



UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Étude monocentrique rétrospective de l'impact de l'indice de masse corporelle sur l'accès à la greffe des candidats à la transplantation hépatique au CHRU de Lille.

Présentée et soutenue publiquement le 17 mai 2018 à 18 heures

au Pôle Formation

Par Mathilde Favre

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

ABREVIATIONS	3
RESUME	4
I. INTRODUCTION.....	5
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE	9
III. MATERIELS ET METHODES.....	10
1. Population étudiée	10
2. Données collectées.....	10
3. Critères de jugement.....	11
4. Analyse statistique.....	12
IV. RESULTATS.....	13
1. Caractéristiques des patients inscrits sur liste de transplantation hépatique entre 2007 et 2017.....	13
2. Caractéristiques des patients obèses et comparaison par rapports aux non obèses chez les inscrits entre 2007 et 2017.....	17
a. Caractéristiques des patients et comparaison selon le statut obèse versus non obèse	17
b. Caractéristiques des patients et comparaison selon le grade d'obésité.....	19
3. Impact de l'indice de masse corporelle sur l'accès à la transplantation hépatique chez les inscrits entre 2007 et 2017	21
a. Accès à la transplantation hépatique selon le statut obèse versus non obèse	21
b. Accès à la transplantation hépatique selon le grade d'obésité	23
4. Variables influençant l'accès à la transplantation hépatique chez les patients inscrits entre 2007 et 2017	25
a. Analyse univariée.....	25
b. Analyse multivariée.....	25
5. Devenir des patients inscrits sur liste de transplantation hépatique entre 2007 et 2017 selon l'indice de masse corporelle	27
a. Incidences cumulées des greffes et des sorties de liste pour décès ou aggravation selon le statut obèse versus non obèse	27
b. Incidences cumulées des greffes et des sorties de liste pour décès ou aggravation selon le grade d'obésité	29
c. Incidence cumulée de sortie de liste pour amélioration selon le grade d'obésité.....	31

6. Évolution de l'indice de masse corporelle chez les patients inscrits entre 1990 et 2017	33
V. DISCUSSION	36
VI. CONCLUSION	40
VII. ANNEXES	41
VIII. BIBLIOGRAPHIE.....	43

Abréviations

CHC : carcinome hépatocellulaire

HTA : hypertension artérielle

IMC : indice de masse corporelle

INR : international normalized ratio

IQR : intervalle interquartile

MELD : model for end-stage liver disease

NAFLD : non-alcoholic fatty liver disease

NASH : non-alcoholic steatohepatitis

UNOS : united network for organ sharing

OMS : organisation mondiale de la santé

SHR : subhazard ratio

TH : transplantation hépatique

Résumé

Introduction : L'épidémie mondiale de l'obésité et l'augmentation du nombre de transplantations hépatiques pour stéatohépatite non alcoolique (NASH) coïncide avec le nombre croissant de candidats obèses à une transplantation hépatique. Nous avons étudié l'impact de l'obésité sur le devenir des patients obèses inscrits sur liste d'attente de greffe de foie.

Matériels et méthodes : Les facteurs associés à l'accès à la greffe ont été étudiés chez tous les patients inscrits sur liste de 2007 à 2017 au CHRU de Lille par le biais d'une analyse en risques compétitifs. L'évolution de l'indice de masse corporelle (IMC) chez les patients inscrits sur liste depuis 1990 a également été étudiée.

Résultats : 889 patients ont été inclus dont 23% d'obèses. Ces patients étaient plus âgés (59 contre 56 ans), plus fréquemment de sexe masculin (79% contre 68%), diabétiques (38% contre 26%) et inscrits pour CHC (47% contre 34%). L'IMC médian chez les inscrits sur cette période était de 26,0 [22,9-29,4] kg/m² contre 22,1 [18,4-25,1] kg/m² chez les inscrits entre 1990 et 1997 ($p < 0,01$). L'analyse univariée a permis de mettre en évidence le sexe masculin, l'IMC, l'âge élevé à l'inscription, le score MELD et l'indication CHC comme variables significativement associées à une moins bonne probabilité d'accéder à la greffe ($p < 0,01$). En analyse multivariée et en tenant compte des risques compétitifs, être obèse diminuait de 22% la probabilité d'accéder à la greffe par rapport aux non obèses ($p = 0,04$) avec une incidence cumulée de greffe à 6 mois de 40 [33-47] % pour les patients obèses contre 51 [47-55] % pour les patients non obèses ($p = 0,03$). Plus le grade de l'obésité était important, plus l'incidence de survenue de décès ou d'aggravation sur liste était élevée ($p < 0,01$).

Conclusion : L'IMC a un impact chez les patients en attente de transplantation hépatique avec une probabilité plus faible d'accès à la greffe en cas d'obésité et un risque de sortie de liste pour décès ou aggravation plus élevé.

I. Introduction

A l'échelle mondiale, la prévalence de la cirrhose augmente (1). Elle provoque une morbi-mortalité significative et constitue un enjeu de santé publique. Ainsi, le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente la cinquième cause de cancer en termes d'incidence et la deuxième en termes de mortalité par cancer (2). Les décompensations de la cirrhose (ascite, encéphalopathie hépatique et hémorragie digestive) sont également responsables d'une forte mortalité, avec, à titre d'exemple, près de 50% de mortalité à 2 ans en cas d'ascite réfractaire (3). Ces dernières années, la meilleure compréhension de l'histoire naturelle et les progrès thérapeutiques ont permis d'améliorer la survie ainsi que la qualité de vie des patients cirrhotiques. Néanmoins, seule la transplantation hépatique permet d'augmenter significativement la survie des patients avec une cirrhose décompensée ou un carcinome hépatocellulaire.

La transplantation hépatique (TH) s'est imposée ces dernières décennies comme le traitement de la cirrhose décompensée et du carcinome hépatocellulaire grâce à l'amélioration de la survie globale post-transplantation. En effet, en 1980, la survie à 1 an post-greffe était de 33% contre plus de 80% actuellement (4) (5). Cette amélioration est due à l'évolution des techniques chirurgicales (réduction du temps et de la mortalité opératoire (6) (7)) mais aussi à l'avènement des traitements immunosuppresseurs dont les anticalcineurines (ciclosporine A et tacrolimus), pierre angulaire du schéma thérapeutique (8) (9).

L'efficacité de la transplantation hépatique a conduit à élargir ses indications. Le nombre de candidats a nettement augmenté ces dernières années (1824 nouveaux inscrits en 2016 contre 1532 en 2011 (10)). Rapidement, le nombre de donneurs est devenu insuffisant et on comptait en 2016 en France, un greffon hépatique pour 2,3

candidats. Cette pénurie allonge le temps d'attente des inscrits sur liste de greffe hépatique, et réduit l'accès à la greffe avec une augmentation des taux de sortie de liste pour décès ou aggravation de la maladie hépatique initiale. Ainsi, l'accès à la greffe à 6 mois était de 41% en 2013 contre 70% en 1995 (10).

Afin de réduire la mortalité sur liste d'attente et d'optimiser l'équité entre tous les patients quelle que soit leur indication de greffe, les modalités d'attribution des greffons ont été modifiées en 2007. La sélection des patients a pris en compte la gravité de la maladie hépatique pour prioriser les patients les plus à risque de décès (11) (12). La sévérité de la maladie hépatique est estimée par les scores de Child-Pugh (annexe 2) (13) et MELD (model of end Stage liver disease) (14). Le score MELD, développé en 2002 est à la base de l'algorithme d'attribution des greffons, converti en France en 2007 en score foie et fonctionnant sur un modèle gravitaire respectant les principes d'utilité et d'équité (15). Le score foie inclut toutes les indications de transplantation, y compris le carcinome hépatocellulaire. Ce modèle fonctionnant sur le score MELD a réduit la mortalité sur liste d'attente (16) (17) que ce soit aux États-Unis mais également en France. Par cette priorisation, le taux de décès sur liste a diminué de 3,5% à un an (18) pour atteindre en 2016 moins de 10% (19). Néanmoins, pour les patients inscrits sur liste de greffe pour carcinome hépatocellulaire, la principale cause de sortie de liste reste l'aggravation carcinologique et non la mortalité. En conséquence, bien que l'accès à la greffe et la mortalité sur liste ont été optimisés ces dernières années, 10 à 20% des candidats ne seront pas transplantés (10).

L'épidémiologie et le profil des patients candidats à une greffe hépatique ont évolué ces 30 dernières années. Les patients sont aujourd'hui plus âgés à l'inscription, plus généralement de sexe masculin et souffrent plus fréquemment de syndrome métabolique (20). Les indications de transplantation se sont également modifiées. Actuellement en

France, le carcinome hépatocellulaire représente la première indication de greffe, suivie par la cirrhose alcoolique décompensée. Ces 5 dernières années, l'avènement des antiviraux directs a contribué à renforcer cet effet, avec une baisse de 30% des indications de transplantation pour cirrhose post-virale C (10).

Le profil des candidats à la greffe se modifie depuis les années 1990. Les modifications d'indications, mais aussi l'évolution des comorbidités de la population générale provoquent un changement de paradigme. A l'échelle de la population française, la mortalité par maladie alcoolique du foie diminue grâce à la réduction de la consommation et des comportements à risque (consommation en litres d'alcool pur par an et par habitant en France en 1960 : 26 contre 11,7 en 2016 (21)). A l'inverse, le poids des maladies cardiovasculaires devient prépondérant avec l'augmentation du surpoids défini par un IMC (indice de masse corporelle) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (annexe 1) et de ses complications (diabète, hypertension artérielle, etc.). Ainsi, l'observatoire français ObÉpi retrouve une augmentation de l'incidence du surpoids qui concerne aujourd'hui 32% de la population et environ 15% pour l'obésité (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) en 2012 soit une augmentation relative de 76% en 15 ans (22). Cette tendance est observée également aux États-Unis depuis les années 1980 (23) avec pour conséquence une incidence croissante des stéatopathies métaboliques dont la NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) et la NASH (non-alcoholic steatohepatitis) (24). Les stéatopathies métaboliques sont devenues la première cause de maladie chronique du foie aux États-Unis (25) et leur prévalence croît continuellement dans les pays développés (26). En conséquence, le nombre de patients transplantés pour NASH a été multiplié par 4 en 10 ans. Ainsi, aux États-Unis, la NASH représente la seconde indication de transplantation hépatique avec une croissance de 124% entre 2002 et 2014 alors que les indications pour cirrhose post-virale C a décliné de 78% (27) (28). La prévalence du carcinome hépatocellulaire sur stéatopathie métabolique (avec ou sans

cirrhose) est aussi impactée avec une croissance annuelle de près de 10% depuis 2004 (données entre 2004 et 2009) (29).

La proportion d'obèses candidats à une transplantation hépatique a évolué de 18% des inscrits (1987-1993) à 33% plus récemment (2007-2013) (24). La problématique de l'obésité et de l'obésité morbide ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) a été longtemps discutée. Son impact négatif sur la morbidité et la survie post greffe immédiate (augmentation de la mortalité à 30 jours et à 1 an (30)), a conduit à restreindre l'accès à la greffe de ces patients (31). Ces premières données inquiétantes ont été remises en question grâce à des études plus récentes qui n'ont pas retrouvé cet impact négatif (32) (33). Ainsi, bien que débattue, l'obésité morbide n'est pas à ce jour considérée dans les recommandations internationales et nationales comme une contre-indication absolue à la transplantation hépatique (4) (34).

Toutefois, l'obésité semble influencer l'accès à la greffe des candidats. Les études réalisées dans l'ère du score MELD (à partir de 2007) montrent un temps d'attente et une mortalité sur liste plus importants en comparaison aux candidats non obèses. Cet effet semblait être plus marqué en fonction de l'importance de l'IMC (35) (36). Aucune cause ou explication évidente n'a été retrouvée jusqu'à présent.

L'augmentation de l'incidence de l'obésité et des maladies métaboliques du foie dans les pays développés modifie le profil des candidats à la transplantation hépatique. L'objectif principal de notre étude était d'étudier rétrospectivement l'impact de l'obésité sur l'accès à la greffe et sur la sortie de liste d'attente dans notre cohorte. L'objectif secondaire était d'étudier l'évolution de l'IMC chez les inscrits de 1990 à 2017.

II. Objectifs de l'étude

L'objectif de notre étude était d'étudier l'impact global de l'obésité sur l'accès à la greffe. Pour ce faire, nous avons évalué le risque de sortie de liste pour décès ou aggravation ainsi que la capacité d'amélioration des patients obèses inscrits sur liste d'attente de transplantation hépatique (objectif primaire), puis l'évolution de l'indice de masse corporelle dans le temps chez les patients inscrits sur liste de transplantation hépatique entre 1990 et 2017 (objectif secondaire).

III. Matériels et méthodes

1. Population étudiée

Tous les patients âgés de plus de 15 ans, suivis et inscrits sur liste de transplantation hépatique entre 1990 et 2017 au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille ont été inclus dans l'étude.

Trois catégories de patients ont été individualisées selon leur date d'inscription sur liste d'attente de greffe : 1990-1996, 1997-2006 et 2007-2017. L'analyse de l'évolution de l'IMC a porté sur l'ensemble de la cohorte et les 3 groupes sus-cités ont été comparés.

L'analyse de l'impact de l'IMC a été restreinte au groupe de patients inscrit entre le 1^{er} janvier 2007 et le 4 octobre 2017 (date de réception des données), cette période correspondant à celle de l'allocation des greffons grâce au score MELD et permettant une certaine homogénéité dans les critères d'accès à la greffe.

2. Données collectées

Les données ont été recueillies rétrospectivement via la base nationale française de l'Agence de biomédecine qui permet une collecte prospective des informations médicales des patients donneurs et receveurs d'organes grâce à l'application internet Cristal. L'analyse et la collection des données des patients ont été validées et déclarées à la CNIL (DEC16-264).

Seules les données intéressant les patients inscrits pour transplantation hépatique

seule (exclusion des greffes multiples) au sein du CHRU de Lille ont été collectées. Les données collectées étaient cliniques : âge, sexe, poids, taille, IMC, présence d'un diabète, d'une ascite, d'une encéphalopathie hépatique ; et paracliniques : bilirubinémie, albuminémie, créatininémie, temps de prothrombine (TP) et INR. Étaient également analysées les scores de gravité de la cirrhose (MELD et Child-Pugh) et les indications de transplantation hépatique.

3. Critères de jugement

Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal était l'accès à la transplantation hépatique, soit un statut de patient greffé. Le statut « non transplanté » était défini par la sortie de liste pour décès ou aggravation mais aussi la sortie de liste pour amélioration.

Critères de jugements secondaires :

- Pourcentage de sortie de liste pour amélioration de la maladie en fonction du grade d'obésité.
- Impact du grade d'obésité (définis dans l'annexe 1), grade 1, 2 et 3 sur l'accès à la greffe.
- Impact du grade d'obésité sur la sortie de liste pour décès ou aggravation.
- Évolution de l'IMC au cours du temps entre 3 périodes d'analyse (1990-1996/1997-2006/2007-2017) et sur 5 périodes de temps (1990-1996/1997-2002/2003-2006/2007-2011/ 2012-2017).

- Évolution de la prévalence de l'obésité chez les patients candidats à la greffe (patients inscrits sur liste de greffe).

4. Analyse statistique

Les variables quantitatives étaient exprimées en médiane plus ou moins écart interquartile. Les comparaisons de variables quantitatives étaient effectuées par le test de Chi-2 de Pearson.

Les variables qualitatives étaient exprimées en effectif absolu et fréquence. Les comparaisons de deux variables qualitatives étaient effectuées par test de Student.

La population était divisée en 3 groupes selon l'IMC ($< 30 \text{ kg/m}^2$, ≥ 30 et $< 35 \text{ kg/m}^2$, $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) et comparée par l'analyse de variance à 1 facteur (« one-way ANOVA »).

Pour étudier les facteurs associés à l'accès à la transplantation hépatique, une analyse en risques compétitifs où l'événement d'intérêt était la greffe, a été réalisée. Deux événements compétitifs ont été considérés : aggravation/décès et amélioration clinique. Ont été censurés les patients en attente de greffe à la date du gel de la base (4 octobre 2017) ou sortis de liste sur volonté du patient. Le temps individuel d'observation était obtenu par soustraction entre la date du gel de la base ou de l'événement, et la date d'inscription sur liste de transplantation.

Pour toutes les analyses, une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Les analyses statistiques ont été effectuées sur les logiciels NCSS 9 et R 3.4.3.

IV. Résultats

1. Caractéristiques des patients inscrits sur liste de transplantation hépatique entre 2007 et 2017

Au total entre 1990 et 2017, nous avons inclus 1393 patients. Ces patients étaient en attente de greffe hépatique isolée. Les patients en attente de greffe multiples (foie-rein ou foie-cœur) ont été exclus.

Trois catégories de patients ont été individualisées selon leur date d'inscription sur liste d'attente de greffe pour l'analyse de l'évolution de l'indice de masse corporelle : 108 patients inscrits entre 1990 et 1996, 395 patients inscrits entre 1997 et 2006 et 890 patients inscrits entre 2007 et 2017.

Sur la période d'inscription s'étendant de 2007 à 2017, à la date des dernières nouvelles, 597 patients étaient transplantés et 292 non transplantés : 71 patients étaient en attente de greffe et 221 sortis de liste d'attente de transplantation. Parmi ces patients, 87 étaient sortis de liste pour aggravation clinique (80 pour aggravation de la maladie hépatique initiale et 7 pour une autre cause), 40 pour amélioration clinique, 17 par volonté du patient et 77 étaient décédés sur liste d'attente. Un patient a été exclu de l'analyse car son dossier a été annulé le jour de l'inscription.

L'ensemble des détails apparaissent dans la figure 1.

Les caractéristiques cliniques et biologiques sont résumées dans le tableau 1. La durée médiane de suivi était de 100 jours [IQR : 17-246]. En résumé, la cohorte comportait une majorité d'hommes (71%) avec un âge médian de 57 [49-62] ans. On totalisait 23% de patients obèses et 29% de patients diabétiques. L'IMC médian était à 26 [22,9-29,4]

kg/m².

Chez les patients cirrhotiques, le score de Child-Pugh médian était à 9 [7-11] et 16% étaient Child-Pugh A (score entre 5 et 6 inclus), 38% Child-Pugh B (score entre 7 et 9 inclus) et 46% Child-Pugh C (score supérieur ou égal à 10). Enfin, le score MELD médian était à 16 [10-25].

Les principales indications de transplantation hépatique étaient la cirrhose décompensée d'origine alcoolique et le carcinome hépatocellulaire chez 33% et 37% des patients respectivement.

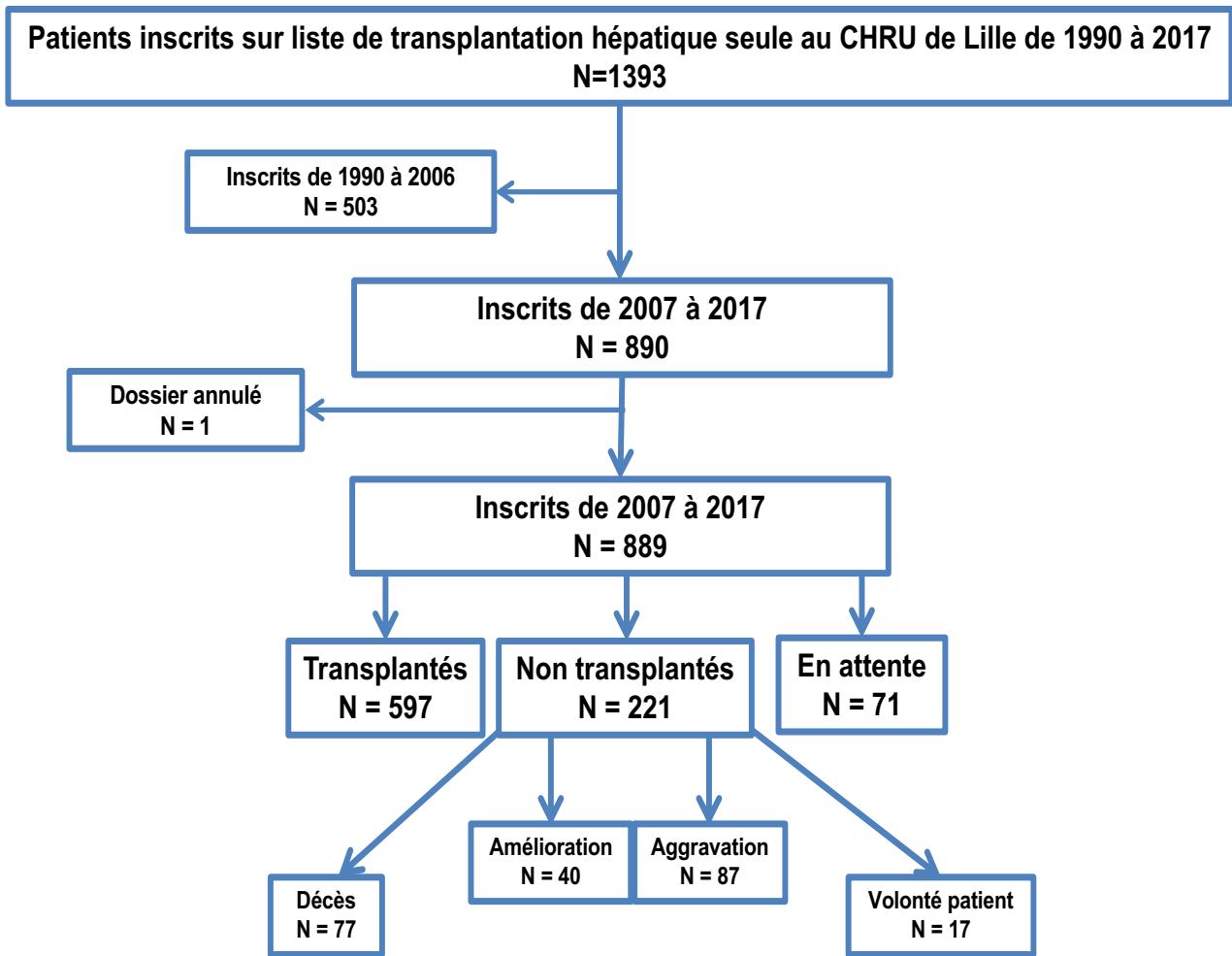


Figure 1 : population étudiée

Variables cliniques	
Âge à l'inscription	57 [49-62]
Hommes (%)	628 (71)
IMC (kg/m²)	26 [22,9-29,4]
Obésité (%)	203 (23)
Diabète (%)	255 (29)
Ascite	
Grade 1 (%)	355 (40)
Grade 2 (%)	314 (35)
Grade 3 (%)	220 (25)
Encéphalopathie hépatique	
Grade 1 (%)	587 (66)
Grade 2 (%)	226 (26)
Grade 3 (%)	76 (8)
Child-Pugh	9 [7-11]
Child-Pugh A (%)	146 (17)
Child-Pugh B (%)	315 (36)
Child-Pugh C (%)	409 (47)
Variables biologiques	
Bilirubine totale (mg/L)	3 [1,2-9,8]
Albumine (g/L)	34 [29-39]
TP (%)	57 [36-76]
INR	1,4 [1,1-1,9]
Créatinine (mg/L)	4,7 [3,6-6,2]
MELD	16 [10-25]
Indication de transplantation hépatique	
CHC (%)	328 (37)
Cirrhose alcoolique décompensée (%)	292 (33)

Tableau 1 : caractéristiques des patients inscrits sur liste de transplantation hépatique entre 1990 et 2017 (N = 889).

2. Caractéristiques des patients obèses et comparaison par rapports aux non obèses chez les inscrits entre 2007 et 2017

a. Caractéristiques des patients et comparaison selon le statut obèse versus non obèse

Les caractéristiques des patients obèses et la comparaison avec les patients non obèses sont résumées dans le tableau 2. Les patients différaient significativement sur des caractéristiques cliniques avec un âge (59 [54-63] ans contre 56 [48-51] ans) et un IMC médians à l'inscription (32,8 [31-33] kg/m² contre 24,7 [21,9-27]) kg/m²) plus élevés et une proportion d'hommes (79% contre 68%) et de diabétiques (38% contre 26%) plus importante ($p < 0,01$ pour toutes les variables).

Sur les caractéristiques biologiques, il existait une différence significative seulement sur la créatininémie, plus élevée chez les patients obèses (médiane 4,7 [3,6-6,2] mg/L contre 4,6 [3,6-6,2] mg/L).

Concernant les indications de transplantation hépatique, on retrouvait significativement plus de patients obèses en attente de greffe pour un carcinome hépatocellulaire (47% des indications chez les inscrits obèses contre 34% chez les non obèses, $p < 0,01$).

Enfin, les grades d'ascite, d'encéphalopathie hépatique et les valeurs médianes de bilirubinémie, d'albuminémie, de TP et d'INR ainsi que les scores de gravité de la cirrhose (MELD et Child-Pugh) n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

	IMC < 30 kg/m ²	IMC ≥ 30 kg/m ²	P
Nombre de patients (%)	686 (77)	203 (23)	-
Variables cliniques			
Âge à l'inscription	56 [48-61]	59 [54-63]	< 0,01
Hommes (%)	467 (68)	161 (79)	< 0,01
IMC (kg/m²)	24,7 [21,9-27]	32,8 [31-33]	< 0,01
Diabète (%)	177 (26)	77 (38)	< 0,01
Ascite			
Grade 1 (%)	273 (40)	82 (40)	0,56
Grade 2 (%)	237 (34)	76 (38)	
Grade 3 (%)	176 (26)	45 (22)	
Encéphalopathie hépatique			
Grade 1 (%)	448 (65)	138 (68)	0,60
Grade 2 (%)	176 (26)	51 (25)	
Grade 3 (%)	62 (9)	14 (7)	
Variables biologiques			
Bilirubine totale (mg/L)	3,2 [1,2 – 10,2]	2,3 [1,2 – 8,4]	0,55
Albumine (g/L)	34 [31-38]	33 [30-37]	0,54
TP (%)	57 [35-77]	54 [39-73]	0,57
Child-Pugh	9 [7-11]	9 [7-11]	0,15
INR	1,4 [1,1-2,0]	1,4 [1,2-1,8]	0,38
Créatinine (mg/L)	4,6 [3,6-6,2]	4,7 [3,6-6,2]	0,04
MELD	16 [10-25]	16 [10-24]	0,93
Indication de transplantation hépatique			
CHC (%)	233 (34)	95 (47)	< 0,01
Cirrhose alcoolique décompensée (%)	227 (33)	65 (32)	0,78

Tableau 2 : comparaison des patients obèses et non obèses inscrits sur liste de transplantation hépatique entre 2007 et 2017 (N = 889).

b. Caractéristiques des patients et comparaison selon le grade d'obésité

La comparaison des variables des patients obèses selon leur grade d'IMC avec les patients non obèses sont résumées dans le tableau 3. Les patients différaient significativement sur des caractéristiques cliniques avec un âge à l'inscription (60 [54-63] ans) plus élevé et une proportion d'hommes (81%) et de diabétiques (38%) plus importants chez les obèses de grade 1 ($p < 0,01$ pour toutes les variables).

Concernant les indications de transplantation hépatique, on retrouvait significativement plus de patients obèses en attente de greffe pour un carcinome hépatocellulaire chez les patients obèses de grade 1 (48% des indications chez les inscrits obèses contre 34% chez les non obèses, et 44% chez les obèses de grade 2 ou 3 ; $p < 0,01$).

Enfin, les grades d'ascite, d'encéphalopathie hépatique et les valeurs médianes de bilirubinémie, d'albuminémie, de créatininémie de TP et d'INR ainsi que les scores de gravité de la cirrhose (MELD et Child-Pugh) n'étaient pas significativement différents entre les trois groupes.

	IMC < 30 kg/m ²	30 ≥ IMC < 35 kg/m ²	IMC ≥ 35 kg/m ²	P
Nombre de patients (%)	686 (77)	153 (17)	50 (6)	-
Variables cliniques				
Âge à l'inscription	56 [48-61]	60 [54-63]	56 [47-61]	< 0,01
Hommes (%)	468 (68)	124 (81)	36 (72)	< 0,01
IMC (kg/m²)	24,7 [21,9-27]	31,9 [31-33]	36,7 [35,2-38]	< 0,01
Diabète (%)	177 (26)	58 (38)	20 (38)	< 0,01
Ascite				
Grade 1 (%)	273 (40)	59 (39)	23 (45)	0,73
Grade 2 (%)	237 (34)	59 (39)	17 (35)	
Grade 3 (%)	176 (26)	35 (23)	10 (20)	
Encéphalopathie hépatique				
Grade 1 (%)	448 (65)	105 (69)	33 (67)	0,88
Grade 2 (%)	176 (26)	38 (25)	13 (25)	
Grade 3 (%)	62 (9)	10 (6)	4 (8)	
Variables biologiques				
Bilirubine totale (mg/L)	3,2 [1,2 – 10,2]	2,4 [1,2 – 8,4]	2,0 [1,1 – 10,7]	0,83
Albumine (g/L)	34 [31-38]	33 [30-37]	33 [30-39]	0,81
TP (%)	57 [35-77]	54 [39-73]	53 [28-73]	0,71
Child-Pugh	9 [7-11]	9 [7-11]	9,5 [7-12]	0,34
INR	1,4 [1,1-2,0]	1,5 [1,2-1,8]	1,4 [1,2-2,3]	0,45
Créatinine (mg/L)	4,6 [3,6-6,2]	4,7 [3,6-6,2]	4,7 [3,6-6,3]	0,12
MELD	16 [10-25]	16 [10-24]	17 [10-29]	0,79
Indications de transplantation hépatique				
CHC (%)	233 (34)	73 (48)	22 (44)	< 0,01
Cirrhose alcoolique décompensée (%)	227 (33)	52 (34)	13 (26)	0,56

Tableau 3 : comparaison des patients obèses selon le grade et non obèses inscrits sur liste de transplantation hépatique entre 2007 et 2017 (N = 889).

3. Impact de l'indice de masse corporelle sur l'accès à la transplantation hépatique chez les inscrits entre 2007 et 2017

a. Accès à la transplantation hépatique selon le statut obèse versus non obèse

Chez les 597 patients transplantés, l'accès à un greffon était significativement moindre chez les patients obèses par rapport aux patients non obèses (73% contre 81%, $p = 0,02$; figure 2, tableau 5).

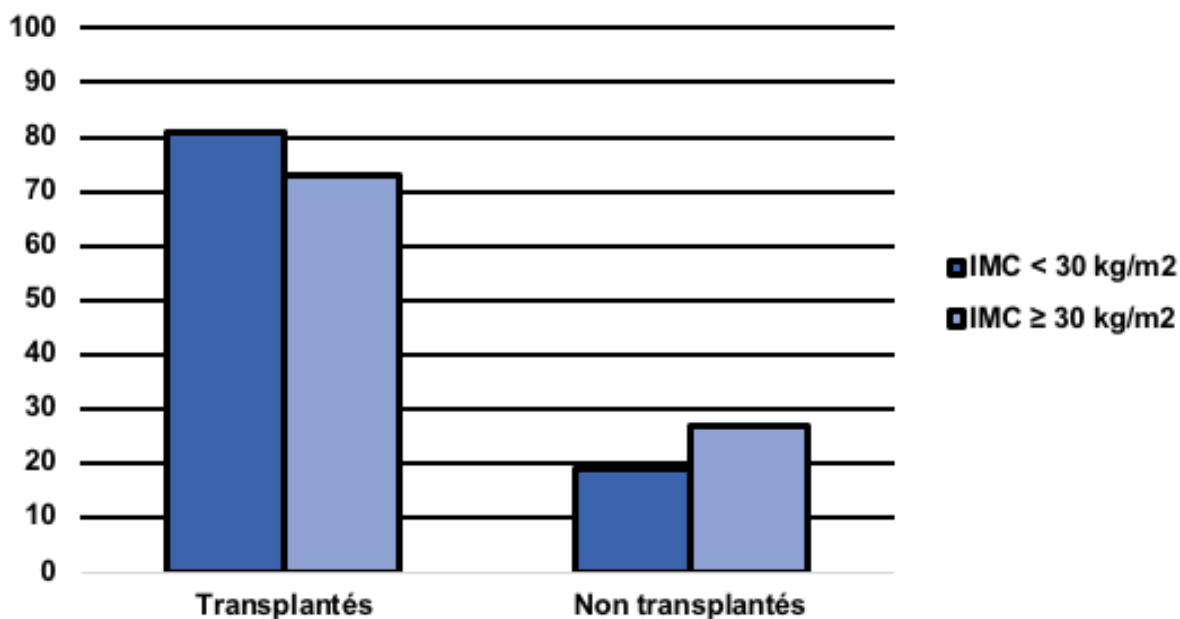


Figure 2 : accès à la transplantation hépatique selon le statut obèse versus non obèse chez les patients inscrits entre 2007 et 2017 (N = 754 ; p = 0,02).

	Transplantés	Non transplantés
IMC < 30 kg.m2 (%) N = 588	476 (81)	112 (19)
IMC ≥ 30 kg.m2 (%) N = 166	121 (73)	45 (27)

Tableau 5 : accès à la transplantation hépatique selon le statut obèse versus non obèse chez les patients inscrits entre 2007 et 2017 (N = 754 ; p = 0,02).

b. Accès à la transplantation hépatique selon le grade d'obésité

Chez les 597 patients greffés, l'accès à la transplantation hépatique était significativement moindre avec l'importance de l'obésité avec un taux de greffe de 76% chez les patients inscrits avec une obésité de grade 1 et 62% chez les patients inscrits avec une obésité de grade 2 ou 3 ($p = 0,04$; figure 3, tableau 6).

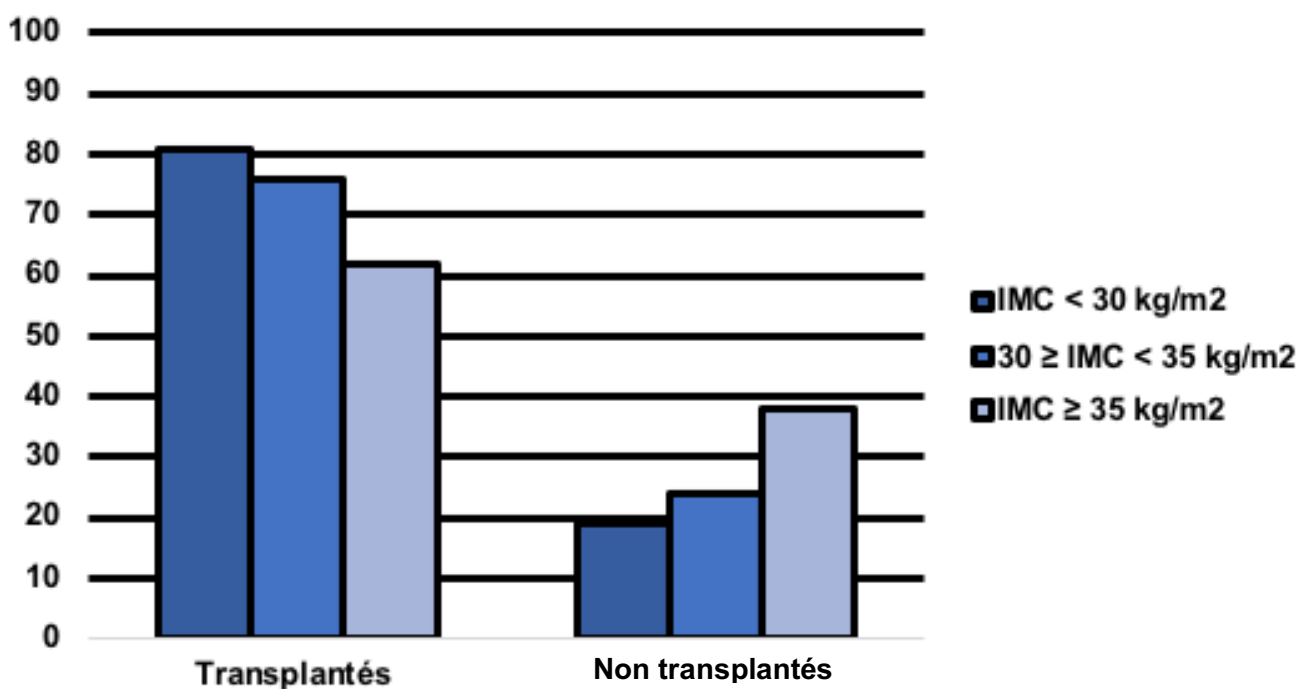


Figure 3 : accès à la transplantation hépatique selon le grade d’obésité chez les patients inscrits entre 2007 et 2017 (N = 754 ; p = 0,04).

	Transplantés	Non transplantés
IMC < 30 kg.m2 (%) N = 588	476 (81)	112 (19)
30 ≤ IMC < 35 kg.m2 (%) N = 126	96 (76)	30 (24)
IMC ≥ 35 kg.m2 (%) N = 40	25 (62)	15 (38)

Tableau 6 : accès à la transplantation hépatique selon le grade d’obésité chez les patients inscrits entre 2007 et 2017 (N = 754 ; p = 0,04).

4. Variables influençant l'accès à la transplantation hépatique chez les patients inscrits entre 2007 et 2017

a. Analyse univariée

En analyse univariée, l'âge avancé à l'inscription, l'indication de transplantation pour carcinome hépatocellulaire et l'albuminémie augmentée apparaissaient comme variables significativement associées à un moins bon accès à la transplantation hépatique ($p < 0,05$ pour toutes les variables).

L'IMC à l'inscription était également un facteur péjoratif en cas de surpoids ($p = 0,02$) ou d'obésité ($p < 0,01$; tableau 7).

A contrario, le sexe féminin, le score MELD élevé, l'indication de transplantation hépatique pour cirrhose décompensée et la présence d'une ascite ou d'une encéphalopathie hépatique étaient des variables significativement associées à un accès plus aisé à la transplantation hépatique ($p < 0,05$ pour toutes les variables).

b. Analyse multivariée

En analyse multivariée, en tenant compte des risques compétitifs et après ajustement, deux variables diminuaient significativement l'accès à la transplantation hépatique : l'obésité de 22% ($p = 0,04$) et l'indication de greffe pour carcinome hépatocellulaire de 34% ($p = 0,03$; tableau 7).

Le score MELD apparaissait lui comme facteur protecteur avec une probabilité

augmentée de 1% d'accéder à la greffe en cas d'augmentation d'un point du score ($p=0,03$).

Variable	SHR univarié [IC95%]	p	SHR multivarié [IC 95%]	p
Âge à l'inscription (par année supplémentaire)	0,99 [0,98-1,00]	< 0,01	1 [0,99-1,01]	0,89
Sexe féminin	1,35 [1,13-1,62]	< 0,01	1,14 [0,93-1,40]	0,21
IMC				
< 25 kg/m ²	1 (référence)		1 (référence)	
≥ 25 et < 30 kg/m ²	0,80 [0,67-0,96]	0,02	0,91 [0,74-1,11]	0,35
≥ 30 kg/m ²	0,70 [0,57-0,87]	< 0,01	0,78 [0,61-0,99]	0,04
Score MELD (par point supplémentaire)	1,01 [1,01-1,02]	< 0,01	1,01 [1,00-1,02]	0,03
CHC	0,60 [0,51-0,70]	< 0,01	0,66 [0,51-0,85]	< 0,01
Cirrhose alcoolique décompensée	1,22 [1,02-1,46]	0,03	0,90 [0,70-1,16]	0,42
Albumine (par g/L supplémentaire)	0,99 [0,97-1,00]	0,03	0,98 [0,95-1,00]	0,77
Ascite	1,21 [1,03-1,42]	0,02	1 [0,99-1,02]	0,24
Encéphalopathie hépatique	1,15 [0,96-1,39]	< 0,01	0,88 [0,71-1,10]	0,26
Diabète	0,94 [0,80-1,11]	0,46	1,12 [0,93-1,35]	0,23

Tableau 7 : variables influençant l'accès à la transplantation hépatique en analyse uni et multivariée chez les patients inscrits entre 2007 et 2017 (N = 889 ; SHR : subhazard ratio).

5. Devenir des patients inscrits sur liste de transplantation hépatique entre 2007 et 2017 selon l'indice de masse corporelle

a. Incidences cumulées des greffes et des sorties de liste pour décès ou aggravation selon le statut obèse versus non obèse

Les incidences cumulées des greffes et des sorties de liste pour décès ou aggravation étaient significativement différentes selon la présence ou non d'une obésité. Après 6 mois d'attente, la probabilité de recevoir un greffon était de 40 [33-47] % pour les patients obèses contre 51 [47-55] % pour les patients non obèses, et celle de sortir de liste de 13 [8-18] % pour les patients obèses contre 12 [9-15] % pour les patients non obèses ($p = 0,03$; figure 4A, tableau 9).

L'incidence cumulée de sortie de liste d'attente à 6 mois pour décès ou aggravation était de 12 [9-15] % pour les patients non obèses et de 13% [8-18] % pour les patients obèses ($p = 0,03$; figure 4B, tableau 9).

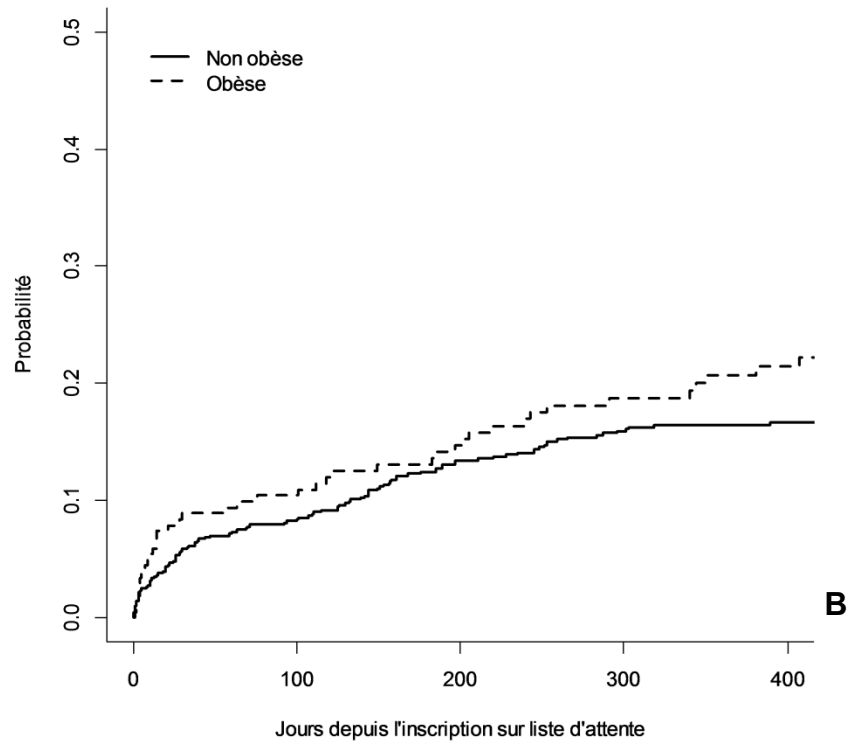
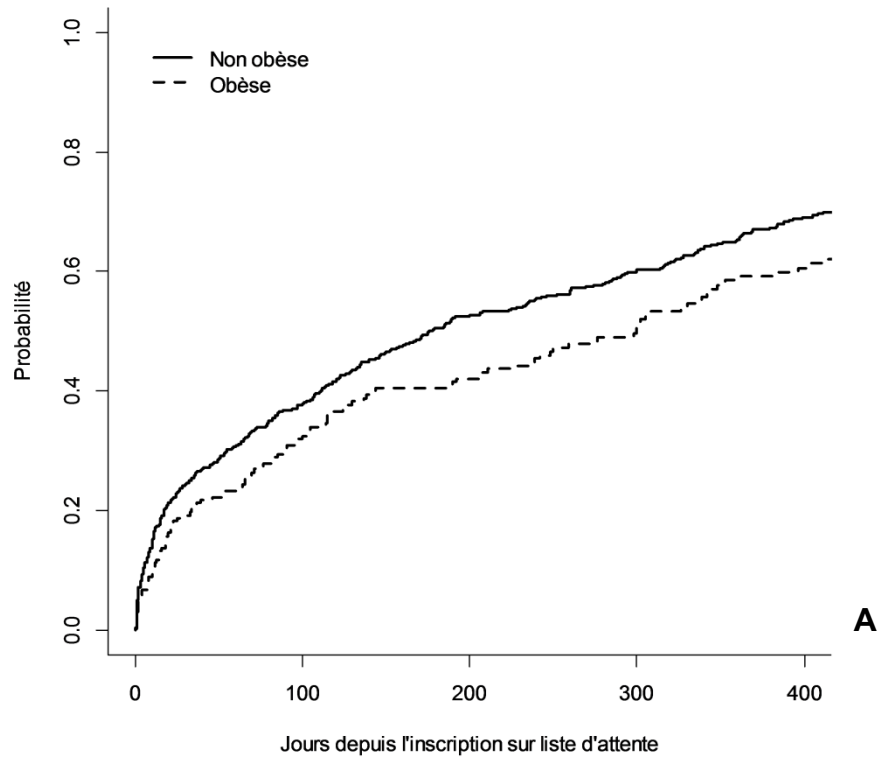


Figure 4 : taux d'incidences cumulées des greffes (A) et des sorties de liste pour décès ou aggravation (B) chez les inscrits entre 2007 et 2017 selon l'IMC (N = 889).

Incidence cumulée de l'accès à la transplantation hépatique					p
	A 1 mois [IC 95%]	A 2 mois [IC 95%]	A 6 mois [IC 95%]	A 1 an [IC 95%]	
IMC < 30 kg/m ²	24 [21-27]	31 [27-35]	51 [47-55]	66 [62-69]	0,03
IMC ≥ 30 kg/m ²	18 [13-23]	23 [17-29]	40 [33-47]	59 [52-66]	
Incidence cumulée des sorties de liste pour décès ou aggravation					p
IMC < 30 kg/m ²	6 [4-7]	7 [5-9]	12 [9-15]	16 [13-19]	0,03
IMC ≥ 30 kg/m ²	9 [5-12]	9 [5-13]	13 [8-18]	21 [15-26]	

Tableau 9 : taux d'incidences cumulées des greffes et des sorties de liste pour décès ou aggravation chez les inscrits entre 2007 et 2017 selon l'IMC (N = 889).

b. Incidences cumulées des greffes et des sorties de liste pour décès ou aggravation selon le grade d'obésité

Les incidences cumulées des greffes et des sorties de liste pour décès ou aggravation étaient significativement différentes selon le grade d'obésité. Après 6 mois d'attente, la probabilité de recevoir un greffon était de 51 [47-55] % pour les patients non obèses, 44 [36-52] % pour les patients obèses de grade 1 et 29 [16-42] % pour les patients obèses de grade 2 ou 3 ($p = 0,05$; figure 5A, tableau 10).

L'incidence cumulée de sortie de liste d'attente à 6 mois pour décès ou aggravation était de 12 [9-15] % chez les patients non obèses contre 11 [6-16] % chez les obèses de grade 1 et 18 [7-29] % pour les patients obèses de grade 2 ou 3 ($p < 0,01$; figure 5B, tableau 10).

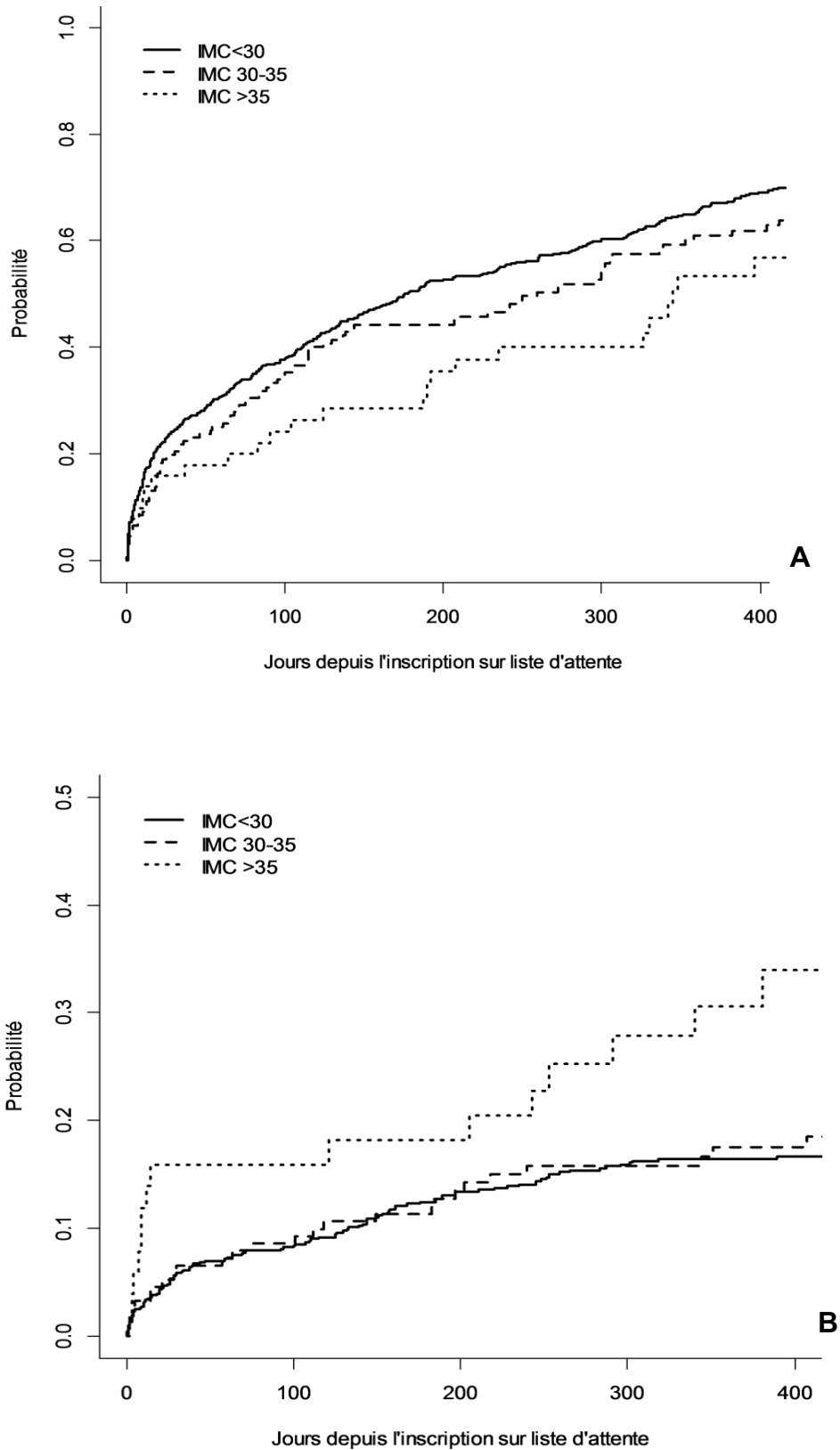


Figure 5 : taux d'incidences cumulées des greffes (A) et des sorties de liste pour décès ou aggravation (B) chez les inscrits entre 2007 et 2017 selon le grade d'obésité (N = 889).

Incidence cumulée de l'accès à la transplantation hépatique					p
	A 1 mois [IC 95%]	A 2 mois [IC 95%]	A 6 mois [IC 95%]	A 1 an [IC 95%]	
IMC < 30 kg/m ²	24 [21-27]	31 [27-35]	51 [47-55]	66 [62-69]	0,05
30 ≤ IMC < 35 kg/m ²	20 [14-26]	25 [18-31]	44 [36-52]	61 [53-69]	
IMC ≥ 35 kg/m ²	16 [6-26]	18 [7-29]	29 [16-42]	53 [38-67]	
Incidence cumulée des sorties de liste pour décès ou aggravation					p
IMC < 30 kg/m ²	6 [4-7]	7 [5-9]	12 [9-15]	16 [13-19]	< 0,01
30 ≤ IMC < 35 kg/m ²	7 [0-11]	7 [3-11]	11 [6-16]	18 [12-24]	
IMC ≥ 35 kg/m ²	16 [6-26]	16 [6-26]	18 [7-29]	31 [17-44]	

Tableau 10 : taux d'incidences cumulées des greffes et des sorties de liste pour décès ou aggravation chez les inscrits entre 2007 et 2017 selon le grade d'obésité (N = 889).

c. Incidence cumulée de sortie de liste pour amélioration selon le grade d'obésité

Concernant les taux de sortie de liste pour amélioration, il n'existait pas de différence significative entre les 3 groupes mais tendait en faveur des patients non obèses. L'incidence cumulée de sortie de liste à 6 mois pour amélioration chez les patients non obèses était de 3 [2-4] % contre 0,7 [0-2] % pour les patients obèses de grade 1 et 0 % pour les patients obèses de grade 2 ou 3 (p = 0,45 ; figure 6 tableau 11).

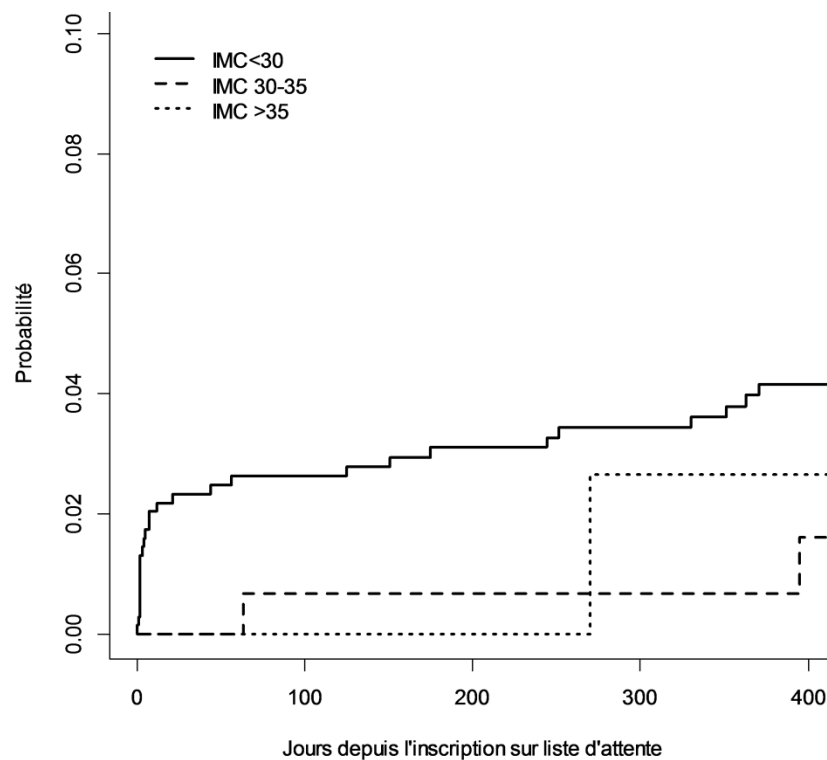


Figure 6 : taux d'incidence cumulée de sortie de liste pour amélioration chez les inscrits entre 2007 et 2017 selon le grade d'obésité (N = 889).

Incidence cumulée de sortie de liste pour amélioration					p
	A 1 mois [IC 95%]	A 2 mois [IC 95%]	A 6 mois [IC 95%]	A 1 an [IC 95%]	0,45
IMC < 30 kg/m ²	2 [1-3]	3 [1-4]	3 [2-4]	4 [2-5]	
30 ≤ IMC < 35 kg/m ²	0	0	0,7 [0-2]	0,7 [0-2]	
IMC ≥ 35 kg/m ²	0	0	0	3 [0-8]	

Tableau 11 : taux d'incidence cumulée de sortie de liste pour amélioration chez les inscrits entre 2007 et 2017 selon le grade d'obésité (N = 889).

6. Évolution de l'indice de masse corporelle chez les patients inscrits entre 1990 et 2017

En séparant les patients selon leur période d'inscription en trois groupes (1990-1996, 1997-2006 et 2007-2017), on retrouvait une augmentation significative de l'IMC avec une médiane à 22,1 [18,4-25,1] kg/m² chez les inscrits de 1990 à 1996, 24,2 [21,5-26,7] kg/m² chez les inscrits de 1997 à 2006 et 26,0 [22,9-29,4] kg/m² chez les inscrits de 2007 à 2017 ($p < 0,01$; figure 6A et 6B). Par ailleurs, la prévalence de l'obésité augmentait de manière significative sur ces trois périodes avec une prévalence de 4%, 23% et 29% respectivement ($p < 0,01$; tableau 11, figure 7).

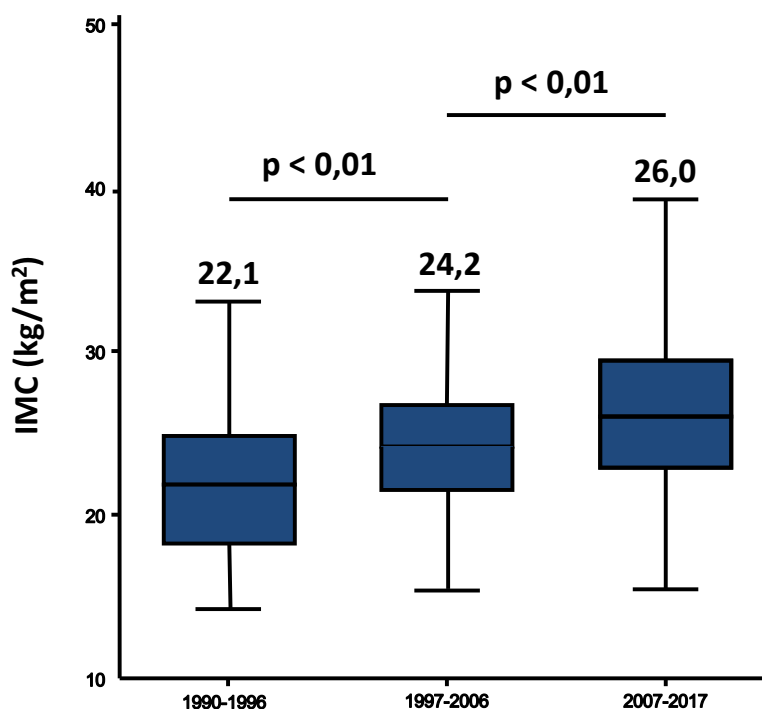


Figure 6A : évolution de l'IMC chez les patients inscrits entre 1990 et 2017 (N = 1393).

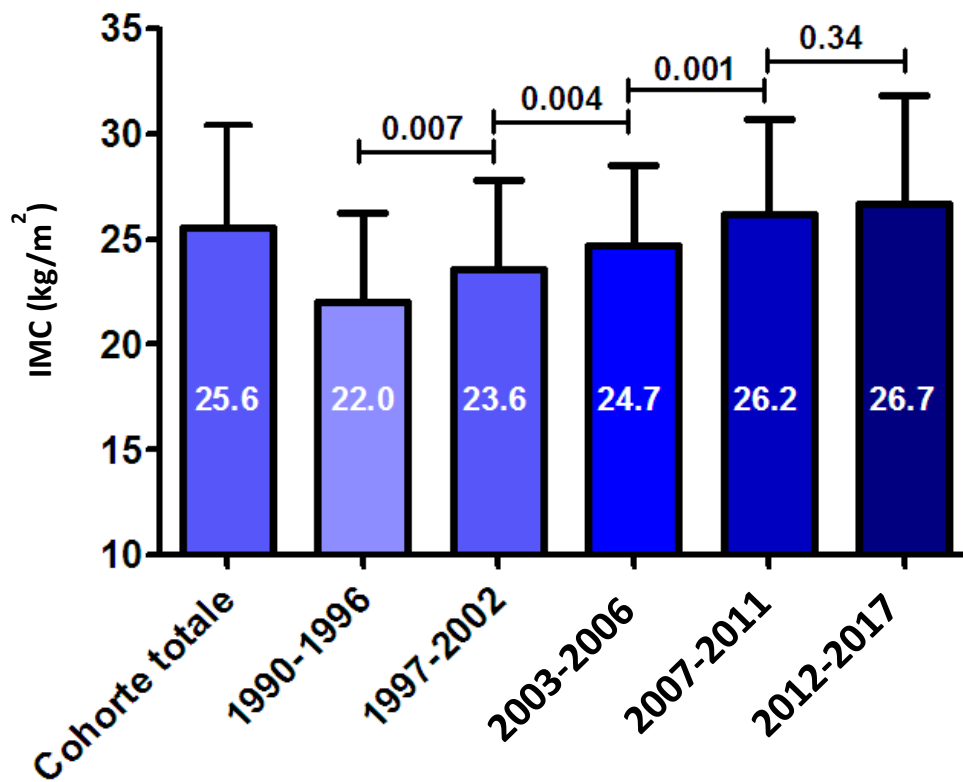


Figure 6B : évolution de l'IMC chez les patients inscrits entre 1990 et 2017 (N = 1393).

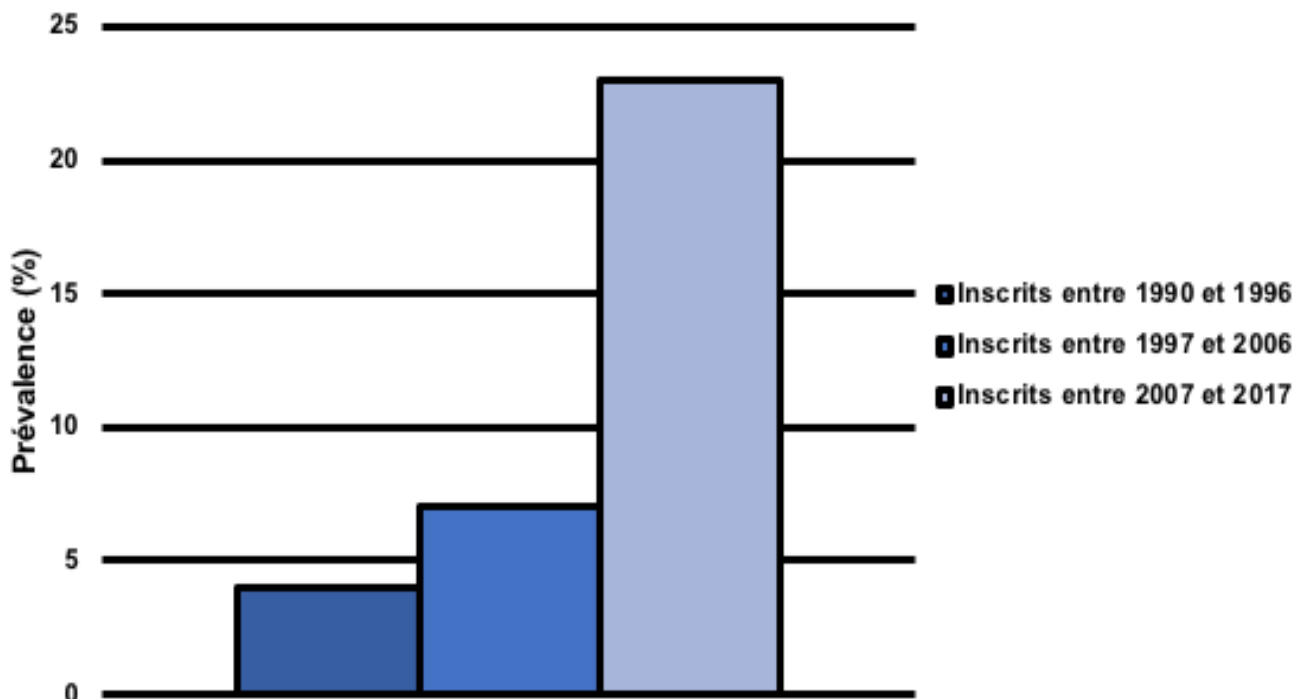


Figure 7 : prévalence des patients inscrits obèses entre 1990 et 2017 (N = 1393 ; p < 0,01).

	Inscrits entre 1990 et 1996	Inscrits entre 1997 et 2006	Inscrits entre 2007 et 2017	p
Nombre de patients	108	395	889	-
Nombre de patients obèses (%)	4 (4)	28 (23)	203 (29)	< 0,01

Tableau 11 : prévalence des patients inscrits obèses entre 1990 et 2017 (N= 1393 ; p < 0,01).

V. Discussion

Cette étude monocentrique rétrospective menée sur une cohorte de patients candidats à une transplantation hépatique entre 2007 et 2017 a permis de mettre en évidence que l'obésité était un facteur indépendant associé à un moins bon accès à la greffe avec une probabilité réduite de 22% par rapport aux patients non obèses ($p = 0,04$). Le taux d'incidence cumulée des greffes avec prise en compte du risque compétitif de sortie de liste pour décès ou aggravation différait significativement selon l'indice de masse corporelle avec un taux de greffe à 6 mois de 51 [47-55] % chez les patients non obèses et de 40 [33-47] % chez les patients obèses ($p = 0,03$). Cette différence tendait à être significative en comparant les taux d'accès à la greffe selon le grade d'obésité ($p = 0,05$). Le taux d'incidence cumulée de sortie de liste à 6 mois pour décès ou aggravation était significativement plus important en cas d'obésité et d'obésité sévère avec un taux chez les patients non obèses de 12 [9-15] % et chez les patients obèses de 11 [6-16] % (obèses de grade 1) et 18 [7-29] % (obèses de grade 2 et 3) ($p < 0,01$). Enfin, les taux d'incidence de sortie de liste à 6 mois pour amélioration montraient une tendance en faveur des patients non obèses (3 [2-4] % contre 0,7 [0-2] % pour les patients obèses de grade 1 et 0% pour les patients obèses de grade 2 ou 3) mais ces résultats n'étaient pas significatifs ($p = 0,45$).

L'impact négatif de l'obésité sévère et morbide sur l'accès à la greffe dans l'ère du score MELD a été mis en évidence dans des études rétrospectives de grandes cohortes aux États-Unis. En 2008, il a été montré dans une cohorte de près de 30 000 patients en attente de transplantation hépatique une réduction de l'accès à la greffe chez les patients obèses sévères et morbides de 11 et 29% respectivement (37). Plus récemment, dans une cohorte de plus de 80 000 patients, l'obésité était associée à un risque de sortie de

liste pour décès ou aggravation de 7% en cas d'obésité sévère et de 27% en cas d'obésité morbide avec un taux d'incidence cumulée de sortie de liste majoré chez les patients inscrits avec des IMC extrêmes ($< 20 \text{ kg/m}^2$ et $\geq 40 \text{ kg/m}^2$) (36) (38). Notre étude confirme ces résultats au sein d'une population de candidats à la greffe issue d'une population générale à l'épidémiologie différente. En effet, aux États-Unis, l'épidémie d'obésité a débuté à la fin des années 1980 alors que notre épidémiologie retrouve une augmentation plus récente datant approximativement du début des années 2000. La prévalence mondiale de l'obésité a triplé ces trois dernières décennies avec 39% d'adultes en surpoids et 13% d'obèses en 2016 (39) et celle du diabète est actuellement à 8,5% contre 4,7% dans les années 1980 (40). Cet effet se confirme à l'échelle nationale et régionale avec un taux d'obésité dans le Nord-Pas de Calais parmi les plus élevé à 21,3% soit une prévalence de près de 40% supérieure à la moyenne nationale en 2012 (22). L'impact du diabète est identique avec une prévalence régionale de 5,7% pour une moyenne nationale à 4,7% en 2013 (41). Par notre étude, nous confirmons l'influence négative de l'obésité en termes de mortalité au sein d'une population de patients avec une maladie grave du foie, issue d'un bassin de population présentant une prévalence plus importante de l'obésité et du diabète.

Le principal biais pouvant influencer ces résultats et leur interprétation est celui de l'impact potentiel de l'ascite sur l'IMC et sur la mortalité. L'ascite est un facteur indépendant reconnu de mortalité pré-transplantation (42). Plusieurs éléments infirment cette hypothèse : premièrement, le caractère de progression continue de l'IMC au cours du temps plaide en faveur d'une augmentation de la prévalence de l'obésité plus que de celle de l'augmentation de l'ascite réfractaire. Deuxièmement, en analyse multivariée, l'ascite n'est pas un critère significatif à la différence de l'obésité. La prévalence de l'ascite était identique chez les patients obèses et non obèses (60,2% vs 59,80, $p=0,93$). Enfin,

une analyse de sensibilité restreinte aux patients sans ascite, retrouve une augmentation significative de l'indice de masse corporelle entre les périodes 1997-2007 et 2007-2017 (24,3 vs 26,5 kg/m² ; $p < 0,01$). Ces résultats confirment l'absence d'influence de l'ascite sur les résultats de l'étude.

L'augmentation de la prévalence de l'obésité et de l'IMC ces dernières traduit une évolution nationale objectivée par les relevés épidémiologique ObÉpi. Ainsi dans notre cohorte, l'IMC médian chez les inscrits dans l'ère du score MELD (2007-2017) était à 26,0 [22,9-29,4] kg/m² en faveur d'un surpoids alors qu'il était de 22,1 [18,4-25,1] kg/m² chez les inscrits de 1990 à 1996. De même, La prévalence de l'obésité est en augmentation avec un taux de 29% contre 4% sur ces deux périodes ($p < 0,01$). Nos résultats sont corroborés par les données UNOS (united network for organ sharing) en 2013 démontrant l'augmentation de la prévalence de l'obésité chez les candidats à la greffe avec près de 33% d'obèse contre 18% auparavant. Par conséquent, le profil des patients est plus dysmétabolique (HTA (hypertension artérielle), diabète de type 2 et antécédent d'accidents vasculaires) en comparaison aux patients des années 1990 (24).

L'augmentation des comorbidités et de l'obésité associée à leurs impacts négatifs chez nos patients doit nous interroger sur les stratégies de sélection des patients mais également sur les traitements et la gestion de ces patients en attente de greffe. A l'excès, très peu de nos patients sont porteurs d'une obésité morbide. Cette problématique, plus fréquente aux États-Unis, ont conduit les équipes à discuter de stratégies opératoires associant la sleeve gastrectomy à la transplantation hépatique. Ce type de stratégie ne nous concerne que peu et reste marginale. A l'inverse l'approche multidisciplinaire des patients obèses présentant une maladie grave du foie dans un contexte dysmétabolique complexe est une problématique quotidienne. Nos données montrent que cette tendance est en augmentation, et qu'elle s'associe a un impact négatif sur l'accès de patient à la

greffe (43) (44) (45). Des stratégies et approches dédiées doivent être envisagées pour ces patients. Les thérapeutiques de gestion du surpoids et de l'obésité sur liste afin de réduire la morbidité per et post opératoire devront être évaluées. Les recommandations américaines et internationales sur le sujet sont faibles (46). Néanmoins, avant de telle études, il faudra différencier un biais potentiellement lié au refus de greffon de ces patients obèses pour une inadéquation morphologique entre le donneur et le receveur.

Il existe plusieurs limites à notre étude. Premièrement, un manque de puissance du fait d'une disparité d'effectif dans chacun des groupes de patients ne permettant pas une comparaison optimale des trois groupes d'IMC (203 patients obèses dont 153 obèses de grade 1, 44 de grade 2 et 6 de grade 3) ni des trois périodes (108 candidats inscrits entre 1990 et 1997 contre 890 entre 2007 et 2017). En effet, aucune différence significative n'a été retrouvée sur l'incidence de l'accès à la greffe entre les patients non obèses et ceux obèses sévères et morbides alors que celle-ci est retrouvée dans la littérature (33). Le design monocentrique de l'étude est responsable de ce manque de puissance. Une étude et une approche nationale devront être envisagées.

VI. Conclusion

L'obésité est associée à un moins bon accès à la greffe. L'effet est croissant en fonction de la sévérité de l'obésité. L'analyse de l'évolution de la prévalence de l'obésité ces dernières années dans la population générale et chez les candidats à une transplantation hépatique, montrent l'importance de développer des stratégies liées à cette problématique.

VII. Annexes

	IMC minimal	IMC maximal
Poids normal	18	24,9
Surpoids	25	29,9
Obésité de grade 1	30	34,5
Obésité de grade 2	35	39,9
Obésité de grade 3 (morbide)	40	-

Annexe 1 : définitions de l'indice de masse corporelle (en kg/m²) selon l'OMS.

	1	2	3
TP (%)	> 50	50 – 40	< 40
Albumine (g/L)	> 35	35 – 28	< 28
Bilirubine (µmol/L)	< 35	35 – 50	> 50
Ascite	Absente	Modérée	Tendue
Encéphalopathie hépatique	Absente	Grade 1-2	Grade 3-4

Annexe 2 : score de Child-Pugh.

Grade	Manifestations cliniques
Minime	Tests psychométriques anormaux sans manifestations cliniques
Grade 1	Désorientation temporo-spatiale
Grade 2	Astérisis
Grade 3	Somnolence
Grade 4	Coma

Annexe 3 : Critères de West Haven définissant l'encéphalopathie hépatique (47).

VIII. Bibliographie

1. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC Med [Internet]. 18 sept 2014 [cité 11 mars 2018] ;12.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.
3. D'Amico G. The clinical course of cirrhosis. Population based studies and the need of personalized medicine. J Hepatol. 1 feb 2014;60(2):241-2.
4. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016;64(2):433-85.
5. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). J Hepatol. 1 sept 2012;57(3):675-88.
6. Belghiti J, Noun R, Sauvanet A. Temporary portocaval anastomosis with preservation of caval flow during orthotopic liver transplantation. Am J Surg. feb 1995;169(2):277-9.
7. Mehrabi A, Fonouni H, Müller SA, Schmidt J. Current concepts in transplant surgery: liver transplantation today. Langenbecks Arch Surg. 1 may 2008;393(3):245-60.
8. Group TUSMFLS. A Comparison of Tacrolimus (FK 506) and Cyclosporine for Immunosuppression in Liver Transplantation. N Engl J Med. 27 oct 1994;331(17):1110-5.
9. Jia J-J, Lin B-Y, He J-J, Geng L, Kadel D, Wang L, et al. « "Minimizing tacrolimus" » strategy and long-term survival after liver transplantation. World J Gastroenterol. 28 aug 2014 ;20(32):11363-9.
10. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France-Agence de biomédecine-2016.pdf.
11. Levesque E, Dhonneur G, Feray C, Lim C, Azoulay D. When the Patient Is Sicker

Than His Liver. *Ann Surg* [Internet]. 1 déc 2015 [cité 19 feb 2018] ;262(6).

12. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The Survival Benefit of Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 1 feb 2005;5(2):307-13.

13. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964; 1:1-85.

14. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 1 jan 2003 ;124(1):91-6.

15. Francoz C, Belghiti J, Castaing D, Chazouillères O, Duclos-Vallée J-C, Duvoux C, et al. Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the French model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. oct 2011;17(10):1137-51.

16. Jurado-García J, Muñoz García-Borrueal M, Rodríguez-Perálvarez ML, Ruíz-Cuesta P, Poyato-González A, Barrera-Baena P, et al. Impact of MELD Allocation System on Waiting List and Early Post-Liver Transplant Mortality. *PLoS ONE* [Internet]. 14 jun 2016 [cité 20 feb 2018] ;11(6).

17. Stine JG, Northup PG, Stukenborg GJ, Cornella SL, Maluf DG, Pelletier SJ, et al. Geographic variation in liver transplantation persists despite implementation of Share35. *Hepatology*

18. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl*. 1 jan 2004 ;10(1):7-15.

19. Data | UNOS [Internet]. [cité 17 févr 2018]. Disponible sur: <https://unos.org/data/>

20. McCULLOUGH AJ. Epidemiology of the metabolic syndrome in the USA. *J Dig Dis*. 1 oct 2011 ;12(5) :333-40.

21. Beck F, Richard J-B. La consommation d'alcool en France. *Presse Médicale*. 1 oct 2014 ;43(10, Part 1) :1067-79.

22. ObEpi-Roche, enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France [Internet]. [cité 21 mars 2018].

23. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes

in the Prevalence of the Most Common Causes of Chronic Liver Diseases in the United States From 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1 jun 2011;9(6):524-530.e1.

24. Stepanova M, Wai H, Saab S, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. The Portrait of an Adult Liver Transplant Recipient in the United States From 1987 to 2013. *JAMA Intern Med*. 1 aug 2014;174(8):1407.

25. Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, Shaw JC, Cramb R, Olliff S, et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol*. 1 jan 2012;56(1):234-40.

26. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 1 jul 2016;64(1):73-84.

27. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Second Leading Etiology of Liver Disease Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 1 mar 2015;148(3):547-55.

28. Banini AB. Abstract 46-Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Has Surpassed Hepatitis C as the Leading Etiology for Listing for Liver Transplant: Implications for NASH in Children and Young Adults. *American College of Gastroenterology*. 18 oct 2016;

29. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatol Baltim Md*. dec 2015;62(6):1723-30.

30. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology*. 1 jan 2002;35(1):105-9.

31. Murray KF, Carithers RL. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. 1 jun 2005;41(6):1407-32.

32. Dare AJ, Plank LD, Phillips ARJ, Gane EJ, Harrison B, Orr D, et al. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes, and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. mar 2014;20(3):281-90.

33. Orci LA, Majno PE, Berney T, Morel P, Mentha G, Toso C. The impact of wait list body mass index changes on the outcome after liver transplantation. *Transpl Int*. 1 feb 2013 ;26(2):170-6.
34. 2013PracticeGuidelineLongTermManagementofSuccessfulLT.pdf [Internet]. [cité 18 feb 2018].
35. Schlansky B, Naugler WE, Orloff SL, Enestvedt CK. Higher Mortality and Survival Benefit in Obese Patients Awaiting Liver Transplantation. *Transplantation*. dec 2016;100(12):2648-55.
36. Kardashian AA, Dodge JL, Roberts J, Brandman D. Weighing the risks: Morbid obesity and diabetes are associated with increased risk of death on the liver transplant waiting list. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 20 jul 2017;
37. Segev DL, Thompson RE, Locke JE, Simpkins CE, Thuluvath PJ, Montgomery RA, et al. Prolonged Waiting Times for Liver Transplantation in Obese Patients: *Ann Surg*. nov 2008;248(5):863-70.
38. Schlansky B, Naugler WE, Orloff SL, Enestvedt CK. Higher Mortality and Survival Benefit in Obese Patients Awaiting Liver Transplantation. *Transplantation*. dec 2016;100(12):2648-55.
39. OMS | Obésité et surpoids [Internet]. WHO. [cité 3 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>
40. OMS | Rapport mondial sur le diabète [Internet]. WHO. [cité 3 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/diabetes/global-report/fr/>
41. Les chiffres [Internet]. Centre Européen d'Étude du Diabète. [cité 3 avr 2018]. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/>
42. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology*. 1 oct 2004;40(4):802-10.
43. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults [Internet]. <http://dx.doi.org.gate2.inist.fr/10.1056/NEJMoa021423>. 2009 [cité 2 avr 2018].

44. Obesity and risk of respiratory tract infections: results of an infection-diary based cohort study [Internet]. [cité 2 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC5819164/>
45. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk: The Framingham Experience. Arch Intern Med. 9 sept 2002;162(16):1867-72.
46. Spengler EK, O'Leary JG, Te HS, Rogal S, Pillai AA, Al-Osaimi A, et al. Liver Transplantation in the Obese Cirrhotic Patient. Transplantation 2017;101(10):2288-96.
47. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatol Baltim Md. aug 2014;60(2):715-35.

AUTEUR : Nom : Favre

Prénom : Mathilde

Date de Soutenance : 17 mai 2018

Titre de la Thèse : Étude monocentrique rétrospective de l'impact de l'indice de masse corporelle sur l'accès à la greffe des candidats à la transplantation hépatique au CHRU de Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2018

DES + spécialité : DES d'hépatogastroentérologie

Mots-clés : transplantation hépatique-indice de masse corporelle-obésité

Introduction : L'épidémie mondiale de l'obésité et l'augmentation du nombre de transplantations hépatiques pour stéatohépatite non alcoolique (NASH) coïncide avec le nombre croissant de candidats obèses à une transplantation hépatique. Nous avons étudié l'impact de l'obésité sur le devenir des patients obèses inscrits sur liste d'attente de greffe de foie.

Matériels et méthodes : Les facteurs associés à l'accès à la greffe ont été étudiés chez tous les patients inscrits sur liste de 2007 à 2017 au CHRU de Lille par le biais d'une analyse en risques compétitifs. L'évolution de l'indice de masse corporelle (IMC) chez les patients inscrits sur liste depuis 1990 a également été étudiée.

Résultats : 889 patients ont été inclus dont 23% d'obèses. Ces patients étaient plus âgés (59 contre 56 ans), plus fréquemment de sexe masculin (79% contre 68%), diabétiques (38% contre 26%) et inscrits pour CHC (47% contre 34%). L'IMC médian chez les inscrits sur cette période était de 26,0 [22,9-29,4] kg/m² contre 22,1 [18,4-25,1] kg/m² chez les inscrits entre 1990 et 1997 (p<0,01). L'analyse univariée a permis de mettre en évidence le sexe masculin, l'IMC, l'âge élevé à l'inscription, le score MELD et l'indication CHC comme variables significativement associées à une moins bonne probabilité d'accéder à la greffe (p<0,01). En analyse multivariée et en tenant compte des risques compétitifs, être obèse diminuait de 22% la probabilité d'accéder à la greffe par rapport aux non obèses (p=0,04) avec une incidence cumulée de greffe à 6 mois de 40 [33-47] % pour les patients obèses contre 51 [47-55] % pour les patients non obèses (p=0,03). Plus le grade de l'obésité était important, plus l'incidence de survenue de décès ou d'aggravation sur liste était élevée (p<0,01).

Conclusion : L'IMC a un impact chez les patients en attente de transplantation hépatique avec une probabilité plus faible d'accès à la greffe en cas d'obésité et un risque de sortie de liste pour décès ou aggravation plus élevé.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY, Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Directeur : Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY