

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013-2014

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Giretti Giovanni

Né le 23 mai 1984 à Aubergenville

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2014

**RÉSULTATS DE LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE AU C.H.U DE TOURS :
A propos des 110 premières greffes.**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Loïk de la LANDE de CALAN
Membres du jury : Monsieur le Professeur Dominique PERROTIN
Monsieur le Professeur Ephrem SALAME
Madame le Professeur Christine SILVAIN
Monsieur le Docteur François LAGARRIGUE
Monsieur le Docteur Jean-Marc PERARNAU
Madame le Docteur Béatrice SCOTTO

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P. BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER – J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.
LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H.
METMAN – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph.
RAYNAUD – J.C. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.
SAUVAGE - M.J. THARANNE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loic	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAÏLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Regis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique Médecine Générale
LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale
MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ANGOULVANT Theodora Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M. BAKHOS David Physiologie
Mme BAULIEU Françoise Biophysique et Médecine nucléaire
M. BERTRAND Philippe Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme BLANCHARD Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
MM. BOISSINOT Eric Physiologie
DESOUBEAUX Guillaume Parasitologie et mycologie
Mme DUFOUR Diane Biophysique et Médecine nucléaire
M. EHRMANN Stephan Réanimation médicale
Mme FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et Cytologie pathologiques
M. GATAULT Philippe Néphrologie
Mmes GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie Immunologie
MM. GYAN Emmanuel Hématologie, transfusion
HOARAU Cyrille Immunologie
HOURIOUX Christophe Biologie cellulaire
Mmes LARTIGUE Marie-Frédérique Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique

	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Anniek	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

M.	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
M.	BOULAIN Thierry	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)
Mme	CRINIERE Lise	Praticien Hospitalier (<i>endocrinologie</i>)
M.	GAROT Denis	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
Mmes	MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

A notre maître et président de thèse,

Monsieur le Professeur Loïk de la Lande de Calan, Professeur en Chirurgie Digestive et Endocrinienne

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Votre rigueur et vos connaissances sont des exemples. Je vous remercie pour votre enseignement et vos conseils toujours éclairés. Je suis fier d'être votre élève.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de tout mon respect.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Dominique Perrotin, Professeur en Réanimation médicale et médecine d'urgence

Votre énergie et votre rigueur quant à la formation des étudiants en médecine et internes en médecine sont des modèles. Je suis votre élève depuis le début de mes études de médecine et grâce à vous, j'ai pu réaliser mon ambition professionnelle qu'était de pratiquer la chirurgie.

Soyez assuré de ma profonde considération.

Monsieur le Professeur Ephrem Salamé, Professeur en Chirurgie Hépato-Biliaire et Transplantation

Hépatique

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Je vous remercie pour votre enseignement technique et théorique. Votre capacité de travail est pour moi un exemple. Je vous remercie de me permettre de participer à l'évolution du centre de transplantation hépatique de Tours.

Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

Madame le Professeur Christine Silvain, Professeur en Hépato-gastro-entérologie

Merci d'avoir accepté avec enthousiasme de juger cette thèse. A travers la prise en charge des patients transplantés ou en attente de greffe j'ai bénéficié de votre expertise et vous avez grandement contribué à ma formation.

Soyez assurée de ma fierté de vous compter dans ce jury.

Monsieur le Docteur François Lagarrigue, Praticien hospitalier en Réanimation chirurgicale

Vous participez, au quotidien, à la prise en charge des patients transplantés. A vos cotés tout au long de mon internat, vous m'avez appris à mieux appréhender ces malades complexes.

Votre place dans ce jury était pour moi évidente et je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Recevez le témoignage de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Jean-Marc Perarnau, Praticien hospitalier en Hépatogastro-entérologie

Votre expertise en hépatologie interventionnelle est reconnue de tous. Vos connaissances m'ont été d'une grande aide, je suis fier de travailler à vos côtés.

Je vous remercie et vous prie de croire en mon plus profond respect.

Madame le Docteur Béatrice Scotto, Praticien hospitalier en Radiologie et imagerie médicale

Vous avez accepté avec enthousiasme de juger ce travail et je vous en remercie. Votre disponibilité et votre expertise en imagerie abdominale nous sont d'une grande aide au quotidien. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

Soyez assurée de ma profonde considération.

A mes maîtres,

Monsieur le Professeur Noël Hutén, Professeur en Chirurgie Digestive et Endocrinienne

Votre humanité, votre humilité et votre pédagogie sont des modèles. Je suis fier d'être votre élève et j'espère pouvoir transmettre, à mon tour, ces valeurs qui me sont chères.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de tout mon respect.

Les Professeurs Olivier Haillot, Franck Bruyère, Michel Aupart, Pascal Dumont, Daniele Sommacale et Bernard Enon qui ont su me transmettre leurs savoirs et leur expérience.

Aux Docteurs,

Monsieur le Docteur Kévin Kraft,

De mon externat à la fin de mon internat, de mon premier lit vésiculaire à mes premières splénectomies en passant par mes premières colectomies tu as toujours été à mes côtés. Tu as su me transmettre ton savoir théorique et pratique. Tu as rempli à merveille ton rôle de chef de clinique.

Je t'en suis profondément reconnaissant et espère pouvoir retravailler avec toi un jour.

Monsieur le Docteur Jean-Christophe Thomas,

Ce que je sais, aujourd'hui, en chirurgie digestive je te le dois en grande partie. Travailler à tes côtés a été une grande chance. Ta simplicité, ton humilité et ta réserve sont des exemples. Nos vies drouaises, nos expériences calédoniennes nous ont rapproché et j'espère pouvoir travailler avec toi à nouveau.

Madame le Docteur Céline Bourbao-Tournois,

Je me rappellerai toujours de notre première garde, de mes deux premiers ulcères perforés. Ta rigueur est un exemple. Merci pour ton accueil et pour tout ce que tu m'as appris.

Monsieur le Docteur Zine Abidine Benchellal,

Votre dextérité chirurgicale et votre capacité de travail sont des exemples. Merci pour vos conseils tant sur le plan professionnel que personnel. Merci pour votre disponibilité.

Monsieur le Docteur Pascal Bourlier,

Vous avez su me conseiller à un moment décisif de ma vie. Grâce à vous, j'ai réalisé le bon choix et je vous en suis très reconnaissant.

Monsieur le Docteur Petru Bucur,

Merci pour tes relectures et tes conseils avisés. J'ai hâte de travailler à tes côtés.

Aux docteurs Yves Marboeuf, Luc Dalmasso, Caroline Mor-Martinez, Vincent Arnault, Mauricio Sainz Barriga, David Orry, Mathilde Soule, Marcel Auguste, François Radé, Pierre-Emmanuel Robert, Hamza Yakhlef, Baudouin Thebaut, Zeynal Anil, Helder Pereira, Yohan Prezelin, Xavier Hurtes, Jean-Michel Boutin, Benjamin Faivre d'Arcier, Hervé Guégan, Christophe Bourtoul, Gabriel Fayet et Natacha Roger pour leur compagnonnage.

A tous mes co-internes pour m'avoir soutenu, ça a été un plaisir de travailler avec vous.

A tout le personnel soignant, aux infirmières, aux aides soignantes, aux agents de service hospitalier.

A Géraldine et Linda.

A Carole.

A ma famille,

A ma femme Charlotte, merci de m'avoir soutenu pendant ces cinq années d'internat. Je suis conscient des sacrifices que tu as dû faire et je t'en remercie. Tu es la femme de ma vie, tu m'as donné deux merveilleux enfants, tu es une fabuleuse maman. Je t'aime.

A mes enfants, Elio et Roméo. Votre arrivée a bouleversé ma vie, vous êtes mes petits bijoux. Cette année, Elio tu faisais ta première rentrée des classes, et toi Roméo tu naissais. J'espère que vous serez fiers de moi quand vous lirez cette thèse. Je suis fier de vous. Je vous dédie ce travail. Je vous aime.

A mes parents, je n'oublie pas d'où l'on vient, de la campagne sicilienne et ombrienne en passant par les mines de fond de Lorraine. Tout ça c'est grâce à vous et vos sacrifices pour que je puisse mener jusqu'au bout mes études. Vous me manquez. Infiniment merci.

A mon grand frère, tes ambitions m'impressionnent toujours. Tu es un modèle. J'espère que tu arriveras à réaliser ton rêve. Merci

A ma petite sœur, je suis heureux que tu aies enfin réussi à trouver ta voie. Merci pour ton soutien. Ton humanité et ton empathie sont des exemples. Je serai toujours là pour toi.

A mes beaux parents, merci pour votre aide précieuse au quotidien. Pierre, on arrivera à passer cette passe difficile tous ensemble. Merci pour tout.

Sommaire :

Introduction	page 13
Généralités	page 14
1. Indications	page 14
2. Contre-indications	page 15
3. Le donneur	page 16
4. Technique	page 18
5. Autres techniques	page 22
6. Résultats de la greffe	page 23
Patients et méthodes	page 26
1. Période et critères d'inclusion	page 26
2. Définitions	page 27
3. Recueil de données et analyse statistique	page 28
Résultats	page 30
1. Caractéristiques des patients	page 30
2. Caractéristiques des donneurs	page 33
3. Données peropératoires	page 35
4. Mortalité	page 38
5. Survie	page 42
6. Morbidité chirurgicale	page 47
7. Morbidité médicale	page 52
8. Récidive pathologie initiale	page 54
9. Cancers de novo	page 55
Discussion	page 57
Conclusion	page 73
Annexes	page 74
Références bibliographiques	page 82
Serment d'Hippocrate	page 90

Introduction:

La transplantation hépatique (TH) est devenue le traitement de choix des malades ayant une insuffisance hépatique terminale. Depuis les progrès réalisés en thérapeutique immunosuppressive et l'élargissement de ses indications, le nombre de TH par an n'a pas cessé d'augmenter. Cette progression est le résultat d'une amélioration constante dans le temps des résultats de la greffe; de l'augmentation de l'activité d'inscription et de greffe hépatique.

En 2011, à l'ouverture du centre de Tours, 1164 greffes hépatiques ont été réalisées en France contre 1092 en 2010 et 1011 en 2008 (+6,6% en un an et +15,1% en 3 ans) ⁽¹⁾.

Il existe une grande hétérogénéité des taux d'inscription selon la région de domicile du malade, avec des taux variant en 2011 de 15 malades par million d'habitants (pmh) en Nord-Pas-De-Calais à 35,1 pmh en Île-de-France. Ces données illustrent des disparités géographiques dans l'accès à l'offre de soins et à la liste d'attente ⁽²⁾.

Afin de pallier ces inégalités, un centre de TH a été créé pour les régions Centre et Poitou-Charentes en décembre 2010, au centre hospitalier universitaire (C.H.U) de Tours. Avant cette création, les malades nécessitant une inscription sur liste d'attente de TH étaient adressés au centre de Rennes ou à un centre de la région parisienne.

Il n'y a pas eu de création de centre de TH en France depuis les années 90.

Le but de cette étude est d'évaluer les résultats d'un nouveau centre de TH, autorisé le 21 décembre 2010 et ayant débuté son activité le 11 janvier 2011 et de les comparer aux résultats des autres centres de TH ayant une expérience de plus de vingt ans.

Généralités :

1. Indications :

La TH a pour but d'augmenter la survie de patients atteints de maladie chronique et irréversible du foie. Plus de 16000 TH ont été réalisées en France depuis les débuts de la TH à la fin des années 60⁽³⁾.

Les indications ont considérablement évoluées ces deux dernières décennies. Actuellement les indications sont dominées par la cirrhose alcoolique (20%), les hépatites virales B et C (53%) et les carcinomes hépatocellulaires (CHC) (16%) dans le cadre des critères de Milan.

Les indications de TH sont rapportées dans le tableau I.

Au cours d'une cirrhose, la transplantation doit être envisagée lorsqu'elle est compliquée : insuffisance hépatique sévère (taux de prothrombine (TP) <50%), une ascite réfractaire, une encéphalopathie hépatique chronique invalidante et plus rarement des hémorragies digestives graves malgré un traitement pharmacologique et/ou endoscopique.

Même en l'absence de ces complications graves une TH doit être envisagée lorsqu'il existe une hypoxémie sévère liée à un syndrome hépato-pulmonaire (shunts vasculaires intra-pulmonaires responsables de l'hypoxémie) ou une hypertension porto-pulmonaire modérée (hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire associée à l'hypertension portale).

Au cours de la cirrhose biliaire primitive, les indications sont les mêmes que pour toute autre cirrhose. Toutefois, en dehors de ces complications, une transplantation doit également être envisagée dans deux circonstances : bilirubinémie > 150 µmol/l⁽⁴⁾ et l'existence d'un prurit très invalidant et rebelle au traitement médical.

Quel que soit le stade de gravité de la cirrhose, une transplantation doit être envisagée chez les malades cirrhotiques qui ont développé un carcinome hépatocellulaire de petite taille. Est considérée de petite taille une tumeur unique de moins de 5cm de diamètre ou 2 ou 3 nodules, chacun d'eux ayant une taille inférieure à 3cm (critères de Milan)⁽⁵⁾.

En cas de cholangiocarcinome non résecable, la TH doit être discutée si la tumeur est strictement localisée au foie, cependant le risque de récurrence précoce est élevé.

Concernant les maladies métaboliques deux situations sont à distinguer.

La première est celle d'une maladie siégeant au niveau du foie et dont les conséquences sont hépatiques avec constitution d'une cirrhose, c'est le cas de l'hémochromatose génétique, de la maladie de Wilson et du déficit en alpha 1 antitrypsine, des manifestations extra-hépatiques peuvent y être associées.

La seconde situation est celle d'une anomalie métabolique qui siège au niveau du foie qui est responsable de lésions extra-hépatiques, le foie étant lui-même sain par ailleurs : c'est le cas de la neuropathie amyloïde et de l'hyperoxalurie primitive.

Dans le cadre de l'insuffisance hépatique aigue, l'indication de transplantation hépatique est portée en cas d'encéphalopathie sévère (confusion ou coma) et d'une baisse du facteur V au dessous de 30% chez les sujets de plus de 30 ans ou au dessous de 20% chez les sujets de moins de 30 ans. La mortalité est supérieure à 80% si ces critères sont réunis et que la transplantation n'est pas réalisée ⁽⁶⁾. En cas d'hépatite fulminante liée au paracétamol la présence d'une acidose métabolique et/ou d'une hyperlactacidémie feront envisager une TH.

2. Contre-indications à la transplantation :

Toutes les affections qui comportent un risque vital à court ou moyen terme, les affections psychiatriques qui compromettent la compliance au suivi médical ainsi que les affections qui constituent un risque opératoire majeur (insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique) sont considérées habituellement comme des contre-indications à la greffe.

L'infection par le VIH ne constitue pas une contre-indication définitive à condition que la réplication soit contrôlée par le traitement antirétroviral.

Tableau I : Indications de la TH

Maladies chroniques du foie	Maladies cholestatiques: cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive Cirrhose d'origine virale: post-hépatitique B, post-hépatitique C Cirrhose alcoolique Cirrhose secondaire à une hépatite auto-immune Syndrome de Budd Chiari
Maladies métaboliques	Maladie de Wilson Hémochromatose génétique Déficit en alpha 1 anti-trypsine Maladie de Gaucher Autres: hyperoxalurie primitive, hypercholestérolémie essentielle, neuropathie amyloïde
Tumeurs malignes primitives du foie	Carcinome hépatocellulaire Hémangioendothéliome épithélioïde Cholangiocarcinome (à discuter)
Insuffisance hépatique aigue	Hépatites fulminantes (toxiques, médicamenteuses...) Maladie de Wilson aigue Syndrome de Budd Chiari aigu Hépatites alcooliques aiguës Post-hépatéctomie
Maladies parasitaires	Echinococcose alvéolaire
Polykystose hépato-rénale	
Maladie de Rendu Osler	

3. Le donneur :

Il existe trois types de donneurs : le sujet en état de mort encéphalique, le donneur vivant apparenté et le donneur décédé après arrêt cardiaque.

L'absence d'infection par le VIH et de maladie néoplasique évolutive sont les conditions indispensables au prélèvement, il n'existe pas clairement de limite d'âge.

Lors du prélèvement sur donneur en état de mort encéphalique, un greffon de bonne qualité est rouge-brun, ses bords sont fins, la plicature du lobe gauche est facile et il se recoloré rapidement après dépression. Un recours à la biopsie hépatique avec examen extemporané peut être nécessaire pour

apprécier le degré de stéatose. On considère qu'une stéatose macro vacuolaire supérieure à 60% est une contre-indication au prélèvement compte-tenu du risque élevé de non fonction primaire du greffon ⁽⁷⁾. La présence d'une fibrose constitue elle aussi une contre-indication quelque soit son degré.

La technique de prélèvement la plus souvent utilisée est celle décrite par Starzl en 1984 ⁽⁸⁾ qui consiste en une dissection à chaud à minima avec canulation de la veine mésentérique inférieure afin d'assurer le lavage porte, une ligature du canal cystique sans lavage de la vésicule et d'une canulation aortique sous-rénale. Le clampage est réalisé au dessus du tronc coeliaque et la décharge cave au niveau de la veine cave sous-rénale. Le foie est ensuite lavé et refroidi avec une solution de conservation à 4°C et est prélevé le plus rapidement possible avec un minimum de dissection intracorporel. Le foie sera ensuite disséqué sur table afin d'individualiser les différents éléments du pédicule hépatique et de préparer la veine cave inférieure sus et sous hépatique.

Chez le donneur vivant apparenté, il est possible de prélever selon la taille du receveur un lobe gauche, un foie gauche ou un foie droit. Le volume de foie restant ne doit pas être inférieur à 30% du volume du foie entier.

De manière générale les greffons gauches sont destinés à des greffes pédiatriques et les greffons droits à des greffes adultes.

L'attribution des greffons se fait en priorité aux receveurs dont on estime que l'espérance de vie en l'absence de TH est la plus courte. Le score de MELD (Model for End Stage Liver Disease) est un outil permettant d'estimer le degré de gravité des patients, il prend en compte les valeurs de bilirubinémie, de l'INR (index normalized ratio) et de la créatininémie ⁽⁹⁾. Le risque de décès est globalement proportionnel au score MELD (intervalle de 6 à 40), les malades avec un score élevé reçoivent donc un greffon en priorité. Le problème posé est celui du carcinome hépatocellulaire du fait d'une fonction hépatique qui est la plupart du temps conservée, de ce fait le patient n'est pas prioritaire et patiente longtemps avant de se voir attribuer un greffon ; la maladie néoplasique continue à évoluer dans l'intervalle. Ces malades reçoivent donc des points de scores additionnels correspondant au risque propre d'évolution de la tumeur.

4. Technique :

La technique princeps de la TH a été décrite par Thomas Starzl dans son ouvrage « Experience in hepatic transplantation » publié en 1969. Les principes fondamentaux sont encore aujourd'hui les mêmes avec une évolution technique importante. Notamment la technique actuelle la plus utilisée est celle de la conservation de la veine cave inférieure du receveur.

Nous allons tout d'abord évoquer la technique de transplantation hépatique orthotopique de foie entier, prélevé sur sujet en état de mort encéphalique, à cœur battant ⁽¹⁰⁾ ; nous évoquerons ensuite brièvement les autres techniques.

Une TH se déroule en trois phases successives

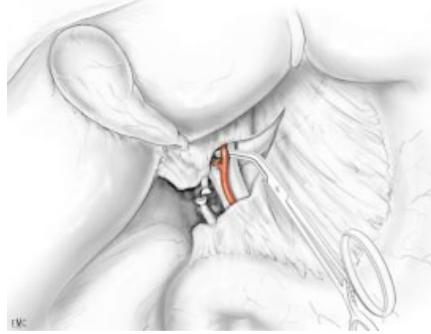
- Exérèse du foie natif : deux cas de figure, hépatectomie totale simple et hépatectomies complexes
- Phase d'anhépatie
- Reconstruction artérielle et biliaire

4.1 Exérèse du foie natif

Dans le cas d'une hépatectomie simple :

Le premier temps (pédiculaire) consiste à isoler les différents éléments du pédicule hépatique qui doivent être conservés longs (figure 1). Le pédicule est abordé sur le bord droit afin d'isoler le canal cholédoque « au large » afin de préserver sa vascularisation (veines para cholédociennes), il est sectionné environ deux centimètres au dessus du duodénum. Ensuite il convient de disséquer l'artère hépatique en ouvrant le petit épiploon et en disséquant le pédicule par le bord gauche. Celle-ci est sectionnée le plus haut possible dans le pédicule, le plus souvent au niveau de sa bifurcation en branche droite et gauche. Enfin le temps pédiculaire est achevé en disséquant le tronc porte, en prenant soin de bien lier les vaisseaux lymphatiques afin d'éviter une lymphorée post-opératoire importante.

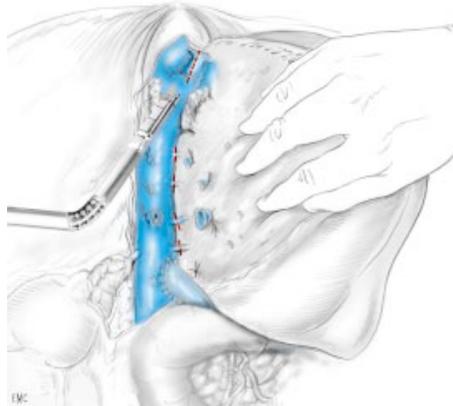
Figure 1 : dissection pédiculaire



Le deuxième temps consiste en la réalisation d'une anastomose porto-cave, si nécessaire, notamment en cas d'hypertension portale majeure avec saignement important ou un clampage porte mal toléré avec stase splanchnique et souffrance digestive.

Le troisième temps consiste en l'exérèse du foie natif en conservant la continuité de la veine cave rétro-hépatique, après ligature élective de toutes les veines provenant du segment I. Le foie est libéré de ses attaches péritonéales et diaphragmatiques permettant d'aborder le confluent cavo-sushépatique. Enfin la veine sus-hépatique droite est liée (Figure 2) ainsi que le tronc commun des veines sus-hépatiques gauche et médiane après ligature du ligament d'Arantius.

Figure 2 : libération veine cave inférieure



Dans le cas d'une hépatectomie complexe :

C'est le cas lorsque l'hypertension portale est intense, lorsqu'il existe des antécédents de chirurgie de l'hypocondre droit ou qu'il s'agit d'une retransplantation.

Il est possible que le foie ne soit pas séparable du diaphragme, il conviendra de réaliser une désafférentation vasculaire ce qui permettra de réaliser une hépatectomie intra-capsulaire.

Lorsque la veine cave inférieure supra-hépatique est inabordable, elle peut être contrôlée directement en intra-péricardique après une courte phréno-péricardiectomie.

Lorsque le pédicule hépatique est indisséquable, le pédicule est clampé en masse et sectionné le plus haut possible. Sa dissection sera réalisée en phase d'anhépatie.

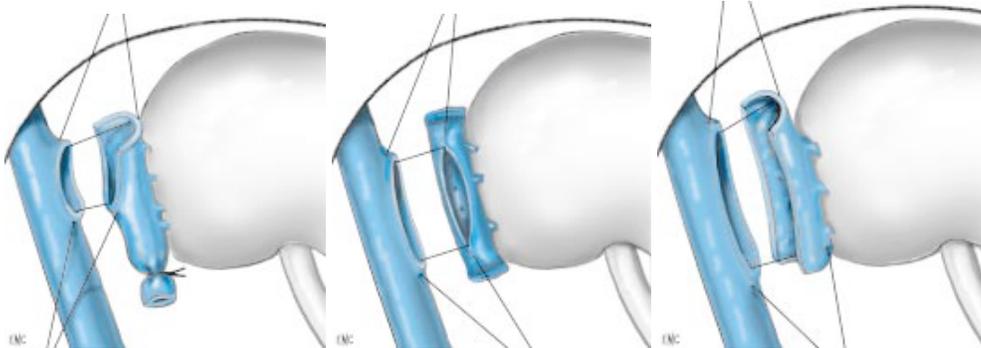
4.2 Phase d'anhépatie

La phase d'anhépatie est consacrée à l'hémostase soignée du lit d'hépatectomie et à la confection des anastomoses veineuses.

La première est l'anastomose cavo-cave, réalisable principalement selon trois techniques dites en « piggyback » : termino-latérale (T-L), latéro-latérale (L-L) et en face à face (F-F). (Figure 3)

La deuxième est l'anastomose porto-porte, généralement termino-terminale, qui peut être compliquée du fait de la présence d'une thrombose porte. Cette dernière est le plus souvent extirpable, dans le cas contraire il peut être réalisé un « jump graft » en utilisant un greffon iliaque pour prolonger le tronc porte du donneur afin de réaliser une anastomose avec la veine mésentérique supérieure.

Figure 3 : anastomose cavo-cave T-L, L-L, F-F



Le déclampage peut donc avoir lieu, le foie se recolore et prend sa place dans l'hypocondre droit. Il convient de bien le réchauffer et de le « masser » afin d'homogénéiser sa recoloration et de défroisser les sinusoides. Généralement il excrète de la bile dès les premières minutes.

En cas de foie tendu, ferme et augmenté de volume il faut suspecter un syndrome de Budd Chiari aigu secondaire à une anastomose cavo-cave trop médiane ou en présence d'un foie de trop petite taille. Il faut donc repositionner le foie en réalisant une plicature diaphragmatique ou en mettant en place une sonde de Linton qui sera progressivement dégonflée.

4.3 Reconstruction artérielle et biliaire

La troisième et dernière phase est celle de la reconstruction artérielle et biliaire. La reconstruction artérielle est très méticuleuse, elle est réalisée le plus souvent grâce à un patch aortique autour du tronc coeliaque sur l'artère hépatique commune du receveur en regard de l'artère gastroduodénale (voie de suppléance en cas de sténose du tronc coeliaque chez le receveur) ou entre les deux artères hépatiques du donneur et du receveur. Si l'artère hépatique n'est pas exploitable chez le receveur, il est possible de s'implanter sur l'artère splénique ou directement sur l'aorte coeliaque ou sous-rénale (nécessité d'un greffon iliaque d'allongement).

Il existe de nombreuses variantes anatomiques artérielles (Annexe 1), de fréquences différentes (Tableau II) ^(11,12). Il faudra les dépister lors du prélèvement hépatique : inspection du petit épiploon à la recherche d'une artère hépatique gauche naissant l'artère gastrique gauche ou directement de l'aorte, palpation du pédicule hépatique notamment en arrière du canal cholédoque à la recherche d'une artère hépatique droite naissant de l'artère mésentérique supérieure. Ces artères peuvent être accessoires (complémentaires d'une artère hépatique moyenne) ou dites « foie total » et responsables de la totalité de la vascularisation artérielle du foie.

Tableau II : fréquence des variantes anatomiques artérielles

Type de vascularisation artérielle hépatique	Fréquence
Artère hépatique moyenne	55 à 60%
Artères hépatiques moyenne et droite	8 à 11%
Artères hépatiques moyenne et gauche	12 à 32%
Artères hépatiques droite, moyenne et gauche	3,5%
Artères hépatiques droite et gauche	1%
Artère hépatique droite isolée	3 à 5%
Artère hépatique gauche isolée	0,5%

Plusieurs techniques de reconstructions sont possibles en présence d'une artère hépatique droite, la plastie selon Gordon est souvent utilisée consistant en une anastomose entre le patch du tronc coeliaque et le patch de l'artère mésentérique supérieure, l'anastomose artérielle se faisant entre l'artère mésentérique supérieure du donneur et l'artère hépatique du receveur. Une autre solution étant d'anastomoser l'artère splénique du donneur avec l'artère hépatique droite du donneur, l'anastomose artérielle se faisant entre un patch aortique autour du tronc coeliaque chez le donneur et l'artère hépatique chez le receveur (ces techniques de reconstruction sont résumées dans l'annexe 2).

Enfin l'anastomose biliaire est réalisée, elle peut être réalisée en mode termino-terminale ou latéro-latérale sur les deux cholédoques drainées ou non par un drain de Kehr (annexe 2bis), ou par une anastomose bilio-digestive sur une anse en Y (cholangite sclérosante, atrésie des voies biliaires, retransplantation...). Le choix de la technique n'est pas encore consensuelle et est source de débat.

5. Autres techniques :

Le foie réduit permet de transplanter un greffon prélevé chez un adulte à un enfant. Cela consiste en la résection de la partie gauche ou droite du foie afin d'obtenir un greffon adapté à la taille du receveur. La partie du foie réséquée n'est pas utilisée.

Le foie partagé consiste à séparer un greffon en deux parties fonctionnellement autonomes, comportant chacun un pédicule avec branche portale, branche artérielle, une voie biliaire et une veine

sus-hépatique de drainage. Cette technique permet de transplanter deux patients à partir d'un seul greffon ⁽¹³⁾.

La transplantation à partir d'un donneur vivant apparenté permet de transplanter un malade avec un greffon partiel, prélevé chez un sujet sain vivant. Le foie gauche est greffé en général à un enfant et le foie droit à un adulte. Chez le donneur, la régénération hépatique conduit à la restitution d'au moins 80% du volume initial du foie dans le mois qui suit le prélèvement.

La transplantation auxiliaire consiste à mettre en place un greffon hépatique tout en conservant une partie ou l'ensemble du foie natif. Cette technique est utilisée en cas d'insuffisance hépatique aiguë et permet d'attendre une éventuelle régénération du foie natif ⁽¹⁴⁾.

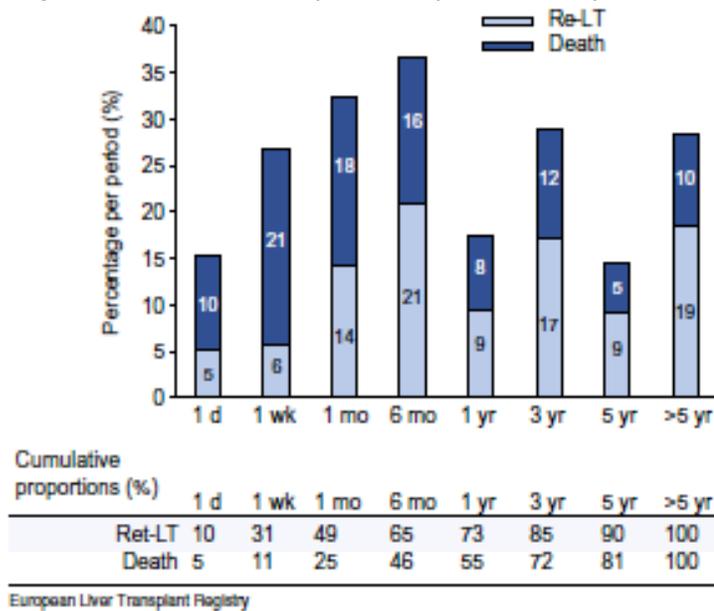
La transplantation « domino » consiste dans un premier temps à réaliser une transplantation hépatique chez un malade atteint de neuropathie amyloïde (ou d'hyperoxalurie primitive) avec un foie d'un donneur en état de mort encéphalique puis, dans un second temps, à transplanter le foie explanté à un patient dont la durée de vie estimée est inférieure à 30 ans (temps estimé nécessaire au développement des lésions nerveuses secondaire au dépôt amyloïde)

6. Résultats de la greffe :

Depuis ses débuts la TH a connu une nette progression en terme de résultats grâce notamment aux progrès en thérapie immunosuppressive, à l'élargissement des indications et à l'amélioration de la technique chirurgicale.

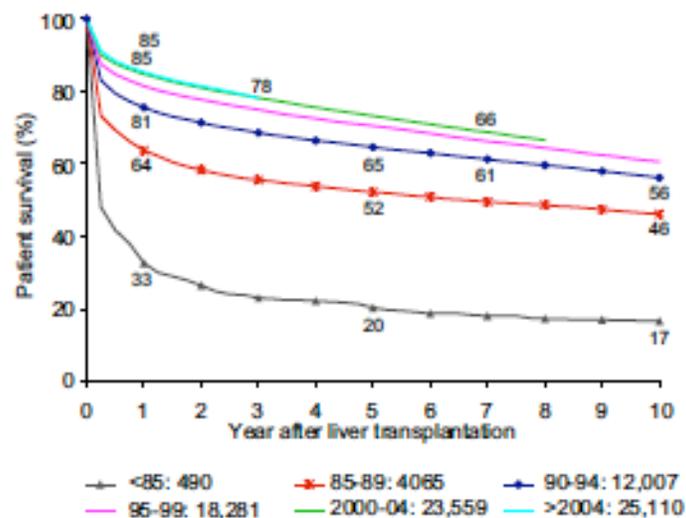
La mortalité après TH a considérablement diminué depuis les années 80, elle est actuellement de 5 à 10%. Le pic de mortalité est observé durant les six premiers mois avec 21% de retransplantation et 16% de mortalité à 6 mois (Figure 5) ^(15, 3).

Figure 5 : Mortalité et retransplantation après TH en Europe



La survie globale après TH s'est améliorée en fonction des périodes, en effet les patients transplantés plus récemment ont une survie supérieure (Figure 6) ⁽³⁾. Elle a atteint 85% à un an après 2004 contre 76% pour la période 1990-1994 et seulement 33% avant 1985.

Figure 6 : Survie des patients en fonction de la période de transplantation



L'espérance de vie à 5 ans des malades transplantés pour une cirrhose est de l'ordre de 70 à 80% (3). Cependant ce taux est revu à la baisse pour les cirrhoses post-hépatitiques C secondaire à l'effet délétère de la récurrence de l'hépatite C ⁽¹⁶⁾, pour les carcinomes hépatocellulaires due à l'évolution de la pathologie tumorale et les hépatites fulminantes (de l'ordre de 60 à 70%) due une mortalité post-opératoire plus élevée.

Patients et Méthodes:

1. Période et critères d'inclusion:

Cette étude a été menée de façon rétrospective et unicentrique dans le service de chirurgie digestive, hépatobiliaire et transplantation hépatique du C.H.U de Tours, incluant toutes les TH de façon consécutive réalisées entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2012. Il n'existait aucun critère d'exclusion.

Avant d'être inscrit sur liste d'attente de greffe, toute contre-indication était éliminée par le biais d'un bilan pré-transplantation comprenant au minimum :

- Une évaluation anesthésique et des grandes fonctions vitales (cardiaques et pulmonaires)
- Une évaluation psychiatrique
- Une évaluation addictologique
- Une recherche de foyers infectieux profonds
- Une recherche de foyers néoplasiques
- Une étude des différents éléments vasculaires du foie (angioscanner) indispensable à l'intervention.

La première année les TH ont été réalisées par un seul chirurgien expérimenté (chirurgie hépatobiliaire et TH), dans le but de développer cette activité nouvelle; la seconde année un deuxième chirurgien a rejoint l'équipe.

Les indications de TH retenues étaient celles recommandées par la conférence de consensus de Lyon de 2005 ⁽¹⁷⁾ et les données récentes de la littérature.

Les prélèvements hépatiques étaient tous « foie total » et ont été réalisés, dans tous les cas, sur des donneurs en état de mort encéphalique par une équipe de jeunes chirurgiens (chef de clinique assistant) ayant acquis rapidement la technique de prélèvement.

La technique opératoire utilisée était celle décrite ci-dessus, avec conservation de la veine cave inférieure. Le drainage biliaire par drain de Kehr était laissé à l'appréciation du chirurgien responsable (nécessité de monitoring du flux biliaire, incongruence importante, doute sur un obstacle). Une échographie couplée à un doppler était systématiquement réalisée en fin d'intervention afin d'apprécier les flux cave, porte et artériel, à droite et à gauche. Une biopsie hépatique de revascularisation (fin de transplantation) était aussi systématiquement effectuée ; permettant d'estimer le degré de stéatose, de fibrose et les lésions d'ischémie-reperfusion.

La période post-opératoire immédiate était assurée dans le service de réanimation chirurgicale. Une échographie couplée au doppler était réalisée dès le premier jour postopératoire, au troisième et cinquième jour puis si besoin. L'immunosuppression était débutée et consistait en une trithérapie associant : un anticalcineurine (tacrolimus ou ciclosporine), un anti-métabolite (mycophénolate mofétil ou acide mycophénolique) et une corticothérapie à doses décroissantes généralement arrêtée à 6 mois de la greffe sauf pour les pathologies auto-immunes où de faibles doses étaient poursuivies au long cours.

En fonction des indications, du terrain et des conditions de la transplantation le traitement immunosuppresseur a été adapté au cas par cas. 25 à 30% des malades ont été inclus dans des protocoles de recherche clinique.

2. Définitions:

La non fonction primaire du greffon était définie par la non reprise de la fonction hépatique conduisant au décès ou à la retransplantation pendant la première semaine sans autre cause retrouvée ⁽¹⁸⁾.

La dysfonction précoce du greffon était définie par une augmentation de la bilirubine totale au delà de 171 $\mu\text{mol/L}$ ou un taux d'ASAT (aspartate aminotransferase) supérieur à 2000UI/L à J7 post-opératoire ou une augmentation de l'INR au delà de 1,6 ⁽¹⁹⁾.

Le diagnostic de rejet aigu était retenu en cas d'élévation des tests biologiques hépatiques associées à des signes histologiques évocateurs lors de l'examen de la pièce de biopsie hépatique.

Infections majeures : toute infection se manifestant par un sepsis sévère ou un choc septique, infection systémique (fongique, virale ou parasitaire)

Thrombose précoce de l'artère hépatique : thrombose survenant dans les trente premiers jours postopératoires.

Thrombose tardive de l'artère hépatique : thrombose survenant au delà de trente jours postopératoires.

Ischémie froide : temps écoulé entre le clampage chez le donneur et la sortie de la glace du greffon avant implantation.

Ischémie chaude : temps écoulé entre la sortie du greffon de la glace et le déclampage de la veine porte.

3. Recueil de données et analyse statistique:

De manière rétrospective, une base de données a été créée sur un logiciel dédié (FileMaker Pro® 9.0v2, Filemaker, Inc. USA) dans le but de recueillir et regrouper toutes les données concernant les malades transplantés et les donneurs.

Le dossier patient partagé informatisé du C.H.U de Tours (Millenium®-Cerner, USA) a été consulté.

Certaines données propres au donneur ont été obtenues grâce au dossier « cristal » fourni par l'Agence Française de Biomédecine.

La date d'arrêt de suivi a été choisie au 28/02/2014 pour avoir un minimum de 14 mois de suivi après la dernière transplantation de 2012.

Les dossiers médicaux ont été revus en détail par un seul et même examinateur à la recherche des différents items étudiés :

- liés au receveur :

- générales : âge, sexe, date de la greffe, indication de la greffe, caractère vivant ou décédé, la survie.

- préopératoires : date d'inscription, durée d'attente, poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), score de Child, score de MELD, groupe sanguin, sérologies virales, bilan biologique.

- opératoires : durées d'intervention, ischémie froide et chaude, masse du greffon, les types d'anastomose, transfusions.
- post opératoire : durée d'hospitalisation et de réanimation, immunosuppression, complications rencontrées avec leurs dates et leurs traitements (médicales, chirurgicales), ré intervention, anatomo-pathologie du foie explanté, récurrence de la pathologie initiale.
- liés au donneur : lieu de prélèvement, âge, sexe, poids, taille, IMC, surface corporelle, groupe sanguin, le score DRI (donor risk index), le score DMELD (donor MELD) ^(20,21), la solution de conservation, sérologies virales, bilan biologique, la présence d'une variante anatomique, données réanimatoires (durée réanimation, amines vasopressives, diabète)

L'analyse statistique de nos résultats était réalisée en utilisant le logiciel SPSS statistics® version 20 (IBM© 1989-2011). Les données qualitatives étaient exprimées en valeur absolue et en pourcentage. Les données quantitatives étaient exprimées en moyenne plus ou moins une déviation standard. Les variables qualitatives ont été comparées par un test de Chi², les variables quantitatives l'ont été par un test t de student si les effectifs étaient supérieurs à 30 ou un test non paramétrique de Mann Whitney s'ils étaient inférieurs à 30. Les odds ratios (OR) étaient calculés avec un intervalle de confiance de 95% et une différence était considérée comme significative pour un p<0,05. Une analyse multivariée était réalisée par un test de régression logistique afin de déterminer les facteurs de risque des complications les plus fréquemment retrouvées dans notre étude. Les courbes de survie étaient analysées par une méthode de Kaplan Meier, leur comparaison statistique était faite selon le modèle de Log Rank.

Résultats:

1. Caractéristiques des patients :

Du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2012, 110 transplantations chez 106 patients ont été réalisées au C.H.U de Tours. 49 (44,5%) ont eu lieu en 2011 et 61 (55,5%) en 2012. La grande majorité (82,7%) des TH était anticipée, 17,3% dans un cadre urgent.

Il existait une majorité d'hommes (74, 67,3%). L'âge moyen au moment de la transplantation était de 54 ans. La majorité des patients greffés pour cirrhose avait une cirrhose grave Child C (64%). Le délai moyen d'attente sur liste de greffe était de 141 jours (143 pour les groupes sanguins O et A, 129 pour le B et 121 pour le AB). 22,6% des patients étaient porteurs d'un shunt intra-hépatique posé par voie trans-jugulaire (TIPSS) en préopératoire, dont 67% l'étaient pour ascite réfractaire.

Parmi les patients transplantés pour CHC, 28 (70%) correspondaient aux critères de Milan, 28 (70%) ont eu un traitement d'attente, le traitement le plus souvent utilisé était alors la chimio embolisation artérielle (68%).

Les caractéristiques préopératoires des patients sont résumées dans le tableau III.

Tableau III : population étudiée.

Caractéristiques principales des patients de l'étude	N=106
Âge (ans)	54 +/- 10,8
Genre masculin (%)	74 (67,3)
Poids (kg)	78 +/- 22,3
Taille (cm)	168 +/- 14,5
IMC (kg/m ²)	26,7 +/- 5,6
Obèse (IMC>30kg/m ²) (%)	26 (24,5)
Score MELD	22 +/-9,9
Score de Child (%)	
A	16 (15,1)
B	22 (20,8)
C	68 (64,1)
Bilan biologique préopératoire	
Bilirubine totale (µmol/L)	143,7 +/- 186
ASAT (UI/L)	377 +/- 1866
ALAT (UI/L)	251 +/- 1252
Créatinine (µmol/L)	105 +/- 50,2
Taux de prothrombine (%)	49 +/- 22,1
Hémoglobine (g/dL)	11,1 +/- 2,1
Plaquettes (x10 ³ /mm ³)	103 +/- 80,1
Délai d'attente (jours)	141 +/- 154,5
Groupes sanguins (%)	
O	40 (37,7)
AB	6 (5,7)
A	50 (47,2)
B	10 (9,4)
Sérologie CMV (%)	
Positive	59 (55,7)
Négative	47 (44,3)
αFP préopératoire (UI/L)	31,2 +/- 143,2
TIPPS (%)	24 (22,6)
Ascite réfractaire	16
Hémorragie	5
Thrombose porte	2
ND	1
Traitement CHC préopératoire	28 (70)
Chimioembolisation	19
Radiofréquence	2
Chirurgie	5
Chirurgie + chimioembolisation	2
Sorafenib	0
CHC / Critères de Milan	28

CMV : cytomégalovirus, αFP : alpha foeto protéine, TIPPS : shunt porto-systémique intra-hépatique trans-jugulaire.

Les indications étaient dominées par la cirrhose alcoolique (37,3%), le CHC sur cirrhose (36,4%) et les cirrhoses post-hépatitiques B et C (8,2%). Toutes les indications sont résumées dans le tableau IV et la figure 7 et 7bis.

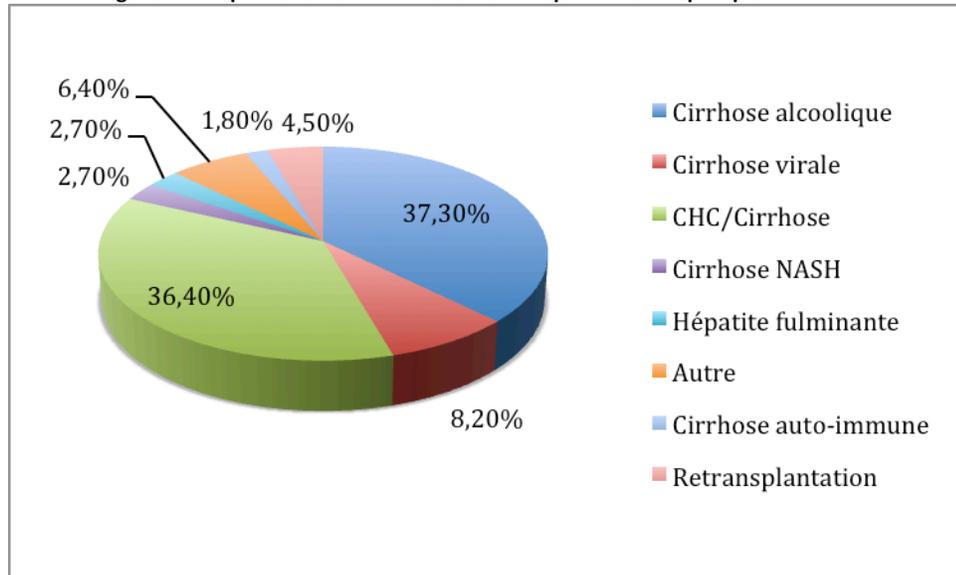
Cinq patients ont eu une retransplantation: une thrombose précoce et une thrombose tardive de l'artère hépatique et trois cholangiopathies ischémiques (dont un patient qui avait été transplanté une première fois dans un autre centre)

Tableau IV : Indications de TH dans notre étude

INDICATIONS	SOUS-GROUPES	n	%
Cirrhose alcoolique		41	37,30%
Cirrhose virale	VHB	7	8,20%
	VHC	1	
	VHB+VHC	1	
Carcinome hépatocellulaire / Cirrhose	Alcool	18	36,40%
	VHB	2	
	VHC	14	
	NASH	6	
Retransplantation		5	4,50%
Cirrhose NASH		3	2,70%
Hépatite fulminante		3	2,70%
Cirrhose auto-immune		2	1,80%
Cholangite sclérosante		1	0,90%
Budd Chiari aigu		1	0,90%
Polyadénomatoze		1	0,90%
Polykystose hépato-rénale		1	0,90%
Métastases hépatiques tumeur endocrine		1	0,90%
Oxalose primitive type 1		1	0,90%
Carcinome fibro-lamellaire		1	0,90%
TOTAL		110	100%

VHB : virus de l'hépatite B, VHC : virus de l'hépatite C, NASH : stéato-hépatite non alcoolique.

Figure 7 : Proportions des indications de transplantation hépatique



2. Caractéristiques des donneurs :

Les caractéristiques des donneurs sont résumées dans le tableau V.

L'âge moyen des donneurs était de 56 ans, 30% avaient un âge supérieur ou égal à 70 ans. Il existait une majorité d'hommes (56,4%). Les causes de décès étaient principalement l'accident vasculaire cérébral (65%) et le traumatisme cérébral (28,2%). Les greffons provenaient dans les mêmes proportions d'un centre hospitalier local, régional ou national.

Huit greffons (7,3%) avaient été acceptés en « hors tour » c'est à dire après le refus de 5 équipes consécutives pour motif « mauvais greffon ».

Tous les greffons étaient groupe ABO compatibles. Dans 80% des cas la vascularisation hépatique était modale, il existait donc une variante anatomique dans 20% des cas. Tous les greffons avaient un taux de stéatose macro-vacuolaire inférieurs ou égal à 30% sauf un qui avait un taux à 40%. Les scores pronostiques des greffons sont résumés dans le tableau V (DRI et DMELD).

Tableau V : caractéristiques des donneurs

Caractéristiques principales des donneurs			
		γGT (UI/L)	62 +/-124
		PAL (UI/L)	84 +/-65
		Bilirubine totale (μmol/L)	13 +/- 8
Age (ans) (%)		Durée réanimation (jours)	3,6 +/- 4,8
<40	18 (16,3)	Greffon (%)	
40-49	20 (18,2)	Local	33 (30)
50-59	18 (16,4)	Régional	36 (32,8)
60-69	24 (21,8)	National	41 (37,2)
≥70	30 (27,3)	Greffon hors tour	8 (7,3)
Genre masculin (%)	62 (56,4)	DMELD	1231 +/- 702
IMC (IMC>30kg/m²) (%)	25,5 +/- 4,4	DRI	1,7 +/- 0,4
Surface corporelle (m²)	1,81+/-0,17	Stéatose macro vacuolaire (%)	4,1 +/-7,1
Cause décès (%)		Liquide de conservation (%)	
Traumatisme cérébral	31 (28,2)	Celsior®	80 (72,8)
Anoxie cérébrale	12 (10,9)	Custodiol®	27 (24,5)
Accident vasculaire cérébral	65 (59,1)	IGL-1	2 (1,8)
Autre	2 (1,8)	SCOT	1 (0,9)
Diabète (%)	21 (19,1)	Compatibilité ABO (%)	110 (100)
Arrêt cardiaque récupéré (%)	19 (17,3)	Variantes anatomiques artérielles (%)	
Drogues vaso-actives (%)	88 (80)	Artère hépatique droite	4 (3,6)
Sérologie hépatite C positive (%)	4 (3,6)	Artère hépatique gauche	10 (9,2)
Sérologie hépatite B positive (%)	1 (0,9)	Artère hépatique droite foie total	3 (2,7)
Sérologie VIH positive (%)	0 (0)	Artère hépatique droite et gauche	5 (4,5)
Bilan biologique		Modale	88 (80)
Sodium (mmol/L)	146 +/- 8		
ASAT (UI/L)	59 +/-93		
ALAT (UI/L)	45 +/-70		

3. Données peropératoires :

Les données peropératoires sont résumées dans le tableau VI.

Tableau VI : données peropératoires

Transplantation hépatique: technique et détails			
Durée intervention (h)	7,1 +/- 2,3	I	2 (10)
Ischémie froide (h)	6,7 +/- 1,9	II	9 (45)
Ischémie chaude (h)	1,1 +/- 0,4	IIIa	2 (10)
Ischémie totale (h)	7,9 +/- 2,1	IIIb	1 (5)
Anastomose cave (%)		IVa	0 (0)
L-L	82 (74,5)	IVb	0 (0)
T-L	25 (22,8)	IVc	6 (30)
T-T	1 (0,9)	Transfusions peropératoires	
ND	2 (1,8)	Sang homologue	4,8 +/-3,8
Anastomose porte (%)		Plasma	6,7 +/-4,7
T-T	106 (96,4)	Plaquettes	1,4 +/-1,2
T-T avec plastie	2 (1,8)	Gestes associés (%)	15 (13,6)
ND	2 (1,8)	Transplantation rénale	6 (40)
Anastomose biliaire (%)		Lobectomie hépatique gauche	2 (13,3)
Bilio-digestive	3 (2,7)	Extractions calculs VBP	1 (6,7)
T-T	74 (67,3)	Section ligament arqué	1 (6,7)
T-T avec ductoplastie	28 (25,5)	Colectomie sub-totale	1 (6,7)
T-L	1 (0,9)	Cure de hernie ombilicale	2 (13,3)
Différée	2 (1,8)	Remplacement valvulaire aortique	1 (6,7)
ND	2 (1,8)	Montée sondes JJ bilatérales	1 (6,7)
Drain de Kehr (%)	43 (39,1)	Match CMV donneur/receveur	
Anastomose artérielle (%)		+/+	34 (30,9)
TC/AHC	68 (61,8)	-/-	24 (21,8)
AS-AH/AHC	21 (19,1)	+/-	23 (20,9)
AMS/AHC	10 (9,1)	-/+	29 (26,4)
AH/AH	4 (3,6)	Immunosuppression	
ND	7 (6,4)	Prograf®	66 (60)
Circulation extra-corporelle (%)	0 (0)	Neoral®	39 (35,5)
Anastomose porto-cave (%)	34 (30,9)	Cellcept®	90 (81,8)
Thrombose portale (%)	20 (18,2)	Certican®	12 (10,9)
		Simulect®	23 (20,9)
		Autres	9 (8,1)

L-L : latéro-latérale ; T-L : termino-létarale, T-T : termino-terminale, TC : tronc coeliaque, AHC : artère hépatique commune, AS : artère splénique, AH : artère hépatique, AMS : artère mésentérique supérieure, VBP : voie biliaire principale, CMV : cytomégalovirus, ND : Non définie. Thrombose porte : type I : thrombose branche droite ou gauche non occlusive, II : non occlusive tronc porte, IIIa : non occlusive bifurcation portale, IIIb : non occlusive atteignant le confluent spleno-mesaraïque, IVa : type II occlusive, IVb : type I occlusive, IVc : type IIIb occlusive.

La durée d'ischémie froide moyenne était de 6,7 heures avec un maximum de 12,5 heures.

Toutes les greffes ont été réalisées avec conservation de la veine cave inférieure, sauf dans un cas où il existait un carcinome fibro-lamellaire envahissant le segment I, il avait donc été décidé de réséquer la veine cave inférieure rétro-hépatique. La reconstruction artérielle s'est faite, dans 61,8% des cas, en utilisant un patch d'aorte autour du tronc coeliaque avec une anastomose sur l'artère hépatique commune à cheval sur l'artère gastroduodénale. Dans les cas où le tronc coeliaque était trop calcifié, un patch d'artère splénique autour de l'artère hépatique était utilisé (19,1%).

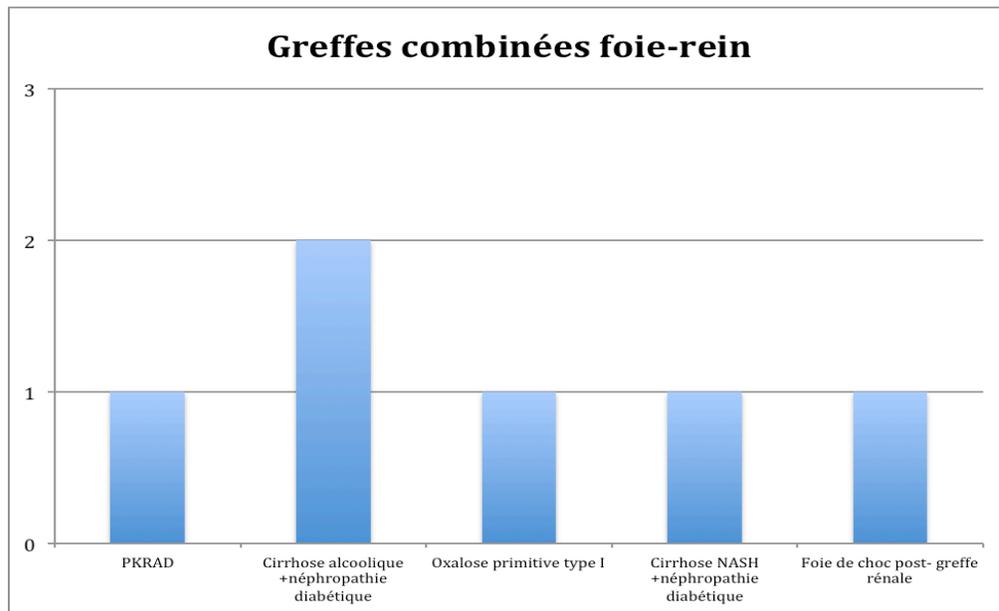
Dans 18,2% (20 TH) des cas il existait une thrombose portale cruorique. Ces thromboses ont été classées en 7 stades⁽²²⁾. La forme la plus représentée était la II (45%) c'est à dire une thrombose pariétale non occlusive du tronc porte sans extension à la branche droite ou gauche ni au tronc spléno-mésaraïque et la veine mésentérique supérieure. (cf. Annexe 3 pour la classification des thromboses portales).

Toutes les thrombectomies portes ont permis de récupérer un bon flux porte, il n'a jamais été nécessaire de réaliser de « jump graft ».

Il a été réalisé un geste chirurgical associé à la TH dans 13,6% des cas (15 TH) :

- 6 transplantations rénales : 1 polykystose hépatorénale, 2 cirrhoses alcooliques associées à une néphropathie diabétique, 1 oxalose primitive de type I, 1 cirrhose NASH associée à une néphropathie diabétique, 1 foie de choc dans les suites d'une greffe rénale pour dépôts à IgA.
- 2 lobectomies hépatiques gauches chez le receveur pour des soucis d'exposition.
- Une colectomie sub-totale pour nécrose colique sur état de choc post-greffe rénale.
- Un remplacement valvulaire aortique en pré-TH immédiat pour rétrécissement aortique serré.

Figure 7bis : Indications des greffes combinées foie-rein



PKRAD : polykystose hépatorénale autosomique dominante, OH : alcool

La durée moyenne d'hospitalisation dans le service de réanimation chirurgicale était de 13,8 jours.

La durée de séjour hospitalier était en moyenne de 28 jours (durée allant de la date de transplantation à la sortie et comprenant la durée de réanimation).

4. Mortalité :

19 patients sont décédés au cours du suivi (17,9%). (Tableau VII)

La mortalité à un an est de 14,2% (15 décès la première année).

Tableau VII : Mortalité après transplantation hépatique

Causes des décès post-TH	Délai	
	< 2 mois	> 2 mois
Infectieuses	2	4
Récidive pathologie initiale		
CHC	1	0
Alcool	0	2
Cholangiocarcinome	0	1
Causes cardiaques	2	1
Complications chirurgicales liées à la TH		
Artérielle	0	1
Veineuse	0	0
Biliaire	0	3
Complications chirurgicales non liées à la TH	0	2
TOTAL	5 (26,3)	14 (73,7)

Aucun décès n'est survenu en peropératoire.

Parmi ces décès, cinq (26,3%) sont survenus dans la période postopératoire immédiate (dans les 2 premiers mois).

La mortalité opératoire à 2 mois est donc de 4,7%.

Un des patients est décédé d'un syndrome de Tako Tsubo secondaire à un syndrome de reperfusion important, un autre patient qui était atteint d'une oxalose primitive de type I est décédé à la suite de troubles du rythme cardiaque.

Deux patients sont décédés de cause infectieuse dans les deux premiers mois postopératoires : l'un d'une pneumopathie bilatérale massive et l'autre d'un choc septique avec défaillance multi viscérale sans porte d'entrée retrouvée.

Un patient est décédé d'une récurrence très précoce de son CHC, au niveau vertébral cervical avec épidurite métastatique et tétraplégie ; il s'agissait probablement de métastases non décelées lors du bilan pré-greffe.

4.1 Facteurs de risques de mortalité à un an :

Plusieurs critères ont été analysés en univarié : propres au receveur et au donneur, les données peropératoires et les données post-opératoires. (Tableau VIII)

En analyse univariée, le diabète du donneur paraissait être un facteur de risque ($p=0,049$, $OR=3,909$). En revanche, concernant le donneur les scores DRI et DMELD ne semblaient pas influencer la mortalité à un an. Concernant les données per et postopératoires, les facteurs de risque importants retrouvés étaient les complications infectieuses graves ($p<0,001$), les complications vasculaires ($p=0,004$), la durée d'hospitalisation totale ou en réanimation ($p=0,001$), la nécessité d'une réintervention ($p<0,001$).

En analyse multivariée (Tableau IX), les facteurs préopératoires et peropératoires (facteurs que le chirurgien peut contrôler) ont été analysés séparément des facteurs postopératoires (plutôt à visée pronostique). La durée d'hospitalisation en réanimation, les complications vasculaires et les complications infectieuses graves semblaient être des facteurs de risque indépendants de mortalité à un an (respectivement $p=0,014$ et $OR=1,072$; $p=0,019$ et $OR=10,079$; $p=0,034$ et $OR=6,205$). Concernant la durée d'hospitalisation en réanimation, il existait deux zones charnières (Figure 8) correspondant à 8,5 et 21,5 jours. ($p<0,001$, $AUC=0,808$)

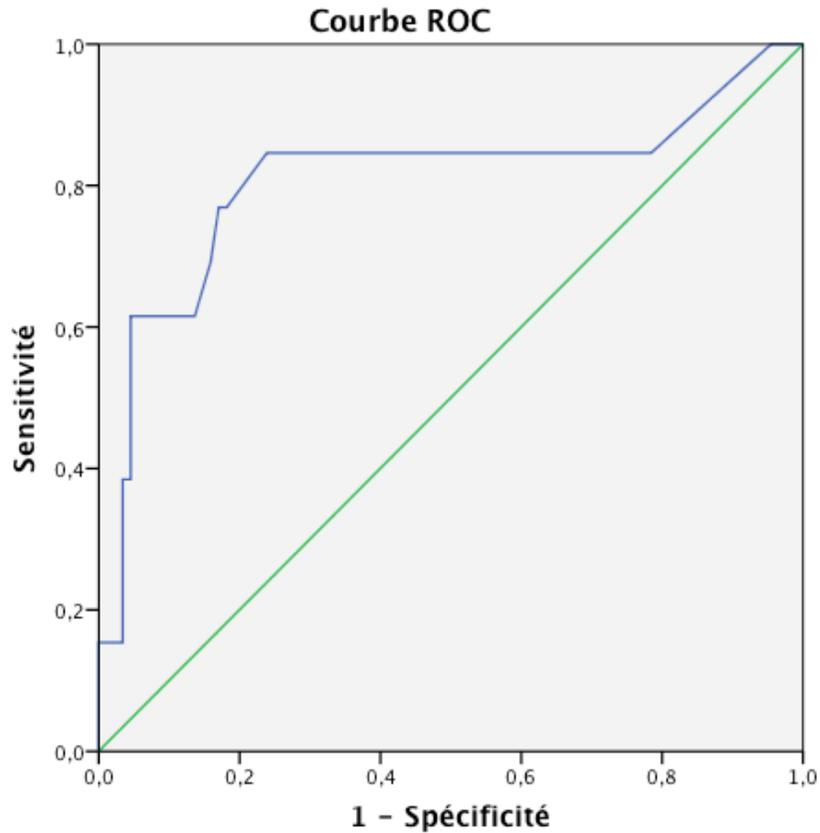
Tableau VIII : analyse univariée (mortalité à un an)

Facteurs étudiés		p	OR	IC 95%
Receveur	Age (années)	0,409	1,023	0,969-1,080
	Sexe masculin	0,805	1,167	0,342-3,979
	IMC (kg/m ²)	0,682	1,026	0,909-1,158
	MELD	0,532	1,017	0,964-1,074
	Diabète	0,051	3,048	0,996-9,333
	TIPPS	0,261	1,974	0,603-6,460
	VHC	0,771	0,818	0,212-3,163
Donneur	Age donneur (années)	0,452	1,012	0,981-1,044
	DMELD	0,422	1	1-1,001
	DRI	0,405	1,771	0,461-6,798
	Durée réanimation (jours)	0,083	0,725	0,504-1,043
	Missmatch CMV	0,198	2,221	0,659-7,482
	Diabète	0,049	3,909	1,009-15,146
Données peropératoires	Ischémie froide (min)	0,26	1,003	0,998-1,007
	Ischémie chaude (min)	0,057	1,021	0,999-1,043
	Transfusion globulaire (n)	0,005	1,23	1,064-1,422
	Transfusion plasma (n)	0,008	1,189	1,047-1,351
	Transfusions plaquettes (n)	0,153	1,289	0,910-1,826
	Grefe combinée	0,036	5,625	1,120-28,242
	Grefe en urgence	0,307	2,1	0,505-8,731
	Durée intervention (min)	0,638	0,999	0,994-1,004
	Anastomose porto-cave	0,149	0,318	0,067-1,507
Données postopératoires	Durée réanimation (jours)	0,001	1,073	1,031-1,117
	Durée hospitalisation totale (jours)	0,019	1,019	1,003-1,035
	Insuffisance rénale	0,009	5,083	1,5-17,222
	Complications neurologiques	0,251	1,962	0,621-6,201
	Ascite post-opératoire	0,122	2,467	0,785-7,751
	Dysfonction précoce greffon	0,856	1,161	0,231-5,843
	Complications vasculaires	0,004	7,333	1,891-28,433
	Complications biliaires	0,308	1,85	0,567-6,031
	Complications infectieuses graves	<0,001	14,483	4,065-51,602
Réintervention	<0,001	10,175	2,926-35,387	

Tableau IX : analyse multivariée (mortalité à un an)

Facteurs étudiés	p	OR	IC 95%
Diabète receveur	0,495	1,699	0,371-7,786
Diabète donneur	0,23	3,316	0,268-23,466
Durée réanimation donneur	0,127	0,697	0,438-1,108
Ischémie chaude	0,434	1,011	0,983-1,041
Transfusion globulaire	0,371	1,115	0,878-1,416
Transfusion plasma	0,736	1,035	0,849-1,262
Greffe combinée	0,203	5,515	0,397-76,601
Reintervention	0,275	2,735	0,449-16,656
Durée réanimation (jours)	0,014	1,072	1,014-1,133
Durée hospitalisation (jours)	0,200	0,985	0,963-1,008
Insuffisance rénale	0,192	3,185	0,559-18,162
Complications vasculaires	0,019	10,079	1,454-69,861
Complications infectieuses graves	0,034	6,205	1,147-33,557

Figure 8 : courbe ROC durée hospitalisation réanimation.



Les segments diagonaux sont générés par des liaisons.

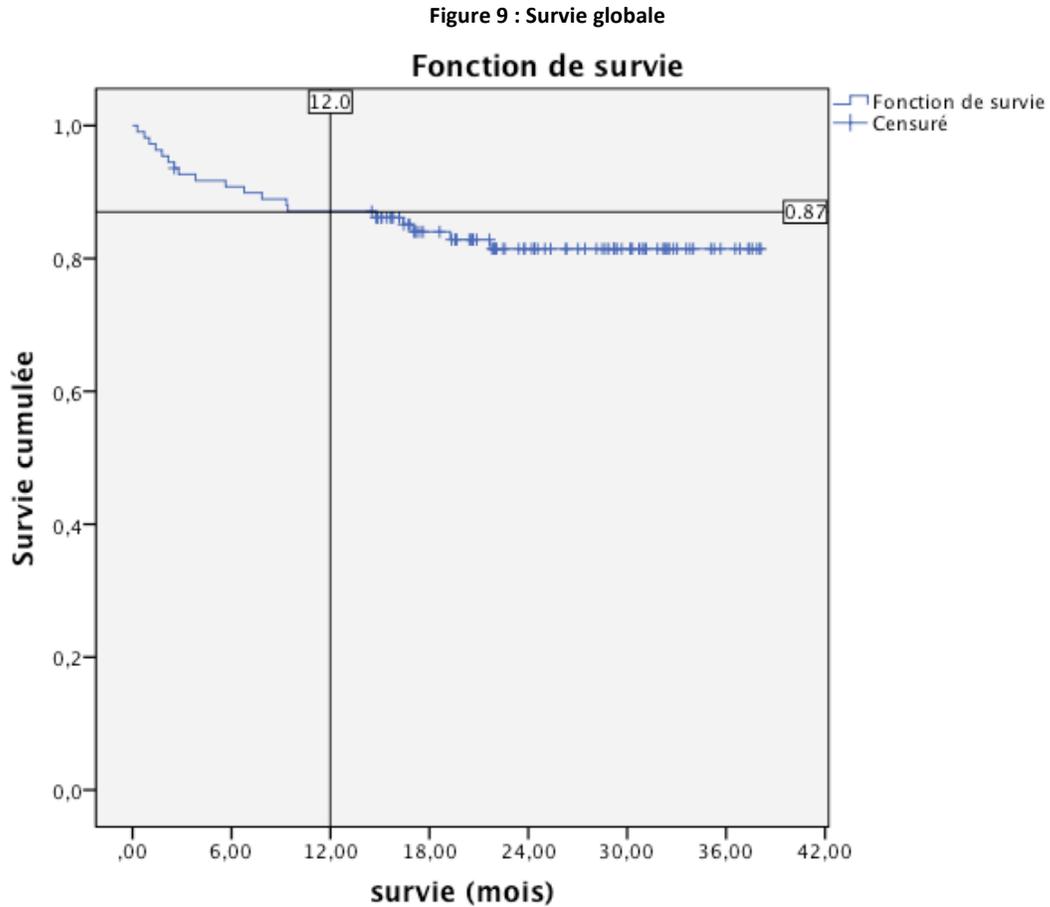
$p < 0,001$, Aire sous la courbe = 0,808

5. Survie :

Survie globale :

La survie globale est rapportée dans la figure 9.

La survie globale à 1 an était de 87%.

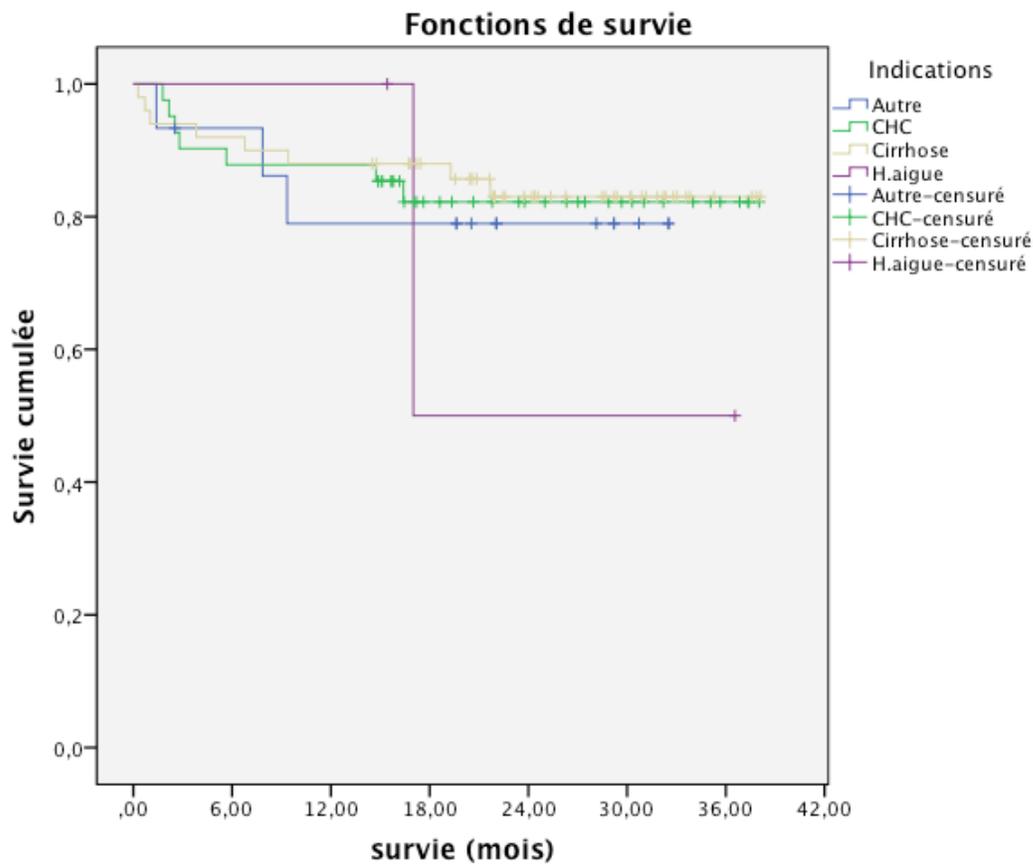


Périodes (mois)	0	6	12	18
Taux de survie (%)	100	91	87	84
Sujets exposés	106	95	91	69

Survie en fonction des indications :

Il n'existait pas de différence statistiquement significative ($p=0,916$) concernant la survie en fonction des indications, proche de 88% à un an pour les CHC, les cirrhoses alcooliques et les hépatites virales (figure 10). En isolant les patients avec une sérologie hépatite C positive, ces derniers n'avaient pas un taux de survie significativement différent des patients avec une sérologie négative.

Figure 10 : Survie en fonction des indications



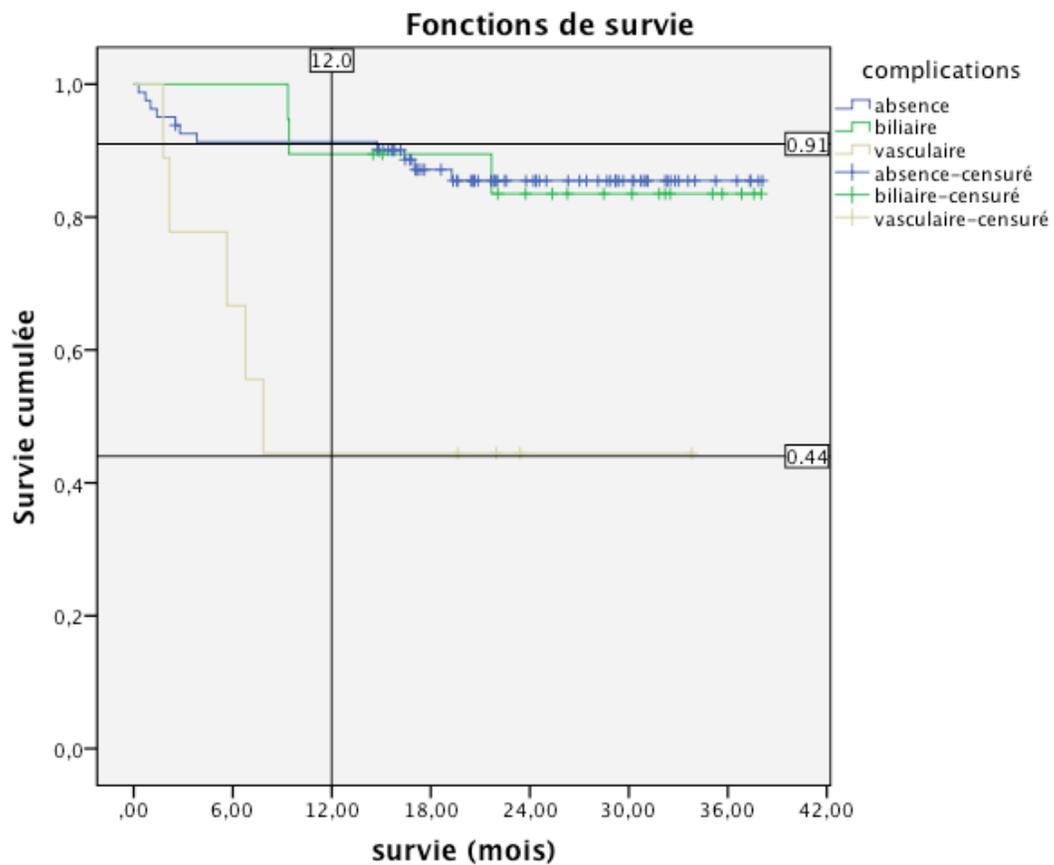
P=0,941

Périodes (mois)	0	6	12	18
Taux de survie en fin de période (%)				
Cirrhose	100	92	88	88
CHC	100	90	88	82
H. Aigue	100	100	100	65
Autre	100	93	79	79

Survie en fonction des complications chirurgicales :

Lorsqu'étaient pris en compte les patients ayant présenté des complications biliaires et vasculaires, il existait une différence statistique nettement significative ($p=0,002$). En effet le taux de survie à un an était de 44% dans le groupe complications vasculaires contre 89% pour les complications biliaires et 91% dans le groupe sans complications chirurgicales. (Figure 11)

Figure 11 : survie en fonction des complications chirurgicales



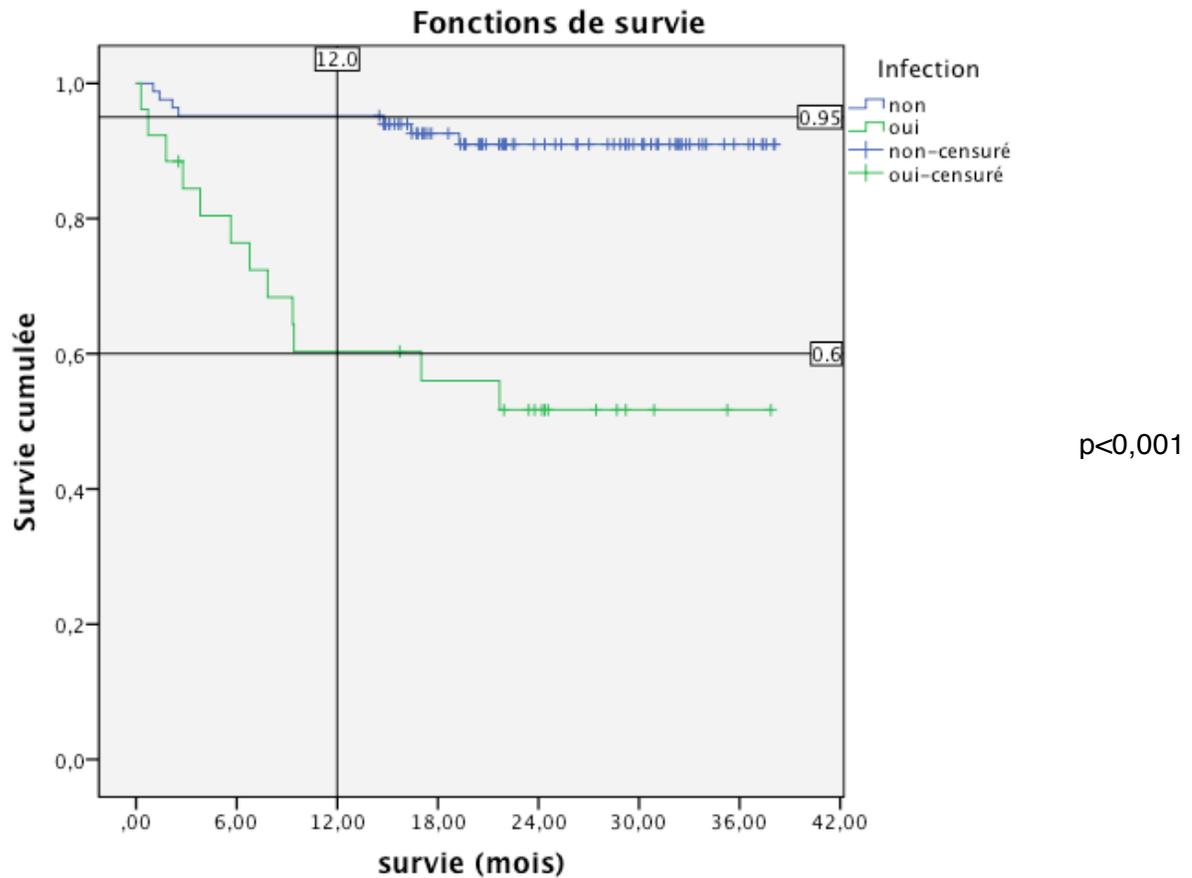
$P=0,002$

Périodes (mois)	0	6	12	18
Taux de survie (%)				
Absence de complication	100	91	91	85
Biliaires	100	100	89	89
Vasculaires	100	67	44	44

Survie en présence d'une complication infectieuse grave :

Le taux de survie des patients ayant présenté des complications infectieuses graves était significativement différent du groupe de patient n'ayant pas présenté de complications infectieuses. Leur taux de survie à un an était de 60% contre 95% en l'absence de cette complication ($p < 0,001$). (Figure 12)

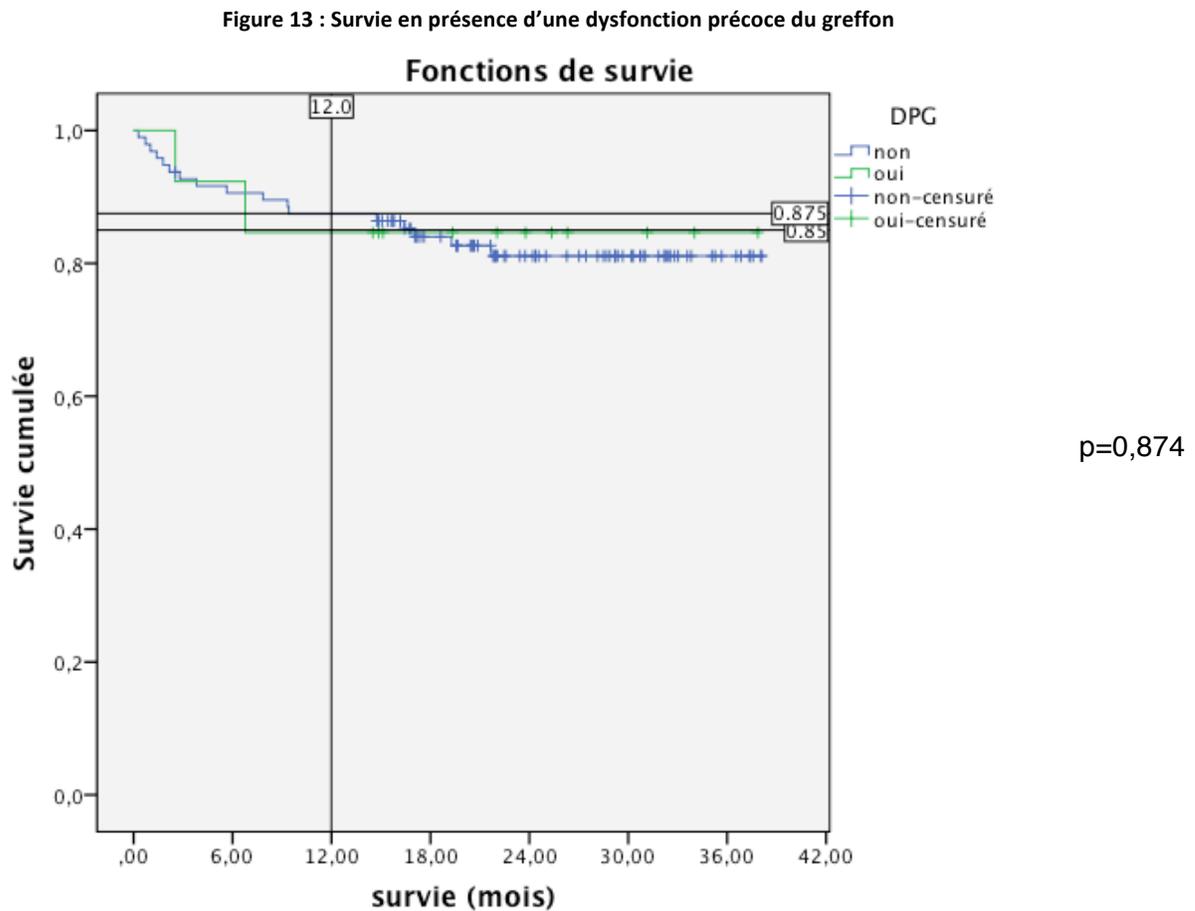
Figure 12 : survie en présence de complications infectieuses graves



Périodes (mois)	0	6	12	18
Taux de survie (%)				
Oui	100	76	60	56
Non	100	95	95	92
Sujets exposés				
Oui	38	31	27	25
Non	68	64	64	44

Survie en présence d'une dysfonction précoce du greffon :

Il n'existait pas de différence statistiquement significative en terme de survie à un an entre les patients développant une dysfonction précoce du greffon et ceux n'en développant pas. (87,5% contre 85% à un an). (Figure 13)



Périodes (mois)	0	6	12	18
Taux de survie (%)				
Oui	100	92	85	85
Non	100	91	87,5	84
Sujets exposés				
Oui	13	12	11	8
Non	93	83	80	61

6. Morbidité chirurgicale : (tableau X)

Dans notre série, il existait 3 (2,7%) thromboses précoces (<30jours) de l'artère hépatique dont deux chez le même patient. En effet, un patient porteur d'un déficit en protéine C et S a eu une thrombose de l'artère au premier jour post-opératoire. Une tentative de désobstruction a été réalisée avec succès mais s'est compliquée d'une nécrose ischémique du greffon. Il avait été nécessaire de retransplanter le patient, mais le patient a récidivé après la retransplantation et est décédé. Un greffon a pu être sauvé chez un patient en désobstruant l'artère et en refectionnant l'anastomose artérielle. Il existait manifestement une malfaçon technique avec une plicature de l'artère.

Un patient (0,9%) a eu une thrombose tardive (>30jours) de l'artère hépatique, dans le cadre d'une sphinctérotomie endoscopique pour sténose biliaire compliquée d'une angiocholite grave avec abcès sous hépatique (fausse route lors de l'endoscopie).

Deux patients ont présenté un anévrisme de l'artère hépatique qui ont pu être traité par mise en place d'un stent couvert par voie endovasculaire pour l'un et ligature de l'artère hépatique pour l'autre (anévrisme mycotique rompu).

Parmi les complications caves, trois patients ont eu une thrombose de une ou plusieurs veines sus-hépatiques qui ont pu être traitée par une anticoagulation efficace sans nécessité d'intervention.

Vingt-cinq patients (22,7%) ont eu une complication biliaire. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau XI. Parmi eux, 18 ont eu une sténose anastomotique, et 4 non anastomotiques (cholangiopathie ischémique). Le délai moyen d'apparition de la sténose biliaire anastomotique était de 254,9 jours.

Tableau X : Complications chirurgicales

Complications chirurgicales	n (%)	Délai moyen (jours)	Traitement
Thrombose précoce de l'artère	3 (2,7)	2,5 +/-1,2	1 résection anastomose/retransplantation, 1 résection-anastomose
Thrombose tardive de l'artère	1 (0,9)	155	1 reTH puis décès
Anévrisme de l'artère	2 (1,8)	51,5 +/-10,6	1 stent couvert, 1 ligature de l'artère
Sténose de l'artère	1 (0,9)	61	Retransplantation
Thrombose branche porte gauche	3 (2,7)	92,8 +/-155,8	3 anticoagulations efficaces
Thrombose VSH	3 (2,7)	18 +/-21,6	3 anticoagulations efficaces
Hémopéritoine	3 (2,7)	15,4 +/-13,5	2 hémostases phréniques, 1 ligature anévrisme mycotique AH
Hémorragie pariétale	2 (1,8)	15 +/- 8,5	1 embolisation artère lombaire, 1 hémostase pariétale
Sténose biliaire	22 (20)	Cf. tableau XI	15 CPRE + prothèse, 1 reprise en urgence, 4 abstentions, 2 reTH
Fistule biliaire	2 (1,8)	10,5 +/-0,7	2 reprises chirurgicales avec pose de drain de Kehr
Pariétales	27 (24,5)		
Eviscération	6 (22,3)	29,2 +/-3,3	1 décès, 5 reprises chirurgicales pour exploration et fermeture
Eventration	17 (62,9)	370,6 +/-237,7	13 abstentions, 4 cures d'événtration avec plaque
Abcès de paroi	4 (14,8)	86,3 +/-64	4 évacuations au lit du malade

ReTH : Retransplantation, AH : artère hépatique, CPRE : cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique, VSH : veine sus-hépatique.

Tableau XI : complications biliaires

Type	N=25 (%)	Délai (jours)	Traitement	Statut des artères
Fistule biliaire	2 (8)			
anastomotique	2 (8)	10,5 +/- 0,7	Kehr	1 TAH
non anastomotique	0			
Kehr	0			
Sténose	22 (88)			
anastomotique	18 (72)	254,9 +/-173,1	15 endoprothèses, 1 reprise en urgence,	1 TAH précoces, 1 TAH tardive, 1 ligature AH
non anastomotique	4 (16)	99 +/-36,5	4 abstentions, 2 reTH	1 sténose AH, 2 vols vasculaires
Biliome	0			
Calcul résiduel	1 (4)	15	CPRE + extraction	

TAH : thrombose artère hépatique, CPRE : cholangiopancreatographie rétrograde endoscopique

La majorité des sténoses anastomotiques étaient traitées endoscopiquement (68,2%). Aucune complication (fistule ou péritonite biliaire) liée au drain de Kehr n'a été observée. Certaines sténoses (4) n'étaient toujours pas traitées à la fin du suivi car elles n'avaient aucune manifestation clinique ou biologique.

Sept patients (28%) ayant eu une complication biliaire avaient une complication artérielle antérieure associée. Deux patients qui ont développé des sténoses non anastomotiques avaient un vol vasculaire de l'artère hépatique vers l'artère splénique, il a été réalisé une ligature de l'artère splénique.

Les facteurs de risque de complications biliaires sont résumés dans le tableau XII et XIII.

En analyse univariée, le sexe, la présence de complications artérielles et d'insuffisance rénale post opératoire semblaient être des facteurs influençant l'apparition de complications biliaires.

En analyse multivariée, seulement les complications artérielles et le sexe masculin apparaissaient comme des facteurs de risque indépendants de complications biliaires, avec respectivement un $p=0,017$ et un $OR=18,2$; $p=0,027$ et $OR=6,5$.

Tableau XII : Analyse univariée complications biliaires

Facteurs étudiés	p	OR	IC 95%
Age (années)	0,768	1,006	0,965-1,050
Sexe	0,016	0,389	1,408-28,986
MELD	0,843	0,995	0,951-1,042
INR	0,79	1,033	0,812-1,314
Bilirubine receveur (µmol/L)	0,83	1	0,998-1,003
Missmatch CMV	0,504	0,737	0,300-1,807
Vascularisation foie	0,554	0,698	0,213-2,295
Age donneur (années)	0,712	0,995	0,972-1,020
Créatininémie donneur (µmol/L)	0,456	0,996	0,986-1,006
Arrêt cardiaque donneur	0,083	2,109	0,908-4,902
DMELD	0,46	1	0,999-1,001
DRI	0,667	0,782	0,256-2,394
ASAT donneur (UI/L)	0,974	1	0,955-1,005
ALAT donneur (UI/L)	0,969	1	0,993-1,092
Stéatose foie (%)	0,442	1,025	0,962-1,092
Doses noradrénaline (mg/h)	0,313	0,849	0,617-1,167
Type d'anastomose	NS		
Kehr	0,949	0,971	0,390-2,416
Ischémie froide (min)	0,72	0,999	0,995-1,003
Ischémie chaude (min)	0,42	0,992	0,972-1,012
Transfusion globulaire (n)	0,806	0,984	0,867-1,117
Rejet aigu	0,701	0,65	0,072-5,838
Complications artérielles	0,007	20,750	2,295-187,614
Insuffisance rénale	0,026	2,845	1,136-7,124

Tableau XIII : Analyse multivariée complications biliaires

Facteurs étudiés	p	OR	IC 95%
Sexe masculin	0,027	6,522	1,242-34,560
Complications artérielles	0,017	18,166	1,692-195,048
Insuffisance rénale	0,194	1,944	0,713-5,298

Dix-sept patients (24,5%) ont eu des complications pariétales, la majorité (63%) étant des éventrations avec un délai d'apparition moyen de 370 jours. La deuxième complication la plus fréquente était l'éviscération (6 patients), ces dernières ont motivées une réintervention en urgence chez 5 de ces patients pour exploration et fermeture pariétale.

Les facteurs de risque d'apparition de toutes les complications pariétales confondues, dans notre travail, sont résumés dans les tableaux XIII.

En analyse univariée, l'indice de masse corporelle et la surface corporelle (calculée selon la formule de Haycock, annexe 4) étaient des facteurs péjoratifs. L'âge et les réinterventions étaient des facteurs proches de la significativité (respectivement $p=0,076$ et $p=0,077$).

En analyse multivariée, le facteur de risque principal d'apparition de complications pariétales était la surface corporelle ($p=0,006$, OR=20,6). L'indice de masse corporelle était très proche de la significativité ($p=0,055$). D'autres facteurs comme le type d'incision ou les interventions itératives reprenant la même incision n'étaient pas statistiquement significatifs.

Tableau XII : facteurs de risques de complications pariétales

Facteurs étudiés	Univariée			Multivariée		
	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%
Sexe	0,164	2,293	0,713-7,379			
Age (années)	0,076	1,046	0,995-1,099			
IMC (kg/m ²)	0,034	1,122	1,009-1,249	0,055	1,115	0,998-1,246
MELD	0,863	0,996	0,951-1,043			
Diabète	0,216	0,555	0,218-1,410			
Surface corporelle (m ²)	0,004	21,656	2,644-177,387	0,006	20,588	2,418-175,283
Type d'incision	NS					
Ascite postopératoire	0,407	0,648	0,233-1,805			
Grefe en urgence	0,852	0,877	0,220-3,490			
Réintervention	0,077	2,381	0,912-6,219			
Grefe combinée	0,619	0,648	0,117-3,579			
Poids greffon (kg)	0,651	1	0,999-1,002			
Ratio poids foie/poids patient	0,867	87,545	0-4,74.1024			
Durée réanimation (jours)	0,214	1,018	0,990-1,048			

7. Morbidité médicale :

Toutes les complications médicales sont résumées dans le tableau XIV.

La complication médicale la plus fréquente était infectieuse. 84,5% des patients greffés ont eu une complication infectieuse au cours de leur suivi. Parmi les infections, 66,1% étaient bactériennes avec les urines comme site le plus fréquent puis le liquide de conservation du greffon puis le poumon. 26,7% des infections étaient d'origine virale, la réactivation du CMV étant la cause la plus fréquemment retrouvée.

Parmi les 106 patients, 36% ont présenté au moins une infection classée en infection majeure.

Tableau XIV : morbidité médicale

Complications médicales	n	%	Spécificités
Rejets aigus prouvés par la biopsie	5	4,5	4 rejets légers (Banff=4), 1 rejet modéré.
Non fonction primaire greffon	0	0	
Dysfonction précoce greffon	13	11,8	
Neurologiques	33	30	
syndrome confusionnel	17	51,6	
Convulsions/clonies	8	24,2	
Accident vasculaire cérébral	3	9,1	
Infectieux	1	3	Aspergillose cérébrale
Autres	4	12,1	
Insuffisance rénale	44	40	
Fonctionnelle	26	59,1	
Médicamenteuse	6	13,6	
Nécrose tubulaire/ choc	12	27,3	10 EER nécessaires.
Ascite	26	23,6	1 pose de TIPPS nécessaire.
Diabète	28	26,4	11 diabètes de novo, 17 déséquilibres.
Epanchement pleural	33	30	16 drainages pleuraux
Infections	93	84,5	
Bactériennes		66,1	1. Urines, 2.liquide conservation, 3.Poumon
Virales		26,7	1. réactivation CMV, 2. Zona/herpes
Fongiques		6,7	1. Fongémie, 2.Bile
Parasitaires		0,5	Toxoplasmose oculaire

Score de Banff : score de gravité du rejet aigu, cf. annexe 5.

La deuxième complication la plus fréquente était l'insuffisance rénale aigue post-opératoire. Dans la majorité des cas (59,1%) elle était fonctionnelle et répondait favorablement au remplissage, mais elle pouvait aussi être la conséquence d'un choc septique ou cardiogénique (27,3%) où l'épuration extra-rénale a été nécessaire dans 83% des cas.

Les complications neurologiques ont affecté 30% des patients, avec le syndrome confusionnel comme cause la plus fréquente (51,6%) puis les crises convulsives (24,2%).

Vingt-huit patients (26,4%) ont eu des complications métaboliques à type de diabète, dont 17 déséquilibres de diabète présent avant la greffe et 11 diabètes d'apparition de novo après la greffe.

Aucune non fonction primaire du greffon n'a été observée lors des 110 transplantations hépatiques, par contre 13 cas (11,8%) de dysfonction précoce du greffon ont été constatés. La recherche de facteurs de risque de dysfonction précoce du greffon est récapitulée dans le tableau XV.

Tableau XV : facteurs de risque de dysfonction précoce du greffon.

Critères étudiés	Univariée			Multivariée		
	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%
Sexe	0,252	2,5	0,522-11,983			
Age receveur	0,864	0,995	0,544-1,050			
MELD	0,065	1,057	0,997-1,050	0,831	1,012	0,910-1,124
Transfusion globulaire	0,1	1,122	0,978-1,286			
Transfusion plasma	0,202	1,082	0,959-1,221			
Ischémie froide	0,992	1	0,995-1,005			
Ischémie chaude	0,578	0,992	0,964-1,021			
Age donneur	0,209	1,023	0,987-1,059			
IMC donneur	0,657	0,986	0,929-1,048			
DMELD	0,019	1,001	1,000-1,002	0,211	1,001	1-1,002
DRI	0,141	2,980	0,696-12,753			
Créatininémie donneur	0,080	0,975	0,949-1,003	0,106	0,976	0,948-1,005
Diabète donneur	0,153	2,9	0,673-12,504			
Na+ donneur	0,469	1,026	0,957-1,101			
Noradrénaline donneur	0,849	0,975	0,748-1,270			
Stéatose macro vacuolaire	0,092	0,702	0,464-1,060	0,057	0,669	0,442-1,012
Durée réanimation donneur	0,374	1,041	0,953-1,137			

Après analyse univariée, seul le score DMELD apparaît comme facteur de risque de dysfonction précoce du greffon. Après analyse multivariée, nous n'avons pas pu mettre en évidence de facteurs de risque indépendants de dysfonction précoce du greffon.

L'ischémie froide et chaude n'étaient pas, dans notre étude, un facteur influençant l'apparition d'une dysfonction précoce du greffon.

8. Récidive pathologie initiale :

Alcool :

Parmi les 59 patients greffés dans un contexte de consommation d'alcool, 16 (27,1%) ont à nouveau consommé de l'alcool en post-greffe. Le délai moyen de rechute était de 15 mois. Deux (3,4%) patients en sont décédés suite à une récidive grave avec hépatite alcoolique aigüe (survie de 32 mois pour les 2 patients).

Carcinome hépatocellulaire :

Quarante patients ont été initialement greffés pour un carcinome hépatocellulaire, dont 28 (70%) dans les critères de Milan. Le score α FP (cf. Annexe 7) moyen était de 1,75. Parmi ces 28 patients, 19 (67,9%) avaient effectivement sur l'analyse anatomopathologique de l'explant hépatique une maladie située dans les critères de Milan ; 4 (14,3%) étaient finalement hors des critères de Milan et 5 (17,6%) n'avaient pas de cancer sur la pièce opératoire : un était finalement un cholangiocarcinome intra-hépatique, 2 avaient eu un traitement d'attente : une radiofréquence avec nécrose complète sur l'analyse et une résection hépatique avec absence de lésion de CHC sur l'explant ; et 2 patients n'avaient pas de CHC du tout sur l'explant.

Dix-huit CHC ont été découverts fortuitement. Douze patients avaient effectivement été greffés pour un CHC mais sur la pièce opératoire il existait plus de nodules que prévu sur le bilan morphologique préopératoire. Une patiente était initialement greffée pour une polyadénomatose hépatique et

finalement l'anatomopathologie concluait à un CHC multifocal (>10 nodules) moyennement différencié classé T4N0M0 (stade IV_a) (cf. Annexe 6 pour classification TNM CHC). Cinq autres patients greffés pour cirrhose alcoolique (3) ou hépatite C (2) avaient finalement un petit nodule de CHC passé inaperçu à l'imagerie. Il s'agissait de nodules centimétriques bien et moyennement différenciés T1N0M0 (stade I).

Cinq patients (12,5%) ont récidivé leur CHC. Tous les patients ayant récidivé avaient sur l'analyse de l'explant une maladie localement très avancée (stade IV). Ils avaient tous des critères histologiques de mauvais pronostic : invasion micro vasculaire ou macro vasculaire, des nodules satellites ou caractère peu différencié de la tumeur. Quatre de ces cinq patients étaient hors des critères de Milan à l'inscription, et deux avaient un score α FP strictement supérieur à deux. Le délai moyen de récurrence était de 13,4 mois [1,8-30,5]. Le site de récurrence était le poumon dans 80% des cas et l'os dans 20% des cas. Dans ce dernier cas le patient est décédé de métastases vertébrales avec épidurite cervicale. Le traitement de la récurrence a été le Cyberknife dans un cas et la chimiothérapie dans deux cas. Le dernier malade était encore en cours de bilan à la fin suivi.

Hépatite C : (Tableau XVI)

Vingt quatre patients avaient à la transplantation une sérologie hépatite C positive, dont 17 (70,8%) virémiques à la greffe. Les génotypes les plus représentés étaient le 3a (33,3%) et le 1b (16,7%).

Quatorze patients (58,3%) ont présenté une récurrence de l'hépatite C prouvée par la biopsie. Le délai moyen de récurrence était de 10,9 mois. Le génotype qui récidivait le plus souvent était le 3a (7/8).

Parmi les patients qui ont récidivé, 57,1% ont eu un traitement antiviral hépatite C. Ceux qui n'ont pas été traités ne présentaient pas d'évolution fibrosante de l'hépatite sur la biopsie du greffon.

9. Cancer de novo :

Quatre patients (3,8%) avaient des lésions tumorales de novo indépendantes de leur pathologie initiale. Un patient qui avait un PSA (Prostatic Specific Antigen) normal avant la greffe (1,6ng/ml) a développé un cancer de prostate métastatique diagnostiqué, à deux ans et quatre mois de la greffe, par le dosage du PSA qui était très élevé (800ng/ml) témoignant d'une maladie d'emblée métastatique. Ce

diagnostic a été confirmé par biopsies prostatiques transrectales, montrant un adénocarcinome prostatique de mauvais pronostic (Score de Gleason=8).

Deux autres patients ont développé des tumeurs cutanées (carcinome basocellulaire) diagnostiqués à 12 et 19 mois de la greffe.

Le dernier patient a présenté une lésion thymique de découverte fortuite sur un scanner thoracique de contrôle. Une exérèse chirurgicale était prévue, non réalisée encore à la fin suivi.

Tableau XVI : Population hépatite C positive

Population Hépatite C	n	%
Sérologie VHC positive préopératoire	24	
Virémie positive a la greffe	17	70,8
Génotype		
1a	3	12,5
1b	4	16,7
3a	8	33,3
4a	3	12,5
4c/4d	1	4,2
Indéterminé	5	20,8
Récidive prouvée par la biopsie	14	58,3
1a	0	0
1b	2	14,3
3a	7	50
4a	2	14,3
4c/4d	1	7,1
Indéterminé	2	14,3
Délai moyen de récidence (mois)	10,9 +/- 7,3	
Traitement anti HCV instauré	8	57,1

Discussion :

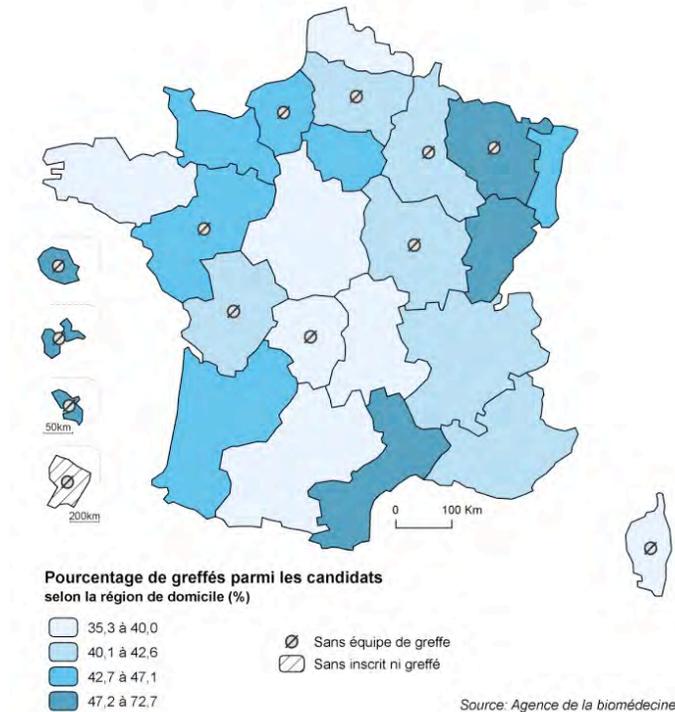
Le but de notre étude était de rapporter les résultats de l'activité d'un nouveau centre de transplantation hépatique créé pour pallier un besoin épidémiologique pour les régions Centre et Poitou-Charentes. En effet, il n'y a plus eu de création de nouveau centre de TH en France depuis plus de vingt ans. Il nous a paru intéressant d'exposer les résultats d'un centre débutant l'activité de greffe hépatique en termes d'indications et de morbi-mortalité. En effet, Krawczyk et al.⁽²³⁾ ont montré que la courbe d'apprentissage avait un effet sur la mortalité et la survie à un an avec une relation inversement proportionnelle entre l'expérience de l'équipe et la mortalité périopératoire, la limite étant d'environ vingt TH par an.

L'ouverture du centre coïncide avec une forte augmentation du taux de greffe hépatique en région Centre en trois ans, il est passé de 13,8pmh en 2009 à 24,8pmh en 2012⁽²⁴⁾. En pratique, il a été réalisé 49 greffes en 2011, 61 en 2012 et l'avenir a montré qu'il en a été réalisé encore plus en 2013. De plus, notre travail a montré que la majorité des malades accédant à la greffe était des malades « graves » puisque 64,1% étaient classés Child Pugh C avec un score de MELD moyen à 22. Ces éléments montrent que la création d'un centre de greffe hépatique était nécessaire en région Centre.

De plus, il existe une marge de progression importante. En effet, notre centre se distingue par une différence importante entre une activité de greffe, certes élevée, mais encore insuffisante au regard de la forte activité d'inscription sur liste d'attente de greffe. (Figure 15)

Figure15

Taux accès à la greffe hépatique en 2012



Indications :

Dans notre série, les proportions de nos indications sont un peu différentes de celles de la littérature et notamment de l'European Liver Transplantation Registry (ELTR). En effet, en proportion, il a été transplanté plus de malades pour des CHC dans notre série (36,4% contre 16%) notamment sur cirrhose virale C, par contre concernant les cirrhoses (alcooliques et virales) nos indications concernent 48,2% des malades contre 57% dans l'ELTR.

Notre centre est devenu attractif concernant la prise en charge du CHC, il propose une palette thérapeutique très complète allant de la chirurgie mini invasive (hépatectomies par coelioscopie) à toutes

les techniques de radiologie interventionnelle (radiofréquence, Cyberknife et chimio embolisations sélectives ou non). Depuis le 2 janvier 2011, il existe une filière de soin interrégionale avec le C.H.U de Poitiers proposant la chimio embolisation sélective et hyper sélective ainsi que la radio embolisation.

Avec l'avènement des nouvelles thérapies antivirales C, nous pouvons penser que les indications de greffe hépatique pour hépatite C vont fortement régresser ces prochaines années.

Cependant, ces dernières vont probablement être remplacées par les indications de greffe liées aux maladies métaboliques et notamment la cirrhose développée sur les steato-hepatites non alcooliques (NASH)⁽²⁵⁾. En effet, depuis les années 90 la prévalence de l'obésité est en constante progression dans le monde y compris la France⁽²⁶⁾.

Caractéristiques des donneurs :

La pénurie de greffons incite les centres de TH à choisir des foies dits à critères étendus afin d'augmenter le « pool » de greffons. Dans la littérature, les définitions d'un greffon à critères étendus sont très hétérogènes et variables. Mais les éléments communs sont souvent l'âge du donneur (avec des limites différentes), l'indice de masse corporelle, la durée d'ischémie froide, le degré de stéatose macro vacuolaire (classiquement supérieure à 30%), la natrémie, les doses de drogues vaso-pressives, la durée de ventilation en réanimation du donneur, l'hypoxémie du donneur, les foies réduits, l'âge du receveur et la retransplantation.

Afin de faciliter le choix des greffons, des équipes ont établi des scores pronostiques tels que le DMELD (donor MELD)⁽²⁰⁾ et le DRI (donor risk index)⁽²¹⁾.

Le DMELD étant le produit entre le score MELD du receveur et l'âge du donneur, Halldorson et al.⁽²⁰⁾ ont ainsi montré que les patients ayant un score supérieur à 1600 avaient un taux de survie à un et quatre ans significativement inférieur aux patients avec un score inférieur à 1600.

Le DRI index est un score prenant en compte l'âge du donneur, la taille, la cause du décès, le type de greffon (partiel, donneur vivant ou décédé), la couleur de peau, la durée d'ischémie froide et le lieu de prélèvement du greffon (local, régional ou national).

Feng et al. ⁽²¹⁾ ont montré que les greffons avec un score inférieur à 1 avaient une survie à 3 mois, un an et trois ans respectivement à 91,9%, 87,6% et 81,2% ; alors que lorsque ce score est supérieur à 2 ces taux chutaient à 80,3%, 71,4% et 60%.

Dans notre série, 49% des greffons provenaient de donneurs âgés de plus de 60 ans, mais seulement 23,6% des patients avaient un DMELD>1600 ce qui signifie que ces greffons ont été attribués à des patients avec un score de MELD plus faible c'est à dire les patients atteints de CHC qui attendent habituellement longtemps sur liste d'attente.

Seulement 22,7% des greffons avaient un score DRI>2, ce taux est légèrement faussé car dans le dossier « cristal » du donneur la couleur de peau n'est pas disponible, le don d'organe étant anonyme, il est interdit de la communiquer. Par conséquent tous les donneurs étaient considérés comme blancs dans notre travail, ce qui minore légèrement le score. Même si les donneurs asiatiques ou de couleur noire sont rares concernant les prélèvements locaux ou régionaux.

Cette grande proportion de greffons âgés est expliquée par la part importante de CHC dans nos indications, ces greffons ont permis de traiter rapidement des patients atteints de CHC afin que leur pathologie n'évolue pas sur liste d'attente.

Ce choix de greffons à critères étendus n'a pas altéré les résultats de notre série. En effet, aucun critère correspondant au donneur n'a été identifié comme facteur de risque des complications fréquentes étudiées dans notre travail. Mais le recul n'est probablement pas encore suffisant pour évaluer les conséquences à long terme sur la survie du greffon.

Mortalité – Survie :

Dans notre série le taux de mortalité à un an est de 14,2% avec pour principales causes de décès les complications infectieuses et cardiaques. Ce taux est inférieur à ceux retrouvés dans la littérature : 19% pour Busuttil et al. ⁽²⁷⁾, 21% pour Jain et al. ⁽²⁸⁾.

Les principales causes de décès retrouvées dans la littérature sont effectivement infectieuses (28% toutes causes de décès confondues), tumorales (de novo ou récurrence 12%), cardiovasculaires (8%) et respiratoires (7%). La moitié de ces décès survient dans la première année ⁽²⁷⁾.

Les facteurs de risque indépendants de mortalité à un an, dans notre étude, sont la durée postopératoire d'hospitalisation en réanimation (OR=1,07), les complications vasculaires (OR=10) et les complications infectieuses (OR=6,2).

En effet, si un patient reste hospitalisé en réanimation longtemps, cela signifie qu'il présente des complications graves nécessitant une réanimation active. De plus une longue hospitalisation en soins intensifs s'accompagne, en général, de complications liées au décubitus, à la ventilation mécanique... Celles-ci se surajoutent aux autres complications et aggravent le pronostic global.

Lama et al. ⁽²⁹⁾ ont montré que l'âge du donneur (>70 ans) était un facteur de risque de mortalité, la multipliant par 5. Ce qui n'est pas le cas dans notre travail, alors que la proportion des greffons âgés de 70 ans est élevée (27,3%). La même étude montrait que la non fonction primaire était un facteur de risque de mortalité postopératoire précoce (OR=28,9) du fait de la nécessité d'une retransplantation augmentant nécessairement la morbimortalité. Dans notre travail, nous n'avons pas observé de non fonction primaire du greffon, le taux de dysfonction précoce du greffon est de 11,8%. Lorsqu'elle est survenue, elle n'a pas altéré la survie à un an de manière significative. Cette dernière n'était pas un facteur de risque de mortalité à un an.

Dans la littérature, les receveurs qui développent une dysfonction précoce du greffon restent plus longtemps hospitalisés en unité de soins intensifs et ont un taux de mortalité plus élevé ainsi qu'un taux de perte du greffon plus élevé que les receveurs n'ayant pas de dysfonction précoce du greffon ⁽³⁰⁾.

Concernant la survie globale à un an, elle est de 87% ; ce qui est concordant avec les données de la littérature même si la plupart des études confondent transplantations hépatiques adultes et pédiatriques. Busuttil et al. ont rapporté un taux de survie de 83% à un an ⁽²⁷⁾, d'après l'ELTR elle est de 85% à un an ⁽³¹⁾.

Nous n'avons pas observé de différence en terme de survie concernant les indications de transplantation contrairement à l'ELTR qui a montré une différence significative du taux de survie mais à 5 ans (72% pour les cirrhoses, 64% pour les hépatites fulminantes et 52% pour les tumeurs primitives du foie) ⁽⁵⁾. Nous n'avons pas pu mettre en évidence cette différence certainement du fait d'un manque de recul et d'effectif (surtout pour les hépatites fulminantes).

Par contre, dans notre travail, les patients présentant des complications chirurgicales vasculaires ou une complication infectieuse majeure avaient un taux de survie à un an nettement inférieur aux patients ne présentant aucune de ces complications. La complication vasculaire est, dans notre série, un facteur de risque indépendant de mortalité à un an ; la multipliant par 10.

Morbidité chirurgicale :

Biliaire :

Une des complications les plus fréquentes dans notre série était la complication biliaire (21,8%). Les taux de complications biliaires retrouvés dans la littérature varient de 6 à 34%⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾. Cette complication est responsable d'une forte morbidité mais d'une faible mortalité. Elle est reconnue comme étant le « talon d'Achille » de la TH

Il existe plusieurs types de complications biliaires décrites : fistules biliaires (précoces ou tardives), biliomes, sténoses biliaires anastomotiques ou non, dysfonction ampullaire et les lithiases.

Dans notre travail, elles se sont manifestées par des sténoses anastomotiques dans 72% des cas, des sténoses non anastomotiques dans 16% des cas, des fistules anastomotiques dans 8% des cas et par un calcul résiduel cholédocien dans 4% des cas. Les principaux facteurs de risque retrouvés étaient le sexe masculin et l'apparition d'une complication artérielle ; en effet la vascularisation biliaire est essentiellement artérielle.

Dans la littérature, les principaux facteurs de risque sont: le type de reconstruction biliaire⁽³⁶⁾, les complications liées au drain de Kehr⁽³⁷⁾, les complications artérielles, les foies steatosiques (>30%)⁽³⁸⁾, l'ischémie froide prolongée⁽³⁹⁾, l'ischémie chaude prolongée notamment chez le donneur à cœur arrêté, l'incompatibilité ABO⁽⁴⁰⁾, l'infection par le CMV⁽⁴¹⁾.

L'utilisation du drainage biliaire externe type Kehr reste controversée, même s'il paraît séduisant de l'utiliser afin de « protéger » l'anastomose, de pouvoir monitorer le débit biliaire ; ce dernier est source d'une morbidité non négligeable (33% d'après Scatton et al⁽³⁷⁾, ils recommandaient de réaliser une anastomose choledococholedocienne avec un drain biliaire interne qui était retiré par endoscopie.) avec notamment plus de cholangites et de fistule biliaire.

La majeure partie de nos sténoses anastomotiques a été traitée par voie endoscopique avec sphincterotomie, dilatation et mise en place d'une prothèse biliaire. En effet, dans la littérature le taux de succès de ce traitement est de plus de 80% ⁽⁴²⁾ ⁽⁴³⁾. Cependant, la récurrence après ce traitement reste fréquente de l'ordre de 20 à 30% ⁽⁴⁴⁾. De plus, cette technique invasive a une morbidité non négligeable a type de pancréatite aiguë, angiocholite ou hémorragie. En effet dans notre série, un patient a présenté une infection grave après le cathétérisme rétrograde qui s'est compliqué d'une thrombose de l'artère hépatique nécessitant une retransplantation.

Les sténoses non anastomotiques sont souvent complexes et peuvent être diffuses, responsables de concrétions biliaires pouvant générer des angiocholites à répétition (Figure 16). Leurs liens avec une atteinte artérielle associée sont bien connus ⁽⁴⁵⁾. Elles sont en général de moins bon pronostic que les sténoses anastomotiques et de traitement difficile car elles répondent moins bien au traitement endoscopique ou interventionnel ⁽⁴⁶⁾. Elles sont responsables de perte du greffon dans près de la moitié des cas ⁽⁴⁷⁾. En effet, dans notre série 3 patients ont été retransplantés pour cholangiopathie ischémique.

Figure16 : concrétions biliaires sur cholangiopathie ischémique (moule biliaire)



Vasculaire :

Les complications artérielles sont une source majeure de morbidité et de mortalité après transplantation hépatique. La thrombose de l'artère hépatique est la complication la plus commune ⁽⁴⁸⁾ et la plus redoutée. Elle peut être précoce (dans les 30 premiers jours) ou tardive (au delà de 30 jours). L'incidence de cette complication varie de 1,6 à 7% chez les receveurs adultes, elle est plus fréquente chez l'enfant ^{(49) (50)}.

Dans notre série, nous avons constaté 3 thromboses précoces (dont 2 chez le même patient) et une tardive (survenue dans les suites un cathétérisme rétrograde), le taux de thrombose de l'artère est donc de 3,6%. Nous n'avons pas réalisé de recherche de facteurs de risque compte tenu du faible effectif.

Les facteurs de risque de thrombose de l'artère hépatique connus dans la littérature sont : sérologie CMV du donneur positive, ischémie froide prolongée, durée d'intervention prolongée, transfusions de plus de 6 culots globulaires, le type de reconstruction artérielle et les retransplantations ⁽⁵¹⁾.

Cette complication est responsable d'un taux de retransplantation important, 66,7% dans notre série. Cependant, une revascularisation urgente peut être envisagée surtout si la thrombose est diagnostiquée précocement et qu'il n'y a pas encore de conséquences sur le greffon (asymptomatique) avec un taux de réussite proche de 80% ⁽⁵²⁾. Cela a été le cas pour un patient de notre série, le greffon a pu être sauvé mais une sténose biliaire anastomotique d'origine ischémique est apparue à 7 mois de la greffe.

Dans notre série, il était réalisé une échographie couplée au doppler en fin d'intervention afin de nous assurer de la bonne vascularisation du greffon hépatique. Cependant il semble que la mesure peropératoire du débit directement sur le vaisseau à l'aide d'un débitmètre (artère hépatique ou veine porte) soit un élément objectif plus fiable pour apprécier la qualité du flux sanguin. De plus, la mesure du débit artériel et portal serait un facteur pronostic de la fonction et de la viabilité précoce du greffon ⁽⁵³⁾.

D'autres complications artérielles plus rares sont décrites dans la littérature telles que les pseudo anévrysmes, les sténoses artérielles et les ruptures artérielles. Un patient de notre série a présenté un anévrysme mycotique rompu qui a dû être réopéré en urgence nécessitant une ligature de l'artère. Ce

patient avait présenté des septicémies répétées probablement responsables de la greffe bactérienne. Un autre patient a développé un pseudo anévrysme de l'anastomose artérielle qui a pu être traité à froid avec succès par voie endovasculaire avec mise en place de deux stents couverts.

Trois (2,8%) de nos patients ont présenté une thrombose postopératoire de la veine porte dont deux uniquement d'une branche portale. Parmi ces trois patients, un avait une thrombose porte préopératoire (stade IVC). La thrombose porte est la complication portale la plus fréquente avec des incidences rapportées de 1 à 3% ^{(54) (55)}. Les incidences rapportées de thrombose porte préopératoire chez les patients avec une maladie hépatique terminale varie de 5 à 15% ⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾, le taux de thrombose porte préopératoire dans notre série est particulièrement élevé à 18,2%.

Les principaux facteurs de risques de cette complication sont d'ordre technique (sténose, kinking, traumatisme lors de la canulation), une thrombose porte préexistante avant la greffe, une incongruence majeure, une splénectomie associée ou un état pro coagulant pré existant.

Pariétales :

Dix-sept patients ont présenté une éventration post-opératoire (16%), avec un délai moyen d'apparition d'environ un an. Dans notre série, les facteurs de risque indépendants d'apparition de cette complication étaient des critères liés à la morphologie du patient : la surface corporelle, l'indice de masse corporelle était un facteur proche de la significativité. Dans les séries de transplantation hépatique les taux d'éventration post-opératoire varient de 1,7 à 15% ^{(58) (59)}. En effet, il s'agit d'une complication fréquente du fait du traitement immunosuppresseur instauré en post-greffe (corticothérapie, anti métabolites).

Les facteurs de risque d'éventration postopératoire en général retrouvés les plus fréquemment dans la littérature sont : la chirurgie d'urgence ⁽⁶⁰⁾, les péritonites post-opératoires ⁽⁶¹⁾, l'usage d'amines, l'âge, les complications septiques postopératoires, l'urémie postopératoire ⁽⁶²⁾. L'indice de masse corporelle et la taille de l'incision sont des facteurs retrouvés dans la plupart des études, par contre la surface corporelle n'est que très rarement étudiée.

Concernant le type d'incision, nous n'avons pas constaté de différences significatives, cependant Piazzese et al ⁽⁶³⁾ et Heisterkamp et al ⁽⁶⁴⁾ ont montré un taux d'éventration plus élevé avec des incisions type Mercedes comparativement aux incisions en J et les bi sous costales.

La plupart des études comparant les types de fermeture (surjet ou points séparés) et le type de fil utilisé (résorption rapide ou tardive, non résorbable) sont très hétérogènes et contradictoires ne permettant pas de recommander clairement une technique.

Cependant, la fermeture pariétale qui a lieu à la fin de cette intervention longue et difficile qu'est la transplantation hépatique, doit être réalisée le plus soigneusement possible chez des patients qui vont être immunodéprimés et sous ventilation mécanique. L'incision type Mercedes est délabrante pour la paroi et il semble préférable d'utiliser des incisions en J ou les bi sous costales. Le port prolongé d'une ceinture de contention abdominale postopératoire est aussi recommandé compte tenu de tous les facteurs de risques accumulés par les patients transplantés hépatiques.

Morbidité médicale :

Infectieuse :

Dans notre étude, 84,5% des patients ont présenté un épisode infectieux durant leur suivi, la majorité étant bactérienne. Il a été rapporté des taux de 60 à 80% de patients infectés après transplantation hépatique. La moyenne du nombre d'infections par patient variant de 1,5 à 2,5 ^{(65) (66)}. Historiquement, les infections contribuent à plus de la moitié des épisodes de mortalité post transplantation hépatique. Notre étude confirme bien cette donnée, puisque les malades ayant présenté une infection grave avait un taux de survie à un an nettement inférieur aux autres patients. En analyse multivariée, cette complication est un facteur de risque indépendant de mortalité à un an.

Dans la littérature, 50 à 60% des infections sont bactériennes, 20 à 40% sont virales, 5 à 15% sont fongiques et moins de 10% sont parasitaires ^{(67) (68) (69)}. Ces proportions sont identiques dans notre série.

En général, il y a trois périodes où un greffé peut développer des infections : le premier mois post opératoire, entre le premier mois et le sixième mois et après le sixième mois. Mais la majorité des infections survient durant les deux premiers mois.

Les infections bactériennes surviennent en général durant les deux premiers mois. Les infections fongiques sont étalées dans le temps avec le Candida durant le premier mois et au delà avec aspergillus, pneumocystis carinii et le cryptococcus. Concernant les infections virales, les réactivation CMV et HSV (Herpes Simplex Virus) surviennent en général durant les trois premiers mois et les réactivations VZV (Varicelle-Zona Virus) , EBV (Epstein Barr Virus) surviennent au delà ainsi que la récurrence d'une éventuelle hépatite B ou C.

Dysfonction précoce du greffon :

Dans la littérature, il n'existe pas une définition uniforme de dysfonction précoce du greffon (DPG) et de non fonction primaire du greffon (PNF). Mais il est admis que la dysfonction du greffon est une notion réunissant la DPG et la PNF, ces dernières étant des degrés de gravité différents et croissants de dysfonction du greffon. Le statut de DPG d'un greffon est le plus souvent réversible au prix d'une hospitalisation plus longue, par contre lorsque le greffon progresse vers la PNF la perte de ce dernier est souvent inéluctable.

Les définitions de DPG sont très variables. Une revue de la littérature récente par Chen et al ⁽³⁰⁾ ont conclu que la définition la plus fiable était celle de Olthoff et al ⁽¹⁹⁾. Nous avons donc choisi cette définition pour dépister les DPG dans notre travail.

Du fait de cette hétérogénéité des définitions, les taux de DPG dans la littérature sont très variables allant de 5,2% pour Bispo et al ⁽⁷⁰⁾ à 36,3% pour Chen et al ⁽⁷¹⁾. Dans notre série le taux de dysfonction du greffon est de 11,8%, de PNF 0% ; donc 100% de nos dysfonctions sont des DPG. Cependant ce taux est probablement supérieur à la réalité, car notre étude étant rétrospective, le bilan biologique (bilirubine, INR et ASAT) a été interprété en dehors du contexte clinique, hors le diagnostic de DPG est biologique avec une élévation anormale de ces trois paramètres sans autre cause clinique évidente. Il existe des causes d'élévation de la bilirubinémie autre que la DPG : le rejet, l'infection, la sténose biliaire...

Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs de risque d'apparition de DPG dans notre travail. La stéatose macro vacuolaire était un facteur proche de la significativité mais discordant puisqu'il avait un

OR=0,669, cependant quasiment aucun de nos greffons n'avaient une stéatose supérieure à 30%, uniquement un greffon avait une stéatose estimée à 40%. Les facteurs de risque de DPG connus sont nombreux : l'âge du donneur ⁽⁷²⁾, la stéatose macro vacuolaire ⁽⁷³⁾, l'ischémie chaude et froide prolongée ⁽⁷⁴⁾, le score de MELD ⁽⁷⁵⁾, les retransplantations, l'IMC>25kg/m² ⁽⁷⁶⁾...

Récidive de la pathologie initiale :

Alcool :

Dans notre série, le taux de rechute de consommation d'alcool est de 27,1%, dont deux graves (3,4%) avec hépatite alcoolique aigüe. Ce taux est comparable aux taux retrouvés dans la plupart des études ⁽⁷⁷⁾ ⁽⁷⁸⁾. Le taux de rechute de l'alcoolisme durant le premier semestre post-transplantation est de 15 à 20%, tandis qu'à distance de la greffe il est plutôt de 20 à 25%. Cependant les récurrences massives sont plus rares, de l'ordre de 10%. Les facteurs prédictifs de rechute connus sont le jeune âge, les antécédents familiaux d'alcoolisme, un contexte socio-économique précaire, une pathologie psychiatrique sous-jacente et les antécédents de toxicomanie ⁽⁷⁹⁾.

Une abstinence totale de consommation d'alcool est une condition obligatoire afin de pouvoir greffer ces malades. La durée de sevrage n'est pas consensuelle, l'élément le plus important est la solidité du sevrage. Pour cela il convient d'avoir une évaluation addictologique la plus précise possible, en s'aidant des stigmates biologiques (γGT, volume globulaire moyen, alcoolémie, CDT (Carbohyrate Deficient Transferrin)) afin de s'assurer d'un sevrage réel et durable.

La prise en charge de ce type de patient doit être multidisciplinaire impliquant des hépatologues, des psychologues et des addictologues d'autant plus que l'évolution vers la cirrhose sur greffon est plus rapide que sur foie natif.

Carcinome hépatocellulaire :

La transplantation hépatique est considérée comme le traitement théorique idéal du CHC sur cirrhose car elle permet de traiter la tumeur et son facteur de risque. Mais compte-tenu de la pénurie de greffon la TH est réservée aux malades ayant un CHC à faible risque de récurrence. La récurrence représente la

moitié des causes de mortalité après TH pour CHC et survient habituellement dans un délai médian de un an post-TH ⁽⁸⁰⁾. On considère qu'une probabilité de survie supérieure à 50% à cinq ans est requise pour considérer l'utilisation du greffon comme rationnelle et la greffe hépatique comme efficace ⁽⁸¹⁾.

Le risque de récurrence tumorale est conditionné par la taille et le nombre de tumeurs et par l'existence d'un envahissement vasculaire macroscopique. Les critères de Milan sont actuellement les plus utilisés ⁽⁵⁾, ils concernent les malades ayant une tumeur dont le diamètre maximal est inférieur ou égal à 5cm ou deux ou trois tumeurs de diamètre maximal inférieur ou égal à 3 cm sans envahissement vasculaire macroscopique. Cependant, en France 25 à 30% des candidats à la TH pour CHC sont hors des critères de Milan ; ce qui est le cas dans notre travail. En effet les performances pronostiques de ces critères sont débattues, car ils ont une bonne spécificité pour prédire l'absence de récurrence (proche de 90%) mais ils ont une sensibilité insuffisante. En effet il est estimé que 25 à 50% des malades ayant une tumeur hors critères de Milan sans envahissement veineux pourraient être guéris par la TH ⁽⁸²⁾.

Des équipes ont proposé d'étendre les indications aux malades ayant des tumeurs de nombre et de tailles supérieurs à ceux proposés par Milan (Critères UCSF ⁽⁸³⁾, Up to Seven), et finalement la survie à cinq ans est similaire à celle des malades transplantés selon les critères de Milan.

La deuxième façon d'étendre ces critères est de prendre en compte des paramètres précisant le comportement et l'agressivité de la tumeur : le degré de différenciation, la présence de nodules satellites, l'invasion microvasculaire, le taux d'alfa-foeto-protéine (AFP). Duvoux et al ⁽⁸⁴⁾ ont montré qu'un taux d'αFP élevé était associé à une invasion vasculaire et à une perte de différenciation de la tumeur. Ils ont proposé un score affinant les critères de Milan prenant en compte le taux d'AFP (cf. annexe 7), en effet les patients ayant un score <2 ont un taux de survie significativement plus élevé que les patients ayant un score >2. Ce score n'accorde qu'un accès limité à la TH lorsque le score est strictement supérieur à 2.

Les sites de récurrences les plus fréquents sont : le foie, le poumon, ganglionnaire et osseux ⁽⁸⁰⁾. Dans notre série, 80% ont récidivé au niveau pulmonaire et 20% au niveau osseux. Le pronostic de ces malades est souvent sombre du fait de métastases souvent multiples et de l'immunosuppression favorisant le développement tumoral. Lorsque la récurrence est avérée ou qu'il existe des facteurs de

mauvais pronostic sur l'analyse anatomo-pathologique de l'explant il est possible d'utiliser les inhibiteurs de la voie m-TOR (évérolimus) ayant des propriétés anti tumorales et immunosuppressives ⁽⁸⁵⁾.

Dans notre étude, deux patients initialement greffés pour un CHC sur cirrhose n'avaient finalement pas de cancer sur la pièce opératoire, et à l'inverse cinq patients inscrits sur liste d'attente pour cirrhose alcoolique ou post-VHC avaient finalement sur la pièce opératoire un petit CHC en général de taille inférieure à 1cm. En effet l'imagerie actuelle est peu performante pour caractériser les petits nodules hépatiques sur cirrhose.

Une des raisons est l'absence de cinétique typique pour les petits nodules : le caractère hyper artérialisé (« wash in ») est présent dans 75 à 85% des cas, cependant le lavage au temps porte (« wash out ») est présent que dans 40 à 60% des cas ⁽⁸⁶⁾. Cette donnée est d'autant plus vraie que le CHC est bien différencié ⁽⁸⁷⁾.

Une autre raison est le caractère souvent moins hyper vasculaire des petits CHC que des gros CHC, en effet pour les CHC de moins de 2cm il a été rapporté un pourcentage de lésions hypo vasculaires de 17% ⁽⁸⁸⁾.

Un des patients de notre série avait finalement un cholangiocarcinome sur la pièce opératoire. Hors un cholangiocarcinome est le plus souvent une tumeur hypo vascularisée, cependant il a été rapporté que les cholangiocarcinomes intra hépatiques sur foie de cirrhose étaient plus vascularisés que ceux survenant sur foie non cirrhotique et dans ce cas un wash out peut être présent ⁽⁸⁹⁾.

Hépatite C :

Plus de la moitié des patients transplantés (14/24), dans notre étude, dans un contexte de sérologie hépatite C positive ont récidivé leur hépatite sur le greffon prouvée histologiquement. Parmi eux, 13 (92,6%) étaient virémiques à la transplantation.

En effet la récurrence de l'hépatite C est constante après la greffe hépatique chez les patients virémiques au moment de la transplantation. L'ARN VHC est détecté dans le sérum dès les premiers jours post-transplantation. 80 à 90% des patients vont développer des lésions d'hépatite sur le greffon et dans 75% des cas elle va évoluer vers une hépatite chronique. On estime que 15 à 25% des patients

développent une cirrhose sur le greffon cinq ans après la transplantation⁽⁹⁰⁾. Le traitement de la récurrence sur greffon est complexe. Cependant de nouvelles molécules antivirales C ayant eu l'autorisation de mise sur le marché récemment (sofosbuvir, daclastavir) vont permettre d'améliorer la prise en charge de ces malades.

Conséquences économiques de la greffe et sur l'activité globale du C.H.U de Tours :

Les tarifs (Groupe Homogène de Séjour) de la TH varient de 21 000€ à 48 000€ en fonction du niveau de sévérité.

L'activité de TH a permis de générer des recettes en 2012 de 5 260 248€. Les ressources mobilisées étaient de 4 893 976€ comprenant la rémunération du personnel médical et non médical, les charges médicales et pharmaceutiques (produites sanguins, laboratoire...), les charges hôtelières et générales (frais de transport, fournitures hôtelières), les prestations médico techniques (bloc opératoire, imagerie, kinésithérapie, anesthésie...). L'équilibre financier des séjours de transplantation hépatique était, en 2012, de +366 272€.

Au niveau des ressources humaines mobilisées, 30 postes « équivalent temps plein » ont été créés pour développer cette activité. Les séjours de TH ont représenté 1814 journées en 2011 dont près de la moitié hébergée dans le pôle pathologie digestive. Les séjours en lien direct avec la TH ont représenté 1291 journées dont 70% au sein du pôle digestif, ce qui correspond à 4 lits d'hospitalisation complète occupés à 90%. Les séjours découlant de l'activité opératoire des chirurgiens recrutés pour la TH ont représenté l'équivalent de 3 lits d'hospitalisation complète occupés à 90%.

Au total, l'activité de TH a généré 12,5 lits d'hospitalisation complète occupés à 90%, le temps passé au bloc opératoire par les chirurgiens digestifs a augmenté entre 2010 et 2011 de 655 heures soit 10,3%. Le pôle a donc profité de plages opératoires supplémentaires pour le développement de la TH.

Les bilans pré greffes ont permis d'augmenter l'activité du pôle laboratoire et du pôle imagerie, la hausse des demandes d'analyses dans les laboratoires de virologie, de pharmacologie, de parasitologie, d'anatomo-pathologie sont caractéristiques du développement de la greffe ; il a été constaté une hausse conséquente d'exams aux ultrasons probablement imputable à l'activité de TH (+46% en chirurgie

digestive, +63% en réanimation chirurgicale). L'activité d'hépatologie interventionnelle a progressé, avec la pose de 57 TIPSS en 2009 contre 79 en 2010 et 110 en 2012 (premier centre national), augmentation de l'activité d'embolisation portale liée à l'activité soutenue de chirurgie hépatique lourde.

Il a été créé une unité de surveillance continue afin de permettre au service de réanimation chirurgicale d'accueillir les greffes en postopératoire immédiat. Cette dernière a pu être équipée d'un dispositif de suppléance hépatique (MARS®) afin d'offrir une prise en charge optimale aux patients une dysfonction hépatique aigue.

Par ailleurs, cette nouvelle activité a permis au C.H.U de Tours d'acquérir une importante attractivité en terme de formation des internes en chirurgie. Chaque semestre, depuis l'ouverture du centre, des internes d'autres villes du grand ouest demandent à réaliser un stage à Tours dans le cadre des échanges HUGO (Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest). Cette attractivité est liée non seulement à l'enseignement technique qu'apporte la greffe (prélèvement multi-organe, dissection pédiculaire et cave, anastomoses vasculaires) mais aussi à l'enseignement théorique : prise en charge médicale des patients cirrhotiques en attente de greffe, patients greffés.

Conclusion:

La création d'un nouveau centre de transplantation hépatique à Tours pour les régions Centre et Poitou-Charentes avait pour but de pallier les disparités géographiques d'accès à la TH.

En deux ans, 110 TH ont été réalisées ce qui témoigne que le besoin régional était réel. Les résultats de notre centre en termes d'indications et de morbi-mortalité sont équivalents aux résultats des autres grands centres de TH ayant une expérience plus importante de cette activité.

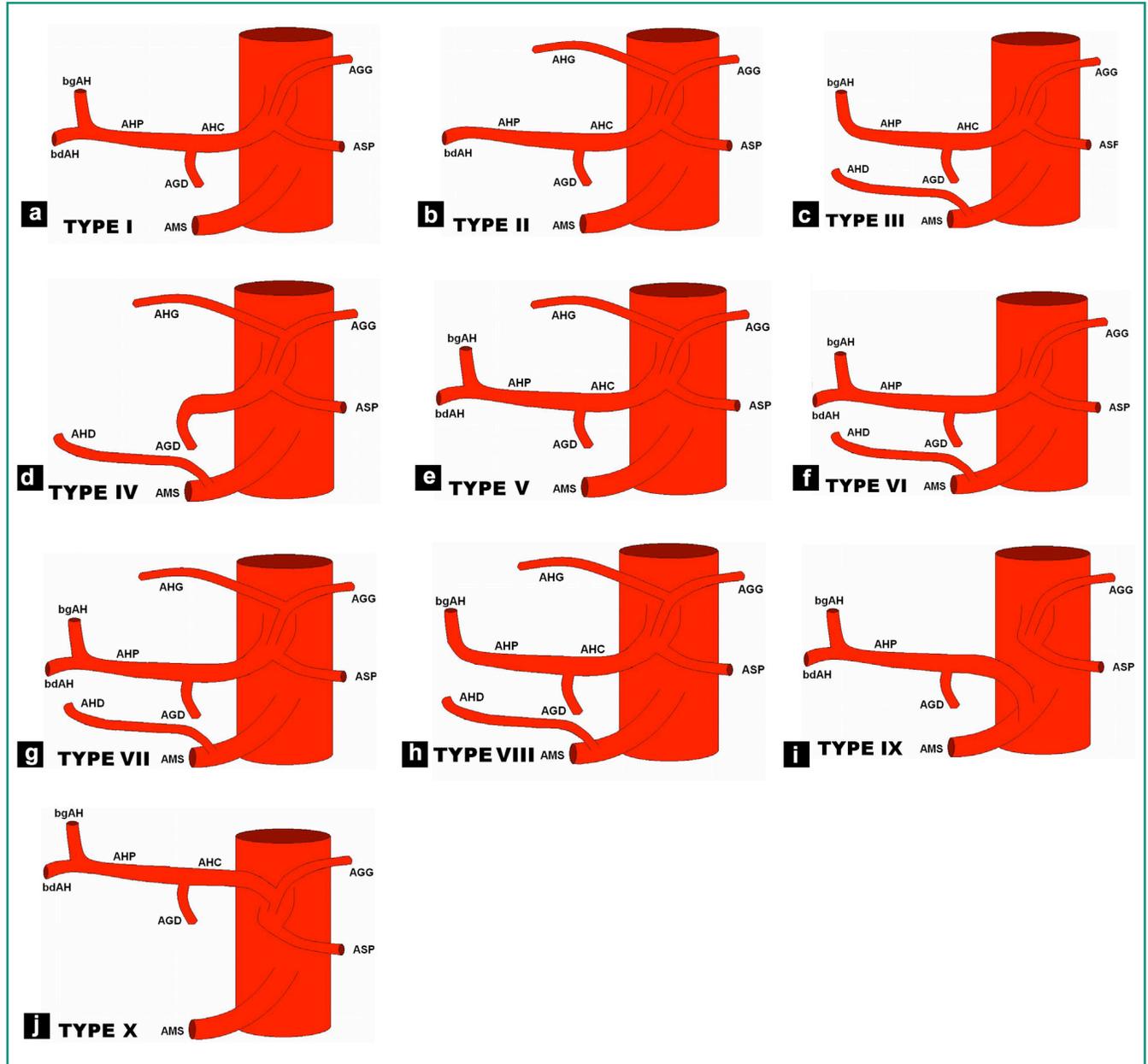
Cette nouvelle activité a permis au C.H.U de Tours, en collaboration avec le C.H.U de Poitiers, de proposer un arsenal thérapeutique complet et d'être attractif dans la prise en charge des patients avec une maladie du foie et des voies biliaires.

La réussite du démarrage de ce centre, le positionnant dans les dix premiers centres nationaux, montre l'engagement médical et institutionnel quant au développement de cette activité.

Dans l'avenir, la réalisation de greffes dominos et l'utilisation de greffons partagés ou provenant de donneurs décédés après arrêt cardiaque permettront d'augmenter le « *pool* » de greffons locaux et d'intensifier l'activité de TH.

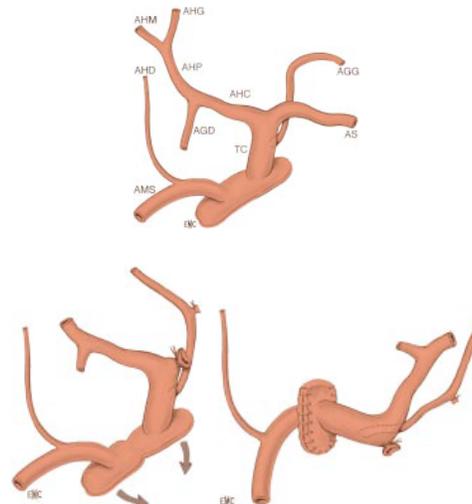
Le volume d'activité important du centre va permettre la réalisation d'études cliniques prospectives dans le cadre de la labellisation de la FHU (fédération hospitalo-universitaire) inter régionale Tours/Poitiers/Limoges « SUPPORT » (SURvival oPtimization in ORgan Transplantation) datant du 20 juin 2014.

Annexe 1 : variantes anatomiques vascularisation artérielle hépatique⁽¹²⁾

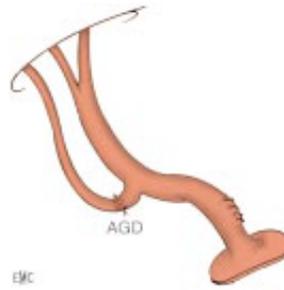


AHC : artère hépatique commune, AGG : artère gastrique gauche, ASP : artère splénique, AGD : artère gastroduodéale, AHP : artère hépatique propre, bdAH : branche droite artère hépatique, bgAH : branche gauche artère hépatique, AMS : artère mésentérique supérieure.

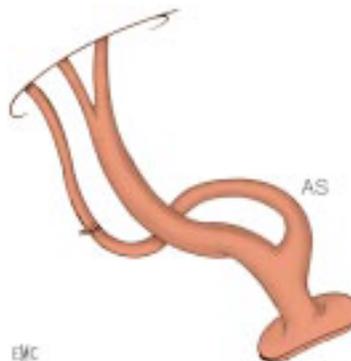
Annexe 2 : Reconstructions en présence d'une artère hépatique droite. (Encyclopédie médico-chirurgicale)



Artère hépatique droite issue de l'artère mésentérique supérieure. Plastie selon Gordon



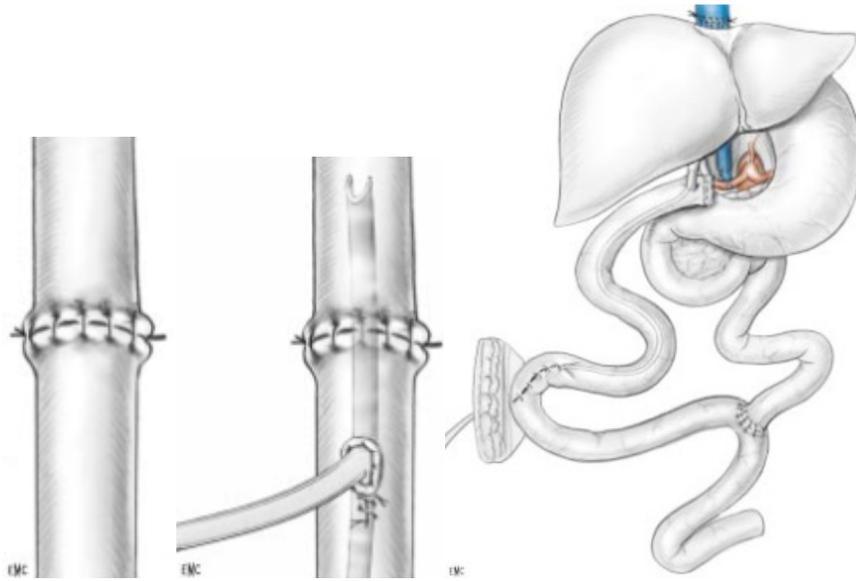
Réimplantation sur l'artère gastro-duodénale



Réimplantation sur l'artère splénique

AHC : artère hépatique commune, AGG : artère gastrique gauche, AS : artère splénique, AGD : artère gastroduodénale, AHP : artère hépatique propre, AHD: artère hépatique droite, AHG: branche gauche artère hépatique, AMS : artère mésentérique supérieure, TC : tronc coeliaque

Annexe 2 bis : anastomose biliaire



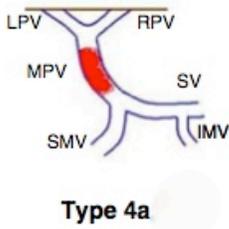
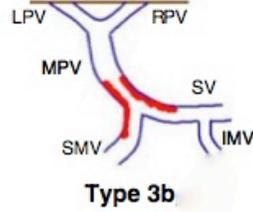
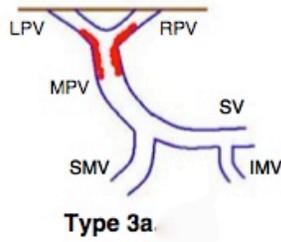
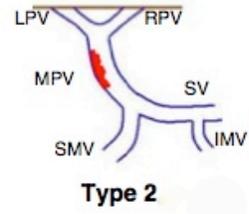
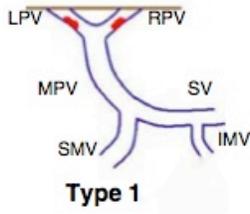
Anastomose bilio-biliaire directe

Anastomose bilio-biliaire
sur drain de Kehr

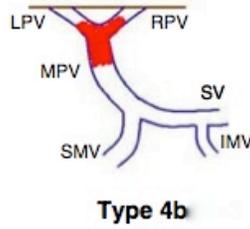
Anastomose sur anse en Y

Annexe 3 : classification des thromboses portales⁽²²⁾

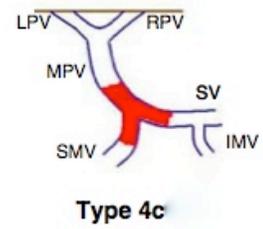
PVT Classification



and/or



and/or



Annexe 4 : Formule de Haycock pour calcul de la surface corporelle

$$S = 0,024265 \times L^{0,3964} \times M^{0,5378}$$

S= surface en m²

L= taille en m

M= masse en kg

Annexe 5 : Score de Banff

La biopsie hépatique reste le « gold standard » en terme de diagnostic du rejet et permet de le classer selon la classification histologique de Banff établie en 1995. Celle-ci est basée sur 3 critères : l'infiltrat portal, les lésions biliaires et l'endothélite qui sont cotés de 0 à

3. La somme de ces 3 scores permet la classification :

Rejet indéterminé : 0-3

Rejet aigu léger : 4-5

Rejet aigu modéré : 6-7

Rejet aigu sévère : 8-9

Un score supérieur à 6 nécessite l'adjonction d'un nouvel immunosuppresseur.

Annexe 6 : Classification TNM CHC

Tumeur primitive :

T1 : Tumeur unique < 2 cm sans envahissement vasculaire

T2 : Tumeur unique < 2 cm avec envahissement vasculaire ou tumeurs multiples dans un lobe uniquement < 2 cm, sans envahissement vasculaire ou tumeur unique > 2 cm sans envahissement vasculaire

T3 : Tumeur unique > 2 cm avec envahissement vasculaire ou tumeurs multiples dans un lobe uniquement < 2 cm, avec envahissement vasculaire

T4 : Tumeurs multiples dans les deux lobes ou envahissement d'une branche majeure de la veine porte ou d'une veine sus-hépatique ou envahissement d'un organe de voisinage (sauf la vésicule biliaire), tumeur rompue dans le péritoine

Ganglions :

Nx : pas de donnée suffisante

N0 : pas d'atteinte des ganglions régionaux

N1 : atteinte des ganglions régionaux

Métastases

Mx : pas de donnée suffisante

M0 : pas de métastase

M1 : atteinte métastatique

Stades T N M

I T1 N0 M0

II T2 N0 M0

IIIA T3 N0 M0

IIIB T1-3 N1 M0

IVA T4 N0-1 M0

IVB T1-4 N0-1 M1

Annexe 7 : Score AFP (de Duvoux)

Paramètre	Classe	Score
Taille	≤ 3 cm	0
	3 - 6 cm	1
	> 6 cm	4
Nb nodules	≤ 3	0
	≥ 4	2
αFP (ng/ml)	≤ 100	0
	100 – 1 000	2
	> 1 000	3

=> 2 classes : Score ≤ 2 et Score > 2

Références bibliographiques :

1. Rapport d'activité 2011 de l'activité de prélèvement et de greffe de l'Agence de la biomédecine. (<http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/accueil.htm>), consulté le 14/08/2014.
2. Antoine C, Scatton O, Thuong M. La greffe hépatique en France : aspects réglementaires. Médecine Droit. 2013 Jul;2013(121):125–34.
3. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). J Hepatol. 2012 Sep 1;57(3):675–88.
4. Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis : indications and risk of recurrence. J Hepatol, 2003, 39 : 142-148
5. Mazzafero V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med, 1996, 334 : 693-699.
6. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure : definitions and causes. Semin Liver Dis, 1986, 6 : 97-106.
7. Adam R, Reynes M, Johann M, Morino M, Astarcioglul, Kafetzis I, et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. Transplantation 1987 ; 43 : 5-8
8. Starzl TE, Hakala TR, Shaw Jr. BW, Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. Surg Gynecol Obstet 1984; 158:223-30.
9. Wiesner RH, Edwards E, Freeman R et al. Model for end-stage liver disease (MELD) ans allocation of donor livers. Gastroenterology, 2003, 124 : 124 : 91-96.
10. Boudjema K, Compagnon P, Meunier B, Campion JP. Techniques de transplantation hépatique chez l'adulte. Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales, appareil digestif, 40-790, 2003.
11. Poussier B, Sarfati PO, Vignaux O, Houssin D, Dousset B. Reconstruction vasculaire et transplantation hépatique. Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales, appareil digestif, 40-793, 2003.

12. S. Faveliera, T. Germaina, P.-Y. Gensona, J.-P. Cercueil, A. Denys, D. Krausé, B. Guiu. Vascularisation artérielle hépatique pratique en radiologie interventionnelle. *Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle* 2014 ; 393 : 11-22.
13. Wilms C, Walter J, Kaptein M et al. Long-term outcome of split liver transplantation using right extended grafts in adulthood. A matched pair analysis. *Ann Surg*, 2006, 244 : 865-872 ; discussion 872-873
14. Durand F, Belghiti J, Handra-Luca A et al. Auxiliary liver transplantation for fulminant hepatitis B : results from a series of six patients with special emphasis on regeneration and recurrence of hepatitis B. *Liver Transpl*, 2002, 8 : 701-707.
15. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, et al. 3-months and 12 month mortality after first liver transplant in adults in Europe : predictive model for outcome. *Lancet* 2006 ; 367(9506) : 225-32.
16. Berenguer M, Prieto M, San Juan F et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology*, 2002, 36 : 202-210.
17. Conférence de consensus, Indications de la transplantation hépatique. *J Chir* 2005, 142, N°3.
18. Gaynor JJ, Moon JJ, Kato T, Nishida S, Selvaggi G, Levi DM, et al. A Cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 877 adults who received primary orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2007; 84:155-65.
19. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl* 2010; 16:943-9.
20. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient Matching. *Am J Transplant*. 2009 Feb;9(2):318-26.
21. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM et al. Characteristics associated with liver graft failure : the concept of a donor risk index. *Am J transplant*. 2006 ; 6 : 783-790.
22. Sharma R, Kashyap R, Jain A, Safadjou S et al. Surgical complications following liver transplantation in patients with portal vein thrombosis-A single-center perspective. *J Gastrointest Surg*. 2010 Mar;14(3):520-7

23. Krawczyk M, Grzelak I, Zieniewicz K, Nyckowski P, Pawlak J, Michalowicz B, et al. The impact of experience of a transplantation center on the outcomes of orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2003 Sep;35(6):2268–70.
24. Activité de prélèvement et de greffe : organes, tissus et cellules. Synthèse nationale 2012. Agence de la biomédecine.
25. Charlton M. Nonalcoholic fatty liver disease: A review of current understanding and future impact. *Clin Gastro and Hepatol* 2004; 2: 1048–1058.
26. Charles MA. Obésité : que nous dit l'épidémiologie ? *Cahiers de nutrition et de diététique* 2011, 46 :167-172.
27. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, et al. Analysis of Long-term Outcomes of 3200 Liver Transplantations Over Two Decades: A Single-Center Experience. *Ann Surg.* 2005 Jun;241(6):905–18.
28. Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, et al. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg.* 2000;232(4):490.
29. Lama C, Ramos E, Figueras J, Casanovas T, Rafecas A, Xiol X, et al. Predictive factors for postoperative, early and late mortality in liver transplants. *Transplantation proceedings.* Elsevier; 2002. p. 283–6.
30. Chen X-B, Xu M-Q. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014 Apr;13(2):125–37.
31. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012 Sep 1;57(3):675–88.
32. Chang T-I, Ho M-C, Wu Y-M, Lee P-H, Hu R-H. Biliary complications after liver transplantation: an 18-year single-center experience. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* 2011 Mar;110(3):183–9.
33. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP, Keck H. Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. *Ann Surg.* 1994 Apr;219(4):426–34.
34. Verran DJ, Asfar SK, Ghent CN, Grant DR, Wall WJ. Biliary reconstruction without T tubes or stents in liver transplantation: report of 502 consecutive cases. *Liver Transplant Surg Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 1997 Jul;3(4):365–73.
35. Kumar A, Wadhawan M, Taneja S, Shandil R. Biliary complications after liver transplantation. *Apollo Med.* 2012 Mar;9(1):32–7.
36. Tung BY, Kimmey MB. Biliary complications of orthotopic liver transplantation. *Dig Dis Basel Switz.* 1999;17(3):133–44.

37. Scatton O, Meunier B, Cherqui D, Boillot O, Sauvanet A, Boudjema K, et al. Randomized trial of choledochocholedochostomy with or without a T tube in orthotopic liver transplantation. *Ann Surg.* 2001;233(3):432.
38. Sanni A, Asher J, Wilson C, Wyrley-Birch H, Vijayanand D, Jaques B, et al. Predisposing Factors for Biliary Complications Following Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2006 Oct;38(8):2677–8.
39. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Wahlstrom HE, Moore SB, et al. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1992 Jul 1;16(1):49–53.
40. Rull R, Garcia Valdecasas J c., Grande L, Fuster J, Lacy A m., González F x., et al. Intrahepatic biliary lesions after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2001 Jun 1;14(3):129–34.
41. Halme L, Hockerstedt K, Lautenschlager I. Cytomegalovirus infection and development of biliary complications after liver transplantation. *Transplantation.* 2003 Jun 15;75(11):1853–8.
42. Alazmi WM, Fogel EL, Watkins JL, McHenry L, Tector JA, Fridell J, et al. Recurrence rate of anastomotic biliary strictures in patients who have had previous successful endoscopic therapy for anastomotic narrowing after orthotopic liver transplantation. *Endoscopy.* 2006 Jun;38(6):571–4.
43. Pascher A, Neuhaus P. Bile duct complications after liver transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2005 Jun;18(6):627–42.
44. Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P, Malagó M, Broelsch CE, Treichel U, et al. Balloon dilatation vs. balloon dilatation plus bile duct endoprosthesis for treatment of anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2006 Jan;12(1):88–94.
45. Abbasoglu O, Levy MF, Vodapally MS, Goldstein RM, Husberg BS, Gonwa TA, et al. Hepatic artery stenosis after liver transplantation—incidence, presentation, treatment, and long term outcome. *Transplantation.* 1997 Jan 27;63(2):250–5.
46. Jagannath S, Kalloo AN. Biliary complications after liver transplantation. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2002 Mar 1;5(2):101–12.
47. Guichelaar MMJ, Benson JT, Malinchoc M, Krom RAF, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2003 Jul;3(7):885–90.

48. Langnas AN, Marujo W, Stratta RJ, Wood RP, Shaw BW. Vascular complications after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg.* 1991 Jan;161(1):76–82; discussion 82–83.
49. Drazan K, Shaked A, Olthoff KM, Imagawa D, Jurim O, Kiai K, et al. Etiology and management of symptomatic adult hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation (OLT). *Am Surg.* 1996 Mar;62(3):237–40.
50. Shi LW, Stewart GJ, Verran D, Maley M, McCaughan G. Cytomegalovirus serology status and early hepatic artery thrombosis following adult liver transplantation. *Transplant Proc.* 2003 Feb;35(1):421–2.
51. Silva MA, Jambulingam PS, Gunson BK, Mayer D, Buckels JAC, Mirza DF, et al. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: A 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transpl.* 2006 Jan 1;12(1):146–51.
52. Sheiner PA, Varma CV, Guarrera JV, Cooper J, Garatti M, Emre S, et al. Selective revascularization of hepatic artery thromboses after liver transplantation improves patient and graft survival. *Transplantation.* 1997 Nov 15;64(9):1295–9.
53. Lisik W, Gontarczyk G, Kosieradzki M, Lagiewska B, Pacholczyk M, Adadyński L, et al. Intraoperative blood flow measurements in organ allografts can predict postoperative function. *Transplant Proc.* 2007 Mar;39(2):371–2.
54. Lerut J, Tzakis AG, Bron K, Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, et al. Complications of venous reconstruction in human orthotopic liver transplantation. *Ann Surg.* 1987 Apr;205(4):404–14.
55. Settmacher U, Nüssler NC, Glanemann M, Haase R, Heise M, Bechstein WO, et al. Venous complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant.* 2000 Jun;14(3):235–41.
56. Van Thiel DH, Schade RR, Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW, Gavaler JS, et al. Liver Transplantation in Adults. *Hepato! Baltim Md.* 1982;2(5):637–40.
57. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The Incidence of Portal Vein Thrombosis at Liver Transplantation. *Hepato! Baltim Md.* 1992 Nov;16(5):1195–8.
58. Gastaca M, Valdivieso A, Ruiz P, de Urbina JO. Reducing the incidence of incisional hernia after liver transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2010 May 1;23(5):559–60.
59. Heisterkamp J, Marsman HA, Eker H, Metselaar HJ, Tilanus HW, Kazemier G. A J-shaped subcostal incision reduces the incidence of abdominal wall complications in liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2008 Nov;14(11):1655–8.

60. Van Ramshorst GH, Salu NE, Bax NMA, Hop WCJ, van Heurn E, Aronson DC, et al. Risk factors for abdominal wound dehiscence in children: a case-control study. *World J Surg.* 2009 Jul;33(7):1509–13.
61. Moussavian MR, Schuld J, Dauer D, Justinger C, Kollmar O, Schilling MK, et al. Long term follow up for incisional hernia after severe secondary peritonitis-incidence and risk factors. *Am J Surg.* 2010 Aug;200(2):229–34.
62. Veljkovic R, Protic M, Gluhovic A, Potic Z, Milosevic Z, Stojadinovic A. Prospective Clinical Trial of Factors Predicting the Early Development of Incisional Hernia after Midline Laparotomy. *J Am Coll Surg.* 2010 Feb 1;210(2):210–9.
63. Piazzese E, Montalti R, Beltempo P, Bertelli R, Puviani L, Pacilè V, et al. Incidence, predisposing factors, and results of surgical treatment of incisional hernia after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2004 Dec;36(10):3097–8.
64. Heisterkamp J, Marsman HA, Eker H, Metselaar HJ, Tilanus HW, Kazemier G. A J-shaped subcostal incision reduces the incidence of abdominal wall complications in liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2008 Nov;14(11):1655–8.
65. Kusne S, Dummer JS, Singh N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C, et al. Infections after liver transplantation: an analysis of 101 consecutive cases. *Medicine (Baltimore).* 1988;67(2):132.
66. Paya CV, Hermans PE, Washington JA, Smith TF, Anhalt JP, Wiesner RH, et al. Incidence, distribution, and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplantations. *Mayo Clin Proc.* 1989 May;64(5):555–64.
67. Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttill RW. Infections in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1995 Nov;21(5):1077–1089; quiz 1090–1091.
68. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007 Dec 20;357(25):2601–14.
69. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* 1997 Jan;10(1):86–124.
70. Bispo M, Marcelino P, Marques HP, Martins A, Perdigoto R, Aguiar MJ, et al. Domino versus deceased donor liver transplantation: Association with early graft function and perioperative bleeding. *Liver Transpl.* 2011 Mar 1;17(3):270–8.
71. Chen H, Peng C-H, Shen B-Y, Deng X-X, Shen C, Xie J-J, et al. Multi-factor analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Int.* 2007;6(2):141–6.
72. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation.* 1993 Apr;55(4):807–13.

73. Uzun MA, Koksall N, Kadioglu H, Gunerhan Y, Aktas S, Dursun N, et al. Effects of N-acetylcysteine on regeneration following partial hepatectomy in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Surg Today*. 2009 Jul 1;39(7):592–7.
74. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Gordon SA, et al. Optimal Utilization of Donor Grafts With Extended Criteria. *Ann Surg*. 2006 Jun;243(6):748–55.
75. Briceño J, Ciria R, de la Mata M, Rufián S, López-Cillero P. Prediction of graft dysfunction based on extended criteria donors in the model for end-stage liver disease score era. *Transplantation*. 2010 Sep 15;90(5):530–9.
76. Ijtsma AJC, van der Hilst CS, de Boer MT, de Jong KP, Peeters PMJG, Porte RJ, et al. The clinical relevance of the anhepatic phase during liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2009 Sep;15(9):1050–5.
77. Bird GL, O’Grady JG, Harvey FA, Calne RY, Williams R. Liver transplantation in patients with alcoholic cirrhosis: selection criteria and rates of survival and relapse. *BMJ*. 1990 Jul 7;301(6742):15–7.
78. Pageaux G-P, Bismuth M, Perney P, Costes V, Jaber S, Possoz P, et al. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: does it matter? *J Hepatol*. 2003 May;38(5):629–34.
79. Tome S, Lucey MR. Timing of liver transplantation in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 2003 Sep 1;39(3):302–7.
80. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Role of immunosuppression and tumor differentiation in predicting recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study of 412 patients. *World J Gastroenterol WJG*. 2006 Dec 7;12(45):7319–25.
81. Neuberger J, James O. Guidelines for selection of patients for liver transplantation in the era of donor-organ shortage. *The Lancet*. 1999 Nov;354(9190):1636–9.
82. Decaens T, Hurtova M, Duvoux C. Transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2009 Jan;33(1):61–9.
83. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001 Jun;33(6):1394–403.
84. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143(4):986–994.e3; quiz e14–15.

85. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Campsen J, Skibba A, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2008 May 1;14(5):633–8.
86. Sersté T, Barrau V, Ozenne V, Vullierme M-P, Bedossa P, Farges O, et al. Accuracy and disagreement of computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy. *Hepatol Baltim Md.* 2012 Mar;55(3):800–6.
87. Le Moigne F, Durieux M, Bancel B, Boublay N, Bousset L, Ducerf C, et al. Impact of diffusion-weighted MR imaging on the characterization of small hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver. *Magn Reson Imaging.* 2012 Jun;30(5):656–65.
88. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: The problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005 Jul 1;42(1):27–34.
89. Xu J, Igarashi S, Sasaki M, Matsubara T, Yoneda N, Kozaka K, et al. Intrahepatic cholangiocarcinomas in cirrhosis are hypervascular in comparison with those in normal livers. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2012 Aug;32(7):1156–64.
90. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayón M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol.* 2000 Apr 1;32(4):673–84.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure 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 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 et reconnaissant 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 d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

90 pages – 16 tableaux – 16 figures

Résumé :

Objectif : Evaluer les premiers résultats d'un nouveau centre de transplantation hépatique (TH) interrégional créé en décembre 2010 pour les régions Centre et Poitou-Charentes.

Patients et méthodes : Les données de toutes les TH consécutives réalisées au C.H.U de Tours entre janvier 2011 et décembre 2012 ont été analysées de manière rétrospective. Elles ont été recueillies dans une base de données File maker pro dédiée. La recherche de facteurs de risque a été réalisée après analyse uni et multivariée. Les courbes de survie étaient analysées par une méthode de Kaplan Meier, leur comparaison statistique était faite selon le modèle de Log Rank.

Résultats : 110 TH ont été réalisées chez 106 patients durant la période d'inclusion. Les indications de TH étaient la cirrhose alcoolique (37,3%), le carcinome hépatocellulaire (CHC) développé sur cirrhose (36,4%), la cirrhose virale (8,2%) et l'hépatite fulminante (2,7%). 49,1% des donneurs avaient un âge supérieur ou égal à 60 ans, avec l'accident vasculaire cérébral comme cause de décès la plus fréquente (59,1%) et 19,1% étaient diabétiques. La mortalité à un an était de 14,2% avec comme facteurs de risque principaux les complications vasculaires du greffon ($p=0,019$, $OR=10$), la durée d'hospitalisation en réanimation ($p=0,014$, $OR=1,07$) et les complications infectieuses graves ($p=0,034$, $OR=6,2$). La survie globale à un an était de 87%, cette dernière était significativement altérée en présence de complications vasculaires ($p=0,002$) et de complications infectieuses graves ($p<0,001$). Les complications chirurgicales les plus fréquemment rencontrées étaient biliaires (20% de sténoses biliaires tardives) et pariétales (17% d'événements). Les complications vasculaires sont rares (3,6% de thrombose de l'artère hépatique, 44% de survie à un an) mais graves. Les complications médicales les plus fréquentes sont infectieuses (84,5%), 36% des patients ont présenté une infection classée comme grave, et neurologiques (30%) manifestées par les crises convulsives et les syndromes confusionnels. Cinq patients (12,5%) greffés pour CHC ont récidivé durant le suivi, tous avaient des facteurs de mauvais pronostic sur l'explant. Le site métastatique privilégié était le poumon (80%). Seize patients (27,1%) greffés dans un contexte de consommation d'alcool ont à nouveau consommé de l'alcool.

Conclusion : Les résultats des 110 premières TH au CHU de Tours sont comparables à ceux des principaux centres ayant un volume et une expérience plus importants dans ce domaine. Par rapport à la littérature, ce centre se situe dans les normes basses des taux de complications, ce qui témoigne d'un investissement important de l'ensemble des acteurs prenant en charge ces patients effaçant ainsi, l'effet de la courbe d'apprentissage.

Mots clés :

- Transplantation hépatique
- Facteur de risque de mortalité
- Création
- Morbimortalité
- Indications
- Complications biliaires

Jury :

Président de Jury : Monsieur le Professeur Loïc de la LANDE de CALAN

Membres du jury : Monsieur le Professeur Dominique PERROTIN

Monsieur le Professeur Ephrem SALAME

Madame le Professeur Christine SILVAIN

Monsieur le Docteur François LAGARRIGUE

Monsieur le Docteur Jean-Marc PERARNAU

Madame le Docteur Béatrice SCOTTO

Date de la soutenance : 08 octobre 2014