

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Complications biliaires des greffons hépatiques prélevés chez des donneurs de la catégorie III de Maastricht : analyse rétrospective des 51 premières transplantations réalisées à Lille.

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2023 à 16 heures
au Pôle Formation
par **Camille LEROY**

JURY

Président :

Madame le Professeur Stéphanie TRUANT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Monsieur le Docteur Mehdi EL AMRANI

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Avertissement

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

Abréviations

ASAT	aspartate aminotransférase
ALAT	alanine aminotransférase
CRN	circulation régionale normothermique
CPRE	cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique
DRI	<i>donor risk index</i>
EAD	<i>early allograft dysfunction</i> (dysfonctionnement précoce)
FV	facteur V de la coagulation
GGT	gamma-glutamyltranspeptidase
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IRM	Imagerie par resonance magnétique
MELD	<i>Model for End stage Liver Disease</i>
NASH	stéato-hépatite non alcoolique
PAL	phosphatase alcaline
PNF	<i>primary nonfunction</i> (non fonction primaire)

Sommaire

Avertissement.....	2
Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
Abréviations.....	3
Sommaire	4
Introduction.....	6
1 Historique	6
2 Pénurie d'organes	7
3 Donneurs de la catégorie III de Maastricht	9
4 Complications biliaires.....	11
5 Le programme Maastricht III en France.....	12
6 Objectif du travail.....	13
Matériel et méthodes	14
1 Recueil des données.....	14
1.1 Population	14
1.2 Définitions.....	14
1.3 Variables recueillies.....	15
2 Analyse statistique.....	17
Résultats.....	18
1 Caractéristiques des patients	18
2 Complications biliaires.....	20
2.1 Sténose anastomotique	20
2.2 Fistule biliaire.....	22
2.3 Sténose non anastomotique	22
3 Survie	23
3.1 Survie globale.....	23
3.2 Survie du greffon	24
4 Complications artérielles	24
5 Facteurs de risque.....	26
Discussion	29
1 Principaux résultats	29
2 Points forts et limites	30
3 Perspectives.....	31

Conclusion.....	32
Liste des tables.....	33
Liste des figures	34
Références	35
Annexe 1 : principes du <i>UK DCD risk score</i> (44).....	40
Annexe 2 : tableau complet des résultats	41
Annexe 3 : résumé des critères permettant la transplantation hépatique dans la cadre du protocole M3 (22)	42

Introduction

1 Historique

La première transplantation hépatique chez l'Homme fut réalisée le 1^{er} mars 1963 à Denver par le Professeur Thomas Earl Starzl et son équipe. Mais devant les obstacles techniques (difficulté chirurgicale, prise en charge des complications post-opératoires tant sur le plan de l'anesthésie et de la réanimation que sur le plan chirurgical) et immunologiques (rejet), la transplantation hépatique fut longtemps considérée comme une intervention expérimentale, « de la dernière chance » (1). En 1967, Thomas Starzl réalisa avec succès une transplantation hépatique chez une enfant de 19 mois atteinte d'un carcinome hépatocellulaire, qui décèdera plus d'un an après l'intervention d'une récurrence métastatique (2). Découverte en 1972, grâce aux travaux du Docteur Hartman Stähelin et du Docteur Jean-François Borel (3), la cyclosporine a ensuite représenté un véritable tournant pour la transplantation hépatique au début des années 1980 (4), parallèlement aux progrès des techniques opératoires. Ce qui a abouti en 1982 à la conférence de consensus établissant la transplantation hépatique comme un service et non plus comme une intervention expérimentale (5). Peu à peu, la pratique de la transplantation hépatique s'est développée avec la constitution d'équipes multidisciplinaires, une meilleure formation des équipes, l'amélioration des solutions de conservation et l'optimisation de la prise en charge péri-opératoire grâce aux progrès de l'anesthésie (6). Les indications de transplantation hépatique se sont élargies et sont à présent représentées principalement par le carcinome hépatocellulaire et la cirrhose d'origine éthylique. Les contre-indications sont également devenues moins nombreuses. Cela a conduit dans les années 2000 une pénurie d'organes malgré l'augmentation du nombre de transplantations hépatiques,

due à l'augmentation plus rapide du nombre de patients inscrits sur liste d'attente de transplantation et à la diminution relative du nombre de donneurs potentiels (figure 1).

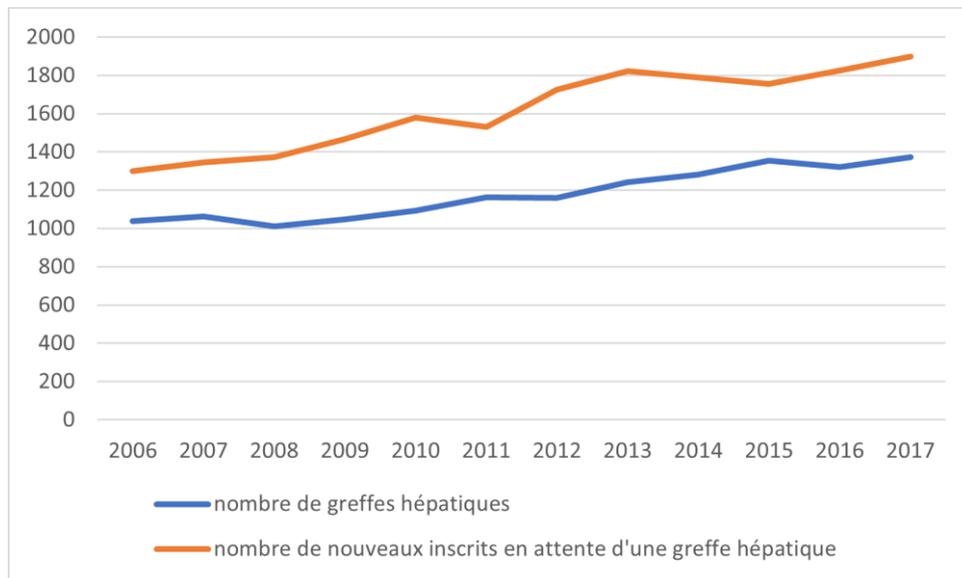


Figure 1 : évolution du nombre de patients inscrits sur liste d'attente et du nombre de transplantations hépatiques par an (7,8).

2 Pénurie d'organes

La grande majorité des transplantations d'organes en France est issue de donneurs en mort encéphalique. Mais le nombre de greffons disponibles est plus faible que le nombre de patients nécessitant une transplantation hépatique (tableau 1) : en 2017, le nombre total de candidats était de 2,4 pour un greffon utilisable dans l'année (7,8).

Tableau 1 : évolution des principaux indicateurs de pénurie en greffe hépatique de 2006 à 2017 (d'après 7,8)

Tableau F2. Evolution des principaux indicateurs de pénurie en greffe hépatique

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Nouveaux inscrits pour un greffon	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,3
Receveur en attente au 1er janvier pour un greffon	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,8
Total candidats pour un greffon	1,7	1,8	1,9	2,0	2,2	2,1

Tableau F2. Evolution des principaux indicateurs de pénurie en greffe hépatique

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nouveaux inscrits pour un greffon	1,5	1,5	1,4	1,3	1,4	1,4
Receveur en attente au 1er janvier pour un greffon	0,8	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0
Receveur en attente au 1er janvier pour un greffon hors malade en CIT	0,6	0,7	0,7	0,5	0,5	0,5
Total candidats pour un greffon	2,3	2,4	2,4	2,3	2,3	2,4

CIT : Contre-indication temporaire
Données extraites de la base CRISTAL le 05/03/2018

Cette disparité s'explique par plusieurs facteurs. D'une part, les progrès réalisés ont permis d'augmenter de manière considérable la survie des patients avec par exemple une survie à 5 ans de 70% chez les patients transplantés pour carcinome hépatocellulaire (9,10) et jusqu'à 80% pour les patients transplantés pour cirrhose éthylique (11,12). Ceci a permis d'élargir les indications de transplantation hépatique. D'autre part, le pool d'organes reste limité par notamment la diminution du nombre d'accidents de la route, les maladies infectieuses, les critères de compatibilité, et le consentement des familles qui demeure un obstacle malgré le consentement présumé selon l'absence d'inscription au registre national des refus. En effet, le baromètre 2023 sur la connaissance et la perception du don d'organe en France publié par l'Agence de Biomédecine en février 2023 fait état de 80% des Français qui seraient favorables au don d'organe après leur mort mais seulement 28% citent spontanément la loi sur le consentement présumé et seulement 47% ont parlé de leur souhait à leurs proches (13). Les coordinations hospitalières rapportent donc dans près d'un cas sur deux une incapacité des proches à se prononcer sur le souhait du défunt avec comme conséquence, dans ce contexte d'incertitude amenant à une position de prudence par les proches, une opposition fréquente.

