



UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Évaluation de la mortalité sur liste de transplantation hépatique des pathologies auto-immunes du foie

Présentée et soutenue publiquement le 29 Septembre 2020 à 16h

Au Pôle Recherche

Par Clémentine LEVY

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs :

Madame le Docteur Marion KHALDI

Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY

Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Avertissement

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

Résumé :

Introduction : La transplantation hépatique (TH) est le traitement de choix des maladies décompensées du foie. Depuis la mise en place du score Foie, il n'existe pas de donnée sur le devenir sur liste de greffe des candidats atteints de pathologies hépatique auto-immunes et choléstatiques. Nous avons étudié l'accès à la TH de ces malades.

Matériels et méthodes : Une analyse du risque compétitif d'accès à la greffe a été réalisée chez tous les patients inscrits sur liste de TH et connus pour cirrhose biliaire primitive (CBP), cholangite sclérosante primitive (CSP) et hépatite auto-immune (HAI) entre 2007 et 2017. Les facteurs associés à l'accès à la greffe ou à la sortie de liste pour aggravation ont été analysés secondairement.

Résultats : 835 patients ont été inclus. Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques à l'inscription différaient en fonction de la pathologie initiale. La probabilité d'accès à la greffe était de 67 % [65,4-68,6] à un an. Le taux de sortie de liste pour aggravation ou décès était de 10,3 % [9,3-11,3]. Il n'existait pas de différence en terme d'accès à la TH au sein des étiologies étudiées. La CSP était associée en univariée à une diminution du risque de sortie de liste pour aggravation ou décès sans que ce résultat soit confirmé en multivarié. En univariée, l'ascite et le score MELD était associée à un meilleur accès à la greffe. L'âge à l'inscription, le MELD, l'ascite et l'encéphalopathie était associés en univariée au risque de sortie de liste pour aggravation. En analyse multivariée, seul le score MELD était associée à un meilleur accès à la greffe (SHR =1,025 [1,011-1,039]). L'âge à l'inscription et le score MELD était significativement associés au risque de décès et de sortie de liste pour aggravation.

Conclusion : Notre analyse révèle que les patients atteints de pathologies hépatiques rares présentent une meilleure probabilité d'accès à la greffe que les autres étiologies. Parmi ces patients, les patients CSP semblent présenter un risque plus faible de mortalité sur liste.

Lexique :

ABM : Agence de Biomédecine

CBP : Cholangite Biliaire Primitive

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CSP : Cholangite Sclérosante Primitive

HAI: Hépatite auto immune

MELD: Model for End stage Liver Disease

TH: Transplantation hépatique

UNOS: United Network for Organ Sharing

Table des matières

<i>Résumé</i> :.....	11
<i>Lexique</i> :	12
<i>Introduction</i>	14
<i>Objectifs de l'étude</i>	17
<i>Matériels et méthodes</i>	18
Population étudiée	18
Critères d'inclusion	18
Critères d'exclusion	18
Données collectées	19
Critères de jugement	20
Critère de jugement principal	20
Critères de jugement secondaires	20
Analyse statistique	21
<i>Résultats</i>	23
Caractéristiques de la population	23
Population totale	23
Critère de jugement principal	33
Critères de jugements secondaires	38
Variables influençant la mortalité et la sortie de liste de TH pour aggravation de la maladie initiale	39
<i>Discussion</i>	43
<i>Conclusion</i>	47
<i>Bibliographie</i>	48

Introduction

La transplantation hépatique (TH) s'est imposée depuis plusieurs décennies comme le traitement de référence des maladies décompensées du foie et du carcinome hépatocellulaire (1). Selon le dernier rapport de l'Agence de Biomédecine (ABM) de 2018, l'activité annuelle de transplantation hépatique est de 1325 greffes. Elle se stabilise actuellement après une progression constante depuis les années 1980.

Depuis 2007, l'allocation des greffons en France repose sur le score Foie. Ce score s'appuie sur un système de points dépendants de plusieurs éléments : la gravité de la maladie hépatique évaluée par le score MELD (Model for End stage Liver Disease) et la présence d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). Toutefois, le score Foie dessert certains patients avec une valeur du score insuffisamment représentative de leur gravité réelle. Ainsi, afin de réduire la mortalité sur liste de ces patients, l'accès à la greffe peut être priorisé ou facilité par le biais de « composantes experts ». Ce système associant score Foie et priorisation a permis depuis 2007 de réduire significativement la mortalité sur liste de greffe (2, 3), tout en absorbant l'augmentation du nombre de candidats. La sortie de liste pour décès ou aggravation de la maladie reste un évènement fréquent de l'ordre de 15% par an. Ce risque dépend de la sévérité de la pénurie de greffons, mais également des modalités d'allocation.

Aujourd'hui, les deux principales causes de greffe sont la cirrhose liée à l'alcool et le carcinome hépatocellulaire. L'indication émergente est représentée par la NASH (Non Alcoholic Steato Hepatitis) (4). Dans les années 1980-1990, les causes congénitales, génétiques (atrésies des voies biliaires, maladie de Wilson etc.) et auto-immunes ou inflammatoires (hépatite auto-immune, cholangite sclérosante primitive et cirrhose biliaire primitive) représentaient la majorité des pathologies hépatiques candidates à la greffe. Depuis la reconnaissance de la cirrhose liée à l'alcool décompensée et du CHC comme indication de TH

(5), la proportion des maladies auto-immunes et inflammatoires dans l'activité de greffe a significativement diminué. A titre d'exemple, au cours de l'année 2018, seulement 33 greffes pour hépatite auto-immune (HAI), 37 pour cholangite sclérosante primitive (CSP), 46 pour cholangite biliaire primitive (CBP) avaient été réalisées à l'échelle nationale. Ainsi, les maladies choléstatiques et auto-immunes du foie sont devenues une indication rare de TH. Néanmoins, le nombre absolu de greffe pour ces indications reste globalement identique depuis 1990.

La principale problématique de ces maladies rares est de conserver un accès à la greffe équitable et comparable aux indications plus fréquentes. Le changement de système d'allocation avec l'arrivée du score Foie a bouleversé les conditions d'éligibilités de ces pathologies, imposant le recours aux « composantes experts ». Ces composantes sont le plus généralement proposées pour les CSP en cas d'angiocholites récidivantes résistantes au traitement médical et endoscopique ou en cas d'ictère grave persistant. A l'instar des cirrhoses liées à l'alcool, les HAI et les CBP accèdent principalement à la greffe via le score MELD.

D'autres pays avec des systèmes d'allocation globalement comparables mais avec des spécificités épidémiologiques, démographiques et des politiques de don d'organes différentes ont récemment évalué l'accès à la TH de l'HAI, la CBP et de la CSP. Aux États-Unis, les patients souffrant d'HAI meurent plus fréquemment sur liste et accèdent à la greffe moins fréquemment que les patients atteints de CSP ou de CBP. De plus, la CBP semble également associée à près de trois fois plus de risque de mortalité ou de sortie de liste pour aggravation que la CSP (6, 7). A l'inverse, la CSP présente un meilleur pronostic sur liste d'attente avec une mortalité réduite et une plus grande probabilité d'amélioration sur liste (8). Il n'existe aucune donnée dans la littérature sur l'accès à la greffe ou la mortalité sur liste des patients inscrits pour syndrome de chevauchement.

Actuellement, aucune donnée française depuis la mise en place du score Foie sur l'accès à la greffe de ces pathologies rares n'est disponible. L'objectif de cette étude est d'analyser la probabilité de transplantation hépatique, de mortalité et d'aggravation sur liste de greffe, ou d'amélioration de l'HAI, de la CSP, de la CBP, mais aussi du syndrome de chevauchement, mais aussi des facteurs menant à ces évènements.

Objectifs de l'étude

Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est de déterminer s'il existe des différences dans l'accès à la greffe, entre l'une de ces quatre pathologies rares : HAI, CSP, CBP et syndrome de chevauchement.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude sont :

- Etude de la mortalité et la sortie de liste en attente de TH en fonction de l'étiologie initiale
- Etude de la sortie de liste de TH pour amélioration en fonction de l'étiologie initiale
- Facteurs de risque de la mortalité et la sortie de liste en attente de TH au sein de ce groupe de pathologie rare
- Facteurs influençant l'accès à la greffe au sein de ce groupe de pathologie rare

Matériels et méthodes

Population étudiée

Tous les patients âgés de plus de 18 ans, inscrits sur liste de TH en France entre le 1 janvier 2007 et le 31 décembre 2017 et porteur d'une de ces quatre pathologies : HAI, CBP, CSP et syndrome de chevauchement.

Critères d'inclusion

- Patients majeurs
- Patients dont les données ont été saisies dans la base de données nationale CRISTAL
- Présence d'une des pathologies suivantes : HAI, CSP, CBP ou syndrome de chevauchement (défini par l'association CSP + HAI ou CBP + HAI)

Critères d'exclusion

- Hépatite fulminante
- Retransplantation
- Présence d'un CHC
- Patients ne bénéficiant pas de la sécurité sociale ou patients étrangers
- Autre indication de TH qu'HAI, CSP, CBP ou syndrome de chevauchement

Données collectées

L'analyse et la collection des données ont été validées et déclarées à la CNIL (DEC16-264).

Les caractéristiques démographiques, les données biologiques ainsi que les dates d'événements cliniques (date de greffe, date de décès sur liste, date de sortie de liste pour aggravation ou sortie de liste pour amélioration) ont été extraites de la base nationale française prospective CRISTAL.

L'âge à l'inscription, le sexe, la maladie hépatique principale, la présence d'une ascite, d'une encéphalopathie, d'un diabète, le groupe sanguin, le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC) ont été recueillis. Les valeurs du score de Child Pugh Turcotte (CPT) et du score MELD ont été calculées.

Le score MELD était calculé en utilisant la formule : $MELD = 3.78 \times \ln(\text{bilirubine [mg/dL]}) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.57 \times \ln(\text{créatinine [mg/dL]}) + 6.43$ (9). L'IMC était calculé en utilisant la formule : $\text{poids (kg)} / [\text{taille (m)}]^2$. Différentes données biologiques ont été recueillies à l'inscription du patient sur liste de TH : International Normalized Ratio (INR), créatinine, bilirubine, albumine.

Critères de jugement

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était l'accès à la TH.

Critères de jugement secondaires

- Taux de décès ou de sortie de liste pour aggravation de la pathologie hépatique initiale.
- Taux de sortie de liste pour amélioration
- Facteurs de risque de non-accès/accès à la greffe en fonction de la pathologie initiale.

Analyse statistique

Les caractéristiques démographiques et les variables cliniques étaient résumées ainsi : variables catégorielles sous forme de fréquences et de proportions ; variables continues sous forme de moyenne et d'écart-type. Les comparaisons entre les groupes ont été effectués à l'aide des tests de Chi-2 et de l'ANOVA, selon le cas.

L'analyse a été réalisée sur l'ensemble des adultes candidats à une TH seule inscrits entre le 01/01/07 et le 31/12/17. La population était divisée en quatre groupes en fonction de la pathologie hépatique initiale : HAI, CSP, CBP ou syndrome de chevauchement.

L'étude a été réalisée en deux parties.

Premièrement, l'accès à la greffe a été étudié par le biais d'un modèle à risques compétitifs. L'accès à la transplantation était l'évènement d'intérêt principal. Le décès ou la sortie de liste pour aggravation et la sortie de liste pour amélioration étaient considérés comme 2 évènements compétitifs. Les patients sortis de liste pour décision personnelle étaient censurés.

Le temps d'observation individuel était obtenu par soustraction entre la date du premier évènement ou la date du gel de la base (31/12/17) et la date d'inscription sur liste de TH.

La probabilité de survenue d'un évènement (greffe, aggravation ou amélioration) entre l'inscription sur liste de TH et le temps t est caractérisée par la fonction d'incidence cumulée. Cette incidence est définie spécifiquement pour chacun des évènements considérés. Un modèle de Fine and Gray a permis d'évaluer quelles étaient les variables influençant l'accès à la greffe et la sortie de liste pour aggravation ou décès. Les résultats sont exprimés sous forme de sub hazard ratio (SHR). Un SHR supérieur à 1 signifie que l'incidence cumulée d'un évènement

est plus élevée chez les patients présentant une certaine caractéristique que chez ceux n'ayant pas cette caractéristique. Un SHR inférieur à 1 implique le contraire.

Secondairement, nous avons réalisé une analyse descriptive pour étudier une potentielle association entre les caractéristiques cliniques et biologiques des patients leur probabilité d'accéder à la greffe.

Les analyses statistiques ont été effectuées sur le logiciel NCSS 9 et sur le logiciel « R ».

Résultats

Caractéristiques de la population

Population totale

Entre 2007 (mise en place de l'allocation selon le score Foie) et 2017, 16 439 personnes ont été inscrits sur liste de TH. Parmi eux, on individualise quatre groupes de patients : 243 HAI, 211 CBP, 327 CSP et 54 syndromes de chevauchement soit un nombre total de 835 patients. Les patients inscrits pour retransplantation et les patients non transplantés par décision personnel ou pour raisons administratives ont été exclus de l'analyse finale.

Parmi l'ensemble de la population, on dénombre 657 patients transplantés, 83 patients décédés, 18 patients sortis de liste pour aggravation et 50 patients sortie de liste pour amélioration.

Le devenir des différents groupes est décrit dans la figure 1 (Flow chart).

Les caractéristiques cliniques et biologiques sont résumées dans le tableau 1.

La cohorte était composée majoritairement de femmes (60,2%), l'âge moyen était de 51 ans [38-61]. Une ascite était présente chez 50% des patients, un quart des patients présentait une encéphalopathie. La médiane des scores de Child-Pugh-Turcotte et MELD étaient de 9 [7-11] et 13 [9-21] respectivement.

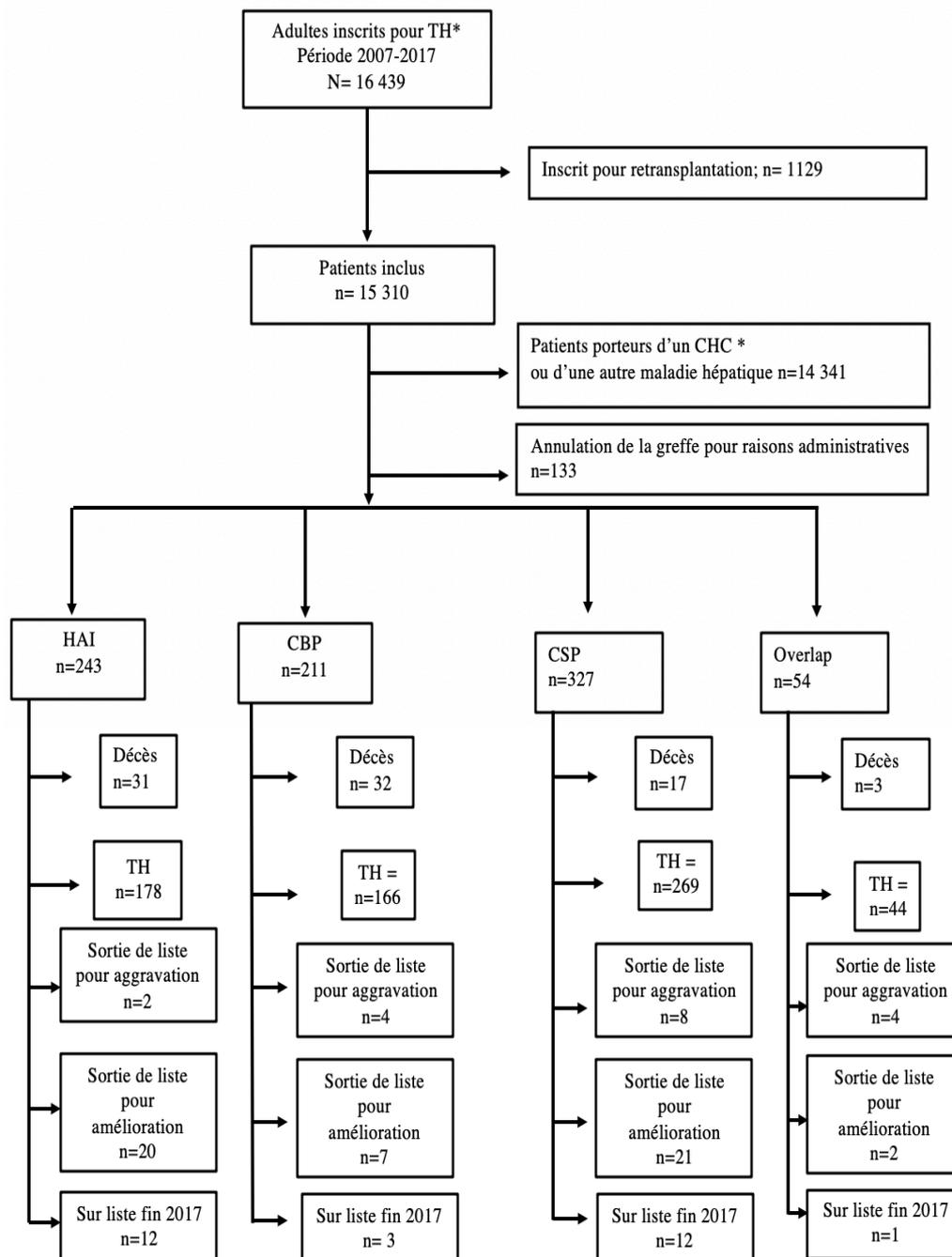


Figure 1. Flow chart de l'étude

TH : Transplantation hépatique ; CHC : Carcinome hépatocellulaire ; CBP : Cirrhose biliaire primitive ; CSP : Cholangite sclérosante primitive ; HAI : Hépatite auto-immune ; Overlap : Syndrome de chevauchement

Population totale à l'inscription	
Age, années, médiane IC	51 [38-61]
Sexe masculin, (%)	332/835 [39.8%]
Diabète, (%)	116/835 [13.9%]
IMC, kg/m², médiane, IC	23 [20-26]
Dénutrition, (%)	27/835 [3.2%]
Obèse, médiane, (%)	82/835 [9.8%]
INR, médiane, IC	1.4[1.13-1.91]
Bilirubine totale, umol/L, médiane, IC	99[42.75-247]
Albumine, g/L, médiane, IC	30.45[26-36]
Créatinine, mg/L, médiane, IC	7[6-9]
EH (%)	206/835 [24.7%]
Ascite (%)	404 /835 [48.4%]
MELD, médiane, IC	13[9-21]
CPT, médiane, IC	9[7-11]

Tableau 1. Caractéristiques des patients inclus à l'inscription sur liste de transplantation hépatique

Légende :

IMC: Indice de Masse Corporelle; EH : Encéphalopathie hépatique; MELD: Model for End stage Liver Disease; CPT: Score de Child Pugh Turcotte

Tests statistiques utilisés : Chi 2 et ANOVA.

Les profils cliniques et biologiques des patients différaient en fonction de la pathologie initiale.

Les patients atteints de cholangite sclérosante primitive (CSP) étaient majoritairement masculins (68,5 %) et plus jeunes que les autres groupes avec un âge moyen de 48 ans [34-58]. La principale anomalie biologique était une bilirubine élevée à 94 $\mu\text{mol/L}$ [30-211]. Ces patients avaient statiquement moins d'ascite, moins d'encéphalopathie et un score MELD plus bas que les autres indications de greffe. Toutefois, la dénutrition sévère était plus fréquente touchant près de 5,5% des malades.

Les patients souffrant d'une hépatite auto-immune (HAI) étaient majoritairement des femmes d'une cinquantaine d'année. L'obésité (17,6%) et le diabète (20,16%) étaient des comorbidités plus fréquentes que dans les autres étiologies étudiées. Le MELD médian était plus élevé 16 [11-26], tout comme les signes de décompensations : encéphalopathie hépatique et ascite.

Les patients suivis pour cirrhose biliaire primitive (CBP) étaient très majoritairement des femmes (89,1%) âgées en moyenne de 57,5 ans [50-63]. La cirrhose était décompensée dans la majorité des cas.

Les patients atteints de syndrome de chevauchement se distinguaient par leur jeune âge (41 ans [32.75-59.25]). Il n'y avait pas de différence avec la population de référence.

Les caractéristiques cliniques et biologiques des différents groupes sont résumées dans les tableaux 2, 3 et 4.

Caractéristiques	CSP	HAI	p
Age, années, médiane, IC	48 [34-58]	48 [34-60]	0,75
Sexe masculin, (%)	224/327 [68.5%]	68/243 [27.9%]	< 0,001
IMC*, kg/m ² , médiane, IC	22 [20-24]	24 [21.25-28]	< 0,001
IMC < 20, (%)	72/327 [30,37%]	20/243 [8,23%]	< 0,001
Obèse, (%)	12/327[3.66%]	43/243 [17.6%]	< 0,001
Diabète, (%)	33/327 [10.09%]	49/243 [20.16%]	< 0,001
Bilirubine totale, umol/L, médiane, IC	94 [30-211]	101.5 [43.95-310.57]	< 0,001
Créatinine en mg/L, médiane, IC	9 [6-9]	7 [6-9]	0,25
INR, médiane, IC	1.2 [1.03-1.40]	1.91 [1.5-2.74]	< 0,001
Albumine, g/L, médiane, IC	32 [27.3-37.05]	29 [24.42-34]	< 0,001
CPT*, médiane, IC	8 [7-9]	10 [9-12]	< 0,001
MELD*, médiane, IC	12 [7-17]	16 [11-26]	< 0,001
Encéphalopathie, (%)	32/327 [9.78%]	96/243 [39.50%]	< 0,001
Ascite, (%)	86/327[26.29]	168/243 [69.13%]	< 0,001

Tableau 2. Comparaison des caractéristiques à l'inscription sur liste de transplantation hépatique entre les patients atteints de cholangite sclérosante primitive et ceux atteints d'hépatite auto-immune

Légende :

IMC : Indice de Masse Corporelle ; EH : Encéphalopathie hépatique ; MELD : Model for End stage Liver Disease ; CPT : Score de Child Pugh Turcotte ; CSP : Cholangite Sclérosante Primitive ; HAI : Hépatite Auto Immune

Tests statistiques utilisés : Chi 2 et ANOVA

Caractéristiques	CSP	CBP	p
Age, années, médiane, IC	48 [34-58]	57.5 [50-63]	< 0,001
Sexe masculin, (%)	224/327 [68.5%]	23/211 [10.9%]	< 0,001
IMC*, kg/m ² , médiane, IC	22 [20-24]	23 [21-26]	0,28
IMC < 20, (%)	72/327 [22%]	22/211 [10,42%]	< 0,001
Obèse, (%)	12/327[3.66%]	23/211[10.9%]	< 0,002
Diabète, (%)	33/327 [10.09%]	26/211 [12.32%]	0,39
Bilirubine totale, umol/L, médiane, IC	94 [30-211]	108.4 [57-246]	< 0,001
Créatinine en mg/L, médiane, IC	9 [6-9]	7 [6-9]	0,23
INR, médiane, IC	1.2 [1.03-1.40]	1.4 [1.2-1.82]	0,15
Albumine, g/L, médiane, IC	32 [27.3-37.05]	29 [25.22-33]	< 0,001
CPT*, médiane, IC	8 [7-9]	9 [8-11]	< 0,001
MELD*, médiane, IC	12 [7-17]	14 [9-21]	< 0,001
Encéphalopathie, (%)	32/327 [9.78%]	69/211 [32.7]	< 0,001
Ascite, (%)	86/327[26.29%]	123/211[58.29%]	< 0,001

Tableau 3. Comparaison des caractéristiques à l'inscription sur liste de transplantation hépatique entre les patients atteints de cholangite sclérosante primitive et ceux atteints de cirrhose biliaire primitive

Légende :

IMC : Indice de Masse Corporelle ; EH : Encéphalopathie hépatique ; MELD : Model for End stage Liver Disease ; CPT : Score de Child Pugh Turcotte ; CSP : Cholangite Sclérosante Primitive ; CBP : Cirrhose Biliaire Primitive

Tests statistiques utilisés : Chi 2 et ANOVA

Caractéristiques	CSP	Syndrome de chevauchement	p
Age, années, médiane, IC	48 [34-58]	41 [32.75-59.25]	0,31
Sexe masculin, (%)	224/327 [68.5%]	17/54 [31.4%]	< 0,001
IMC*, kg/m ² , médiane, IC	22 [20-24]	23 [20-25]	0,23
IMC < 20, (%)	72/327 [22%]	11/54 [20.37%]	1
Obèse, (%)	12/327[3.66%]	3/54[0.55%]	0,47
Diabète, (%)	33/327 [10.09%]	8/54 [14.81%]	0,23
Bilirubine totale, umol/L, médiane, IC	94 [30-211]	75.1 [45.45-198.25]	0,36
Créatinine en mg/L, médiane, IC	9 [6-9]	7 [6-8]	0,09
INR, médiane, IC	1.2 [1.03-1.40]	1.3 [1.03-1.74]	0,11
Albumine, g/L, médiane, IC	32 [27.3-37.05]	31.6 [27-37]	0,37
CPT*, médiane, IC	8 [7-9]	9 [8-10]	0,01
MELD*, médiane, IC	12 [7-17]	11 [8-16]	0,93
Encéphalopathie, (%)	32/327 [9.78%]	9/54 [16.66%]	0,15
Ascite, (%)	86/327[26.29%]	27/54 [50%]	0,002

Tableau 4. Comparaison des caractéristiques à l'inscription sur liste de transplantation hépatique entre les patients atteints de cholangite sclérosante primitive et ceux atteints de syndrome de chevauchement

Légende :

IMC : Indice de Masse Corporelle ; EH : Encéphalopathie hépatique ; MELD : Model for End stage Liver Disease ; CPT : Score de Child Pugh Turcotte ; CSP : Cholangite Sclérosante Primitive ;

Tests statistiques utilisés : Chi 2 et ANOVA

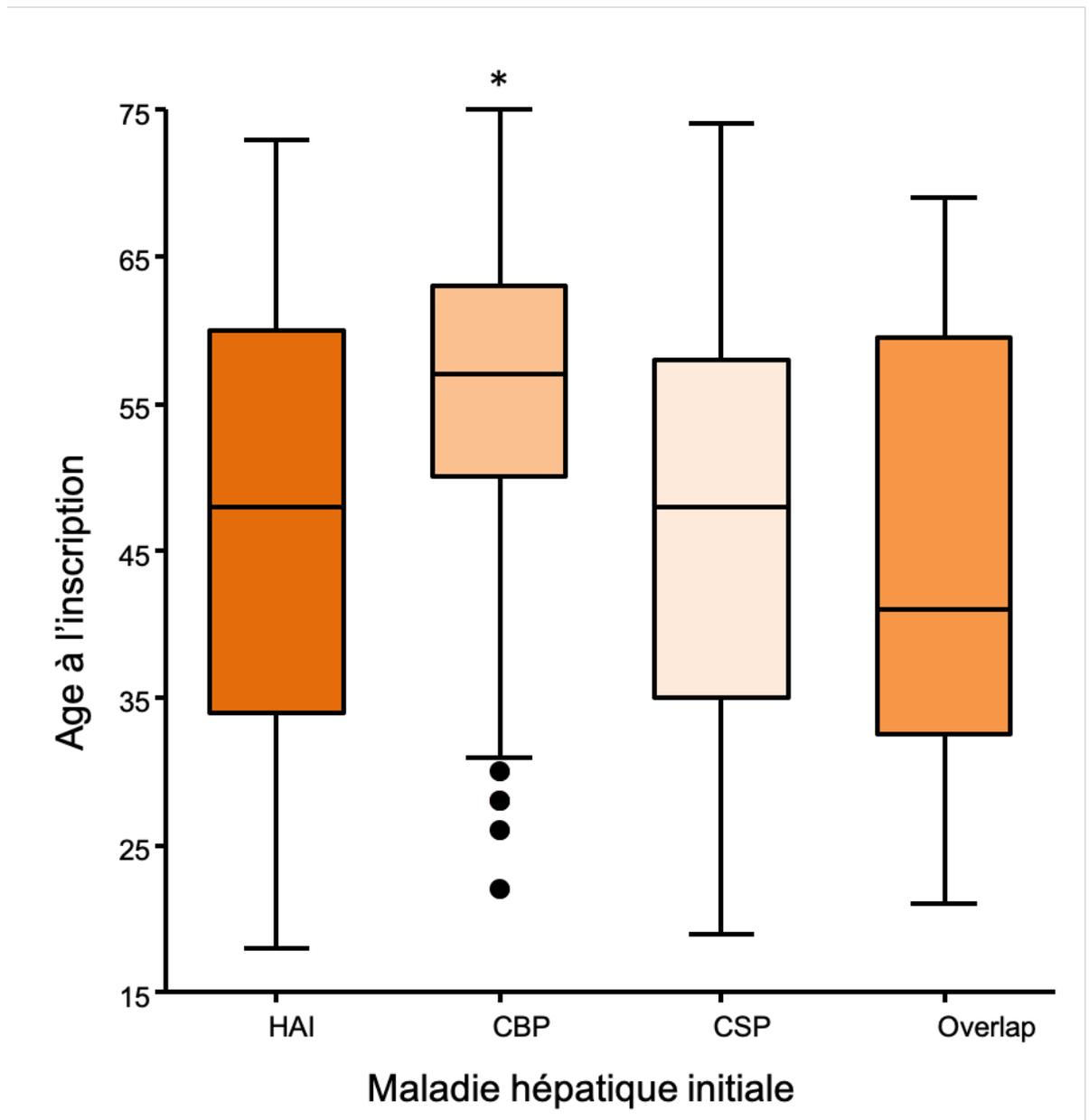


Figure. 2. Comparaison de l'âge des patients à l'inscription en fonction de la pathologie hépatique initiale.

Légende :

HAI : Hépatite Auto Immune ; CBP : Cirrhose Biliaire Primitive ; CSP : Cholangite Sclérosante Primitive ; Overlap : Syndrome de chevauchement

Test statistique utilisé : ANOVA

* = $p < 0.05$, la CSP étant définie comme la population de référence.

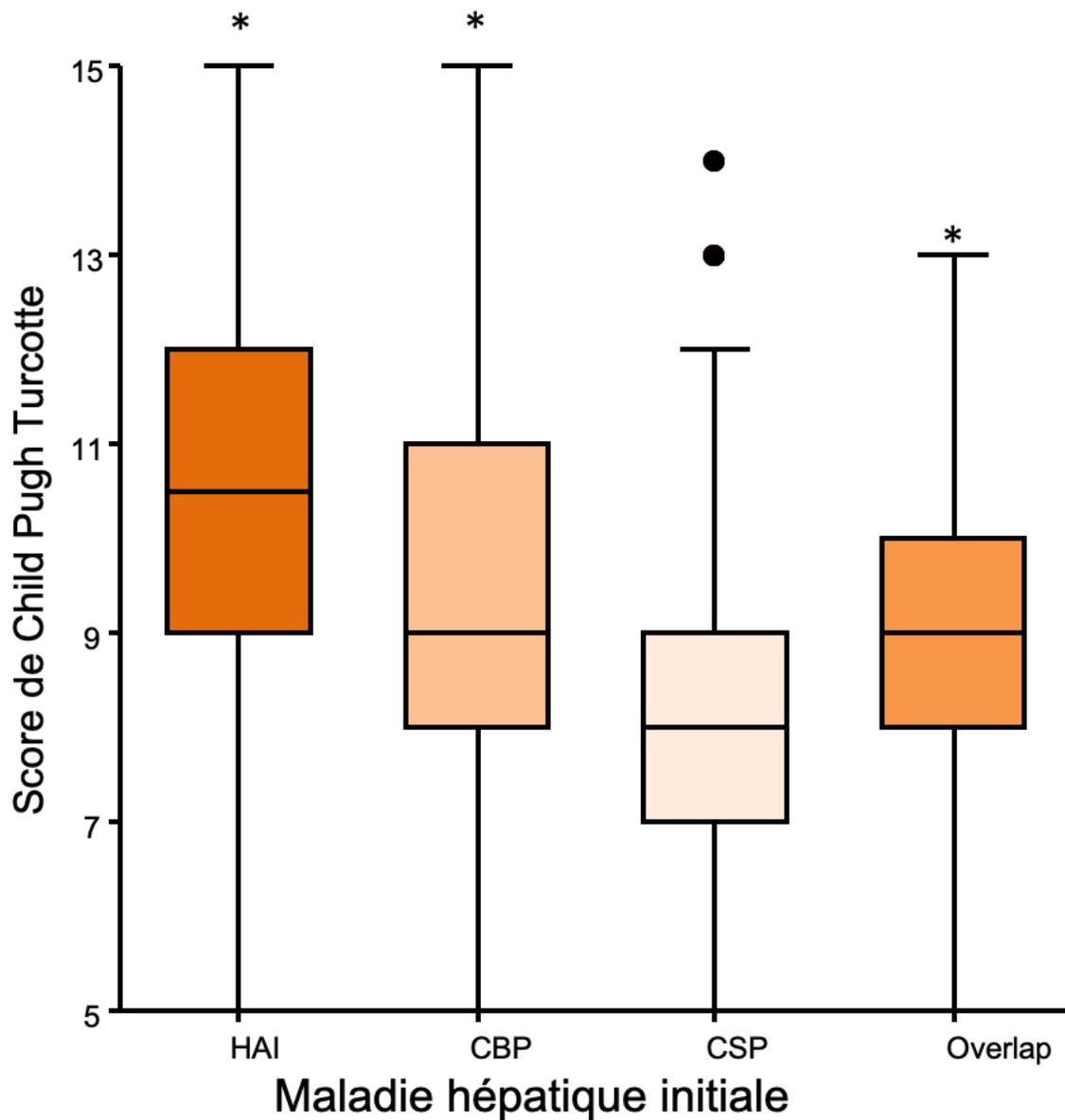


Figure 3. Comparaison du score de Child Pugh Turcotte des patients à l'inscription en fonction de la pathologie hépatique initiale.

Légende : HAI : Hépatite Auto Immune ; CBP : Cirrhose Biliaire Primitive ; CSP : Cholangite Sclérosante Primitive ; Overlap : Syndrome de chevauchement

Test statistique utilisé : Mann & Whitney

* = $p < 0.05$, la CSP étant définit comme la population de référence.

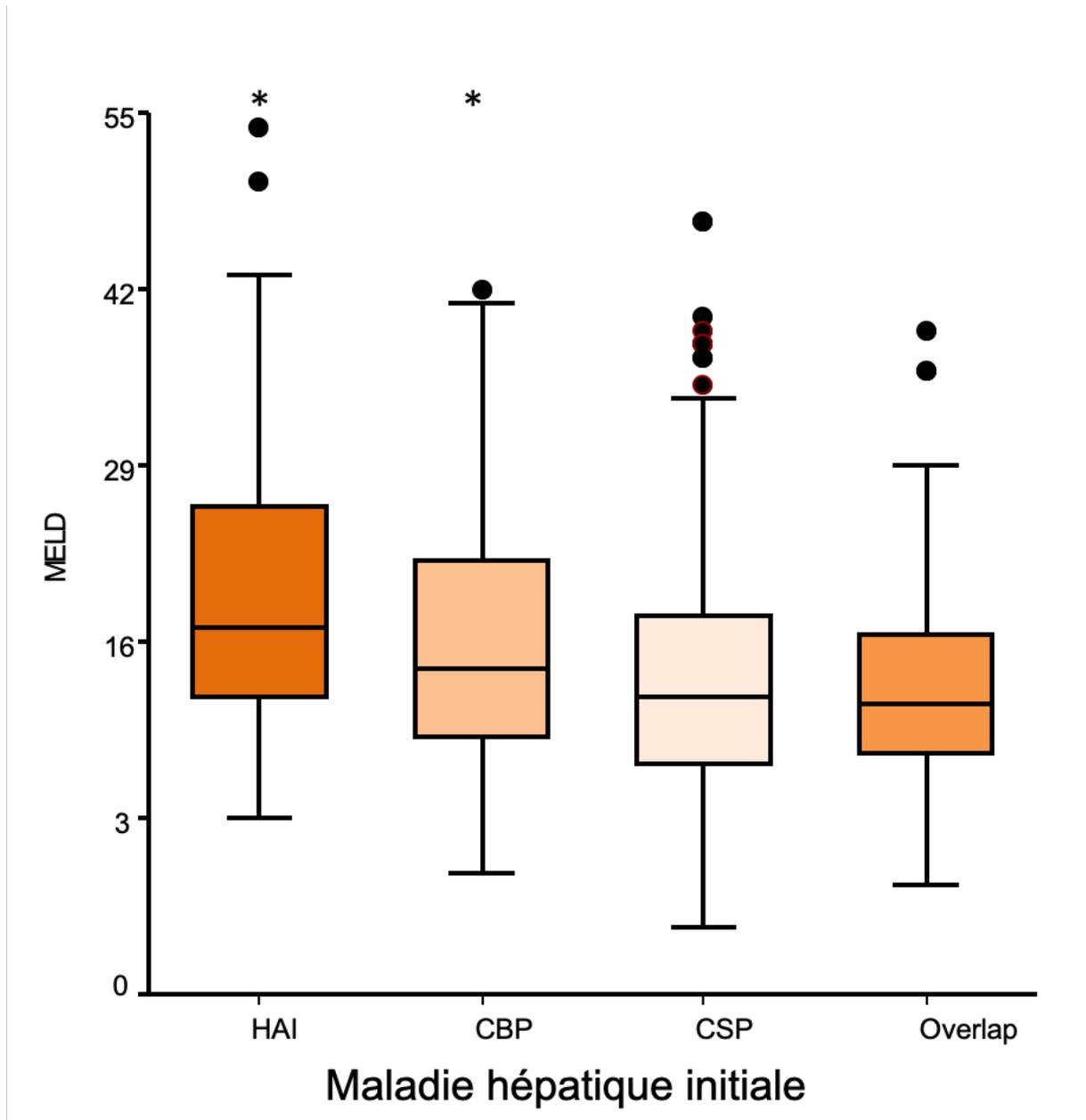


Figure 4. Comparaison du score de MELD des patients à l'inscription en fonction de la pathologie hépatique initiale.

Légende : HAI : Hépatite Auto Immune ; CBP : Cirrhose Biliaire Primitive ; CSP : Cholangite Sclérosante Primitive ; Overlap : Syndrome de chevauchement ; MELD : Model for End Stage Liver Disease

Test statistique utilisé : ANOVA

* = $p < 0.05$, la CSP étant définie comme la population de référence.

Critère de jugement principal

La probabilité d'accès à la greffe était de 67% [65,4-68,6] à un an avec 50,3% [48,6-52] des patients transplantés dans les six premiers mois. Les incidences cumulées de l'évènement d'intérêt et des évènements compétitifs sont résumés dans le tableau 5 et la figure 5. L'accès à la greffe était significativement plus élevée dans le groupe de patients étudiés (HAI, CSP, CBP et syndrome de chevauchement) comparativement au reste de la cohorte 67% [65,4-68,6] vs. 60.6% [59.8-61.3].

A l'inverse, il n'existait pas de différence en termes de probabilité d'accès à la TH au sein des étiologies étudiées (Figure 2).

La durée médiane avant la survenue d'un évènement était de 129 jours [IQR : 29-278].

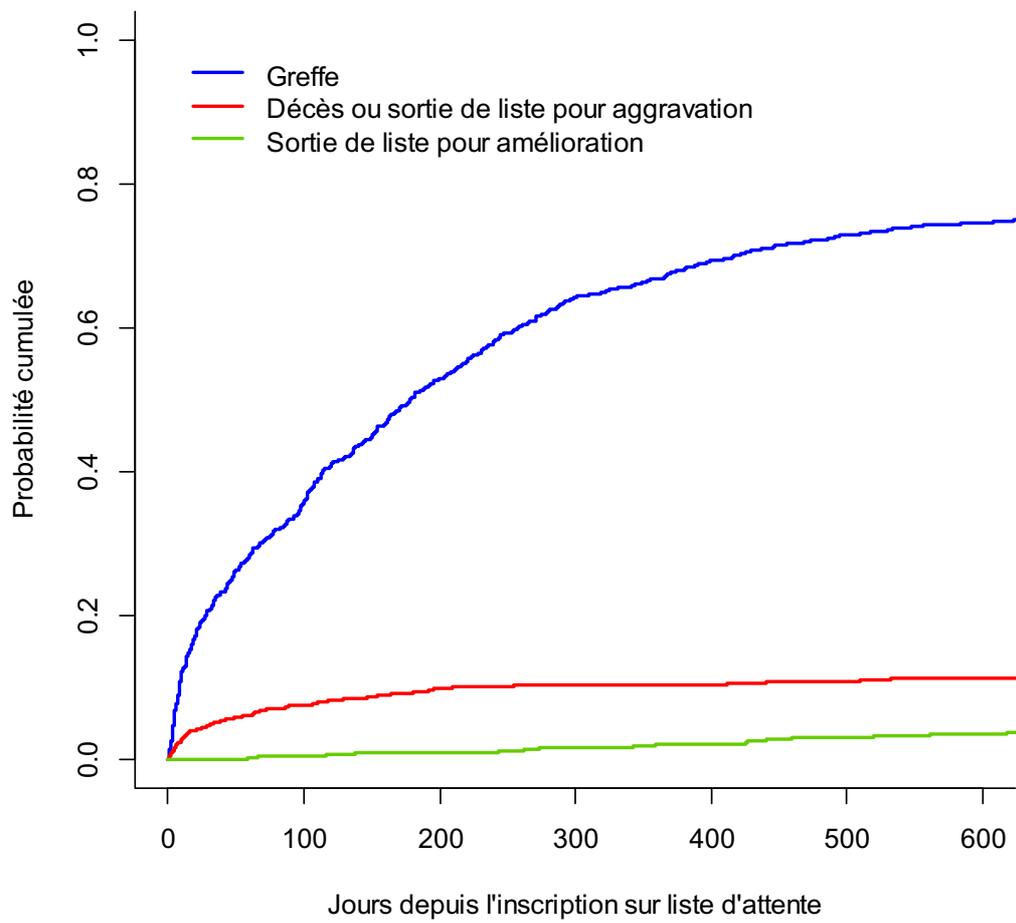


Figure 5. Probabilité cumulée d'accès à la greffe, de sortie de liste pour décès ou aggravation et de sortie de liste pour amélioration

Probabilité et IC à 95%	A 1 mois (30j)	A 2 mois (60j)	A 6 mois (180j)	A 1 an (365j)
D'être greffé	20,7 % (19,3-22,1)	28,3 % (26,7-29,9)	50,3 % (48,6-52)	67,0 % (65,4-68,6)
D'être décédé ou sorti de liste pour aggravation	4,6 % (3,9-5,3)	6,1 % (5,3-6,9)	9,2 % (8,2-10,2)	10,3 % (9,3-11,3)
D'être sorti de liste pour amélioration	0 % (0-0)	0 % (0-0,1)	0,8 % (0,5-1,1)	2,0 % (1,5-2,5)

Tableau 5. Incidence cumulée d'accès à la greffe, de sortie de liste pour décès ou aggravation et de sortie de liste pour amélioration

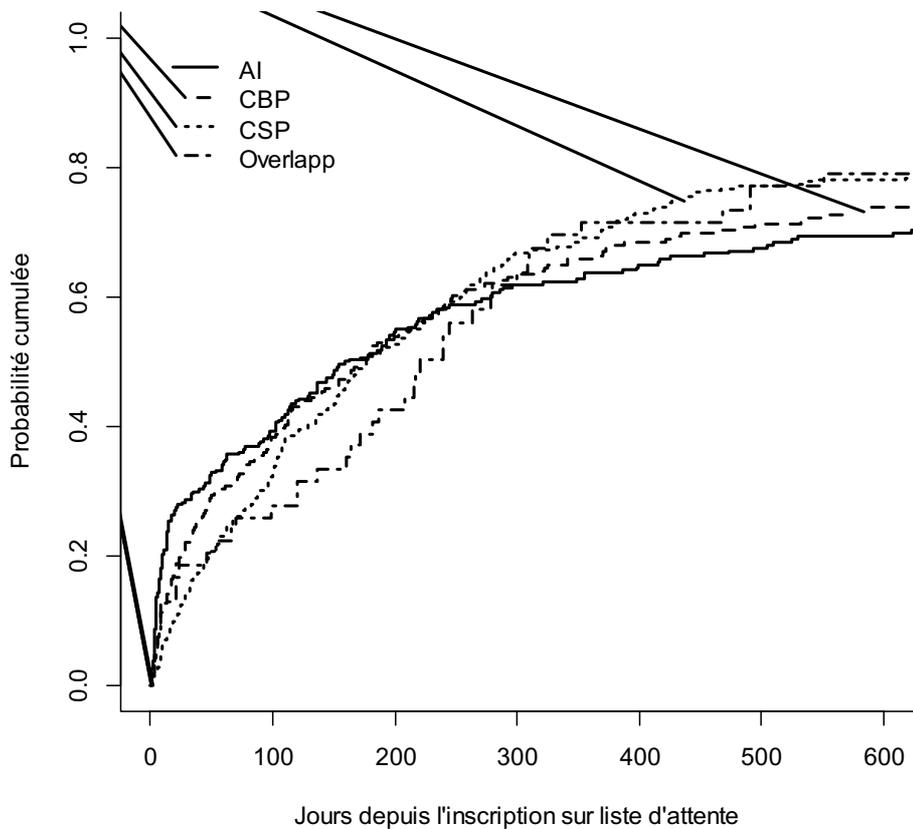


Figure 6. Incidence cumulée de l'accès à la greffe selon la pathologie hépatique initiale

Légende :

CBP : Cirrhose biliaire primitive ; CSP : Cholangite sclérosante primitive ; HAI : Hépatite auto-immune ;
 Overlap : Syndrome de chevauchement

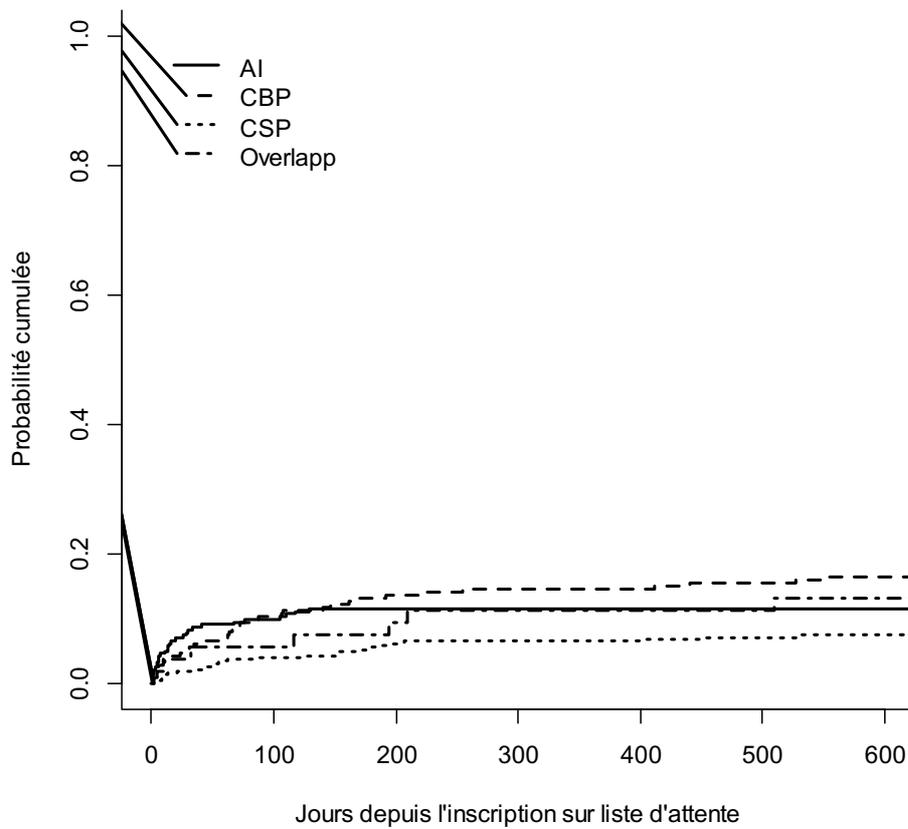


Figure 7. Incidence cumulée de la sortie de liste pour aggravation ou décès en fonction de la pathologie hépatique initiale

Légende :

CBP : Cirrhose biliaire primitive ; CSP : Cholangite sclérosante primitive ; HAI : Hépatite auto-immune ; Overlap : Syndrome de chevauchement

Critères de jugements secondaires

Le taux de sortie de liste ou de décès à un an était de 10,3% [9,3-11,3%]. Les deux premiers mois étaient les plus à risque pour les patients : en effet, près de la moitié des sorties de liste de TH pour aggravation se produisaient dans cet intervalle (tableau 5).

Le risque de mortalité ou d'aggravation entraînant la sortie de liste était significativement moins important dans le groupe CSP en comparaison aux autres groupes : en considérant la CSP comme groupe de référence (SHR =1), l'HAI (SHR =1,88 [1,116-3,15]) et la CBP (SHR =2,33[1,404-3,87]) étaient à plus haut risque d'aggravation en analyse univariée que la cholangite. (Tableau 7).

Toutefois, cet effet n'est pas confirmé en analyse multivariée.

La probabilité de sortir de liste pour amélioration à un an de l'inscription était un événement rare de l'ordre de 2% (1,5-2,5) (Figure 5). Il n'existait pas de différence en terme d'étiologie.

Variables influençant la mortalité et la sortie de liste de TH pour aggravation de la maladie initiale

Analyse univariée

En analyse univariée, l'ascite et le score MELD apparaissaient comme des variables significativement associées à un meilleur accès à la greffe. Au contraire, la présence d'un diabète, l'âge à l'inscription, et le surpoids apparaissait associée à un moins bon accès à la greffe avec des SHR respectivement à 0,728 [0,56-0,934], 0,993 [0,988-0,998] et 0,788[0,65-0,94].

Les variables associées en univariée à un risque plus important de sortie de liste pour aggravation ou décès étaient : le sexe féminin, l'âge à l'inscription, le surpoids, le score MELD, la présence d'une CBP ou d'une HAI, la présence d'une ascite, la présence d'une encéphalopathie.

Une albumine élevée, témoin de l'état de la fonction hépatocellulaire et de l'état nutritionnel apparaît comme un facteur protecteur vis-à-vis du risque d'aggravation ou le décès.

Ces résultats sont résumés dans le tableau 6 et le tableau 7.

Analyse multivariée

En analyse multivariée, seul le score MELD élevé était statistiquement associé à un meilleur accès à la greffe (SHR =1,025 [1,011-1,039]). L'ascite n'était plus significativement associée à un meilleur accès à la greffe. A l'inverse, l'âge avancé, la présence d'un diabète et le surpoids entraînaient un accès plus restreint à la TH avec des SHR respectivement à 0,991 [0,985-0,997], 0,737 [0,559-0,972] et 0,807 [0,658-0,989].

Le risque de décès et de sortie de liste pour aggravation augmentait avec l'âge à l'inscription et le score MELD avec des SHR à 1,068 [1,040-1,100] et 1,031 [1,009-1,050].

Les analyses sont présentées dans les tableaux 6 et 7.

	SHR univariée (IC à 95 %)	SHR multivarié (Variables significatives en univariée)
Femme vs. Homme en univariée	1,07 (0,916-1,250)	-
Homme vs. Femme en multivarié		
Âge à l'inscription	0,993 (0,988-0,998)	0,991 (0,985-0,997)
IMC		
Normal ou maigre	1 (reference)	1 (référence)
Surpoids	0,788 (0,659-0,943)	0,807 (0,658-0,989)
Obèse	0,893 (0,675-1,182)	0,903 (0,652-1,250)
Score MELD	1,02 (1,01-1,03)	1,025 (1,011-1,039)
Groupe		-
CSP	1 (référence)	
CBP	0,956 (0,791-1,160)	
AI	0,909 (0,747-1,110)	
Overlap	0,939 (0,708-1,250)	
Albumine	0,996 (0,986-1,010)	-
Ascite (vs. pas d'ascite)	1,190 (1,020-1,390)	1,145 (0,963-1,361)
Encéphalopathie (vs. pas d'encéphalopathie)	1,130 (0,909-1,400)	-
Diabète (vs. pas de diabète)	0,728 (0,568-0,934)	0,737 (0,559-0,972)

Tableau 6. Analyse des facteurs associées à un accès à la greffe en analyses univariée et multivariée

Légende: HAI: Hépatite Auto Immune ; CBP: Cirrhose Biliaire Primitive ; CSP: Cholangite Sclérosante Primitive ; Overlap : Syndrome de chevauchement ; MELD : Model for End Stage Liver Disease ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; SHR : Sub hazard Ratio

	SHR univariée	SHR multivariée
Femme vs. Homme en univariée, Homme vs Femme en multivariée	1,660 (1,080-2,550)	0,630 (0,342-1,160)
Âge à l'inscription	1,070 (1,050-1,090)	1,068 (1,040-1,100)
IMC		
Normal ou maigre	1 (reference)	1 (référence)
Surpoids	1,680 (1,090-2,580)	1,363 (0,839-2,210)
Obèse	1,840 (1,020-1,320)	1,072 (0,544-2,110)
Score MELD	1,05 (1,03-1,07)	1,031 (1,009-1,050)
Groupe		
CSP	1 (référence)	1,178 (0,655-2,12)
CBP	2,33 (1,404-3,87)	1,094 (0,517-2,31)
AI	1,88 (1,116-3,150)	1 (référence)
Overlap	1,75 (0,762-4,01)	1,379 (0,568-3,35)
Albumine	0,957 (0,93-0,986)	0,973 (0,942-1,010)
Ascite (vs. pas d'ascite)	2,08 (1,39-3,12)	0,966 (0,570-1,64)
Encéphalopathie (vs. pas d'encéphalopathie)	2,82 (1,9-4,19)	1,362 (0,830-2,240)
Diabète (vs. pas de diabète)	2,03 (1,28-3,19)	1,662 (0,986-2,800)

Tableau 7. Analyse des facteurs associés au décès ou à la sortie de liste pour aggravation

Légende : HAI : Hépatite Auto Immune ; CBP : Cirrhose Biliaire Primitive ; CSP : Cholangite Sclérosante Primitive ; Overlap : Syndrome de chevauchement ; MELD : Model for End Stage Liver Disease ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; SHR : Sub hazard Ratio

Discussion

Notre étude est la première en France à analyser l'accès à la greffe des patients atteints d'hépatite auto-immune, de cholangite sclérosante primitive, de cirrhose biliaire primitive ou de syndrome de chevauchement depuis la mise en place du score Foie. Nos résultats révèlent un accès facilité de ces indications comparativement aux autres pathologies hépatiques (cirrhose liée à l'alcool et CHC). L'accès à la transplantation hépatique entre ces indications rares est comparable, avec toutefois une tendance à une mortalité ou une sortie de liste pour aggravation moins importante chez les patients atteints de CSP. Les éléments identifiés comme associés au risque de nonaccès à la greffe étaient l'âge à l'inscription, le diabète et le surpoids. L'âge et le score MELD élevés augmentaient également le risque de décès ou de sortie de liste pour aggravation de la maladie.

Comme attendu, les caractéristiques démographiques et cliniques étaient spécifiques de chacune des pathologies hépatiques. Ainsi, les patients atteints de CSP étaient plus souvent des hommes jeunes, sans insuffisance hépatocellulaire grave, alors que les patients atteints d'HAI et de CSP étaient principalement des femmes avec une insuffisance hépatocellulaire marquée. De même les patients les plus âgés souffraient de CBP et les patients dénutris étaient les sujets atteints de CSP. Ces éléments corroborent les données existantes dans la littérature. La différence significative de gravité sur le score MELD, sans différence dans l'accès à la greffe des sujets CSP suggère que leur accès se fait au moyen de système de priorisation, dérogoire au score Foie. Ces dérogations représentent près de 25% des greffes effectuées en France : par exemple en 2018, 504 demandes de composantes expertes ont été déposées dont 429 ont été acceptées (2). Parmi celles-ci, 45% concernaient l'indication « angiocholites récidivantes » dont les bénéficiaires sont les patients CSP et les cholangites ischémiques post-transplantation. Les données rapportées par l'ABM montrent une incidence cumulée d'accès à la greffe plus

grande et un risque de mortalité cumulé plus faible en cas d'inscription avec composantes experts. Cet élément expliquerait en partie la tendance observée dans notre étude chez les patients inscrits pour CSP.

L'analyse des patients porteurs d'un syndrome de chevauchement est un élément novateur de notre étude. Aucune donnée n'est disponible dans la littérature sur l'histoire naturelle de ces patients sur liste de transplantation. Parmi notre population d'analyse, les 54 patients avec syndrome de chevauchement accédaient de manière similaire à la greffe sans sur-risque d'aggravation ou de décès. Toutefois, la faible taille de l'effectif justifie de renouveler l'analyse avec un nombre plus conséquent de patients.

En analyse univariée, la sortie de liste pour aggravation semblait moins fréquente chez les patients suivis pour CSP, sans que ce résultat soit confirmé en analyse multivariée. Dans la littérature, plusieurs études, hors de France, ont rapporté une mortalité moindre de la CSP sur liste de TH. Deux études, l'une Américaine et l'autre Autrichienne retrouvaient une diminution significative de la mortalité sur liste. Stauffer et al. rapporte un risque plus important de mortalité sur liste de la CSP comparée à la CBP en analyse multivariée (HR = 2,95 (1,24-7,04)) (6). Dans l'étude de Suri et al. être atteint de CSP est significativement associé à un meilleur pronostic sur liste de transplantation (SHR = 0,67 (0,63-0,72)) en comparaison aux patients suivis pour HAI (10). Les deux études présentaient comme limite principale une période de temps analysée de près de 30 ans avec des modalités d'attributions de greffons variables au cours du temps. Néanmoins, l'étude américaine avait un effectif 20 fois plus important que la nôtre. Cette différence peut expliquer l'effet statistique observé. Toutefois, les modalités d'attributions des greffons varient entre les pays et peuvent aussi expliquer les différences observées. Les arguments avancés dans la littérature pour expliquer le meilleur pronostic de ces patients sont : leur jeune âge, la faible proportion de complications liés à l'hypertension portale

et l'octroi de composantes experts ou de points d'exception. Les résultats de notre étude sont en accords avec ces données (8, 11).

La CBP et l'HAI étaient associées en univariée à un risque plus important d'aggravation sur liste que la CSP sans confirmation de ces données en analyse multivariée. Cette tendance était concordante avec une étude publiée dans *Transplant International* en 2017 rapportant une mortalité plus importante des patients atteints de CBP sur liste de TH (7). L'étude du registre UNOS révélait également un risque d'aggravation sur liste plus important chez les patients atteints d'HAI (10). Ces patients sont inscrits sur liste à des MELD plus élevés et présentent le plus souvent des comorbidités cardiaques ou à risque infectieux pouvant en partie expliquer leur mortalité. Ces résultats non confirmés en multivarié peuvent être expliqués par un manque de puissance de notre étude. L'exclusion des populations pédiatriques, dont l'évolution est généralement considérée comme plus péjorative a pu également diminuer l'impact de l'HAI et du syndrome de chevauchement sur le risque d'aggravation sur liste (12-14). En effet, 50% des patients pédiatriques sont cirrhotiques au diagnostic, avec un risque important d'évoluer vers la transplantation.

Parmi les autres facteurs influençant la mortalité sur liste, l'ascite et l'encéphalopathie reconnues comme des facteurs indépendants de mortalité sur liste n'étaient associées au mauvais pronostic qu'en analyse univariée (15-17). Ces taux étaient plus faibles que ceux rapportés dans le reste de la cohorte. Ainsi 53% des patients présentaient une ascite contre 48% dans notre groupe de pathologies rares. Concernant l'encéphalopathie, cette dernière était aussi moins fréquente avec 25% vs 32% dans l'ensemble de la cohorte. Le surpoids ainsi que la présence d'un diabète étaient associés à la sortie de liste pour aggravation en univariée. Le diabète ressortait comme un facteur de risque de nonaccès à la greffe en uni et en multivarié. De manière générale, le rôle péjoratif et délétère de l'obésité et du diabète sur l'accès à la greffe

sont des éléments bien connus et décrits dans les cohortes UNOS et mais aussi plus récemment dans un travail français.

Le score MELD prédit la mortalité et sert à l'établissement du score Foie et l'allocation des greffons. Il permet de prioriser les patients les plus graves (18). Dans notre analyse, un score MELD élevé était associé à un accès facilité à la greffe (SHR = 1,025 (1,011-1,039)) tout en étant prédictif d'un risque de sortie de liste pour aggravation plus important (SHR = 1,031 (1,009-1,050)) en analyse multivariée. Il serait intéressant de comparer la mortalité sur liste après ajustement du MELD pour rechercher un effet lié à l'étiologie.

Notre étude présentait plusieurs limites. L'absence de cas pédiatriques a pu amoindrir l'impact pronostique de l'HAI et du syndrome de chevauchement. De plus nos effectifs sont significativement plus faibles que ceux ayant permis de la littérature, suggérant un manque de puissance statistique. De plus, on peut regretter que dans notre population, la proportion de patients bénéficiant d'une « composantes experts » ne soit pas connu, limitant l'analyse de nos résultats. Les points forts méthodologique de notre étude sont son caractère prospectif, incluant tous les patients greffés depuis la mise en place du score Foie. La population était homogène en terme de règles d'allocation des greffons, de prise en charge hépatologique pré-transplantation et de techniques chirurgicales.

Conclusion

Notre analyse révèle que les patients atteints de pathologies hépatiques rares présentent une meilleure probabilité d'accès à la greffe que les autres patients. Parmi ces patients, les patients atteints de CSP semblent présenter un risque plus faible de mortalité sur liste. Les éléments identifiés comme associés au risque de non-accès à la greffe étaient l'âge à l'inscription, le diabète et le surpoids. L'âge et le score MELD élevés augmentaient également le risque de décès ou de sortie de liste pour aggravation de la maladie. Une validation de ces résultats incluant la population de patients pédiatriques serait nécessaire. Une réévaluation des composantes experts avec étude de la mortalité sur liste de chacune des composantes comparée aux accès à la greffe classique serait intéressante.

Bibliographie

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016;64(2):433-85.
2. Francoz C, Belghiti J, Castaing D, Chazouilleres O, Duclos-Vallee JC, 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 Transpl.* 2011;17(10):1137-51.
3. Kwong AJ, Lai JC, Dodge JL, Roberts JP. Outcomes for liver transplant candidates listed with low model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl.* 2015;21(11):1403-9.
4. 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.* 2015;148(3):547-55.
5. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693-9.
6. Stauffer K, Kivaranovic D, Rasoul-Rockenschaub S, Soliman T, Trauner M, Berlakovich G. Waitlist mortality and post-transplant survival in patients with cholestatic liver disease - Impact of changes in allocation policy. *HPB (Oxford).* 2018;20(10):916-24.
7. Singal AK, Fang X, Kaif M, Hasanin M, McGuire BM, Kuo YF, et al. Primary biliary cirrhosis has high wait-list mortality among patients listed for liver transplantation. *Transpl Int.* 2017;30(5):454-62.
8. Goldberg D, French B, Thomasson A, Reddy KR, Halpern SD. Waitlist survival of patients with primary sclerosing cholangitis in the model for end-stage liver disease era. *Liver Transpl.* 2011;17(11):1355-63.
9. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31(4):864-71.
10. Suri JS, Danford CJ, Patwardhan V, Bonder A. Mortality on the UNOS Waitlist for Patients with Autoimmune Liver Disease. *J Clin Med.* 2020;9(2).
11. Martin EF, Levy C. Timing, Management, and Outcomes of Liver Transplantation in Primary Sclerosing Cholangitis. *Semin Liver Dis.* 2017;37(4):305-13.
12. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology.* 1997;25(3):541-7.
13. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology.* 1993;105(5):1502-7.
14. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J Pediatr.* 1984;104(6):839-44.
15. Kerbert AJC, Reverter E, Verbruggen L, Tieleman M, Navasa M, Mertens BJA, et al. Impact of hepatic encephalopathy on liver transplant waiting list mortality in regions with different transplantation rates. *Clin Transplant.* 2018;32(11):e13412.
16. Wong RJ, Aguilar M, Gish RG, Cheung R, Ahmed A. The impact of pretransplant hepatic encephalopathy on survival following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2015;21(7):873-80.
17. Husen P, Hornung J, Benko T, Klein C, Willuweit K, Buechter M, et al. Risk Factors for High Mortality on the Liver Transplant Waiting List in Times of Organ Shortage: A Single-Center Analysis. *Ann Transplant.* 2019;24:242-51.
18. 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.* 2003;124(1):91-6.

AUTEUR : Nom : LEVY

Prénom : CLEMENTINE

Date de soutenance : 29 septembre 2020

Titre de la thèse : Évaluation de la mortalité sur liste de transplantation hépatique des pathologies auto-immunes du foie

Thèse - Médecine – Lille - 2020

DES + spécialité : DES d'hépatogastroentérologie

Mots-clés : transplantation hépatique – cholangite sclérosante primitive – cirrhose biliaire primitive - hépatite auto immune

Introduction : La transplantation hépatique (TH) est le traitement de choix des maladies décompensées du foie. Depuis la mise en place du score Foie, il n'existe pas de donnée sur le devenir sur liste de greffe des candidats atteints de pathologies hépatiques auto-immunes et choléstatiques. Nous avons étudié l'accès à la TH de ces malades.

Matériels et méthodes : Une analyse du risque compétitif d'accès à la greffe a été réalisée chez tous les patients inscrits sur liste de TH et connus pour cirrhose biliaire primitive (CBP), cholangite sclérosante primitive (CSP) et hépatite auto-immune (HAI) entre 2007 et 2017. Les facteurs associés à l'accès à la greffe ou à la sortie de liste pour aggravation ont été analysés secondairement.

Résultats : 835 patients ont été inclus. Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques à l'inscription différaient en fonction de la pathologie initiale. La probabilité d'accès à la greffe était de 67 % [65,4-68,6] à un an. Le taux de sortie de liste pour aggravation ou décès était de 10,3 % [9,3-11,3]. Il n'existait pas de différence en termes d'accès à la TH au sein des étiologies étudiées. La CSP était associée en univariée à une diminution du risque de sortie de liste pour aggravation ou décès sans que ce résultat soit confirmé en multivarié. En univariée, l'ascite et le score MELD était associée à un meilleur accès à la greffe. L'âge à l'inscription, le MELD, l'ascite et l'encéphalopathie était associés en univariée au risque de sortie de liste pour aggravation. En analyse multivariée, seul le score MELD était associée à un meilleur accès à la greffe (SHR =1,025 [1,011-1,039]). L'âge à l'inscription et le score MELD était significativement associés au risque de décès et de sortie de liste pour aggravation.

Conclusion : Notre analyse révèle que les patients atteints de pathologies hépatiques rares présentent une meilleure probabilité d'accès à la greffe que les autres étiologies. Parmi ces patients, les patients CSP semblent présenter un risque plus faible de mortalité sur liste.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Philippe Mathurin

Assesseurs : Monsieur le Professeur Alexandre Louvet, Madame le Docteur Marion Khaldi, Monsieur le Docteur Guillaume Lassailly

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Dharancy

