

Année 2025/2026

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Agathe NAVARRE

Née le 17/05/1997 à Levallois-Perret (92300)

Impact de l'utilisation péri-opératoire d'antibiotiques actifs sur les entérocoques sur l'incidence des complications biliaires après transplantation hépatique.

Présentée et soutenue publiquement le **4 septembre 2025** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Éric LEVESQUE, Anesthésie-réanimation, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Adrien LEMAIGNEN, Maladies Infectieuses, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Nour BOU SALEH, Chirurgie digestive, PH, CHRU – Tours

Docteur Isaure BRETEAU, Anesthésie-réanimation, PH, CHRU - Tours

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) - 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND - 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN - 2004-2014
Pr Patrice DIOT - 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ - P. ARBEILLE - A. AUDURIER - A. AUTRET - D. BABUTY - C. BARTHELEMY - J.L. BAULIEU - C. BERGER - JC. BESNARD - P. BEUTTER - C. BONNARD - P. BONNET - P. BOUGNOUX - P. BURDIN - L. CASTELLANI - J. CHANDENIER - A. CHANTEPIE - B. CHARBONNIER - P. CHOUTET - T. CONSTANS - C. COUET - L. DE LA LANDE DE CALAN - P. DUMONT - J.P. FAUCHIER - F. FETISSOF - J. FUSCIARDI - P. GAILLARD - G. GINIES - D. GOGA - A. GOUDEAU - J.L. GUILMOT - O. HAILLOT - N. HUTEN - M. JAN - J.P. LAMAGNIERE - F. LAMISSE - Y. LANSON - O. LE FLOCH - Y. LEBRANCHU - E. LECA - P. LECOMTE - AM. LEHR-DRYLEWICZ - E. LEMARIE - G. LEROY - G. LORETTE - M. MARCHAND - C. MAURAGE - C. MERCIER - J. MOLINE - C. MORAIN - J.P. MUH - J. MURAT - H. NIVET - D. PERROTIN - L. POURCELOT - R. QUENTIN - P. RAYNAUD - D. RICHARD-LENOBLE - A. ROBIER - J.C. ROLLAND - P. ROSSET - D. ROYERE - A. SAINDELLE - E. SALIBA - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - D. SIRINELLI - J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOUVANT Denis	Cardiologie
APETON Lionel	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOUVANT Theodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie-obstétrique
DU BOUËC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHLMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANÇOIS Patrick	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie

LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Eric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Hervé.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVAREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav	Ophthalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludvine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SANKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....	Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....	Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....	Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....	Orthophoniste
IMBERT Mélanie.....	Orthophoniste
SIZARET Eva.....	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes 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.

RESUME

Résumé en français :

Impact de l'utilisation péri- opératoire d'antibiotiques actifs sur les entérocoques sur l'incidence des complications biliaires après transplantation hépatique.

Contexte : La transplantation hépatique (TH) constitue le traitement de référence des hépatopathies chroniques terminales ainsi que des formes sévères d'insuffisance hépatique aiguë. Malgré des progrès significatifs ayant permis d'améliorer la survie à long terme, les complications biliaires (CB) demeurent fréquentes après une TH, compromettant la survie du greffon et représentant une cause majeure de morbi-mortalité. Si plusieurs facteurs de risque de CB sont déjà identifiés, le rôle potentiel du microbiote intestinal dans leur genèse reste peu exploré. Des données expérimentales et cliniques suggèrent notamment un effet délétère de certaines bactéries, en particulier *Enterococcus faecalis*, sur la cicatrisation des sutures digestives dans d'autres chirurgies. À ce jour, l'impact de l'administration péri- opératoire d'antibiotiques actifs contre les entérocoques sur la survenue des CB en post-TH n'a jamais été évalué. L'objectif de cette étude était donc d'analyser l'influence de cette couverture antibiotique sur l'incidence de ces complications après TH.

Matériel et méthode : Une CB (sténose ou fistule biliaire) a été identifiée chez 204 des 1348 patients transplantés au CHU de Tours entre 2011 et 2024. Pour chaque patient, les données démographiques, l'historique infectieux pré- et post-opératoire, les paramètres peropératoires, les caractéristiques du donneur, le schéma d'antibioprophylaxie administré ainsi que les complications post-opératoires ont été recueillis. Un groupe témoin a ensuite été constitué parmi les patients indemnes de CB, appariés sur l'âge, l'année de transplantation, ainsi que sur certains facteurs de risque reconnus liés au receveur, au donneur et aux événements peropératoires. Après exclusion des patients pour lesquels aucun appariement satisfaisant n'était possible en raison de caractéristiques extrêmes, 344 patients ont été inclus dans l'analyse finale, répartis en deux groupes selon un ratio 1 : 1. Les facteurs de risque connus de CB ainsi que les données concernant l'utilisation pré et per-opératoire d'antibiotiques ont été recueillies et leur impact sur la survenue de complication évalué.

Résultats : L'administration peropératoire d'une antibioprophylaxie active contre *E. faecium* ou *E. faecalis* n'était pas associée à une modification significative de l'incidence des sténoses biliaires ($p = 0,88$ et $0,28$, respectivement) ni des fistules biliaires ($p = 0,61$ et $0,53$, respectivement). La majorité des facteurs de risque connus de CB, non pris en compte par l'appariement, étaient toutefois présents dans notre cohorte. Par ailleurs, les patients ayant développé une fistule biliaire présentaient une durée d'hospitalisation significativement prolongée ainsi qu'un taux plus élevé de reprises chirurgicales.

Conclusion : Dans notre cohorte, l'antibioprophylaxie péri- opératoire active contre les entérocoques n'a pas montré d'impact significatif sur l'incidence des complications biliaires après transplantation hépatique.

Mots-clés : transplantation hépatique, complication biliaire, antibioprophylaxie, *Enterococcus*

Résumé en anglais :

Impact of perioperative use of antibiotics active against Enterococci on the incidence of biliary complications after liver transplantation.

Background : Liver transplantation (LT) is the gold standard treatment for end-stage chronic liver disease and severe acute liver failure. Despite significant advances improving long-term survival, biliary complications (BC) remain common after LT, compromising graft survival and representing a major cause of morbidity and mortality. While several risk factors for BC have been identified, the potential role of the intestinal microbiota in their development remains poorly understood. Experimental and clinical data suggest a deleterious effect of certain bacteria, particularly *Enterococcus faecalis*, on digestive suture healing in other kind of surgery. To date, the impact of perioperative administration of antibiotics active against enterococci on BC incidence after LT has not been evaluated. This study aimed to assess the influence of such antibiotic coverage on the occurrence of BC after LT.

Methods : Among 1,348 patients who underwent LT at Tours University Hospital between 2011 and 2024, 204 developed biliary complications (strictures or leaks). For each patient, demographic data, infectious history (pre- and postoperative), intraoperative parameters, donor characteristics, antibiotic prophylaxis regimens, and postoperative complications were collected. A control group without BC was matched 1:1 based on age, transplantation year, and certain recognized risk factors related to the recipient, donor, and intraoperative events. After excluding patients without adequate matches due to extreme characteristics, 344 patients were included in the final analysis. Known BC risk factors, pre- and intraoperative antibiotic use were analyzed for their association with complication occurrence.

Results : Perioperative administration of antibiotic prophylaxis active against *E. faecium* or *E. faecalis* was not significantly associated with changes in the incidence of biliary strictures ($p = 0.88$ and 0.28 , respectively) or leaks ($p = 0.61$ and 0.53 , respectively). Most known BC risk factors not accounted for in matching were present in the cohort. Patients developing biliary leaks had significantly longer hospital stays and higher rates of surgical reintervention.

Conclusion : In this cohort, perioperative antibiotic prophylaxis targeting enterococci did not significantly affect the incidence of biliary complications following liver transplantation.

Keywords : liver transplantation, biliary complication, antibiotic prophylaxis, *Enterococcus*

REMERCIEMENTS

REMERCIEMENT

Au **Professeur Éric LEVESQUE**, je vous remercie sincèrement de l'honneur que vous me faites en présidant mon jury de thèse. Votre pédagogie, votre disponibilité et votre accessibilité contribuent grandement à la qualité de notre formation. Votre implication constante auprès des internes constitue un appui précieux dont j'ai eu la chance de bénéficier.

Au **Professeur Adrien LEMAIGNEN**, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. C'est un honneur que vous jugiez ce travail, et je vous suis reconnaissante pour l'intérêt que vous portez au sujet abordé.

Au **Docteur Isaure BRETEAU**, je te remercie pour ton implication dans ce travail, pour ta disponibilité et pour tes conseils précieux. Tu représentes pour beaucoup un modèle de compétence et de bienveillance, et ce fut un plaisir et un honneur de travailler à tes côtés.

Au **Docteur Nour BOU SALEH**, je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein de mon jury de thèse. C'est un honneur de bénéficier de votre expertise chirurgicale en transplantation hépatique et de l'intérêt que vous portez à ce travail.

A **ma famille**, apprendre à devenir adulte à vos côtés a été un véritable privilège, et je me réjouis de pouvoir partager aujourd'hui ce moment avec vous.

A **ma mère**, merci pour ton soutien inébranlable et ta présence à chaque étape de ce parcours. Merci d'avoir toujours été attentive et à l'écoute, avec amour et tendresse. Je me sens profondément chanceuse d'avoir construit avec toi une relation complice, bienveillante et fondée sur une entière confiance.

A **mon père**, merci de m'avoir accompagné sur ce chemin et d'avoir été une source inépuisable de réconfort. Merci de m'avoir transmis le goût du travail, mais aussi celui de profiter pleinement de la vie. Je suis fière et heureuse de partager avec toi une relation unique, faite de complicité, d'amour et d'amitié.

A **Quentin**, pour ta présence toujours bienveillante. Nous sommes très différents sur certains points, mais semblables sur l'essentiel. Je suis fière de la personne que tu es devenue, de tes valeurs, de ta gentillesse et de ta maturité (même s'il serait temps de quitter la maison...). Pour ce travail, j'aurais aimé bénéficier de tes talents en informatique, mais tout ce que nous partageons déjà me suffit amplement.

A **Manue**, merci de m'avoir inspirée par ta force et ton courage face aux difficultés. Merci d'avoir été le soleil de mes vacances d'enfance, mon « adulte préféré ». J'ai pour toi beaucoup d'estime et d'affection. Merci d'être à mes côtés aujourd'hui.

A **ma famille, Tatie, Tonton, Alex, Mailis, Elisa, Simona, Franxoa, Mamie Arlette et Florent**. Merci de m'avoir vue grandir et d'avoir été présents à chaque étape de ma vie. Je garde précieusement tous ces moments partagés en famille, remplis de rire, de bonheur et d'affection.

À **Valère**, je mesure chaque jour la chance d'avoir croisé ta route. Merci pour ton attention, ta bienveillance et ta tendresse qui m'accompagnent au quotidien. Merci pour tous les moments merveilleux que nous avons partagés et pour ceux qu'il nous reste à vivre. Merci d'avoir été un soutien indéfectible cette année, et j'espère, pour bien d'autres à venir.

À **Lucille et Anne**, mes amies de toujours, qui m'ont vu grandir et m'ont accompagnée à chaque étape de ma vie. Merci pour toutes ces premières fois partagées, pour ces fous rires et ces souvenirs précieux. Nous sommes amis depuis 15 ans et je sais que nous le resterons toute notre vie.

À la **Team**, réunion des Sassys et du club de robotique : un mélange surprenant qui m'aura fait vivre les meilleurs moments de ma vie. Merci pour tous ces fous rires et pour votre soutien fidèle.

Aux **Sassys, Cams, Hélo, Julie, Juliette, Valou, Suzanne et Manon**, merci pour votre amitié indéfectible, vos conseils toujours avisés et tous ces souvenirs exceptionnels. Merci d'être des reines si fortes et drôles qui illuminent mon quotidien.

Au **club de robotique, Alexis, Alex, Géo, Juba, Louis, Svevo, Thomas, Amede, Constantin**, merci de me faire toujours autant rire et pour tous ces moments partagés. J'aurais bien aimé que vous quittiez Discord pour me donner quelques cours d'Excel, qui m'auraient été utile, mais j'ai réussi à m'en sortir.

Aux **Turritopsis, Julie et Hélo**, mon équipe de toujours, depuis les bancs de Villepinte et les sous-colles pré-ECN jusqu'à la thèse. Merci de m'avoir soutenue pendant ces longues études et d'avoir traversé avec moi toutes ces épreuves. Je suis fière de nous voir devenir toutes les trois médecins et, par-dessus tout, de vous avoir comme amies.

A la **Colo, Dedey, Elenouch, Clém, Alice, Cal, Rens, Nono, Lysou, Martin, Riton, Brune, Matthias, Max, Noush, Polo, Adri, Alex**. Merci d'être toujours là pour organiser les soirées et les vacances les plus folles. Merci pour tous ces souvenirs exceptionnels déjà partagés et pour ceux qui nous attendent encore. Merci d'avoir traversé avec moi toutes les étapes de ces études bien trop longues. Je me sens extrêmement chanceuse et fière de vous avoir tous comme amis.

A **Riton**, pour ton écoute, ta gentillesse et ton amitié sincère. Merci pour tous ces moments partagés, des bancs de la BU à la scène du Théâtre des Variétés, en passant par les catacombes de Paris. Une belle preuve qu'il n'est pas nécessaire de se voir souvent pour qu'une amitié dure longtemps.

A ma nouvelle famille tourangelle, **Raphou, Chloé, Mat, Paul, Alex, Lousa, Baptiste, Louise, Lu, Marine, Audric, Clément, Mathieu, Seb, Julien et Alexis**. Merci d'avoir accueilli la Parisienne que je suis et d'être devenu ma seconde famille. Merci d'avoir été un soutien indéfectible à l'hôpital tout en étant des amis précieux en dehors. Merci d'avoir partagé avec moi cette étape de ma vie et d'avoir accompagné mon évolution en tant qu'interne.

A **Raphou**, mon petit frère, colocataire et ami. Merci pour ton amitié fidèle, ta bienveillance sans faille, et ta manière unique de voir la vie, dont je devrais m'inspirer plus souvent. Merci pour tous ces souvenirs partagés et pour avoir accompagné tous mes pas depuis 4 ans. Je suis heureuse de clôturer cette aventure à tes côtés

A toutes ces belles rencontres en stage et ailleurs. A **Claire**, merci pour ton amitié sincère, ton franc parler, ton humour et ta bonne humeur communicative. A mes co-internes de Réa med, **Alice Vuilz**,

Paul TL, Cajo, Coco, Paul de C., Matlac, François et Alexandre C., merci pour tous ces fous rires et ces souvenirs mémorables. Aux internes d'anesthésie tourangeaux, **Anne S., Alice, Jon, Clément A., Philippine, Théo, Walid, Germain, Lucas, Edo, Gautier, Mathilde, Nour S.** A mes co-internes de réanimation à Saint-Joseph, **Rox, Basile, Sonia, Ines, Max, Thomas et Laurent.** A ceux que j'ai eu la chance de rencontrer pendant mon internat, **Louise L, Guillaume, Nour G.**

À nos grands frères DESAR, **Jean, Laurent et Théo**, merci pour vos conseils toujours bienveillants et pour avoir guidé nos premiers pas d'internes.

A tous ceux qui m'ont tant appris, **Didier Bonnet, Thomas G., Olivier Baert, Khalid Azougah, Thibault Chopin, Ohan Garois, Laura Lucas, Léa Poisson, Agnès Pujol, Anne Le Page, Benoit Gille, Axelle Merienne, Mathilde Barbaz, Malik Zebouchi, Mathias Retoret, François Philippart, Marc Tran, Cédric Bruel.**

PROPOS

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	18
INTRODUCTION.....	20
I. Transplantation hépatique	20
A. Généralités	20
1. Définition et épidémiologie	20
2. Technique chirurgicale.....	21
B. Indications à la transplantation hépatique.....	23
1. La cirrhose.....	23
2. Les indications oncologiques.....	25
3. L'insuffisance hépatique aiguë.....	26
4. Autres indications.....	27
C. Enjeux dans la gestion du patient greffé.....	28
1. Accès à la transplantation.....	28
2. Morbi-mortalité et suivi post-transplantation.....	29
II. Complications biliaires après transplantation hépatique.....	31
A. Généralités : Définitions et épidémiologie.....	31
1. Les sténoses biliaires	31
2. Les fistules biliaires.....	33
B. Conséquences cliniques.....	34
1. Stratégie de prise en charge.....	34
2. Impact sur la morbi-mortalité.....	34
C. Mécanismes physiopathologiques et facteurs de risque établis.....	35
1. Facteurs ischémiques.....	35
2. Facteurs liés à la technique chirurgicale.....	37
3. Facteurs inflammatoires et immunologiques.....	39
III. L'antibioprophylaxie dans la transplantation hépatique.....	42
1. Principe général et spécificités en transplantation hépatique.....	42
2. État actuel des recommandations et lacunes.....	43
3. Rationnel microbiologique.....	44
4. Hypothèse de recherche.....	46
MATERIEL ET METHODE.....	47
I. Généralités	48
II. Recueil des données.....	50
III. Objectifs de l'étude et hypothèse de travail.....	50
IV. Analyse statistique.....	50
RESULTATS.....	51
I. Description de la population d'étude.....	51
A. Constitution de la cohorte et appariement.....	51
B. Caractéristique générale de la population.....	52
II. Analyse des complications biliaires observées	54
A. Type de complication biliaire observée.....	54
B. Méthodes de diagnostic.....	58
C. Prise en charge thérapeutique.....	59

III.	Analyse de l'antibiothérapie péri- opératoire.....	60
A.	Historique infectieux pré-transplantation.....	60
B.	Antibioprophylaxie	61
C.	Infection et antibiothérapie post-opératoire.....	61
D.	Synthèse des facteurs infectieux et impact de la couverture antibiotique anti-entérocoques.....	63
IV.	Autres facteurs de risque de complication biliaire.....	64
A.	Caractéristiques des donneurs.....	64
B.	Paramètres peropératoires.....	66
C.	Complications post-opératoires.....	69
V.	Analyse multivariée.....	71
A.	Sous-groupe « sténose biliaire »	71
B.	Sous-groupe « fistule biliaire »	72
VI.	Analyse de survie du greffon et du patient.....	73
A.	Durées de séjour.....	73
B.	Mortalité et survie du greffon.....	73
DISCUSSION.....		75
REFERENCES.....		80

ABREVIATIONS

TH : transplantation hépatique

VCI : veine cave inférieur

APC : anastomose porto-cave

PAM : pression artérielle moyenne

ACC : anastomose cholédo-cholédocienne

HJ : hépatico-jéjunostomie

NASH : stéatopathie non alcooliques

HTP : hypertension portale

GPH : gradient de pression hépatique

SHR : syndrome hépatorénal

CHC : carcinome hépatocellulaire

VHB : virus de l'hépatite B

ACLF : Acute-on-Chronic Liver Failure

IHA : L'insuffisance hépatique aiguë (IHA)

ALF : Acute Liver Failure

INR : International Normalized Ratio

CSP : cholangite sclérosante primitive

CBP : cholangite biliaire primitive

ABM : l'Agence de la Biomédecine

MELD : Model for End-Stage Liver Disease

CB : complication biliaire

SA : sténose anastomotique

SNA : sténose non-anastomotique

FB : Fistule biliaire

CPRM : cholangio-pancréatographie par résonance magnétique

CPRE : cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique

CTP : cholangiographie transhépatique percutanée

TAH : thrombose de l'artère hépatique

SAH : sténose de l'artère hépatique

DDAC : donneurs décédés après arrêt circulatoire

EME : état de mort encéphalique

CSF : conservation statique froide

NMP : Normothermic Machine Perfusion

HOPE : Hypothermic Oxygenated Perfusion

LDLT : Living Donor Liver Transplantation

DRI : Donor Risk Index

HAI : hépatite auto-immune

CMV : cytomégalovirus

ISO : infections du site opératoire

BMR : bactéries multirésistantes

IMC : indice de masse corporelle

CGR : culots de globule rouge

PFC : le plasma frais congelé

CPA : concentrés plaquettaires activés

INTRODUCTION

I. Transplantation hépatique

A. Généralités

1. Définition et épidémiologie

La transplantation hépatique (TH) est une technique chirurgicale permettant le remplacement du foie malade par un foie sain provenant d'un donneur humain. Elle est potentiellement applicable à toute situation aiguë ou chronique entraînant un dysfonctionnement hépatique sévère définitif et constitue le seul traitement efficace des maladies hépatiques graves et irréversibles.

Depuis la première TH réalisée chez l'homme en 1963, cette procédure a connu d'importants progrès, tant sur le plan de la technique chirurgicale que de la prise en charge per-opératoire et du suivi à long terme. Ces avancées ont permis à cette intervention de s'imposer comme une option thérapeutique de référence, désormais largement utilisée dans le traitement des hépatopathies chroniques terminales ainsi que des insuffisances hépatiques aiguës^{1,2}.

En France, selon le dernier rapport de l'Agence de la biomédecine, 1 342 transplantations hépatiques ont été réalisées en 2023, soit 19,8 pour un million d'habitants (pmh), représentant une augmentation de 3,7 % par rapport à 2022 (+48 greffes). À cette même date, 16 129 patients vivaient avec un greffon hépatique fonctionnel.³

À l'échelle européenne, près de 7 300 greffes hépatiques sont effectuées chaque année.¹ Dans le monde, ce chiffre s'élevait à 34 694 en 2021, soit une hausse de 6,5 % par rapport à 2020, et de 20 % par rapport à 2015.²

Adam et al.

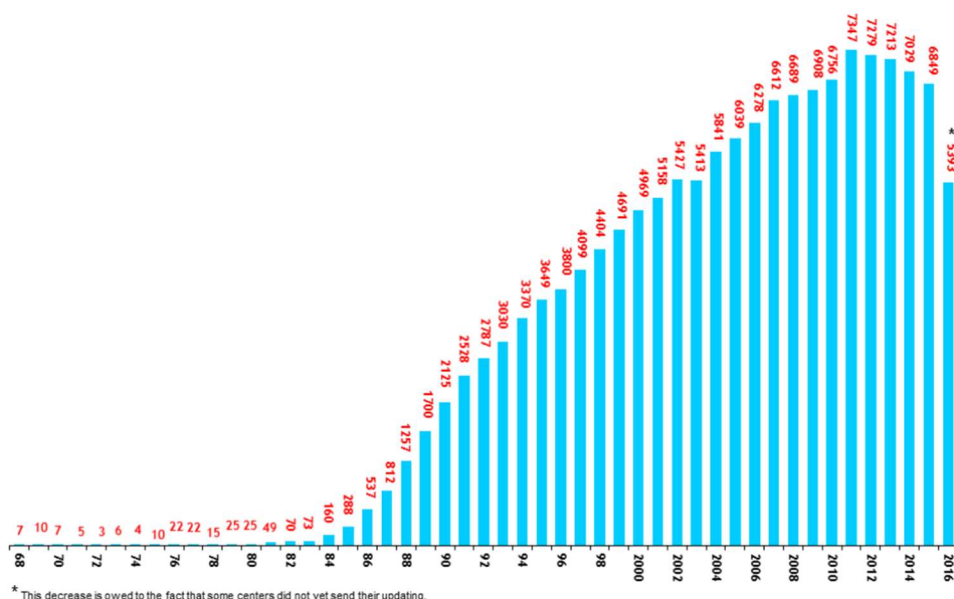


Figure 1 : Evolution du nombre de transplantation hépatique en Europe de 1968 à 2016.¹

2. Technique chirurgicale

La technique chirurgicale de la transplantation hépatique a été décrite pour la première fois en 1969 par Thomas E. Starzl, reconnu comme le pionnier dans ce domaine⁴.

Bien que la procédure ait bénéficié de nombreuses améliorations techniques depuis, ses principes fondamentaux restent inchangés. L'intervention se déroule classiquement en trois temps opératoires, chacun comportant des défis techniques et des répercussions physiopathologiques spécifiques :

1. L'hépatectomie :

Cette première phase, consacrée à la dissection et à l'exérèse du foie natif, est associée à un risque hémorragique potentiellement élevé, en raison de l'hypertension portale et des troubles de l'hémostase accompagnant l'éventuelle cirrhose. Elle peut également être rendue plus complexe par des adhérences liées à des interventions abdominales antérieures.

2. L'anhépatie :

Cette seconde étape, se caractérise par l'absence anatomique et fonctionnelle du foie.

Elle débute au retrait du foie natif et s'achève à la revascularisation du greffon. D'une durée variable en fonction des conditions opératoires, cette période est consacrée à parfaire l'hémostase du lit d'hépatectomie, puis à la confection des anastomoses veineuses qui précèdent la reperfusion hépatique.

Schématiquement, deux approches chirurgicales sont décrites, fondées sur la technique de réalisation de l'anastomose cave :

- La technique chirurgicale dite « piggy back » impliquant une préservation de la veine cave inférieure (VCI) du receveur et une anastomose cavo-cave latérolatérale. Cette dernière s'est progressivement imposée comme la méthode de référence.
- Elle s'oppose à la technique originelle, aujourd'hui rarement utilisée, qui repose sur un clamage total de la veine cave sus et sous-hépatique, une résection de la VCI rétro-hépatique, et des anastomoses cavo-cave sus- et sous-hépatiques.

D'un point de vue anesthésique cette phase soulève deux enjeux majeurs :

- Une instabilité hémodynamique résultant d'une chute significative de la précharge, liée à l'interruption du retour veineux en provenance des territoires splanchnique et cave inférieure, conséquence directe du clamage du pédicule hépatique et de la VCI. Cette situation provoque une congestion des anses intestinales, exacerbant l'hypertension portale. Cette élévation de pression complique l'assèchement du lit d'hépatectomie, pourtant essentiel à l'implantation du greffon. La mise en place d'une anastomose porto-cave (APC) temporaire peut atténuer ces effets en assurant un drainage continu du territoire splanchnique. Elle contribue ainsi à réduire le saignement peropératoire, à améliorer la stabilité hémodynamique durant la phase d'anhépatie, et à diminuer l'incidence du syndrome de reperfusion.
- Un retentissement métabolique associant des troubles hydroélectrolytiques (acidose métabolique, hypocalcémie) à des anomalies de la coagulation, en lien avec l'absence de fonction hépatique.

Une fois les anastomoses cave et porte réalisées, les clamps sont levés, initiant la revascularisation du greffon. Cette phase peut s'accompagner d'un syndrome de reperfusion, caractérisé par une chute de la pression artérielle moyenne (PAM) d'au moins 30 % par rapport à la valeur de référence, et ce, pendant au moins une minute dans les cinq minutes suivant la reperfusion.

Ce syndrome reflète l'impact hémodynamique du relargage, par le foie reperfusé, de substances toxiques accumulées durant sa conservation, ainsi que la production de radicaux libres au moment de la reperfusion. Par ailleurs, une hyperkaliémie peut survenir, pouvant entraîner des troubles du rythme cardiaque.

3. La phase de reconstruction artérielle et biliaire.

Au cours de cette étape, le greffon, désormais revascularisé par la veine porte et drainé dans la VCI, n'est plus en état d'ischémie, et le receveur sort de la phase d'anhépatie. Cette période est marquée par la réalisation minutieuse des anastomoses de l'artère hépatique et des voies biliaires, où surviennent la majorité des complications chirurgicales de la TH.

Deux types d'anastomoses sont principalement utilisés en pratique :

L'anastomose cholédo-cholédocienne termino-terminale (ACC) correspond à une suture directe entre les extrémités des voies biliaires du donneur et du receveur. Elle constitue la technique de référence dès lors que les conditions anatomiques sont favorables, c'est-à-dire lorsque les extrémités cholédociennes sont saines, de calibre suffisant, bien vascularisées et suffisamment longues pour permettre une connexion sans tension. En cas d'incongruence des voies biliaires entre donneur et receveur, la mise en place d'un drain de Kher, ou drain en « T », est alors indiquée, comme illustré dans la figure 2.

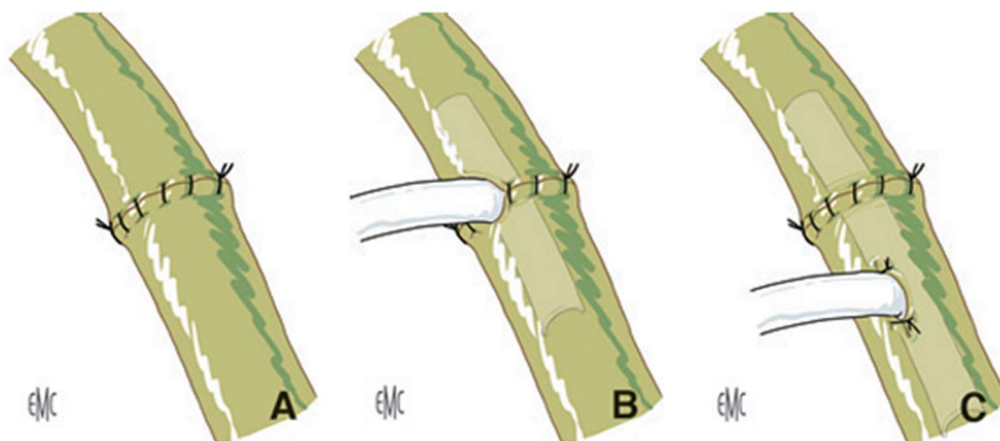


Figure 2 : Anastomose cholédo-cholédocienne termino-terminale.⁴

A : sans drain de Kher, B : Drain de Kher sortant par l'anastomose, C : Drain de Kher sortant par le segment distal du cholédoque.

Lorsque ces conditions ne sont pas réunies, une anastomose bilio-digestive de type hépatico-jéjunostomie (HJ) est réalisée. Elle consiste à relier le canal hépatique à une anse jéjunale montée en Y selon la technique de Roux⁴. Un drain trans-anastomotique peut également être mis en place, conformément à la figure 3.

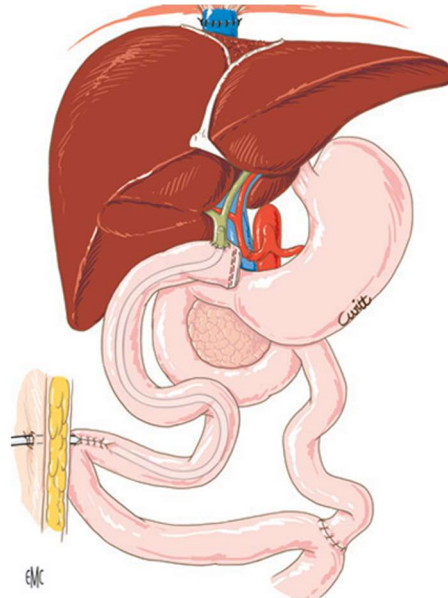


Figure 3 : Anastomose bilio-digestive avec drain trans-anastomotique.⁴

B. Indications à la transplantation hépatique

1. La cirrhose

La cirrhose constitue l'une des principales indications de la TH. Elle correspond au stade terminal de la fibrose hépatique, résultant de la plupart des maladies chroniques du foie.

Cette fibrose avancée accompagne toutes les hépatopathies chroniques caractérisées par une agression hépatobiliaire et/ou une inflammation persistante. En France, les principales étiologies de la cirrhose sont l'intoxication éthylique chronique, les hépatites virales B et C, les stéatopathies non alcooliques (NASH) ainsi que l'hémochromatose. Parmi les causes plus rares, on compte les hépatopathies auto-immunes, les affections hépatiques d'origine métabolique ou médicamenteuse.

En France, en 2023, la cirrhose éthylique représente environ 26 % des indications de TH chez les patients inscrits sur liste d'attente, soit une hausse de 13,6 % en un an. En revanche, la NASH isolée reste une indication plus marginale, ne constituant que 2,8 % des inscriptions. Par ailleurs, on observe une nette diminution des patients en attente pour une cirrhose virale C, passant de 182 inscrits en 2013 à seulement 11 en 2023.³

La cirrhose se définit par un remaniement architectural diffus du parenchyme hépatique, caractérisé par la présence de fibrose et de nodules dits de régénération. L'agression chronique du foie conduit à la destruction des hépatocytes et à l'accumulation de composants de la matrice extracellulaire. La

fibrose correspond à une réponse cicatricielle excessive à cette agression, altérant profondément l'architecture hépatique tant sur le plan anatomique que fonctionnel.

La progression de la fibrose hépatique est un processus chronique et évolutif se traduisant habituellement par une cirrhose au bout de 15 à 20 ans.

Ses conséquences physiopathologiques sont multiples et expliquent l'apparition de complications marquant un tournant évolutif majeur dans le parcours du patient⁵ :

- L'hypertension portale (HTP) se définit par une élévation de la pression dans le système porte, évaluée indirectement par un gradient de pression porto-cave ou hépatique (GPH) supérieur à 5 mmHg. Elle résulte principalement d'une augmentation des résistances intrahépatiques, due aux altérations architecturales du foie, ainsi que de phénomènes vasoactifs induisant une vasoconstriction locale. En réponse, une vasodilatation artérielle splanchnique et systémique survient, en partie médiée par une production excessive d'oxyde nitrique, ce qui entraîne une diminution des résistances vasculaires périphériques et une hypovolémie relative.
- Cette situation conduit à une diminution de la perfusion rénale, responsable d'une insuffisance rénale fonctionnelle caractéristique du syndrome hépatorénal (SHR).
- L'élévation du GPH favorise la formation de veines collatérales porto-systémiques dans certains territoires vasculaires, à l'origine des varices œsogastriques, qui exposent à un risque de rupture hémorragique, et d'une circulation collatérale abdominale impliquant un fort risque hémorragique pour toute chirurgie dans cette zone.
- L'ascite, souvent révélatrice de la cirrhose, résulte d'une combinaison d'altérations de la microcirculation splanchnique, caractérisée par une augmentation de la perméabilité vasculaire, et d'une rétention hydrosodée accrue. Cette dernière s'explique notamment par la sécrétion de facteurs anti-natriurétiques en réponse à l'hypoperfusion rénale, ainsi que par une diminution progressive de la capacité rénale à excréter le sodium et l'eau libre.
- L'insuffisance hépatocellulaire se manifeste par une altération des fonctions hépatiques essentielles, incluant la synthèse (facteurs de coagulation, albumine) , les transformations métaboliques (glucides, lipides, hormones, médicaments) et l'excrétion biliaire.
- L'encéphalopathie hépatique regroupe l'ensemble des manifestations neuropsychiques liées à l'insuffisance hépatocellulaire et/ou à la présence de shunts veineux porto-systémiques. Son spectre clinique est large, allant d'une altération légère des fonctions cognitives jusqu'au coma. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette complication sont complexes et partiellement élucidés, impliquant notamment une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, l'action de substances neurotoxiques telles que l'ammoniaque, ainsi que des perturbations de la neurotransmission.
- La cirrhose constitue un état précancéreux associé à un risque élevé d'évolution vers un carcinome hépatocellulaire (CHC). L'inflammation chronique, la régénération cellulaire répétée et l'instabilité génomique favorisent l'accumulation de mutations oncogéniques ainsi que la formation de nodules dysplasiques, précurseurs potentiels du CHC. Par ailleurs, certaines étiologies, telles que l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), peuvent induire un CHC indépendamment de la présence de cirrhose.

La cirrhose évolue classiquement d'un stade compensé vers un stade décompensé, caractérisé par l'apparition brutale de complications majeures telles que l'ascite, l'hémorragie digestive par rupture

de varices, l'encéphalopathie hépatique ou l'ictère. Ces épisodes de décompensation aiguë reflètent une aggravation de la dysfonction hépatique et de l'hypertension portale, et s'accompagnent d'une diminution progressive de la survie.⁶

La survenue de ces complications constitue une étape cruciale dans l'évolution de la maladie soulignant la nécessité d'une évaluation pronostique rigoureuse. L'enjeu clinique majeur est d'identifier le moment optimal pour proposer une transplantation hépatique, afin de maximiser le bénéfice pour le patient. Celle-ci doit être envisagée chez tout patient dont l'espérance de vie est estimée à moins d'un an sans greffe, ou en cas d'altération significative de la qualité de vie. La dynamique évolutive de la maladie constitue un facteur déterminant dans la prise de décision : en cas de dégradation rapide sans perspective de réversibilité après traitement étiologique, une orientation urgente vers un centre de transplantation s'impose.

Dans certains cas, les décompensations aiguës peuvent évoluer vers un syndrome de défaillance hépatique aiguë sur chronique, ou ACLF (*Acute-on-Chronic Liver Failure*), associant une insuffisance hépatique à une ou plusieurs défaillances d'organes extra-hépatiques, tel que défini par Moreau et al. dans l'étude multicentrique européenne CANONIC publiée en 2013⁶. Cette étude visait à identifier les patients présentant le risque le plus élevé de mortalité à court terme, afin d'optimiser leur prise en charge. Elle a démontré que l'ACLF est associé à une mortalité particulièrement élevée, avec une surmortalité dépassant 15 % à 28 jours⁶.

Pour ces patients, la transplantation hépatique représente parfois la seule option thérapeutique capable d'améliorer significativement le pronostic. Réalisée chez des receveurs soigneusement sélectionnés, elle permet d'atteindre des taux de survie encourageants, plusieurs séries récentes rapportant une survie à un an supérieure à 80 %⁷. Ainsi, l'ACLF s'impose progressivement comme une nouvelle indication à la TH^{7,8}.

2. Les indications oncologiques

La transplantation hépatique constitue aujourd'hui une option thérapeutique de plus en plus privilégiée dans la prise en charge des tumeurs malignes du foie. Elle représente désormais la première indication de greffe en France, avec 29,8 % des transplantations réalisées en 2023, dont 27,9 % dans le cadre spécifique d'un **carcinome hépatocellulaire (CHC)**.³

Le CHC est le cancer primitif du foie le plus fréquent. En 2022, il se classait parmi les six cancers les plus répandus dans le monde et constituait la troisième cause de décès par cancer⁹. Dans plus de 85 % des cas, le CHC survient sur un foie cirrhotique, ce qui confère à la transplantation hépatique un double intérêt. Elle permet à la fois une exérèse complète de la tumeur, garantissant un traitement carcinologique radical, et une prise en charge de la cirrhose sous-jacente, considérée comme un facteur majeur de récurrence¹⁰.

Historiquement, l'indication de TH dans le cadre du CHC reposait sur les critères de Milan, définis en 1996 par Mazzaferro et al.¹⁰ Ceux-ci limitaient l'accès à la greffe à une tumeur unique de moins de 5 cm, ou à 2 à 3 nodules de moins de 3 cm chacun, en l'absence de contre-indication à la transplantation¹¹. Bien qu'associés à d'excellents résultats en termes de survie et de contrôle tumoral, ces critères ont été progressivement remis en question pour leur caractère jugé trop restrictif. Ces

dernières années, de nouveaux modèles de sélection ont été proposés, visant à élargir les indications de greffe sans en altérer le pronostic. Toutefois, leur validation à large échelle reste encore en cours¹⁰.

D'autres indications carcinologiques de transplantation hépatique existent, bien qu'elles demeurent plus marginales. Ainsi, dans le cadre de cholangiocarcinomes péri-hilaires non résécables de moins de 3 cm, la transplantation, précédée d'une chimioradiothérapie néoadjuvante intensive, constitue désormais le traitement de référence. Elle offre d'excellents taux de survie à long terme, estimés à 80 % à 1 an, 51 % à 5 ans et 46 % à 10 ans¹⁰.

Par ailleurs, la transplantation hépatique a été explorée dans le traitement des métastases hépatiques non résécables de cancer colorectal. L'essai SECA I, mené par l'Université d'Oslo, a rapporté des taux de survie encourageants, atteignant 95 % à 1 an et 60 % à 5 ans¹⁰. Néanmoins, les données actuellement disponibles restent limitées, et ces indications nécessitent encore d'être validées dans des études de plus grande envergure.

3. L'insuffisance hépatique aiguë

L'insuffisance hépatique aiguë (IHA), ou Acute Liver Failure (ALF), représentait 4,7 % des indications de transplantation hépatique en France en 2023³.

Elle se caractérise par l'apparition brutale d'une insuffisance hépatocellulaire sévère, traduite par des troubles de la coagulation (International Normalized Ratio $\geq 1,5$) et une encéphalopathie hépatique, survenant chez un patient sans antécédent d'hépatopathie chronique. Elle reflète une nécrose hépatique massive et rapide. Sur le plan clinique, l'ALF est dite fulminante lorsque l'ictère précède l'encéphalopathie de moins de deux semaines, et subaiguë si ce délai s'étend entre deux semaines et trois mois^{12,13}.

L'ALF correspond davantage à un syndrome qu'à une pathologie unique, tant la diversité de ses étiologies implique des pronostics et des évolutions très variables. Parmi les causes les plus fréquentes figurent les hépatites virales, les hépatites auto-immunes, la toxicité médicamenteuse, notamment celle liée au paracétamol, les intoxications aux champignons, ainsi qu'un nombre significatif de cas d'origine indéterminée^{12,13}.

L'évolution naturelle de l'ALF suit généralement deux phases : une détérioration rapide de la fonction hépatique sur quelques jours à quelques semaines, suivie d'une récupération lente et souvent incomplète. Toutefois, une part non négligeable des patients ne parvient pas à restaurer une fonction hépatique suffisante, évoluant vers une défaillance multiviscérale. Dans ce contexte, la transplantation hépatique en urgence demeure bien souvent la seule alternative thérapeutique susceptible d'en modifier l'issue.

L'enjeu principal réside donc dans l'identification des patients qui ne survivront pas sans greffe. Les scores pronostiques ont pour objectif d'aider le clinicien dans la décision d'inscription sur liste de transplantation, en conciliant une sensibilité suffisante pour détecter les patients à risque vital élevé et une spécificité permettant de limiter les indications excessives de greffe.

Parmi les outils pronostiques, les critères du King's College (KCC), élaborés dans les années 1980, demeurent les plus anciens et restent encore aujourd'hui largement utilisés¹². Leur interprétation dépend de l'étiologie de l'insuffisance hépatique aiguë. En cas d'intoxication au paracétamol, ces critères reposent sur la présence d'une acidose métabolique sévère ou sur l'association d'une encéphalopathie avancée à une insuffisance rénale et à des troubles de la coagulation. Pour les autres causes, la décision de transplantation repose sur la présence d'une coagulopathie sévère isolée ou sur l'accumulation de facteurs pronostiques péjoratifs, tels qu'un âge extrême, un délai prolongé entre l'apparition de l'ictère et celle de l'encéphalopathie, une étiologie médicamenteuse ou virale atypique, une hyperbilirubinémie marquée ou une hausse significative de l'INR.

En pratique, le recours à la transplantation hépatique concerne environ la moitié des patients présentant une IHA non liée au paracétamol, tandis qu'il est plus rarement nécessaire dans les formes paracétamol-induites, avec un taux de recours compris entre 15 et 25%¹².

Au cours des dernières décennies, le pronostic des patients atteints d'IHA s'est nettement amélioré, notamment grâce à l'élargissement de l'accès à la transplantation hépatique en urgence et aux progrès constants de la prise en charge en soins intensifs. Alors qu'en 1973, la survie à un an ne dépassait pas 16 %, elle atteint désormais près de 80 %¹². Ce taux demeure, cependant, légèrement inférieur à celui observé chez les patients transplantés pour des pathologies hépatiques chroniques.

4. Autres indications

Certaines indications de transplantation hépatique restent plus rares.

C'est notamment le cas des **cholestases chroniques** sans cirrhose constituée, telles que la cholangite sclérosante primitive (CSP) et la cholangite biliaire primitive (CBP), qui ne représentent chacune qu'environ 1 % des greffes hépatiques chez l'adulte³. Dans le cadre de la CBP, la greffe peut être envisagée avant l'apparition d'une cirrhose, notamment en présence de complications réfractaires telles que des angiocholites itératives, un prurit invalidant ou un ictère persistant malgré un traitement endoscopique bien conduit.

Certaines **maladies métaboliques** sans cirrhose peuvent également justifier une TH, bien qu'elles ne s'accompagnent pas toujours d'une atteinte hépatique structurale avancée. Dans ce contexte, la greffe peut avoir une visée curative ou permettre de prévenir l'apparition de complications systémiques. La maladie de Wilson et le déficit en α 1-antitrypsine en sont des exemples typiques, représentant chacune 1 à 2 % des indications de TH en population pédiatrique³.

La TH peut également être indiquée dans certaines pathologies vasculaires du foie, telles que le **syndrome de Budd-Chiari**, défini par une thrombose des veines sus-hépatiques. Lorsque les traitements médicaux et endovasculaires échouent, elle constitue alors une alternative thérapeutique de dernier recours.

Enfin, dans le cadre d'une polykystose rénale autosomique dominante, la **maladie polykystique hépatique** peut également motiver une indication de transplantation. L'atteinte hépatique, marquée par une hépatomégalie massive liée à la multiplication des kystes, peut être responsable de symptômes invalidants ou de complications telles qu'une infection ou une hémorragie intra-kystique.

La TH peut être réalisée seule ou en association avec une transplantation rénale dans les formes sévères touchant les deux organes.

C. Enjeux dans la gestion du patient greffé

1. Accès à la transplantation :

Bien que la transplantation hépatique soit une procédure vitale pour de nombreux patients, la pénurie d'organes disponibles constitue un obstacle majeur à une prise en charge optimale. En effet, le nombre de patients inscrits sur liste d'attente dépasse largement celui des greffons attribués chaque année, créant un déséquilibre persistant entre l'offre et la demande.

Cette pénurie se traduit par des délais d'attente souvent prolongés, variables selon la région géographique, le groupe sanguin ou encore la gravité de la pathologie hépatique. En France, en 2023, 195 patients sont décédés en attente de greffe et 123 ont été retirés de la liste en raison d'une aggravation de leur état, soit 10,2 % des patients inscrits au 1er janvier 2023 n'ayant pas pu bénéficier d'une transplantation faute de greffons³.

Face à cette pénurie et aux inégalités d'accès, il apparaît indispensable d'ajuster au mieux les critères de sélection et d'attribution des greffons afin d'optimiser leur usage, de réduire la mortalité liée à l'attente et d'assurer une répartition équitable tout en maximisant la survie post-transplantation.

L'accès à la TH est déterminé par le **Score National Foie**, qui définit la position des patients sur la liste d'attente supervisée par l'Agence de la Biomédecine (ABM), organisme encadrant l'activité nationale de prélèvement et de transplantation.

Ce score s'appuie notamment sur le **score MELD** (*Model for End-Stage Liver Disease*)¹⁴, outil de référence pour évaluer la gravité de la cirrhose, ainsi que pour déterminer l'éligibilité et la priorité d'accès à la greffe. Le MELD est un score composite fondé sur des variables biologiques objectives : la créatinine sérique, la bilirubine totale et l'International Normalized Ratio (INR). Il s'est imposé comme un excellent prédicteur de la mortalité à court terme chez les patients cirrhotiques. Il a ainsi été démontré que les patients présentant un score MELD inférieur ou égal à 14 courent un risque de mortalité post-transplantation supérieur à celui lié à leur maladie hépatique à un an¹⁵. Par conséquent, seuls les patients avec un MELD ≥ 15 sont éligibles à la TH dans le cadre du système standard.

Cependant, le score MELD ne prend pas en compte certaines complications sévères de la maladie hépatique, susceptibles de compromettre le pronostic vital, telles que les hémorragies digestives, l'ascite ou l'hydrothorax réfractaire, le syndrome hépato-pulmonaire ou les angiocholites récidivantes. Ces situations, dites « exceptions au MELD », peuvent survenir malgré un score inférieur à 15. Dans ces cas, l'indication de transplantation repose sur l'absence d'alternatives thérapeutiques efficaces, et l'accès à la greffe est conditionné par l'attribution de points supplémentaires, après validation par deux experts mandatés par l'ABM. Le recours à ce dispositif expert est en hausse, avec 474 patients inscrits sur liste d'attente en 2023 dans cette catégorie³.

Au-delà du MELD et de ses exceptions, le Score National Foie intègre également d'autres critères cliniques, notamment les pathologies carcinologiques, offrant ainsi une approche multidimensionnelle.

Face à l'insuffisance persistante de greffons disponibles, plusieurs stratégies ont été développées afin d'élargir le pool de donneurs.

L'utilisation de greffons dits marginaux, issus de donneurs présentant des caractéristiques suboptimales telles qu'un âge avancé, une stéatose hépatique, une sérologie VHB ou VHC positive, ou une hospitalisation prolongée en réanimation, constitue une alternative de plus en plus exploitée. Par ailleurs, l'activité de greffe à partir de donneurs décédés après arrêt circulatoire contrôlé (Maastricht III) est également en hausse, avec +13,7 % en France entre 2022 et 2023³. La greffe à partir de donneur vivant représente également une option précieuse, bien qu'encore peu fréquente : 16 transplantations ont été réalisées en France en 2023³. Cette procédure repose sur le prélèvement partiel du foie, le plus souvent du lobe gauche, chez un proche compatible, et concerne principalement les indications pédiatriques.

2. Morbi-mortalité et suivi post-transplantation

L'objectif fondamental de la TH est d'assurer la meilleure survie possible, tant pour le patient que pour le greffon. Quelle que soit son indication, la courbe de survie post-transplantation présente un infléchissement initial, lié à la mortalité précoce post-opératoire. Passé les trois à six premiers mois, elle tend à se stabiliser².

Les progrès réalisés au cours des dernières décennies ont permis d'améliorer significativement les résultats. En Europe, les taux de survie atteignent aujourd'hui 83 % à un an, 71 % à cinq ans, 61 % à dix ans et 41 % à vingt ans¹.

En France, les données recueillies entre 2011 et 2022 mettent en évidence plusieurs facteurs influençant le devenir post-transplantation³.

La pathologie hépatique à l'origine de la greffe joue un rôle déterminant : l'insuffisance hépatique aiguë est associée à une mortalité précoce accrue, avec une survie à un an de 79,7 %, tandis que les indications carcinologiques exposent davantage au risque de décès tardif³. La survie à cinq ans dans ce contexte est estimée à 72 %, en partie du fait de l'âge plus avancé des receveurs et du risque de récurrence tumorale³.

L'âge du receveur impacte également la survie, qui s'établit à 68,4 % à cinq ans chez les patients de plus de 65 ans, soit un taux inférieur à celui observé chez les receveurs plus jeunes³.

De manière similaire, l'âge du donneur constitue un facteur pronostique : la survie à cinq ans diminue de 77,9 % pour les greffons issus de donneurs âgés de 18 à 60 ans à 71,4 % pour ceux prélevés chez des donneurs de plus de 70 ans³.

Le type de donneur et la nature du greffon influencent également le devenir post-greffe. Les transplantations réalisées à partir de donneurs décédés après arrêt circulatoire contrôlé (DDAC) offrent de très bons résultats à court terme, notamment grâce à une sélection rigoureuse des receveurs, généralement âgés de moins de 65 ans et présentant un score MELD modéré. Néanmoins, au-delà de deux ans, la courbe de survie montre un infléchissement significatif, souvent lié à un taux élevé de

récidive tumorale, soulevant la question de l'adéquation des critères de sélection pour ce type de greffon³.

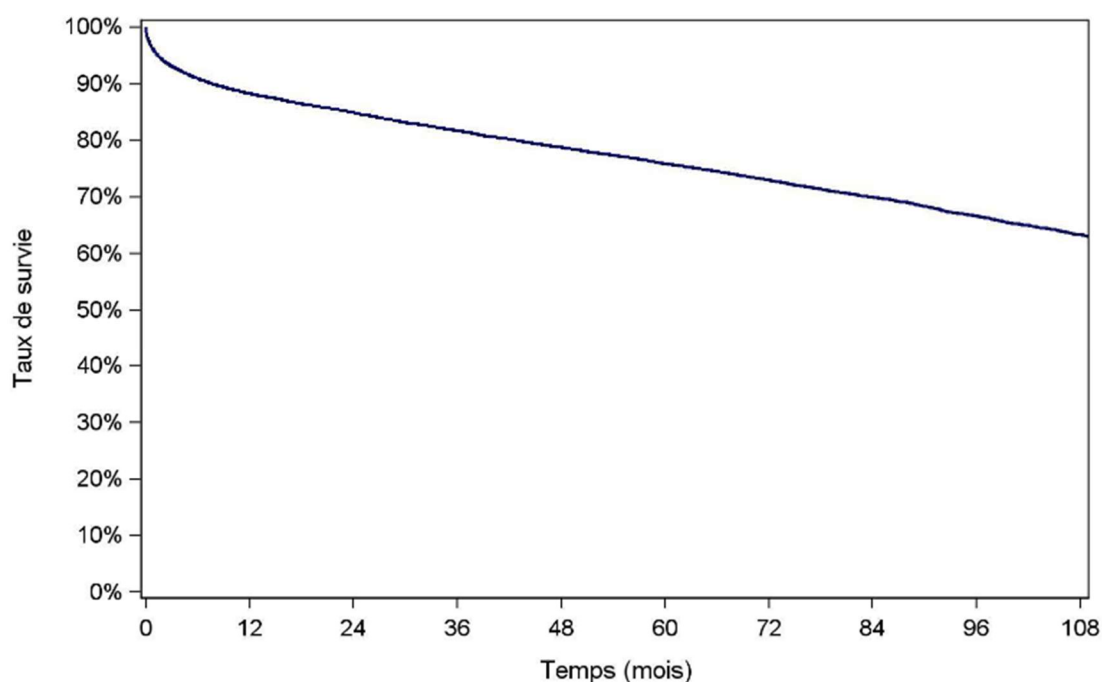


Figure 4 : Survie des patients transplantés hépatiques en France sur la période de 2011 à 2022. ³

L'amélioration de la survie post-greffe ne peut se concevoir sans un suivi rigoureux et une prise en charge adaptée des complications susceptibles de survenir après la transplantation. Parmi celles-ci figurent le rejet du greffon, les complications chirurgicales, les infections opportunistes, les atteintes cardio-vasculaires ou rénales induites par les traitements immunosuppresseurs, ainsi que le risque de récurrence de la maladie initiale. Au sein de ce large spectre de complications, les atteintes biliaires occupent une place particulière par leur fréquence, leur impact sur le pronostic et la complexité de leur prise en charge, justifiant une attention spécifique.

II. Complications biliaires après transplantation hépatique

A. Généralités : Définitions et épidémiologie

Les complications biliaires (CB) figurent parmi les événements indésirables les plus fréquents après une transplantation hépatique, avec une incidence globale variant généralement entre 5 % et 30 % selon les études observationnelles récentes.¹⁶⁻²² Ce taux était toutefois beaucoup plus élevé dans les premières publications des années 1970, atteignant jusqu'à 50 % avant les progrès réalisés en chirurgie.¹⁸

Ces complications concernent l'ensemble des atteintes des voies biliaires, qu'elles soient intra- ou extra-hépatiques, parmi lesquelles les sténoses et les fistules biliaires sont les plus courantes. D'autres manifestations plus rares peuvent également survenir, telles que la formation de calculs biliaires, les troubles fonctionnels du sphincter d'Oddi, ainsi que la récurrence de maladies biliaires primitives, notamment la CSP et la CBP.^{16,19,23}

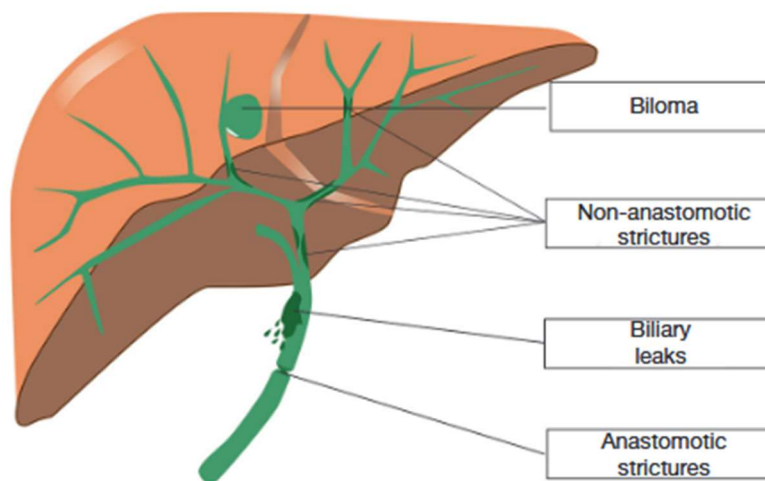


Figure 5 : Illustration des types de complications biliaires en transplantation hépatique²³.

Ainsi, parmi les complications les plus fréquentes, on distingue deux entités principales :

1. Les sténoses biliaires

Elles correspondent à un rétrécissement pathologique des voies biliaires du greffon, entraînant une obstruction partielle ou totale du flux biliaire. On distingue deux formes principales selon leur localisation.

- Les **sténoses anastomotiques (SA)** se localisent au niveau de la suture biliaire entre le canal cholédoque du donneur et celui du receveur. Elles sont généralement uniques, courtes et bien délimitées. Ces sténoses peuvent apparaître à tout moment après la transplantation, mais la majorité est diagnostiquée dans les 12 mois suivant la greffe. Leur incidence cumulée est estimée à 6,6 % à un an et atteint 12,3 % à 10 ans¹⁶. Elles représentent jusqu'à 80 % des sténoses biliaires observées après transplantation.^{16,18}

- Les **sténoses non anastomotiques** (SNA), moins fréquentes, représentent environ 10 à 30 % des sténoses biliaires après transplantation.²⁴ Elles se caractérisent généralement par des lésions multiples, étendues, localisées le plus souvent au niveau des voies biliaires intra-hépatiques ou du canal biliaire du donneur.²⁰ Ces sténoses apparaissent en moyenne entre 3 et 6 mois post-greffe.²⁰

En raison de leur impact pronostique défavorable, les SNA sont considérées comme une complication plus sévère que les sténoses anastomotiques, avec un risque de perte du greffon pouvant atteindre 46%.¹⁶

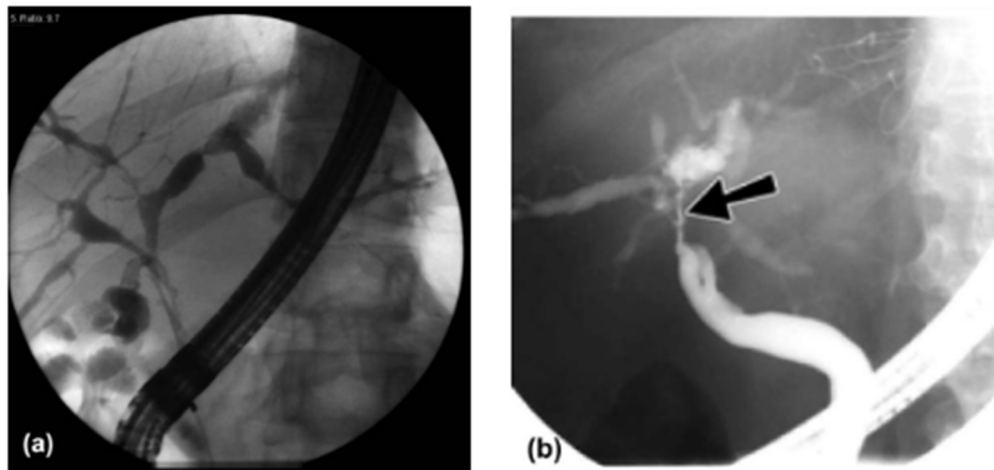


Figure 6 : Comparaison radiologique des sténoses biliaires post-transplantation : sténose non-anastomotique (a) vs sténose anastomotique (b).²⁰

Image par cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique

Les SA présentent des **manifestations cliniques** hétérogènes, allant de simples anomalies biologiques à des tableaux cliniques plus sévères. Elles peuvent se traduire par une cholestase isolée, caractérisée par une élévation des phosphatases alcalines, de la gamma-glutamyl transférase et de la bilirubine, ou par des signes cliniques d'obstruction biliaire tels qu'un ictère, un prurit ou encore des douleurs de l'hypochondre droit. Dans certains cas, le diagnostic est posé à l'occasion d'un épisode septique révélateur d'une angiocholite, complication infectieuse de l'obstruction biliaire.²³

Le diagnostic repose essentiellement sur l'imagerie. **L'échographie abdominale**, examen de première intention en raison de sa disponibilité et de son faible coût, permet d'évaluer l'arbre biliaire ainsi que la vascularisation hépatique. Elle présente une excellente valeur prédictive négative, pouvant atteindre 95 % dans certaines études, mais sa valeur prédictive positive reste faible (environ 26 %)^{23,25}. Sa sensibilité diminue nettement en l'absence de dilatation des voies biliaires, avec des taux variant alors entre 38 % et 68 %.²⁶

En cas de suspicion clinique persistante malgré une échographie non concluante, la **cholangio-pancréatographie par résonance magnétique (CPRM)** constitue l'examen non invasif de référence.^{19,21,25,27-30} Réalisée sans injection de produit de contraste, elle permet une visualisation précise des voies biliaires intra- et extra-hépatiques. Sa performance diagnostique est élevée, avec une sensibilité estimée à 98 % et une spécificité à 94 %^{27,30}. Elle permet également d'orienter la prise en charge en cas de procédure endoscopique envisagée.

La cholangiographie invasive reste cependant toujours le gold standard.²⁵ Le choix de la voie d'accès dépend de la nature de l'anastomose biliaire.

La **cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE)** est privilégiée en cas d'anastomose bilio-biliaire. Elle consiste à introduire un endoscope jusqu'au duodénum pour atteindre l'ampoule de Vater, permettant l'injection d'un produit de contraste dans les voies biliaires sous contrôle fluoroscopique afin de visualiser l'arbre biliaire et pancréatique.

La **cholangiographie transhépatique percutanée (CTP)** est quant à elle utilisée en première intention chez les patients porteurs d'une anastomose bilio-digestive de type Roux-en-Y. Cette technique repose sur une ponction percutanée des voies biliaires à travers le foie à l'aide d'une aiguille fine, suivie de l'injection d'un produit de contraste afin d'opacifier l'arbre biliaire.

Ces deux examens présentent l'avantage d'être à la fois diagnostiques et thérapeutiques, permettant d'identifier la sténose et, dans le même temps, de réaliser une dilatation ou une mise en place de prothèse si nécessaire. Toutefois, ils exposent à un risque non négligeable de complications graves, rapportées dans 1 à 10 % des cas²³, telles que des hémorragies, des perforations digestives, des épisodes septiques, des pancréatites aiguës, voire exceptionnellement des décès.

Par ailleurs, une cholangiographie peut également être réalisée directement via un **drain de Kher**, lorsque celui-ci est en place.

2. Les fistules biliaires

Les **fistules biliaires (FB)** surviennent dans 5 à 10 % des cas après une transplantation hépatique à partir de donneurs décédés. Elles se définissent par un écoulement de bile en dehors des voies biliaires, le plus souvent au niveau de l'anastomose biliaire. Toutefois, des localisations non anastomotiques peuvent également être observées, notamment au niveau du reliquat du canal cystique ou au site d'insertion du drain de Kher.¹⁸

Ces fuites biliaires apparaissent généralement dans les jours ou semaines suivant la transplantation.¹⁶ On distingue classiquement les fistules précoces, qui surviennent avant la quatrième semaine post-opératoire, des fistules tardives, observées au-delà de quatre semaines après la greffe.^{16,19}

La **présentation clinique** des fistules biliaires est variable et dépend du volume de la fuite. Elle peut se limiter à une cholestase isolée, se manifester par un écoulement bilieux à travers un drain péritonéal, ou évoluer vers un tableau de péritonite biliaire.^{16,25} Certains patients peuvent rester asymptomatiques, notamment en raison de l'immunosuppression induite par la corticothérapie post-transplantation, ce qui contribue à retarder le diagnostic.¹⁹

L'**échographie abdominale** avec doppler est généralement l'examen de première intention en présence d'un tableau clinique évocateur. Elle permet d'évaluer la perméabilité de l'anastomose de l'artère hépatique et de rechercher une éventuelle dilatation des voies biliaires. Cependant, elle ne permet pas de visualiser directement une fistule biliaire. Le **scanner abdomino-pelvien** peut alors être utile pour

identifier indirectement une fuite de bile ou en évaluer les complications, telles qu'un abcès ou une péritonite.¹⁶

La **CPRM** constitue une méthode non invasive de plus en plus utilisée pour la détection des fistules biliaires, grâce à sa bonne sensibilité. Toutefois, les fuites de petit calibre peuvent échapper à cette imagerie, ce qui justifie, en cas de suspicion persistante, le recours à une cholangiographie invasive, réalisée soit par voie endoscopique, soit par voie transhépatique percutanée.¹⁶

B. Conséquences cliniques

1. Stratégie de prise en charge

La survenue de complications biliaires après TH impose une prise en charge adaptée, essentielle pour en limiter la morbidité et la mortalité. Lorsque cela est possible, les techniques endoscopiques constituent l'approche privilégiée en raison de leur faible invasivité et de leur efficacité démontrée.

La **CPRE** représente le traitement de première intention, avec un taux de succès avoisinant 80 % dans les centres expérimentés.^{16,20,31-35} En cas d'échec ou de difficulté d'accès, la **CTP** constitue une alternative thérapeutique efficace.

Dans le cadre des SA, la CPRE permet la dilatation au ballonnet, le plus souvent associée à la mise en place d'une prothèse biliaire. Le protocole habituel repose sur des séances répétées, espacées d'environ trois mois, sur une période totale de 12 à 24 mois. L'association dilatation-stent s'est révélée supérieure à la dilatation seule (88 % vs 37 % de succès)³¹, avec des taux de résolution pouvant atteindre 97 % lorsque le traitement est prolongé³¹. Toutefois, un taux de récurrence compris entre 20 et 35 % est rapporté³¹.

Les SNA, souvent diffuses et intrahépatiques, représentent un défi technique important. Leur prise en charge repose sur l'utilisation de ballonnets de petit calibre et de prothèses biliaires spécifiques, notamment les stents fenestrés. Le taux de succès est généralement inférieur à celui des SA, estimé entre 50 et 75 %³¹. Malgré des traitements endoscopiques répétés, jusqu'à 50 % des patients peuvent évoluer vers une **retransplantation hépatique** ou un décès lié à ces complications.²⁰

En ce qui concerne les FB, la stratégie thérapeutique vise à dériver le flux biliaire, le plus souvent par la mise en place endoscopique d'une prothèse biliaire, associée ou non à une sphinctérotomie. Cette approche permet de traiter efficacement la majorité des fuites précoces, avec un taux de succès pouvant atteindre 88%²⁰. En cas de contre-indication ou d'échec de la CPRE, un **drainage percutané** peut être envisagé. La fermeture des fistules survient habituellement dans un délai de 2 à 5 semaines, bien que certaines puissent nécessiter un traitement prolongé²⁰. Une **reprise chirurgicale** reste parfois nécessaire, notamment en cas de fuite très précoce, persistante, d'abcès ou de péritonite.

2. Impact sur la morbi-mortalité

Les complications biliaires après TH affectent significativement la survie du greffon et augmentent la morbidité, voire la mortalité des patients.

Une étude de cohorte rétrospective menée par Tingle et al. au Royaume-Uni, portant sur 8 304 transplantations, a mis en évidence les conséquences cliniques et pronostiques de ces complications. Les patients ayant présenté une CB ont connu une durée d'hospitalisation initiale prolongée de 50 %

(23 jours contre 15 jours) ainsi qu'un risque de réadmission à un an augmenté de 75 % (56 % contre 32 %)¹⁷.

Sur le plan pronostique, la survenue de CB est associée à une baisse significative de la survie du greffon, estimée à 75,1 % à 5 ans contre 84,5 % chez les patients sans complication. Toutes les catégories de complications biliaires constituent des facteurs de risque indépendants de perte du greffon, qu'il s'agisse de fuites isolées, de sténoses isolées ou de leur association¹⁷.

Par ailleurs, la survie globale des patients est également compromise, avec un taux à 5 ans de 76,9 % en cas de CB, comparé à 83,3 % en l'absence de celle-ci^{16,17}.

C. Mécanismes physiopathologiques et facteurs de risque établis

L'ensemble des facteurs de risque établis de CB est présenté dans le tableau 1. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces complications diffèrent selon leur type et le délai de survenue après la TH.

Les SA précoces sont principalement liées à des facteurs techniques peropératoires, tandis que les SA tardives résultent davantage de phénomènes ischémiques ou de processus fibreux cicatriciels affectant le canal biliaire.^{16,19}

Les SNA précoces sont généralement causées par des mécanismes ischémiques, alors que les formes tardives impliquent également des phénomènes immunitaires.²³

De même, les FB précoces résultent le plus souvent d'une ischémie locale ou d'une complication chirurgicale, tandis que les FB tardives sont essentiellement associées au retrait du drain de Kher.²³

1. Facteurs ischémiques

Les facteurs ischémiques jouent un rôle central dans la genèse des CB. Les cholangiocytes, cellules épithéliales des canaux biliaires intra- et extra-hépatiques, présentent une sensibilité à l'ischémie plus marquée que les hépatocytes.²³ Cette vulnérabilité est renforcée par la modification de leur vascularisation après la greffe : la section des collatérales artérielles extra-hépatiques lors du prélèvement du greffon entraîne la perte du réseau péri-biliaire physiologique, faisant de l'artère hépatique la seule source de vascularisation des voies biliaires. Ce système de suppléance unique expose les cholangiocytes à un risque accru de lésions ischémiques.²³

L'ischémie entraîne une souffrance cellulaire pouvant évoluer vers une mort cellulaire par apoptose, compromettant ainsi l'intégrité de la barrière épithéliale biliaire. Cette altération favorise l'apparition de fistules et déclenche une réponse inflammatoire locale, susceptible d'évoluer vers une fibrose progressive et la formation de sténoses biliaires.

En cas d'ischémie aiguë, notamment lors d'une **thrombose de l'artère hépatique** (TAH) provoquant une interruption brutale du flux artériel, une nécrose rapide du greffon peut survenir. Cette situation constitue une urgence, nécessitant une revascularisation immédiate ou, le plus souvent, une retransplantation.^{16,20,23} La TAH est l'une des complications les plus sévères après TH, impliquée dans environ 50 % des cas de SNA.²³

En dehors des tableaux aigus, l'ischémie peut s'installer de manière plus insidieuse, conduisant à une **cholangite ischémique** diffuse. Cette forme, liée à une ischémie prolongée ou répétée, se manifeste par des SNA multiples, souvent accompagnées de fistules. Elle reflète une altération progressive de l'arbre biliaire, secondaire à une souffrance chronique cholangiocytes.²⁰

La cholangite ischémique peut être favorisée par une **sténose de l'artère hépatique** (SAH), correspondant à un rétrécissement progressif de son calibre. Si des traitements existent comme l'angioplastie, leur efficacité reste variable car une prise en charge précoce ne permet pas toujours d'éviter l'apparition de CB ou l'évolution vers une TAH. Certains patients évoluent favorablement sans intervention, tandis que d'autres présentent des complications malgré un traitement rapide.³⁶

Un autre mécanisme impliqué dans la cholangite ischémique est le **syndrome d'ischémie-reperfusion**, lié à l'interruption du flux sanguin lors du prélèvement du greffon et à sa restauration brutale lors du déclampage.^{23,37} Ce phénomène combine une altération de la microcirculation, un stress oxydatif mitochondrial intense et une réponse immunitaire amplifiée. L'hypoxie entraîne une dysfonction cellulaire, aggravée par la libération massive de radicaux libres à la reperfusion, déclenchant une inflammation par activation des cellules immunitaires.³⁷

Ainsi, l'instabilité hémodynamique peropératoire, en particulier lorsqu'elle se manifeste par un syndrome de reperfusion (défini par une chute de la PAM > 30 % au moment du déclampage) ou nécessite des doses élevées de vasopresseurs, représente un facteur déterminant dans la survenue des CB après TH³⁸.

Par ailleurs, la **durée d'ischémie du greffon**, qu'elle soit froide ou chaude, constitue également un facteur de risque reconnu de cholangite ischémique.^{23,39,40} **L'ischémie froide** correspond à la période de conservation du greffon en hypothermie, qu'elle soit statique ou via une machine de perfusion. Le risque de cholangite ischémique serait multiplié par 2,7 lorsque le temps d'ischémie froide dépasse 9 heures.²³ **L'ischémie chaude** désigne la période durant laquelle le foie n'est plus perfusé mais n'est pas conservé dans la glace, notamment lors des phases de prélèvement et d'implantation du greffon. Au-delà de 60 minutes, le risque de complications biliaires est multiplié par 15.⁴¹

Les greffons issus de **donneurs décédés après arrêt circulatoire** (DDAC), exposés à des durées totales d'ischémie plus longues, présentent un taux global de CB plus élevé, de 29 %, contre 17% pour ceux provenant de **donneurs en mort encéphalique** (EME).²³ Plus particulièrement, l'incidence des SNA atteint 30 à 50 % chez les receveurs de greffons DDAC, alors qu'elle se situe entre 4 et 15 % chez les receveurs de greffons EME.²³

Un axe majeur d'amélioration concerne les techniques de **perfusion ex vivo du greffon**. Traditionnellement, le foie est préservé par conservation statique froide (CSF), qui consiste à rincer l'organe avec une solution de conservation avant de le maintenir en hypothermie sur glace jusqu'à la transplantation. Pour limiter les effets délétères liés au phénomène d'ischémie-reperfusion, plusieurs approches innovantes ont été mises au point.

La Normothermic Machine Perfusion © (NMP) consiste à maintenir le greffon à une température de 37 °C, en le perfusant avec un sang oxygéné et enrichi en nutriments, recréant ainsi un environnement proche des conditions physiologiques.⁴² À l'inverse, la Hypothermic Oxygenated Perfusion © (HOPE)

utilise une perfusion à basse température (4–12 °C) avec une solution oxygénée, favorisant l'élimination progressive des métabolites accumulés pendant la période d'ischémie.⁴³

Ces techniques restent en cours d'évaluation, mais une revue systématique Cochrane publiée en 2023 par Tingle et al., qui analyse sept essais cliniques randomisés comparant différentes méthodes de perfusion à la CSF, conclut qu'en dépit de l'absence de preuve formelle d'un bénéfice sur la survie des patients, la technique HOPE © réduit significativement les complications biliaires ischémiques chez les receveurs de greffons issus de DDAC.⁴⁴

2. Facteurs liés à la technique chirurgicale

La reconstruction biliaire constitue un facteur technique clé dans le risque de complications après TH.

Parmi les paramètres déterminants, l'origine du greffon, et notamment le recours à la transplantation à partir de **donneurs vivants** (*Living Donor Liver Transplantation*, LDLT), occupe une place centrale. Développée en réponse à la pénurie de greffons cadavériques, la LDLT implique des contraintes techniques et anatomiques spécifiques, responsables d'une incidence plus élevée des CB, estimée entre 28 et 32 %, contre 5 à 15 % pour les greffons issus de donneurs décédés^{16,23,26,45,46}. Le risque relatif de survenue de ces complications est ainsi doublé⁴⁵.

Plusieurs facteurs contribuent à cette augmentation :

- **Le calibre réduit des canaux biliaires**, souvent inférieur à 4 mm, représente un seuil critique au-delà duquel le risque de complications anastomotiques augmente de manière significative.⁴⁶
- La présence de **multiples orifices biliaires**, retrouvée dans 29 à 40 % des cas, complique la reconstruction et se traduit par un taux de complications de 24 % en cas de double orifice, contre 10 % pour une anastomose unique.⁴⁶
- La **préservation de la vascularisation péri-biliaire** demeure un défi technique majeur, nécessitant une dissection hilaire précise afin de préserver le plexus artériel péri-canalair.^{26,46}
- Enfin, les **particularités opératoires** propres à LDLT, telles que la profondeur du champ opératoire et l'orientation perpendiculaire de l'anastomose, complexifient la réalisation des sutures biliaires.⁴⁶

Il est important de noter que les **greffons du secteur postérieur droit** sont particulièrement à risque, avec un taux de complications atteignant 45 %⁴⁶.

En complément des caractéristiques propres au greffon, la technique choisie pour la **reconstruction biliaire**, qu'il s'agisse d'une anastomose cholédo-cholédocienne termino-terminale (ACC) ou d'une l'hépatico-jéjunostomie (HJ), constitue un facteur déterminant dans la survenue des complications après TH.

L'ACC présente plusieurs avantages notables : elle respecte l'anatomie physiologique, conserve le sphincter d'Oddi, facilite un éventuel abord endoscopique ultérieur en cas de complication, évite l'ouverture du tube digestif, et permet une réduction du temps opératoire. Elle est ainsi privilégiée dans la majorité des transplantations, représentant 85 à 90 % des cas.

À l'inverse, l'HJ, bien qu'indispensable dans certaines situations complexes (pathologies biliaires avec atteinte du cholédoque, anomalies anatomiques, discordance majeure de calibre, greffons à canaux

multiples ou grêles, re-transplantations), limite l'accès endoscopique et pourrait être associée à une incidence plus élevée de complications biliaires.^{16,19,23,45-48}

Néanmoins, les données disponibles restent contrastées, et le choix optimal de la technique d'anastomose demeure débattu, en l'absence d'essais prospectifs comparatifs de grande ampleur. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été démontrée entre l'ACC et l'HJ en termes de survie globale ou de fonction du greffon.^{16,19,23,45-48}

De manière plus spécifique, dans le contexte de la cholangite sclérosante primitive, longtemps considérée comme une indication systématique à l'HJ, les pratiques tendent à évoluer. Une étude comparative menée auprès de 98 patients transplantés pour cette pathologie a mis en évidence une supériorité de l'ACC, avec une réduction significative de l'incidence de cholangite précoce (9 % vs 25 %, $p = 0,04$) ainsi que des sténoses non-anastomotiques à 10 ans (7 % vs 30 %, $p = 0,01$)^{49,50}.

Ces données appuient les recommandations actuelles, qui préconisent une individualisation du choix de l'anastomose biliaire, basée sur l'évaluation peropératoire des paramètres anatomiques (calibre, tension, vascularisation, qualité tissulaire) ainsi que sur l'expertise du centre. Les progrès techniques en chirurgie permettent désormais une utilisation plus large et sécurisée de l'ACC, tout en conservant l'HJ comme solution incontournable dans les cas complexes.

Au-delà du type d'anastomose, la **technique de suture** et le choix du matériel sont des facteurs clés influençant la survenue des complications biliaires. En particulier, l'utilisation de **fils non résorbables** a été identifiée comme un facteur de risque indépendant de sténose anastomotique, avec un odds ratio estimé à 2,45, justifiant une préférence croissante pour les sutures résorbables.^{16,47,48,50}

L'utilisation du drain en T, ou **drain de Kher**, dans la reconstruction biliaire a longtemps été controversée en raison de résultats contradictoires quant à son efficacité et sa sécurité. Initialement, ce dispositif était largement employé pour prévenir les sténoses anastomotiques, surveiller le débit biliaire et faciliter la réalisation d'une cholangiographie post-opératoire. Cependant, ces avantages théoriques ont été nuancés par l'apparition de complications spécifiques, telles que des fuites biliaires lors du retrait, des cholangites ascendantes, ainsi que des sténoses induites par le drain lui-même.^{16,20,41,45}

L'évolution des données au fil du temps a conduit à un changement des pratiques. Une méta-analyse réalisée par Zhao et al. a montré une protection contre les SA avant 2010 (OR 0,62), tandis que les études postérieures à cette date ont mis en évidence une augmentation significative des complications infectieuses, notamment des cholangites (OR 7,21).⁵¹ Cette inversion du rapport bénéfice/risque a entraîné une réduction drastique de l'utilisation systématique du drain en T.

Aujourd'hui, les recommandations privilégient une approche sélective, fondée sur des critères anatomiques peropératoires, tels qu'un diamètre du canal biliaire inférieur à 7 mm ou une discordance marquée de calibre entre le greffon et le receveur. Le nombre nécessaire pour traiter (number needed to treat, NNT) afin de prévenir une sténose anastomotique est estimé à 8 dans la population générale, mais atteint 30 chez les patients à faible risque, ce qui renforce la nécessité de réserver l'utilisation du drain en T aux situations présentant un risque technique élevé⁵¹⁻⁵⁴.

Par ailleurs, la qualité de l'hémostase peropératoire joue un rôle crucial dans la prévention des complications biliaires après TH. Le **saignement postopératoire** est un facteur de risque indépendant, vraisemblablement lié à l'ischémie secondaire induite par les hématomes compressifs ou les reprises chirurgicales répétées. En effet, la nécessité d'une réintervention pour hémostase est significativement plus élevée chez les patients présentant une complication biliaire (27,3 % versus 7,9 %) ⁵⁵.

Pour finir, plusieurs caractéristiques propres au greffon, telles qu'une **stéatose macrovésiculaire supérieure à 25 %** ^{18,56} ou un **âge avancé du donneur** ¹⁷, sont associées à une incidence accrue de complications biliaires.

Ces facteurs sont intégrés au Donor Risk Index (DRI), un score composite développé pour évaluer la qualité du greffon hépatique et prédire le risque de perte du greffon après transplantation. Le DRI prend en compte différents paramètres, notamment l'âge du donneur, la cause du décès, la provenance du greffon (DDAC ou EME) ainsi que la durée d'ischémie froide. Un DRI égal à 1 correspond à un greffon standard, tandis qu'un score supérieur à 1 indique un risque accru de dysfonction ou d'échec du greffon.

3. Facteurs inflammatoires et immunologiques

Au-delà des causes techniques, les mécanismes inflammatoires et immunitaires jouent un rôle majeur dans la survenue des complications biliaires après TH.

Le **rejet**, qu'il soit aigu ou chronique, constitue un facteur bien reconnu. Le rejet **aigu**, via l'activation des lymphocytes T, induit une inflammation portale intense et une cytotoxicité dirigée contre l'épithélium biliaire, compromettant la cicatrisation anastomotique. Le rejet **chronique**, quant à lui, se traduit par une fibrose progressive, une atteinte des artéioles et une perte des canaux biliaires, altérant ainsi la microcirculation péri-biliaire. Ces perturbations favorisent une stase biliaire chronique, terrain propice à la formation de sténoses et à la survenue d'infections récidivantes. ⁵⁷

L'incompatibilité ABO constitue un facteur immunologique établi dans la genèse des complications biliaires après TH. ^{16,23,58,59} Elle entraîne une fixation des anticorps du receveur sur les antigènes A ou B exprimés par l'épithélium biliaire et l'endothélium des capillaires péri-biliaires du greffon. Cette interaction déclenche une cascade immunitaire marquée par l'activation du complément et une réponse inflammatoire locale. Il en résulte des microthromboses vasculaires responsables d'ischémie biliaire, à l'origine d'une fibrose secondaire et de sténoses biliaires. ⁵⁹ Malgré l'introduction de protocoles de désensibilisation (rituximab, échanges plasmatiques), la transplantation ABO-incompatible demeure associée à une incidence élevée de complications biliaires. Une méta-analyse récente a confirmé ce sur-risque (OR 1,49 ; p = 0,004). ⁵⁸ Ces lésions sont fréquemment responsables de cholangites récidivantes, d'abcès hépatiques ou de sepsis, nécessitant une prise en charge prolongée par antibiothérapie ⁵⁹.

Les transplantations réalisées pour des **pathologies biliaires ou auto-immunes** constituent également des situations à risque accru de CB. En particulier, la CSP, la CBP et l'hépatite auto-immune (HAI) s'accompagnent d'un terrain inflammatoire chronique, d'une atteinte préexistante de l'arbre biliaire et d'une activation immunitaire persistante. ^{16,23} Ces facteurs peuvent compromettre la cicatrisation anastomotique, favoriser les phénomènes de rejet immunologique et rendre la surveillance post-opératoire plus complexe.

Les **infections virales**, notamment à **cytomégalo**virus (CMV), favorisées par l'immunosuppression post-transplantation, constituent un facteur émergent dans la survenue des complications biliaires après TH. Le CMV exerce un tropisme marqué pour l'épithélium biliaire, où sa réplication engendre des lésions cytopathiques directes, une inflammation locale et une fibrose péri-biliaire. Ces altérations structurelles compromettent la cicatrisation anastomotique et favorisent la formation de sténoses. Ce tropisme biliaire spécifique a été mis en évidence par une étude rapportant une concentration significativement plus élevée d'ADN viral dans la bile que dans le plasma chez les patients présentant des CB.⁶⁰

Plusieurs études cliniques ont mis en évidence une association entre infection à CMV, qu'il s'agisse d'une primo-infection ou d'une réactivation, et le développement de sténoses biliaires. Cependant, certaines analyses multivariées relativisent cette relation en soulignant l'impact prépondérant d'autres facteurs, notamment la sévérité clinique du receveur⁶¹⁻⁶³.

Au-delà du CMV, d'autres **herpesviridae** tels que HHV-6, HHV-7 et **Epstein-Barr virus** sont fréquemment détectés dans la bile des patients transplantés, avec un rôle pathogène suspecté dans les SNA et le rejet aigu.⁶⁴

Par ailleurs, certaines SNA pourraient résulter d'une **altération de la composition du liquide biliaire** après transplantation. Un déficit de sécrétion de bicarbonates compromet la protection de la muqueuse biliaire face à l'acidité, rendant la bile plus agressive. Cette modification, liée à un dysfonctionnement de l'épithélium du greffon, favorise une inflammation chronique qui conduit progressivement à la fibrose des voies biliaires et à l'apparition de sténoses multiples.^{16,23,65}

Facteurs liés au receveur	Facteurs liés au donneur et au greffon
Receveur âgé Antécédent de CSP, CBP ou HAI Récurrence ou primo-Infection à CMV	Donneur vivant Donneur à cœur arrêté Donneur âgé Ischémie chaude et froide prolongée Transplantation ABO incompatible Stéatose macrovésiculaire de plus de 25%
Facteurs per-opératoires	Facteurs post-opératoires
Drain de Kher Anastomose bilio-digestive Disparité de calibre des voies biliaires (donneur/receveur) Fils de sutures non résorbables Dissection excessive du pédicule hépatique Syndrome de reperfusion	Rejet aigu, chronique Thrombose, sténose artère hépatique

Tableau 1 : Facteurs de risque établis de complications biliaires après transplantations hépatiques

III. L'antibioprophylaxie dans la transplantation hépatique

1. Principe général et spécificités en transplantation hépatique

L'antibioprophylaxie chirurgicale se définit comme l'administration, avant une intervention, d'un ou plusieurs antibiotiques à un patient non infecté, dans le but de maintenir, pendant toute la durée de l'acte opératoire, des concentrations sériques et tissulaires efficaces contre les micro-organismes susceptibles de contaminer le site opératoire. Elle concerne principalement les interventions classées « propres » ou « propres-contaminées » selon la classification d'Altemeier (classes I et II)⁶⁶.

L'objectif principal de l'antibioprophylaxie est la prévention des infections du site opératoire (ISO), définies comme toute infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention. Elle vise également à réduire le risque de complications infectieuses systémiques secondaires, telles que la péritonite, la bactériémie ou la pneumopathie.⁶⁶

Les ISO représentent un enjeu majeur de santé publique : elles constituent la deuxième cause d'infections associées aux soins, entraînent un allongement significatif de la durée d'hospitalisation, augmentent le recours aux reprises chirurgicales et alourdissent considérablement les coûts de prise en charge.⁶⁶

Le choix de l'antibiotique repose sur l'identification des bactéries le plus souvent impliquées dans les infections du site opératoire, afin de cibler efficacement la flore potentiellement contaminante, tout en tenant compte de l'écologie locale et du risque de sélection de souches résistantes. Dans le contexte particulier de la TH, plusieurs facteurs supplémentaires doivent être pris en considération. Les patients transplantés constituent en effet une population à haut risque infectieux, avec un taux d'ISO estimé entre 10 à 37 %⁶⁶⁻⁶⁸. Ces infections, souvent sévères, sont associées à une prolongation significative de la durée d'hospitalisation^{68,69}, à un risque accru de perte du greffon^{66-68,70} ainsi qu'à une mortalité plus élevée^{66,67,70}.

Cette vulnérabilité résulte de plusieurs mécanismes :

- La TH expose à une flore bactérienne diversifiée (cutanée, digestive et biliaire), élargissant ainsi le spectre des pathogènes potentiels.
- La durée prolongée de l'intervention, sa complexité technique et le risque hémorragique élevé conduisent fréquemment à des transfusions massives, susceptibles de perturber grandement les concentrations de l'antibiotique administré et d'en diminuer l'efficacité.
- Les épisodes d'instabilité hémodynamique et les phénomènes d'ischémie-reperfusion favorisent la translocation bactérienne depuis le tube digestif.
- L'immunosuppression instaurée en post-opératoire, indispensable à la prévention du rejet, affaiblit les défenses de l'hôte, augmentant la fréquence et la sévérité des infections.
- Enfin, les patients cirrhotiques, souvent greffés en contexte d'insuffisance hépatique terminale, présentent une susceptibilité propre liée à une dysbiose, à une immunodépression associée à la cirrhose elle-même⁷⁰, ainsi qu'à des expositions répétées aux antibiotiques qui altèrent profondément le microbiome et favorisent l'émergence de souches multi-résistantes

⁷¹.

Parmi les complications infectieuses précoces après TH, les infections intra-abdominales (IAI) occupent une place prépondérante, représentant jusqu'à 50 % des infections bactériennes précoces, dont 41 % concernent le tractus biliaire⁶⁷.

Elles regroupent les abcès, les péritonites et les cholangites, et présentent fréquemment un caractère polymicrobien. Les agents pathogènes les plus souvent impliqués sont les entérocoques (43,1 %), suivis des staphylocoques, des entérobactéries, de *Pseudomonas spp.* et des bactéries anaérobies⁶⁷. Les principaux facteurs de risque décrits d'infection post-opératoire sont la thrombose ou la sténose de l'artère hépatique, la réalisation d'une anastomose par HJ, la re-transplantation, les transfusions peropératoires massives ainsi que la survenue de complications biliaires⁷².

Ces éléments mettent en évidence la nécessité d'une antibioprophylaxie adaptée, tenant compte à la fois du profil pharmacocinétique spécifique à la TH et du spectre microbiologique attendu. La molécule, ou l'association de molécules, choisie doit couvrir les pathogènes les plus fréquemment rencontrés dans ce contexte tout en intégrant l'épidémiologie locale des résistances. L'enjeu est de conserver une efficacité préventive optimale tout en limitant la pression de sélection et les altérations du microbiote.

2. État actuel des recommandations et lacunes

L'antibioprophylaxie en TH demeure un domaine caractérisé par un manque critique de données probantes. La revue systématique Cochrane publiée en 2015, spécifiquement consacrée à cette thématique, n'a identifié qu'un seul essai randomisé répondant aux critères d'inclusion⁷³. Cette étude, menée en Iran auprès de 180 patients, comparait l'association céftriaxone-métronidazole à celle d'ampicilline-sulbactam-ceftizoxime⁷⁴. Toutefois, sa qualité méthodologique est très discutable : exclusion post-randomisation de 17 patients, absence de publication des données chiffrées, absence de réponse des auteurs aux demandes complémentaires et risque élevé de biais. La qualité globale de la preuve a donc été jugée faible par les auteurs de la revue⁷³.

Une seconde revue Cochrane, publiée en 2020 et élargie à la prophylaxie antimicrobienne dans l'ensemble des transplantations d'organes solides, n'a identifié qu'une seule étude supplémentaire applicable à la TH⁷⁵. Il s'agissait d'un essai pilote randomisé comparant une antibioprophylaxie périopératoire prolongée de 72 heures à une administration limitée à une dose unique peropératoire, dans l'objectif de déterminer la durée optimale du traitement. Les résultats n'ont mis en évidence aucun bénéfice lié à l'extension de la prophylaxie à 72 heures en termes de réduction du taux d'ISO⁷⁶.

Par ailleurs, une étude prospective non randomisée publiée en 2008 portant sur 167 TH, a comparé deux protocoles prophylactiques utilisant soit la céfazoline, soit l'amoxicilline-acide clavulanique. Aucune différence significative n'a été observée sur l'incidence des infections postopératoires⁶⁹.

En l'absence de données robustes, les pratiques d'antibioprophylaxie en TH restent largement hétérogènes entre les centres. Une enquête européenne réalisée en 2009 auprès des membres de l'European Liver and Intestine Transplant Association a mis en évidence cette variabilité, avec 25 % des centres recourant à des antibiotiques à spectre étroit (β -lactamines de première génération, cotrimoxazole), tandis que 73 % privilégiaient des molécules à spectre élargi⁷⁷.

En France, ce manque de consensus a perduré jusqu'en 2024, date à laquelle la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) et la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) ont publié des recommandations spécifiques. Celles-ci préconisent l'utilisation de la cefoxitine en prophylaxie peropératoire, à la dose de 2 g avant l'induction anesthésique, suivie d'une administration de 1 g toutes les deux heures jusqu'à la fin de l'intervention⁶⁶. Ce choix repose néanmoins sur un niveau de preuve faible, fondé principalement sur un avis d'experts. Les recommandations excluent les patients présentant une infection active des voies biliaires au moment de la transplantation et insistent sur l'importance d'adapter la prophylaxie en fonction de l'écologie locale, des facteurs de risque liés aux bactéries multirésistantes (BMR) ainsi que des antécédents d'infections fongiques⁶⁶. Par ailleurs, une adaptation ciblée chez les patients colonisés par des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu semble associée à une diminution du taux d'infections postopératoires⁷⁸⁻⁸⁰.

Malgré la publication récente de recommandations, ce domaine demeure encore largement insuffisamment exploré. La rareté de la littérature, l'absence d'essais randomisés de qualité et l'hétérogénéité persistante des pratiques soulignent la nécessité urgente de mener des études rigoureuses, multicentriques et bien conçues. Seule la constitution d'une base de données solide permettra d'élaborer des recommandations fiables, fondées sur des preuves scientifiques, et de standardiser la prophylaxie antibiotique en transplantation hépatique.

3. Rationnel microbiologique

L'implication du microbiote intestinal dans la survenue de complications anastomotiques en chirurgie abdominale, notamment des fistules, est désormais bien documentée. Si l'hypothèse d'un rôle causal de certaines bactéries dans la désunion anastomotique avait été suggérée dès les années 1950⁸¹, elle a depuis été confirmée par de nombreuses études expérimentales, notamment chez l'animal^{82,83}.

Plus récemment, des recherches ont mis en lumière des mécanismes physiopathologiques précis, faisant intervenir des bactéries collagénolytiques capables de dégrader la matrice extracellulaire et d'affaiblir les sutures digestives^{82,83}. Parmi ces pathogènes, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, et plus particulièrement *Enterococcus faecalis*, ont été identifiés comme fortement associés à la survenue de fuites anastomotiques⁸².

Dans des modèles murins, *E. faecalis* a été retrouvé à des concentrations jusqu'à 500 fois plus élevées au niveau des sites de fistule anastomotique que dans les autres segments digestifs, suggérant un tropisme ou une sélection locale favorisant sa pathogénicité⁸².

Cette bactérie possède en effet la capacité de produire des collagénases par l'expression des gènes *gelE* et *sprE*, responsables de la dégradation du collagène de type I, constituant majeur de la matrice extracellulaire. Par ailleurs, *E. faecalis* peut activer la métalloprotéase matricielle MMP-9, impliquée dans la dégradation du collagène de type IV⁸³. Ce double mécanisme de dégradation tissulaire compromet l'intégrité de la suture et favorise l'apparition de fistules.

La pertinence de ces données expérimentales a été confirmée chez l'humain : la pathogénicité d'*E. faecalis* a été impliquée dans la genèse de fistules anastomotiques coliques, validant ainsi son rôle délétère au-delà des modèles animaux.⁸⁴

L'implication du microbiote dans la survenue des fistules anastomotiques a également été suggérée pour expliquer la diminution significative des fistules pancréatiques observée après duodéno pancréatectomie céphalique, lorsque l'antibioprophylaxie reposait sur la pipéracilline-tazobactam plutôt que sur la céfoxitine⁸⁵. Cette donnée récente a conduit à une évolution des recommandations, qui préconisent désormais l'utilisation de la pipéracilline-tazobactam en prophylaxie peropératoire lors de duodéno pancréatectomie céphalique ou totale chez les patients ayant bénéficié d'un drainage biliaire préalable⁶⁶.

L'ensemble de ces éléments suggère l'implication de certaines espèces bactériennes dans la survenue de complications anastomotiques, et place *Enterococcus faecalis* au centre des préoccupations actuelles en matière de prévention. Cette observation justifie de lui accorder une attention particulière.

Dans ce contexte, une meilleure caractérisation du genre *Enterococcus* apparaît indispensable. Les entérocoques sont des cocci à Gram positif appartenant au microbiote intestinal commensal de l'être humain. Leur résistance naturelle aux sels biliaires en fait des germes particulièrement adaptés à l'environnement du tractus biliaire⁸⁶.

Parmi plus de 50 espèces décrites, seules une douzaine sont isolées en pratique clinique, les plus fréquemment rencontrées étant *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*, qui représentent ensemble près de 80 % des souches d'origine humaine⁸⁶. Ces bactéries opportunistes sont fréquemment impliquées dans les infections nosocomiales, en raison de leur capacité à former des biofilms et à persister durablement dans les environnements hospitaliers.

Les entérocoques présentent une résistance intrinsèque à plusieurs classes d'antibiotiques, notamment aux céphalosporines et aux lincosamides, ainsi qu'une résistance acquise fréquente aux fluoroquinolones, au métronidazole et à certains aminosides tels que l'amikacine. Ils demeurent cependant, dans la majorité des cas, sensibles aux glycopeptides, à la daptomycine, au linézolide, et à la gentamicine lorsqu'elle est utilisée en association synergique⁸⁶.

E. faecalis et *E. faecium* se distinguent par des profils de résistance contrastés. *E. faecalis* reste le plus souvent sensible à l'amoxicilline, à la pipéracilline-tazobactam et à l'imipénem, tandis que *E. faecium* présente une multirésistance marquée, incluant une résistance fréquente à ces mêmes antibiotiques (observée dans plus de 80 % des cas pour la pipéracilline-tazobactam), ainsi qu'à l'ensemble des carbapénèmes⁸⁷.

Par ailleurs, l'essor des souches multirésistantes, en particulier des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), constitue un enjeu majeur de santé publique, en raison de la réduction drastique des options thérapeutiques qu'il engendre⁸⁷.

Au regard de ce profil de résistance, il apparaît clairement que la céfoxitine, actuellement recommandée en prophylaxie peropératoire lors de la TH, ne couvre pas les entérocoques, en raison de l'absence d'activité des céphalosporines sur ces bactéries. Par ailleurs, la pertinence d'une couverture peropératoire spécifiquement dirigée contre les entérocoques n'a, à ce jour, jamais été évaluée.

4. Hypothèse de recherche

Les complications biliaires, telles que les sténoses ou les fistules, représentent l'un des principaux déterminants de morbi-mortalité après transplantation hépatique, compromettant la survie du greffon.

Si plusieurs facteurs de risque sont déjà identifiés, le rôle potentiel du microbiote intestinal, et plus particulièrement des entérocoques tels qu'*Enterococcus faecalis*, dans la genèse des complications biliaires demeure peu exploré en transplantation hépatique. Des travaux expérimentaux et certaines données cliniques suggèrent pourtant un effet délétère de ces bactéries sur la cicatrisation des sutures digestives.

Par ailleurs, malgré la fréquence et la gravité des infections postopératoires dans cette population à haut risque, la littérature sur l'antibioprophylaxie peropératoire en transplantation hépatique demeure limitée. Les pratiques restent hétérogènes et les recommandations s'appuient sur un faible niveau de preuve.

C'est dans ce contexte d'incertitude scientifique que s'inscrit notre travail. Nous souhaitons explorer l'hypothèse selon laquelle une antibioprophylaxie peropératoire ciblant les entérocoques pourrait contribuer à réduire l'incidence des complications biliaires après transplantation hépatique. Afin de tester cette hypothèse, nous avons réalisé une étude sur l'impact des traitements antibiotiques administrés en per- et post-opératoire de TH sur la survenue de ces complications au CHU de Tours.

MATERIEL ET METHODE

A. Généralités :

Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Trousseau, à Tours. Elle portait sur l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique entre janvier 2011 et novembre 2024.

Les patients inclus dans l'étude répondaient aux critères suivants :

- Avoir bénéficié d'une transplantation hépatique dans notre centre, quelle qu'en soit l'indication.

Afin d'étudier les facteurs de risques de survenue de complication biliaire, deux groupes ont été déterminés dans notre cohorte. Le premier était le groupe des patients « cas » qui avait pour critère déterminant d'avoir présenté au moins une complication biliaire au cours du suivi post-greffe.

Ces dernières étaient définies comme suit :

- Les sténoses biliaires (anastomotiques ou non), diagnostiquées par imagerie. Le diagnostic était majoritairement établi par cholangiographie par résonance magnétique, et plus rarement par échographie abdominale ou scanner abdomino-pelvien.
- Les fistules biliaires, identifiées soit par des constatation peropératoires lorsqu'elles donnaient lieu à une reprise chirurgicale, soit sur un scanner abdomino-pelvien.

Le groupe témoin de patients transplantés indemnes de CB a été constitué a posteriori. Les témoins ont été appariés aux cas selon un ratio de 1:1, en prenant en compte les variables suivantes :

- L'âge du receveur au moment de la greffe (tolérance de ± 2 ans),
- L'année de la transplantation (tolérance de ± 4 ans),
- Certains facteurs de risque établis de CB, notamment :
 - une étiologie biliaire de la cirrhose^{16,23},
 - la survenue peropératoire d'un syndrome de reperfusion³⁸,
 - ainsi que certaines caractéristiques du donneur, telles que son âge¹⁷ (tolérance de ± 2 ans) et son IMC (tolérance de $\pm 2,5$ kg/m²).

Cet appariement visait à limiter les biais liés à des facteurs reconnus dans la littérature comme influençant l'incidence des complications biliaires après transplantation hépatique afin d'identifier d'autres facteurs de risque dont l'effet aurait pu être masqué par les facteurs déjà connus.

Les patients cas pour lesquels aucun appariement satisfaisant n'était possible en raison de caractéristiques extrêmes ont été exclus de l'étude.

B. Recueil des données

Le recueil des données a été effectué de manière rétrospective à partir du dossier patient informatisé partagé, ainsi que du dossier d'anesthésie papier pour les informations concernant l'antibioprophylaxie et les paramètres peropératoires. Les données relatives au donneur ont été extraites du dossier informatisé de l'Agence de la biomédecine.

Les variables recueillies comprenaient :

- les caractéristiques démographiques du patient (sexe, âge, poids, taille, indice de masse corporelle) ainsi que les principales comorbidités : diabète, hypertension artérielle, syndrome d'apnées du sommeil, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance rénale chronique et cardiopathie.
- les éléments liés à la maladie hépatique, notamment la présence d'une cirrhose, son étiologie, l'indication à la transplantation, et les scores de sévérité (Child, MELD, et CLIF-SOFA pour les patients transplantés en contexte d'ACLF). Les complications associées étaient également consignées : ascite, encéphalopathie, syndrome hépatorénal, antécédents d'hémorragie digestive, thrombose portale, complication biliaire préexistante ou mise en place d'une prothèse biliaire.
- l'historique infectieux du receveur, comprenant les infections documentées dans les trois mois précédant la transplantation (localisation, familles bactériennes, présence de bactéries multirésistantes), ainsi que les traitements antibiotiques reçus et leur classe.
- les données peropératoires chirurgicales, incluant la durée de la transplantation, le temps d'ischémie froide, la réalisation ou non d'une anastomose porto-cave, le type d'anastomose biliaire (bilio-biliaire ou bilio-digestive), et la mise en place éventuelle d'un drain de Kehr.
- les paramètres peropératoires anesthésiques, tels que l'importance du saignement, les besoins transfusionnels (type et volume de produits sanguins labiles), le remplissage vasculaire par solutés cristalloïdes ou colloïdes, le recours à la noradrénaline et la survenue d'un syndrome de reperfusion. Toute culture biliaire positive lorsqu'un prélèvement per-opératoire était effectué a également été recueillie.
- l'antibioprophylaxie administrée, à savoir le ou les antibiotiques utilisés, leur spectre d'activité, et en particulier la couverture potentielle vis-à-vis des espèces d'*Enterococcus*, notamment *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*.
- les caractéristiques du donneur, comprenant les données anthropométriques (sexe, âge, poids, taille, IMC), le contexte du prélèvement multi-organes (procédure Maastricht III ou donneur en mort encéphalique), la présence d'une infection ou d'une antibiothérapie au moment du prélèvement, la positivité de la culture du liquide de conservation, ainsi que le calcul du Donor Risk Index (DRI).
- le statut sérologique CMV du donneur et du receveur, l'existence éventuelle d'un mismatch, ainsi que la survenue d'une primo-infection ou d'une réactivation post-transplantation.

- les complications post-opératoires infectieuses, incluant la survenue d'un sepsis, d'un choc septique ou d'une ou plusieurs infections documentées (localisation et famille bactérienne), ainsi que les modalités d'antibiothérapie post-opératoire (classe antibiotique, couverture des entérocoques, délai d'instauration).
- les complications hémorragiques et thromboemboliques post-opératoires, notamment la thrombose ou la sténose de l'artère hépatique, les épisodes de rejet aigu ou chronique, et la nécessité d'une réintervention chirurgicale.
- enfin, la durée du séjour en réanimation et à l'hôpital, ainsi que la survie du patient et du greffon à 28 jours, 6 mois, 1 an et 5 ans ont été enregistrées.

Pour les patients ayant présenté une complication biliaire, des données supplémentaires étaient recueillies, comprenant le type de complication (sténose biliaire anastomotique, sténose non anastomotique ou fistule biliaire), le mode de diagnostic, le délai de survenue ainsi que la stratégie de prise en charge mise en œuvre.

En s'appuyant sur les données disponibles dans la littérature et les profils de résistance bactérienne les plus courants, nous avons retenu le profil de sensibilité des différentes espèces d'entérocoques tel que présenté ci-après pour déterminer si une antibiothérapie ou antibioprophylaxie couvrait les entérocoques.

Antibiotique/Famille Antibiotique	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>
Amoxicilline	R	S
Piperacilline-tazobactam	R	S
Céphalosporine	R	R
Imipénem - cilastatine	R	S
Méropénem	R	R
Ertapénem	R	R
Glycopeptide	S	S
Linézolide	S	S
Daptomycine	S	S
Clindamycine	R	R
Gentamicine	S	S
Amikacine	R	R
Fluoroquinolone	R	R
Métronidazole	R	R

Légende : S = sensible ; R = résistant.

Tableau 2 : Profil de sensibilité des entérocoques aux antibiotiques retenus pour l'étude.

C. Objectifs de l'étude et hypothèse de travail

Notre hypothèse principale était qu'une antibioprophylaxie ciblant efficacement les entérocoques, en particulier *Enterococcus faecalis*, exercerait un effet protecteur contre les complications biliaires survenant après transplantation hépatique. L'objectif principal de cette étude était donc de déterminer les facteurs de risque et de protection de ces complications retrouvées dans notre cohorte, et d'évaluer si le spectre antibiotique de l'antibioprophylaxie per-opératoire faisait partie de ces facteurs.

Par ailleurs, afin d'examiner les relations potentielles entre les épisodes infectieux péri-opératoires et la survenue de complications biliaires, notre analyse a été étendue à plusieurs facteurs complémentaires, notamment :

- les antécédents infectieux du patient et les traitements antibiotiques reçus récemment,
- la présence d'une culture biliaire positive en peropératoire,
- la survenue d'infections post-opératoires,
- ainsi que la présence d'un état infectieux chez le donneur ou la positivité de la culture du liquide de conservation du greffon.

D. Analyse statistique

Les données ont été traitées à l'aide des logiciels R⁸⁸ (version 4.4.2) et RStudio⁸⁹, ainsi que des packages `tableone`, `dplyr`, `knitr`, `data.table` et `finalfit`. Les figures ont été réalisées avec le package `GGally`.

Les données ont été analysées une première fois via analyse univariée, les données catégorielles ont été testées à l'aide du test du χ^2 ou Fisher selon l'effectif tandis que les données continues normales ont été explorées à l'aide du test de Student (données exprimées en moyenne (écart type)) et les données non normales par le test U de Mann-Whitney (données exprimées en médiane [Interquartile]). Une analyse multivariée par régression logistique a ensuite été réalisée dans un second temps.

Concernant l'analyse multivariée, ont été intégrés les facteurs déjà connus de la littérature pour lesquels il n'avait pas été réalisé de matching entre les deux groupes (à l'exception de la sténose de l'artère hépatique dont l'incidence était très faible) ainsi que les facteurs pour lesquels l'analyse univariée retrouvait une valeur de p inférieur ou égale à 0,25. Parmi ces variables, celles pour lesquelles un trop grand nombre de données étaient manquantes ont été exclues de l'analyse. Les données manquantes peu nombreuses ont été imputées par Analyse Factorielle de Données Mixtes (AFDM) en utilisant le package `missMDA`⁹⁰.

RESULTATS

I. Description de la population d'étude

A. Constitution de la cohorte et appariement

Entre janvier 2011 et décembre 2024, un total de 1345 transplantations hépatiques a été réalisé au CHU de Tours. Parmi ces interventions, 204 patients, soit 15,7 %, ont présenté au moins une CB au cours du suivi post-greffe.

Afin de constituer un groupe comparatif, un appariement en 1 : 1 a été effectué avec des patients transplantés indemnes de CB, selon les critères définis dans la section « Matériel et Méthodes ». 32 patients du groupe cas ont été exclus de l'analyse en raison d'un appariement impossible ou de données cliniques incomplètes.

La cohorte finale comprenait donc 172 patients avec CB, constituant le groupe cas, appariés à 172 témoins, soit un total de 344 patients répartis de manière équilibrée entre les deux groupes.

Parmi les patients du groupe cas, 31 (18,02 %) ont présenté une fistule biliaire comme première complication, tandis que 141 (81,98 %) ont développé une sténose biliaire (Figure 7).

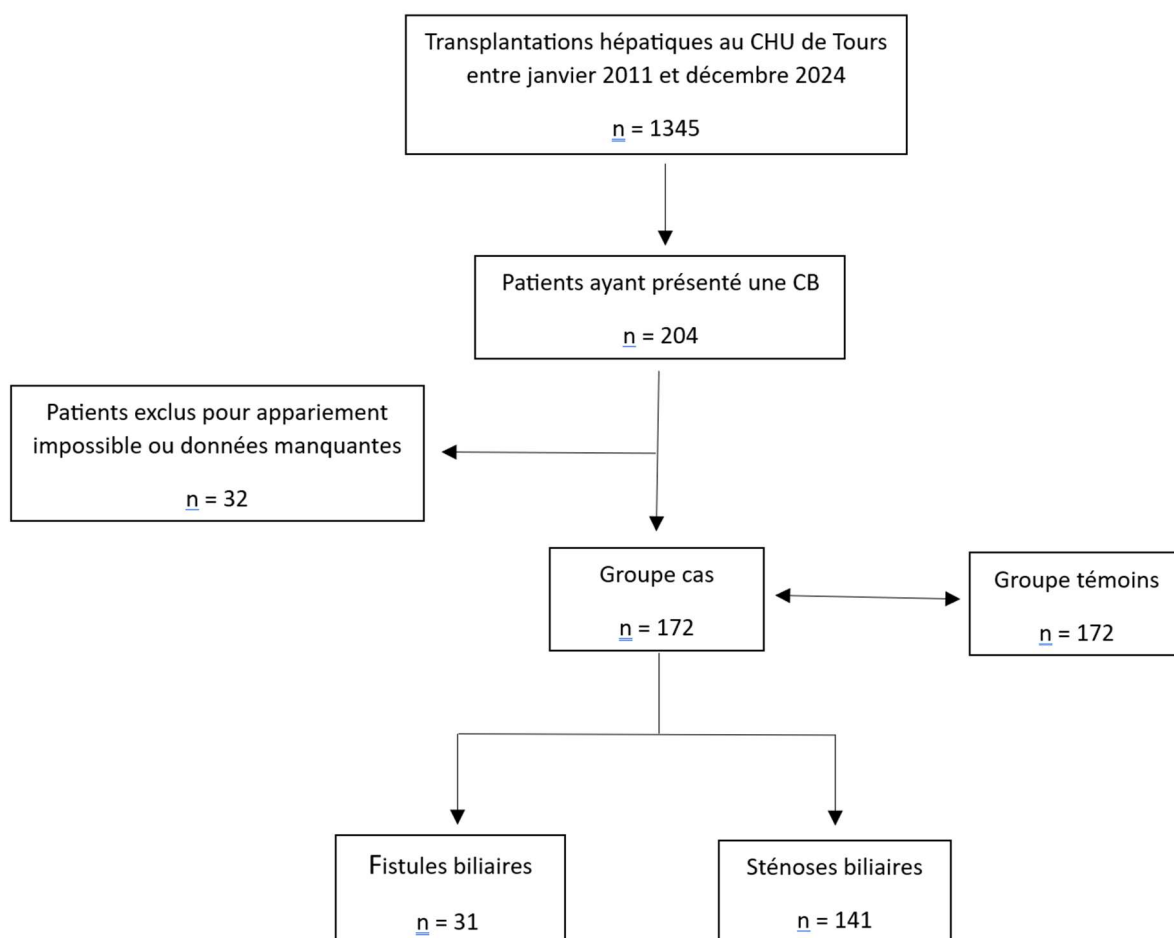


Figure 7 : Flow chart

B. Caractéristique générale de la population

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus sont détaillées dans le **Tableau 3**.

L'âge médian, le poids et l'indice de masse corporelle (IMC) au moment de la transplantation étaient similaires entre les deux groupes. En revanche, la taille moyenne était significativement plus élevée chez les patients du groupe cas (1,72 m [IQR : 1,67–1,76]) comparativement au groupe témoin (1,70 m [IQR : 1,64–1,75] ; $p = 0,03$). De même, la proportion d'hommes était plus importante dans le groupe cas (82,6 % vs 72,1 % ; $p = 0,03$).

La prévalence des principales comorbidités ne différait pas significativement entre les groupes. L'analyse de l'histoire hépatique montrait des profils comparables, avec une prédominance de la cirrhose (92,8 % des patients), sans différence notable entre cas et témoins (163 vs 156 ; $p = 0,21$). Les étiologies les plus fréquentes étaient l'alcool (41,9 %) et les formes mixtes dysmétaboliques et alcooliques (34,9 %). Les complications liées à la cirrhose étaient également réparties de façon homogène.

Bien que les scores MELD et Child-Pugh soient équivalents entre les groupes, le score CLIF moyen était plus faible dans le groupe cas ($6,36 \pm 5,74$ vs $9,89 \pm 4,28$; $p = 0,03$).

Enfin, malgré un appariement tolérant un écart de ± 4 ans, l'année moyenne de transplantation restait significativement plus récente dans le groupe cas (2017,36 vs 2015,94 ; $p < 0,01$).

	Total	Cas	Témoins	p value
	344	172	172	
Données démographiques				
Age médian, année [Q1-Q3]	58,00 [52,00-63,00]	58,00 [51,00-63,25]	58,00 [52,00-63,00]	0,9
Poids médian, kg [Q1-Q3]	80,00 [69,90-90,00]	80,50 [71,00-92,00]	77,50 [66,00-88,50]	0,08
Taille médiane, m [Q1-Q3]	1,71 [1,65-1,76]	1,72 [1,67-1,76]	1,70 [1,64-1,75]	0,03
IMC médian [Q1-Q3]	27,30 [23,98-30,72]	27,75 [24,17-30,63]	27,25 [23,87-30,90]	0,71
Sexe, n (%)				
Femme	78 (22,67)	30 (17,44)	48 (27,91)	0,03
Homme	266 (77,33)	142 (82,56)	124 (72,09)	
Comorbidités				
IRC, n (%)	31 (9,01)	15 (8,72)	16 (9,30)	0,6
HTA, n (%)	130 (38,01)	63 (36,63)	67 (39,41)	0,68
SAOS, n (%)	18 (5,26)	10 (5,81)	8 (4,71)	0,83
BPCO, n (%)	93 (27,19)	43 (25,00)	50 (29,41)	0,43
Cardiopathie, n (%)	76 (22,35)	34 (19,77)	42 (25,00)	0,3
Diabète, n (%)	110 (31,98)	49 (28,49)	61 (35,47)	0,2
Histoire hépatique				

Bi-transplantation, n (%)	9 (2,62)	4 (2,33)	5 (2,91)	1
Cirrhose, n (%)	319 (92,73)	163 (94,77)	156 (90,70)	0,21
Etiologie de cirrhose, n (%)				
Biliaire	2 (0,58)	1 (0,58)	1 (0,58)	
Dysmétabolique	12 (3,49)	7 (4,07)	5 (2,91)	
Ethylique	144 (41,86)	69 (40,12)	75 (43,60)	
Mixte (dysmétabolique et éthylique)	120 (34,88)	68 (39,53)	52 (30,23)	
Surcharge	1 (0,29)	0 (0,00)	1 (0,58)	
Virale	30 (8,72)	14 (8,14)	16 (9,30)	
Autre étiologie cirrhose	10 (2,91)	4 (2,33)	6 (3,49)	0,52
Non cirrhotique	25 (7,27)	9 (5,23)	16 (9,30)	
Motif TH, n (%)				
ACLF	46 (13,37)	27 (15,70)	19 (11,05)	0,39
CHC	161 (46,80)	80 (46,51)	81 (47,09)	
ELD	109 (31,69)	55 (31,98)	54 (31,40)	
IHA	9 (2,62)	4 (2,33)	5 (2,91)	
Autre	19 (5,52)	6 (3,49)	13 (7,56)	
TIPS, n (%)	56 (16,28)	26 (15,12)	30 (17,44)	0,66
Encéphalopathie, n (%)	118 (34,50)	68 (39,53)	50 (29,41)	0,06
Thrombose porte, n (%)	64 (18,60)	36 (20,93)	28 (16,28)	0,33
Hémorragie digestive, n (%)	41 (11,92)	18 (10,47)	23 (13,37)	0,51
Ascite, n (%)	169 (49,27)	94 (54,65)	75 (43,86)	0,06
Prothèse biliaire, n (%)	4 (1,16)	3 (1,74)	1 (0,58)	0,62
CB préexistante TH, n (%)	1 (0,29)	1 (0,58)	0 (0,00)	1
ACLF, n (%)	45 (13,08)	25 (14,53)	20 (11,63)	0,52
Score CLIF moyen (ET)	7,84 (5,42)	6,36 (5,74)	9,89 (4,28)	0,03
Score MELD médian [Q1-Q3]	17,00 [10,00-25,00]	18,00 [11,50-26,00]	16,00 [10,00-23,00]	0,12
MELD supérieur à 30, n (%)	56 (17,18)	31 (18,13)	25 (16,13)	0,74
Score Child médian [Q1-Q3]	7,00 [5,50-9,00]	6,00 [5,50-9,00]	7,00 [5,75-9,00]	0,78
Classe Child, n (%)				
A	155 (47,69)	81 (47,93)	74 (47,44)	
B	91 (28,00)	44 (26,04)	47 (30,13)	
C	69 (21,23)	34 (20,12)	35 (22,44)	
Durée de réanimation pré-TH moyenne (ET)	0,08 (0,27)	0,08 (0,27)	0,07 (0,26)	0,67

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et cliniques des groupes cas et témoins.

Données exprimées en nombre (pourcentage), moyenne (écart type) et médiane [intervalle interquartile].

Le Tableau 4 présente les variables ayant servi à l'appariement entre les groupes « cas » et « témoins ». La qualité de cet appariement a été vérifiée par une analyse statistique : aucune différence significative n'a été observée pour les variables appariées, ce qui confirme la comparabilité des deux groupes sur ces critères.

	Total	Cas	Témoins	p-value
	344	172	172	
Âge médian receveur, années [Q1-Q3]	58,00 [52,00-63,00]	58,00 [51,00-63,25]	58,00 [52,00-63,00]	0,9
Cirrhose d'origine biliaire, n (%)	2 (0,58)	1 (0,58)	1 (0,58)	0,99
Syndrome de reperfusion, n (%)	167 (48,83)	84 (48,84)	83 (48,82)	1
Âge médian donneur, années [Q1-Q3]	60,00 [47,00-72,00]	63,00 [49,00-73,00]	58,00 [45,00-70,25]	0,09
IMC médian donneur, kg/m ² [Q1-Q3]	25,40 [22,86-28,69]	25,46 [22,66-28,55]	25,40 [22,92-28,75]	0,58

Tableau 4 : Vérification des critères d'appariement. Données exprimées en nombre (pourcentage) et médiane [intervalle interquartile].

II. Analyse des complications biliaires observées

A. Type de complication biliaire observée

Comme évoqué précédemment, parmi les 172 patients inclus dans le groupe cas, la majorité présentait une **sténose biliaire** (n = 141 ; 81,98 %), tandis qu'une **fistule biliaire** était observée comme première complication chez 31 patients (n = 31 ; 18,02 %). 7 de ces patients ont présentés les deux types de CB, 5 d'entre eux ont présentés une fistule suivie d'une sténose biliaire et 2 d'entre eux, l'inverse.

Les sténoses anastomotiques représentaient la forme la plus fréquente, observée chez 115 patients (88,46 % des sténoses), tandis que les sténoses non anastomotiques concernaient 15 patients (11,53 %).

Le délai de survenue des complications biliaires différait nettement selon leur nature. Les sténoses biliaires apparaissaient de manière plus tardive, avec un délai médian de 120 jours après la transplantation [Q1Q3: 40–231]. À l'inverse, les fistules biliaires survenaient de façon précoce, avec un délai médian de seulement 12 jours [Q1Q3 : 9–20].

Les tableaux 5 et 6 présentent les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ayant développé respectivement une sténose biliaire ou une fistule biliaire, comparés à leurs témoins appariés.

Certaines différences significatives observées dans l'ensemble de la cohorte ne se maintiennent que dans le sous-groupe des sténoses biliaires. On observe notamment une prédominance masculine plus marquée chez les patients concernés (83,7 %) par rapport à leurs témoins (69,5 % ; $p = 0,01$), différence qui n'est pas retrouvée dans le sous-groupe des fistules ($p = 0,66$).

De même, le score CLIF moyen est significativement plus faible chez les patients ayant présenté une sténose ($5,83 \pm 5,68$) que chez leurs témoins ($9,88 \pm 4,54$; $p = 0,02$). Cette différence n'est pas retrouvée chez les patients ayant présenté une fistule ($p = 0,15$).

Une observation comparable concerne l'année moyenne de transplantation, plus récente chez les patients du groupe sténose (2017,25 vs 2015,79 ; $p < 0,01$), sans variation notable chez les patients atteints de fistule ($p = 0,11$).

Enfin, les autres caractéristiques cliniques et démographiques apparaissent globalement comparables entre patients et témoins, tant dans le groupe des sténoses que dans celui des fistules biliaires.

	Total	Cas	Témoins	p value
	282	141	141	
Données démographiques				
Moyenne année TH (%)	2016,52 (3,77)	2017,25 (4,13)	2015,79 (3,22)	<0,01
Age médian, année [Q1-Q3]	58,00 [52,00-63,00]	58,00 [51,00-63,00]	58,00 [52,00-63,00]	0,85
Poids médian, kg [Q1-Q3]	79,75 [69,70-89,53]	81,00 [70,00-91,00]	76,00 [66,00-88,00]	0,09
Taille médiane, m [Q1-Q3]	1,70 [1,65-1,75]	1,71 [1,67-1,75]	1,70 [1,63-1,75]	0,11
IMC médian [Q1-Q3]	27,30 [24,20-30,85]	27,80 [24,40-30,70]	27,20 [23,90-30,90]	0,55
Sexe, n (%)				
Femme	66 (23,40)	23 (16,31)	43 (30,50)	0,01
Homme	216 (76,60)	118 (83,69)	98 (69,50)	
Histoire hépatique				
Bi-transplantation, n (%)	7 (2,48)	4 (2,84)	3 (2,13)	1
TH antérieure, n (%)	5 (1,77)	5 (3,55)	0 (0,00)	0,07
Cirrhose, n (%)	260 (92,20)	133 (94,33)	127 (90,07)	0,27
Etiologie de cirrhose, n (%)				
Biliaire	1 (0,35)	0 (0,00)	1 (0,71)	
Dysmétabolique	9 (3,19)	4 (2,84)	5 (3,55)	
Ethylique	116 (41,13)	58 (41,13)	58 (41,13)	
Mixte (dysmétabolique et éthylique)	101 (35,82)	58 (41,13)	43 (30,50)	
Virale	25 (8,87)	11 (7,80)	14 (9,93)	
Autre étiologie cirrhose	8 (2,84)	2 (1,42)	6 (4,26)	0,29
Non cirrhotique, n (%)	22 (7,80)	8 (5,67)	14 (9,93)	
Motif TH, n (%)				
ACLF	40 (14,18)	24 (17,02)	16 (11,35)	0,48
CHC	129 (45,74)	65 (46,10)	64 (45,39)	
ELD	89 (31,56)	43 (30,50)	46 (32,62)	
IHA	9 (3,19)	4 (2,84)	5 (3,55)	
Autre	15 (5,32)	5 (3,55)	10 (7,09)	
TIPS, n (%)	46 (16,31)	21 (14,89)	25 (17,73)	0,63
Encéphalopathie, n (%)	102 (36,43)	59 (41,84)	43 (30,94)	0,08

Thrombose porte, n (%)	55 (19,50)	30 (21,28)	25 (17,73)	0,55
Hémorragie digestive, n (%)	31 (10,99)	15 (10,64)	16 (11,35)	1
Ascite, n (%)	136 (48,40)	76 (53,90)	60 (42,86)	0,08
Prothèse biliaire, n (%)	2 (0,71)	1 (0,71)	1 (0,71)	1
CB préexistante TH, n (%)	1 (0,35)	1 (0,71)	0 (0,00)	1
ACLF, n (%)	41 (14,54)	23 (16,31)	18 (12,77)	0,5
Score CLIF moyen (ET)	7,49 (5,56)	5,83 (5,68)	9,88 (4,54)	0,02
Score MELD médian [Q1-Q3]	17,00 [11,00-25,00]	18,00 [12,00-26,00]	16,00 [10,00-24,00]	0,16
MELD supérieur à 30, n (%)	47 (17,41)	25 (17,73)	22 (17,05)	1
Score Child médian [Q1-Q3]	7,00 [5,00-9,00]	6,00 [5,00-9,00]	7,00 [5,00-9,00]	0,56
Classe Child, n (%)				
A	126 (47,55)	65 (47,10)	61 (48,03)	
B	72 (27,17)	34 (24,64)	38 (29,92)	
C	58 (21,89)	30 (21,74)	28 (22,05)	
Non cirrhose	9 (3,40)	9 (6,52)	0 (0,00)	0,03
Durée de réanimation pré-TH moyenne (ET)	0,09 (0,28)	0,09 (0,29)	0,08 (0,27)	0,67

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients avec et sans sténose biliaire.

Données exprimées en nombre (pourcentage), moyenne (écart type) et médiane [intervalle interquartile].

	Total	Cas	Témoins	p value
	62	31	31	
Données démographiques				
Moyenne année TH (%)	2017,24 (3,09)	2017,87 (3,24)	2016,61 (2,84)	0,11
Age médian, année [Q1-Q3]	61,00 [52,00-64,00]	61,00 [51,50-64,50]	61,00 [52,00-64,00]	0,9
Poids médian, kg [Q1-Q3]	80,00 [70,25-91,00]	79,00 [72,00-95,50]	80,00 [66,00-90,50]	0,6
Taille médiane, m [Q1-Q3]	1,73 [1,66-1,78]	1,74 [1,69-1,80]	1,71 [1,65-1,75]	0,07
IMC médian [Q1-Q3]	27,40 [23,70-30,58]	25,60 [23,70-30,55]	27,70 [23,70-30,75]	0,78
Sexe, n (%)				
Femme	12 (19,35)	7 (22,58)	5 (16,13)	0,75
Homme	50 (80,65)	24 (77,42)	26 (83,87)	
Histoire hépatique				
Bi-transplantation, n (%)	2 (3,23)	0 (0,00)	2 (6,45)	0,47
Cirrhose, n (%)	59 (95,16)	30 (96,77)	29 (93,55)	1
Étiologie de cirrhose, n (%)				

Biliaire	1 (1,61)	1 (3,23)	0 (0,00)	
Dysmétabolique	3 (4,84)	3 (9,68)	0 (0,00)	
Ethylique	28 (45,16)	11 (35,48)	17 (54,84)	
Mixte (dysmétabolique et éthylique)	19 (30,65)	10 (32,26)	9 (29,03)	
Surcharge	1 (1,61)	0 (0,00)	1 (3,23)	
Virale	5 (8,06)	3 (9,68)	2 (6,45)	
Autre étiologie cirrrose	2 (3,23)	2 (6,45)	0 (0,00)	0,26
Non cirrhotique	3 (4,84)	1 (3,23)	2 (6,45)	
Motif TH, n (%)				
ACLF	6 (9,68)	3 (9,68)	3 (9,68)	0,59
CHC	32 (51,61)	15 (48,39)	17 (54,84)	
ELD	20 (32,26)	12 (38,71)	8 (25,81)	
Autre	4 (6,45)	1 (3,23)	3 (9,68)	
TIPS, n (%)	10 (16,13)	5 (16,13)	5 (16,13)	1
Encéphalopathie, n (%)	16 (25,81)	9 (29,03)	7 (22,58)	0,77
Thrombose porte, n (%)	9 (14,52)	6 (19,35)	3 (9,68)	0,47
Hémorragie digestive, n (%)	10 (16,13)	3 (9,68)	7 (22,58)	0,3
Ascite, n (%)	33 (53,23)	18 (58,06)	15 (48,39)	0,61
Prothèse biliaire, n (%)	2 (3,23)	2 (6,45)	0 (0,00)	0,47
CB préexistante TH, n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	
ACLF, n (%)	4 (6,45)	2 (6,45)	2 (6,45)	1
Score CLIF moyen (ET)	11,25 (1,71)	12,50 (0,71)	10,00 (1,41)	0,15
Score MELD médian [Q1-Q3]	15,00 [9,00-24,25]	17,50 [9,25-26,00]	13,50 [9,00-21,75]	0,53
MELD supérieur à 30, n (%)	9 (16,07)	6 (20,00)	3 (11,54)	0,62
Score Child médian [Q1-Q3]	7,00 [6,00-9,00]	6,00 [6,00-8,00]	7,00 [6,00-9,00]	0,53
Classe Child, n (%)				
A	29 (48,33)	16 (51,61)	13 (44,83)	
B	19 (31,67)	10 (32,26)	9 (31,03)	
C	11 (18,33)	4 (12,90)	7 (24,14)	
Non cirrrose	1 (1,67)	1 (3,23)	0 (0,00)	0,55
Durée de réanimation pré-TH moyenne (ET)	0,03 (0,18)	0,03 (0,18)	0,03 (0,18)	0,98

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients avec et sans fistule biliaire.

Données exprimées en nombre (pourcentage), moyenne (écart type) et médiane [intervalle interquartile].

B. Méthodes de diagnostic

Les Figures 8 et 9 illustrent la répartition des modalités diagnostiques utilisées respectivement pour les sténoses et les fistules biliaires observées dans notre cohorte.

La CPRM représentait la principale méthode de diagnostic des sténoses, réalisée chez 115 patients (79 %).

S'agissant des fistules biliaires, le scanner abdomino-pelvien (scanner AP) était l'examen le plus fréquemment employé, ayant permis le diagnostic chez 22 patients (71 %). La constatation per-opératoire constituait la deuxième modalité la plus courante (4 patients, 13 %). Dans des cas plus rares, le diagnostic reposait sur des éléments cliniques (1 patient, 3 %), comme la présence de liquide biliaire dans les dispositifs de drainage, ou sur des examens complémentaires tels que l'endoscopie ou la CPRM (1 patient chacun, 3 %).

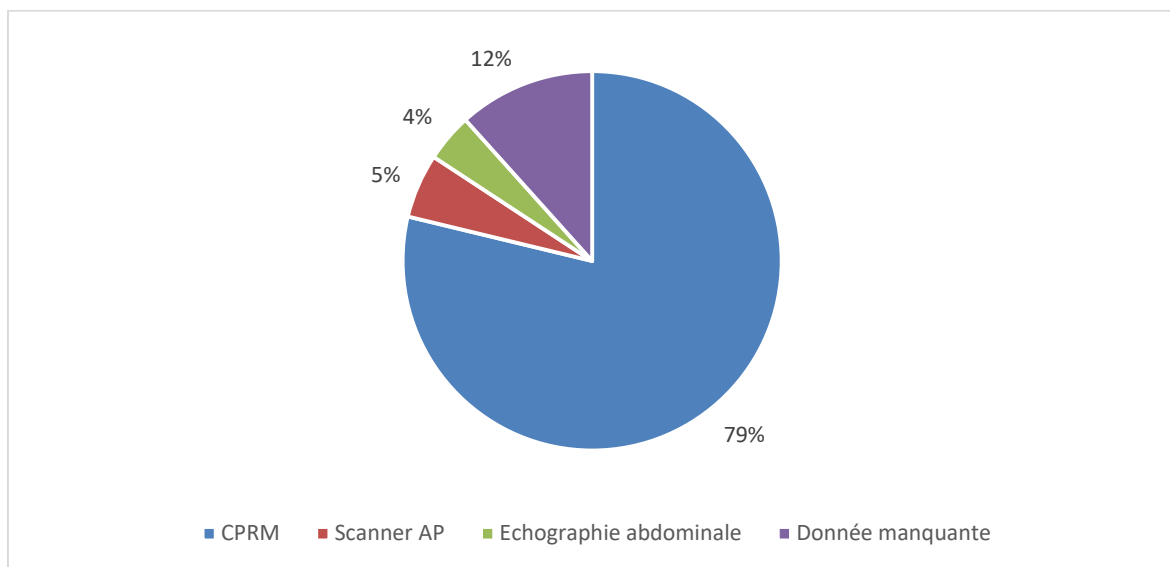


Figure 8 : Méthodes de diagnostic des sténoses biliaires

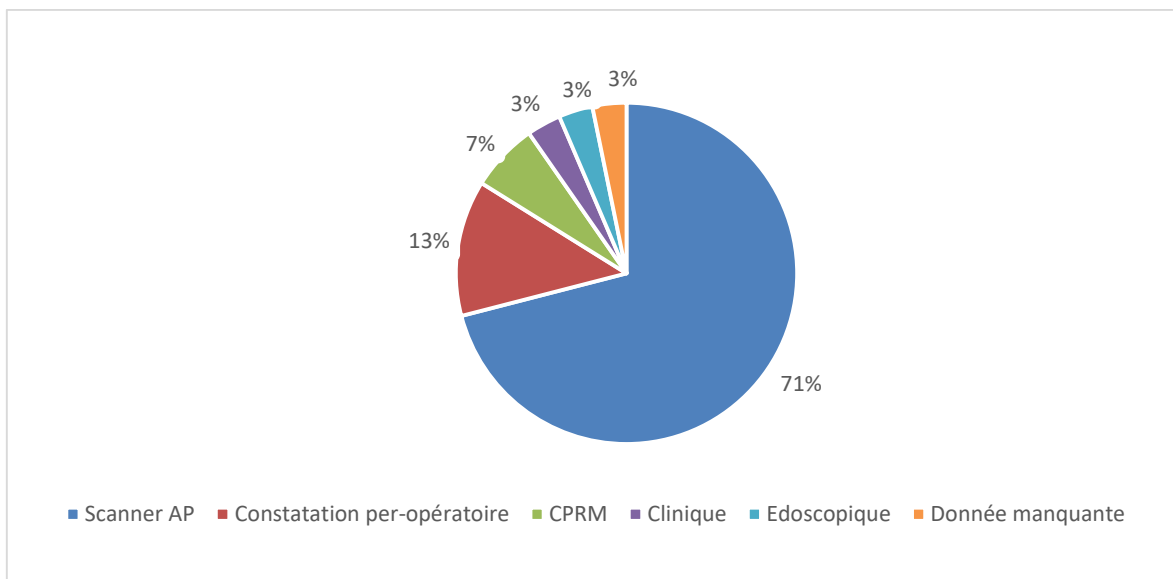


Figure 9 : Méthodes de diagnostic des fistules biliaires

C. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique variait en fonction du type de complication.

Les sténoses biliaires ont été prises en charge par voie endoscopique dans 75 % des cas (106 patients), principalement par CPRE avec sphinctérotomie le plus souvent associée à la mise en place d'une prothèse biliaire. Une prise en charge chirurgicale a été nécessaire dans 10 % des cas, incluant des gestes tels que la réfection de l'anastomose biliaire, parfois associés à la pose d'un drain de Kher, voire à une re-transplantation.

Une abstention thérapeutique avec surveillance clinique, biologique et radiologique était adoptée dans les 15% de cas restants.

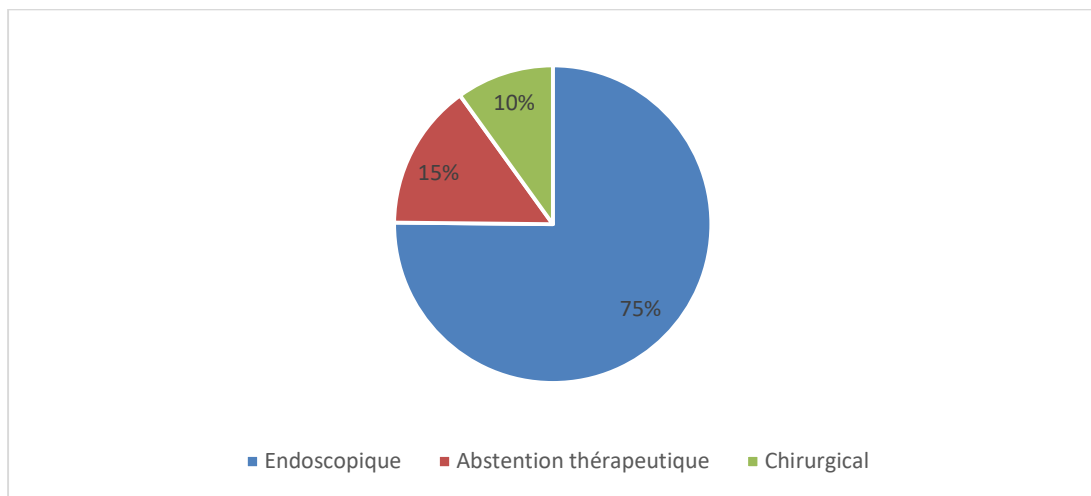


Figure 10 : Stratégie de prise en charge des sténoses biliaires

Les fistules biliaires ont quant à elles été traitées de manière chirurgicale dans la majorité des cas (84 %, soit 26 patients), principalement par des gestes de lavage, drainage biliaire et, dans certains cas, reconstruction de l'anastomose. Un drainage percutané par radiologie interventionnelle a été réalisé chez 3 patients (10 %), tandis que 2 patients (6 %) ont été pris en charge par voie endoscopique avec mise en place d'une prothèse biliaire.

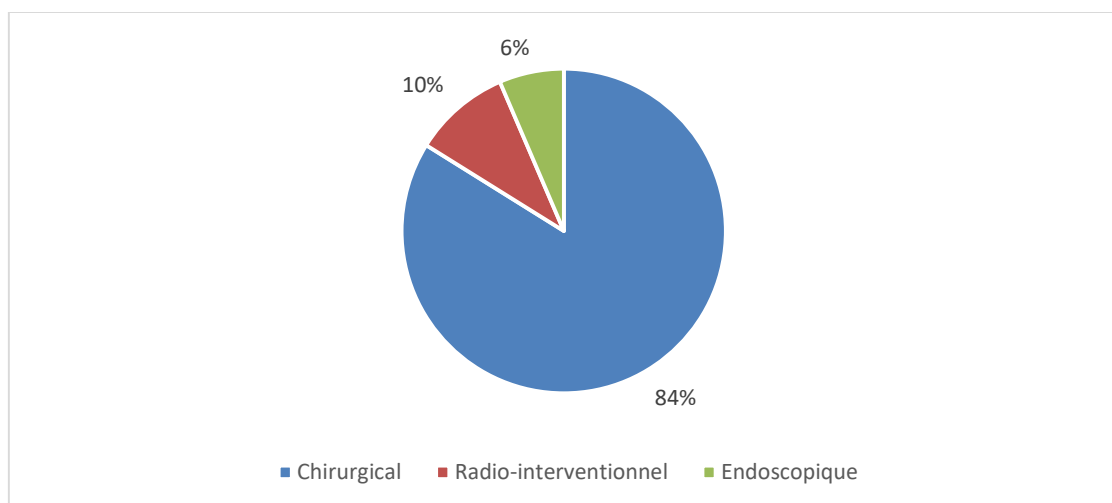


Figure 11 : Stratégie de prise en charge des fistules biliaires

III. Analyse de l'antibiothérapie péri- opératoire

A. Historique infectieux pré-transplantation

Dans le sous-groupe des sténoses biliaires, 58 patients (20,6 %) ont présenté un épisode infectieux dans les trois mois précédant la transplantation. Cette proportion était significativement plus élevée chez les patients ayant développé une sténose (37 patients, 26,2 %) que chez leurs témoins appariés (21 patients, 14,9 % ; $p = 0,03$). À l'inverse, dans le sous-groupe des fistules biliaires, un antécédent infectieux récent n'a été observé que chez les témoins (8 patients, 12,9 %), sans aucun cas dans le groupe des patients ayant présenté une fistule ($p = 0,01$).

Dans l'ensemble de la cohorte, les infections préopératoires les plus fréquentes, hors infections multisites, étaient les infections urinaires (5,52 %), les infections du liquide d'ascite (4,94 %) et les bactériémies isolées (2,33 %).

Parmi les 66 infections récentes recensées, 84,8 % étaient microbiologiquement documentées. Une infection à entérocoques, qu'elle soit isolée ou associée à d'autres germes, a été identifiée chez 13 patients, représentant 23,2 % des infections documentées et 3,8 % de l'ensemble de la cohorte. Aucune de ces infections n'a été observée dans le sous-groupe des fistules biliaires. En revanche, dans le sous-groupe des sténoses, 7 patients ayant développé une sténose et 6 de leurs témoins présentaient une infection à entérocoques.

Dans ce même sous-groupe, une infection à bactérie multirésistante (BMR) a été rapportée chez 9 patients, représentant 2,31 % de la cohorte totale. Ces infections étaient réparties de manière déséquilibrée, avec 5 cas parmi les témoins et 4 chez les patients ayant développé une sténose ($p = 0,02$). En comparaison, une seule infection à BMR a été recensée dans le sous-groupe des fistules biliaires.

Par ailleurs, dans le sous-groupe des sténoses biliaires, 60 patients (21,28 %) avaient reçu une antibiothérapie dans les trois mois précédant la transplantation. Cette exposition était significativement plus fréquente chez les patients ayant développé une sténose (29,08 %) que chez leurs témoins (13,48 % ; $p < 0,01$). En revanche, aucune différence significative n'était observée dans le sous-groupe des fistules biliaires ($p = 0,067$).

Parmi les patients ayant reçu une antibiothérapie, les données concernant la nature du traitement administré étaient manquantes pour 10 d'entre eux (15,1 %). S'agissant du spectre des antibiotiques utilisés, 11 patients du sous-groupe des sténoses biliaires (20 %) avaient reçu une molécule active contre *Enterococcus faecium*, sans différence entre les cas (8 patients, 20 %) et leurs témoins (3 patients, 20 % ; $p = 1$). Une activité dirigée contre *Enterococcus faecalis* était retrouvée chez 36 patients (65,45 %), également sans différence significative entre les groupes (67,5 % chez les cas versus 60 % chez les témoins ; $p = 0,84$).

Dans le sous-groupe des fistules biliaires, aucune antibiothérapie efficace contre *E. faecium* n'a été rapportée. Une activité dirigée contre *E. faecalis* était observée chez trois patients (60 %), sans différence significative entre les cas (1 patient, 50 %) et les témoins (2 patients, 66,7 % ; $p = 1$).

B. Antibioprophylaxie

Les protocoles d'antibioprophylaxie les plus fréquemment retrouvés dans la cohorte étaient la céfazoline seule (191 patients, 55,5 %) et l'amoxicilline-acide clavulanique (85 patients, 24,7 %), suivis de la pipéracilline-tazobactam (9 patients, 2,6 %), de l'imipénem-cilastatine (9 patients, 2,6 %) et de l'association gentamicine, métronidazole et clindamycine (8 patients, 2,33 %). Les autres protocoles comprenaient des combinaisons diverses d'antibiotiques. Les données étaient manquantes pour 10 patients (2,9 %).

Une évolution des pratiques a été observée, avec une antibioprophylaxie majoritairement fondée sur l'amoxicilline-acide clavulanique avant décembre 2014, remplacée ensuite par la céfazoline suite à une modification du protocole local.

Dans le sous-groupe des sténoses biliaires, 22 patients (8,09 %) avaient reçu une antibioprophylaxie incluant une activité dirigée contre *Enterococcus faecium*, sans différence significative entre les patients ayant développé une sténose (12 patients, 8,7 %) et leurs témoins (10 patients, 7,46 % ; $p = 0,88$). De même, une antibioprophylaxie active contre *Enterococcus faecalis* avait été administrée à 120 patients (44,12 %), sans différence significative entre les deux groupes (56 patients, 40,58 % chez les cas versus 64 patients, 47,76 % chez les témoins ; $p = 0,28$).

Dans le sous-groupe des fistules biliaires, 4 patients (6,45 %) avaient bénéficié d'une antibioprophylaxie ciblant *E. faecium*, sans différence significative entre les cas (1 patient, 3,23 %) et les témoins (3 patients, 9,68 % ; $p = 0,61$). Concernant *E. faecalis*, une antibioprophylaxie active avait été administrée à 13 patients (20,97 %), là encore sans différence significative entre les cas (5 patients, 16,13 %) et les témoins (8 patients, 25,81 % ; $p = 0,53$).

C. Infection et antibiothérapie post-opératoire

Dans le sous-groupe des patients présentant une sténose biliaire, 84 (29,8 %) ont développé au moins un épisode infectieux post-opératoire, sans différence significative entre les groupes cas et témoins ($p = 0,15$). À l'inverse, dans le sous-groupe fistule biliaire, une infection post-opératoire a été observée chez 22 patients (35,5 %), avec une incidence significativement plus élevée parmi les cas (17 patients, 54,8 %) comparativement aux témoins (5 patients, 16,1 %) ($p < 0,01$).

Plusieurs patients ont présenté des infections répétées au cours de leur hospitalisation. Dans le groupe sténose, 110 épisodes ont été recensés, dont 97 (88,2 %) documentés microbiologiquement. Des entérocoques ont été isolés dans 25 épisodes (25,8 %), répartis entre 17 patients du groupe cas (29,3 %) et 8 témoins (20,5 %). Dans le sous-groupe fistule, 31 épisodes infectieux ont été enregistrés, dont 30 (96,8 %) documentés. Un *Enterococcus* a été identifié dans 7 épisodes (23,3 %), tous survenus chez les patients porteurs d'une fistule (28 %), sans isolement observé chez les témoins.

Le profil des infections différait selon la complication biliaire. Chez les patients avec sténose, les infections respiratoires étaient les plus fréquentes lors du premier épisode post-opératoire (29 patients, 10,3 %), suivies des infections urinaires (22 patients, 7,5 %) et des infections du site opératoire (17 patients, 5,9 %). Dans le groupe fistule, les infections du site opératoire prédominaient

(9 patients, 12,9 %), devant les bactériémies (6 patients, 9,7 %) et les infections respiratoires (5 patients, 8,1 %). L'incidence cumulée des infections du site opératoire dans l'ensemble de la cohorte s'élevait à 8,4 % (29 patients).

Une antibiothérapie post-opératoire a été administrée à 182 patients (64,5 %) dans le groupe sténose, sans différence significative entre cas et témoins ($p = 0,07$). Dans le groupe fistule, elle a été prescrite à 35 patients (56,5 %), avec une fréquence significativement plus élevée chez les cas (22 patients, 71,0 %) que chez les témoins (13 patients, 41,9 %) ($p = 0,04$). Le délai médian d'instauration était respectivement de 3 jours dans le groupe sténose et de 2 jours dans le groupe fistule, sans variation notable entre cas et témoins.

Concernant l'activité des antibiotiques vis-à-vis des entérocoques, aucune différence significative n'a été observée dans le groupe sténose, que ce soit pour une couverture active contre *E. faecium* ($p = 0,75$) ou *E. faecalis* ($p = 0,28$). De manière similaire, dans le groupe fistule, 10 patients (16,1 %) avaient reçu une antibiothérapie ciblant *E. faecium*, sans différence entre cas (6 patients, 19,4 %) et témoins (4 patients, 12,9 % ; $p = 0,73$). En revanche, une couverture dirigée contre *E. faecalis* avait été retrouvée chez 31 patients (50,0 %), avec une fréquence significativement plus élevée dans le groupe cas (20 patients, 64,5 %) que chez les témoins (11 patients, 35,5 % ; $p = 0,04$).

D. Synthèse des facteurs infectieux et impact de la couverture antibiotique anti-entérocoques

Les tableaux 7 et 8 résument l'ensemble des données infectieuses analysées, en comparant les groupes avec et sans complication, et présentent leur association avec la survenue de sténoses et de fistules biliaires.

	Total	Cas	Témoins	p value
	282	141	141	
Historique infectieux pré-transplantation				
Infection récente < 3 mois, n (%)	58 (20,57)	37 (26,24)	21 (14,89)	0,03
Germe BMR, n (%)	9 (3,21)	4 (2,84)	5 (3,60)	0,02
ATB < 3 mois, n (%)	60 (21,28)	41 (29,08)	19 (13,48)	<0,01
ATB préopératoire active E.faecium, n (%)	11 (20,00)	8 (20,00)	3 (20,00)	1
ATB préopératoire active E.faecalis, n (%)	36 (65,45)	27 (67,50)	9 (60,00)	0,84
Antibioprophylaxie				
ATB peropératoire active E.faecium, n (%)	22 (8,09)	12 (8,70)	10 (7,46)	0,88
ATB peropératoire active E.faecalis, n (%)	120 (44,12)	56 (40,58)	64 (47,76)	0,28
Infection post-opératoire				
Infection post-opératoire, n (%)	84 (29,79)	48 (34,04)	36 (25,53)	0,15
ATB post-opératoire, n (%)	182 (64,54)	99 (70,21)	83 (58,87)	0,07
Délai ATB TH médian, j [Q1-Q3]	3,00 [1,00-5,00]	2,00 [1,00-7,00]	3,00 [1,00-5,00]	0,54
ATB post-opératoire active E.faecium, n (%)	47 (16,67)	22 (15,60)	25 (17,73)	0,75
ATB post-opératoire active E.faecalis, n (%)	150 (53,19)	80 (56,74)	70 (49,65)	0,28

Tableau 7 : Analyse des facteurs infectieux péri-transplantation et impact de la couverture antibiotique anti-entérocoques sur les sténoses biliaires.

Données exprimées en nombre (pourcentage) et médiane [intervalle interquartile].

	Total	Cas	Témoins	p value
	62	31	31	
Historique infectieux pré-transplantation				
Infection récente < 3 mois, n (%)	8 (12,90)	0 (0,00)	8 (25,81)	0,01
Germe BMR, n (%)	1 (1,61)	0 (0,00)	1 (3,23)	0,07
ATB < 3 mois, n (%)	6 (9,68)	2 (6,45)	4 (12,90)	0,67
ATB préopératoire active E.faecium, n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	-
ATB préopératoire active E.faecalis, n (%)	3 (60,00)	1 (50,00)	2 (66,67)	1
Antibioprophylaxie				
ATB peropératoire active E.faecium, n (%)	4 (6,45)	1 (3,23)	3 (9,68)	0,61
ATB peropératoire active E.faecalis, n (%)	13 (20,97)	5 (16,13)	8 (25,81)	0,53
Infection post-opératoire				
Infection post-opératoire, n (%)	22 (35,48)	17 (54,84)	5 (16,13)	<0,01
ATB post-opératoire, n (%)	35 (56,45)	22 (70,97)	13 (41,94)	0,04
Délai ATB TH médian, j [Q1-Q3]	2,00 [1,25-7,75]	2,00 [1,50-6,00]	2,00 [1,50-8,00]	0,91
ATB post-opératoire active E.faecium, n (%)	10 (16,13)	6 (19,35)	4 (12,90)	0,73
ATB post-opératoire active E.faecalis, n (%)	31 (50,00)	20 (64,52)	11 (35,48)	0,04

Tableau 8 : Analyse des facteurs infectieux péri-transplantation et impact de la couverture antibiotique anti-entérocoques sur les fistules biliaires.

Données exprimées en nombre (pourcentage) et médiane [intervalle interquartile].

IV. Autres facteurs de risque de complication biliaire

A. Caractéristiques des donneurs

Les tableaux 9 et 10 comparent les caractéristiques des donneurs selon la survenue ou non d'une complication biliaire chez les receveurs.

Le Donor Risk Index (DRI) médian était significativement plus élevé chez les patients avec sténose biliaire (2,40 [IQR : 1,97–2,69]) que chez leurs témoins (2,17 [IQR : 1,80–2,56]) ($p = 0,01$), tandis qu'aucune différence notable n'a été observée chez ceux présentant une fistule biliaire ($p = 0,7$). Par ailleurs, l'âge médian des donneurs était supérieur dans le groupe sténose (65 ans [IQR : 49–73]) comparé au groupe témoin (60 ans [IQR : 44–70]) ($p = 0,03$), contraste non retrouvé dans le sous-

groupe fistule ($p = 0,54$). En revanche, l'IMC des donneurs était significativement plus faible chez les receveurs avec fistule biliaire (24,21 [IQR : 21,76–27,83]) comparé à leurs témoins (26,59 [IQR : 23,68–31,15]) ($p = 0,03$).

Aucune corrélation significative n'a été mise en évidence entre l'origine du donneur, qu'il s'agisse d'un donneur en EME ou d'un DDAC, et la survenue de sténose ($p = 0,15$) ou de fistule biliaire ($p = 0,08$).

Enfin, la présence d'une culture positive à entérocoques dans le liquide de conservation du greffon n'a pas influencé significativement l'apparition de sténoses ($p = 0,22$) ni de fistules ($p = 1$).

	Total	Cas	Témoins	p value
	282	141	141	
DRI médian [Q1-Q3]	2,24 [1,88-2,62]	2,40 [1,97-2,69]	2,17 [1,80-2,56]	0,01
Age médian , années [Q1-Q3]	60,50 [48,00-72,00]	65,00 [49,00-73,00]	60,00 [44,00-70,00]	0,03
Sexe (%)				
Femme	132 (46,81)	69 (48,94)	63 (44,68)	0,55
Homme	150 (53,19)	72 (51,06)	78 (55,32)	
Poids médian , kg [Q1-Q3]	73,00 [63,00-83,00]	71,00 [62,00-83,00]	74,00 [63,00-83,00]	0,66
Taille moyenne , cm (ET)	168,02 (9,84)	167,08 (9,50)	168,96 (10,11)	0,11
IMC médian [Q1-Q3]	25,39 [22,86-28,68]	25,54 [22,86-28,73]	25,28 [22,48-28,37]	0,61
Origine du donneur				
Donneur EME, n (%)	263 (93,26)	128 (90,78)	135 (95,74)	0,15
DDAC, n (%)	19 (6,74)	13 (9,22)	6 (4,26)	
Infection ou ATB donneur , n (%)	61 (45,19)	31 (47,69)	30 (42,86)	0,7
Bactériologie liquide de conservation , n (%)	72 (27,38)	40 (28,37)	32 (26,23)	0,8
Positive à <i>Enterococcus</i> , n (%)	11 (3,90)	8 (5,67)	3 (2,13)	0,22
CMV donneur , n (%)				
Négatif	152 (53,90)	84 (59,57)	68 (48,23)	0,07
Positif	130 (46,10)	57 (40,43)	73 (51,77)	
CMV receveur , n (%)				
Négatif	143 (50,71)	77 (54,61)	66 (46,81)	0,23
Positif	139 (49,29)	64 (45,39)	75 (53,19)	
Mismatch CMV , n (%)	133 (47,16)	61 (43,26)	72 (51,06)	0,23

Tableau 9. Caractéristiques des donneurs associées aux sténoses biliaires après transplantation hépatique

Données exprimées en nombre (pourcentage), moyenne (écart type) et médiane [intervalle interquartile].

	Total	Cas	Témoins	p value
	62	31	31	
DRI médian [Q1-Q3]	2,41 [1,92-2,73]	2,42 [1,95-2,72]	2,28 [1,92-2,80]	0,7
Age médian, années [Q1-Q3]	56,50 [44,50-73,00]	54,00 [41,00-72,50]	57,00 [48,50-75,00]	0,54
Sexe (%)				
Femme	29 (46,77)	11 (35,48)	18 (58,06)	0,13
Homme	33 (53,23)	20 (64,52)	13 (41,94)	
Poids médian, kg [Q1-Q3]	74,00 [62,00-83,00]	70,00 [62,50-79,00]	77,50 [62,00-90,50]	0,21
Taille moyenne, cm (ET)	167,46 (9,18)	169,32 (7,69)	165,53 (10,28)	0,11
IMC médian [Q1-Q3]	25,71 [23,05-28,72]	24,21 [21,76-27,83]	26,59 [23,68-31,15]	0,03
Origine du donneur				
Donneur EME, n (%)	51 (82,26)	23 (74,19)	28 (90,32)	0,08
DDAC, n (%)	10 (16,13)	8 (25,81)	2 (6,45)	
Infection ou ATB donneur, n (%)	16 (47,06)	8 (53,33)	8 (42,11)	0,76
Bactériologie liquide de conservation, n (%)	11 (18,03)	6 (19,35)	5 (16,67)	1
Positive à <i>Enterococcus</i> , n (%)	4 (6,45)	2 (6,45)	2 (6,45)	1
CMV donneur, n (%)				
Négatif	37 (59,68)	21 (67,74)	16 (51,61)	0,3
Positif	25 (40,32)	10 (32,26)	15 (48,39)	
CMV receveur, n (%)				
Négatif	35 (56,45)	18 (58,06)	17 (54,84)	1
Positif	27 (43,55)	13 (41,94)	14 (45,16)	
Mismatch CMV, n (%)	30 (48,39)	17 (54,84)	13 (41,94)	0,45

Tableau 10. Caractéristiques des donneurs associées aux fistules biliaires après transplantation hépatique

Données exprimées en nombre (pourcentage), moyenne (écart type) et médiane [intervalle interquartile].

B. Paramètres peropératoires

Les **tableaux 11 et 12** présentent les paramètres peropératoires chirurgicaux et anesthésiques associés à la survenue d'une complication biliaire après transplantation hépatique.

Concernant les **facteurs chirurgicaux**, la réalisation d'une anastomose porto-cave (APC) était significativement plus fréquente chez les patients ayant développé une sténose biliaire (66 patients, 46,8 %) que chez les témoins (41 patients, 30,6 %) ($p = 0,01$). À l'inverse, la mise en place d'un drain de Kher semblait associée à une moindre incidence des sténoses biliaires : seuls 13 patients (9,22 %) du groupe « cas » en avaient bénéficié, contre 29 patients (20,57 %) dans le groupe témoin ($p = 0,01$).

Dans le sous-groupe des fistules biliaires, une difficulté lors de la réalisation de l'anastomose artérielle a été rapportée significativement plus souvent chez les patients ayant développé une fistule (11 patients, 35,5 %) que chez les témoins (2 patients, 6,7 %) ($p = 0,01$).

En revanche, aucun lien significatif n'a été observé entre le type d'anastomose biliaire et la survenue de sténoses ($p = 0,68$) ou de fistules biliaires ($p = 0,98$).

En ce qui concerne les **facteurs anesthésiques**, le volume moyen de remplissage vasculaire par solutés cristalloïdes était significativement plus élevé chez les patients ayant présenté une sténose ($p = 0,03$) ou une fistule biliaire ($p = 0,04$), comparativement à leurs témoins respectifs. En revanche, le volume médian de remplissage par solutés colloïdes était plus faible chez les patients du groupe sténose (850 ml ; IQR = [500–1075]) que chez les témoins (1000 ml ; IQR = [500–1500]) ($p = 0,01$). Aucune différence significative n'était observée dans le sous-groupe fistule ($p = 0,39$).

Par ailleurs, les transfusions de produits sanguins labiles, à savoir les culots globulaires (CGR), le plasma frais congelé (PFC) et les concentrés plaquettaires (CPA), ainsi que l'utilisation du Cell Saver, étaient significativement moins fréquentes chez les patients ayant présenté une sténose biliaire ($p < 0,01$). Cette différence était également retrouvée dans le sous-groupe fistule pour les transfusions de CGR ($p = 0,02$), de CPA ($p = 0,03$) et pour l'utilisation du Cell Saver ($p = 0,01$).

Enfin, dans le sous-groupe sténose, le saignement peropératoire médian était plus important chez les témoins (1500 ml ; IQR = [700–3000]) que chez les patients ayant présenté une sténose (1000 ml ; IQR = [400–2500]) ($p = 0,02$). Cette différence n'était pas observée dans le groupe fistule ($p = 0,39$).

	Total	Cas	Témoins	p value
	282	141	141	
Paramètres chirurgicaux				
Durée moyenne TH, heures (ET)	7,13 (1,97)	7,20 (1,99)	7,06 (1,94)	0,6
APC, n (%)	107 (38,91)	66 (46,81)	41 (30,60)	0,01
Durée médiane d'ischémie froide, heures [Q1-Q3]	7,00 [6,00-8,00]	7,00 [6,00-8,00]	7,00 [6,00-8,00]	0,76
Difficulté anastomose artérielle, n (%)	63 (22,34)	31 (21,99)	32 (22,70)	1
Thrombectomie, n (%)	41 (14,54)	22 (15,60)	19 (13,48)	0,74
Bactériologie prélèvement biliaire positive, n (%)	25 (8,87)	16 (11,35)	9 (6,38)	0,21
Kher, n (%)	42 (14,89)	13 (9,22)	29 (20,57)	0,01
Anastomose biliaire				
Bilio-biliaire, n (%)	276 (97,87)	139 (98,58)	137 (97,16)	0,68
Bilio-digestive, n (%)	6 (2,13)	2 (1,42)	4 (2,84)	
Paramètres anesthésiques				
Syndrome de reperfusion, n (%)	150 (53,38)	75 (53,19)	75 (53,57)	1
Remplissage vasculaire, ml				
Cristalloïdes (ET)	2823,61 (1932,01)	3074,63 (2406,50)	2574,44 (1261,66)	0,03
Colloïdes [Q1-Q3]	1000,00 [500,00-1500,00]	850,00 [500,00-1075,00]	1000,00 [500,00-1500,00]	0,01

Transfusion, n				
CGR [Q1-Q3]	4,00 [2,00-5,00]	3,00 [0,00-5,00]	4,00 [2,00-6,00]	<0,01
PFC (ET)	4,92 (4,37)	3,96 (4,32)	6,22 (4,11)	<0,01
CPA [Q1-Q3]	1,00 [0,75-2,00]	1,00 [0,00-2,00]	2,00 [1,00-2,00]	<0,01
Cell Saver, ml [Q1-Q3]	0,00 [0,00-288,00]	0,00 [0,00-0,00]	544,00 [228,00-1219,00]	<0,01
Dose de noradrénaline, µg/kg/min				
Maximale [Q1-Q3]	0,74 [0,46-1,21]	0,70 [0,42-1,20]	0,77 [0,53-1,22]	0,22
Sortie de TH (ET)	0,27 (0,35)	0,27 (0,26)	0,27 (0,41)	0,97
Saignement, ml [Q1-Q3]	1300,00 [500,00-2675,00]	1000,00 [400,00-2500,00]	1500,00 [700,00-3000,00]	0,02

Tableau 11. Paramètres peropératoires chirurgicaux et anesthésiques associées aux sténoses biliaires après transplantation hépatique Données exprimées en nombre (pourcentage), moyenne (écart type) et médiane [intervalle interquartile].

	Total	Cas	Témoins	p value
	62	31	31	
Paramètres chirurgicaux				
Durée moyenne TH, heures (ET)	6,50 (1,43)	6,52 (1,56)	6,48 (1,31)	0,92
APC, n (%)	27 (45,00)	16 (51,61)	11 (37,93)	0,42
Durée médiane d'ischémie froide, heures [Q1-Q3]	7,00 [6,00-7,00]	7,00 [6,00-8,00]	7,00 [6,00-7,00]	0,99
Difficulté anastomose artérielle, n (%)	13 (21,31)	11 (35,48)	2 (6,67)	0,01
Thrombectomie, n (%)	8 (13,11)	6 (19,35)	2 (6,67)	0,28
Bactériologie prélèvement biliaire positive, n (%)	8 (12,90)	5 (16,13)	3 (9,68)	0,7
Kher, n (%)	7 (11,48)	4 (12,90)	3 (10,00)	1
Anastomose biliaire				
Bilio-biliaire, n (%)	58 (95,08)	30 (96,77)	28 (93,33)	0,98
Bilio-digestive, n (%)	3 (4,92)	1 (3,23)	2 (6,67)	
Paramètres anesthésiques				
Syndrome de reperfusion, n (%)	17 (27,87)	9 (29,03)	8 (26,67)	1
Remplissage vasculaire, ml				
Cristalloïdes (ET)	2573,11 (993,20)	2834,82 (1125,28)	2280,00 (737,11)	0,04
Colloïdes [Q1-Q3]	1000,00 [500,00-1000,00]	750,00 [500,00-1000,00]	1000,00 [500,00-1000,00]	0,39
Transfusion, n				
CGR [Q1-Q3]	4,00 [2,00-5,50]	2,00 [0,00-4,00]	4,00 [2,00-6,00]	0,02

PFC (ET)	3,81 (3,59)	3,07 (3,45)	5,06 (3,56)	0,06
CPA [Q1-Q3]	1,00 [0,00-2,00]	0,50 [0,00-2,00]	1,00 [1,00-2,00]	0,03
Cell Saver, ml [Q1-Q3]	0,00 [0,00-191,00]	0,00 [0,00-37,50]	200,00 [184,00-309,00]	0,01
Dose de noradrénaline, µg/kg/min				
Maximale [Q1-Q3]	0,67 [0,48-1,04]	0,69 [0,48-1,07]	0,63 [0,53-0,98]	0,68
Sortie de TH (ET)	0,34 (0,33)	0,41 (0,35)	0,27 (0,31)	0,15
Saignement, ml [Q1-Q3]	800,00 [450,00-1750,00]	750,00 [500,00-1375,00]	850,00 [400,00-2400,00]	0,39

Tableau 12. Paramètres peropératoires chirurgicaux et anesthésiques associées aux fistules biliaires après transplantation hépatique

Données exprimées en nombre (pourcentage), moyenne (écart type) et médiane [intervalle interquartile].

C. Complications post-opératoires

Les tableaux 13 et 14 regroupent les complications post-opératoires et leur association aux complications biliaires.

Alors qu'une sténose de l'artère hépatique était significativement plus fréquente chez les patients atteints de sténose biliaire (8,57 % vs 1,42 % ; $p = 0,01$), cette association n'était pas retrouvée dans le sous-groupe des fistules biliaires ($p = 0,47$).

Par ailleurs, les reprises chirurgicales étaient significativement plus fréquentes chez les patients ayant développé une fistule biliaire (25 cas, soit 80,65 %, contre 3 cas, soit 9,68 % ; $p < 0,01$), tandis qu'aucune différence n'était observée dans le sous-groupe des sténoses biliaires ($p = 0,3$).

En revanche, les épisodes de rejet, qu'ils soient aigus ou chroniques, n'étaient pas associés à une différence significative dans le sous-groupe sténose (respectivement $p = 1$ et $p = 0,48$), et aucun cas de rejet n'a été rapporté dans le sous-groupe fistule.

Enfin, l'incidence des primo-infections ou réactivations à CMV ne différait pas significativement entre les groupes, que ce soit dans le sous-groupe sténose ($p = 0,62$) ou dans celui des fistules biliaires ($p = 0,4$).

	Total	Cas	Témoins	p value
	282	141	141	
Hémorragie, n (%)	31 (10,99)	13 (9,22)	18 (12,77)	0,45
Evènement thrombo-embolique, n (%)	18 (6,38)	6 (4,26)	12 (8,51)	0,22
Thrombose artère hépatique, n (%)	5 (1,77)	4 (2,84)	1 (0,71)	0,37
Sténose artère hépatique, n (%)	14 (4,98)	12 (8,57)	2 (1,42)	0,01
Thrombose VCI ou VSH, n (%)	2 (0,71)	1 (0,71)	1 (0,71)	1
Reprise chirurgicale, n (%)	56 (19,86)	32 (22,70)	24 (17,02)	0,3
Rejet aigu, n (%)	3 (0,86)	2 (1,15)	1 (0,57)	1
Rejet chronique, n (%)	2 (0,71)	2 (1,42)	0 (0,00)	0,48
Récurrence ou primo-infection CMV, n (%)	97 (34,40)	46 (32,62)	51 (36,17)	0,62

Tableau 13. Complications post-opératoires associées aux sténoses biliaires après transplantation hépatique

Données exprimées en nombre (pourcentage).

	Total	Cas	Témoins	p value
	62	31	31	
Hémorragie, n (%)	11 (17,74)	8 (25,81)	3 (9,68)	0,18
Evènement thrombo-embolique, n (%)	5 (8,06)	2 (6,45)	3 (9,68)	1
Thrombose artère hépatique, n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	-
Sténose artère hépatique, n (%)	0 (0,00)	12 (6,94)	4 (2,30)	0,47
Thrombose VCI ou VSH, n (%)	1 (1,61)	1 (3,23)	0 (0,00)	1
Reprise chirurgicale, n (%)	28 (45,16)	25 (80,65)	3 (9,68)	<0,01
Rejet aigu, n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	-
Rejet chronique, n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	-
Récurrence ou primo-infection CMV, n (%)	18 (29,03)	7 (22,58)	11 (35,48)	0,4

Tableau 14. Complications post-opératoires associées aux fistules biliaires après transplantation hépatique

Données exprimées en nombre (pourcentage).

V. Analyse multivariée

Une analyse multivariée a été réalisée afin d'identifier les facteurs indépendamment associés à la survenue de complications biliaires après transplantation hépatique.

En complément, une analyse spécifique a été menée pour évaluer l'impact indépendant d'une antibiothérapie préopératoire active contre *E. faecalis* et de l'antibioprophylaxie peropératoire ciblant *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*.

A. Sous-groupe « sténose biliaire »

Concernant le sous-groupe « sténose biliaire », les résultats significatifs de l'analyse multivariée sont présentés dans la figure 11, sous forme d'odds ratios (OR) ajustés avec leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95).

Aucune association significative n'a été retrouvée entre la survenue d'une sténose biliaire et la présence d'une antibiothérapie préopératoire active contre *Enterococcus faecalis* (OR = 2,27 ; IC95 = 0,38–14,24 ; p = 0,371). De même, une antibioprophylaxie peropératoire efficace contre *E. faecalis* (OR = 0,91 ; IC95 = 0,39–2,15 ; p = 0,831) ou *E. faecium* (OR = 1,48 ; IC95 = 0,31–7,08 ; p = 0,621) n'était pas associée à une réduction de l'incidence des sténoses biliaires.

Par ailleurs, un score CLIF moyen plus élevé apparaissait comme un facteur protecteur (OR = 0,76 ; IC95 % = 0,61–0,93 ; p = 0,01). De même, la transfusion de CPA (OR = 0,63 ; IC95 % = 0,47–0,86 ; p = 0,003) et la retransfusion par Cell Saver (OR = 1,00 ; IC95 % = 0,99–1,00 ; p < 0,001) étaient significativement moins fréquentes chez les patients n'ayant pas présenté de sténose biliaire.

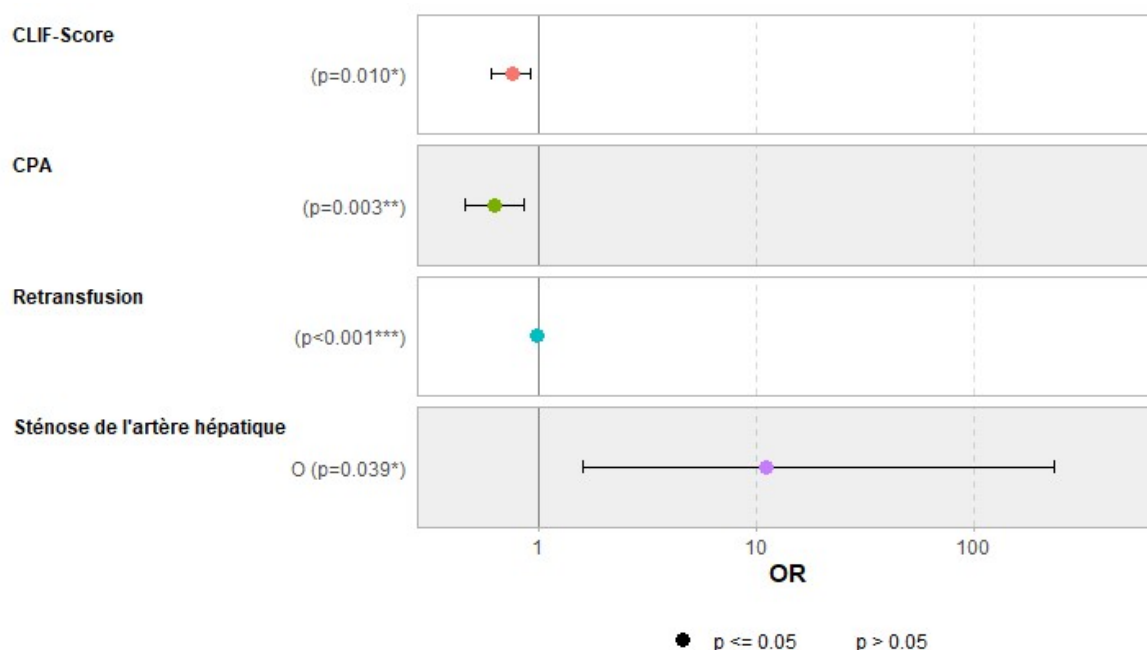


Figure 12. Analyse multivariée des facteurs indépendants associés à la survenue de sténoses biliaires après transplantation hépatique.

Les résultats sont exprimés en odds ratios (OR) ajustés avec leurs intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %). Seuls les facteurs significatifs ou d'intérêt clinique ont été inclus dans le modèle.

B. Sous-groupe « fistule biliaire »

Dans le sous-groupe « fistule biliaire », seule la réalisation d'une anastomose artérielle complexe s'est révélée indépendamment associée dans notre cohorte à la survenue d'une fistule biliaire (OR = 28,61 ; IC95 = 2,00–1806,89 ; $p = 0,040$). Les facteurs significatifs en analyse univariée n'ont pas été confirmés en analyse multivariée. Une analyse complémentaire a été réalisée afin d'évaluer l'association entre la survenue d'une fistule biliaire, l'origine du donneur et le mismatch CMV, sans qu'aucun lien significatif ne soit mis en évidence. Ces résultats sont détaillés dans la figure 12.

De même, aucune association significative n'a été observée entre la survenue de fistule biliaire et la présence d'une antibiothérapie préopératoire active contre *E. faecalis* (OR = 753232,72 ; IC95 = 0,00–NA ; $p = 0,997$). L'efficacité de l'antibioprophylaxie peropératoire contre *E. faecalis* (OR = 1,49 ; IC95 = 0,14–17,39 ; $p = 0,741$) ou *E. faecium* (OR = 0,08 ; IC95 = 0,00–23,97 ; $p = 0,482$) n'était pas non plus associée à une réduction de l'incidence des fistules biliaires.

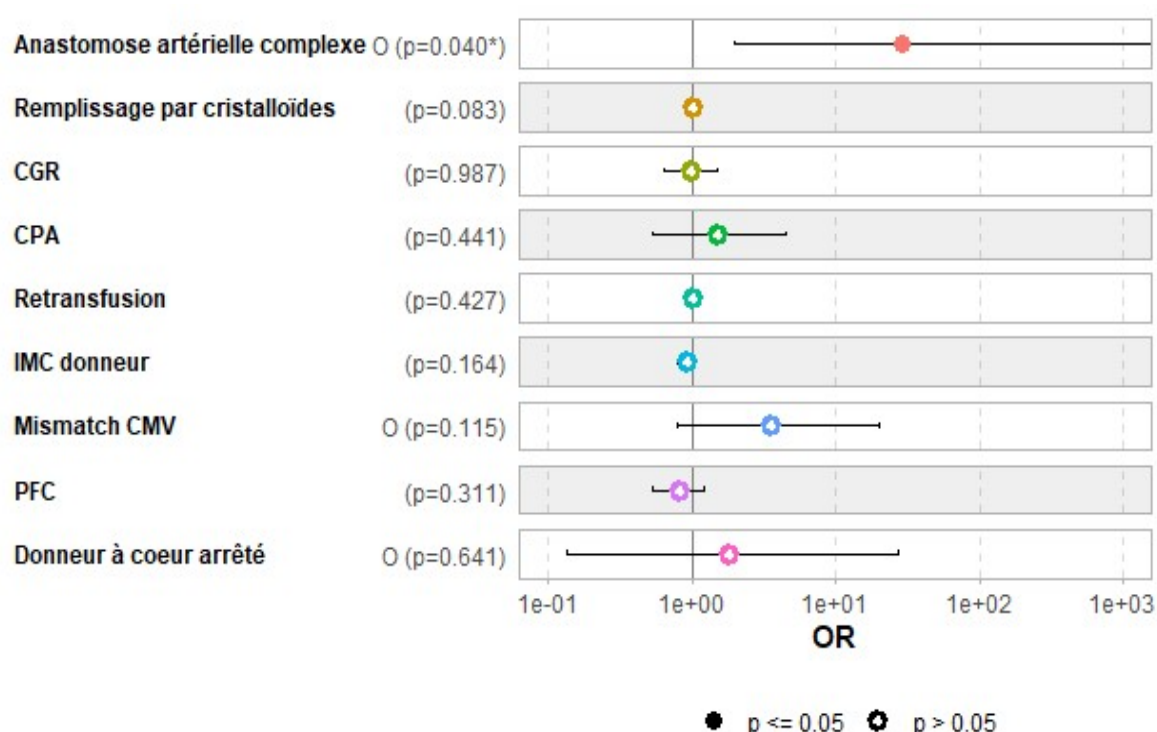


Figure 13. Analyse multivariée des facteurs indépendants associés à la survenue de fistules biliaires après transplantation hépatique.

Les résultats sont exprimés en odds ratios (OR) ajustés avec leurs intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %). Seuls les facteurs significatifs ou d'intérêt clinique ont été inclus dans le modèle.

VI. Analyse de survie du greffon et du patient

A. Durées de séjour

Dans le sous-groupe « sténose biliaire », la durée médiane de séjour en réanimation après TH était de 7 jours (IQR [5–9]), sans différence significative entre les patients ayant présenté une sténose et leurs témoins (6 jours ; IQR [5–9] vs 7 jours ; IQR [7–9] ; $p = 0,23$). La durée médiane d'hospitalisation totale post-transplantation était, également, comparable entre les deux groupes (20,5 jours ; IQR [15–30] vs 19 jours ; IQR [15–28] ; $p = 0,3$).

S'agissant du sous-groupe « fistule biliaire », la durée médiane de séjour en réanimation était de 6 jours (IQR [5–7]), sans différence notable entre les sujets avec fistule biliaire et leurs témoins (6 jours ; IQR [5–9] vs 6 jours ; IQR [5–7] ; $p = 0,1$). En revanche, la durée totale d'hospitalisation post-transplantation était significativement prolongée chez les patients ayant développé une fistule biliaire, avec une médiane de 33 jours (IQR [19–48]) contre 16 jours (IQR [12,75–23,5]) chez les témoins ($p < 0,01$).

B. Mortalité et survie du greffon

Les tableaux 15 et 16 présentent les données relatives à la mortalité et à la survie du greffon chez les patients ayant développé respectivement une sténose ou une fistule biliaire après transplantation hépatique.

La mortalité à 6 mois était significativement plus faible chez les patients ayant présenté une sténose biliaire (1 patient ; 0,71 %) comparativement à leurs témoins (15 patients ; 10,64 %) ($p < 0,01$). De même, le taux d'échec de greffe était moindre dans le groupe sténose biliaire (2 patients ; 1,42 %) par rapport au groupe témoin (11 patients ; 7,8 %) ($p = 0,02$). En revanche, aucune différence significative n'a été relevée pour la mortalité à 28 jours ni pour la mortalité tardive. La survie du greffon à 6 mois était également supérieure chez les patients présentant une sténose biliaire (133 patients ; 94,33 %) par rapport à celle observée chez les témoins (122 patients ; 86,52 %) ($p = 0,04$). Dans le sous-groupe « fistule biliaire », aucune différence significative n'a été observée entre les cas et les témoins, que ce soit concernant la mortalité précoce, la mortalité tardive ou la survie du greffon.

	Total	Cas	Témoins	p value
	282	141	141	
Mortalité, n (%)				
28 jours	5 (1,77)	0 (0,00)	5 (3,55)	0,07
6 mois	16 (5,67)	1 (0,71)	15 (10,64)	<0,01
1 an	28 (9,93)	9 (6,38)	19 (13,48)	0,07
5 ans	64 (22,70)	30 (21,28)	34 (24,11)	0,67
Depuis la greffe (tout délai)	91 (32,27)	46 (32,62)	45 (31,91)	1
Echec du greffon, n (%)	13 (4,61)	2 (1,42)	11 (7,80)	0,02
Survie du greffon, n (%)				
6 mois	255 (90,43)	133 (94,33)	122 (86,52)	0,04
1 an	245 (86,88)	125 (88,65)	120 (85,11)	0,48
5 ans	206 (73,05)	102 (72,34)	104 (73,76)	0,89

Tableau 15. Conséquences cliniques de la sténose biliaire après transplantation hépatique : mortalité et survie du greffon

Données exprimées en nombre (pourcentage).

	Total	Cas	Témoins	p value
	62	31	31	
Mortalité, n (%)				
28 jours	2 (3,23)	0 (0,00)	2 (6,45)	0,47
6 mois	3 (4,84)	1 (3,23)	2 (6,45)	1
1 an	6 (9,68)	3 (9,68)	3 (9,68)	1
5 ans	17 (27,42)	7 (22,58)	10 (32,26)	0,57
Depuis la greffe (tout délai)	25 (40,32)	11 (35,48)	14 (45,16)	0,6
Echec du greffon, n (%)	2 (3,23)	0 (0,00)	2 (6,45)	0,47
Survie du greffon, n (%)				
6 mois	59 (95,16)	30 (96,77)	29 (93,55)	1
1 an	55 (88,71)	28 (90,32)	27 (87,10)	1
5 ans	43 (69,35)	24 (77,42)	19 (61,29)	0,27

Tableau 16. Conséquences cliniques de la fistule biliaire après transplantation hépatique : mortalité et survie du greffon

Données exprimées en nombre (pourcentage).

DISCUSSION

Notre étude n'a pas mis en évidence de bénéfice d'une antibioprophylaxie peropératoire active contre *Enterococcus faecalis* ou *Enterococcus faecium* sur la survenue des complications biliaires après TH, qu'il s'agisse de sténoses ou de fistules. À notre connaissance, il s'agit de la première étude à évaluer spécifiquement l'impact d'une telle stratégie prophylactique dans ce contexte.

Dans notre cohorte, 15,7 % des patients transplantés ont développé une CB au cours du suivi post-greffe, une incidence cohérente avec les données publiées dans la littérature^{16,17}. Les caractéristiques démographiques et cliniques de notre population sont représentatives des patients transplantés hépatiques en France³, avec une majorité d'hommes cirrhotiques et une prédominance de cirrhoses d'origine alcoolique ou mixte (alcoolique et dysmétabolique).

Afin d'adopter une approche globale, notre analyse a également porté sur les corrélations potentielles entre les CB, les infections pré- et post-transplantation, ainsi que les traitements antibiotiques administrés en post-opératoire.

Si nos résultats ne confirment pas l'effet protecteur initialement attendu d'une couverture antibiotique ciblant le genre *Enterococcus*, plusieurs éléments suggèrent néanmoins un rôle possible des infections, notamment à entérocoques, dans la genèse des complications biliaires.

En particulier, l'analyse des antécédents infectieux a révélé un surrisque de sténose biliaire chez les patients ayant présenté une infection préopératoire et reçu une antibiothérapie récente. Ce constat pourrait refléter l'influence d'une inflammation ou d'une colonisation bactérienne préexistante du tractus biliaire, susceptibles de favoriser le développement ultérieur de sténoses. Le rôle de l'inflammation dans ce processus a déjà été évoqué pour expliquer l'augmentation de ce risque chez les patients ayant présenté une infection à CMV⁶⁰.

Par ailleurs, l'étude des complications infectieuses survenue après la transplantation n'a pas mis en évidence d'effet protecteur d'une antibiothérapie post-opératoire ciblée contre les entérocoques sur la survenue de CB. De manière paradoxale, un surrisque de fistule biliaire a été observé chez les patients ayant reçu une antibiothérapie post-opératoire dirigée contre *E. faecalis*. Ce résultat reste pourtant cohérent avec la pratique clinique habituelle, la suspicion ou mise en évidence d'une fistule biliaire accompagnée de sepsis conduisant le plus souvent à la mise en place d'une antibiothérapie ciblée sur la famille des entérocoques. Il est donc difficile dans ce contexte d'imputer formellement le rôle d'*E. faecalis* comme à l'origine des fistules biliaires.

De façon similaire, notre analyse a également révélé que les patients présentant une fistule biliaire développaient plus d'infection post-opératoire et recevaient plus fréquemment une antibiothérapie. Cette association s'explique probablement par les infections secondaires aux fistules plutôt que par une relation causale directe entre l'antibiothérapie et leur formation.

Enfin, des bactéries du genre *Enterococcus* ont été isolées dans 25,8 % et 23,3 % des infections post-opératoires respectivement chez les sous-groupes sténose et fistule, confirmant ainsi leur implication régulière chez les patients transplantés hépatiques. Ces proportions sont néanmoins inférieures à celles rapportées dans la littérature, où elles peuvent atteindre 43,1 %⁶⁷.

Afin de limiter les biais de confusion potentiels, nous avons également recueilli et analysé l'ensemble des facteurs de risque établis dans la littérature, susceptibles d'influencer la survenue des complications biliaires.

Concernant les caractéristiques des donneurs, un DRI élevé est apparu comme un facteur de risque de survenue de sténose biliaire. Pour rappel, ce score composite intègre plusieurs paramètres, notamment l'âge du donneur et l'origine du greffon (donneur en EME ou DDAC). Dans notre cohorte, les donneurs des patients ayant développé une sténose biliaire étaient effectivement plus âgés, mais aucune différence significative n'a été observée concernant l'origine du greffon. Ce résultat diffère partiellement de celui rapporté par Tingle et al.¹⁷, qui identifiait à la fois l'âge du donneur et les greffons provenant de DDAC comme facteurs de risque de complications biliaires.

Le seul facteur chirurgical associé à un risque accru de fistule biliaire dans notre cohorte était la difficulté rencontrée lors de la confection de l'anastomose artérielle. Ce résultat concorde avec les observations de Tingle et al.¹⁷, qui rapportaient la durée de réalisation de cette anastomose comme facteur de risque de complications biliaires.

L'utilisation du drain de Kher, qui fait l'objet d'un débat dans la littérature, est apparue dans notre étude comme un facteur protecteur contre la survenue des sténoses biliaires, sans influence significative sur celle des fistules biliaires. Nos résultats concordent avec les études publiées entre 1995 et 2010, regroupées dans la méta-analyse de Zhao et al.⁵¹, qui mettaient en évidence un effet protecteur de l'utilisation du drain de Kher (OR = 0,62). Cependant, cet effet bénéfique n'a pas été retrouvé dans les études plus récentes incluses dans cette même méta-analyse⁵¹.

Par ailleurs, aucun lien significatif n'a été identifié entre le type d'anastomose biliaire et la survenue de sténoses ou de fistules biliaires. Ce constat concorde avec les résultats de la cohorte de Kaldas et al.⁴⁷, publiée en 2019, qui n'avait également observé aucune association statistiquement significative.

Un autre point intéressant de notre analyse concerne l'impact de la réalisation d'une APC durant la phase d'anhépatie sur les complications biliaires. Dans notre cohorte, cette procédure a été significativement associée à une augmentation de la survenue de sténoses biliaires. Sur le plan physiopathologique, l'APC vise à réduire la congestion veineuse au niveau des anses intestinales et à améliorer la stabilité hémodynamique en réduisant les phénomènes d'ischémie reperfusion. Cependant, nos résultats contrastent avec ceux rapportés par Rayar et al.⁹¹, dans une étude menée au CHU de Rennes, où l'APC était associée à une diminution significative des complications biliaires (4,7 % versus 10,2 %, p = 0,006). Par ailleurs, le recours à cette procédure était moins fréquent dans notre centre, notamment dans le sous-groupe « sténose » (38,9 %) comparé à la cohorte rennaise (59,4 %). Cette différence interroge les critères d'indication retenus de l'APC dans notre pratique et suggère que l'hétérogénéité des pratiques chirurgicales pourrait avoir influencé les résultats observés.

En ce qui concerne la gestion hémodynamique peropératoire, une stratégie de remplissage vasculaire restrictive semblait associée à une protection contre les CB, qu'il s'agisse de fistules ou de sténoses. Le lien entre un remplissage libéral et la survenue de fistules anastomotiques en chirurgie abdominale fait l'objet de débats depuis plusieurs années. Cependant, une étude internationale publiée par Myles et al.⁹² en 2018, comparant les stratégies restrictive et libérale lors de chirurgies abdominales majeures, n'a pas démontré de différence significative concernant l'incidence des fistules. Il convient

toutefois de noter que la TH n'était pas incluse dans cette étude, limitant ainsi la généralisation de ces résultats à notre contexte.

Par ailleurs, une transfusion importante de produits sanguins labiles est apparue comme un facteur protecteur contre les sténoses et fistules biliaires. Ce résultat pourrait s'expliquer par un moindre recours aux solutés cristalloïdes chez les patients ayant bénéficié d'une transfusion massive. De façon similaire, un saignement peropératoire important semblait également corrélé à une diminution du risque de fistule biliaire.

Parmi les complications post-opératoires étudiées, la sténose de l'artère hépatique était significativement plus fréquente chez les patients présentant une sténose biliaire. Un résultat cohérent avec les observations publiées³⁶.

Un nombre accru de reprises chirurgicales a été observé chez les patients présentant une fistule biliaire. Cette association s'explique probablement par la nécessité d'interventions secondaires à la survenue des fistules, plutôt que par un lien causal direct entre la reprise chirurgicale et leur formation.

En revanche, dans notre cohorte, les épisodes de rejet, qu'ils soient aigus ou chroniques, ainsi que l'incidence des primo-infections ou réactivations à CMV, n'ont pas été identifiés comme facteurs de risque de complications biliaires, contrairement à ce qui a été rapporté dans la littérature^{19,63}.

Concernant les conséquences des complications biliaires dans notre cohorte, un allongement significatif de la durée totale d'hospitalisation a été observé chez les patients présentant une fistule biliaire. Cette association n'a toutefois pas été retrouvée dans le sous-groupe des sténoses biliaires. Cette différence s'explique par les délais distincts de survenue de ces deux types de complications. En effet, les fistules biliaires apparaissent de manière précoce, avec un délai médian de survenue de seulement 12 jours, se manifestant donc généralement au cours de la première hospitalisation et contribuant ainsi à son prolongement. En revanche, les sténoses biliaires surviennent plus tardivement, avec un délai médian d'environ 120 jours, ce qui explique leur absence d'impact sur la durée d'hospitalisation initiale post-transplantation.

De manière surprenante, nous avons observé une diminution de la mortalité précoce ainsi qu'une amélioration de la survie du greffon à six mois chez les patients ayant présenté une sténose biliaire. Ce résultat, en contradiction avec les données habituellement rapportées¹⁷, s'explique probablement par un biais de survie lié à la nature rétrospective de notre étude. En effet, comme nous avons pu le souligner plus tôt, un recul important est souvent nécessaire pour qu'une sténose biliaire puisse se manifester. À l'inverse, certains patients du groupe témoin sont décédés précocement, avant même la survenue possible de cette complication, ce qui fausse la comparaison en entraînant une mortalité apparente plus élevée chez les témoins. Par ailleurs, le score CLIF moyen était plus élevé dans le groupe témoin, reflétant une gravité accrue chez les patients transplantés en contexte d'ACLF, associée à un risque plus élevé de décès précoce⁸. Ce constat renforce notre interprétation, également étayée par l'absence d'effet significatif sur la mortalité et la survie du greffon à plus long terme. Un ajustement statistique prenant en compte la durée de survie, ou l'exclusion des décès précoces, aurait permis de limiter l'impact de ce biais mais aurait demandé de reconstruire entièrement notre groupe témoin.

Plusieurs limites de notre étude méritent d'être soulignées. Tout d'abord, le caractère rétrospectif expose notre analyse à des biais de sélection et d'information, notamment en raison de données

manquantes. De plus, cette étude monocentrique, réalisée au CHU de Tours, reflète exclusivement les pratiques locales de l'équipe de transplantation, ce qui limite la généralisation de nos résultats. Toutefois, cette approche présente l'avantage de fournir un état des lieux précis des habitudes locales, constituant une base pertinente de comparaison avec d'autres centres.

Dans ce contexte, notre choix d'analyser séparément les sténoses et les fistules biliaires, en raison de leurs mécanismes physiopathologiques distincts susceptibles d'être influencés de manière différente par l'effet de l'antibioprophylaxie, a également eu des répercussions méthodologiques. En effet, cette démarche a réduit la puissance statistique et accru le risque de biais de sélection, limitant ainsi la portée des conclusions.

Par ailleurs, la longue période de recueil des données, couvrant douze années (2011-2023), expose à des évolutions potentielles des pratiques chirurgicales et médicales. Malgré un appariement sur l'année de transplantation avec une tolérance de ± 4 ans, une différence significative subsistait concernant l'année moyenne de transplantation, plus récente chez les patients ayant présenté une sténose biliaire que chez leurs témoins. Ce constat, a priori contre-intuitif, pourrait s'expliquer par une amélioration progressive des techniques diagnostiques des complications biliaires, entraînant un possible sous-diagnostic au début de la période d'étude. Il est de plus à noter la possibilité que des pénuries ou changements de matériel chirurgical aient pu avoir un impact sur les modalités chirurgicales et donc sur l'incidence des complications biliaires.

Un autre biais important concerne la difficulté diagnostique des complications biliaires, en l'absence d'un protocole de suivi radiologique standardisé. Le diagnostic de certitude des sténoses biliaires repose principalement sur la CPRM, examen qui n'est ni systématique ni protocolisé. Il est généralement prescrit après détection d'anomalies échographiques dans un contexte de cholestase. Cependant, certaines sténoses peuvent rester longtemps asymptomatiques, et bien que la valeur prédictive positive de l'échographie soit élevée en présence de dilatation des voies biliaires, sa sensibilité diminue nettement en l'absence de dilatation²⁶. De même, le diagnostic des fistules biliaires repose le plus souvent sur un scanner abdomino-pelvien réalisé en cas de suspicion clinique, dont la réalisation dépend du jugement du clinicien. Ainsi, notre analyse porte essentiellement sur les complications biliaires cliniquement significatives, ce que confirme le fait que 85 % des sténoses et 100 % des fistules identifiées ont nécessité une prise en charge thérapeutique.

Enfin, bien que 66 % des complications biliaires se manifestent au cours des trois premiers mois suivant la transplantation, et 80 % dans les six premiers mois¹⁸, certaines peuvent survenir plusieurs années après l'intervention. Ce délai d'apparition expose à un risque de classification erronée, certains patients, notamment parmi les inclusions les plus récentes, pouvant avoir été à tort classés comme « témoins ».

Malgré ces limites, notre travail apporte plusieurs enseignements cliniques.

Finalement, nous avons formulé l'hypothèse qu'une antibioprophylaxie peropératoire couvrant les entérocoques pourrait réduire l'incidence des complications biliaires après TH. Si nos résultats ne confirment pas cet effet protecteur, ils soulignent néanmoins l'importance de mieux comprendre les liens entre le microbiote, les infections post-transplantation et les mécanismes physiopathologiques des CB.

Notre étude confirme la fragilité de la population transplantée hépatique vis-à-vis du risque infectieux postopératoire, avec une fréquence accrue des infections et des antibiothérapies administrées. Elle met également en évidence une hétérogénéité des pratiques concernant l'antibioprophylaxie au sein même d'un seul centre.

Une harmonisation des pratiques semble ainsi indispensable. Cependant, les recommandations actuelles, préconisant l'administration de cefoxitine en prophylaxie peropératoire⁶⁶, reposent sur un faible niveau de preuve et considèrent les patients en attente de transplantation comme des patients communautaires, alors qu'ils sont plus souvent confrontés à des hospitalisations ou à des épisodes infectieux que la population générale. Dans notre cohorte, 19,2 % des patients avaient reçu une antibiothérapie dans les trois mois précédant leur hospitalisation. La prise en compte du caractère nosocomial de cette population et l'adaptation du schéma de l'antibioprophylaxie semblent donc pertinentes dans ce contexte.

La place d'une couverture ciblant le genre *Enterococcus* reste à trancher. Bien que notre étude ne soit pas concluante, certains arguments indirects suggèrent un rôle possible d'*E. faecalis* dans l'apparition des complications biliaires, tandis qu'aucun élément ne plaide pour une implication d'*E. faecium*. Ces observations concordent avec les données expérimentales⁸², qui associent exclusivement *E. faecalis* à la survenue de fistules anastomotiques digestives.

Par ailleurs, l'identification des facteurs de risque infectieux prédisposant aux CB pourrait permettre d'organiser un suivi ciblé et un dépistage précoce dans une population pour laquelle aucun protocole standardisé n'est recommandé actuellement.

Ces résultats invitent à des travaux complémentaires pour définir l'antibioprophylaxie la plus adaptée chez cette population à haut risque infectieux, préciser le rôle du microbiote dans la genèse des complications biliaires et déterminer si les entérocoques, en particulier *E. faecalis*, jouent un rôle causal ou ne sont que des marqueurs d'un terrain plus à risque.

REFERENCES

1. Adam, R. *et al.* 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl. Int.* **31**, 1293–1317 (2018).
2. Terrault, N. A., Francoz, C., Berenguer, M., Charlton, M. & Heimbach, J. Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **21**, 2150–2166 (2023).
3. Agence de la Biomédecine. Rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France. Organes : Greffe hépatique. [Internet]. 2024
4. H. Jeddou et al. Techniques de transplantations hépatiques chez l'adulte. EMC – Technique chirurgicales – Appareil digestif. [Internet]. 2021 ; volume [40-790]. Disponible sur <https://www.em-consulte.com/traite/T01/table-des-matieres/techniques-chirurgicales-appareil-digestif>.
5. A. Restoux, C. Paugam-Burtz. Anesthésie-réanimation pour chirurgie hépatique et transplantation hépatique. EMC – Anesthésie-réanimation. [Internet]. 2021 ; volume [36-562-A-10]. Disponible sur <https://www.emconsulte.com/revue/ANREA/articlesarchives/anesthesie-reanimation>
6. Moreau, R. *et al.* Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology* **144**, 1426-1437.e9 (2013).
7. Artru, F. *et al.* Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J. Hepatol.* **67**, 708–715 (2017).
8. Levesque, E. *et al.* Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation. *Liver Int.* **37**, 684–693 (2017).
9. Bénédicte Lapôtre-Ledoux et al. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. Santé publique France. [Internet]. 30 juin 2023 ; [cité 5 mai 2025]. Disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus/documents/article>

10. Allkushi, E. *et al.* Expanding Indications in Transplant Oncology. *Cancers* **17**, 773 (2025).
11. Mazzaferro, V. *et al.* Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* **334**, 693–700 (1996).
12. Williams, R., Schalm, S. W. & O’Grady, J. G. Acute liver failure: redefining the syndromes. *The Lancet* **342**, 273–275 (1993).
13. Tujios, S., Stravitz, R. T. & Lee, W. M. Management of Acute Liver Failure: Update 2022. *Semin. Liver Dis.* **42**, 362–378 (2022).
14. Malinchoc, M. *et al.* A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatol. Baltim. Md* **31**, 864–871 (2000).
15. Merion, R. M. *et al.* The Survival Benefit of Liver Transplantation. *Am. J. Transplant.* **5**, 307–313 (2005).
16. Fasullo, M., Patel, M., Khanna, L. & Shah, T. Post-transplant biliary complications: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *BMJ Open Gastroenterol.* **9**, e000778 (2022).
17. Tingle, S. J. *et al.* Risk factors and impact of early anastomotic biliary complications after liver transplantation: UK registry analysis. *BJS Open* **5**, zrab019 (2021).
18. Gastaca, M. Biliary Complications after Orthotopic Liver Transplantation: A Review of Incidence and Risk Factors. *Transplant. Proc.* **44**, 1545–1549 (2012).
19. Kochhar, G., Parungao, J. M., Hanounah, I. A. & Parsi, M. A. Biliary complications following liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* **19**, 2841–2846 (2013).
20. Daniel, K. & Said, A. Early Biliary complications after liver transplantation. *Clin. Liver Dis.* **10**, 63–67 (2017).
21. Atwal, T., Pastrana, M. & Sandhu, B. Post-liver Transplant Biliary Complications. *J. Clin. Exp. Hepatol.* **2**, 81–85 (2012).
22. Ayoub, W. S., Esquivel, C. O. & Martin, P. Biliary complications following liver transplantation. *Dig. Dis. Sci.* **55**, 1540–1546 (2010).

23. Magro, B., Tacelli, M., Mazzola, A., Conti, F. & Celsa, C. Biliary complications after liver transplantation: current perspectives and future strategies. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* **10**, 76–92 (2021).
24. Verdonk, R. C. *et al.* Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: Causes and consequences. *Liver Transpl.* **12**, 726–735 (2006).
25. Seehofer, D., Eurich, D., Veltzke-Schlieker, W. & Neuhaus, P. Biliary Complications After Liver Transplantation: Old Problems and New Challenges. *Am. J. Transplant.* **13**, 253–265 (2013).
26. Sharma, S., Gurakar, A. & Jabbour, N. Biliary strictures following liver transplantation: Past, present and preventive strategies. *Liver Transpl.* **14**, 759–769 (2008).
27. Arain, M. A., Attam, R. & Freeman, M. L. Advances in endoscopic management of biliary tract complications after liver transplantation. *Liver Transpl.* **19**, 482–498 (2013).
28. Pascher, A. & Neuhaus, P. Biliary complications after deceased-donor orthotopic liver transplantation. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* **13**, 487–496 (2006).
29. Roos, F. J. M., Poley, J.-W., Polak, W. G. & Metselaar, H. J. Biliary complications after liver transplantation; recent developments in etiology, diagnosis and endoscopic treatment. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **31**, 227–235 (2017).
30. Vernuccio, F. *et al.* Biliary complications after liver transplantation: A computed tomography and magnetic resonance imaging pictorial review. *World J. Gastroenterol.* **29**, 3257–3268 (2023).
31. Moy, B. T. & Birk, J. W. A Review on the Management of Biliary Complications after Orthotopic Liver Transplantation. *J. Clin. Transl. Hepatol.* **7**, 1–11 (2019).
32. Buck, D. G. & Zajko, A. B. Biliary Complications after Orthotopic Liver Transplantation. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* **11**, 51–59 (2008).
33. Akamatsu, N., Sugawara, Y. & Hashimoto, D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.* **24**, 379–392 (2011).

34. Memeo, R. Management of biliary complications after liver transplantation. *World J. Hepatol.* **7**, 2890 (2015).
35. Boeva, I., Karagoyozov, P. I. & Tishkov, I. Post-liver transplant biliary complications: Current knowledge and therapeutic advances. *World J. Hepatol.* **13**, 66–79 (2021).
36. Dacha, S., Barad, A., Martin, J. & Levitsky, J. Association of Hepatic Artery Stenosis and Biliary Strictures in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl.* **17**, 849–854 (2011).
37. Liu, J. & Man, K. Mechanistic Insight and Clinical Implications of Ischemia/Reperfusion Injury Post Liver Transplantation. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* **15**, 1463–1474 (2023).
38. Zeair, S. *et al.* An Inadequate Blood Supply Is a Risk Factor of Anastomotic Biliary Strictures After Liver Transplantation—A Single-Center Study. *J. Clin. Med.* **14**, 1365 (2025).
39. Guo, Y. *et al.* Incidence of Ischemia Reperfusion Injury Related Biliary Complications in Liver Transplantation: Effect of Different Types of Donors. *Transplant. Proc.* **54**, 1865–1873 (2022).
40. Cursio, R. & Gugenheim, J. Ischemia-Reperfusion Injury and Ischemic-Type Biliary Lesions following Liver Transplantation. *J. Transplant.* **2012**, 1–17 (2012).
41. Wang, M.-F. *et al.* Risk factors of severe ischemic biliary complications after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* **10**, 374–379 (2011).
42. Guo, Z. *et al.* A randomized-controlled trial of ischemia-free liver transplantation for end-stage liver disease. *J. Hepatol.* **79**, 394–402 (2023).
43. Schlegel, A. & Dutkowski, P. Impact of Machine Perfusion on Biliary Complications after Liver Transplantation. *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 3567 (2018).
44. Tingle, S. J. *et al.* Machine perfusion in liver transplantation. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2023**, (2023).
45. Qian, Y. B., Liu, C. L., Lo, C. M. & Fan, S. T. Risk Factors for Biliary Complications After Liver Transplantation. *Arch. Surg.* **139**, 1101–1105 (2004).
46. Jung, D.-H., Ikegami, T., Balci, D. & Bhangui, P. Biliary reconstruction and complications in living donor liver transplantation. *Int. J. Surg.* **82**, 138–144 (2020).

47. Kaldas, F. M. *et al.* Assessment of Anastomotic Biliary Complications in Adult Patients Undergoing High-Acuity Liver Transplant. *JAMA Surg.* **154**, 431–439 (2019).
48. Ushigome, H. *et al.* Biliary Anastomosis and Biliary Complications Following Living Donor Liver Transplantation. *Transplant. Proc.* **40**, 2537–2538 (2008).
49. Sutton, M. E. *et al.* Duct-to-duct reconstruction in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis is associated with fewer biliary complications in comparison with hepaticojejunostomy. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* **20**, 457–463 (2014).
50. Jablonska, B. End-to-end ductal anastomosis in biliary reconstruction: indications and limitations. *Can. J. Surg.* **57**, 271–277 (2014).
51. Zhao, J.-Z. *et al.* T-tube vs no T-tube for biliary tract reconstruction in adult orthotopic liver transplantation: An updated systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* **27**, 1507–1523 (2021).
52. Martinino, A. *et al.* The use of the T-tube in biliary tract reconstruction during orthotopic liver transplantation: An umbrella review. *Transplant. Rev.* **36**, 100711 (2022).
53. Nemes, B., Gámán, G. & Doros, A. Biliary complications after liver transplantation. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **9**, 447–466 (2015).
54. Elkomos, B. E. & Abdelaal, A. Do We Need to Use a Stent in Biliary Reconstruction to Decrease the Incidence of Biliary Complications in Liver Transplantation? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Gastrointest. Surg.* **27**, 180–196 (2023).
55. Nakamura, T. *et al.* Risk Factors and Management for Biliary Complications Following Adult Living-Donor Liver Transplantation. *Ann. Transplant.* **22**, 665–670 (2017).
56. Baccarani, U. *et al.* Steatosis of the hepatic graft as a risk factor for post-transplant biliary complications. *Clin. Transplant.* **24**, 631–635 (2010).
57. Kanneganti, M. *et al.* Center Variability in Acute Rejection and Biliary Complications After Pediatric Liver Transplantation. *Liver Transpl.* **28**, 454–465 (2022).

58. Yadav, D. K. *et al.* ABO-Incompatible Adult Living Donor Liver Transplantation in the Era of Rituximab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol. Res. Pract.* **2019**, 1–16 (2019).
59. Bang, J. B. *et al.* Risk factor for ischemic-type biliary lesion after ABO-incompatible living donor liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* **22**, 6925 (2016).
60. Liu, J.-Y. *et al.* Impact of cytomegalovirus infection on biliary disease after liver transplantation - maybe an essential factor. *World J. Clin. Cases* **9**, 10792–10804 (2021).
61. Castro, J. F. *et al.* Biliary stenosis after liver transplant is not associated with cytomegalovirus infection. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* **9**, 34–34 (2024).
62. Lima, A. S., Pereira, B. B., Jungmann, S., Machado, C. J. & Correia, M. I. T. D. Risk factors for post-liver transplant biliary complications in the absence of arterial complications. *ABCD Arq. Bras. Cir. Dig. São Paulo* **33**, (2020).
63. Georges, P. *et al.* Post-Transplantation Cytomegalovirus Infection Interplays With the Development of Anastomotic Biliary Strictures After Liver Transplantation. *Transpl. Int.* **35**, (2022).
64. Rauber, C. *et al.* Prevalence of human herpesviruses in biliary fluid and their association with biliary complications after liver transplantation. *BMC Gastroenterol.* **19**, (2019).
65. Karimian, N., Westerkamp, A. C. & Porte, R. J. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Curr. Opin. Organ Transplant.* **19**, 209–216 (2014).
66. Recommandations formalisées d’experts de la Société Française d’Anesthésie et Réanimation et de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle ; 2024.
67. Gagliotti, C. *et al.* Infections in liver and lung transplant recipients: a national prospective cohort. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* **37**, 399–407 (2018).
68. Hollenbeak, C. S., Alfrey, E. J. & Souba, W. W. The effect of surgical site infections on outcomes and resource utilization after liver transplantation. *Surgery* **130**, 388–395 (2001).
69. García Prado, M. E. *et al.* Surgical Site Infection in Liver Transplant Recipients: Impact of the Type of Perioperative Prophylaxis. *Transplantation* **85**, 1849–1854 (2008).

70. Righi, E. Management of bacterial and fungal infections in end stage liver disease and liver transplantation: Current options and future directions. *World J. Gastroenterol.* **24**, 4311–4329 (2018).
71. Wirth, U. *et al.* The Role of Microbiota in Liver Transplantation and Liver Transplantation-Related Biliary Complications. *Int. J. Mol. Sci.* **24**, 4841 (2023).
72. Gupta, S. *et al.* Randomized control trial on perioperative antibiotic prophylaxis in live liver donors: Are three doses enough? *J. Hepato-Biliary-Pancreat. Sci.* **29**, 1124–1132 (2022).
73. Almeida, R. A., Hasimoto, C. N., Kim, A., Hasimoto, E. N. & El Dib, R. Antibiotic prophylaxis for surgical site infection in people undergoing liver transplantation. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, (2015).
74. Nikeghbalian, S. *et al.* Comparison of Two Antibiotic Prophylaxis Regimens in Liver Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial.: Abstract# P-107. *Liver Transpl.* **16**, (2010).
75. Chan, S. *et al.* Perioperative antibiotics for preventing post-surgical site infections in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2020)
doi:10.1002/14651858.cd013209.pub2.
76. Berry, P. S. *et al.* Intraoperative Versus Extended Antibiotic Prophylaxis in Liver Transplant Surgery: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* **25**, 1043–1053 (2019).
77. Vandecasteele, E. *et al.* Antimicrobial prophylaxis in liver transplant patients--a multicenter survey endorsed by the European Liver and Intestine Transplant Association. *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.* **23**, 182–190 (2010).
78. Logre, E. *et al.* Risk Factors and Impact of Perioperative Prophylaxis on the Risk of Extended-spectrum β -Lactamase-producing Enterobacteriaceae-related Infection Among Carriers Following Liver Transplantation. *Transplantation* **105**, 338–345 (2021).

79. Bert, F. *et al.* Risk factors associated with preoperative fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in liver transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis. Off. J. Transplant. Soc.* **16**, 84–89 (2014).
80. Righi, E. *et al.* Colonisation with Extended-Spectrum Cephalosporin-Resistant Enterobacterales and Infection Risk in Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect. Dis. Ther.* **12**, 623–636 (2023).
81. Cohn, I. & Rives, J. D. Antibiotic protection of colon anastomoses. *Ann. Surg.* **141**, 707–717 (1955).
82. Wiegerinck, M. *et al.* Novel *de novo* synthesized phosphate carrier compound ABA-PEG20k-Pi20 suppresses collagenase production in *Enterococcus faecalis* and prevents colonic anastomotic leak in an experimental model. *Br. J. Surg.* **105**, 1368–1376 (2018).
83. Shogan, B. D. *et al.* Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak. *Sci. Transl. Med.* **7**, (2015).
84. Anderson, D. I. *et al.* Enterococcus faecalis Is Associated with Anastomotic Leak in Patients Undergoing Colorectal Surgery. *Surg. Infect.* **22**, 1047–1051 (2021).
85. D’Angelica, M. I. *et al.* Piperacillin-Tazobactam Compared With Cefoxitin as Antimicrobial Prophylaxis for Pancreatoduodenectomy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **329**, 1579–1588 (2023).
86. Torres, C. *et al.* Antimicrobial Resistance in *Enterococcus* spp. of animal origin. *Microbiol. Spectr.* **6**, (2018).
87. Antimicrobial resistance in the European Union and European Economic Area – Annual epidemiological report for 2023. European Centre for Disease Prevention and Control. 2023.
88. R Core Team (2024). *_R: A Language and Environment for Statistical Computing_*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <<https://www.R-project.org/>>.
89. Posit team (2025). RStudio: Integrated Development Environment for R. Posit Software, PBC, Boston, MA. URL <http://www.posit.co/>.

90. Josse, J. & Husson, F. missMDA: A Package for Handling Missing Values in Multivariate Data Analysis. *J. Stat. Softw.* **70**, 1–31 (2016).
91. Rayar, M. *et al.* Benefits of temporary portocaval shunt during orthotopic liver transplantation with vena cava preservation: A propensity score analysis. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* **23**, 174–183 (2017).
92. Myles, P. S. *et al.* Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N. Engl. J. Med.* **378**, 2263–2274 (2018).

Vu, la Directrice de Thèse

Isaure BRETEAU

Tours le 13/08/2025



**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

Navarre Agathe, Emmanuelle, Florence

92 pages – 16 tableaux – 13 figures

Résumé :

Contexte : La transplantation hépatique (TH) constitue le traitement de référence des hépatopathies chroniques terminales ainsi que des formes sévères d'insuffisance hépatique aiguë. Malgré des progrès significatifs ayant permis d'améliorer la survie à long terme, les complications biliaires (CB) demeurent fréquentes après une TH, compromettant la survie du greffon et représentant une cause majeure de morbi-mortalité. Si plusieurs facteurs de risque de CB sont déjà identifiés, le rôle potentiel du microbiote intestinal dans leur genèse reste peu exploré. Des données expérimentales et cliniques suggèrent notamment un effet délétère de certaines bactéries, en particulier *Enterococcus faecalis*, sur la cicatrisation des sutures digestives dans d'autres chirurgies. À ce jour, l'impact de l'administration péri- opératoire d'antibiotiques actifs contre les entérocoques sur la survenue des CB en post-TH n'a jamais été évalué. L'objectif de cette étude était donc d'analyser l'influence de cette couverture antibiotique sur l'incidence de ces complications après TH.

Matériel et méthode : Une CB (sténose ou fistule biliaire) a été identifiée chez 204 des 1348 patients transplantés au CHU de Tours entre 2011 et 2024. Pour chaque patient, les données démographiques, l'historique infectieux pré- et post-opératoire, les paramètres peropératoires, les caractéristiques du donneur, le schéma d'antibioprophylaxie administré ainsi que les complications post-opératoires ont été recueillis. Un groupe témoin a ensuite été constitué parmi les patients indemnes de CB, appariés sur l'âge, l'année de transplantation, ainsi que sur certains facteurs de risque reconnus liés au receveur, au donneur et aux événements peropératoires. Après exclusion des patients pour lesquels aucun appariement satisfaisant n'était possible en raison de caractéristiques extrêmes, 344 patients ont été inclus dans l'analyse finale, répartis en deux groupes selon un ratio 1 : 1. Les facteurs de risque connus de CB ainsi que les données concernant l'utilisation pré et per-opératoire d'antibiotiques ont été recueillies et leur impact sur la survenue de complication évalué.

Résultats : L'administration peropératoire d'une antibioprophylaxie active contre *E. faecium* ou *E. faecalis* n'était pas associée à une modification significative de l'incidence des sténoses biliaires ($p = 0,88$ et $0,28$, respectivement) ni des fistules biliaires ($p = 0,61$ et $0,53$, respectivement). La majorité des facteurs de risque connus de CB, non pris en compte par l'appariement, étaient toutefois présents dans notre cohorte. Par ailleurs, les patients ayant développé une fistule biliaire présentaient une durée d'hospitalisation significativement prolongée ainsi qu'un taux plus élevé de reprises chirurgicales.

Conclusion : Dans notre cohorte, l'antibioprophylaxie péri- opératoire active contre les entérocoques n'a pas montré d'impact significatif sur l'incidence des complications biliaires après transplantation hépatique.

Mots clés : transplantation hépatique, complication biliaire, antibioprophylaxie, *Enterococcus*

Jury :

Président du Jury : Professeur Éric LEVESQUE

Directeur de thèse : Docteur Isaure BRETEAU

Membres du Jury : Professeur Adrien LEMAIGNEN

Docteur Nour BOU SALEH

Date de soutenance : 4 septembre 2025