3 Donneurs de la catégorie III de Maastricht

Plusieurs mesures ont été mises en place et sont encore en cours de développement pour pallier à ce manque de greffons : utilisation de greffons issus de donneurs à critères élargis, de donneurs vivants, de donneurs décédés après arrêt circulatoire, de partage hépatique, de procédure dite « domino » ; information et éducation de la population ; optimisation de la procédure ; amélioration des techniques de conservation et de perfusion des organes (14,15). Parmi elles, les greffons de donneurs à critères élargis ont été définis comme étant davantage à risque de dysfonction précoce du greffon, de non fonction primaire du greffon et de complications biliaires d'origine ischémique (16). Il n'existe pas à ce jour de consensus pour les critères définissant ces donneurs. Les paramètres retenus sont les suivants, mais les valeurs seuils peuvent sensiblement varier ; par exemple : âge supérieur à 65 ans, durée de séjour en réanimation de plus de 7 jours, indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m², stéatose macroscopique supérieure à 40%, arrêt circulatoire, natrémie supérieure à 165 mmol/L, ALAT supérieures à trois fois la norme, ASAT supérieures à trois fois la norme, bilirubinémie supérieure à 3 mg/dL (30 mg/L, 51 µmol/L) selon la définition d'Eurotransplant (17–19). En France, la grande majorité des greffons provient de donneurs décédés par mort encéphalique. La classification de Maastricht (figure 2) est une classification internationale décrivant les différentes situations des patients donneurs d'organes en arrêt circulatoire. Les donneurs de la catégorie III de Maastricht sont des patients pour lesquels une décision de limitation ou d'arrêt programmé des thérapeutiques est prise en raison du pronostic des pathologies ayant amené la prise en charge en réanimation (20–22).

<p>Catégorie I : arrêt cardiaque sans témoin et sans tentative de réanimation (incontrôlé)</p> <ul style="list-style-type: none"> - IA : intra-hospitalier - IB : extra-hospitalier
<p>Catégorie II : arrêt cardiaque avec témoin et réanimation inefficace (incontrôlé)</p> <ul style="list-style-type: none"> - IA : intra-hospitalier - IB : extra-hospitalier
<p>Catégorie III: arrêt cardiaque attendu après arrêt des soins (contrôlé)</p>
<p>Catégorie IV : arrêt cardiaque chez un patient en état de mort cérébrale (contrôlé et incontrôlé)</p>

Figure 2 : classification internationale de Maastricht révisée

Dans la littérature, les transplantations hépatiques à partir de donneurs de la catégorie III de Maastricht montrent des résultats hétérogènes : certaines études montrent des résultats identiques entre les transplantations hépatiques à partir de donneurs de la catégorie III de Maastricht avec circulation régionale normothermique (CRN) et celles à partir de donneurs en mort encéphalique en termes de survie globale, de survie du greffon et notamment en termes de complications biliaires et de dysfonction précoce du greffon (23–25). A l’opposé, plusieurs études sont en faveur d’un surrisque de complications notamment biliaires chez les patients transplantés d’un greffon provenant d’un donneur en arrêt circulatoire (26–28). Malgré tout, selon le dernier rapport de l’Agence de Biomédecine du 7 février 2023 sur l’activité de prélèvement et de greffe d’organes et de tissus en 2022 en France, l’activité de prélèvement Maastricht III est en légère hausse avec 235 patients prélevés contre 217 patients en 2021 (13).

4 Complications biliaires

Les complications biliaires sont les complications les plus fréquentes après transplantation hépatique avec une incidence pouvant varier de 15% à 30% dans la littérature (29,30). Elles regroupent : les sténoses (anastomotiques ou non), les biliomes, les fistules biliaires, les dysfonctions du sphincter d'Oddi et la lithiase biliaire (31,32). Les sténoses représentent 40% d'entre elles. Elles sont habituellement classées en deux groupes : les sténoses anastomotiques et les sténoses non anastomotiques, les sténoses anastomotiques étant largement majoritaires tous types de transplantation hépatique confondus. Les sténoses non anastomotiques semblent être plus fréquentes chez les patients transplantés à partir d'un donneur issu de la catégorie III de Maastricht (33,34). Il n'existe pas de définition exacte pour les sténoses non anastomotiques. Dans la littérature, dans le contexte de transplantation hépatique, les termes de cholangiopathie ischémique, de sténose non anastomotique et de lésions biliaires de type ischémique (*ischemic-type biliary lesions*) se réfèrent à la même entité radiologique qui correspond à la sémiologie en imagerie des conséquences biliaires d'une thrombose de l'artère hépatique (35). La vascularisation des voies biliaires étant assurée par le plexus péri-biliaire dépendant lui-même des artères hépatiques, le risque d'insuffisance de flux sanguin après transplantation hépatique est augmenté par l'interruption au cours de la procédure d'une potentielle vascularisation collatérale. Les causes de cholangiopathie ischémique sont nombreuses. Dans le cas de la transplantation hépatique, on retrouve la thrombose de l'artère hépatique (31), les altérations microscopiques vasculaires et biliaires d'origine immunologique dues à l'infection au cytomégalovirus (36), au rejet, aux incompatibilités ABO et les lésions d'ischémie reperfusion dont les principaux facteurs de risque sont la durée d'ischémie froide (37) et le prélèvement d'organe sur donneur

décédé (38). Par sa gravité, impliquant des taux élevés de mortalité (30%) et de retransplantation (de 30% à 50%), malgré sa survenue rare, la cholangiopathie ischémique reste une complication redoutée de toutes les équipes de transplantation hépatique (39,40).

5 Le programme Maastricht III en France

La transplantation hépatique s'est donc imposée comme le seul traitement curatif pour les maladies chroniques du foie à des stades avancés comme la cirrhose et comme traitement de choix pour les carcinomes hépatocellulaires notamment. Devant une disparité d'effectif entre les patients en attente de greffe et le pool d'organes disponibles, le prélèvement sur donneur de la catégorie III de Maastricht s'est étendu depuis 2015 en France. Mais l'usage de ces greffons reste controversé dans la littérature en raison de résultats souvent inférieurs à ceux des transplantations hépatiques à partir de donneurs en mort encéphalique. Néanmoins, une étude anglaise regroupant 5825 patients a montré un bénéfice de survie individuelle pour les patients transplantés à partir d'un donneur décédé par rapport aux patients inscrits sur liste d'attente dont la transplantation est différée dans l'attente d'un greffon de donneur en mort encéphalique (41). Plus récemment, plusieurs études montrent des résultats comparables (23,25).

Au Centre Hospitalier Universitaire de Lille, l'activité de transplantation hépatique est en augmentation depuis plusieurs années. L'un des facteurs expliquant cette augmentation est l'ouverture, en 2018, du programme Maastricht III.

6 Objectif du travail

Après plus de cinq ans d'expérience, l'objectif de ce travail était donc de décrire l'incidence et la prise en charge des complications biliaires chez les patients bénéficiant d'une transplantation hépatique à partir d'un donneur de la catégorie III de Maastricht au Centre Hospitalier Universitaire de Lille, et d'en identifier les potentiels facteurs de risque.

Matériel et méthodes

1 Recueil des données

1.1 Population

L'étude a été menée en monocentrique au Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Tous les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique orthotopique de foie entier à partir d'un donneur dont le décès est survenu après un arrêt circulatoire lui-même consécutif à une décision puis mis en œuvre d'un arrêt des thérapeutiques (catégorie III de la classification de Maastricht) entre le 1^{er} mai 2018 et le 30 juin 2022 ont été inclus. Cette période correspond au début du programme de transplantation hépatique à partir de donneurs de la catégorie III de Maastricht au Centre Hospitalier Universitaire de Lille à la dernière transplantation hépatique effectuée dans ce contexte permettant d'obtenir des données de survie à un an. Les patients étaient inscrits dans une base de données locale régulièrement mise à jour. Les données étudiées étaient recueillies dans le logiciel de dossier patient SILLAGE et dans le logiciel d'anesthésiologie DIANE du Centre Hospitalier Universitaire de Lille ainsi que dans la base de données CRISTAL de l'Agence de Biomédecine.

1.2 Définitions

Les complications biliaires comprenaient les fistules biliaires et les sténoses, anastomotiques et non anastomotiques. Le critère de jugement principal de l'étude était la survenue d'une complication biliaire. Le diagnostic de fistule était établi soit en imagerie (systématique à J7 post-opératoire) soit cliniquement en cas d'extériorisation de bile par les modules de drainage. Le diagnostic de sténose anastomotique reposait soit sur l'association de perturbations du bilan biologique hépatique et de signes de sténose en imagerie (rétrécissement de calibre focal de la voie biliaire, dilatation des

voies biliaires en amont), soit sur la présence des critères de sténose en imagerie sur au moins 2 examens morphologiques en cas d'absence de signe clinico-biologique.

Les complications artérielles comprenaient les sténoses, les thromboses et les faux anévrysmes. Les complications artérielles étaient définies par l'apparition sur tout examen morphologique (échographie en mode Doppler, tomodensitométrie ou imagerie par résonnance magnétique) de l'une des trois complications citées précédemment indépendamment de la symptomatologie clinique ou biologique.

Pour chaque complication biliaire ou artérielle, le type de prise en charge était recueilli en considérant celui ayant le grade le plus élevé selon la classification des complications chirurgicales de Clavien Dindo (42). De même, si un patient présentait plusieurs complications biliaires ou artérielles, seule la complication la plus grave était retenue.

1.3 Variables recueillies

Les paramètres recueillis regroupaient :

- Les caractéristiques de la population : genre, âge, indice de masse corporelle et groupe sanguin du donneur et du receveur ;
 - o Pour le donneur : antécédents d'hypertension artérielle, de diabète, de tabagisme, de coronaropathie, durée du séjour en réanimation, groupe sanguin, cause du décès (traumatisme, anoxie, accident vasculaire cérébral ou autre), le *Donor Risk Index* (DRI : âge du donneur, cause de son décès, origine ethnique, donneur à cœur arrêté, foie entier ou partiel, taille du donneur, provenance du greffon, durée d'ischémie froide) (43) ;

- Pour le receveur : antécédent de chirurgie sus-mésocolique, indication de transplantation hépatique, score de MELD préopératoire, groupe sanguin ;
- Le *UK DCD Risk score*, permettant d'estimer en fonction d'une combinaison de sept critères relatifs au donneur et au receveur les transplantations à haut risque voire défavorables en termes de survie du greffon et notamment avec des risques plus élevés de dysfonction primaire et de cholangite ischémique (voir annexe 1): âge du donneur, indice de masse corporelle du donneur, durée d'ischémie froide, âge du receveur, MELD du receveur, première ou retransplantation, durée d'ischémie chaude (44) ;
- Sur le plan biologique sanguin : INR, FV, ASAT, ALAT, GGT, PAL et bilirubinémie quotidiens du premier au 7^{ème} jour post transplantation hépatique et à la 6^{ème} heure post transplantation hépatique pour l'INR, l'ASAT et l'ALAT, et au cours de la CRN pour ASAT et ALAT ;
- La survenue d'une non-fonction primaire (PNF, *Primary Non Function*) du greffon, définie comme étant l'absence totale de reprise de fonction du greffon, conduisant au décès du patient ou à sa retransplantation dans les 8 jours (45) ;
- La survenue d'une dysfonction précoce du greffon (EAD, *Early Allograft Dysfunction*), définie par la survenue dans les 7 premiers jours après transplantation hépatique des perturbations du bilan biologique sanguin suivantes, en dehors du contexte de complication vasculaire, de rejet ou d'infection (45) :
 - ASAT > 2000 UI/L,
 - ALAT > 2000 UI/L,
 - Bilirubine totale \geq 10 mg/dL soit \geq à J7 post transplantation hépatique,
 - INR \geq 1.6 à J7 post transplantation hépatique (46) ;

- Les délais d'ischémie (voir annexe 3) :
 - La durée d'ischémie froide : période de conservation des organes en hypothermie ;
 - La durée d'ischémie chaude fonctionnelle : phase pendant laquelle les organes sont hypoperfusés puis ne sont plus perfusés ; lorsque la pression artérielle moyenne devient inférieure ou égale à 45 mmHg jusqu'au moment du démarrage de la CRN ;
 - La durée d'ischémie des voies biliaires : temps entre le déclantage portal et le déclantage artériel ;
- La durée de la phase agonique et la durée d'arrêt circulatoire pour le foie ;
- La durée de la CRN et le débit de la CRN ;
- Le degré de stéatose microscopique sur la biopsie systématique pré-implantatoire du greffon.

Les variables analysées à la recherche de facteurs de risque de complication biliaires ont été sélectionnées en fonction des potentiels facteurs de risque retrouvés dans la littérature, auxquels ont été ajoutés la durée d'ischémie des voies biliaires et le débit de la CRN.

2 Analyse statistique

Il a été réalisé pour l'analyse des facteurs de risque de complication biliaire un test T de Student pour les variables quantitatives ayant une distribution normale et un test U Rank de Mann-Whitney pour les variables quantitatives de distribution non normale. Pour les variables qualitatives, il a été réalisé un test exact de Fisher.

Résultats

1 Caractéristiques des patients

Il a été réalisé 51 transplantations hépatiques à partir d'un donneur de la catégorie III de Maastricht au cours de la période d'étude. Tous les patients étaient âgés de plus de 18 ans et ont bénéficié d'une première transplantation hépatique de foie entier orthotopique. La solution de conservation des greffons était identique pour tous les greffons (IGL-1). Toutes les transplantations hépatiques utilisaient la circulation régionale normothermique. La population de l'étude (tableau 2) était représentée par 14 femmes et 37 hommes, soit une majorité d'hommes (72%). L'âge moyen des patients était de 56 ans, avec un MELD moyen de 12. Les deux indications majoritaires de transplantation hépatique étaient le carcinome hépatocellulaire pour 35 patients (69%) et la cirrhose d'origine alcoolique pour 9 patients (18%). La durée moyenne de séjour en soins intensifs des patients transplantés était de 10 jours et la durée totale de séjour de 15 jours. Toutes les transplantations ont été réalisées en ABO identique à l'exception d'une transplantation qui a été réalisée en ABO compatible. Aucun patient n'a présenté de PNF et 14% des patients ont présenté une EAD.

Tableau 2 : caractéristiques des patients : effectif (pourcentage), moyenne \pm déviation standard

<u>Variables</u>	<u>Receveur</u>	<u>Donneur</u>
Genre		
Féminin	14 (27,5%)	10 (19,6%)
Masculin	37 (72,5%)	41 (80,4%)
Age (ans)	56,3 \pm 8,2	50,0 \pm 13,3
Indice de masse corporelle (kg/m²)	27,7 \pm 4,1	26,8 \pm 4,9
Groupe sanguin		
A	29 (56,9%)	28 (54,9%)
B	4 (7,8%)	4 (7,8%)
O	18 (35,3%)	19 (37,3%)
Durée de séjour en soins intensifs (jours)	10,5 \pm 4,2	9,0 \pm 10,4
Durée de séjour hospitalier (jours)	15,2 \pm 7,9	
Indication principale		
Alcool	9 (17,6%)	
Carcinome hépatocellulaire	35 (68,6%)	
Cholangite sclérosante primitive	3 (5,9%)	
Autre	4 (7,8%)	
MELD	12,5 \pm 5,3	
<i>Donor Risk Index</i>		2,1 \pm 0,4
Cause du décès		
Traumatisme		10 (19,6%)
Anoxie		20 (39,2%)
Accident vasculaire cérébral		11 (21,6%)
Autres		8 (15,7%)
Stéatose microscopique avant transplantation (%)		5,8 \pm 5,7
<i>UK DCD Risk score</i>		5,9 \pm 3,2
<i>Futile</i>	6 (11,8%)	
<i>High risk</i>	22 (43,1%)	
<i>Low risk</i>	23 (45,1%)	
<i>EAD</i>	7 (13,7%)	
<i>PNF</i>	0 (0%)	

2 Complications biliaires

Huit patients ont présenté une complication biliaire (16%), avec une majorité de sténoses anastomotiques (tableau 3) : 4 patients avaient une sténose anastomotique isolée (9.8% de la population totale) ; un présentait une sténose mixte, anastomotique et non anastomotique avec des signes de cholangite segmentaire (2%) et trois patients avaient une fistule biliaire (6%). Il existait donc une complication biliaire chez 16% des patients. Une reprise chirurgicale a été nécessaire pour 50% des patients ayant présenté une complication biliaire.

2.1 Sténose anastomotique

Les sténoses anastomotiques étaient bien tolérées voire asymptomatiques pour la plupart des patients permettant un traitement conservateur associant surveillance et acide ursodésoxycholique (60%). Deux d'entre eux ont nécessité une prise en charge chirurgicale. Le premier a présenté de manière précoce (J24 post transplantation hépatique) une sténose de l'anastomose biliodigestive (figure 4) qui a nécessité une réfection de cette anastomose. Il avait été réalisé chez ce patient une anastomose biliodigestive lors de la transplantation hépatique en raison de remaniements du cholédoque natif le rendant inutilisable. Le second patient s'est vu découvrir une sténose anastomotique tardive révélée par une angiocholite (figure 5). Il a d'abord été traité par mise en place d'une prothèse biliaire par CPRE puis devant plusieurs récurrences d'angiocholite et plusieurs échecs de retrait ou changement de prothèse avec un épisode de pancréatite aiguë grave post CPRE, il a été réalisé une conversion de l'anastomose cholédococholédocienne en anastomose biliodigestive avec extraction per-opératoire de la prothèse.

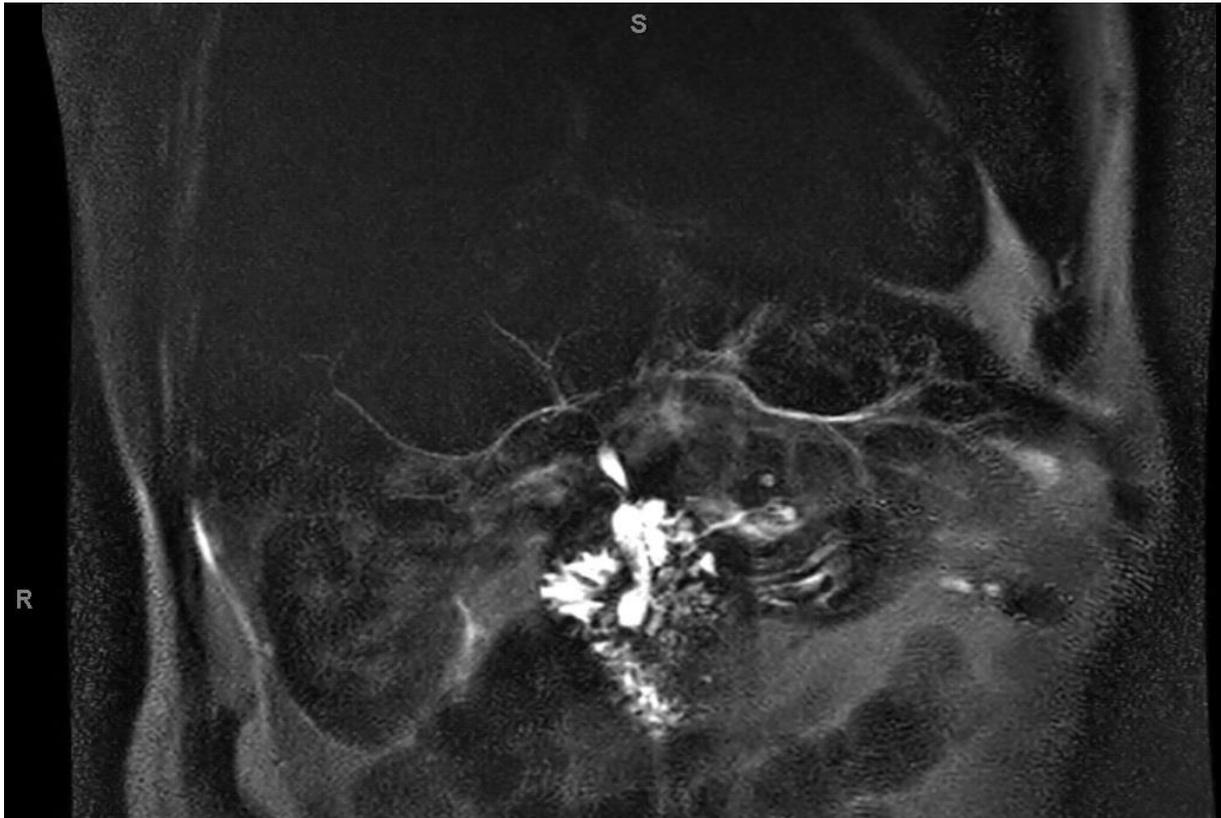


Figure 3 : sténose de l'anastomose biliodigestive en cholangio-IRM



Figure 4 : sténose anastomotique cholédoco-cholédocienne

Pour le troisième patient, devant une cholestase anictérique chronique, une cholangio-IRM a été réalisée à J14 retrouvant un aspect de sténose anastomotique. L'évolution a été favorable après introduction d'acide ursodésoxycholique. Le quatrième patient s'est vu découvrir une discrète dilatation des voies biliaires intra-hépatiques et de la voie biliaire principale en amont de l'anastomose sur la tomодensitométrie systématique de J6. Il a été réalisé une cholangio-IRM complémentaire retrouvant une sténose courte et serrée de l'anastomose cholédococholédocienne avec petite disparité de calibre de part et d'autre du cholédoque (8 mm de diamètre en sus, 4 mm en sous). Il existait également un aspect un peu trop bien visible des voies biliaires intra-hépatiques proximales. Il a été réalisé un traitement conservateur par introduction d'acide ursodésoxycholique.

2.2 Fistule biliaire

Le diagnostic de fistule chez les trois patients ayant présenté une fistule biliaire a été fait précocement en post-opératoire en raison d'une extériorisation de bile par les modules de drainage. Il a été réalisé une prise en charge chirurgicale pour réfection de l'anastomose cholédococholédocienne pour 2 patients. Le troisième patient a d'abord été traité par traitement conservateur puis devant une majoration des débits de bile des drains intra-abdominaux, il a été réalisé une CPRE avec mise en place d'une prothèse biliaire permettant une évolution favorable permettant l'ablation de la prothèse sans incident à 3 mois.

2.3 Sténose non anastomotique

Un seul patient a présenté une sténose non anastomotique, diagnostiquée sur une cholangio-IRM réalisée pour cholestase et cytolyse hépatiques croissantes. La cholangio-IRM mettait en évidence un rétrécissement de la voie biliaire principale en

amont de l'abouchement du drain de Kehr avec une irrégularité de calibre de la convergence biliaire et une majoration de la dilatation des voies biliaires intra-hépatiques en amont associés à des lésions de cholangite segmentaire. Il n'existait pas d'anomalie artérielle. Dans l'hypothèse d'une atteinte immunologique intra-hépatique et devant la bonne tolérance clinicobiologique, il n'a pas été réalisé de traitement chirurgical ni endoscopique : ce patient a été traité par acide ursodésoxycholique.

Tableau 3 : prise en charge des complications biliaires

complication biliaire	traitement conservateur	CPRE	chirurgie	retransplantation
sténose anastomotique (n = 4)	2	0	2	0
sténose non anastomotique (n = 1)	1	0	0	0
fistule (n = 3)	0	1	2	0

3 Survie

3.1 Survie globale

Deux patients sont décédés (4%) dont un dans la première année post transplantation, soit une survie à un an de 98%. Ce patient a présenté un pseudo-anévrisme de l'artère hépatique traité par embolisation de cette dernière puis par retransplantation et est décédé à J199 de la première transplantation des suites de la cholangite et du sepsis qu'il a développés. Le second patient est décédé plus de trois ans et demi après sa transplantation hépatique d'une pneumopathie dans un contexte de récurrence de carcinome hépatocellulaire au stade multimétastatique. Les données à 1 an post transplantation ont pu être recueillies pour tous les patients.

3.2 Survie du greffon

En plus de ces deux patients décédés, dont un a été retransplanté au cours de la première année, deux patients ont également nécessité une seconde transplantation hépatique. Le premier patient a nécessité une retransplantation précoce (J8 post opératoire) pour thrombose complète de l'artère hépatique. Le second patient a nécessité une retransplantation un petit peu plus de trois mois après la première transplantation hépatique pour une maladie vasculaire du greffon. Au total, au cours de la première année post transplantation hépatique, un patient est décédé après retransplantation et deux ont été retransplantés et ont survécu, soit une survie du greffon à un an de 94 %.

4 Complications artérielles

Une complication artérielle (tableau 4) a été retrouvée chez 4 patients (8%). Le premier patient a présenté une thrombose complète de l'artère hépatique découverte sur la tomodensitométrie systématique ayant nécessité une retransplantation à J9 post-opératoire. Le second patient présentait également de manière fortuite une sténose de l'artère hépatique à 40% sur la tomodensitométrie systématique. L'échographie en mode Doppler retrouvait une absence de flux dans l'artère hépatique imposant une reprise chirurgicale pour thrombectomie et réfection de l'anastomose artérielle. Le troisième patient avait un faux anévrysme de l'artère hépatique. Ce patient a présenté à J29 post transplantation hépatique des perturbations du bilan hépatique avec cholestase ictérique, chute du TP et cytolyse hépatique alors qu'il était hospitalisé pour traitement d'une collection du lit vésiculaire depuis sa transplantation et qu'il existait sur les examens précédents un aspect de sténose de l'artère hépatique. Une tomodensitométrie a donc été réalisée en urgence à la recherche d'une anomalie

artérielle, retrouvant un faux anévrisme de l'artère hépatique propre en aval de l'anastomose mesurant 2 cm (figure 6). Devant le haut risque de rupture et l'impossibilité de réaliser une angioplastie (artère grêle et dysplasique ne permettant pas de stenting), il a été décidé de procéder à une embolisation totale et définitive par coils de l'artère hépatique. En raison de l'évolution vers une cholangite ischémique et infectieuse, le patient a subi une deuxième transplantation hépatique deux mois après.



Figure 5 : faux anévrisme de l'artère hépatique

Le quatrième patient avait une sténose de l'artère hépatique commune, découverte dans un contexte de perturbations du bilan hépatique (cholestase anictérique) six mois après la transplantation hépatique. Le bilan biologique s'est progressivement normalisé après introduction d'un antiagrégant plaquettaire et d'acide ursodésoxycholique. Hormis le patient pour lequel la complication artérielle a entraîné

une cholangite, il n'a pas été retrouvé d'autre complication artérielle chez les patients ayant présenté une complication biliaire.

Tableau 4 : traitement des complications artérielles

complication artérielle	traitement conservateur	angioplastie	chirurgie	retransplantation
sténose (n = 2)	1	0	1	0
thrombose (n = 1)	0	0	0	1
faux anévrisme (n = 1)	0	0	0	1

5 Facteurs de risque

Les principaux résultats sont présentés dans les tableaux 5 et 6 et le tableau regroupant tous les indices pour les variables quantitatives se trouve en annexe 2. Il existe une différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la durée d'ischémie chaude fonctionnelle ($p = 0,002$) et le *UK DCD risk score* ($p = 0,005$). En effet, la durée d'ischémie chaude moyenne est plus élevée chez les patients ayant présenté une complication biliaire. Le *UK DCD risk score* est également plus élevé en valeur absolue chez les patients avec complication biliaire, ce qui est confirmé par la proportion plus élevée de patients de la catégorie « *futile* » selon le *UK DCD risk score* dans le groupe des patients ayant une complication biliaire ($p = 0,004$). Les autres variables analysées n'ont pas montré de différence significative.

Tableau 5 : facteurs de risque de survenue d'une complication biliaire (variables quantitatives)

	patients avec complication biliaire n = 8		patients sans complication biliaire n = 43		p
	moyenne	déviati on standard	moyenne	déviati on standard	
âge du receveur (ans)	58,0	7,5	56,0	8,4	0,490
indice de masse corporelle du receveur (kg/m ²)	28,4	5,7	27,6	3,8	0,710
âge du donneur (ans)	53,0	18,1	49,5	12,4	0,596
durée de séjour en réanimation du donneur	8,6	4,8	9,1	11,2	0,390
<i>Donor Risk Index</i>	2,3	0,3	2,0	0,4	0,440
<i>UK DCD risk score</i>	8,8	2,1	5,4	3,1	0,005
stéatose hépatique du greffon pré-implantatoire (%)	3,5	3,4	6,2	6,0	0,071
durée de la CRN (min)	203,1	23,0	188,7	31,6	0,331
débit de la CRN (L/min)	3,6	0,5	3,4	0,5	0,135
ALAT avant CRN (UI/L)	104,9	153,6	51,3	38,5	0,517
ALAT CRN [n1] (UI/L)	84,6	96,6	50,3	41,2	0,338
ALAT CRN [n2] (UI/L)	95,0	103,3	56,0	45,6	0,128
ASAT avant CRN (UI/L)	60,6	30,9	58,0	29,1	0,824
ASAT CRN [n1] (UI/L)	60,8	28,1	64,7	42,2	0,803
ASAT CRN [n2] (UI/L)	69,1	24,3	70,4	44,0	0,648
durée phase agonique (min)	35,8	28,9	20,6	14,3	0,190
durée d'ischémie chaude fonctionnelle (min)	28,4	5,8	21,3	5,5	0,002
durée d'ischémie froide (min)	269,9	73,7	291,1	71,5	0,319
durée d'ischémie des voies biliaires (min)	40,3	14,4	42,2	13,7	0,640
durée phase arrêt circulatoire foie (min)	20,5	5,7	17,2	4,4	0,120
amine max pendant la transplantation (mg/h)	1,8	0,8	2,1	1,8	0,862
durée de la transplantation hépatique (min)	376,6	78,5	355,5	83,2	0,526

Tableau 6 : facteurs de risque de survenue d'une complication biliaire (variables qualitatives)

	patients avec complication biliaire n = 8 taux	patients sans complication biliaire n = 43 taux	p
cause du décès			
traumatisme	0,3	0,2	0,476
anoxie	0,4	0,4	0,769
AVC	0,3	0,2	0,582
autre	0,1	0,2	0,963
HTA donneur	0,4	0,3	0,483
diabète donneur	0,0	0,0	
tabagisme donneur	0,4	0,5	0,822
coronaropathie donneur	0,0	0,1	
<i>UK DCD risk score</i>			
<i>Futile</i>	0,4	0,1	0,004
<i>High</i>	0,6	0,4	0,769
<i>Low</i>	0,0	0,5	

Discussion

1 Principaux résultats

Les résultats de cette étude confirment une incidence des complications biliaires de l'ordre de 16%, dominée par les sténoses anastomotiques (23,26,29). Ce taux est comparable à celui de la littérature qui, tous types de TH confondus, va de 5 à 35% (47). Les complications biliaires sont en général bien tolérées et n'ont pas nécessité dans cette étude de retransplantation, contrairement aux complications artérielles pour lesquelles le traitement conservateur est rarement envisageable. A l'exception d'un patient atteint de cholangite ischémique et septique dans les suites d'une embolisation de l'artère hépatique, les autres complications biliaires n'étaient pas associées à une complication artérielle, ce qui laisse penser que leur mécanisme repose plutôt sur les lésions d'ischémie reperfusion ou les atteintes immunologiques (36,38). Ce travail confirme également le risque plus élevé de complication biliaire en cas d'ischémie chaude fonctionnelle prolongée et en cas de *UK DCD risk score* élevé (>10) (44). Le débit de la CRN et la durée d'ischémie des voies biliaires ne sont pas significativement associés au risque de complication biliaire mais il pourrait être intéressant d'étudier ces variables dans une étude de plus forte puissance, de même pour la stéatose hépatique sur la biopsie au moment de prélèvement. Les taux d'EAD, de PNF, la mortalité et la perte du greffon sont plus faibles que dans la plupart des études de la littérature (41,48–50). Cette différence peut s'expliquer par l'utilisation systématique de la CRN (23), et par une sélection très stricte des donneurs et des receveurs, imposée en France, dans le cadre des prélèvements chez des donneurs de la catégorie Maastricht III, par un protocole qui, contrairement aux autres pays, est national (21,43,44). Dans le contexte actuel où il existe un déséquilibre entre le nombre

de foies disponibles et le nombre de patients en liste d'attente, et les greffons de la catégorie III de Maastricht apportant un bénéfice individuel de survie par rapport au risque de sortie de liste d'attente de greffe hépatique (41), il est nécessaire de faire perdurer cette activité et de continuer de participer à son amélioration. Le concept de donneurs à critères élargis est actuellement exploité au maximum avec certaines équipes qui proposent d'élargir les critères au sein même des greffons issus de donneurs en arrêt circulatoire grâce à la perfusion hypothermique du foie sur machine (51,52).

2 Points forts et limites

Cette étude est intéressante car elle propose une évaluation de la pratique et des résultats des transplantations hépatiques à partir de donneurs de la catégorie III de Maastricht au CHU de Lille, qui est un des principaux centres de prélèvements d'organes selon le protocole Maastricht III en France, après cinq ans d'expérience. Le suivi des patients étant très systématisé, il n'y a que très peu de données manquantes. Elles relèvent soit d'un défaut de recueil ou plutôt d'une imprécision dans le recueil (bilan biologique qualifié de normal mais les valeurs n'étaient pas reportées dans le dossier médical du patient), soit de l'absence d'un patient à certaines consultations ou examens au cours du suivi. Les dernières nouvelles pour tous les patients datent de 2023.

Ce travail comporte un certain nombre de limites rendant les résultats peu extrapolables. Tout d'abord, s'agissant d'une étude rétrospective monocentrique, il existe un biais de sélection : tous les paramètres ayant mené à l'inscription ou non d'un patient sur liste d'attente de transplantation hépatique puis à la transplantation dans le cadre du protocole Maastricht III n'ont pas été contrôlés. Ensuite, l'effectif de

l'étude est de petite taille, notamment pour les patients ayant présenté une complication biliaire, ce qui diminue la puissance de l'analyse statistique. Ceci diminue potentiellement la pertinence clinique des tendances parmi les facteurs de risque analysés. Enfin, les données de cette étude sont impactées par la pandémie de SARS-CoV-19 : l'activité de transplantation hépatique a été fortement restreinte et les consultations et examens de suivi des patients ont souvent dû être reportés. En ce qui concerne les résultats de ce travail pour l'analyse des facteurs de risque de complication biliaire,

3 Perspectives

Compte-tenu du faible nombre de patients dans cette étude et de son caractère monocentrique, il serait intéressant d'évaluer les résultats des transplantations hépatiques dans le cadre du protocole Maastricht III à plus grande échelle, en particulier pour la cholangite ischémique qui est de survenue rare mais redoutée. Il serait également pertinent de comparer les résultats de la transplantation hépatique à partir de donneurs de la catégorie III de Maastricht aux résultats de la transplantation hépatique à partir de donneurs en mort encéphalique.

Une étude de plus grande envergure, multicentrique et nationale, est actuellement en cours de mise en place. Le présent travail pourrait constituer notre contribution à cette étude.

Conclusion

Les résultats de cette étude sont encourageants en raison du faible taux de complications biliaires par rapport aux chiffres de la littérature et de l'excellente survie des patients et des greffons à un an. La transplantation hépatique avec des greffons de la catégorie III de Maastricht mérite tout notre intérêt et nos efforts pour continuer à optimiser de cette pratique.

Liste des tables

Tableau 1 : évolution des principaux indicateurs de pénurie en greffe hépatique de 2006 à 2017 (d'après 7,8).....	8
Tableau 2 : caractéristiques des patients : effectif (pourcentage), moyenne \pm déviation standard.....	19
Tableau 3 : prise en charge des complications biliaires	23
Tableau 4 : traitement des complications artérielles	26
Tableau 5 : facteurs de risque de survenue d'une complication biliaire (variables quantitatives)	27
Tableau 6 : facteurs de risque de survenue d'une complication biliaire (variables qualitatives).....	28

Liste des figures

Figure 1 : évolution du nombre de patients inscrits sur liste d'attente et du nombre de transplantations hépatiques par an (7,8).	7
Figure 2 : classification internationale de Maastricht révisée.....	10
Figure 4 : sténose de l'anastomose biliodigestive en cholangio-IRM.....	21
Figure 5 : sténose anastomotique cholédoco-cholédocienne	21
Figure 6 : faux anévrysme de l'artère hépatique.....	25

Références

1. Starzl TE, Fung JJ. THEMES OF LIVER TRANSPLANTATION. *Hepatology* Baltim Md. juin 2010;51(6):1869-84.
2. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* sept 1968;168(3):392-415.
3. Heusler K, Pletscher A. The controversial early history of cyclosporin. *Swiss Med Wkly.* 2 juin 2001;131(21-22):299-302.
4. Starzl TE, Iwatsuki S, Klintmalm G, Schröter GPJ, Weil R, Koep LJ, et al. Liver Transplantation, 1980, With Particular Reference to Cyclosporin-A. *Transplant Proc.* mars 1981;13(1 Pt 1):281-5.
5. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW, VAN Theil DH, Gartner JC, Zitelli BJ, et al. CONSENSUS CONFERENCE REPORT ON LIVER* TRANSPLANTATION. *Dializ Transplant Ve Yanik Turk Organ Nakli Ve Yanik Tedavi Vakfi Tip Bilim Derg Dial Transplant Burn Med J Turk Transplant Burn Found.* sept 1983;1(2):27-32.
6. Sharma S, Saner FH, Bezinover D. A brief history of liver transplantation and transplant anesthesia. *BMC Anesthesiol.* 26 nov 2022;22:363.
7. Rapport médical et scientifique de l'Agence de Biomédecine du prélèvement et de la greffe en France de 2017.
8. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique en 2011 [Internet]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>
9. Chairi MHM, González MM, Alonso AJP, Bastante MD, De Los Ángles Herrero Torres M, Gallardo CA, et al. Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma: Long-Term Survival Results. *Transplant Proc.* 2022;54(1):48-50.
10. Varona MA, Del Pino JM, Barrera M, Arranz J, Hernández BM, Perez HF, et al. Hepatocellular carcinoma and liver transplantation: a 12-year experience. *Transplant Proc.* avr 2009;41(3):1005-8.
11. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: Report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl.* 2003;9(12):1231-43.
12. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* févr 2018;113(2):175-94.
13. Biomedecine P. Agence de la biomédecine. 2023. Chiffres 2022 de l'activité de prélèvement et de greffe d'organes et de tissus et Baromètre 2023 sur la

connaissance et la perception du don d'organes en France. Disponible sur: <https://presse.agence-biomedecine.fr/chiffres-2022-de-lactivite-de-prelevement-et-de-greffe-dorganes-et-de-tissus-et-barometre-2023-sur-la-connaissance-et-la-perception-du-don-dorganes-en-france/>

14. Vanholder R, Domínguez-Gil B, Basic M, Cortez-Pinto H, Craig JC, Jager KJ, et al. Organ donation and transplantation: a multi-stakeholder call to action. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(8):554-68.
15. Roels L, Rahmel A. The European experience. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* avr 2011;24(4):350-67.
16. Bruzzone P, Giannarelli D, Nunziale A, Manna E, Coiro S, De Lucia F, et al. Extended Criteria Liver Donation and Transplant Recipient Consent: The European Experience. *Transplant Proc.* 1 mai 2011;43(4):971-3.
17. Lozanovski VJ, Khajeh E, Fonouni H, Pfeiffenberger J, von Haken R, Brenner T, et al. The impact of major extended donor criteria on graft failure and patient mortality after liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 1 sept 2018;403(6):719-31.
18. Deeb AA, Settmacher U, Fritsch J, Dondorf F, Rohland O, Rauchfuß F. Postoperative Outcomes in 415 Patients Following Liver Transplantation Using Extended Donor Criteria: A Study from a Single Center in Germany. *Ann Transplant.* 7 avr 2023;28:e939060-1-e939060-9.
19. Ghinolfi D, Melandro F, Torri F, Martinelli C, Cappello V, Babboni S, et al. Extended criteria grafts and emerging therapeutics strategy in liver transplantation. The unstable balance between damage and repair. *Transplant Rev.* 1 déc 2021;35(4):100639.
20. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc.* oct 1995;27(5):2893-4.
21. Protocole des conditions à respecter pour réaliser des prélèvements d'organes après arrêt circulatoire suite à un arrêt des traitements - Agence de la biomédecine [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Protocole-des-conditions-a-respecter-pour-realiser-des-prelevements-d-organes>
22. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* juill 2016;29(7):749-59.
23. Savier E, Lim C, Rayar M, Orlando F, Boudjema K, Mohkam K, et al. Favorable Outcomes of Liver Transplantation from Controlled Circulatory Death Donors Using Normothermic Regional Perfusion Compared to Brain Death Donors. *Transplantation.* sept 2020;104(9):1943-51.
24. De Beule J, Vandendriessche K, Pengel LHM, Bellini MI, Dark JH, Hessheimer AJ, et al. A systematic review and meta-analyses of regional perfusion in donation after circulatory death solid organ transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* nov 2021;34(11):2046-60.

25. Dubbeld J, Hoekstra H, Farid W, Ringers J, Porte RJ, Metselaar HJ, et al. Similar liver transplantation survival with selected cardiac death donors and brain death donors. *Br J Surg.* mai 2010;97(5):744-53.
26. Vivalda S, Zhengbin H, Xiong Y, Liu Z, Wang Z, Ye Q. Vascular and Biliary Complications Following Deceased Donor Liver Transplantation: A Meta-analysis. *Transplant Proc.* 1 avr 2019;51(3):823-32.
27. Fasullo M, Ghazaleh S, Sayeh W, Vachhani R, Chkhikvadze T, Gonda T, et al. Prognostic Factors for Non-anastomotic Biliary Strictures Following Adult Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* juin 2023;68(6):2683-94.
28. O'Neill S, Roebuck A, Khoo E, Wigmore SJ, Harrison EM. A meta-analysis and meta-regression of outcomes including biliary complications in donation after cardiac death liver transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* nov 2014;27(11):1159-74.
29. Axelrod DA, Lentine KL, Xiao H, Dzebisashvili N, Schnitzler M, Tuttle-Newhall JE, et al. National assessment of early biliary complications following liver transplantation: incidence and outcomes. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* avr 2014;20(4):446-56.
30. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg.* juin 2005;241(6):905-16; discussion 916-918.
31. Craig EV, Heller MT. Complications of liver transplant. *Abdom Radiol.* 1 janv 2021;46(1):43-67.
32. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary Complications After Liver Transplantation: Old Problems and New Challenges. *Am J Transplant.* 1 févr 2013;13(2):253-65.
33. Jay CL, Lyuksemburg V, Ladner DP, Wang E, Caicedo JC, Holl JL, et al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg.* févr 2011;253(2):259-64.
34. Gastaca M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors. *Transplant Proc.* 2012;44(6):1545-9.
35. de Vries Y, von Meijenfildt FA, Porte RJ. Post-transplant cholangiopathy: Classification, pathogenesis, and preventive strategies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* avr 2018;1864(4 Pt B):1507-15.
36. Martelius T, Krogerus L, Höckerstedt K, Mäkisalo H, Bruggeman C, Lautenschlager I. CMV causes bile duct destruction and arterial lesions in rat liver allografts. *Transplant Proc.* 1997;29(1-2):796-7.
37. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltzke-Schlieker W, et al. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following

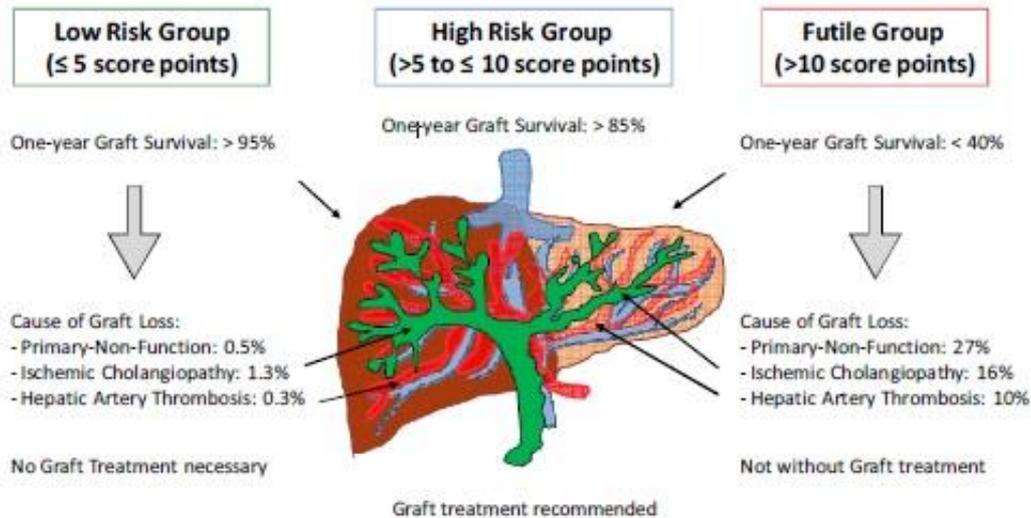
- orthotopic liver transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. janv 2010;23(1):14-22.
38. Gorla O, Archambeaud I, Lemaitre C, Dutheil D, Plessier A, Rautou PE, et al. Ischemic cholangiopathy: An update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. sept 2020;44(4):486-90.
 39. Nakamura N, Nishida S, Neff GR, Vaidya A, Levi DM, Kato T, et al. Intrahepatic biliary strictures without hepatic artery thrombosis after liver transplantation: an analysis of 1,113 liver transplantations at a single center. *Transplantation*. 27 févr 2005;79(4):427-32.
 40. Bekker J, Ploem S, de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. avr 2009;9(4):746-57.
 41. Taylor R, Allen E, Richards JA, Goh MA, Neuberger J, Collett D, et al. Survival advantage for patients accepting the offer of a circulatory death liver transplant. *J Hepatol*. mai 2019;70(5):855-65.
 42. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg*. août 2004;240(2):205.
 43. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. avr 2006;6(4):783-90.
 44. Schlegel A, Kalisvaart M, Scalera I, Laing RW, Mergental H, Mirza DF, et al. The UK DCD Risk Score: A new proposal to define futility in donation-after-circulatory-death liver transplantation. *J Hepatol*. mars 2018;68(3):456-64.
 45. Masior Ł, Grąt M. Primary Nonfunction and Early Allograft Dysfunction after Liver Transplantation. *Dig Dis Basel Switz*. 2022;40(6):766-76.
 46. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. août 2010;16(8):943-9.
 47. 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.
 48. Jadowiec CC, Taner T. Liver transplantation: Current status and challenges. *World J Gastroenterol*. 14 mai 2016;22(18):4438-45.
 49. Tingle SJ, Thompson ER, Ali SS, Figueiredo R, Hudson M, Sen G, et al. Risk factors and impact of early anastomotic biliary complications after liver transplantation: UK registry analysis. *BJS Open*. 5 mars 2021;5(2):zrab019.

50. Kaczmarek B, Manas MD, Jaques BC, Talbot D. Ischemic Cholangiopathy After Liver Transplantation From Controlled Non-Heart-Beating Donors—A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 1 nov 2007;39(9):2793-5.
51. Goldaracena N, Cullen JM, Kim DS, Ekser B, Halazun KJ. Expanding the donor pool for liver transplantation with marginal donors. *Int J Surg Lond Engl.* oct 2020;82S:30-5.
52. Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M, Muellhaupt B, Perera MTPR, Isaac JR, et al. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *J Hepatol.* janv 2019;70(1):50-7.

Annexe 1 : principes du *UK DCD risk score* (d'après 44)

The UK-DCD-Risk-Score – A new proposal to define futility in DCD liver transplantation

Parameters of UK-DCD-Risk-Score: Donor age, Donor BMI, functional Donor warm ischemia, Cold storage, Recipient age, Recipient lab MELD, Re-transplantation



Development of the Prediction Score based on multivariate Regression Analysis

Parameter	Category	Regression Coefficient β	p	Reference Value W_i (Midpoint)	$\beta \times (W_i - W_{reference})$	Risk Score
Donor age	≤ 60y	.084	0.001	46 ($W_{1reference}$)	0	0
	> 60y			66	1.688	2
Donor BMI	≤ 25 kg/m ²	.519	0.0001	23 ($W_{2reference}$)	0	0
	> 25 kg/m ²			28	2.598	3
Functional Donor warm ischemia	≤ 20 min	.341	<0.0001	15 ($W_{3reference}$)	0	0
	> 20 to ≤ 30 min			24	3.069	3
	> 30 min			32	5.797	6
Cold ischemia time	≤ 6h	.791	0.001	5.5 ($W_{4reference}$)	0	0
	> 6h			7.7	1.740	2
Recipient age	≤ 60y	.241	0.0001	52 ($W_{5reference}$)	0	0
	> 60y			64	2.892	3
Recipient lab MELD	≤ 25 points	.109	0.0001	14 ($W_{6reference}$)	0	0
	> 25 points			30	1.744	2
Retransplantation	no	8.571	<0.0001	0 ($W_{7reference}$)	0	0
	yes			1	8.571	9
Total Score Points						0-27

BMI: Body-Mass-Index; CIT: Cold ischemia time; fDWIT: functional donor warm ischemia time; MELD: Model of end stage liver disease; y: years; min: minutes; h: hours; β : regression coefficient; The imputed data sets were combined and the point system was developed according to the Framingham risk scheme [32]. For each predictor, the median of all values (Midpoint $W_{reference} - W_{reference}$) below and above the threshold has been calculated. The Midpoint for the cohort below each threshold ($W_{1-7reference}$) is subtracted from the midpoint of all values above the threshold. The factor β is multiplied with the difference ($W_{ij} - W_{reference}$), separately for each factor to develop the score points

Annexe 2 : tableau complet des résultats

	patients avec complication biliaire n = 8				patients non concernés par une complication biliaire n = 43				p		
	moyenne	déviatoin standard	intervalle de confiance	médiane	[Q1;Q3]	moyenne	déviatoin standard	intervalle de confiance		médiane	[Q1;Q3]
âge du receveur (ans)	58,0	7,5	5,2	59,5	[55,8 ; 62,5]	56,0	8,4	2,5	59,0	[50,0 ; 62,0]	0,490
indice de masse corporelle du receveur (kg/m ²)	28,4	5,7	4,0	28,6	[26,5 ; 30,6]	27,6	3,8	1,1	28,1	[25,0 ; 29,8]	0,710
âge du donneur (ans)	53,0	18,1	12,5	58,5	[43,8 ; 68,0]	49,5	12,4	3,7	50,0	[40,0 ; 58,5]	0,596
durée de séjour en réanimation du donneur	8,6	4,8	3,3	8,0	[6,8 ; 8,0]	9,1	11,2	3,3	7,0	[5,0 ; 8,5]	0,390
<i>Donor Risk Index</i>	2,3	0,3	0,2	2,4	[2,1 ; 2,4]	2,0	0,4	0,1	1,9	[1,7 ; 2,3]	0,440
<i>UK DCD risk score</i>	8,8	2,1	1,5	8,5	[7,5 ; 11]	5,4	3,1	0,9	5,0	[3,0 ; 8,0]	0,005
stéatose hépatique du greffon pré-implantatoire (%)	3,5	3,4	2,3	3,0	[1,0 ; 5,0]	6,2	6,0	1,8	5,0	[1,0 ; 10,0]	0,071
durée de la CRN (min)	203,1	23,0	16,0	196,0	[187,5 ; 206,0]	188,7	31,6	9,4	190,0	[172,5 ; 208,5]	0,331
débit de la CRN (L/min)	3,6	0,5	0,4	3,7	[3,6 ; 3,8]	3,4	0,5	0,1	3,5	[3,0 ; 3,6]	0,135
ALAT avant CRN (U/L)	104,9	153,6	106,4	46,5	[38,3 ; 89,5]	51,3	38,5	11,5	45,0	[23,5 ; 69,0]	0,517
ALAT CRN [n1] (U/L)	84,6	96,6	67,0	40,0	[32,8 ; 83,5]	50,3	41,2	12,3	37,0	[20,5 ; 65,0]	0,338
ALAT CRN [n2] (U/L)	95,0	103,3	71,6	50,0	[42,3 ; 90,8]	56,0	45,6	13,6	41,0	[24,0 ; 77,0]	0,128
ASAT avant CRN (U/L)	60,6	30,9	21,4	60,5	[41,5 ; 77,8]	58,0	29,1	8,7	52,0	[37,5 ; 78,0]	0,824
ASAT CRN [n1] (U/L)	60,8	28,1	19,5	57,0	[41,5 ; 71,3]	64,7	42,2	12,6	53,0	[34,5 ; 87,5]	0,803
ASAT CRN [n2] (U/L)	69,1	24,3	16,8	65,0	[55,5 ; 79,0]	70,4	44,0	13,2	60,0	[38,0 ; 92,5]	0,648
durée phase agonique (min)	35,8	28,9	20,0	30,5	[14,3 ; 62,3]	20,6	14,3	4,3	16,0	[12,0 ; 27,0]	0,190
durée d'ischémie chaude (min)	28,4	5,8	4,0	26,0	[24,5 ; 33,0]	21,3	5,5	1,7	20,0	[17,5 ; 25,0]	0,002
durée d'ischémie froide (min)	269,9	73,7	51,1	245,5	[228,8 ; 277,0]	291,1	71,5	21,4	279,0	[233,0 ; 336,5]	0,319
durée d'ischémie des voies biliaires (min)	40,3	14,4	10,0	38,0	[32,5 ; 46,5]	42,2	13,7	4,1	39,0	[33,0 ; 46,0]	0,640
durée phase arrêt circulatoire foie (min)	20,5	5,7	3,9	20,0	[17,8 ; 23,0]	17,2	4,4	1,3	15,0	[15,0 ; 19,0]	0,120
amine max pendant la transplantation (mg/h)	1,8	0,8	0,6	1,6	[1,2 ; 2,3]	2,1	1,8	0,5	1,8	[1,0 ; 2,3]	0,862
durée de la transplantation hépatique (min)	376,6	78,5	54,4	345,5	[329,5 ; 397,8]	355,5	83,2	24,9	349,0	[302,0 ; 397,0]	0,526

AUTEURE : Nom : LEROY

Prénom : Camille

Date de soutenance : 19/10/2023

Titre de la thèse : Complications biliaires des greffons hépatiques prélevés chez des donneurs de la catégorie III de Maastricht : analyse rétrospective des 51 premières transplantations réalisées à Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : chirurgie

DES + FST/option : chirurgie viscérale et digestive

Mots-clés : transplantation hépatique, complications biliaires, Maastricht III

Résumé :

Contexte : La transplantation hépatique est le traitement de référence pour les maladies chroniques sévères du foie comme le carcinome hépatocellulaire ou la cirrhose. L'utilisation de greffons de la catégorie III de Maastricht est une des solutions proposées pour pallier au manque de greffons disponibles par rapport au nombre de patients inscrits en liste d'attente de greffe. Même s'il s'agit d'une pratique de plus en plus utilisée, les résultats restent discutés en termes de morbidité par rapport aux résultats des transplantations à partir de donneurs en mort encéphalique, notamment en ce qui concerne les complications biliaires. L'objectif de ce travail est donc de décrire l'incidence et la prise en charge des complications biliaires des greffons de la catégorie III de Maastricht et d'en identifier les potentiels facteurs de risque.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique incluant tous les patients ayant bénéficié d'une transplantation de greffon de la catégorie III de Maastricht au CHU de Lille entre 2018 et 2022. Le critère de jugement principal est la survenue d'une complication biliaire et sa prise en charge. Les critères de jugement secondaires sont l'incidence des complications artérielles, la mortalité et la perte du greffon. Enfin, les facteurs de risque de complication biliaire sont analysés.

Résultats : 51 patients ont pu être inclus. Le taux de complications biliaires est de 16%, dominé par les sténoses anastomotiques. Un traitement chirurgical a été nécessaire pour 50% des patients présentant une complication biliaire. Le taux de complications artérielles est de 8%. La survie globale est de 96% et la survie à 1 an de 98%. La survie du greffon à 1 an est de 94%. Les facteurs de risque associés de manière significative au risque de complication biliaire sont la durée d'ischémie chaude fonctionnelle prolongée et un UK DCD risk score élevé.

Conclusion : Les résultats de cette étude sont encourageants en raison du faible taux de complications biliaires par rapport aux chiffres de la littérature et de l'excellente survie des patients et des greffons à un an.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Stéphanie TRUANT

Asseseurs : Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY
Monsieur le Docteur Mehdi EL AMRANI

Directeur : Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI