



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Modalité et évaluation des facteurs d'échec et de réussite des
traitements endoscopiques des sténoses de l'anastomose
cholédoco-cholédocienne après transplantation hépatique
orthotopique : étude monocentrique au CHRU de Lille entre 2011 et
2021**

Présentée et soutenue publiquement le 22 septembre 2023 à 16h00
Au Pôle Recherche
Par Grégoire WALRAEVE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Romain GERARD

AVERTISSEMENT

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

Table des matières :

| | |
|---|-----------|
| RESUME | 1 |
| INTRODUCTION | 3 |
| MATERIEL ET METHODES | 5 |
| 1. Sélection des patients..... | 5 |
| 2. Modalités de la prise en charge endoscopique..... | 7 |
| 3. Recueil de données | 10 |
| 4. Définitions | 11 |
| 5. Objectifs de l'étude..... | 12 |
| 6. Analyse statistique | 12 |
| RESULTATS | 14 |
| 1. Caractéristiques générales | 14 |
| 2. Caractéristiques des patients inclus..... | 16 |
| 3. Caractéristiques techniques opératoires et péri-opératoires..... | 17 |
| 4. Caractéristiques des complications post transplantation hépatique | 18 |
| 5. Caractéristiques de la sténose..... | 19 |
| 6. Prise en charge endoscopique et efficacité | 20 |
| 7. Analyses statistiques..... | 21 |
| A. Analyse des facteurs prédictifs d'échec du traitement endoscopique | 21 |
| 1) Caractéristiques des patients | 21 |
| 2) Délai entre la transplantation hépatique et la prise en charge endoscopique | 26 |
| 3) Délai entre le diagnostic de la sténose et la prise en charge endoscopique..... | 27 |
| B. Analyse des facteurs prédictifs des complications du traitement endoscopique | 28 |
| 1) Caractéristiques des patients | 28 |
| 2) Complications biliaires ou vasculaires..... | 28 |
| 3) Critères cliniques | 28 |
| 4) Type de prothèse..... | 29 |
| C. Analyses de survie | 30 |
| 1) Survie globale à 5 ans sans re-transplantation hépatique des patients ayant bénéficié d'une prise en charge endoscopique | 30 |
| 2) Survie à 5 ans sans re-transplantation hépatique des patients ayant présenté un échec ou une réussite de la prise en charge endoscopique | 31 |
| 3) Survie à 5 ans sans re-transplantation hépatique des patients ayant présenté une complication ou non de la prise en charge endoscopique | 32 |
| 4) Survie à 5 ans sans re-transplantation hépatique des patients ayant bénéficié d'une prise en charge endoscopique selon le type de prothèse utilisé | 33 |
| 8. Traitements alternatifs..... | 34 |
| DISCUSSION | 35 |

| | |
|--|-----------|
| CONCLUSION | 40 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 41 |

Liste des abréviations (par ordre alphabétique)

BMI : Body Mass Index

CGR : Culot Globule Rouge

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMV : Cytomégalovirus

CPRE : Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique

CSP : Cholangite Sclérosante Primitive

EBV : Epstein Bar Virus

ESGE : European Society of Gastrointestinal Endoscopy

NA : Non Applicable

TH : Transplantation Hépatique

RESUME

Introduction : La transplantation hépatique est le traitement de référence des insuffisances hépatiques terminales et du carcinome hépatocellulaire. La sténose anastomotique cholédoco-cholédocienne post-transplantation hépatique est la complication biliaire la plus fréquente. La prise en charge de cette complication s'est modifiée au cours des quinze dernières années grâce au développement de l'endoscopie interventionnelle. L'objectif de cette étude est de relever les modalités de prise en charge endoscopique des sténoses biliaires anastomotiques post transplantation hépatique orthotopique et d'ainsi d'identifier les facteurs prédictifs de succès ou d'échec.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique de janvier 2011 à janvier 2021 dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Lille chez tous les patients présentant une sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne symptomatique sur le plan clinique ou biologique et ayant eu recours à une prise en charge endoscopique.

Résultats : Quarante-six patients ont été inclus. Une réussite de la procédure endoscopique était observée chez 26 (57%) patients. La dilatation d'amont constitue un facteur prédictif d'échec du traitement endoscopique. Une dilatation médiane chez les patients en échec de prise en charge était de 13 mm contre 10 mm dans le groupe réussite du traitement ($p = 0,012$). Aucun lien entre le délai de la prise en charge endoscopique et la date de la transplantation hépatique ou le diagnostic de la sténose n'a été démontré. La mise en place d'une prothèse métallique ou plastique n'a pas d'impact sur le taux de complication ni d'échec de la prise en charge endoscopique, ainsi que la survie des patients. Le taux de complications sévères de la prise en charge endoscopique est de 5,6%. Il n'est pas retrouvé de différence statistiquement significative du taux de migration selon l'usage d'une prothèse métallique ou plastique. La survie à 5 ans, sans re-transplantation hépatique n'est pas altérée par l'apparition d'une complication du traitement endoscopique, d'un échec du traitement endoscopique ou du type de prothèse posée.

Conclusion : La prise en charge endoscopique est une technique fiable et sûre pour le traitement des sténoses de l'anastomose cholédoco-cholédocienne. Le choix d'un type de prothèse ne semble pas avoir d'impact sur l'efficacité du traitement, les complications associées ainsi que la survie des patients. Une attention particulière doit être portée à certains facteurs notamment morphologiques qui pourraient justifier d'une prise en charge chirurgicale première.

INTRODUCTION

La transplantation hépatique est le traitement de référence des insuffisances hépatiques terminales et du carcinome hépatocellulaire (CHC).

Les complications biliaires post-opératoires constituent les complications les plus fréquentes de la transplantation hépatique (1). Il s'agit principalement des fistules et des sténoses biliaires post-opératoires. Les sténoses peuvent concerner l'anastomose cholédoco-cholédocienne ou la voie biliaire principale du greffon. Ces complications parfois sévères peuvent être responsables d'angiocholites, de cirrhoses biliaires secondaires voire de dysfonctions du greffon pouvant nécessiter de nouvelles transplantations (2). La sténose anastomotique biliaire cholédoco-cholédocienne post-transplantation hépatique est la complication biliaire la plus fréquente. Son incidence est estimée entre 10 à 30% des cas (3).

De nombreux facteurs de risque ont été mis en évidence tels qu'une ischémie biliaire post-opératoire, la présence d'une cholangite sclérosante primitive (CSP), une infection ou une réactivation à Cytomégalovirus (CMV) après transplantation hépatique (4), l'utilisation de certaines solutions de préservation de greffons, un groupe ABO incompatible (5), et la différence de taille de calibre des voies biliaires donneur et receveur.

Initialement, le traitement des sténoses biliaires post-transplantation reposait sur la prise en charge chirurgicale, néanmoins responsable d'une morbidité non négligeable. La prise en charge de cette complication s'est modifiée au cours des quinze dernières années grâce au développement de la radiologie et de l'endoscopie interventionnelle.

Progressivement, l'endoscopie interventionnelle est devenue le traitement de référence de cette affection et repose principalement sur la mise en place d'un stent biliaire. Le taux de succès de la procédure est de 75 % (6)(7) et comporte un risque de récurrence estimé à 12,8 %. A l'heure actuelle, les données d'efficacité et de morbidité sont relativement similaires selon le type de prothèses utilisées (prothèse métallique couverte, prothèse plastique...) (8)(9)(10). La mise en place de prothèses métalliques couvertes réduirait néanmoins le nombre de procédures endoscopiques nécessaires au traitement de cette complication post-opératoire (11)(12).

Cette étude monocentrique rétrospective, réalisée au CHU de Lille de janvier 2011 à janvier 2021 a pour objectif de relever les modalités de prise en charge endoscopique des sténoses biliaires anastomotiques post transplantation hépatique orthotopique et d'ainsi d'identifier les facteurs prédictifs de succès ou d'échec.

MATERIEL ET METHODES

1. Sélection des patients

Nous avons mené une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique dans le service des maladies de l'Appareil Digestif du CHU de Lille. Les patients ont été sélectionnés à partir de la base nationale de données CRISTAL utilisée par l'agence de biomédecine dans le cadre des greffes d'organes en France.

Les données cliniques, biologiques, endoscopiques et radiologiques ont été collectées, de manière prospective, à partir de la base de données du logiciel informatisé SILLAGE et de la base informatisée CRISTAL.

L'ensemble des données ainsi collectées, a été vérifié et complété par un investigateur unique (GW).

Tous les dossiers des patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique au CHU de Lille entre le 1^{er} janvier 2011 et le 1^{er} janvier 2021 ont été évalués, de manière consécutive pour inclusion dans l'étude. Les patients étaient inclus s'ils présentaient tous les critères suivants : [1] existence d'une sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne symptomatique sur le plan clinique ou biologique et [2] le recours à une prise en charge endoscopique.

Les patients étaient exclus de l'étude en cas de prise en charge chirurgicale d'emblée, ou en cas de prise en charge extérieure au CHU de Lille.

Le diagnostic de sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne était confirmé par la réalisation d'une bili-IRM interprétée par les radiologues digestifs du CHU de Lille. Cette sténose était confirmée lors de la réalisation d'une cholangiographie rétrograde au moment de la prise en charge endoscopique. Tous les patients inclus ont bénéficié de ces deux examens.



Image 1 : Cholangiographie rétrograde d'une sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne

Un suivi clinique était assuré régulièrement par l'équipe de transplantation hépatique ayant pris en charge le patient. Une surveillance morphologique biliaire régulière était assurée par la réalisation de bili-IRM itératives.



Image 2 : Bili IRM avec sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne et dilatation biliaire d'amont

2. Modalités de la prise en charge endoscopique

Les patients bénéficiaient d'une prise en charge au bloc opératoire avec réalisation d'une anesthésie générale. Pendant l'endoscopie, la présence d'une sténose anastomotique effective était confirmée par l'injection de produit de contraste dans les voies biliaires (cholangiographie) après cathétérisme de la voie biliaire principale.

En cas de sténose significative et à l'initiative de l'opérateur, un geste endoscopique de dilatation et/ou de pose de prothèse biliaire plastique ou métallique

était effectué. En cas de prothèse déjà en place, cette dernière était retirée puis selon l'évaluation de l'opérateur, une nouvelle prothèse pouvait être mise en place.

Le matériel utilisé, le type de prothèse biliaire implantée (plastique ou métallique couverte extirpable), ainsi que le recours et les modalités d'une éventuelle dilatation endoscopique de la sténose étaient laissés à l'initiative de l'opérateur.

A propos des prothèses plastiques, celles-ci étaient mises en place lors de la même procédure endoscopique. Un fil guide hydrophile principalement type Jagwire™ High Performance Guidewire (Boston Scientific) était placé dans les voies biliaires intra-hépatiques sous contrôle scopique. La prothèse était mise en place sur fil guide en position trans-papillaire et trans-sténotique pendant trois à quatre mois. La prothèse était remplacée au bout de ce délai lors d'une nouvelle endoscopie. L'opération était ainsi répétée pour une durée totale de neuf à douze mois. Ces prothèses étaient de type plastique Oasis® One Action Stent Introduction System Preloaded with Cotton-Leung® Biliary Stent (Cook).

Concernant les prothèses métalliques couvertes, celles-ci étaient mises en place lors de la même procédure endoscopique. Un fil guide hydrophile principalement type Jagwire™ High Performance Guidewire (Boston Scientific) était monté dans les voies biliaires intra-hépatiques sous contrôle scopique. La prothèse était mise en place sur fil guide puis déployée sous contrôle scopique en position trans-papillaire et trans-sténotique. En l'absence de complication, une deuxième endoscopie était réalisée six à neuf mois plus tard pour retrait de la prothèse à l'aide d'une pince à corps étranger. Ces prothèses étaient de type métallique couverte WallFlex™ (Boston Scientific) ou des prothèses Niti-S™ Biliary Covered Stent [Kaffes™] (Taewong Medical).



Image 3 : Cholangiographie rétrograde avec pose d'une prothèse métallique type [Kaffes]

En cas de nécessité, une dilatation endoscopique de la sténose était effectuée préalablement, à l'initiative de l'opérateur, soit à la bougie de dilatation biliaire soit au ballon hydrostatique Fusion Titan™ Biliary Dilation Balloon (Cook), avec des diamètres progressifs de 4 à 8 mm de diamètre selon les constatations per-endoscopiques.

En cas de récurrence de sténoses symptomatiques, les alternatives thérapeutiques proposées étaient, soit une nouvelle prise en charge endoscopique, soit une prise en charge par voie radiologique, soit une reprise chirurgicale avec réalisation d'une anastomose bilio-digestive.

3. Recueil de données

Les données suivantes ont été relevées de manière prospective dans la base de données SILLAGE du service de maladies digestives du CHU de Lille et de la base de données CRISTAL de l'agence de biomédecine : âge, sexe, phénotype de l'hépatopathie avant la transplantation hépatique, date de début de la maladie hépatique initiale, date de la transplantation hépatique, groupe sanguin du donneur et du receveur, Rhésus du receveur, nombre de transplantations hépatiques antérieures, nombre de transfusions de CGR avant, pendant et après la transplantation hépatique, temps d'ischémie froide, âge du donneur, sexe du donneur, taille et poids du donneur et du receveur, cause du décès du donneur, taux de stéatose du donneur, taux de fibrose du donneur, type de liquide de perfusion, type de liquide de conservation, présence d'un drain per opératoire, présence d'anticorps anti CMV et anti EBV, taux d'anticorps de classe I, taux d'anticorps de classe II, délai d'apparition de la sténose, présence d'une complication biliaire associée, de type cholangite, fistule biliaire, hémobilie, sténose biliaire non anastomotique, biliome, lâchage de suture de l'anastomose biliaire, date de diagnostic de la sténose, aspect morphologique de la sténose, pathologies vasculaires du greffon associées et rejet du greffon associé.

Concernant la prise en charge endoscopique, nous avons relevé les données suivantes : l'indication du drainage endoscopique, le recours éventuel à une technique de précoupe afin d'accéder à la voie biliaire, la réalisation d'une sphinctérotomie, la réalisation d'une dilatation de la sténose biliaire, le type de prothèse implantée, le nombre de changements de prothèses, la durée totale du traitement endoscopique, le diamètre maximal de la prothèse, l'échec de la prise en charge endoscopique, les complications des prises en charge endoscopiques (pancréatite aiguë, hémorragie, sepsis...).

Enfin, la nécessité d'une nouvelle transplantation, le décès en lien avec une pathologie biliaire et la date des dernières nouvelles étaient colligés. Les techniques radiologiques ou chirurgicales effectuées ont également été relevées.

4. Définitions

Une sténose était définie comme un rétrécissement de la lumière biliaire objectivé par les examens d'imagerie.

Le succès technique était défini comme la réussite de pose d'une prothèse biliaire.

Le succès clinique était défini comme l'amélioration de la symptomatologie et de la biologie hépatique.

La récurrence était définie comme le retour de signes cliniques et symptômes liés à la sténose biliaire après amélioration initiale.

Un échec de la prise en charge endoscopique était défini comme l'impossibilité de réaliser une pose de prothèse et/ou la nécessité de réaliser par la suite une prise en charge chirurgicale (anastomose bilio-digestive ou nouvelle transplantation hépatique).

Le temps d'ischémie froide était défini comme faible en cas d'ischémie inférieure à 12h et important en cas d'ischémie supérieure à 12h.

Le délai d'apparition de la sténose après transplantation hépatique était défini comme précoce, en cas de survenue à moins de 3 mois de la transplantation hépatique, ou comme tardif, si apparaissant après 3 mois (13).

Une pancréatite aiguë était définie sur des critères scanographiques comme non grave en cas de pancréatite de stade BALTHAZAR A, B ou C, et de grave en cas de BALTHAZAR D et E et selon le score CTSI.

Un sepsis était défini par la présence d'un score SOFA supérieur à 2.

Un choc septique était défini par la présence d'un sepsis associé à l'introduction d'une drogue vassopressive et d'un dosage de lactates supérieur à 2 mmol/l.

5. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de relever les modalités des traitements endoscopiques des sténoses de l'anastomose cholédoco-cholédocienne après transplantation hépatique orthotopique au CHU de Lille.

Les objectifs secondaires étaient [1] d'évaluer les facteurs d'échec et [2] de réussite des traitements endoscopiques des sténoses de l'anastomose cholédoco-cholédocienne, [3] de déterminer le taux de sténoses anastomotiques dans notre centre, [4] de déterminer la morbidité des prises en charge endoscopiques, [5] de déterminer l'efficacité et la morbidité des différents types de prothèses biliaires dans cette indication, et enfin [6] d'évaluer le type de prise en charge après échec de la prise en charge endoscopique.

6. Analyse statistique

Les données sont analysées à l'aide du logiciel NCSS (Version 9). L'analyse se déroule en plusieurs étapes. La première étape consiste à effectuer une analyse descriptive de la population d'étude. La seconde étape consiste à rechercher les facteurs d'échec et de réussite de la prise en charge endoscopique ainsi que les facteurs impliquant des complications. La comparaison des différents types de prothèses a également été effectuée. Enfin des analyses de survie ont été recherchées.

Les paramètres qualitatifs sont décrits sous forme de chiffres et de pourcentages. Les paramètres numériques gaussiens sont décrits en moyenne avec leur déviation standard (DS) et les paramètres non gaussiens en médiane avec leurs intervalles interquartiles (IQR). Les survies sont décrites à l'aide de courbes de Kaplan-Meier.

Les comparaisons sont effectuées à partir des tests du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de la validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées) pour les paramètres qualitatifs et à partir d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus.

Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative. Une valeur de p entre 0,05 et 0,1 est considérée comme une tendance.

RESULTATS

1. Caractéristiques générales

Entre le 1^{er} janvier 2011 et le 1^{er} janvier 2021 au CHRU de Lille, 724 patients ont bénéficié d'une transplantation hépatique. Quarante-vingt-six patients (11,9%) ont présenté une sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne, dont 46 (53%) ont nécessité une prise en charge endoscopique.

Quarante patients présentant une sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne n'ont pas été inclus. En effet, 32 patients n'ont pas bénéficié de traitement de cette sténose en raison de son caractère asymptomatique, dont 2 sont décédés avant une potentielle prise en charge endoscopique. Trois patients ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale d'emblée en raison de complications vasculaires précoces. Deux patients ont bénéficié d'une prise en charge radiologique d'emblée sans procédure endoscopique par la suite. Enfin 3 patients ont bénéficié d'une prise en charge endoscopique dans un autre centre (CH de Rouen).

Cinquante-quatre patients ayant une sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne ont bénéficié d'une prise en charge. Quarante-six (85%) patients ont bénéficié une prise en charge endoscopique dans notre centre.

Ainsi, 46 (6,4%) patients parmi tous les patients transplantés hépatiques de l'étude ont été inclus dans l'analyse. L'ensemble de ces éléments est résumé dans le diagramme de flux.

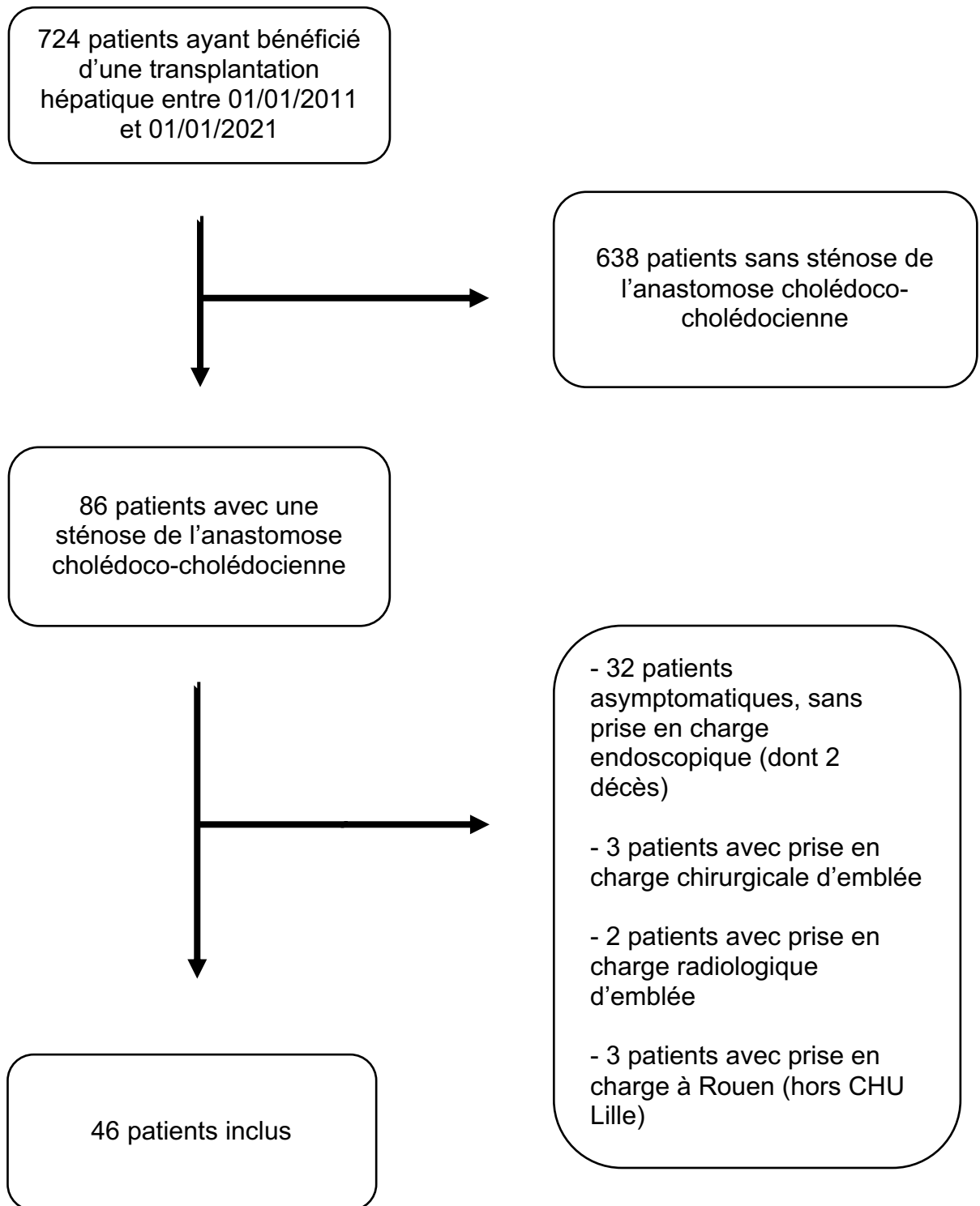


Figure 1 : Flowchart de l'étude

2. Caractéristiques des patients inclus

Trente-huit patients étaient de sexe masculin soit 83% de l'effectif. L'âge médian était de 57 ans. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

| Caractéristiques | Valeur |
|------------------------|------------|
| Âge, médiane (min-max) | 57 (27-69) |
| Sexe, nombre (%) | |
| Masculin | 38 (83%) |
| Féminin | 8 (17%) |

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Les étiologies d'hépatopathie chez les patients de l'étude retrouvent : 17 (40%) patients transplantés en raison d'un CHC, 14 (27%) patients transplantés en raison d'une atteinte hépatique liée à l'alcool, 9 (20%) patients transplantés secondairement à une infection à VHC, 5 (11%) ayant une NASH, 2 (4%) ayant une hépatite fulminante, 2 (4%) dans un contexte d'hépatite auto-immune et 5 (11%) présentant une atteinte autre que celles sus citées. Cette répartition est retrouvée dans la figure 2.

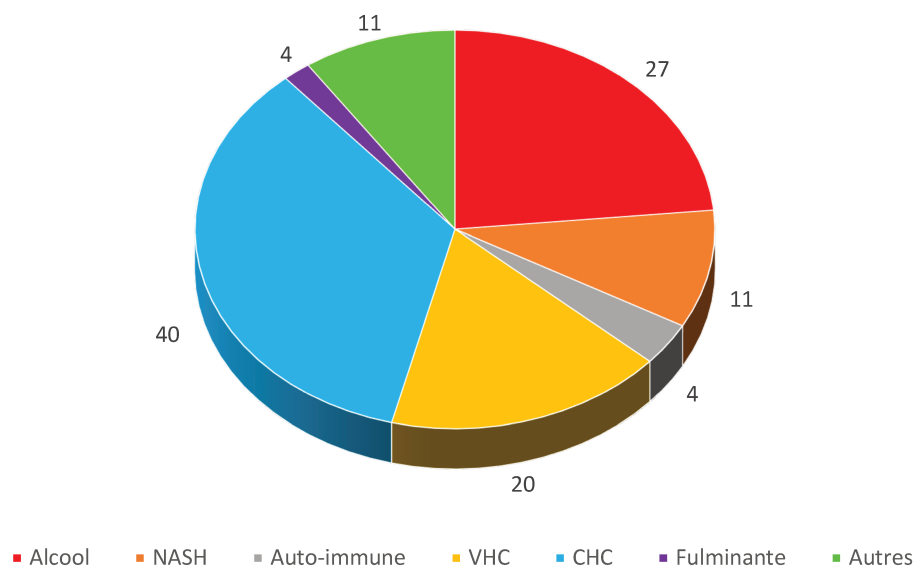


Figure 2 : Répartition du phénotype de l'hépatopathie avant la transplantation hépatique (en %)

3. Caractéristiques techniques opératoires et péri-opératoires

Les caractéristiques techniques opératoires et péri-opératoires ainsi que celles du greffon et du type de liquide de conservation/perfusion sont représentées dans les tableaux suivants 2 et 3.

| Caractéristiques de la transplantation | Valeur |
|---|----------|
| TH antérieure, nombre (%) | 5 (11%) |
| Nombre de CGR durant TH, médiane (min-max) | 4 (0-15) |
| Temps d'ischémie froide important, nombre (%) | 0 (0%) |
| Taux de stéatose du greffon en %, médiane (min-max) | 5 (0-65) |
| Taux de fibrose du greffon, nombre (%) | |
| F0 | 32 (70%) |
| F1 | 14 (30%) |
| Infection du liquide de conservation, nombre (%) | 1 (2%) |
| Drain per opératoire, nombre (%) | 29 (63%) |
| Incompatibilité ABO, nombre (%) | 0 (0%) |

Tableau 2 : Caractéristiques techniques de la transplantation et du greffon

| Type de liquide de conservation/perfusion | Nombre (%) |
|---|------------|
| BELZER | 6 (13%) |
| CELSIOR | 2 (4%) |
| IGL1 | 23 (50%) |
| VIASPAN | 3 (7%) |
| SCOT | 6 (13%) |
| CUS | 1 (2%) |

Tableau 3 : Type de liquide de conservation/perfusion du greffon

4. Caractéristiques des complications post transplantation hépatique

Certains patients ont présenté des complications post opératoires avant l'apparition de la sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne. Huit patients (17%) ont présenté une cholangite, six (13%) une fistule biliaire, deux (4%) ont présenté une sténose biliaire non anastomotique et deux (4%) se sont compliqués de biliome, enfin un seul patient (2%) a présenté un lâchage de suture de l'anastomose biliaire. Chez dix-sept patients (40%), il a été montré une PCR CMV positive avant la découverte de la sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne. Un patient (11%) ayant un VHC positif a montré une réactivation virale. Aucun patient n'a présenté de dysfonction du sphincter d'Oddi ni d'hémobilie. Les données de complications post transplantation hépatique sont résumées dans le tableau 4.

| Complications | Valeur |
|---|----------|
| Biliaires, nombre (%) | |
| Dysfonction sphincter d'Oddi | 0 (0%) |
| Cholangite | 8 (17%) |
| Fistule biliaire | 6 (13%) |
| Biliome | 2 (4%) |
| Hémobilie | 0 (0%) |
| Sténose biliaire non anastomotique | 2 (4%) |
| Lâchage de suture de l'anastomose cholédoco-cholédocienne | 1 (2%) |
| Différence de calibre des voies biliaires donneur/receveur, nombre (%) | 7 (15%) |
| Vasculaires, nombre (%) | |
| Anévrisme artériel | 4 (9%) |
| Thrombose artérielle | 1 (2%) |
| Sténose artérielle | 2 (4%) |
| Anévrisme veineux | 0 (0%) |
| Thrombose veineuse | 4 (9%) |
| Sténose veineuse | 4 (9%) |
| Réactivation VHC (chez patients VHC), nombre (%) | 1 (11%) |
| PCR CMV positive dans le suivi avant découverte de la sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne, nombre (%) | 17 (40%) |

Tableau 4 : Autres complications de la transplantation hépatique avant découverte de la sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne

5. Caractéristiques de la sténose

Le délai d'apparition de la sténose était précoce chez 20 patients (43%) et tardif chez 26 d'entre eux (57%). L'aspect morphologique retrouvé de cette sténose montrait chez 36 patients (78%) un aspect rectiligne et chez 10 (22%) un aspect de chicane. La distance médiane de cette sténose par rapport au hile hépatique (convergence biliaire) était de 27,5 mm. La longueur médiane de la sténose anastomotique était de 6 mm. Le diamètre médian de la dilatation biliaire en amont de la sténose anastomotique était de 10 mm. Les caractéristiques des sténoses sont résumées dans le tableau 5.

| Caractéristiques | Valeur |
|--|-------------|
| Délai d'apparition de la sténose, nombre (%) | |
| Précoce | 20 (43%) |
| Tardive | 26 (57%) |
| Distance par rapport au hile en mm, médiane (min-max) | 27,5 (5-68) |
| Longueur de la sténose en mm, médiane (min-max) | 6 (1-20) |
| Diamètre de la dilatation d'amont en mm, médiane (min-max) | 10 (6-22) |
| Anatomie de la sténose, nombre (%) | |
| Rectiligne | 36 (78%) |
| Chicane | 10 (22%) |

Tableau 5 : Caractéristiques de la sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne

6. Prise en charge endoscopique et efficacité

Quatre-vingt-seize endoscopies interventionnelles pour sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne ont été réalisées soit en moyenne deux par patient, dont 22 poses de prothèses plastiques, 29 prothèses métalliques, 5 prothèses de KAFFES et une réalisation de technique du rendez-vous. Les données endoscopiques sont résumées dans le tableau 6. Certains patients ont bénéficié de plusieurs procédures endoscopiques décrites comme telles : la première endoscopie est nommée 1^{ère} procédure ; la seconde, 2^{ème} procédure ; etc. ...

| | 1 ^{ère} procédure | 2 ^{ème} procédure | 3 ^{ème} procédure | 4 ^{ème} procédure |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Échec de pose de prothèse | 12 | 6 | 2 | 0 |
| Prothèse plastique | 10 | 6 | 5 | 1 |
| Prothèse métallique couverte | 19 | 7 | 2 | 1 |
| Prothèse KAFFES | 4 | 1 | 0 | 0 |
| Prothèse RDV | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Retrait de prothèse sans repose | 0 | 11 | 3 | 4 |
| Nombre de procédures | 46 | 32 | 12 | 6 |

Tableau 6 : Modalités et gestion des prothèses utilisées selon le nombre de procédures endoscopiques

Les différentes complications selon les procédures réalisées ont été relevées et sont résumées dans le tableau 7. Sur les 96 procédures, il est mis en évidence 71 complications (avec potentiellement plusieurs complications en une procédure). Finalement, seules 4 (5,6%) complications sont retrouvées comme sévères (comprenant hémorragie grave, perforation, pancréatite aiguë grave, choc septique).

| | 1 ^{ère} procédure | 2 ^{ème} procédure | 3 ^{ème} procédure | 4 ^{ème} procédure |
|----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Hémorragie non grave | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Hémorragie grave | 3 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | |
|------------------------------|----|---|---|---|
| Migration de prothèse | 9 | 1 | 0 | 0 |
| Perforation | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Échec de pose | 12 | 6 | 2 | 0 |
| Échec de retrait de prothèse | NA | 4 | 1 | 0 |
| Pancréatite aiguë non grave | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Pancréatite aiguë grave | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Sepsis | 7 | 9 | 0 | 0 |
| Choc septique | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Germes nosocomiaux | 5 | 5 | 0 | 0 |
| Germes fongiques | 2 | 0 | 0 | 0 |

Tableau 7 : Nombre de complications endoscopiques selon le nombre de procédures

Au total, une réussite de la procédure endoscopique a été observée chez 26 (57%) patients. Vingt patients (43%) ont présenté un échec de prise en charge endoscopique, dont quinze ont dû être opérés avec réalisation d'une anastomose bilio-digestive.

7. Analyses statistiques

A. Analyse des facteurs prédictifs d'échec du traitement endoscopique

1) Caractéristiques des patients

Neuf caractéristiques potentielles pouvant influencer la réussite de la prise en charge endoscopique ont pu être évaluées. Les résultats sont résumés dans le tableau 8.

Ainsi deux facteurs étaient retrouvés comme prédictifs d'échec du traitement endoscopique, à savoir, la dilatation en amont de la sténose et le nombre total d'interventions. Ces résultats se retrouvent dans les figures 3 et 4.

La dilatation d'amont constitue un facteur prédictif d'échec du traitement endoscopique. La dilatation médiane chez les patients en échec de prise en charge était de 13 mm contre 10 mm dans le groupe réussite du traitement ($p = 0,012$).

L'aspect en chicane ou rectiligne de la sténose montre quant à elle une tendance. Les patients présentant une sténose avec une chicane sembleraient avoir plus d'échecs de prise en charge endoscopique ($p = 0,055$).

| | Réussite traitement | Échec traitement | p |
|------------------------------|------------------------|------------------------|--------------|
| | endoscopique | endoscopique | |
| | Médiane [IQR] ou n (%) | Médiane [IQR] ou n (%) | |
| Âge TH (ans) | 55 [46,25-62,25] | 58,5 [42,75-62] | 0,75 |
| BMI Receveur (kg/m2) | 26,84 [23,45-29,50] | 25,76 [21,35-34,77] | 0,50 |
| BMI Donneur (kg/m2) | 26,05 [24,21-29,75] | 23,92 [21,59-31,09] | 0,21 |
| Delta BMI DR | 0,20 [-6,16 - +6,84] | 2,04 [2,38-6,53] | 0,22 |
| Distance hile (mm) | 28 [20,75-36] | 25 [16-31,75] | 0,65 |
| Longueur sténose (mm) | 5 [3-10] | 8 [2,5-12] | 0,18 |
| Dilatation d'amont (mm) | 10 [7-12] | 13 [8-14,75] | 0,012 |
| Nombre d'interventions | 2 [2-3] | 2 [1-2] | 0,039 |
| Complications totales | 1 [0-1] | 1 [0-1] | 0,081 |
| Cholangite | 5 (10,87%) | 3 (6,52%) | 0,70 |
| Aspect chicane de la sténose | 3 (6,52%) | 7 (15,22%) | 0,055 |

Tableau 8 : Facteurs étudiés pouvant influencer l'échec ou la réussite du traitement endoscopique

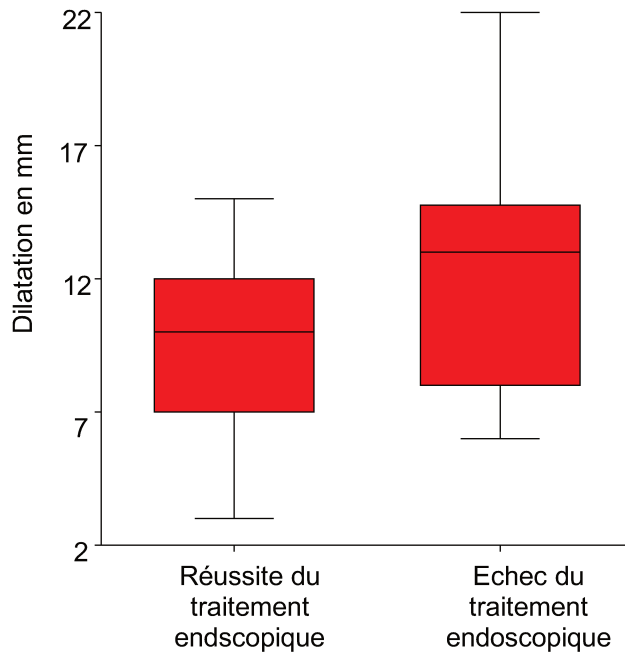


Figure 3 : Dilatation en amont de la sténose en cas d'échec ou de réussite du traitement endoscopique

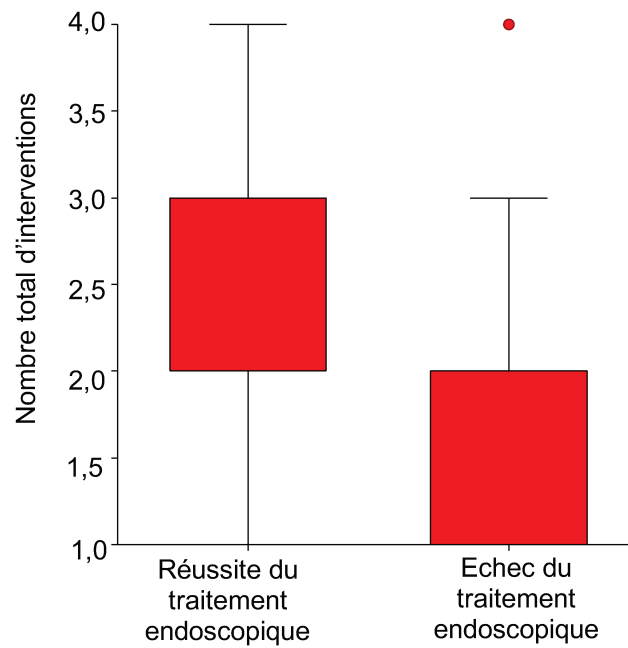


Figure 4 : Nombre d'interventions en cas d'échec ou de réussite de la prise en charge endoscopique

Chez les patients ayant présenté un échec de la prise en charge endoscopique, on peut diviser la population de patients en quartile selon la taille de la dilatation d'amont.

On met en évidence un échec de la prise en charge endoscopique chez 6 (35%) patients du premier quartile, qui présentent une dilatation d'amont inférieure à 8 mm ; 2 (22%) patients du second quartile pour une dilatation d'amont comprise entre 8 et 10 mm ; 4 (40%) patients du troisième quartile qui ont une dilatation d'amont comprise entre 10 et 13,5 mm et enfin 8 (72%) patients du dernier quartile qui présentent une dilatation d'amont supérieure à 13,5 mm ($p = 0,12$). On constate donc que le risque d'échec du traitement endoscopique semble corrélé à l'importance de la dilatation sus anastomotique. Ces résultats sont regroupés dans la figure 5.

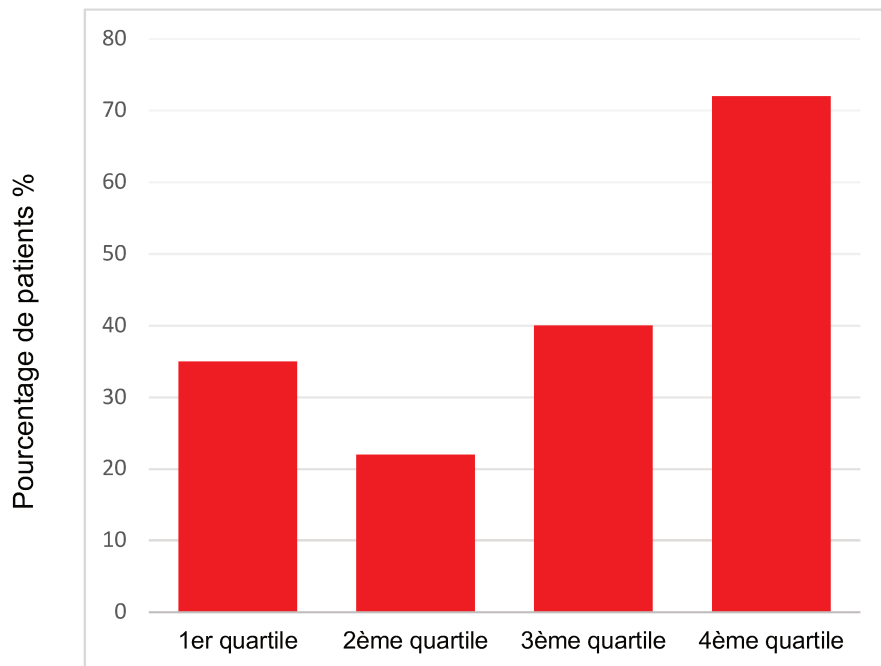


Figure 5 : Répartition (en %) de la population de l'étude ayant un échec endoscopique selon la dilatation d'amont (en mm)

2) Délai entre la transplantation hépatique et la prise en charge endoscopique

Le délai médian entre la transplantation hépatique et la prise en charge endoscopique chez les patients ayant une réussite du traitement endoscopique était de 87 jours. Concernant les patients ayant un échec du traitement endoscopique le délai médian était de 98,5 jours.

Le délai entre la transplantation hépatique et la prise en charge endoscopique chez les patients ayant une réussite du traitement endoscopique par rapport à ceux ayant un échec du traitement endoscopique n'était pas significativement différent statistiquement ($p = 0,35$).

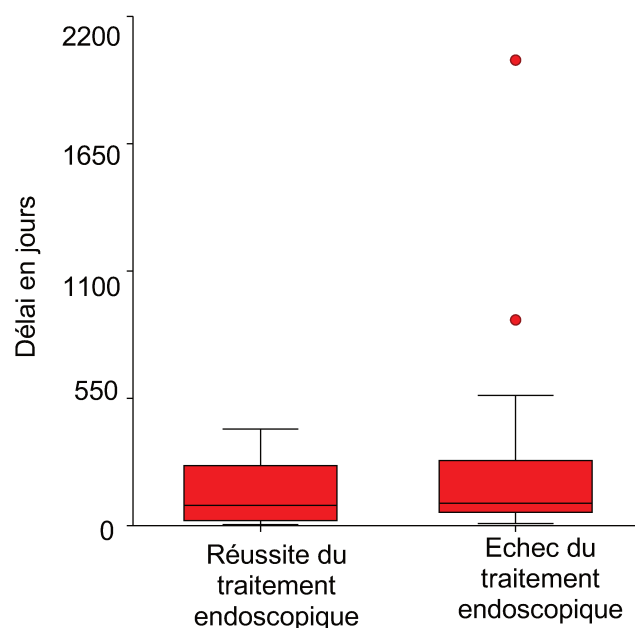


Figure 6 : Délai de prise en charge endoscopique après transplantation hépatique en fonction de la réussite ou de l'échec du traitement endoscopique

3) Délai entre le diagnostic de la sténose et la prise en charge endoscopique

Le délai médian entre le diagnostic de la sténose et la prise en charge endoscopique chez les patients ayant une réussite du traitement endoscopique était de 28 jours. Parmi les 20 patients ayant un échec du traitement endoscopique le délai médian était de 24 jours.

Le délai entre le diagnostic de la sténose et la prise en charge endoscopique chez les patients ayant une réussite du traitement endoscopique par rapport à ceux ayant un échec du traitement endoscopique ne retrouvait pas de différence statistique significative ($p = 0,80$).

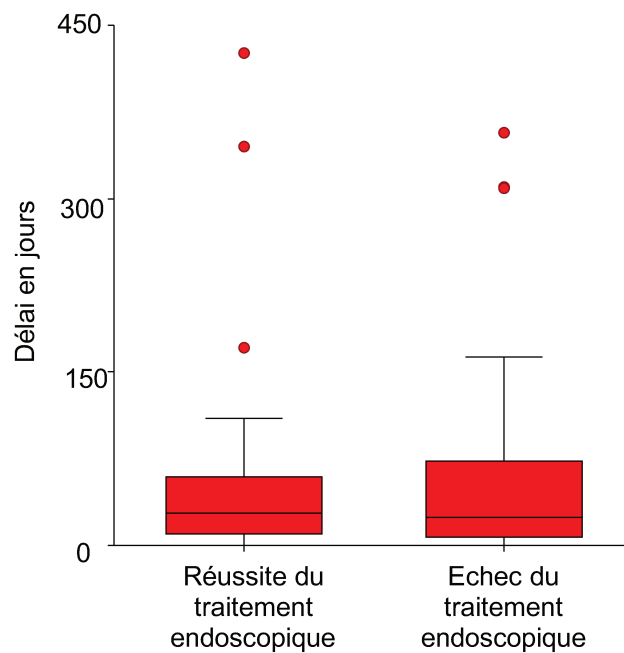


Figure 7 : Délai de prise en charge endoscopique après diagnostic de la sténose en fonction de la réussite ou de l'échec du traitement endoscopique

B. Analyse des facteurs prédictifs des complications du traitement endoscopique

La recherche de potentiels facteurs de risque de complications de la prise en charge endoscopique a été évaluée dans notre étude et a concerné : les caractéristiques des patients, la survenue de complications biliaires ou vasculaires liées à la transplantation hépatique ainsi que les événements cliniques associés à la sténose et enfin, le type de prothèse utilisé.

1) Caractéristiques des patients

Les différences d'âge au moment de la transplantation hépatique, les BMI donneurs et receveurs, la distance de la sténose par rapport au hile hépatique et la longueur de la sténose n'apparaissent pas comme des facteurs de risque de complication. La présence d'une sténose en chicane n'a pu être analysée à propos des complications après prise en charge endoscopique en raison d'un faible taux de réussite en cas de chicane et donc de complication.

2) Complications biliaires ou vasculaires

Concernant les complications biliaires et vasculaires après la transplantation hépatique, on met en évidence une différence statistiquement significative en cas d'atteinte vasculaire artérielle (regroupant anévrysmes, thromboses et sténoses artérielles) qui majorerait le risque de complications globales du traitement endoscopique.

3) Critères cliniques

On observe qu'il n'est pas retrouvé de lien entre le risque de complications de l'endoscopie avec la présentation clinique : les symptômes globaux (tous symptômes confondus), la présence d'un ictère, d'une cholestase ictérique, d'une angiocholite ou d'un prurit. Ces résultats sont regroupés dans le tableau 9.

| | Pas de complication de la prise en charge endoscopique | Complication de la prise en charge endoscopique | |
|-----------------------------|--|---|--------------|
| | Médiane [IQR] ou en % | Médiane [IQR] ou en % | p |
| Âge TH (ans) | 57 [42,75-62] | 58 [46,25-63,25] | 0,48 |
| BMI Receveur (kg/m2) | 26,58 [21,47-30,7] | 26,43 [23,45-32,92] | 0,24 |
| BMI Donneur (kg/m2) | 24,77 [21,59-29,37] | 26,05 [23,42-33,1] | 0,14 |
| Delta BMI DR | 1,21 [-2,98-6,44] | 0,48 [-5,31-8,01] | 0,99 |
| Distance hile (mm) | 28 [20,75-35] | 26 [17,25-35,25] | 0,28 |
| Longueur de la sténose (mm) | 5 [2,25-7,75] | 9,5 [3-12,25] | 0,11 |
| Dilatation d'amont (mm) | 11 [8,25-14] | 10 [7-13] | 0,09 |
| Drain per opératoire | 50% | 22,7% | 0,056 |
| Cholangite | 8,3% | 27,3% | 0,09 |
| Fistule biliaire | 20,8% | 4,5% | 0,10 |
| Sténose précoce | 41,7% | 45,5% | 0,79 |
| Anomalie artérielle | 4,2% | 27,3% | 0,029 |
| Anomalie veineuse | 8,3% | 27,3% | 0,09 |
| Symptôme clinique global | 58,3% | 54,5% | 0,62 |
| Ictère | 8,3% | 13,6% | 0,56 |
| Cholestase | 58,3% | 59,1% | 0,96 |
| Angiocholite | 37,5% | 22,7% | 0,28 |
| Prurit | 12,5% | 13,6% | 0,91 |
| Sphinctérotomie | 92% | 95,5% | 0,60 |

Tableau 9 : Facteurs étudiés pouvant influencer l'apparition d'une complication après prise en charge en endoscopique

4) Type de prothèse

Il n'était pas constaté de différence statistiquement significative en fonction du type de prothèse utilisé : plastique ou métallique. Il existait peu d'événements pour certaines complications, ainsi seulement les complications les plus fréquentes (globales, les complications septiques et la migration de prothèses) ont été présentées.

En cas de pose de prothèse plastique ou métallique, il n'est pas mis en évidence de différence statistiquement significative d'apparition de complications globales par procédure prise isolément ($p = 0,54$).

De la même manière, 48% (22 patients) des patients ayant bénéficié de la pose d'une prothèse (quelqu'en soit le type) ont présenté au moins une complication durant

l'ensemble de leurs procédures. 60% (6 patients) en cas de pose de prothèses plastiques et 50% (12 patients) en cas de mise en place de prothèses métalliques, sans différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,6$).

C. Analyses de survie

1) Survie globale à 5 ans sans re-transplantation hépatique des patients ayant bénéficié d'une prise en charge endoscopique

La survie globale sans re-transplantation hépatique à 5 ans des patients de notre étude était de 72% [58,0%-85,53%]. La survie globale est illustrée par la courbe de la figure 8.

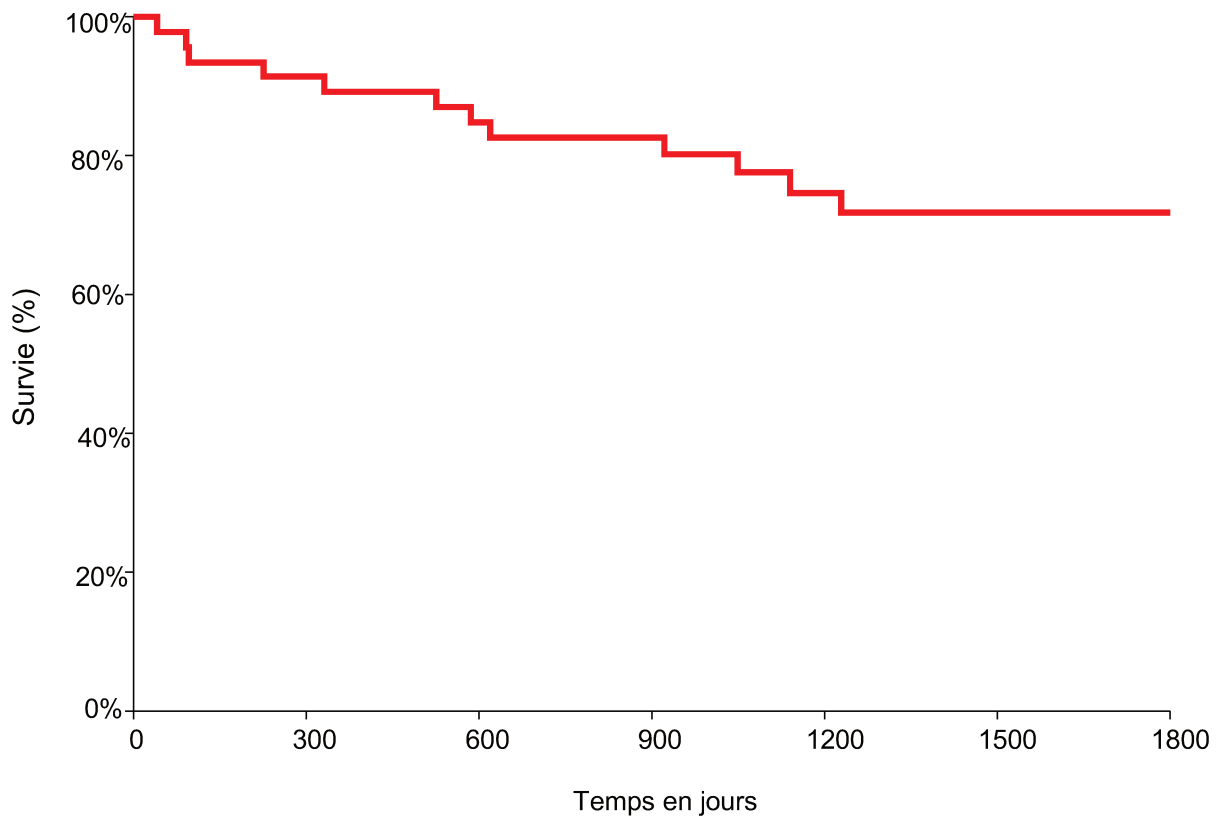


Figure 8 : Courbe de survie sans re-transplantation hépatique à 5 ans des patients ayant bénéficié d'une prise en charge endoscopique sur sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne après transplantation hépatique

2) Survie à 5 ans sans re-transplantation hépatique des patients ayant présenté un échec ou une réussite de la prise en charge endoscopique

Le taux de survie à 5 ans sans re-transplantation était de 67% [48,97%-86,30%] dans le groupe réussite du traitement endoscopique, et de 78% [58,36%-97,47%] dans le groupe échec de la prise en charge endoscopique. Il n'existe pas de différence de survie à 5 ans sans re-transplantation entre les patients ayant présenté un échec de la prise en charge endoscopique par rapport aux patients ayant présenté une réussite de la prise en charge endoscopique ($p = 0,49$). La survie de ces 2 groupes est illustrée par les courbes de la figure 9.

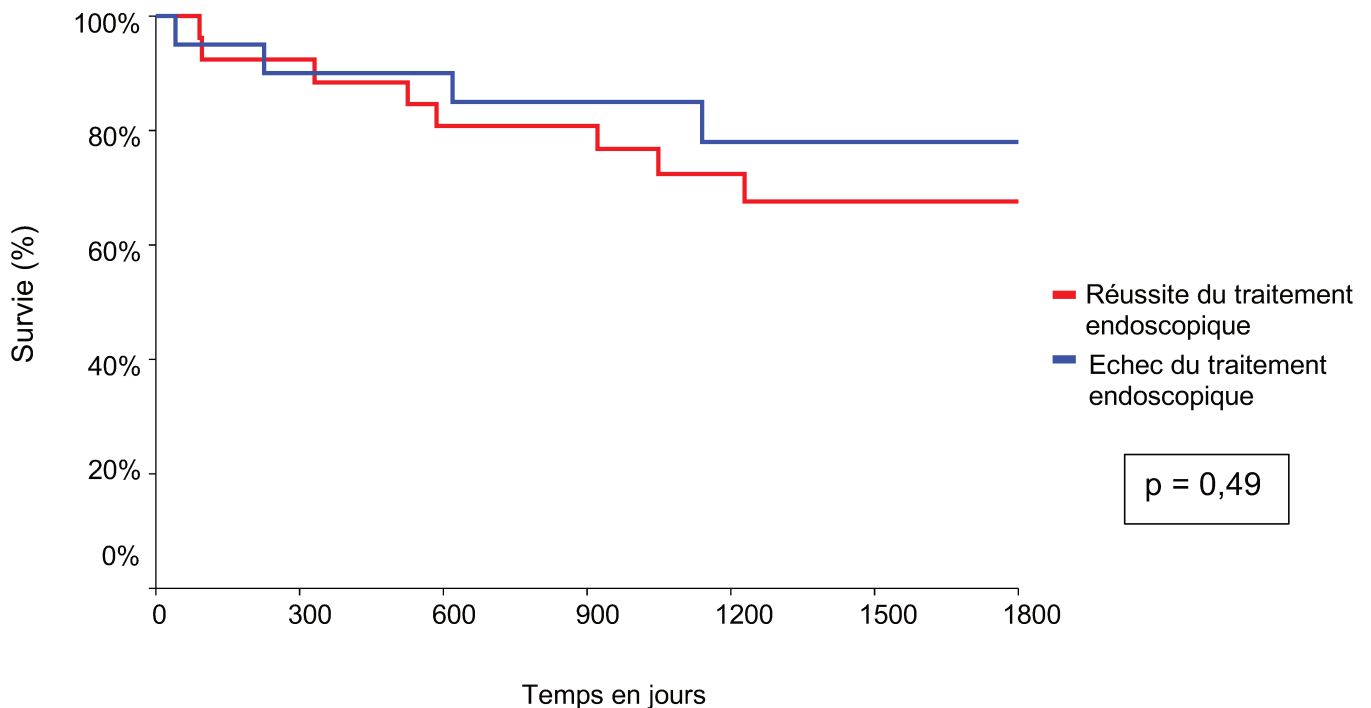


Figure 9 : Courbes de survie sans re-transplantation hépatique à 5 ans des patients ayant présenté un échec de la prise en charge endoscopique ou non.

3) Survie à 5 ans sans re-transplantation hépatique des patients ayant présenté une complication ou non de la prise en charge endoscopique

Il n'est pas mis en évidence de différence de survie sans re-transplantation hépatique à 5 ans entre les patients qui ont présenté une complication lors de la prise en charge endoscopique (soit 63% [43,0%-83,6%]) par rapport à ceux n'ayant pas présenté de complication (soit 78,9% [60,0%-97,9%]) ($p = 0,19$). La survie de ces 2 groupes est illustrée par les courbes de la figure 10.

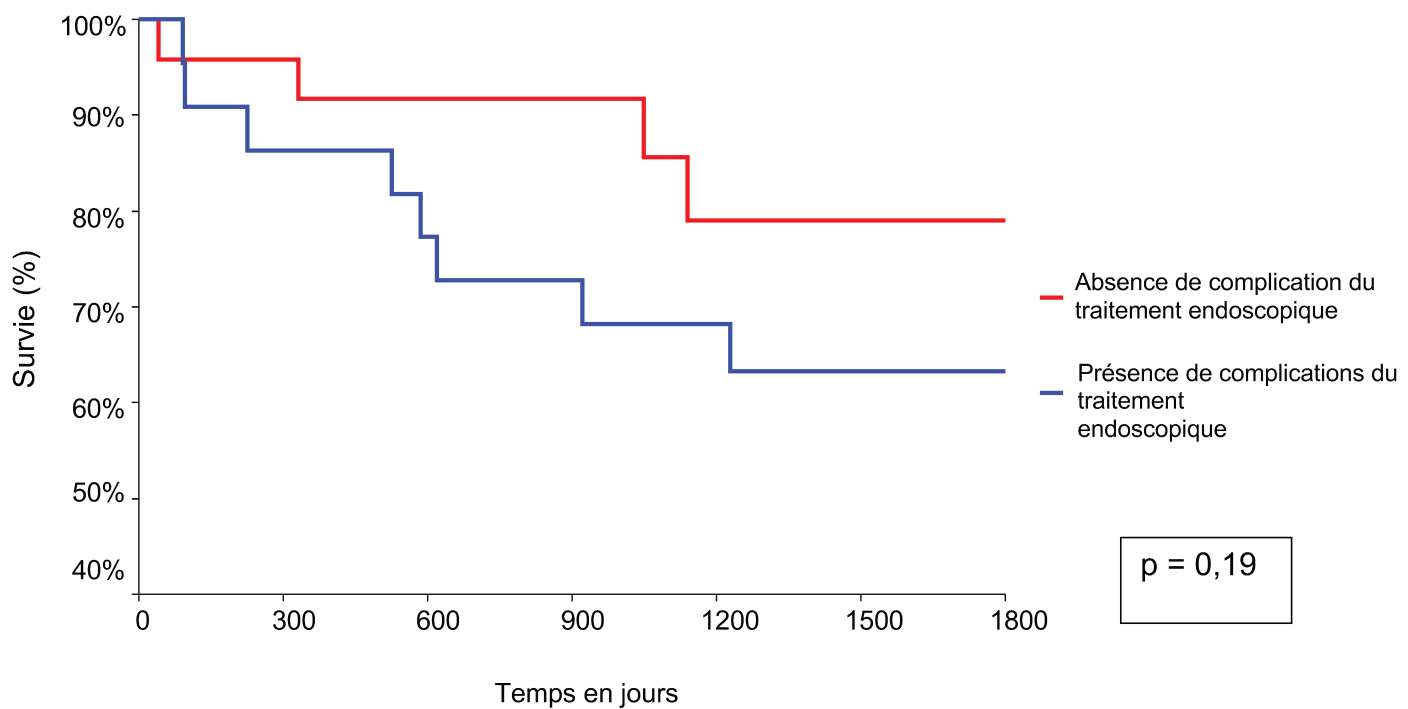


Figure 10 : Courbes de survies sans re-transplantation hépatique à 5 ans des patients ayant présenté une complication de la prise en charge endoscopique ou non.

4) Survie à 5 ans sans re-transplantation hépatique des patients ayant bénéficié d'une prise en charge endoscopique selon le type de prothèse utilisé

La survie sans re-transplantation hépatique à 5 ans des patients ayant bénéficié d'au moins une pose de prothèse métallique était de 70% [41,6%-98,4%] et de 77% [58,98%-94,93%] pour le groupe prothèse plastique. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes ($p = 0,4123$). La survie est illustrée par la courbe de la figure 11.

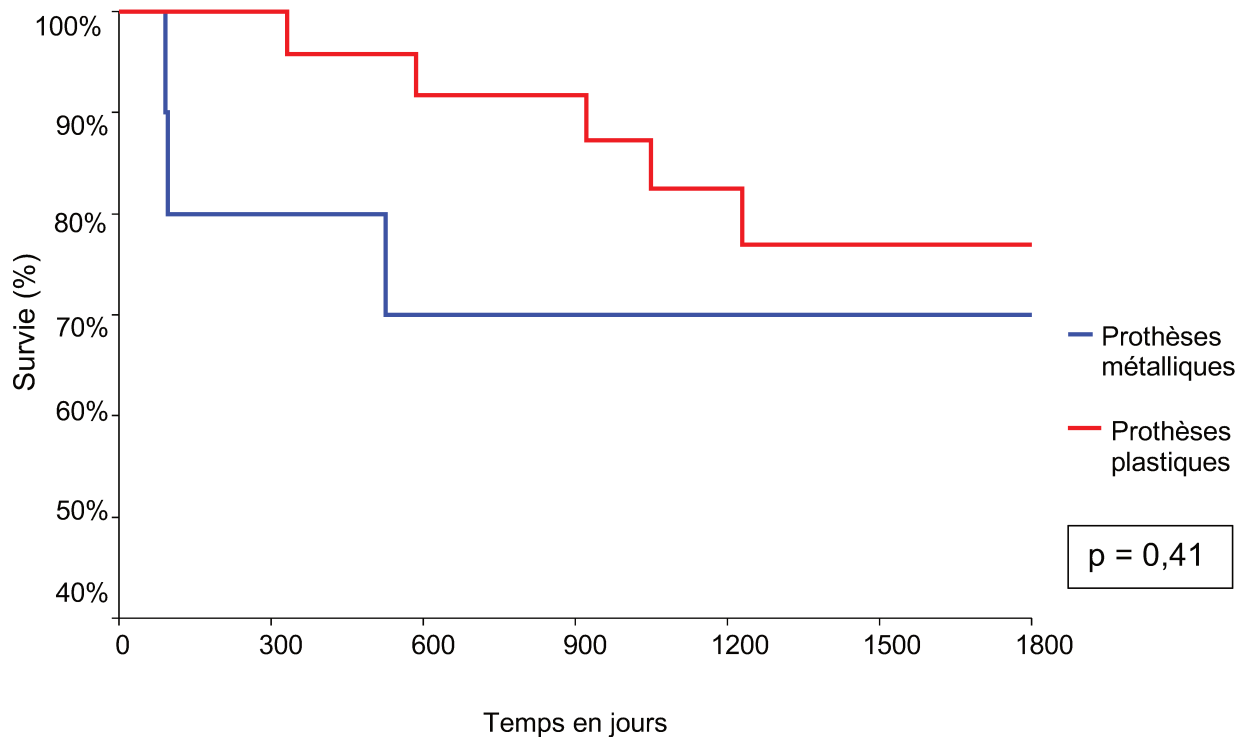


Figure 11 : Courbes de survie à 5 ans sans re-transplantation hépatique des patients ayant bénéficié d'une prise en charge endoscopique selon le type de prothèse utilisé

8. Traitements alternatifs

Parmi les 20 patients en échec de prise en charge endoscopique, quinze patients ont dû être opérés avec réalisation d'une anastomose bilio-digestive, 2 patients ont bénéficié d'une nouvelle transplantation hépatique (dont 1 avait déjà eu anastomose bilio-digestive) et 4 patients sont décédés.

Aucun patient n'a bénéficié d'une prise en charge radiologique après échec de la prise en charge endoscopique.

DISCUSSION

La sténose anastomotique cholédoco-cholédocienne constitue la principale complication après transplantation hépatique.

Dans notre étude, le taux de sténose anastomotique était de 11,9%. Ce résultat correspond au taux d'incidence de cette complication dans la littérature qui varie de 10 à 30% (3)(14). Dans la méta-analyse d'*Akamatsu et al* (1), comprenant un total de 14 359 transplantations hépatiques, l'incidence de sténoses biliaires était de 13% en cas de greffons issus de donneurs vivants et de 12% en cas de greffons issus de donneurs décédés. Ce taux légèrement plus faible de sténoses de l'anastomose cholédoco-cholédocienne dans notre étude peut s'expliquer en partie par la prise en charge des patients dans un centre expert à haut volume de transplantations hépatiques avec actuellement plus de 100 transplantations hépatiques par an réalisées. Cette expertise participe probablement à la gestion efficace des facteurs de risque de sténoses anastomotiques décrits dans la littérature (ischémie biliaire, réactivation CMV, qualité de solution de préservation du greffon, qualité du greffon ...). De plus, il n'a été réalisé uniquement que des transplantations hépatiques orthotopiques de donneurs décédés, qui sont moins à risque de sténoses biliaires que les transplantations hépatiques issues donneurs vivants (1)(15). Par ailleurs, dans la littérature, il existe des critères diagnostiques hétérogènes pour mettre en évidence les sténoses biliaires post transplantation hépatique (14). Il est parfois mis en évidence une sténose morphologique sans répercussion clinico-biologique.

La prise en charge endoscopique est le traitement de référence des sténoses anastomotiques post-transplantation hépatique (16).

Notre étude montre un taux de succès endoscopique plus faible par rapport à la littérature (6)(8), ainsi 26 (57%) patients ont présenté dans notre étude une réussite de la prise en charge endoscopique. En revanche, *Akamatsu et al*, dans leur revue de la littérature, retrouvait un taux de réussite du traitement endoscopique similaire à notre étude de 57% (1). Une population significative de nos patients, 15 (32%) patients, a présenté un échec de la prise en charge endoscopique nécessitant une reprise chirurgicale. D'autres études retrouvent plutôt des taux de reprises chirurgicales d'environ 12,5% (14).

Dans la plupart des centres, après échec de la prise en charge endoscopique, une seconde ligne par traitement radiologique est tentée avant d'envisager une prise en charge chirurgicale. Dans notre étude, après échec d'un traitement endoscopique, aucun patient n'a bénéficié d'une prise en charge radiologique. Cela peut s'expliquer par un accès plus important à la chirurgie. En effet, certaines études retrouvent un taux d'échec important (50%) en cas de réalisation de drainage percutané radiologique (14), associé à une qualité de vie altérée.

Il existe très peu d'études traitant des facteurs d'échec ou de réussite de la prise en charge endoscopique. Certaines données retrouvent que les patients ayant bénéficié d'une reprise chirurgicale pour une indication non biliaire au cours du premier mois après la transplantation hépatique étaient moins susceptibles de répondre au traitement endoscopique (17). On note que les patients ayant reçu une greffe d'un donneur après arrêt cardiaque ou d'un donneur vivant avaient également un moindre taux de réponse au traitement endoscopique (17).

Dans notre étude, l'importance de la dilatation en amont de la sténose anastomotique est un facteur prédictif d'échec du traitement endoscopique. Une dilatation plus importante pourrait être un reflet d'une sténose plus serrée en lien avec un processus lésionnel plus fibrosant, inflammatoire et cicatriciel (18).

Par ailleurs, une dilatation majeure sus anastomotique pourrait laisser suggérer un délai important entre l'apparition de la sténose, son diagnostic et sa prise en charge thérapeutique. Néanmoins, aucun lien entre le délai de la prise en charge endoscopique et la date de la transplantation hépatique ou le diagnostic de la sténose n'a été démontré dans notre étude. Il est cependant difficile de définir précisément le délai entre l'apparition de la sténose et son diagnostic.

L'analyse de la population en quartile pourrait permettre d'isoler un groupe de patients à risque d'échec de prise en charge endoscopique notamment en cas de dilatation d'amont importante. Par exemple, en cas de dilatation de plus de 13,5 mm, 72% des patients ont présenté un échec de la procédure. Il n'existe à ce jour, à notre connaissance, aucune étude à propos de l'impact des dilatations en amont des sténoses de l'anastomose cholédoco-cholédocienne.

Ces résultats suggèrent que les patients présentant ce facteur de risque pourraient justifier d'une prise en charge chirurgicale précoce.

De plus, une tendance permet d'évoquer, dans notre étude, qu'il existerait un lien entre la morphologie chicane ou rectiligne de la sténose et le risque d'échec endoscopique.

Nous avons décidé de définir le taux de succès de la prise en charge endoscopique lorsque le patient a présenté un succès technique et clinique sans récurrence de la sténose. Dans la littérature, il est parfois évoqué de classer un patient en tant que réussite du traitement lorsque le diamètre de la sténose atteint le diamètre du cholédoque du donneur ou du receveur (19). Mais cette définition ne permettait pas de prendre en compte la réalité clinico-biologique du retentissement de la sténose. Cette définition plus stricte pourrait participer au fait que dans notre étude le taux de succès soit moins important.

La mise en place d'une prothèse métallique ou plastique n'a pas d'impact dans notre étude sur le taux de complication ni d'échec de la prise en charge endoscopique, ainsi que la survie des patients, ce que corroborent également les données de la littérature (8)(20)(12). Les recommandations de l'ESGE préconisent l'utilisation habituelle de prothèses métalliques pour des sténoses malignes ou des situations palliatives (16). Les prothèses métalliques sont associées à une plus longue perméabilité. Comme décrit dans l'étude de *Kaffes et al* (21), le nombre de procédures semble diminuer en cas de mise en place de prothèses métalliques et le coût en est également réduit (11)(22)(23). Les recommandations de l'ESGE suggèrent en cas de sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne après transplantation hépatique orthotopique la mise en place temporaire de prothèses plastiques multiples ou prothèses métalliques telles que décrites dans l'étude.

Notre étude retrouve un taux de complications après prise en charge endoscopique élevé (53%). Nous avons pris en compte tous les effets indésirables survenus chez les patients de notre étude. Cependant, le taux de complications sévères après geste endoscopique demeure faible, uniquement quatre (5,6%) complications sévères ont été identifiées (comprenant hémorragie grave, perforation, pancréatite aiguë grave, choc septique).

Ces faibles taux de complications sévères confirment l'intérêt de réaliser une prise en charge endoscopique en première intention devant un profil de sécurité satisfaisant et ceci avec un recul de 10 ans.

D'autres études récentes retrouvent également des taux de complications importants sans évènement grave associé (12). On peut citer l'étude de *Tang et Al* (24), qui retrouve des taux de complications après endoscopie de 33%. Dans leur étude, la migration de prothèse n'est pas considérée comme une complication, ce qui peut expliquer un taux plus faible de complications dans cette étude. En effet, une des complications la plus fréquente concerne la migration de prothèse. Notre étude montre que 10 prothèses (17,5%) ont migré. Ces migrations ont concerné 7 (soit 20%) prothèses métalliques et 3 (soit 13%) prothèses plastiques. Ces taux de migration correspondent à la littérature, retrouvant entre 3 et 30% de migration de prothèse (12)(20)(23). Il n'est pas retrouvé de différence statistiquement significative du taux de migration selon l'usage d'une prothèse métallique ou plastique.

La survie à 5 ans, sans re-transplantation hépatique n'est pas altérée par l'apparition d'une complication du traitement endoscopique. L'absence de répercussion sur la survie du patient ou du greffon est compatible avec les données de la littérature (14)(25).

Dans notre étude, les patients présentant une complication initiale post transplantation artérielle semble avoir un risque augmenté de complications liées au traitement endoscopique. Cette caractéristique est similaire avec la littérature et suggère l'hypothèse de phénomène d'ischémie/reperfusion responsable de la sténose anastomotique (18).

Notre étude présente plusieurs points forts. Tout d'abord, elle reflète sur une période de 10 ans la prise en charge des sténoses anastomotiques post-transplantation hépatique. En effet, tous les patients ayant reçu une transplantation hépatique entre janvier 2011 et janvier 2021 au CHU de Lille ont été pris en compte pour l'étude grâce à la base nationale de données CRISTAL ce qui permet de diminuer le risque d'un biais de sélection.

De plus, tous les patients ont bénéficié d'une évaluation morphologique de qualité. En effet, tous les patients de l'étude ont bénéficié d'une bili-IRM. La plupart des études réalisent le diagnostic de la sténose anastomotique par d'autres examens tels qu'une échographie doppler, une tomodensitométrie ou directement au moment de la cholangiographie rétrograde per endoscopique (14). Dans la littérature, l'évaluation par bili-IRM montre une sensibilité de 93% et est l'examen de référence

pour le diagnostic de complication biliaire post opératoire (26). Cela a permis une sélection rigoureuse des patients éligibles à un traitement endoscopique.

On peut aussi mettre en avant que la réalisation des endoscopies a été réalisée par des opérateurs experts réalisant plus de 250 CPRE par an, dans un centre à haut volume de traitements endoscopiques (16)(27).

La principale limite de notre étude est liée à son caractère rétrospectif. Néanmoins, le recours à la base nationale de données CRISTAL a permis d'obtenir un recueil exhaustif des patients éligibles à notre étude et le recours au logiciel SILLAGE a permis un recueil fiable de données clinico-biologiques.

Nous pouvons également évoquer le faible effectif de patients inclus, responsable d'un manque de puissance en raison du caractère monocentrique de l'étude. Ce manque de puissance laisse entendre le fait que certains facteurs prédictifs d'échec ou de réussite du traitement endoscopique n'aient pu être identifiés. Cependant, la prise en charge exclusive dans notre centre expert en transplantation hépatique permet d'obtenir une homogénéité des pratiques quant aux modalités thérapeutiques de cette affection. De plus, il est à noter que la plupart des études similaires proposent un effectif semblable car bien qu'étant la complication biliaire post transplantation hépatique la plus fréquente, la sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne demeure un événement rare (21)(24).

Enfin, nous avons délibérément choisi de ne pas procéder à l'inclusion de patients avant 2011 en raison de la relative nouveauté des techniques endoscopiques dans cette indication.

Enfin, il pourrait être intéressant de poursuivre l'étude en observant et en comparant le groupe de patients présentant une sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne asymptomatique non pris en charge d'un point de vue endoscopique. Cet examen pourrait permettre d'identifier des facteurs de bon pronostic des sténoses de l'anastomose cholédoco-cholédocienne.

CONCLUSION

La prise en charge endoscopique est une technique fiable et sûre pour le traitement des sténoses de l'anastomose cholédoco-cholédocienne. Le choix d'un type de prothèse ne semble pas avoir d'impact sur l'efficacité du traitement, les complications associées ainsi que la survie des patients. Une attention particulière doit être portée à certains facteurs notamment morphologiques qui pourraient justifier d'une prise en charge chirurgicale première.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. [cité 6 août 2023]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1432-2277.2010.01202.x>
2. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Buckel EG, Steers JL, et al. Diagnostic features and clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology*. 1993;17(4):605-9.
3. Alazmi WM, Fogel EL, Watkins JL, McHenry L, Tector JA, Fridell J, et al. Recurrence rate of anastomotic biliary strictures in patients who have had previous successful endoscopic therapy for anastomotic narrowing after orthotopic liver transplantation. *Endoscopy*. juin 2006;38(6):571-4.
4. Georges P, Clerc C, Turco C, Di Martino V, Paquette B, Minello A, et al. Post-Transplantation Cytomegalovirus Infection Interplays With the Development of Anastomotic Biliary Strictures After Liver Transplantation. *Transpl Int*. 2 juin 2022;35:10292.
5. Sanchez-Urdazpal L, Batts KP, Gores GJ, Moore SB, Sterioff S, Wiesner RH, et al. Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier. *Ann Surg*. août 1993;218(2):152-8.
6. Dai SC, Goldberg D, Agarwal A, Ma GK, Yam C, Ahmad NA, et al. Endoscopic Therapy is Effective for Recurrent Anastomotic Biliary Strictures after Orthotopic Liver Transplantation. *Ann Hepatol*. 1 nov 2017;16(6):924-31.
7. Schwartz DA, Petersen BT, Poterucha JJ, Gostout CJ. Endoscopic therapy of anastomotic bile duct strictures occurring after liver transplantation. *Gastrointest Endosc*. 1 févr 2000;51(2):169-74.
8. Coté GA, Slivka A, Tarnasky P, Mullady DK, Elmunzer BJ, Elta G, et al. Effect of Covered Metallic Stents Compared With Plastic Stents on Benign Biliary Stricture Resolution: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 22 mars 2016;315(12):1250.
9. Bordaçahar B, Perdigao F, Leblanc S, Barret M, Duchmann JC, Guillaumot MA, et al. Clinical efficacy of anti-migration features in fully covered metallic stents for anastomotic biliary strictures after liver transplantation: comparison of conventional and anti-migration stents. *Gastrointest Endosc*. oct 2018;88(4):655-64.
10. Zeair S, Butkiewicz F, Butkiewicz J, Stasiuk R. Application of Fully Covered Self-Expandable Metallic Stents with and without Antimigration Waist Versus Repeated Plastic Biliary Stent Placement in Management of Anastomotic Biliary Strictures After Orthotopic Liver Transplantation. *Ann Transplant*. 1 déc 2017;22:719-24.
11. Tal AO, Finkelmeier F, Filmann N, Kylänpää L, Udd M, Parzanese I, et al.

Multiple plastic stents versus covered metal stent for treatment of anastomotic biliary strictures after liver transplantation: a prospective, randomized, multicenter trial. *Gastrointest Endosc.* déc 2017;86(6):1038-45.

12. Martins FP, De Paulo GA, Contini MLC, Ferrari AP. Metal versus plastic stents for anastomotic biliary strictures after liver transplantation: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* janv 2018;87(1):131.e1-131.e13.

13. Ryu CH, Lee SK. Biliary Strictures after Liver Transplantation. *Gut Liver.* juin 2011;5(2):133-42.

14. Jarlot-Gas C, Muscari F, Mokrane FZ, Del Bello A, Culetto A, Buscail E, et al. Management of anastomotic biliary stricture after liver transplantation and impact on survival. *HPB.* août 2021;23(8):1259-68.

15. Recommandations formalisées d'experts sur le prélèvement et la greffe à partir de donneur vivant. Paris: Medi-Text; 2009.

16. Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou I, Blero D, Mangiavillano B, Schmidt A, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – Updated October 2017. *Endoscopy.* sept 2018;50(09):910-30.

17. Buxbaum JL, Biggins SW, Bagatelos KC, Ostroff JW. Predictors of endoscopic treatment outcomes in the management of biliary problems after liver transplantation at a high-volume academic center. *Gastrointest Endosc.* janv 2011;73(1):37-44.

18. Fasullo M, Patel M, Khanna L, Shah T. Post-transplant biliary complications: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *BMJ Open Gastroenterol.* 11 mai 2022;9(1):e000778.

19. Morelli G, Fazel A, Judah J, Pan JJ, Forsmark C, Draganov P. Rapid-sequence endoscopic management of posttransplant anastomotic biliary strictures. *Gastrointest Endosc.* mai 2008;67(6):879-85.

20. Tringali A. Multiple plastic versus fully covered metal stents for managing post-liver transplantation anastomotic biliary strictures: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2019 [cité 19 août 2023]; Disponible sur: <http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2019/ev-04-2019-04-AG4497-0376.pdf>

21. Kaffes A, Griffin S, Vaughan R, James M, Chua T, Tee H, et al. A randomized trial of a fully covered self-expandable metallic stent versus plastic stents in anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Ther Adv Gastroenterol.* mars 2014;7(2):64-71.

22. Costamagna G, Tringali A, Perri V, Familiari P, Boškoski I, Barbaro F, et al. Endotherapy of postcholecystectomy biliary strictures with multiple plastic stents: long-term results in a large cohort of patients. *Gastrointest Endosc.* 1 janv 2020;91(1):81-9.

23. Cost analysis of a long-term randomized controlled study in biliary duct-to-duct anastomotic stricture after liver transplantation. [cité 18 août 2023]; Disponible sur:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tri.13867>

24. Tang F, Song J, Cai T, Lei Z, Huang F, Hu Y, et al. Feasibility and Safety of ERCP in the Treatment of Biliary Strictures after Liver Transplantation: With a Report of 37 Cases. *Gastroenterol Res Pract.* 23 août 2022;2022:4498443.

25. Management of anastomotic biliary stricture after liver transplantation and impact on survival.

26. Boraschi P, Braccini G, Gigoni R, Sartoni G, Neri E, Filipponi F, et al. Detection of biliary complications after orthotopic liver transplantation with MR cholangiography. *Magn Reson Imaging.* oct 2001;19(8):1097-105.

27. Campos ST de, Papaefthymiou A, Florou T, Facciorusso A, Arvanitakis M, Devière J, et al. Impact of center and endoscopist ERCP volume on ERCP outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 1 sept 2023;98(3):306-315.e14.

AUTEUR : Nom : WALRAEVE

Prénom : Grégoire

Date de soutenance : 22 septembre 2023

Titre de la thèse : Modalité et évaluation des facteurs d'échec et de réussite des traitements endoscopiques des sténoses de l'anastomose cholédoco-cholédocienne après transplantation hépatique orthotopique : étude monocentrique au CHRU de Lille entre 2011 et 2021

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : *Médecine*

DES + FST/option : *DES hépato-gastro-entérologie*

Mots-clés : endoscopie – sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne – transplantation hépatique

Introduction : La transplantation hépatique est le traitement de référence des insuffisances hépatiques terminales et du carcinome hépatocellulaire. La sténose anastomotique cholédoco-cholédocienne post-transplantation hépatique est la complication biliaire la plus fréquente. La prise en charge de cette complication s'est modifiée au cours des quinze dernières années grâce au développement de l'endoscopie interventionnelle. L'objectif de cette étude est de relever les modalités de prise en charge endoscopique des sténoses biliaires anastomotiques post transplantation hépatique orthotopique et d'ainsi d'identifier les facteurs prédictifs de succès ou d'échec.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique de janvier 2011 à janvier 2021 dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Lille chez tous les patients présentant une sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne symptomatique sur le plan clinique ou biologique et ayant eu recours à une prise en charge endoscopique.

Résultats : Quarante-six patients ont été inclus. Une réussite de la procédure endoscopique était observée chez 26 (57%) patients. La dilatation d'amont constitue un facteur prédictif d'échec du traitement endoscopique. Une dilatation médiane chez les patients en échec de prise en charge était de 13 mm contre 10 mm dans le groupe réussite du traitement ($p = 0,012$). Aucun lien entre le délai de la prise en charge endoscopique et la date de la transplantation hépatique ou le diagnostic de la sténose n'a été démontré. La mise en place d'une prothèse métallique ou plastique n'a pas d'impact sur le taux de complication ni d'échec de la prise en charge endoscopique, ainsi que la survie des patients. Le taux de complications sévères de la prise en charge endoscopique est de 5,6%. Il n'est pas retrouvé de différence statistiquement significative du taux de migration selon l'usage d'une prothèse métallique ou plastique. La survie à 5 ans, sans re-transplantation hépatique n'est pas altérée par l'apparition d'une complication du traitement endoscopique, d'un échec du traitement endoscopique ou du type de prothèse posée.

Conclusion : La prise en charge endoscopique est une technique fiable et sûre pour le traitement des sténoses de l'anastomose cholédoco-cholédocienne. Le choix d'un type de prothèse ne semble pas avoir d'impact sur l'efficacité du traitement, les complications associées ainsi que la survie des patients. Une attention particulière doit être portée à certains facteurs notamment morphologiques qui pourraient justifier d'une prise en charge chirurgicale première.

Composition du Jury :

Président : Professeur Sébastien DHARANCY

Assesseurs : Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI et Docteur Guillaume LASSAILLY

Directeur de thèse : Docteur Romain GERARD