



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Obésité post transplantation hépatique : prévalence, facteurs de risque
et survie chez les patients suivis au Centre Hospitalier Universitaire de
Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 29 Octobre 2018 à 18h
au Pôle Formation

Par Agathe CHÉNY

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 mémoires :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Liste des abréviations	5
Résumé	6
Introduction.....	8
Objectifs de l'étude	11
Patients et méthodes.....	12
Population étudiée.....	12
Données collectées	12
Critères de jugement	14
Analyses statistiques.....	15
Résultats.....	16
Caractéristiques des patients et description de la cohorte	16
Caractéristiques des patients.....	16
Evolution de l'IMC entre 0 et 5 ans après transplantation hépatique.	21
Etude des variations de l'IMC en fonction de l'indication de greffe	24
Evolution pondérale des patients transplantés pour une cirrhose alcoolique décompensée.	26
Facteurs prédictifs d'obésité à 1 et 2 ans post TH.....	29
Analyse univariée.....	29

Analyse multivariée	30
Etude de la survie post transplantation hépatique	32
Survie globale et survie sans re-transplantation des patients greffés hépatiques au CHRU de Lille entre juillet 1991 et juin 2017	32
Survie des patients obèses à l'inscription en comparaison aux patients non obèses ...	34
Etude de l'impact de l'obésité sur la mortalité à long terme	39
Survie des patients obèses en comparaison aux patients non obèses à 2 ans post TH	39
Etude des causes de décès des patients obèses à 2 ans après transplantation en comparaison à celles des patients non obèses.....	45
Discussion	47
Conclusion.....	53
Références	54
Annexes.....	58

Liste des abréviations

ABM : Agence de Biomédecine

CHC : Carcinome Hépato-Cellulaire

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : International Normalized Ratio

IC : Intervalle de Confiance

IQR : Intervalle Inter Quartile

MELD : Model for End stage Liver Disease

NASH : Non alcoholic Steato-Hepatitis

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TH : Transplantation hépatique

TP : Taux de Prothrombine

UNOS : United Network for Organ Sharing data

Résumé

Introduction : La survie globale du patient transplanté hépatique ne cesse de s'améliorer grâce à la diminution de la mortalité en période post opératoire mais la survie à long terme évolue peu. La forte prévalence de l'obésité après greffe est susceptible d'influencer la morbi mortalité à long terme.

Objectifs : Les objectifs de cette étude sont d'analyser l'impact de l'obésité sur la mortalité post-greffe, d'étudier l'évolution pondérale post-greffe et d'identifier les facteurs pronostiques d'obésité.

Matériels et méthodes : L'ensemble des patients transplantés au CHRU de Lille entre le 1^{er} juillet 1991 et le 30 juin 2017, d'un âge supérieur à 18 ans ont été inclus. Les patients ayant bénéficié de greffes multiples ont été exclus de l'analyse. Les données ont été extraites de la base nationale CRISTAL. Les données cliniques et biologiques manquantes (ex : poids, dates de dernière nouvelles) ont été extraites des dossiers médicaux. Les facteurs influençant l'obésité ont été étudiés en analyse uni et multivariées (régression logistique). La survie patient et la survie sans re-transplantation ont été analysées en Kaplan-Meier.

Résultats : 883 patients sont inclus correspondant à 931 greffes. L'évolution de l'IMC post TH suit une courbe croissante avec un IMC médian à 2 ans à 26,30 [23,45-29,71]. A 2 ans post greffe 21% des patients sont obèses (26,2% parmi ceux transplantés pour cirrhose alcoolique) et 15,3% parmi les non obèses à la TH. La survie globale est de 17,4 ans pour les patients non obèses et 16,5 ans pour les patients obèses à 2 ans post TH ($p=0,24$). En analyse univariée le sexe masculin, l'indication cirrhose éthylique ou CHC, l'antécédent de diabète, l'obésité à l'inscription, le MELD, l'âge à l'inscription, la bilirubinémie, l'IMC à

l'inscription et en analyse multivariée l'IMC, le MELD, le sexe masculin et la cirrhose alcoolique décompensée sont associés au développement de l'obésité à 2 ans.

Conclusion : La prévalence de l'obésité post-greffe à 2 ans est équivalente à celle de la population locale (21%). L'obésité post-greffe concerne plus fréquemment les patients transplantés pour une cirrhose alcoolique. Toutefois l'obésité n'est pas associée à une surmortalité post greffe dans cette cohorte. Des analyses complémentaires incluant notamment le tabagisme sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Introduction

La cirrhose, par sa prévalence et son mauvais pronostic, constitue un enjeu de santé publique. L'histoire naturelle de la maladie est sombre et la mortalité augmente de façon significative après chaque épisode de décompensation (1–3). Elle est responsable d'un million de décès par an soit environ 2% de la mortalité à travers le monde (4,5). Sa complication carcinologique, le carcinome hépatocellulaire (CHC) est désormais la cinquième cause mondiale de cancer et la deuxième cause de mortalité par cancer avec 788 000 décès par an en 2015 (6).

La transplantation hépatique (TH) constitue le traitement de référence de la cirrhose décompensée et du CHC. Avec les progrès de la chirurgie, de la réanimation péri opératoire et l'essor des traitements immunosuppresseurs, elle offre désormais aux patients une survie prolongée qui ne cesse de s'améliorer. En France, l'espérance de vie à 5 ans post transplantation hépatique est de 72,5% pour la période 2008-2010 alors qu'elle était de 67,5% pour la période 1990-1994 (7). Cette amélioration de la survie est principalement liée à la diminution de la mortalité avant 1 an post TH, grâce à l'optimisation de la gestion péri opératoire et le développement des traitements immunosuppresseurs. En effet, la survie à 1 an est passée de 33% avant 1984 à 64% entre 1985 et 1989 et à 85% après 2004 (8). En revanche, la survie à long terme pour les patients vivants à 1 an ne s'est pas améliorée (9). En conséquence, la prévention et le traitement de la morbi-mortalité à long terme post greffe doivent être renforcés.

Les causes de mortalité des patients au-delà de la première année post TH sont bien connues. Les patients transplantés décèdent de causes hépatiques en lien avec la maladie initiale ou le greffon et de causes non hépatiques qui représentent plus de la moitié des décès. Les étiologies sont semblables à celles de la population générale et il s'agit

majoritairement d'infections, de cancers, d'évènements cardiovasculaires et de complications rénales (10).

En population générale, l'impact des complications métaboliques et notamment celles en lien avec l'obésité représente à l'échelle mondiale une des principales causes de morbi-mortalité évitable (11). L'obésité touche désormais 13% de la population adulte mondiale (12), 34,9% de la population américaine (13) et 15 % de la population Française (14). Prévenir et traiter l'obésité devient une priorité compte tenu de son impact négatif en tant que facteur de risque de mortalité toutes causes confondues (15–17). Ainsi pour un IMC entre 30 et 35, la médiane de survie est réduite de 2 à 4 ans et pour un IMC entre 40 et 45, de 8 à 10 ans (17). Plus spécifiquement, l'obésité augmente la mortalité par cancer (18) et par évènements cardiovasculaires (16,19). De plus, l'obésité favorise le développement de maladies hépatiques telle que la NASH ou le CHC et constitue un facteur aggravant pour les autres causes de pathologies hépatiques (20).

L'obésité en post greffe pourrait impacter la survie du greffon, et la morbi-mortalité des patients après greffe. Les données actuelles rapportent un surrisque de morbidité chez le receveur obèse : allongement du temps de séjour en soins intensifs, de la durée d'hospitalisation (21) et augmentation des infections post-opératoires (21,22). En revanche les données sur son influence sur la mortalité post TH à 30 jours et à long terme sont contradictoires (21,23–25). Ainsi, l'obésité, même morbide, n'est pas considérée comme une contre-indication absolue à la transplantation.

Au cours du suivi à long terme en post-TH, l'obésité est une problématique fréquente. Sa prévalence apparaît d'ailleurs plus forte que pour les autres greffes d'organes solides (26). A 2 ans de la greffe, selon les séries entre 20 et 35% des patients sont obèses (26–29). Dans la très grande majorité des études, la prise de poids suit une courbe croissante à partir

de la première année jusqu'à un poids maximal atteint à 2 ans, qui se stabilise ensuite. Les facteurs influençant l'obésité à 2 ans post greffe retrouvés dans la littérature sont : l'IMC > 30 kg/m² à l'inscription, le sexe masculin, le fait d'être marié, la présence d'un diabète, le BMI du donneur (28–30). Le rôle des immunosuppresseurs reste débattu (28,29,31), même si quelques données semblent montrer que l'évérolimus serait associé à une prise de poids moins importante que le tacrolimus (32). Les études récentes ne rapportent pas d'influence majeure de la corticothérapie sur la prise de poids. En effet, l'usage des corticoïdes au-delà du troisième mois post greffe a considérablement diminué ces dernières années, limitant leur impact.

Ces données sur l'évolution du poids en post TH sont issues d'études de cohortes anglo-saxonnes et américaines, dont l'épidémiologie et l'histoire de l'obésité en population générale sont antérieures à celles de la France. Il existe très peu de données françaises disponibles sur l'évolution du poids et la prévalence de l'obésité en post TH. De plus, la relation entre l'obésité post TH et la mortalité à long terme n'est pas encore démontrée.

Par conséquent, l'objectif de ce travail était d'analyser l'évolution et l'impact de l'obésité sur la mortalité à long terme chez les patients transplantés hépatiques dans un centre de greffe français.

Objectifs de l'étude

Objectif principal :

Etudier l'impact de l'obésité post TH à 2 ans sur la survie globale à long terme des patients suivis au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille (CHRU) entre juillet 1991 et juillet 2017.

Objectifs secondaires :

- Décrire l'évolution de l'indice de masse corporelle en post greffe hépatique chez les patients suivis au CHRU de Lille
- Etudier l'évolution de l'IMC des patients transplantés selon l'indication de greffe et plus particulièrement concernant la maladie alcoolique du foie, qui constitue la principale étiologie de cirrhose dans notre cohorte.
- Analyser les facteurs associés à l'obésité à 1 et 2 ans post transplantation hépatique
- Comparer les causes de mortalité chez les patients obèses et les non obèses à 2 ans post transplantation.
- Décrire la survie globale et sans re-transplantation de l'ensemble des transplantés hépatiques au CHRU de Lille
- Comparer la survie globale et sans re-transplantation des patients obèses et des patients non obèses à la greffe.

Patients et méthodes

Population étudiée.

L'étude porte sur les patients transplantés hépatiques entre le 1^{er} juillet 1991 et le 30 juin 2017 suivis au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Les patients avec un âge inférieur à 18 ans à l'inscription sur liste et les patients ayant bénéficié de greffes multiples sont exclus de l'analyse.

Données collectées

Les données ont été recueillies de manière rétrospective :

- A partir la base nationale française de l'Agence de Biomédecine pour les données à l'inscription, à la transplantation et le suivi post transplantation (durée d'hospitalisation, date et cause de décès) renseignées par l'application internet CRISTAL.
- Complétées grâce au dossier médical du patient pour le poids à 1 mois de suivi post greffe, à 1, 2, 3 et 5 ans, et pour les dates et causes de décès quand celles-ci n'étaient pas renseignées dans la base de l'Agence de biomédecine.

Les données collectées étaient :

- A l'inscription :
 - Des données cliniques : l'âge, le sexe, le poids à la greffe, la taille, l'indication de transplantation, la présence d'ascite et son abondance (absente, modérée, tendue) l'état médical avant TH (à domicile, en hospitalisation, en unité de soins intensifs), la durée d'hospitalisation en réanimation et en service conventionnel,

- Des données biologiques : TP, INR, bilirubinémie totale, natrémie, albuminémie et créatininémie sériques.
 - Les scores de gravité de la cirrhose : scores de Child Pugh et MELD
- Dans le suivi post transplantation hépatique :
- L'IMC 1 mois post TH, à 1, 2, 3 et 5 ans,
 - La date et la cause de décès.

Les patients non décédés pendant le suivi sont considérés comme vivants à la date d'extraction des données soit le 30 juin 2017.

L'obésité est définie selon la définition de l'OMS comme un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$

L'analyse des données a été déclarée et validée par la CNIL : DEC16-264

Critères de jugement

Critère de jugement principal :

Impact du statut obèse (IMC>30kg/m²) à 2 ans post TH sur la survie globale à long terme des patients transplantés hépatiques.

Remarque : Le délai de 2 ans a été retenu, car il représente le pic de prévalence de l'obésité post greffe dans la très grande majorité des cohortes publiées.

Critères de jugement secondaires :

- Evolution du poids après transplantation hépatique et prévalence de l'obésité à 1, 2, 3 et 5 ans post greffe pour l'ensemble des patients
- Etude des variations de l'IMC après greffe en fonction de l'indication de TH
- Recherche de facteurs prédictifs d'obésité à 2 ans post TH
- Comparaison des causes de mortalité entre patients obèses et non obèses à 2 ans post TH
- Etude de la survie globale et sans re-transplantation de l'ensemble des patients greffés hépatiques
- Comparaison de la survie globale et sans re-transplantation des patients obèses et non obèses à la greffe

Analyses statistiques

Les variables quantitatives étaient exprimées en médianes plus ou moins intervalle interquartile et étaient comparées entre elles par le test de Student.

Les variables qualitatives étaient exprimées en effectifs absolus et pourcentages. La comparaison de deux variables qualitatives était réalisée grâce au test du Chi-2 (ou de Fisher si les effectifs étaient trop faibles).

L'étude des facteurs associés à l'obésité à 2 ans en univariée a été réalisée grâce à un test exact de Fisher pour les variables qualitatives et grâce à un test ANOVA pour les variables quantitatives en prenant en compte l'IMC > 30 kg/m² à 2 ans comme événement de référence.

L'analyse multivariée a été effectuée grâce à un test de régression logistique en testant les variables qui apparaissaient significativement associées à l'obésité à 2 ans en univariée.

Pour les analyses de survie, nous avons réalisé deux études : une première concernant la survie globale pour laquelle l'évènement d'intérêt était le décès et une seconde concernant la survie sans re-transplantation pour laquelle l'évènement d'intérêt était la re-transplantation ou le décès.

Les courbes de survies ont été générées selon l'estimateur de Kaplan Meier. Les patients non décédés durant le suivi sont considérés comme vivants à la date d'extraction des données soit le 30 juin 2017.

Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

L'ensemble des analyses statistiques a été effectué à l'aide des logiciels NCSS9 et R 3.4.3

Résultats

Caractéristiques des patients et description de la cohorte

Caractéristiques des patients

Entre le 1^{er} juillet 1991 et le 30 juin 2017, 968 patients ont bénéficié d'une transplantation hépatique (1023 greffes au total dont 55 re-transplantations).

Les 50 patients ayant bénéficié de greffes multiples (48 foie-rein, 1 cœur-foie, 1 foie-poumon) et les 32 ayant été transplantés avant l'âge de 18 ans ont été exclus. Nous avons aussi exclu de l'analyse 3 patients transplantés à Lille, désormais suivis dans un autre centre.

883 patients représentant 931 greffons (48 re-transplantations) sont retenus pour l'analyse (Figure 1).

Les caractéristiques des patients à la TH sont résumées dans le tableau 1. L'âge médian à la TH est de 53,66 ans [46-60,33], les patients sont de sexe masculin pour 66,90% d'entre eux. A la greffe, l'IMC médian est de 25,01 kg/m². Trente-cinq pourcent (34,80%) des patients sont en surpoids et 14,60% sont obèses à la greffe.

Concernant la gravité de la cirrhose, le score de Child Pugh médian est C10 (15,51% des patients sont Child A, 30,77% sont Child B et 53,72% sont Child C, il y a 116 patients pour lesquels ce score n'est pas connu) et le MELD médian est 16,49 [10,20-24,68].

Les principales indications de TH sont la cirrhose alcoolique pour 35,90% des patients et le CHC pour 30,92% des patients.

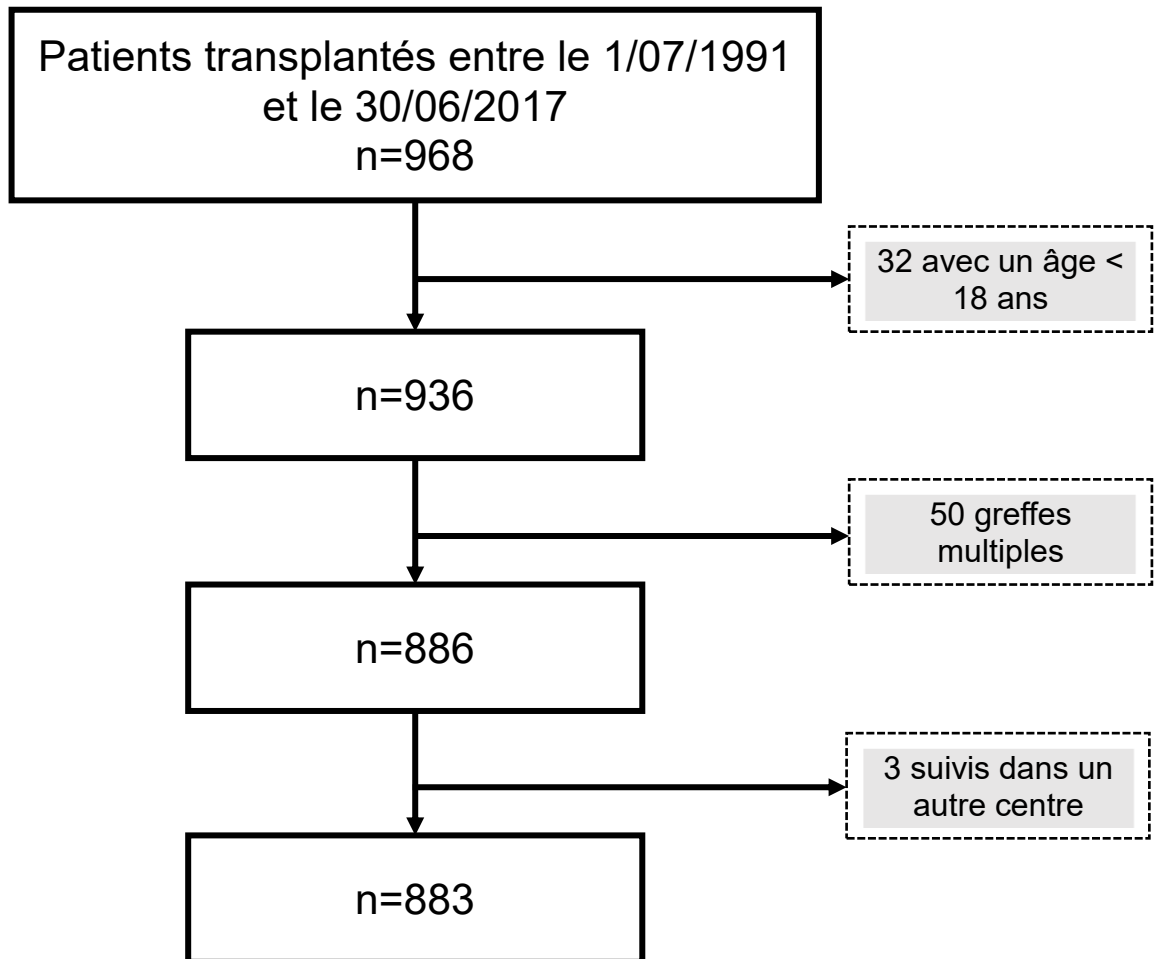
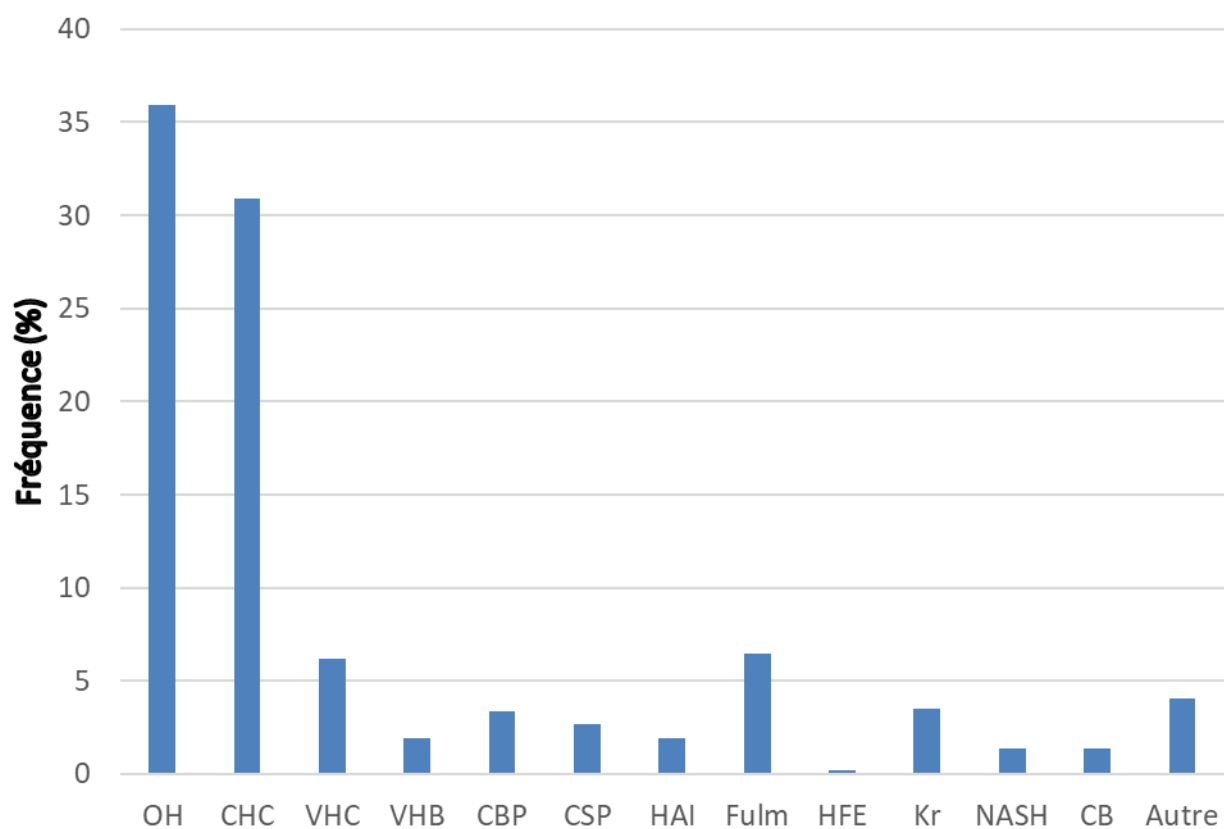


Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude (Flow Chart)

	N=883
Données cliniques	
Sexe	
Masculin, n (%)	591 (66,90%)
Féminin, n (%)	292 (33,10%)
Age médian à l'inscription, années [IQR]	53,54 [46,06-59,84]
Age médian à la transplantation, années [IQR]	53,66 [46-60,33]
IMC médian à l'inscription, kg/m ² [IQR]	25,01 [22,31-28]
Obésité à l'inscription, n (%)	129 (14,60%)
Antécédent de diabète, n (%)	153 (29,7%) Données manquantes :367
Surpoids à l'inscription, n (%)	307 (34,80%)
Ascite	Données manquantes : 94
Pas d'ascite	303 (38,40%)
Modérée	265 (33,60%)
Tendue	221 (28%)
Etat médical avant transplantation	Données manquantes : 84
A domicile, n (%)	572 (71,60%)
En hospitalisation, n (%)	81 (10,10%)
En unité de soins intensifs, n (%)	146 (18,30%)
Durée d'hospitalisation médiane :	
Total,jours[IQR]	23 [18-31]
réanimation,jours[IQR]	2 [2-15]
conventionnel, jours [IQR]	18 [6-23]
Indications de TH	
Alcool (OH), n (%)	317 (35,90%)
CHC, n (%)	273 (30,92%)
Cirrhose virale C (VHC), n (%)	55 (6,23%)
Cirrhose virale B (VHB), n (%)	17 (1,92%)
Cholangite biliaire primitive (CBP), n (%)	30 (3,40%)
Cholangite sclérosante primitive (CSP), n (%)	24 (2,72%)
Hépatite auto immune (HAI), n (%)	17 (1,92%)
Hépatite fulminante (FULM), n (%)	57 (6,45%)
Hémochromatose (HFE), n (%)	2 (0,23%)
Autre cancer (Kr), n (%)	31 (3,51%)
NASH, n (%)	12 (1,36%)
Cirrhose biliaire (CB), n (%)	12 (1,36%)
Autre, n (%)	36 (4,08%)
Données biologiques	
Créatinine médiane µmol/L [IQR]	79,85 [62-106]
INR médian [IQR]	1,4 [1,2-2]
TP médian % [IQR]	56 [37-74]
Bilirubine médiane µmol/L [IQR]	58 [22-137]

Albumine médiane g/L [IQR]	33 [29-38]
Natrémie médiane mmol/L [IQR]	137 [133-140]
Scores de gravité de l'hépatopathie	
Score de Child Pugh médian [IQR]	10 [8-12] Données manquantes: 116
Child A (5-6), n (%)	119 (15, 51%)
Child B (7-9), n (%)	236 (30,77%)
Child C (10-15), n (%)	412 (53,72%)
Score de MELD médian [IQR]	16,49 [10,20-24, 68]

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients pour les transplantations hépatiques réalisées entre juillet 1991 et juin 2017 (n=883)



*Parmi les indications CHC, 146 patients (53,5%) ont une cirrhose d'origine éthylique comme pathologie causale

Figure 2 : Fréquence des indications de transplantations hépatiques au CHRU de Lille (n=883)

Evolution de l'IMC entre 0 et 5 ans après transplantation hépatique.

A la greffe, 129 patients sont obèses ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) soit 14,6% (dont 2 patients obèses morbides), 307 sont en surpoids (IMC entre 25 et 30 kg/m^2) soit 34,8% de la population.

Sur 702 patients avec un délai de suivi supérieur à 1 an, 98 sont obèses (dont 4 patients obèses morbides) soit 13,9% et 232 sont en surpoids soit 33% de la population. Sur 95 patients obèses avant la TH, 51 le sont à 1 an (53,7%) et sur 547 non obèses, 47 le sont à 1 an (8,5%)

Sur 618 patients avec un délai de suivi supérieur à 2 ans post TH, 130 sont obèses (dont 6 patients obèses morbides) soit 21% et 223 sont en surpoids soit 36% de la population. Sur 85 obèses avant la TH, 58 le sont à 2 ans (68,2%) et sur 470 non obèses 72 le sont à 2 ans (15,31%).

Sur 439 patients avec un délai de suivi supérieur à 5 ans, 96 sont obèses (dont 6 obèses morbides) et 134 en surpoids soit respectivement 21,9% et 30,5% de la population. Sur 52 obèses avant la TH, 38 le sont à 5 ans (73,1%) et sur 319 non obèses 58 le sont à 5 ans (18,2%).

L'évolution du poids après greffe de foie sur notre population est présentée sur la figure 3. On observe qu'il n'y a pas de différence significative entre l'IMC médian à l'inscription et à 1 an post transplantation. L'IMC médian augmente à 2 ans post TH de façon significative ($p < 0,01$), puis nous n'observons pas de variation significative de l'IMC à 3 et 5 ans.

L'IMC médian à 1 an post TH est 25,15 (22,17-28,09), 26,30 (23,45-29,71) à 2 ans, 26,37 (23,40-29,76) à 3 ans et 26,61 (23,72-30,06) à 5 ans.

La figure 4 met en évidence la répartition des patients obèses, non obèses et en surpoids à l'inscription, à 1 an, 2, 3 et 5 ans post TH sur la cohorte étudiée et la compare à la population générale française et à celle du Nord Pas de Calais (14).

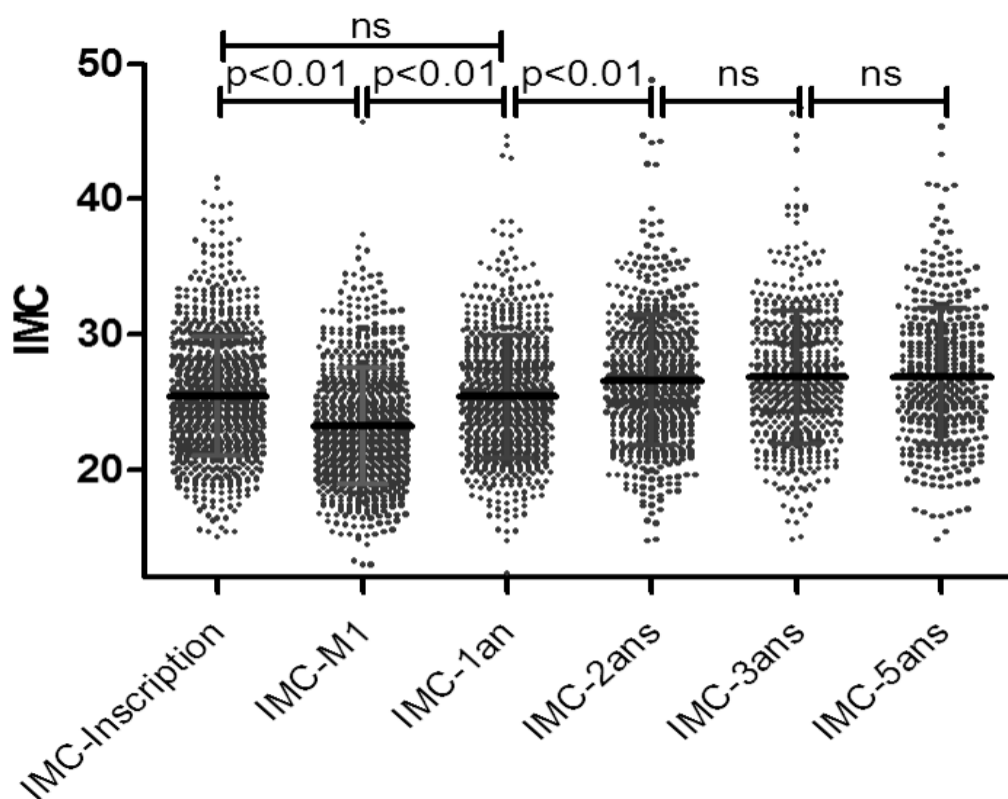


Figure 3 : Evolution de l'IMC des patients transplantés hépatiques entre juillet 1991 et juin 2017 au CHRU de Lille (n=883)

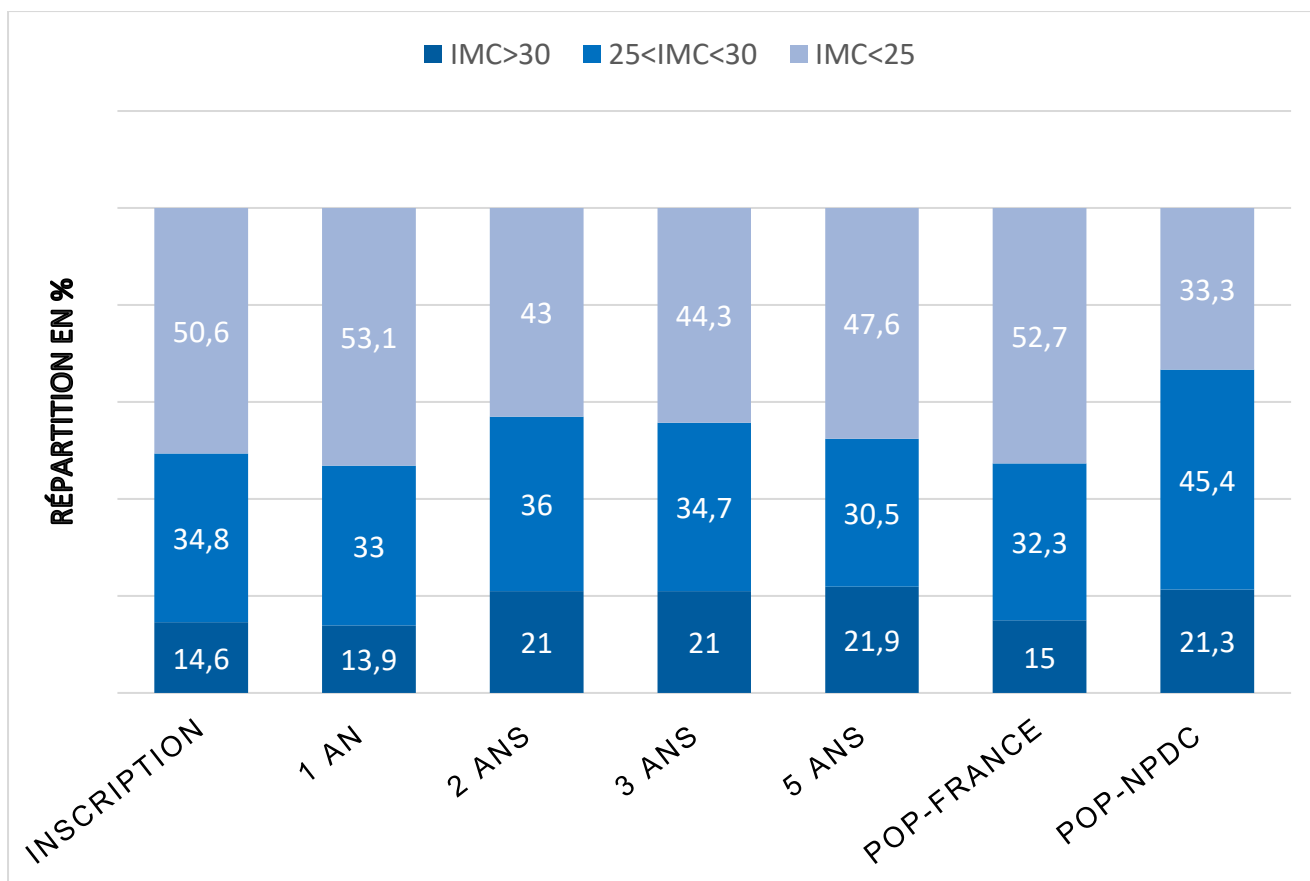


Figure 4: Evolution de la proportion de l'obésité et du surpoids en post greffe chez les patients transplantés hépatiques entre juillet 1991 et juin 2017 au CHRU de Lille (comparaison à la population générale française et du Nord Pas de Calais)

Etude des variations de l'IMC en fonction de l'indication de greffe

Nous nous sommes intéressés à la variation de l'IMC post greffe selon l'indication de transplantation. A 1 an de la transplantation, seuls les patients transplantés pour cirrhose d'origine éthylique, cholangite sclérosante primitive et cancer autre que le CHC ont tendance à prendre du poids. Pour l'ensemble des indications, à l'exception de l'hépatite auto immune, il est mis en évidence une prise de poids post TH à 2 ans. (Figure 5)

L'obésité à 2 ans post TH est essentiellement observée pour les indications suivantes : alcool, CHC et NASH (Figure 6)

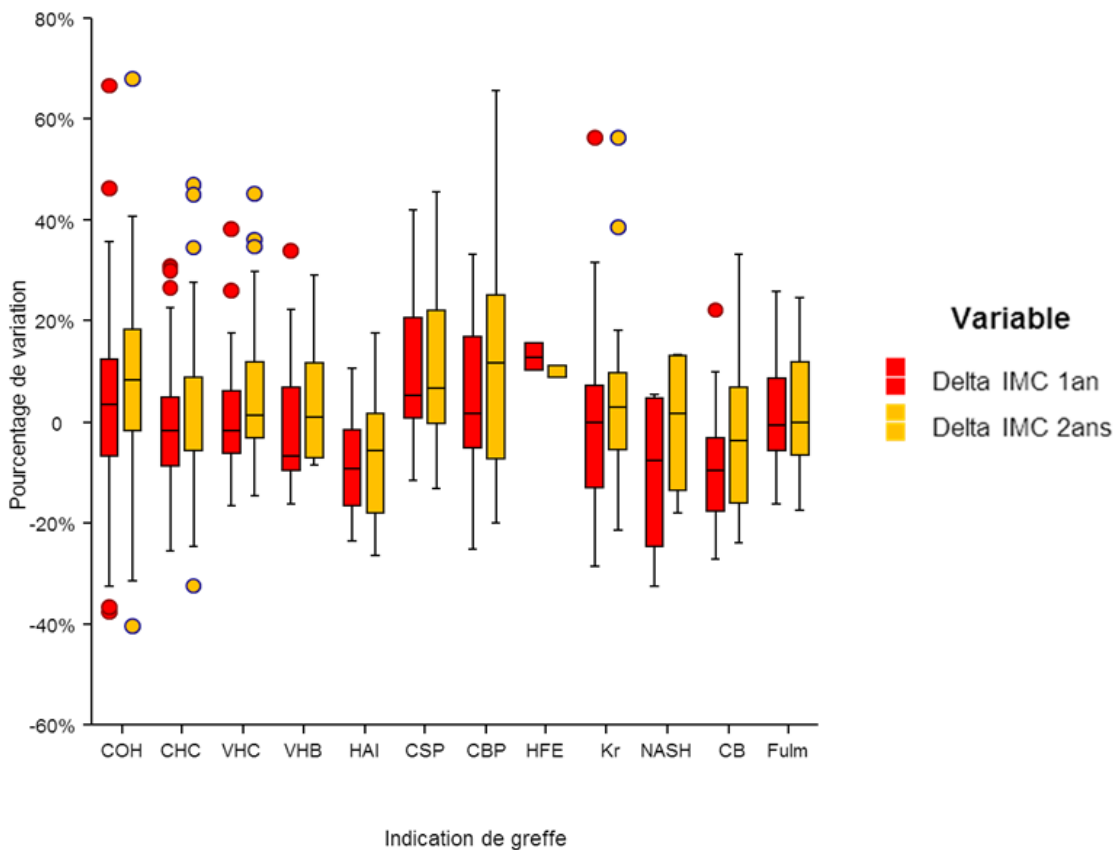


Figure 5 : Variation de l'IMC par rapport à la greffe à 1 et 2 ans en fonction de l'indication de transplantation hépatique (n=883)

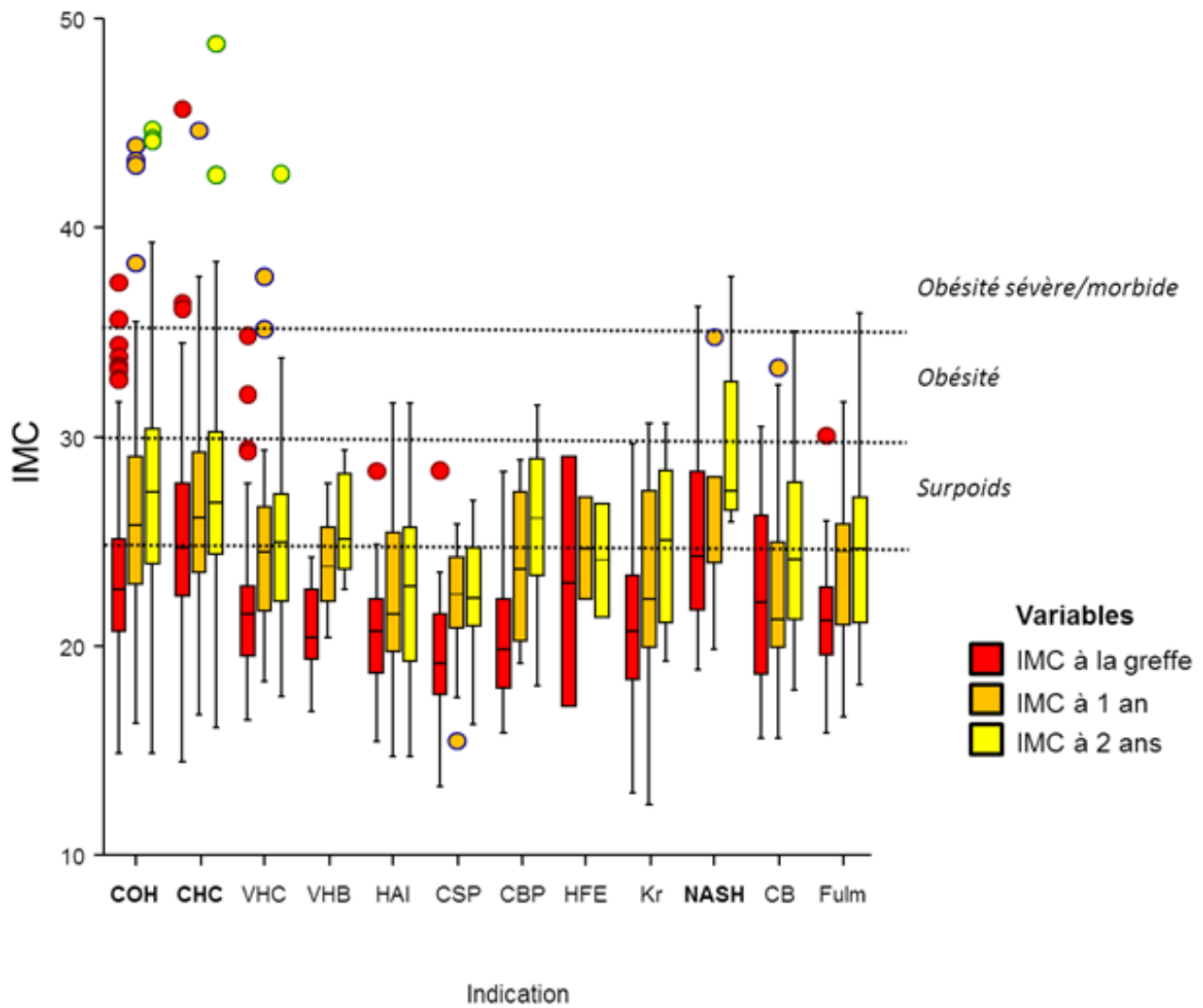


Figure 6 : Evolution de l'IMC post TH en fonction de l'indication de greffe (n=883)

Evolution pondérale des patients transplantés pour une cirrhose alcoolique décompensée.

Cette analyse descriptive de sous-groupe concerne la principale indication de transplantation au CHRU de Lille, soit près de 36 % de la cohorte totale.

De manière générale, la proportion de patients obèses à 2, 3 et 5 ans post transplantation hépatique est significativement plus importante parmi les transplantés pour cirrhose d'origine éthylique que parmi ceux transplantés pour une autre cause. La différence à 1 an de la greffe n'est pas significative.

Délai post TH	Patients obèses parmi ceux transplantés pour COH (%)	Patients obèses parmi ceux transplantés pour autre indication (%)	p
1 an	17,6	13,9	0,1
2 ans	26,2	19,2	0,04
3 ans	35,2	17,2	<0,0001
5 ans	32,2	19,5	<0,002

Tableau 2 : Proportion de patients obèses parmi ceux transplantés pour cirrhose éthylique en comparaison à ceux transplantés pour une autre indication selon le délai post greffe (n=883)

L'analyse de la cinétique de l'IMC confirme que les patients transplantés pour une cirrhose éthylique décompensée, bien que similaires en IMC à la greffe et 1 mois après la greffe (23,12 vs 23,08 p= 0,8) avec ceux transplantés pour une autre indication diffèrent dès la première année post greffe : $26,02 \pm 0,3 \text{ kg/m}^2$ vs. $24,85 \pm 0,3 \text{ kg/m}^2$, (p= 0,006).

Les IMC à 2 ans ($27,2 \pm 0,31 \text{ kg/m}^2$ vs $25,9 \pm 0,24 \text{ kg/m}^2$; p= 0,0002), 3 ans ($28,7 \pm 0,26 \text{ kg/m}^2$ vs $28,1 \pm 0,34 \text{ kg/m}^2$; p< 0,0001) et 5 ans ($27,9 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$ vs $25,8 \pm 0,3 \text{ kg/m}^2$, p= 0,0002) sont significativement plus élevés chez les patients transplantés pour cirrhose alcoolique (figure 7).

La prise de poids définie comme la différence entre l'IMC à la greffe et l'IMC au cours du suivi, est significativement plus importante dans le groupe cirrhose alcoolique (figure 8). Ainsi la variation (en médiane) de l'IMC est respectivement à 1, 2, 3 et 5 ans de : 0,8 [-1,9-3] vs 0,4 [-2,5 -1,5] (p=0,002) ; 2 [2 - 4,4] vs 0,34 [-1,6 - 2.3], (p= 0,0004) ; 2,6 [0,6 - 4,5] vs 0,33 [-1,8 -2,5] (p< 0.0001) ; 2,9 [0 - 4,8] vs 0,7 [-1,2 - 2.9] (p =0.0012).

-

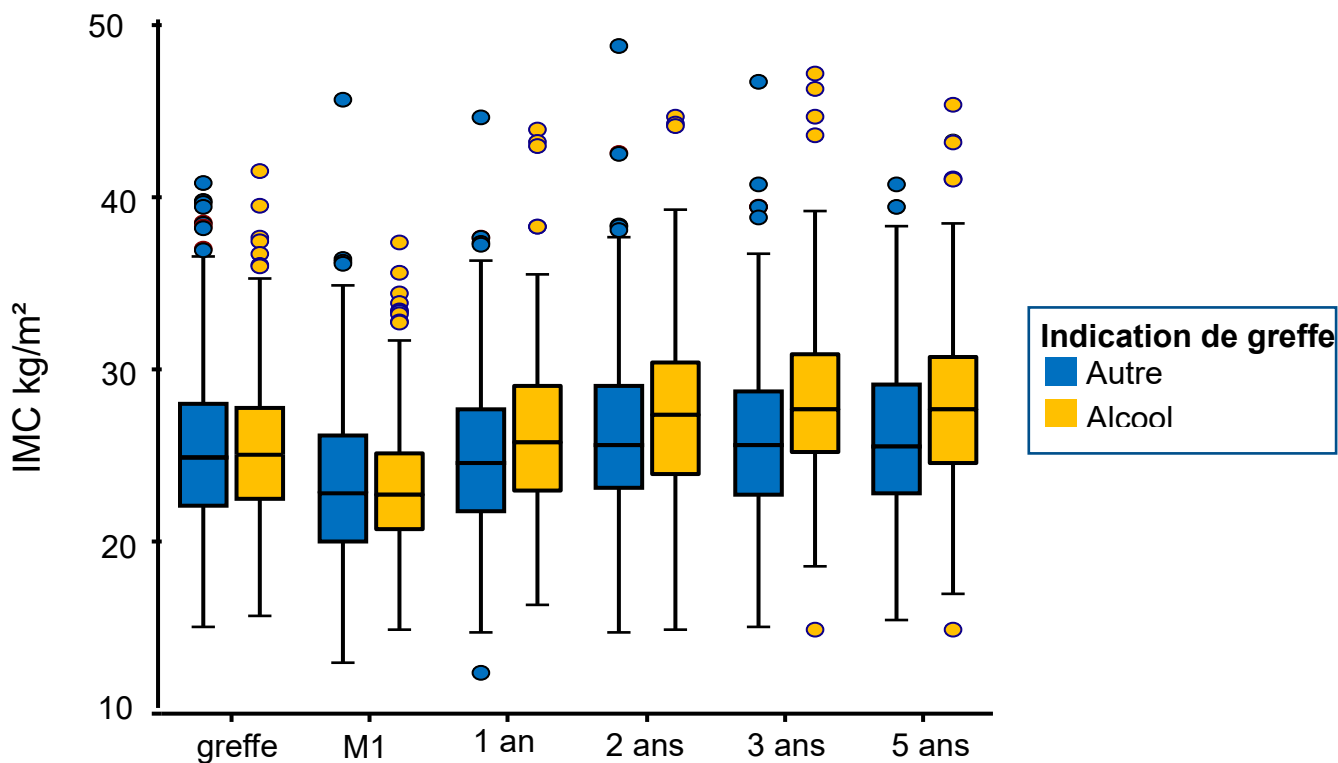


Figure 7: Comparaison de l'évolution de l'IMC post TH chez les patients greffés pour cirrhose d'origine éthylique et ceux greffés pour une autre hépatopathie

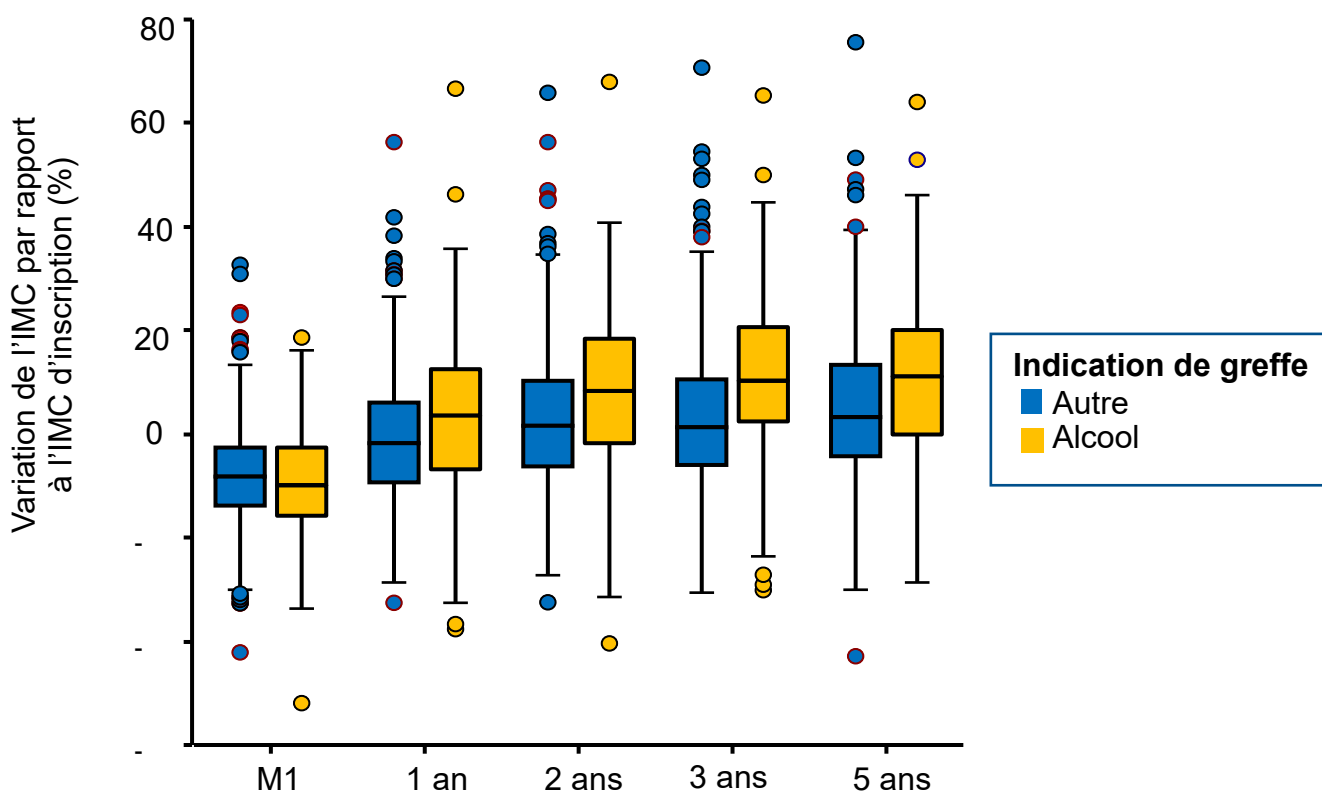


Figure 8 : Variation de l'IMC post TH par rapport à l'IMC à l'inscription chez les patients greffés pour cirrhose alcoolique et les autres

Facteurs prédictifs d'obésité à 1 et 2 ans post TH

Analyse univariée

Les variables suivantes ont été testées comme facteurs prédictifs d'obésité à 1 an et à 2 ans post TH :

- Quantitatives : âge à l'inscription, IMC à la greffe, grade d'encéphalopathie hépatique (1, 2 et 3 selon le Child Pugh), grade d'ascite (1, 2 et 3 selon le Child Pugh), la bilirubinémie totale, l'albuminémie, la natrémie, le MELD.
- Qualitatives : le sexe, l'indication cirrrose éthylique, l'indication CHC, l'obésité à la TH, l'antécédent de diabète et le MELD >25 .

Le sexe masculin ($p=0,0000$), l'indication CHC ($p=0,0107$), l'obésité à l'inscription ($p=0,0000$), l'IMC à la greffe ($p=0,0000$), le MELD ($p=0,007$) apparaissent comme significativement associés à la survenue d'une obésité à 1 an post TH. Il existe une forte tendance pour l'indication cirrrose alcoolique décompensée ($p=0,052$).

Le sexe masculin ($p=0,0000$), l'indication pour cirrrose alcoolique ($p=0,02431$), l'indication CHC ($p=0,0224$), l'obésité à la greffe ($p=0,0000$), l'antécédent de diabète ($p=0,02376$), le MELD ($p=0,0028$), l'âge à l'inscription ($p=0,0059$), l'IMC à la greffe ($p=0,0000$), la bilirubinémie ($p=0,009$) apparaissent comme significativement associés à la survenue d'une obésité à 2 ans post TH.

Les résultats concernant l'ascite, l'encéphalopathie hépatique, la natrémie, l'albuminémie, le MELD > 25, ne sont pas significatifs.

Analyse multivariée

L'analyse multivariée a testé les variables qui étaient significativement associées à l'obésité en univariée.

Les résultats sont présentés dans les tableaux 3 et 4.

Variabiles	Coef de regression	Odds ratio	IC 95%
Age à l'inscription	-	-	-
CHC	0.32	1.37	0.49-3.85
diabete	-	-	-
IMC à la greffe	0.35	1.42	1.2-1.60
MELD	-0.05	0.94	0.90-0.98
Obésité à la greffe	-0.34	0.71	0.28-1.8
OH	0.87	2.38	0.95-5.94
Sexe masculin	0.69	2.01	0.87-4.64

Tableau 3 : Variables influençant l'obésité à 1 an post TH en analyse multivariée chez les patients suivis au CHRU de Lille entre juillet 1991 et juillet 2017

Variables	Coef de régression	Odds ratio	IC 95%
Age à l'inscription	-0,026	0,97	0.94-1.01
CHC	0,55	1,74	0.69-4.40
diabete	0,42	1,52	0.88-2.63
IMC à la greffe	0,27	1,31	1.19-1.45
MELD	-0,06	0,94	0.91-0.98
Obésité à la greffe	-0,35	0,70	0.29-1.65
OH	1,32	3,76	1.64-8.61
Sexe masculin	0,74	2,09	1.01-4.34

Tableau 4 : Variables influençant l'obésité à 2 ans post TH en analyse multivariée chez les patients suivis au CHRU de Lille entre juillet 1991 et juillet 2017

Etude de la survie post transplantation hépatique

Survie globale et survie sans re-transplantation des patients greffés hépatiques au CHRU de Lille entre juillet 1991 et juin 2017.

Nous notons au 30 juin 2017 311 décès et 48 re-transplantations sur les 883 patients suivis (représentant 931 greffons)

Le temps médian de survie sans évènement (décès ou re-transplantation) des patients suivis au CHRU de Lille et greffés hépatiques entre juillet 1991 et juin 2017 est de 14,1 ans (12,7-16,3). A 1 an, la probabilité de ne pas être décédé ou retransplanté est de 84% (IC95% : 81,7%-86,4%), elle est de 70,8% (IC95% : 67,7%-74%) à 5 ans, de 59,2% (IC95% : 55,6%-63,1%) à 10 ans et de 37,4% (IC95% : 32%-43,7) à 20 ans (figure 9)

Le temps médian de survie globale est de 16,1 ans. A 1 an, la probabilité de ne pas être décédé est de 87% (IC95% : 84,8%-89,3%), elle est de 74,5% (IC95% : 71,5%-77,7%) à 5 ans et de 62,6% (IC95% : 58,9%-66,6%) à 10 ans (figure 10)

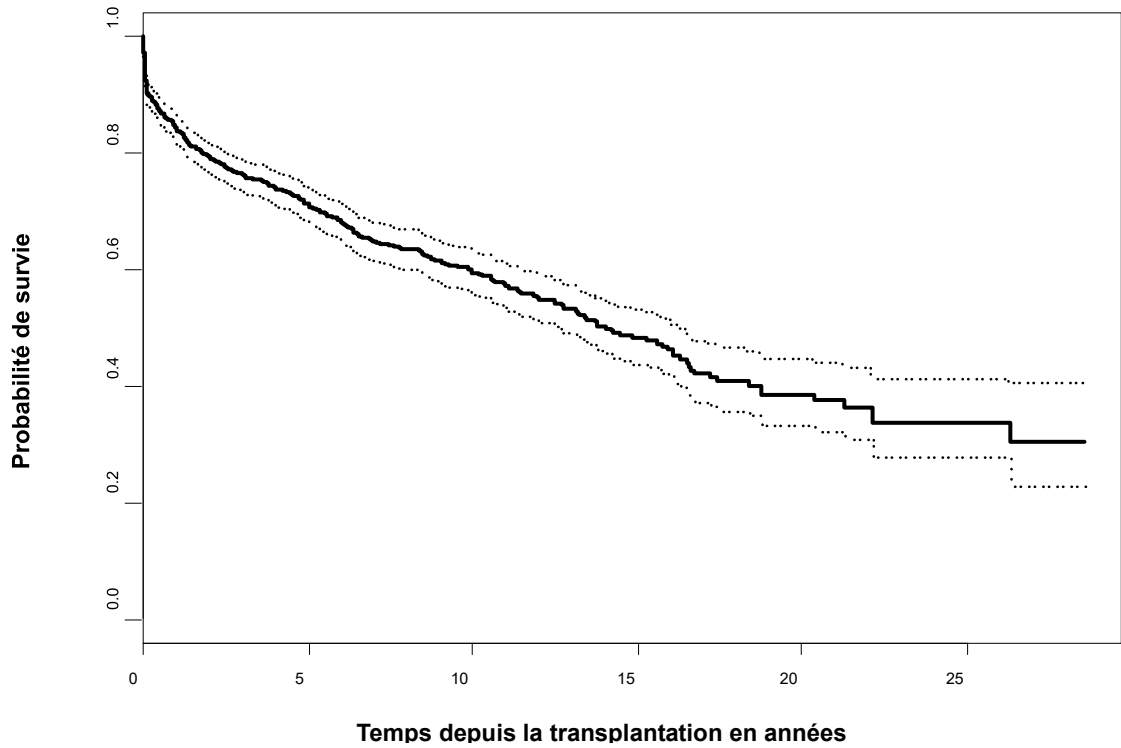


Figure 9: Survie sans évènement (décès ou re-transplantation) depuis la transplantation hépatique selon estimation de Kaplan Meier (n=883)

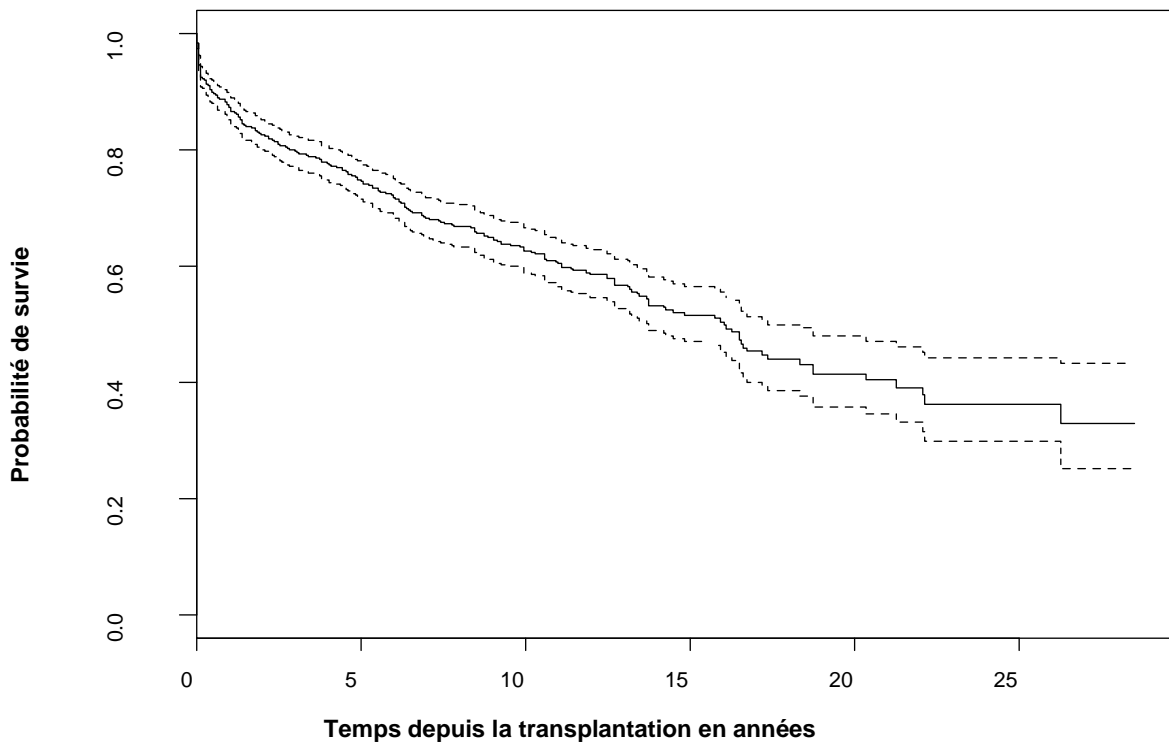


Figure 10: Survie globale depuis la transplantation hépatique selon estimation de Kaplan Meier (n=883)

Survie des patients obèses à l'inscription en comparaison aux patients non obèses

Pour 17 patients, l'IMC à l'inscription n'est pas connu, ils ne sont donc pas retenus pour l'analyse de survie (n=866).

A l'inscription, sur les 866 patients 129 ont un IMC supérieur à 30kg/m². Les caractéristiques de ces patients sont comparées aux patients non obèses à l'inscription et résumées dans le tableau 5. Nous observons que les deux groupes diffèrent par leur âge médian à l'inscription, plus élevé chez les patients obèses (56,66 ans contre 53,04 ans), la présence d'ascite modérée ou tendue, plus fréquente chez les patients classés comme obèses (65,33% des obèses contre 61% des non obèses). Concernant les indications de transplantation, les patients obèses étaient plus souvent greffés pour CHC (44,96% des greffes) que les patients non obèses. Les deux groupes étaient comparables sur les données biologiques et les scores de gravité de la maladie hépatique.

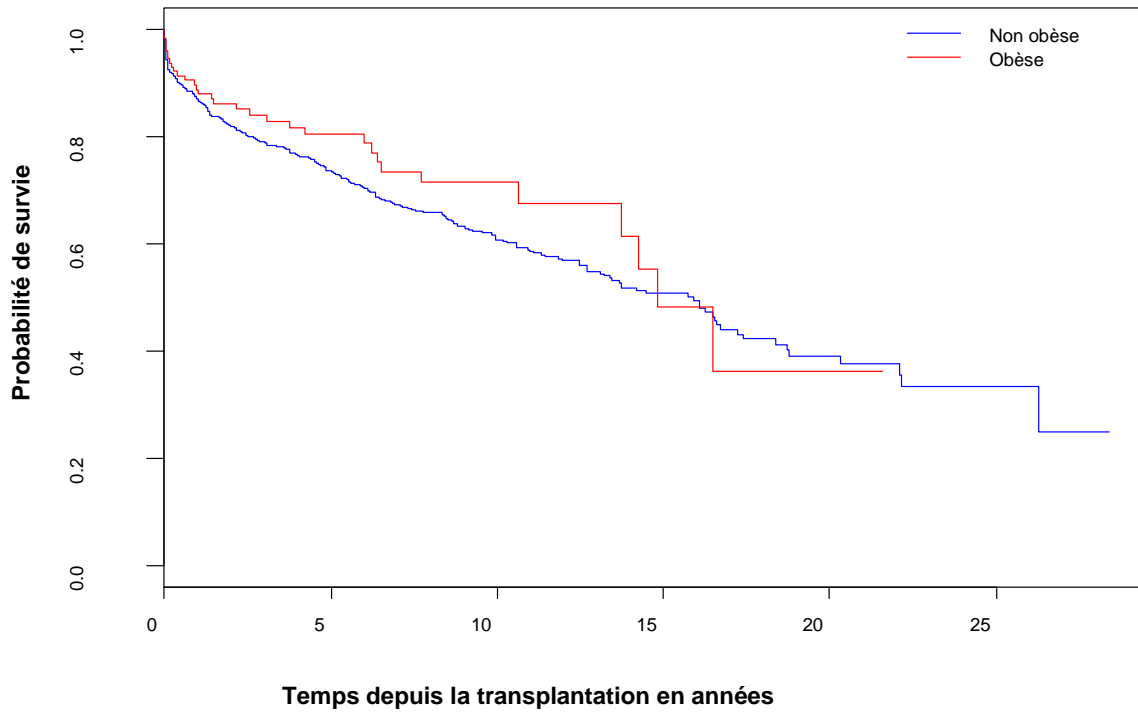
La survie des patients obèses à l'inscription comparée aux patients non obèses n'est pas significativement différente (Figure 11). Elle est de 15,9 ans pour les patients non obèses et 14,8 ans pour les obèses (p=0,22).

Concernant la survie sans re-transplantation, la médiane de survie sans évènement n'est pas différente entre les patients obèses et les non obèses à la greffe (Figure 12) :14,8 ans (non obèses) vs 13,4 ans (p= 0,39).

	Non obèses, n= 737	Obèses, n= 129	P value
Données cliniques			
Sexe			0,02
Masculin, n (%)	484 (65,67%)	99 (76,74%)	
Féminin, n (%)	253 (34,33%)	30 (23,26%)	
Age médian à l'inscription, années [IQR]	53,04 [45,80-51,42]	56,66 [50,75-61,90]	<0,01
IMC médian à l'inscription, kg/m ² [IQR]	24,31 [21,99-26,56]	32,05 [30,80-34,16]	-
Antécédent de diabète n, (%)	116 (28,2%) Données manquantes : 325	37 (35,6%) Données manquantes : 25	0,17
Ascite	Données manquantes : 73	5	<0,01
Pas d'ascite, n (%)	259 (39,00%)	43 (34,67%)	
Modérée, n (%)	208 (31,33%)	57 (45,97%)	
Tendue, n (%)	197 (29,67%)	24 (19,36%)	
Etat médical avant transplantation	Données manquantes : 67	5	
A domicile, n (%)	484 (72,24%)	88 (70,97%)	0,09
En hospitalisation, n (%)	66 (9,85%)	13 (10,48%)	
En unité de soins intensifs, n (%)	120 (17,91%)	23 (18,55%)	
Durée d'hospitalisation médiane			
Totale, jours [IQR]	23 [18-31]	22 [17,50-27]	0,08
En réanimation, jours [IQR]	2 [2-17]	2 [2-3]	<0,01
En conventionnel, jours [IQR]	17 [0-23]	19 [13,25-23,75]	0,35
Indications de TH			
Alcool, n (%)	271 (36,77%)	45 (34,88%)	0,01
CHC, n (%)	215 (29,17%)	58 (44,96%)	
Cirrhose virale C, n (%)	51 (6,92%)	4 (3,10%)	
Cirrhose virale B, n (%)	14 (1,90%)	1 (0,77%)	
Cholangite biliaire primitive, n (%)	27 (3,66%)	2 (1,55%)	
Cholangite sclérosante primitive, n (%)	24 (3,26%)	0 (0%)	
Hépatite auto immune, n (%)	14 (1,90%)	2 (1,55%)	
Hépatite fulminante, n (%)	45 (6,11%)	7 (5,43%)	
Autre, n (%)	76 (10,31%)	10 (7,75%)	
Données biologiques			
Créatinine médiane µmol/L [IQR]	79 [62-106]	80 [63,5-115]	0,55
INR médian [IQR]	1,4 [1,1-2]	1,5 [1,2-1,9]	0,31
TP médian % [IQR]	56 [37-74,5]	52 [38,75-71]	0,27
Bilirubine médiane µmol/L [IQR]	58 [22-136,5]	58 [23-142,5]	0,29
Albumine médiane g/L [IQR]	33 [29-38]	34 [29,75-38]	0,60
Scores de gravité de l'hépatopathie			

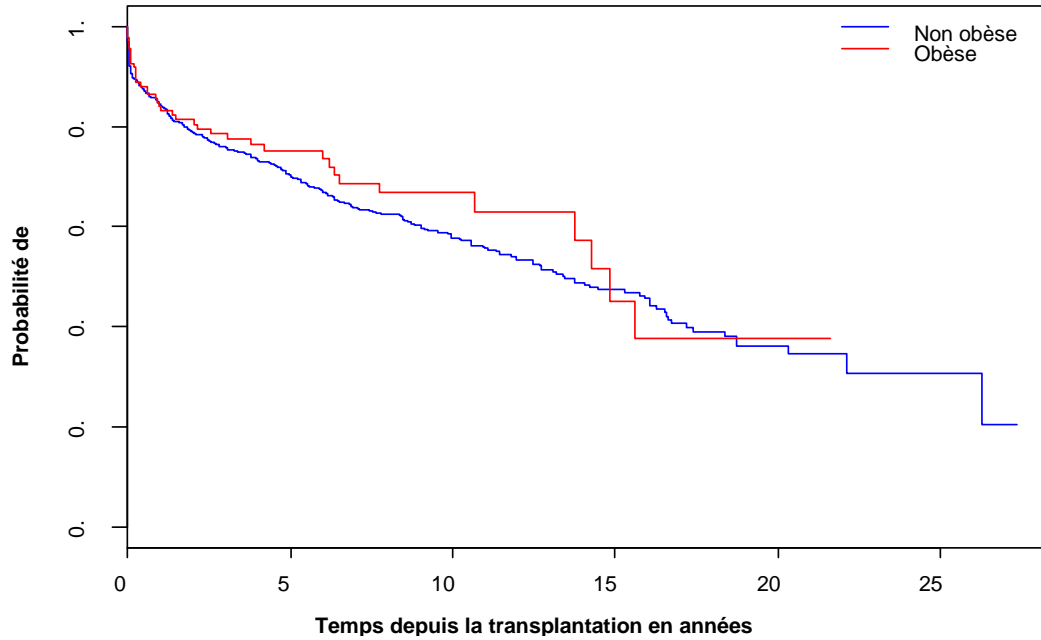
Score de Child Pugh médian [IQR]	10 [8-12] Données manquantes: 93	10 [7,5-12] 6	0,80
Child A (5-6), n (%)	98(15, 22%)	21 (17,07%)	
Child B (7-9), n (%)	203 (31,52%)	33 (26,83%)	
Child C (10-15), n (%)	343 (53,26%)	69 (56,10%)	
Score de MELD médian [IQR]	16,50 [10,05-24, 54]	16,45 [10,59-25,07]	0,88

Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques des patients obèses (n=129) versus non obèses (n=737) à la transplantation hépatique



	Effectif	Nombre de décès	Médiane de survie
Non obèse	737	272	15,9 [13,1-17,2]
Obèse	129	32	14,8 [13,7-NA]

Figure 11 :Survie des patients obèses (n=129) en années à l'inscription en comparaison aux patients non obèses (n=737)



p= 0,39

	Effectif	Nombre d'évènements	Médiane de survie
Non obèse	737	310	13,4 [11,8-16,1]
Obèse	129	40	14,8 [13,7-NA]

Figure 12: Survie sans re-transplantation en années des patients obèses à l'inscription (n=129) en comparaison aux non obèses (n=737)

Etude de l'impact de l'obésité sur la mortalité à long terme

Survie des patients obèses en comparaison aux patients non obèses à 2 ans post TH

Les patients transplantés hépatiques de notre cohorte atteignent leur poids maximal à 2 ans de la greffe. Nous nous sommes intéressés à la survie des patients classés obèses à ce délai après transplantation.

618 patients ayant un suivi supérieur à 2 ans sont inclus. Pour 62 patients, l'IMC à 2 ans n'est pas connu, 556 patients sont donc retenus pour l'analyse de survie.

A 2 ans, 130 patients sont obèses. Les caractéristiques des groupes obèses et non obèses sont résumées dans le tableau 6. Les deux groupes diffèrent par l'âge à l'inscription, plus élevé dans le groupe obèse, la part plus importante de sujets de sexe masculin dans le groupe obèse et par leur IMC médian à l'inscription. Les patients obèses à 2 ans post transplantation avaient à l'inscription un IMC supérieur aux patients non obèses à 2 ans (29,41 contre 24,31, $p < 0,001$). Les deux groupes sont comparables sur les autres caractéristiques cliniques et notamment la présence d'ascite, les données biologiques et l'évaluation de la gravité de la cirrhose via le score de Child Pugh. Concernant les indications de transplantation, il est retrouvé une fréquence plus importante de transplantation pour cirrhose éthylique et pour CHC dans le groupe de patients obèses.

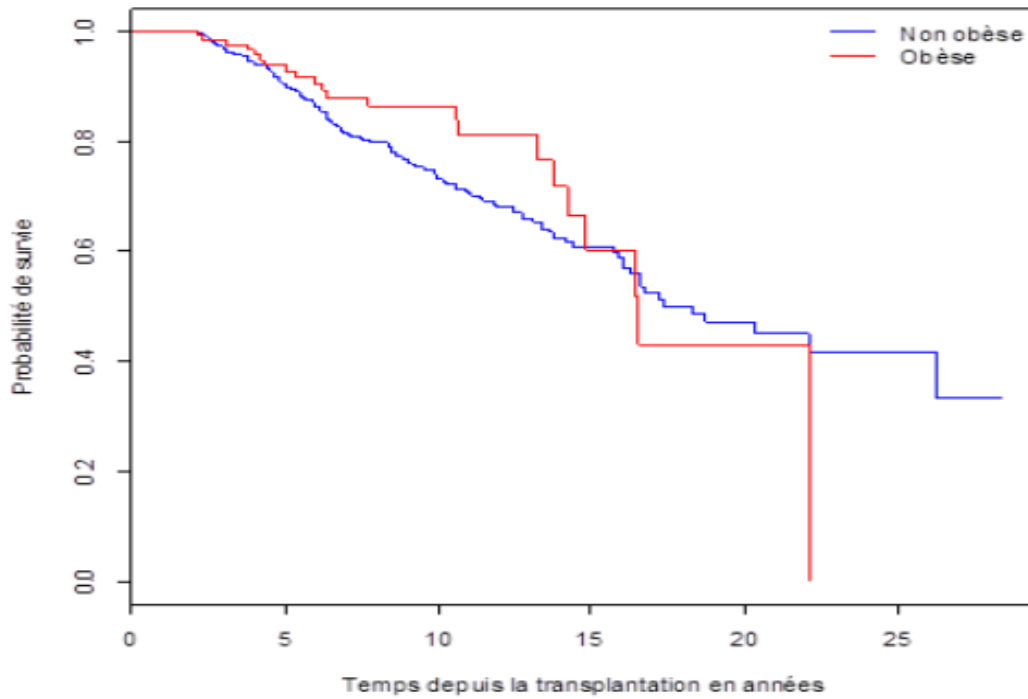
L'analyse de survie ne montre pas de différence significative entre les patients obèses et les non obèses à 2 ans (Figure 13). Le groupe obèses a une médiane de survie de 16,5 ans contre 17,4 ans pour le groupe non obèses ($p = 0,24$).

L'analyse de la survie sans re-transplantation n'atteint pas non plus la significativité (Figure 14) : la médiane de survie est de 16,5 ans pour les patients obèses 2 ans après la greffe contre 17,2 ans pour les non obèses ($p=0,15$).

	Non obèses, n= 426	Obèses, n= 130	P value
Données cliniques			
Sexe			
Masculin, n (%)	271 (63,60%)	112 (86,15%)	<0,01
Féminin, n (%)	155 (36,40%)	18 (13,85%)	
Age médian à l'inscription, années [IQR]	52,36 [44,82-58,36]	54,83 [49,82-60,30]	<0,01
IMC médian à l'inscription, kg/m ² [IQR]	24,31 [21,97-26,67]	29,41 [26,51-31,93]	<0,01
Antécédent de diabète, n (%)	55 (27%) Données manquantes : 220	36 5 (40,4%) Données manquantes : 41	0,03
Ascite	Données manquantes : 45	5	0,66
Pas d'ascite, n (%)	46 (36,80%)	46 (36,80%)	
Modérée, n (%)	157 (41,20%)	42 (33,60%)	
Tendue, n (%)	115 (30,18%) 109 (28,61%)	37 (29,60%)	
Etat médical avant transplantation	Données manquantes : 42	5	0,65
A domicile, n (%)	292 (76,04%)	100 (80%)	
En hospitalisation, n (%)	39 (10,16%)	10 (8%)	
En unité de soins intensifs, n (%)	53 (13,80%)	15 (12%)	
Durée d'hospitalisation médiane			
Totale, jours [IQR]	23 [20-31]	23 [19,75-28]	0,38
En réanimation, jours [IQR]	2 [2-20]	2 [2-7]	0,02
En conventionnel, jours [IQR]	18 [0-23]	19 [15-23]	0,25
Indications de TH			
Alcool, n (%)	157 (36,85%)	59 (45,38%)	0,01
CHC, n (%)	125 (29,34%)	54 (41,54%)	
Cirrhose virale C, n (%)	31 (7,28%)	6 (4,62%)	
Cirrhose virale B, n (%)	9 (2,11%)	0 (0%)	
Cholangite biliaire primitive, n (%)	20 (4,69%)	1 (0,77%)	
Cholangite sclérosante primitive, n (%)	16 (3,75%)	0 (0%)	
Hépatite auto immune, n (%)	13 (3,05%)	1 (0,77%)	
Hépatite fulminante, n (%)	21 (4,93%)	4 (3,08%)	
Autre, n (%)	34 (7,98%)	5 (3,85%)	
Données biologiques			
Créatinine médiane µmol/L [IQR]	79 [61-106]	79 [62-97]	0,27
INR médian [IQR]	1,4 [1,1-2]	1,3 [1,1-1,8]	0,25
TP médian % [IQR]	56 [38-75]	58,5 [40,75-74]	0,50
Bilirubine médiane µmol/L [IQR]	51 [20,76-139]	39 [21-80,25]	0,01
Albumine médiane g/L [IQR]	33 [28-37]	34 [29-38]	0,50
Scores de gravité de l'hépatopathie			

Score de Child Pugh médian [IQR]	10 [7-11] Données manquantes: 53	10 [7-11] 7	0,60
Child A (5-6), n (%)	60 (16,08%)	25 (20,32%)	
Child B (7-9), n (%)	123 (32,98%)	35 (28,46%)	
Child C (10-15), n (%)	190 (50,94%)	63 (51,22%)	
Score de MELD médian [IQR]	16,29 [9,54-24, 59]	14,42 [9,40-19,75]	0,03

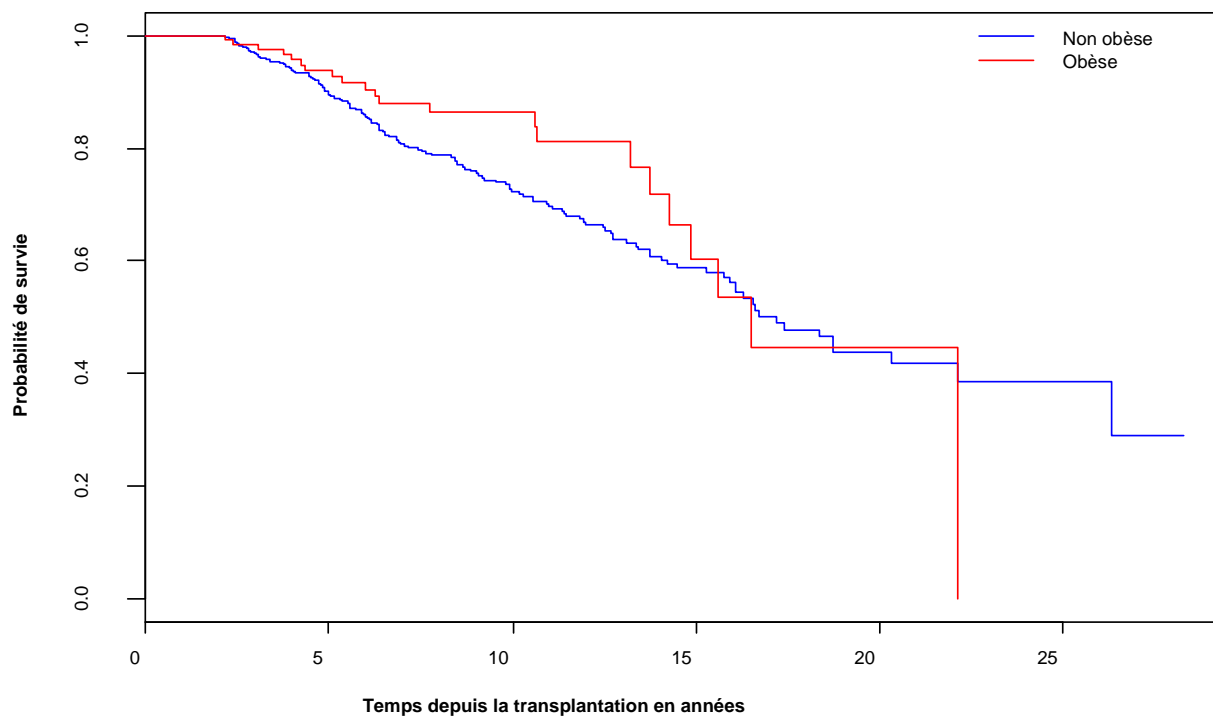
Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques des patients obèses (n=130) versus non obèses (n=426) à 2 ans post transplantation hépatique



p=0,24

	Effectif	Nombre de décès	Médiane de survie
Non obèse	426	125	17,4 [16,3-NA]
Obèse	130	22	16,5 [14,8-NA]

Figure 13: Survie en années des patients obèses (n=426) en comparaison aux patients non obèses (n=130) à 2 ans post TH



p=0,15

	Effectif	Nombre de décès	Médiane de survie
Non obèse	426	136	17,2 [15,9-NA]
Obèse	130	22	16,5 [14,8-NA]

Figure 14 : Survie sans re-transplantation des patients obèses (n=130) en comparaison aux non obèses (n=426) à 2 ans post transplantation

Etude des causes de décès des patients obèses à 2 ans après transplantation en comparaison à celles des patients non obèses

Dans le suivi de la cohorte, depuis le 1^{er} juillet 1991 jusqu'au 30 juin 2017, date d'extraction des données, il est observé 311 décès dont 154 sont survenus dans la première année post TH.

Nous avons comparé les causes de décès entre les patients obèses et les non obèses à 2 ans post TH.

Si nous nous intéressons aux patients vivants 2 ans après la transplantation hépatique, nous observons 125 décès dans le groupe non obèses et 22 décès dans le groupe obèses.

Une seule cause de décès est retenue par patient.

Le tableau 7 compare les causes de décès entre les patients obèses et les non obèses à 2 ans post TH. Il n'est pas observé de différence significative concernant les causes de décès entre ces deux groupes de patients.

Causes de décès	Patients obèses à 2 ans post TH (22 décès)	Patients non obèses à 2 ans post TH (125 décès)	p
Cardio vasculaires	4	14	NS
Hépatiques	3	27	NS
CHC	1	14	NS
Cancers autre que CHC	6	38	NS
Infectieuses	4	11	NS
Rénales	0	2	NS
Autres	4	19	NS

Tableau 7: Comparaison des causes de mortalité des patients obèses à 2 ans post transplantation hépatique versus non obèses

Discussion

Cette étude monocentrique, rétrospective menée sur 883 patients adultes transplantés hépatiques (931 greffes) suivis au CHRU de Lille entre le 1^{er} Juillet 1991 et le 31 Juin 2017 met en évidence une augmentation significative de l'IMC entre le post greffe immédiat (M1) et un an post transplantation. Entre 1 et 2 ans, on note également une augmentation significative de l'IMC qui se stabilise à 3 et 5 ans. Ainsi à 2 ans post greffe, 21% des patients sont obèses alors qu'ils sont seulement 14,6% à l'inscription. Parmi les patients non obèses à la greffe, 15,3% sont obèses à 2 ans.

La prévalence de l'obésité dans notre cohorte est inférieure à celle de certaines études. Sur une population de 597 patients transplantés entre Janvier 1996 et Octobre 2001, Richards et al observent 33,9% d'obèses à 2 ans post TH (28). Everhart et al retrouvent pour 774 patients transplantés entre Avril 1990 et Juin 1994, 30,2% d'obèses 2 ans après la greffe (29). Ces résultats sont observés dans des cohortes américaines et britanniques où la prévalence de l'obésité en population générale est supérieure à celle décrite en France (33). Par ailleurs notre étude s'intéresse à une période de temps plus longue durant laquelle des changements épidémiologiques marquants sont survenus. En effet, dans la population générale française, la prévalence de l'obésité est passée d'environ 5% en 1990 à 15% en 2012 (14,34) ce qui suppose une hétérogénéité des profils pondéraux des patients en fonction de la période de transplantation. Les discordances de référentiels temporel et épidémiologique à l'échelle de la population générale peuvent donc expliquer les différences de prévalence d'obésité entre notre étude et certains résultats de la littérature.

La problématique de l'ascite en pré TH peut influencer nos résultats en sous estimant la variation d'IMC entre la greffe et la période post TH. En effet, le travail de Leonard J. et al

publié en 2008 dans American Journal of Transplantation (24) a montré qu'en corrigeant l'IMC en fonction du volume d'ascite retiré lors de la greffe 11 à 20% des patients avec un $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ étaient reclassés dans une catégorie d'IMC inférieur (selon les classes de l'OMS : surpoids, obésité de classe I, classe II, classe III). Ceci suggère que l'IMC des patients à l'inscription est surestimé par l'ascite et en le corrigeant nous observerions une variation d'IMC supérieure à celle décrite dans cette étude.

Si nous observons la prise de poids post TH en fonction du motif de greffe, elle concerne l'ensemble des indications de TH à l'exception de l'hépatite auto immune. La survenue d'une obésité à 2 ans est principalement observée pour les étiologies alcool, CHC et NASH.

La particularité de notre étude est de s'intéresser aux patients transplantés pour cirrhose d'origine alcoolique qui représentent 35,9% des indications dans notre cohorte. L'obésité après greffe est plus fréquente dans ce groupe de patients. En effet, 26,2% des patients transplantés pour maladie alcoolique sont obèses à 2 ans contre 19,2% pour ceux transplantés pour une autre étiologie. Dans la littérature, des travaux menés sur de petits effectifs ont retrouvé un lien entre alcool et prise de poids post TH. Ainsi, sur 54 patients étudiés l'abus d'alcool apparaît comme un facteur de risque d'obésité post TH ($p=0,008$) dans une étude japonaise (35) et sur une cohorte brésilienne de 80 patients, l'indication de transplantation pour cirrhose d'origine éthylique est un facteur de risque d'obésité à 3 ans ($p=0,02$) (36).

Des hypothèses psychiques et psychiatriques sont avancées et notamment le transfert de l'addiction à l'alcool vers des troubles du comportement alimentaire, ces deux

pathologies étant en lien avec les mêmes circuits neuronaux, en particulier celui de la récompense (37).

Cette constatation est confortée par notre analyse des facteurs prédictifs d'obésité à 2 ans post TH qui retrouve une association significative ($p=0,02431$) en analyse univariée avec l'indication cirrhose éthylique. L'indication CHC apparait elle aussi comme facteur de risque d'obésité sachant que 53,5% des patients transplantés pour CHC ont une cirrhose éthylique sous-jacente. En analyse multivariée, l'indication cirrhose alcoolique est de nouveau retrouvée comme facteur prédictif d'obésité à 2 ans. Le sexe masculin, l'IMC à la greffe, le MELD influencent aussi de manière significative la survenue d'une obésité à 2 ans post TH.

Le statut marital, l'excès d'appétit, l'IMC du donneur, les antécédents familiaux de surpoids, l'inactivité professionnelle (29,30,36) sont des facteurs de risque d'obésité post TH décrits dans la littérature qui n'ont pas pu être étudiés ici par manque de données. D'autre part le statut socio-économique qui influe de manière significative sur l'obésité en population générale n'a pas été analysé (38).

L'effet des traitements immunosuppresseurs a fait l'objet de nombreuses études dans la littérature et est très débattu. Concernant les anticalcineurines, certains auteurs montrent une prise de poids moindre avec le tacrolimus qu'avec la ciclosporine (39,40). Plus récemment Charlton et al (32) ont montré un bénéfice à l'utilisation de l'évérolimus en comparaison au tacrolimus sur l'évolution du poids post TH. La prise de poids et l'hyperphagie sont des effets indésirables fréquents de la corticothérapie. Cependant, les études les plus récentes comparant la corticothérapie prolongée à un traitement court post TH ne retrouvent pas de différence significative sur l'obésité après la greffe (28).

La prise de poids post transplantation hépatique peut être expliquée par de nombreux facteurs. Elle correspond en premier lieu à la reprise du poids de forme du patient, dénutri avant la greffe du fait de l'insuffisance hépatocellulaire et des décompensations de la cirrhose induisant des situations d'hypercatabolisme. En deuxième lieu, la transplantation permet une restauration des fonctions métaboliques hépatiques. De plus l'ascite, le régime hyposodé, les hospitalisations à répétitions induisent une diminution des apports énergétiques en pré TH. Ces hypothèses sont renforcées par l'observation de Richards (28) qui met en évidence une prise de poids plus importante pour les patients transplantés pour cirrhose décompensée que pour hépatite fulminante, preuve que le caractère chronique de la maladie et ses complications sont impliqués dans la prise de poids post TH. Enfin, l'amélioration de la santé physique du patient après la greffe est à l'origine d'une sensation de bien-être positive sur la reprise de l'appétit.

Sur le critère de jugement principal, notre étude ne retrouve pas de différence sur la survie globale et celle du greffon entre les patients obèses à 2 ans post TH en comparaison aux non obèses ($p=0,24$ et $p=0,15$). Des effectifs plus importants pourraient permettre de retrouver une différence significative entre les 2 groupes. Par ailleurs, le suivi trop court est une autre explication à ces résultats. En effet, plus de la moitié de nos patients ont été transplantés après 2007, hors il est admis que les complications liées à l'obésité se manifestent cliniquement de façon tardive, parfois plus de 10 ans après l'installation du facteur de risque. D'autre part, le profil des patients transplantés s'est significativement modifié ces dernières années. En effet, les plus anciens greffés de notre cohorte sont des patients transplantés entre 1990 et 2000 qui ne présentaient pas beaucoup de comorbidités à la greffe. Les données épidémiologiques de l'ABM soulignent le vieillissement des receveurs avec un âge médian à la greffe de 52 contre 48 ans il y a 10 ans (7). Le profil

métabolique est de plus en plus marqué chez les patients inscrits sur liste de greffe. Une nouvelle analyse de cohorte serait par conséquent intéressante dans quelques années. Une comparaison entre différentes périodes de temps au sein de la cohorte pourrait aussi être informative.

Concernant la survie globale et sans re-transplantation des patients obèses à la greffe, il n'est pas observé de différence significative en comparaison aux non obèses. Ce même résultat est retrouvé sur de grands effectifs de patients issus notamment de la cohorte UNOS (21,23,24,41).

Enfin, le dernier biais majeur est celui de la mortalité compétitive. Les patients sont très souvent exposés au tabac. Or cette donnée n'est pas disponible dans notre base. Elle est pourtant bien démontrée comme très fortement associée au risque de cancer post greffe (42,43). Dix ans après la greffe 12,7% des fumeurs contre 2,1% des non-fumeurs présentent des complications néoplasiques (44). Par ailleurs, les données de consommation d'alcool n'étaient pas exhaustives. Seule la rechute massive était connue. L'influence sur la survie post greffe (45,46) est significative, mais l'absence de recueil systématique fragilise l'utilisation de cette donnée et son interprétation. Ces éléments expliquent en partie les résultats de notre étude et ceux publiés au préalable dans la littérature.

A notre connaissance, aucune étude publiée ne s'est intéressée à la survie à long terme des patients transplantés hépatiques en fonction de la présence d'une obésité à 2 ans post transplantation. Ainsi, si une différence de survie était mise en évidence elle soulignerait l'importance de l'instauration précoce de mesures hygiéno diététiques voire psychothérapeutiques dans le cas de transfert d'addictions chez les patients transplantés hépatiques pour maladie alcoolique. Nos résultats ne supportent pas ces recommandations.

Elles sont d'autant plus difficiles à instaurer, que la littérature souligne le bénéfice de survie associé à la prise poids post-greffe. Une étude rétrospective menée sur 2968 patients normopondérés en pré TH de la cohorte UNOS a montré que l'augmentation de l'IMC à 2 ans post TH est associée à une meilleure survie du patient et du greffon à 5 ans en comparaison à l'absence de variation ou la diminution de l'IMC. En analyse multivariée la prise de poids apparaît même comme un facteur indépendant d'amélioration de la survie à 5 ans (27). La survie à plus long terme n'était pas étudiée, et serait intéressante car l'impact des complications métaboliques et pondérales semble être plus marqué au-delà de la 5^{ème} année post-greffe.

Les variations de poids post greffe sont importantes. L'absence de démonstration de l'impact négatif de l'obésité en post TH sur la survie à long terme des patients souligne la complexité de la prise en charge et du suivi post-greffe. Seule une approche globale et pluridisciplinaire afin de maîtriser les facteurs dépendants du greffon, de la maladie initiale causale et de l'environnement métabolique des patients semble pertinente pour améliorer la morbi mortalité post TH à long terme. Avec l'augmentation permanente de la prévalence de l'obésité dans le monde et en France, il faudra probablement s'attendre à une augmentation parallèle de l'obésité et de ses complications dans le domaine de la greffe.

Conclusion

L'obésité après transplantation hépatique a une prévalence importante, en particulier chez les patients transplantés pour cirrhose alcoolique décompensée. L'étude de son influence sur la survie nécessiterait l'analyse d'une très large cohorte de patients avec un temps de suivi supérieur à 10 ans. La mise en évidence d'un impact de l'obésité post TH sur la survie à long terme des patients justifierait alors le développement de mesures de prévention et de stratégies thérapeutiques pour lutter contre cette prise de poids et ses conséquences sur la morbi mortalité, à l'image de celles observées en population générale. La détermination des facteurs prédictifs de l'obésité post TH permet de mieux cibler les patients qui devront bénéficier de ces mesures.

Références

1. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatol Int.* 2018 Feb 1;12(1):34–43.
2. D'Amico G. The clinical course of cirrhosis. Population based studies and the need of personalized medicine. *J Hepatol.* 2014 Feb 1;60(2):241–2.
3. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: Variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 2001 Feb 1;120(3):726–48.
4. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl.* 2012 Dec 15;380(9859):2197–223.
5. 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.* 2014 Sep 18;12.
6. McGuire S. *World Cancer Report 2014.* Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Adv Nutr.* 2016 Mar 9;7(2):418–9.
7. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2016.
8. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012 Sep;57(3):675–88.
9. Åberg F, Gissler M, Karlsten TH, Ericzon B-G, Foss A, Rasmussen A, et al. Differences in long-term survival among liver transplant recipients and the general population: a population-based Nordic study. *Hepatol Baltim Md.* 2015 Feb;61(2):668–77.
10. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of Causes and Risk Factors for Mortality Post Liver Transplant: Results of the NIDDK Long Term Follow-up Study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2010 Jun;10(6):1420–7.
11. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet.* 2014 Aug 30;384(9945):766–81.
12. Obesity and overweight. World Health Organization. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

13. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014 Feb 26;311(8):806–14.
14. ObEpi-Roche, enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France, 2012
15. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010 Dec 2;363(23):2211–9.
16. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007 Nov 7;298(17):2028–37.
17. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 2009 Mar 28;373(9669):1083–96.
18. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999 Oct 7;341(15):1097–105.
19. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 2011 Mar 26;377(9771):1085–95.
20. Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perrillo RP. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology*. 36(1):150–5.
21. Hakeem AR, Cockbain AJ, Raza SS, Pollard SG, Toogood GJ, Attia MA, et al. Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: a single-center experience of 1325 patients from the United Kingdom. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2013 May;19(5):551–62.
22. Dick AAS, Spitzer AL, Seifert CF, Deckert A, Carithers RL, Reyes JD, et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl*. 15(8):968–77.
23. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatol Baltim Md*. 2002 Jan;35(1):105–9.
24. Leonard J, Heimbach JK, Malinchoc M, Watt K, Charlton M. The Impact of Obesity on Long-term Outcomes in Liver Transplant Recipients—Results of the NIDDK Liver Transplant Database. *Am J Transplant*. 2008 Mar 1;8(3):667–72.
25. Singhal A, Wilson GC, Wima K, Quillin RC, Cuffy M, Anwar N, et al. Impact of recipient morbid obesity on outcomes after liver transplantation. *Transpl Int*. 28(2):148–55.

26. Beckmann S, Nikolic N, Denhaerynck K, Binet I, Koller M, Boely E, et al. Evolution of body weight parameters up to 3 years after solid organ transplantation: The prospective Swiss Transplant Cohort Study. *Clin Transplant*. 2017 Mar;31(3).
27. Martinez-Camacho A, Fortune BE, Gralla J, Bambha K. Early Weight Changes After Liver Transplantation Significantly Impact Patient and Graft Survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;28(1):107–15.
28. Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int*. 2005 Apr 1;18(4):461–6.
29. Everhart JE, Lombardero M, Lake JR, Wiesner RH, Zetterman RK, Hoofnagle JH. Weight change and obesity after liver transplantation: Incidence and risk factors. *Liver Transpl Surg*. 4(4):285–96.
30. Wawrzynowicz-Syczewska M, Karpińska E, Jurczyk K, Laurans L, Boroń-Kaczmarek A. Risk factors and dynamics of weight gain in patients after liver transplantation. *Ann Transplant*. 2009;14(3):45–50.
31. Akarsu M, Bakir Y, Karademir S, Unek T, Bacakoglu A, Astarcioglu I. Prevalence and Risk Factors for Obesity After Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Hepat Mon*. 2013 Aug 1;13(8).
32. Charlton M, Rinella M, Patel D, McCague K, Heimbach J, Watt K. Everolimus Is Associated With Less Weight Gain Than Tacrolimus 2 Years After Liver Transplantation: Results of a Randomized Multicenter Study. *Transplantation*. 2017;101(12):2873–82.
33. Obesity and overweight. World Health Organization. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
34. L'obésité en France : les écarts entre catégories sociales s'accroissent - Insee Première - 1123
35. Hara Y, Kawagishi N, Nakanishi W, Tokodai K, Nakanishi C, Miyagi S, et al. Prevalence and risk factors of obesity, hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus before and after adult living donor liver transplantation. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol*. 2015 Jul;45(7):764–70.
36. Rezende Anastácio L, García Ferreira L, Costa Liboredo J, de Sena Ribeiro H, Soares Lima A, García Vilela E, et al. Overweight, obesity and weight gain up to three years after liver transplantation. *Nutr Hosp*. 2012 Aug;27(4):1351–6.
37. Brunault P, Salamé E, Jaafari N, Courtois R, Réveillère C, Silvain C, et al. Why do liver transplant patients so often become obese? The addiction transfer hypothesis. *Med Hypotheses*. 2015 Jul 1;85(1):68–75.
38. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and Diabetes in the Developing World — A Growing Challenge. *NEJM* p068177. 2009 .

39. Neal DAJ, Gimson AES, Gibbs P, Alexander GJM. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. *Liver Transpl.* 2001 Jun 1;7(6):533–9.
40. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: Relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl.* 14(11):1648–54.
41. Singhal A, Wilson GC, Wima K, Quillin RC, Cuffy M, Anwar N, et al. Impact of recipient morbid obesity on outcomes after liver transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2015 Feb;28(2):148–55.
42. Herrero JI, Lorenzo M, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, et al. De Novo neoplasia after liver transplantation: An analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transpl.* 2005 Jan 1;11(1):89–97.
43. Herrero JI, Pardo F, D'Avola D, Alegre F, Rotellar F, Iñarrairaegui M, et al. Risk factors of lung, head and neck, esophageal, and kidney and urinary tract carcinomas after liver transplantation: The effect of smoking withdrawal. *Liver Transpl.* 2011 Apr 1;17(4):402–8.
44. Heide F van der, Dijkstra G, Porte RJ, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Smoking behavior in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2009 Jun 1;15(6):648–55.
45. Cuadrado A, Fábrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl.* 2005 Apr 1;11(4):420–6.
46. Dumortier J, Dharancy S, Cannesson A, Lassailly G, Rolland B, Pruvot F-R, et al. Recurrent Alcoholic Cirrhosis In Severe Alcoholic Relapse After Liver Transplantation: A Frequent and Serious Complication. *Am J Gastroenterol.* 2015 Aug;110(8):1160–6.

Annexes

$$3,78 \times \ln(\text{bilirubine [mg/dl]}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 9,57 \times \ln(\text{créatinine [mg/dl]}) + 6,43.$$

Annexe 1 : Score MELD

P. Kamath, R. Wiesner, M. Malinchoc, et al, « A model to predict survival in patients with end-stage liver disease », dans Hepatology, vol. 33, no 2, 2001, p. 464–70.

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

Annexe 2: Score Child Pugh

	IMC (kg/m²)
Corpulence normale	18-24,9
Surpoids	25-29,9
Obésité de grade 1	30-34,9
Obésité de grade 2	35-39,9
Obésité de grade 3 (obésité morbide)	40 et plus

Annexe 3 : Définition des classes d'obésité selon l'Organisation mondiale de la Santé

AUTEUR : Nom : CHENY

Prénom : Agathe

Date de Soutenance : 29 octobre 2018

Titre de la thèse : Obésité post transplantation hépatique : prévalence, facteurs de risque et survie chez les patients suivis au Centre Hospitalier Universitaire de Lille

DES + spécialité : DES Hépatogastro-entérologie

Mots-clés : Transplantation hépatique, obésité, prévalence, facteurs de risque, survie

Résumé :

Introduction : La survie globale du patient transplanté hépatique ne cesse de s'améliorer grâce à la diminution de la mortalité en période post opératoire mais la survie à long terme évolue peu. La forte prévalence de l'obésité après greffe est susceptible d'influencer la morbi mortalité à long terme.

Objectifs : Les objectifs de cette étude sont d'analyser l'impact de l'obésité sur la mortalité post-greffe, d'étudier l'évolution pondérale post greffe et d'identifier les facteurs pronostiques d'obésité.

Matériels et méthodes : L'ensemble des patients transplantés au CHRU de Lille entre le 1^{er} juillet 1991 et le 30 juin 2017, d'un âge supérieur à 18 ans ont été inclus. Les patients ayant bénéficié de greffes multiples ont été exclus de l'analyse. Les données ont été extraites de la base nationale CRISTAL. Les données cliniques et biologiques manquantes (ex : poids, dates de dernières nouvelles) ont été extraites des dossiers médicaux. Les facteurs influençant l'obésité ont été étudiés en analyse uni et multivariées (régression logistique). La survie patient et la survie sans transplantation ont été analysées en Kaplan-Meier.

Résultats : 883 patients sont inclus correspondant à 931 greffes. L'évolution de l'IMC post TH suit une courbe croissante avec un IMC médian à 2 ans à 26,30 [23,45-29,71]. A 2 ans post greffe 21% des patients sont obèses (26,2% pour ceux transplantés pour cirrhose alcoolique) et 15,3% parmi les non obèses à la TH. La survie globale est de 17,4 ans pour les patients non obèses et 16,5 ans pour les patients obèses à 2 ans post TH (p=0,24). En analyse univariée le sexe masculin, l'indication cirrhose éthylique ou CHC, l'antécédent de diabète, l'obésité à l'inscription, le MELD, l'âge à l'inscription, la bilirubinémie, l'IMC à l'inscription et en analyse multivariée l'IMC, le MELD, le sexe masculin et la cirrhose alcoolique décompensée sont associés au développement de l'obésité à 2 ans.

Conclusion : La prévalence de l'obésité post-greffe à 2 ans est équivalente à celle de la population locale (21%). L'obésité post-greffe concerne plus fréquemment les patients transplantés pour une cirrhose alcoolique. Toutefois l'obésité n'est pas associée à une surmortalité post greffe dans cette cohorte. Des analyses complémentaires incluant notamment le tabagisme sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Président : Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

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

Directeur : Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY