liver Fibrosis in Comparison with Histology: A Prospective Observational Study. *Dig Dis Sci.* sept 2015;60(9):2825-31.
28. Abraham SC, Poterucha JJ, Rosen CB, Demetris AJ, Krasinskas AM. Histologic Abnormalities are Common in Protocol Liver Allograft Biopsies From Patients With Normal Liver Function Tests. *The American Journal of Surgical Pathology.* juill 2008;32(7):965-73.

## TABLES

Table 1: patient characteristics

	N = 90
<b>Median age (years) [range]</b>	64 [24-80]
<b>Sex, n (%)</b>	
Female	28 (31.1)
Male	62 (68.9)
<b>Medical history in pre-LT, n (%)</b>	
BMI (mean) (kg/m <sup>2</sup> ) [range]	26.4 [15-43]
Hypertension	19 (21.1)
Diabetes	17 (18.9)
Dyslipidemia	6 (6.7)
CKD	9 (10)
<b>Etiology of LT, n (%)</b>	
Alcohol	37 (41.1)
Virus	8 (8.9)
Autoimmun	8 (8.9)
MASLD	8 (8.9)
Mixed viral and alcohol	11 (12.2)
MetALD	2 (2.2)
Primary sclerosing cholangitis	2 (2.2)
Primary biliary cholangitis	2 (2.2)
Others	12 (13.3)
<b>Hepatocellular carcinoma (HCC), n (%)</b>	25 (27.8)
<b>Immunosuppressive therapy, n (%)</b>	
Tacrolimus	77 (85.6)
Mycophenolate mofetil	48 (53.3)
Ciclosporin	1 (1.1)
Everolimus	15 (16.7)
Corticoides	7 (7.8)
<b>Medical history in post-LT, n (%)</b>	
BMI (mean) (kg/m <sup>2</sup> ) [min – max]	26.5 [17.8-38]
Hypertension	28 (31.1)
Diabetes	25 (27.8)
Dyslipidemia	19 (21.1)
CKD	59 (65.6)
<b>Time LT-LB (median), (years)</b>	6.3
<b>VCTE, median [range]</b>	
Elastography (kPa)	6 [3.1-74.5]
CAP (dB / m)	236 [138-394]
IQR (%)	16
<b>Time LB-VCTE (median) (days)</b>	38
<b>FIB-4 (median) [range]</b>	1.9 [1.6-2.2]
<b>Baseline hepatic biochemistries (median) [range]</b>	
ALT (IU/L)	20 [9-80]
AST (IU/L)	16 [5-88]
GGT (IU/L)	27 [10-507]
ALP (IU/L)	93.5 [16-401]
Total bilirubin (µmol/L)	9 [3.9-39]
Platelets (G/L)	201 [51-508]
Prothrombin rate (PT) (%)	97 [66-100]

Abbreviations: BMI= body mass index ; LT= liver transplantation ; MASH= Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis ; MetALD= Metabolic Alcoholic Liver Disease ; CKD= chronic kidney disease, CAP= Controlled Attenuation Parameter ; IQR= InterQuartile Range ; LB= liver biopsy ; VCTE= Vibration Controlled Transient Elastography, ALT= alanine aminotransferase, AST= aspartate aminotransferase ; GGT= gamma glutamyl-transferase ; ALP= Alkaline phosphatase.

Table 2: Histological description of abnormal biopsy

Patient	Cholangitis	Endothelitis	Steatosis	Fibrosis	Inflammation	Others	Compatible pathology
M, 58	Moderate	Mild	No	No	Moderate	-	ACR (mild)
F, 56	-	-	No	Moderate	Moderate	Interface hepatitis	ACR (mild)
F, 52	No	-	Moderate	F1	Moderate	-	MASH de novo
F, 58	No	-	30%	F3	No	-	MASH de novo
M, 67	-	-	40%	F0	Moderate	-	Recurrent MASH
F, 71	-	-	No	No	Moderate	Plasmocytes	Recurrent AI
F, 45	Moderate	Mild	No	No	Moderate	Ac anti CD4 +	ACR (moderate)
H, 68	-	-	50%	No	No	-	Simple steatosis
F, 72	Mild	Moderate	No	No	Moderate	RAI score 3	ACR (mild)
F, 63	-	-	Mild	F2	Moderate	-	Recurrent MASH
F, 71	-	-	No	No	Moderate	-	-
H, 58	-	-	No	F2/F3	Moderate	-	Recurrent viral C
H, 70	-	-	No	F1	Moderate	-	-
H, 68	-	-	80%	No	No	-	Simple steatosis grade 3
H, 73	Mild	Mild	Moderate	F1	Moderate	-	ACR (mild) / MASH
H, 35	-	-	No	No	Mild	-	-
H, 63	-	-	No	No	Mild	-	-
H, 43	-	-	< 5%	F4	Severe	-	De novo viral cirrhosis on graft
H, 59	Mild	-	No	No	Moderate	-	-
F, 63	-	-	No	No	Severe	Plasmocytes	Recurrent AI
F, 68	Moderate	-	No	No	Mild	-	ACR (moderate)
H, 74	Moderate	Mild	No	No	Moderate	-	ACR (mild to moderate)
H, 63	Mild	Moderate	10%	F1	Moderate	-	ACR or recurrent viral C
H, 58	-	-	No	No	Moderate	Macrophages	Resolved hepatitis ? Recent necrosis ?
F, 33	-	Moderate	15%	F3	Severe	-	Recurrent AI and/or ACR
H, 51	Mild	-	No	F1	Mild	Sinusoidal dilatation	Vascular Disease
F, 24	-	-	No	F3-F4	Severe	Plasmocytes	Recurrent AI
H, 62	-	-	5%	No	Mild	-	-
H, 71	-	-	No	F1	Mild	Sinusoidal dilatation	Vascular Disease

Abbreviations: ACR= Acute Cell Rejection; AI= autoimmune; MASH= Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease

**Table 3: Comparison liver stiffness measurement and CAP values between abnormal/normal liver biopsy and steatosis/not steatosis liver biopsy**

<b>VCTE</b>	<b>Abnormal LB</b>	<b>Normal LB</b>	<b>Steatosis</b>	<b>Not steatosis</b>
<b>LSM (kPa)</b>				
Mean ± SD	12.7 ± 13.9	5.9 ± 1.85	9.8 ± 13.6	7.2 ± 4.8
95% CI	7.3-17.9	5.4-6.4	4.6-15.1	6.0-8.5
Min-Max	4.3-74.5	3.1-12.9	4.1-74.5	3.1-35
Median	7.7	5.5	6.2	5.7
<b>p-value</b>	<b>p&lt; 0.001</b>		<b>p= 0.167</b>	
<b>CAP (dB /m)</b>				
Mean ± SD	249.8 ± 59.6	243.3 ± 57.8	300.4 ± 48.3	221.5 ± 44.3
95% CI	227.1-272.5	228.3-258.2	281.3-319.5	210.2-232.7
Min-Max	157-394	138-378	168-394	138-363
Median	240	234.5	299	219.5
<b>p-value</b>	<b>p= 0.624</b>		<b>p&lt; 0.001</b>	

Abbreviations: LSM= liver stiffness measurement; CAP= Controlled Attenuation Parameter; SD= standard deviation; CI= confidence interval; LB= liver biopsy

**Table 4: Diagnostic performance of Vibration Controlled Transient Elastography**

<b>Tests</b>	<b>AUROC</b>	<b>Se</b>	<b>Sp</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>LSM to predict abnormal LB</b>	0.816	69%	84%	67%	85%
<b>CAP to predict steatosis LB</b>	0.892	70.4%	93.5%	82.6%	87.9%

Abbreviations: LSM= liver stiffness measurement; CAP= Controlled Attenuation Parameter; LB= liver biopsy; AUROC= area under ROC (Receiver-Operating-Characteristic); Se= sensibility; Sp= specificity; VPP= positive predictive value; VPN= negative predictive value

**Table 5: comparison of clinical and biological characteristics of LB normal and abnormal**

	<b>Normal LB (n= 61)</b>	<b>Abnormal LB (n= 29)</b>	<b>p-value</b>
<b>Age (years), mean (SD)</b>	61.2 (10.4)	59.5 (12.7)	0.799
<b>Sex, n (%)</b>			0.223
Female	16 (26.3)	12 (41.4)	
Male	45 (73.3)	17 (58.6)	
<b>Medical history in pre-LT, n (%)</b>			
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	25.9 (5.2)	27.4 (6.4)	0.271
Hypertension	15 (24.6)	4 (13.8)	0.282
Diabetes	11 (18)	6 (20.7)	0.779
Dyslipidemia	5 (8.2)	1 (3.4)	0.660
CKD	8 (13.1)	28 (96.5)	
<b>Etiology of LT, n (%)</b>			0.069
Alcohol	28 (45.9)	9 (31.0)	
Virus	13 (21.3)	6 (20.7)	
MASH	6 (9.8)	4 (13.8)	
Autoimmun	4 (6.6)	8 (27.6)	
Others	10 (16.4)	2 (6.9)	
<b>Hepatocellular carcinoma (HCC), n (%)</b>	17 (27.8)	8 (27.6)	> 0.999
<b>Status CMV</b>		-	0.676
<b>Total ischemia (min), mean (SD)</b>	453.9 (90.4)	463.6 (89.4)	0.884
<b>Surgical revision, n (%)</b>	22 (36.1)	9 (31.0)	0.816
<b>Acute complications, n (%)</b>	37 (60.7)	17 (58.6)	> 0.999
<b>Chronical complications, n (%)</b>			
Vascular	6 (9.8)	4 (13.8)	0.721
Biliary	17 (27.8)	14 (48.3)	0.096
<b>Immunosuppressive therapy, n (%)</b>			
Tacrolimus	50 (81.9)	27 (93.1)	0.210
Mycophenolate mofetil	31 (50.8)	17 (58.6)	0.640
Ciclosporin	1 (1.6)	0 (0)	> 0.999
Everolimus	13 (21.3)	2 (6.9)	0.130
Corticoides	3 (4.9)	4 (13.8)	0.206
<b>Medical history in post-LT, n (%)</b>			
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	25.8 (4.1)	27.8 (6.0)	0.227
Hypertension	18 (29.5)	10 (34.5)	0.635
Diabetes	16 (26.2)	9 (31.0)	0.625
Dyslipidemia	11 (18.0)	8 (27.6)	0.407
CKD	43 (70.5)	16 (55.2)	0.233
<b>VCTE, mean (SD)</b>			
Elastography (kPa)	5.9 (1.85)	12.7 (13.9)	< <b>0.001</b>
CAP (dB / m)	243.3 (57.8)	249.8 (59.6)	0.624
IQR (%)	16.3 (5.8)	15.6 (6)	> 0.999
Probe (M)	53 (86.9)	25 (86.2)	> 0.999
Probe (XL)	8 (13.1)	4 (13.8)	> 0.999
<b>Time LT-LB (years), mean (SD)</b>	6.3 (1.9)	6.5 (1.9)	0.590
<b>Time LB-VCTE (days), mean (SD)</b>	54.7 (49.0)	53.8 (49.7)	0.962
<b>Biological parameters, mean (SD)</b>			
AST (IU/L)	21.5 (10.3)	28.8 (14.5)	<b>0.013</b>
ALT (IU/L)	19.3 (13.1)	25.5 (16.1)	<b>0.043</b>
GGT (IU/L)	35.6 (33.5)	81.3 (125.8)	<b>0.024</b>
ALP (IU/L)	92.5 (42.8)	118.3 (76.5)	0.263
Total bilirubin (µmol/L)	8.9 (4.3)	13.4 (7.6)	<b>0.001</b>
Platelets (G/L)	207.9 (74.2)	179.5 (66.7)	0.091
Prothrombin rate (PT) (%)	94 (8.1)	90.9 (10.3)	0.207
FIB-4	1.7 (1.3)	2.3 (1.6)	<b>0.043</b>

Abbreviations : BMI= body mass index ; LT= liver transplantation ; MASH= Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis ; CMV= cytomegalovirus ; CKD= chronic kidney disease, CAP= Controlled Attenuation Parameter ; IQR= InterQuartile Range ; LB= liver biopsy ; VCTE= Vibration Controlled Transient Elastography, ALT= alanine aminotransferase, AST= aspartate aminotransferase ; GGT= gamma glutamyl-transferase ; ALP= Alkaline phosphatase

**Table 6: comparison of clinical and biological characteristics of LB with or without steatosis**

	<b>No histological steatosis (n= 62)</b>	<b>Histological steatosis (n= 28)</b>	<b>p-value</b>
<b>Age (years), mean (SD)</b>	60.2 (11.7)	61.7 (9.9)	0.714
<b>Sex, n (%)</b>			0.224
Female	22 (35.5)	6 (21.4)	
Male	40 (64.5)	22 (78.6)	
<b>Medical history in pre-LT, n (%)</b>			
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	25.2 (5.2)	29.1 (5.7)	<b>0.001</b>
Hypertension	9 (14.5)	10 (35.7)	<b>0.029</b>
Diabetes	9 (14.5)	8 (28.6)	0.148
Dyslipidemia	2 (3.2)	4 (14.3)	0.073
CKD	7 (11.3)	2 (7.1)	0.715
<b>Etiology of LT, n (%)</b>			0.129
Alcohol	24 (38.7)	13 (46.3)	
Virus	16 (25.8)	3 (10.7)	
MASH	4 (6.4)	6 (21.4)	
Autoimmun	8 (12.9)	4 (14.3)	
Others	10 (16.1)	2 (7.1)	
<b>Hepatocellular carcinoma (HCC), n (%)</b>	14 (22.6)	11 (39.3)	0.129
<b>Status CMV</b>	-	-	0.822
<b>Total ischemia (min), mean (SD)</b>	457.8 (88.1)	455.9 (94.4)	0.661
<b>Surgical revision, n (%)</b>	24 (38.7)	7 (25)	0.304
<b>Acute complications, n (%)</b>	38 (61.3)	16 (57.1)	0.889
<b>Chronical complications, n (%)</b>			
Vascular	6 (9.7)	4 (14.3)	0.495
Biliary	22 (35.5)	24 (85.7)	0.945
<b>Immunosuppressive therapy, n (%)</b>			
Tacrolimus	53 (85.5)	24 (85.7)	> 0.999
Mycophenolate mofetil	35 (56.4)	13 (46.4)	0.513
Ciclosporin	1 (1.6)	0 (0)	> 0.999
Everolimus	11 (17.7)	4 (14.3)	0.769
Corticoides	5 (8.1)	2 (7.1)	> 0.999
<b>Medical history in post-LT, n (%)</b>			
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	25.0 (4.1)	29.7 (4.8)	<b>&lt; 0.001</b>
Hypertension	16 (25.8)	12 (42.8)	0.141
Diabetes	12 (19.3)	13 (46.4)	<b>0.011</b>
Dyslipidemia	10 (16.1)	9 (32.1)	0.10
CKD	39 (62.9)	20 (71.4)	0.583
<b>VCTE, mean (SD)</b>			
Elastography (kPa)	7.2 (4.8)	9.8 (13.6)	0.167
CAP (dB / m)	221.5 (44.3)	300.4 (48.3)	<b>&lt; 0.001</b>
IQR (%)	16.1 (5.9)	16.0 (5.7)	0.921
Probe (M)	57 (91.9)	21 (75)	<b>0.043</b>
Probe (XL)	5 (8.1)	7 (25)	<b>0.043</b>
<b>Time LT-LB (years), mean (SD)</b>	6.6 (2.1)	5.8 (1.7)	0.097
<b>Time LB-VCTE (days), mean (SD)</b>	52.0 (46.7)	59.8 (54.1)	0.565
<b>Biological parameters, mean (SD)</b>			
AST (IU/L)	22.3 (10.3)	27.1 (15.3)	0.061
ALT (IU/L)	18.6 (12.2)	27.2 (17.0)	<b>&lt; 0.001</b>
GGT (IU/L)	53.2 (93.0)	44.1 (28.5)	<b>0.04</b>
APL (IU/L)	106.4 (63.2)	88.5 (36.9)	0.276
Total bilirubin (µmol/L)	10.3 (5.4)	10.5 (6.9)	0.951
Platelets (G/L)	200.6 (77.9)	194.7 (60.6)	0.872
Prothrombin rate (PT) (%)	92.4 (9.4)	94.2 (7.9)	0.60
FIB-4	1.9 (1.53)	1.9 (1.2)	0.886

Abbreviations : BMI= body mass index ; LT= liver transplantation ; MASH= Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis ; CMV= cytomegalovirus ; CKD= chronic kidney disease, CAP= Controlled Attenuation Parameter ; IQR= InterQuartile Range ; LB= liver biopsy ; VCTE= Vibration Controlled Transient Elastography, ALT= alanine aminotransferase, AST= aspartate aminotransferase ; GGT= gamma glutamyl-transferase ; ALP= Alkaline phosphatase

# FIGURES

Figure 1: Flow Chart

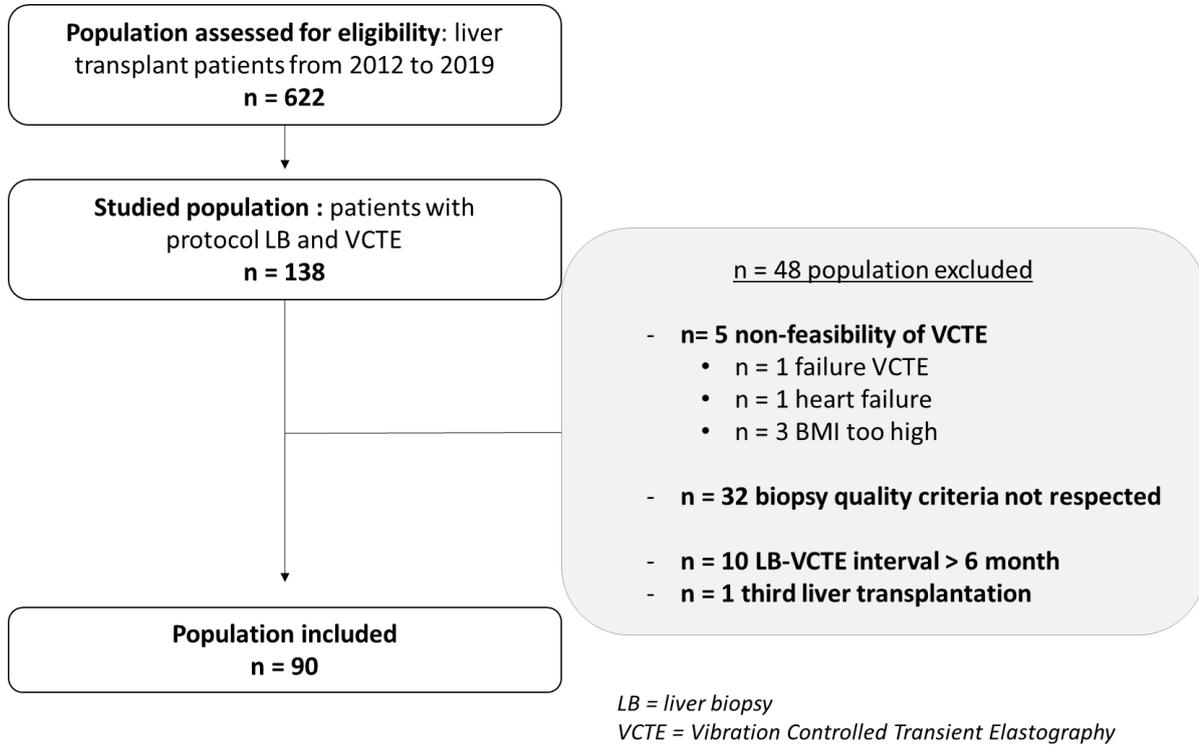
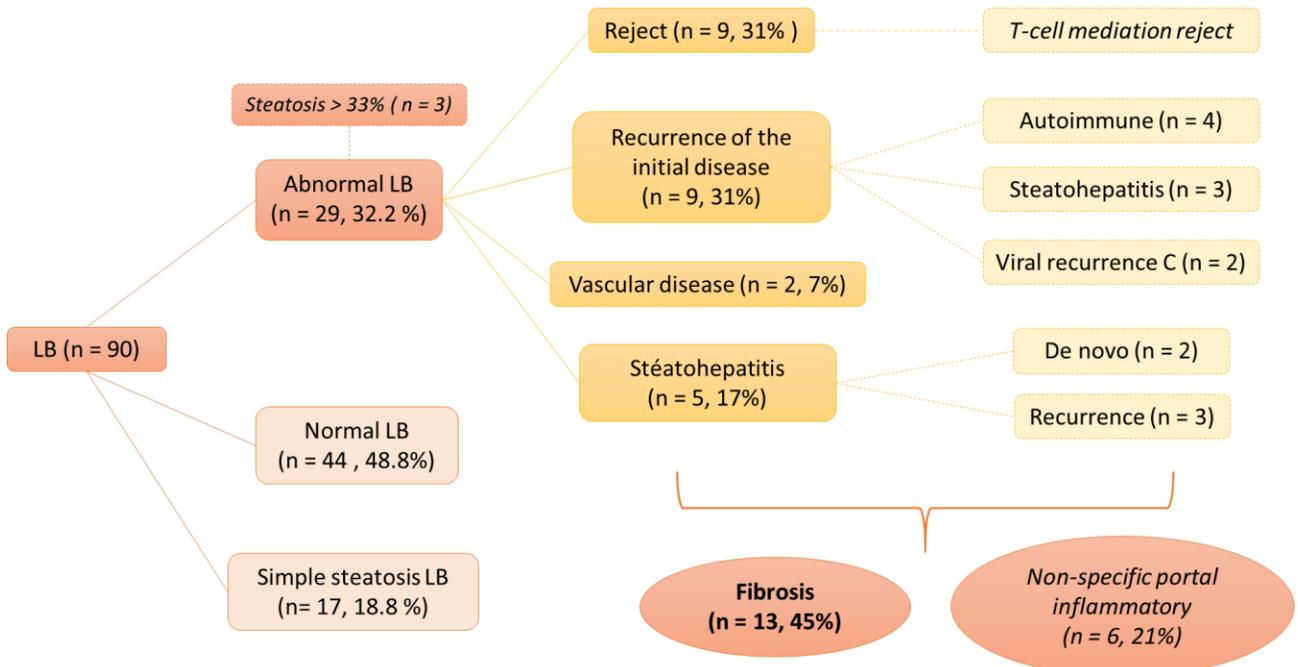


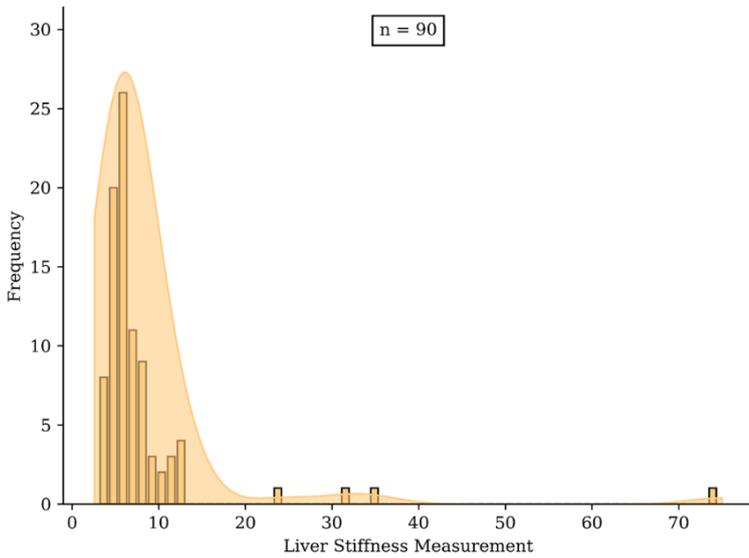
Figure 2: description of histological lesions



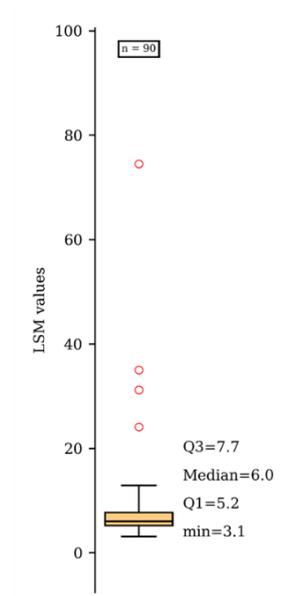
Abbreviations: LB= liver biopsy

**Figure 3: results of liver stiffness measurement (LSM)**

*Figure 3A : distribution of liver stiffness values*

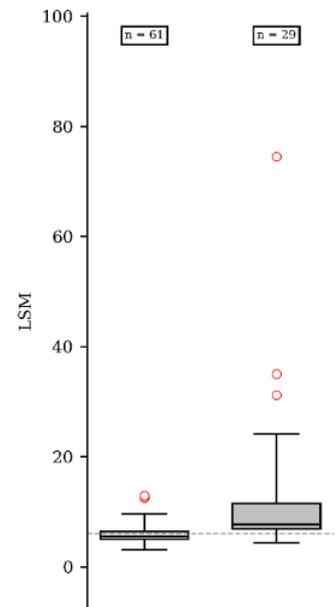


*Figure 3B : Median LSM, minimum and maximum values*

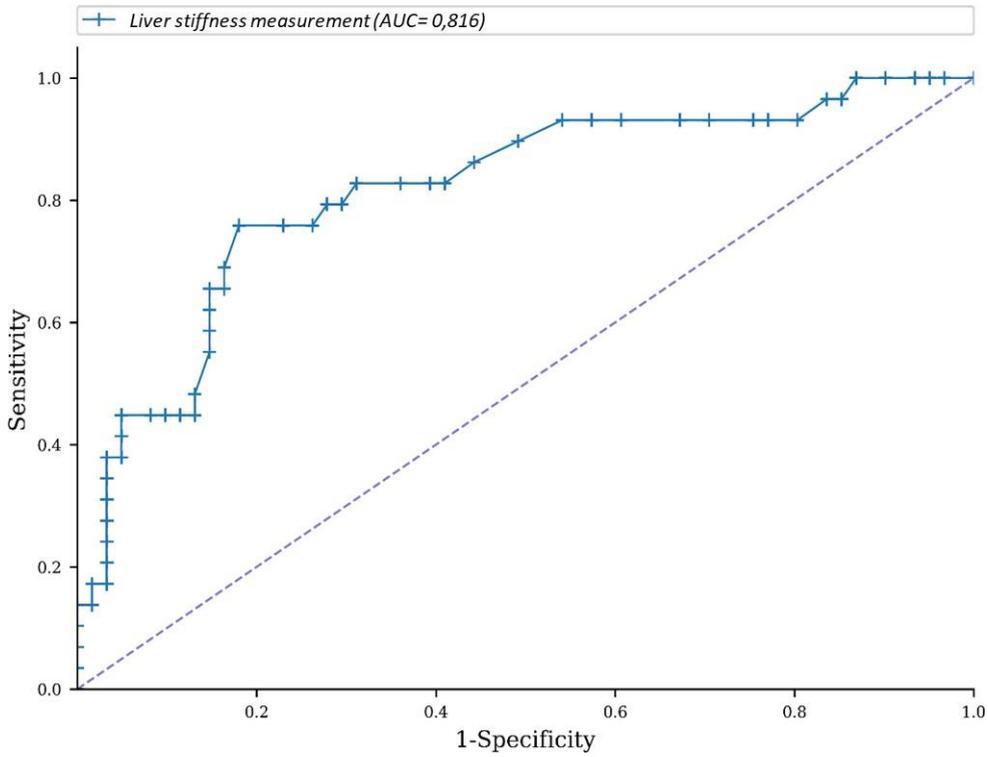


**Figure 4: median liver stiffness measurement of normal and abnormal biopsy**

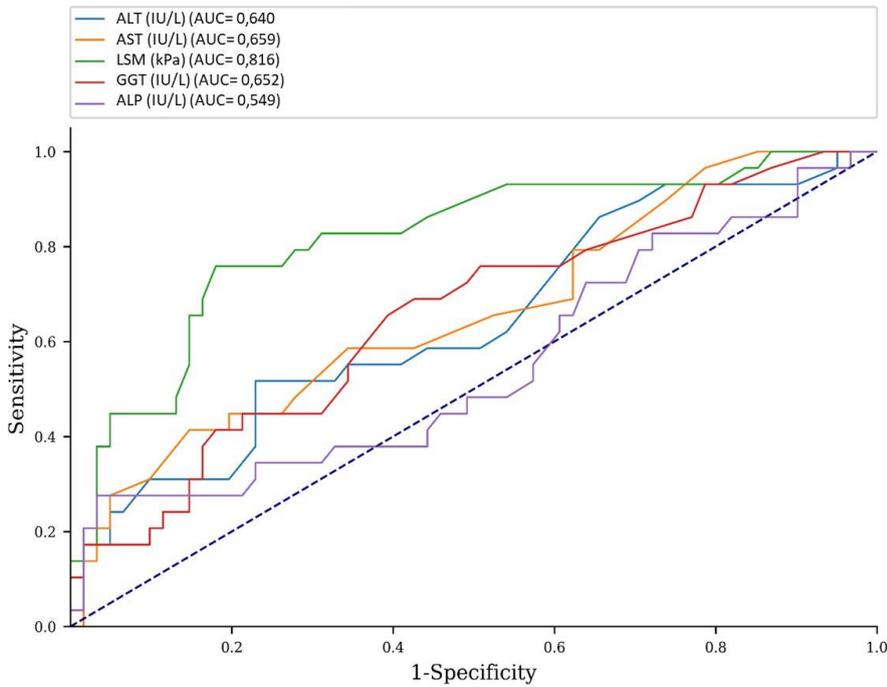
*Abbreviation: LB= liver biopsy, LSM= liver stiffness measurement*



**Figure 5: Performance of liver stiffness measurement to predict an abnormal biopsy**

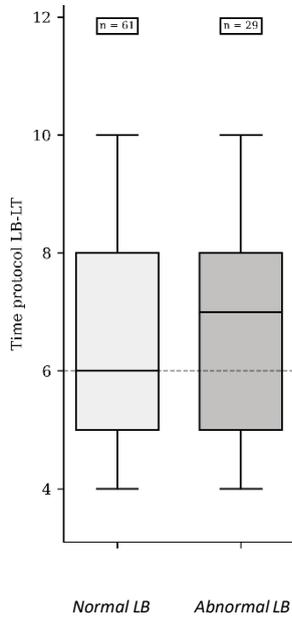


**Figure 6: Performance of biological tests and liver stiffness measurement to predict an abnormal biopsy**



Abbreviation: AUC= area under the curve ; LSM= liver stiffness measurement ; ALT= alanine aminotransferase, AST= aspartate aminotransferase ; GGT= gamma glutamyl-transferase ; ALP= Alkaline phosphatase

Figure 7: Time between protocol liver biopsy and liver transplantation



Abbreviation: LB= liver biopsy, LT= liver transplantation

Figure 8: results of CAP (Controlled Attenuation Parameters) values

Figure 8A : Distribution of CAP values

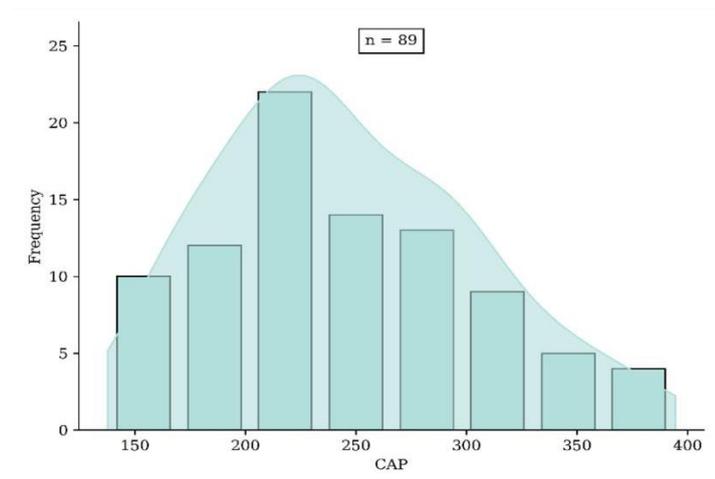


Figure 8B : Median CAP, minimum and maximum values.

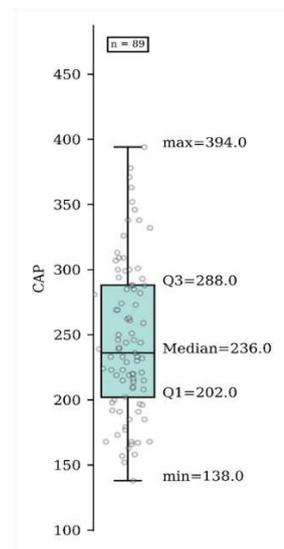


Figure 9: Performance of CAP to predict steatosis in liver biopsy

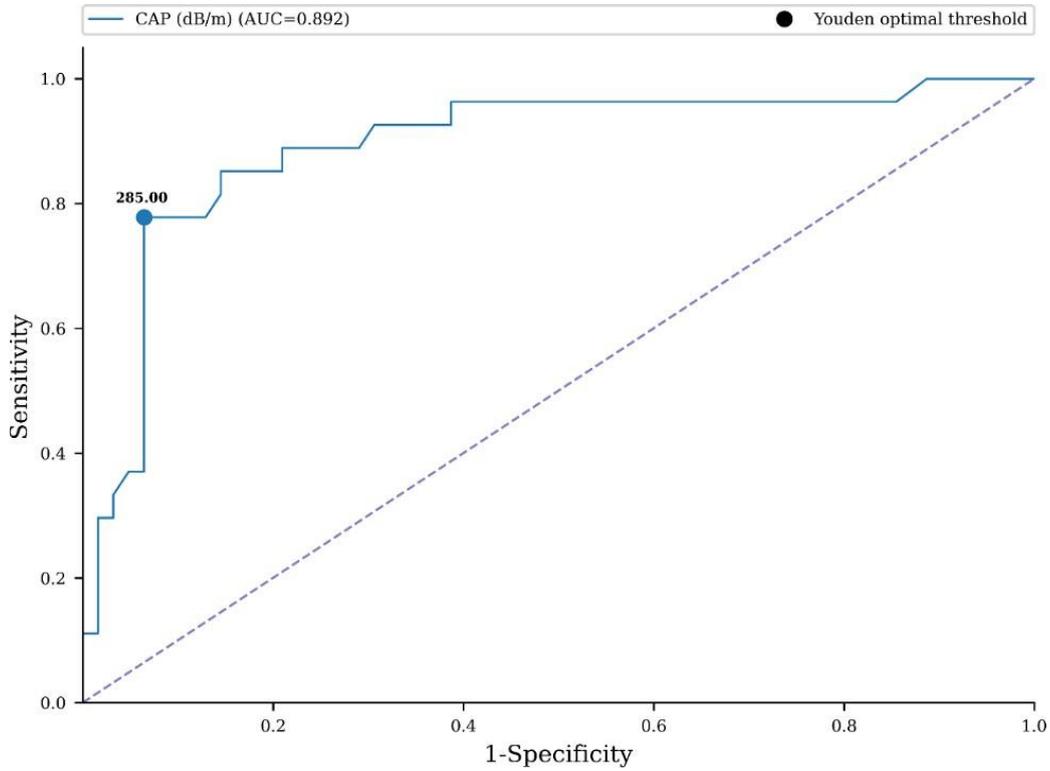


Figure 10: CAP distribution according to histological anomalies

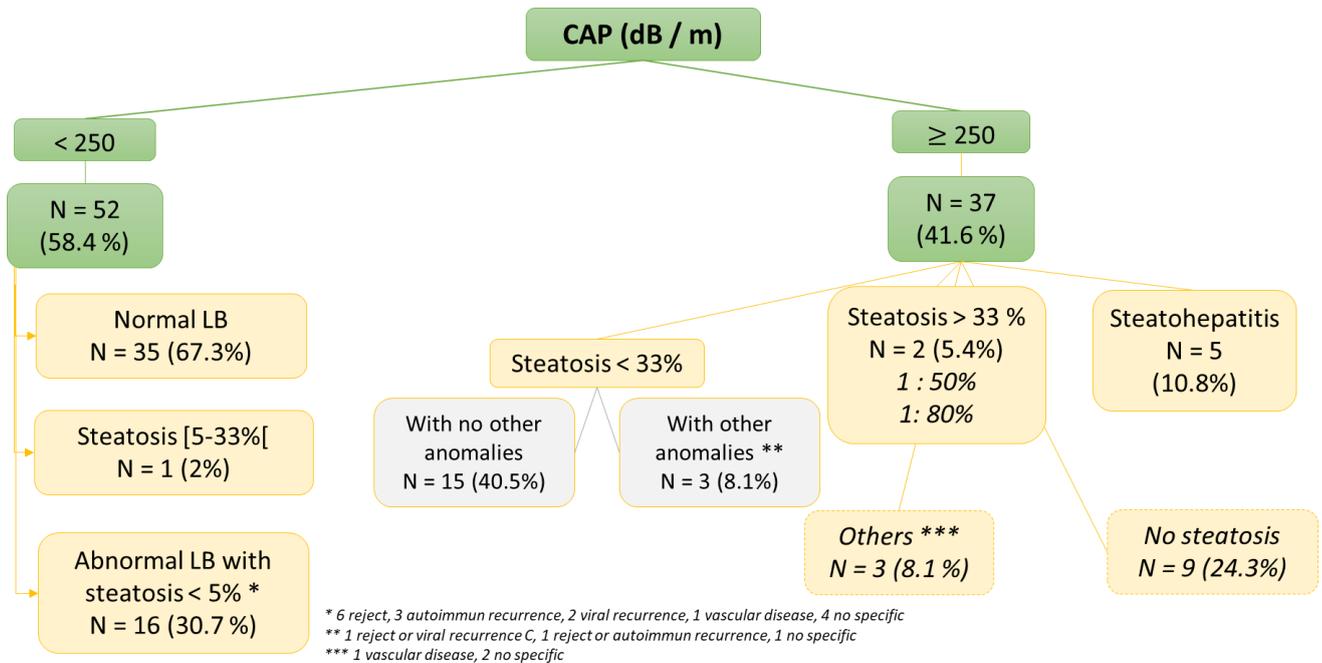
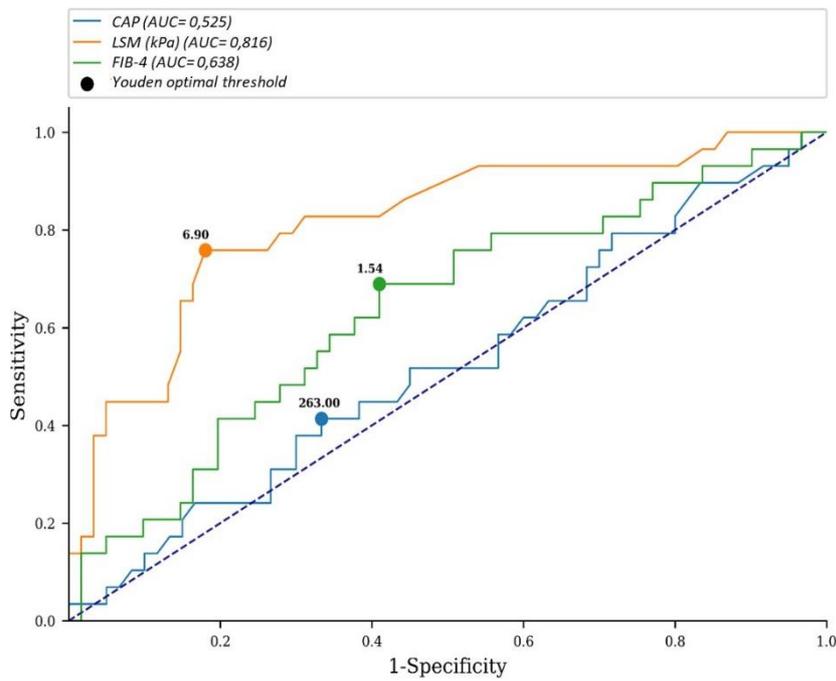
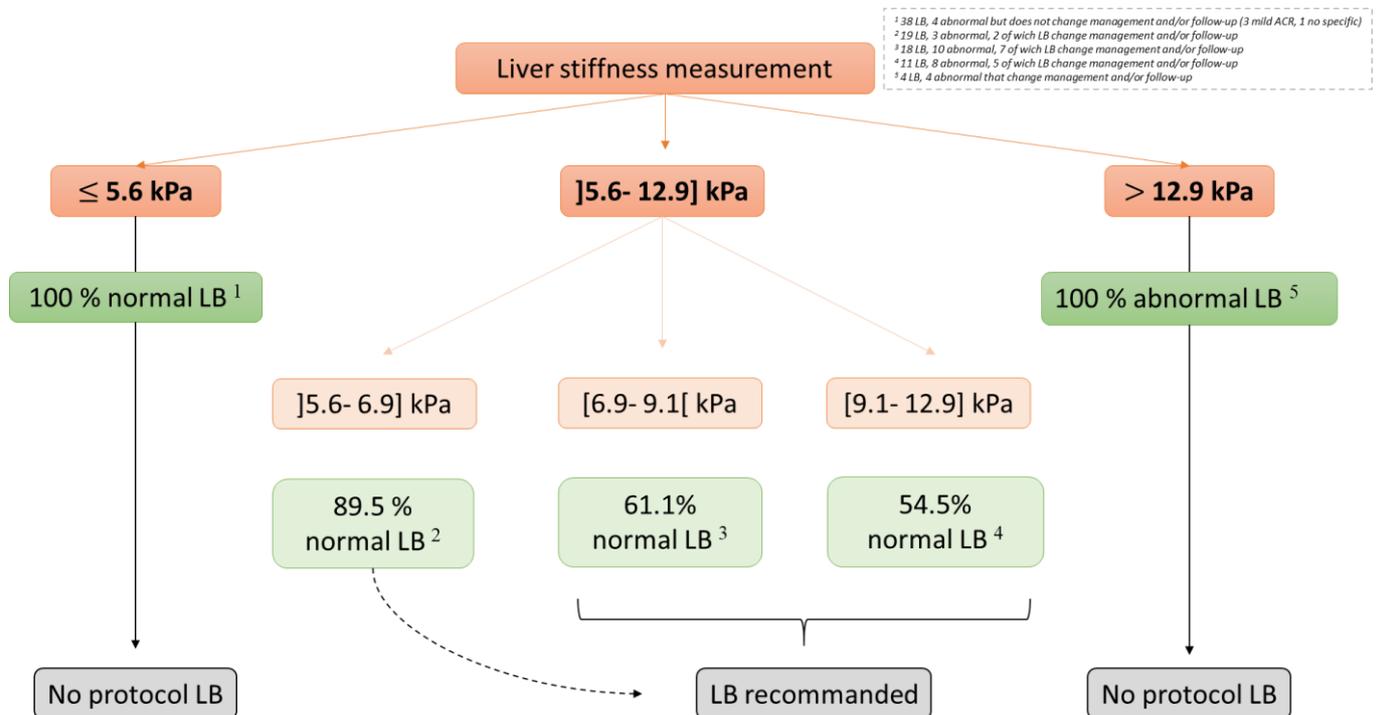


Figure 11: Optimal Youden index of LSM, CAP and FIB-4 to predict abnormal liver biopsy



Abbreviation: AUC= area under the curve; LSM= liver stiffness measurement ; CAP= controled attenuation paremeters

Figure 12: Algorithm suggestion



Abbreviation: LB= liver biopsy

*SERMENT*

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

## **L'élastométrie impulsionnelle pourrait guider les indications de biopsies hépatiques protocolisées en post-transplantation hépatique**

**Introduction:** La survie du greffon post transplantation hépatique (TH) est de 74 % à 5 ans et de 63 % à 10 ans. La ponction biopsie hépatique (PBH) est l'examen de référence pour le diagnostic des complications post-TH. Cependant, la PBH comme outil de surveillance est limitée par son caractère invasif, son coût et par un risque d'erreur d'échantillonnage. Dans de nombreuses indications, le Fibroscan® ou l'élastographie transitoire contrôlée par vibration (VCTE) a remplacé la biopsie pour l'évaluation de l'élasticité hépatique. À ce jour, quelques études préliminaires ont mis en évidence la faisabilité et les performances diagnostiques de la VCTE pour la détection de la fibrose et de la stéatose en post-TH sans qu'il n'y ait de corrélation avec la PBH protocolisée. L'objectif principal de notre étude était de comparer la VCTE à la PBH protocolisée chez les patients ayant subi une TH.

**Méthodes:** Nous avons inclus dans notre étude les patients transplantés hépatiques ayant bénéficié à la fois d'une PBH protocolisée et d'une mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan®. Une biopsie protocolisée était définie par l'absence d'argument clinique ou biologique pour une complication post-TH. La VCTE a été utilisée pour mesurer l'élasticité hépatique et la stéatose via le CAP (paramètre d'atténuation contrôlée) en utilisant deux sondes disponibles (M ou XL). Le critère d'évaluation principal était la performance de la VCTE dans la prédiction d'une PBH anormale.

**Résultats:** Parmi les 622 patients ayant bénéficié d'une TH entre 2012 et 2019 au CHU de Montpellier, 138 patients ont eu une PBH protocolisée et un Fibroscan®. Les données de 90 patients ont pu être analysées. La majorité des patients étaient des hommes (n = 62, 68.9%), avec un âge moyen de  $60.7 \pm 11.2$  ans, et les principales indications de LT étaient la cirrhose liée à l'alcool (n = 37, 41.1%) et l'hépatite B ou C (n = 19, 21.1%). Le délai médian entre la TH et la PBH était de 6.3 ans (IQR 5-8) et le délai médian entre la PBH et la VCTE était de 38 jours (IQR 21.2-73.5). Sur les 90 PBH réalisées, 44 (48.8 %) étaient normales et 17 (18.8 %) présentaient une stéatose sans autre anomalie. 29 PBH (32.2 %) étaient anormales : rejet cellulaire aigu (n=9), récurrence de la maladie initiale (n=9), stéatohépatite (n=8), maladie vasculaire (n=2). Au total, 13 PBH (45%) présentaient une fibrose. L'élasticité hépatique moyenne était de  $8.07 \pm 8.6$  kPa avec un CAP moyen de  $245 \pm 58$  dB/m. Les patients ayant une PBH anormale avaient une élasticité hépatique plus élevée ( $12.7 \pm 13.9$  vs  $5.9 \pm 1.6$ ) ;  $p < 0.001$ ). Les tests hépatiques étaient plus souvent anormaux chez les patients ayant une élasticité élevée : ASAT ( $28.8 (\pm 14.4)$  vs  $21.4 (\pm 10.3)$  ;  $p=0.013$ ), ALAT ( $25.5 (\pm 16.1)$  vs  $19.2 (\pm 13.1)$  ;  $p=0.043$ ) bilirubine totale ( $13.4 (\pm 7.6)$  vs  $8.9 (\pm 4.3)$  ;  $p=0.001$ ). Il n'y avait pas de différence dans les paramètres cliniques, l'indication de la TH ou le temps écoulé depuis la TH. L'élasticité hépatique a eu la meilleure performance statistique pour prédire une biopsie anormale (AUROC : 0,816) par rapport à l'ALAT (AUROC : 0,640) et à la bilirubine totale (AUROC : 0,712). Pour l'élasticité hépatique, le seuil avec l'indice de Youden le plus élevé était de 6,9 kPa. Une élasticité  $\leq 5,6$  kPa excluait une biopsie anormale (Se 100 %, Sp 52,8 %, NPV 100 %, PPV 34,6 %) et un seuil  $> 12,9$  kPa prédisait une biopsie anormale (Se 22 %, Sp 100 %, NPV 83,7 %, PPV 100 %). Le meilleur seuil du CAP pour la détection de la stéatose était de 285 dB /m (AUROC : 0,892).

**Conclusion :** Après 5 à 10 ans de la transplantation hépatique, la VCTE est un outil précieux pour évaluer si les patients devraient bénéficier d'une biopsie protocolisée ( $> 12,9$  kPa) ou non ( $< 5,6$  kPa), en particulier en l'absence d'anomalies biologiques.

**Mots clés :** élasticité hépatique, ponction biopsie hépatique, transplantation hépatique