

Faculté de médecine et médecine dentaire

Incidence et facteurs prédictifs de stéatohépatite après transplantation hépatique

Auteur : Matthias THOMAS
Promoteur(s) : Dr Laurent COUBEAU
Lecteur(s) : Pr Ivan BORBATH - Pr Nicolas LANTHIER
Pr Diego CASTANARES - Dr Samuele IESARI
Année académique 2018-2019
Master en Médecine à finalité spécialisée

Table des matières :

Remerciements	4
Liste des abréviations :	4
Résumé : Incidence et facteurs prédictifs de stéatohépatite après transplantation hépatique.	5
1. INTRODUCTION	7
1.1. Contexte général	7
1.2. La NAFLD dans la population générale	8
1.2.1. Définition et épidémiologie	8
1.2.2. Physiopathogénie et facteurs favorisants	9
1.3. NAFLD et NASH après TRH	11
1.3.1. Prévalence	11
1.3.2. Conséquences de la NAFLD/NASH après TRH	12
1.3.3. Facteurs de risque de NAFLD de novo/recurrente	12
1.3.4. Influence du donneur	13
1.4. Problématique et intérêt de notre l'étude	14
1.5. Objectifs :	14
2. PATIENTS ET METHODE	15
2.1. Population	15
2.2. Constitution des groupes	15
2.3. Données d'intérêt	16
2.4. Définitions et méthode de collecte	16
2.5. Méthodes statistiques	18
3. RESULTATS	19
3.1. Description de la population	19
3.2. Apparition d'une NASH sur le greffon	20
3.2.1. Incidence et Prévalence	20
3.2.2. Analyse des variables préopératoires : répartition et facteurs de risque	21
3.2.3. Analyse des variables postopératoires : répartition et facteurs de risque	23
3.3. Analyse prédictive de perte de greffon	24
3.3.1. Modèle préopératoire	24
3.3.2. Modèle postopératoire	26
3.4. Analyse prédictives de l'apparition d'une fibrose significative (Métavir 2-4)	27
3.4.1. Modèle pré-opératoire :	27
3.4.2. Modèle postopératoire	28

4. DISCUSSION.....	30
4.1. Synthèse des résultats.....	30
4.2. Analyse critique de la méthodologie.....	31
4.3. Comparaison des résultats avec les données de la littérature	32
4.3.1. Apparition d'une NASH.....	32
4.3.2. Perte de greffon.....	33
4.3.3. Développement d'une fibrose significative.....	34
4.4. Avancées et perspectives	34
5. CONCLUSION.....	36
6. BIBLIOGRAPHIE	37

Remerciements

Je souhaiterais en premier lieu exprimer ma profonde reconnaissance à la Belgique et plus particulièrement à l'Université de Namur et à l'Université Catholique de Louvain pour m'avoir permis de bénéficier de l'excellence de leur enseignement et d'avoir fait naître chez moi ce qui est devenu une vocation avant d'être un métier.

Mes sincères remerciements vont tout d'abord au promoteur de cette recherche clinique, le Dr Laurent Coubeau, pour sa patience face à mes insuffisances ainsi qu'au Dr Samuele Lesari pour sa précieuse aide dans le traitement statistique des données : sans eux, je ne serais pas parvenu à ce résultat.

Merci à mon amour Loriane qui a subi ma fatigue, mes absences et m'a toujours soutenu. Merci à mes amis Hugo, Julien qui savent concrétiser le mot « amitié » par des actes : je n'oublierai pas les week-ends passés à la vérification des données. Merci à Louis qui m'a servi de levure pour mener cette course. Merci à Pépa et à Maman pour leur soutien.

Liste des abréviations :

IMC : Indice de masse corporelle

CTP : Score de Child-Turcotte-Pugh

CUSL : Cliniques Universitaires Saint Luc

CHC : Carcinome hépatocellulaire

FRI : Facteur de risque indépendant

MELD : Model for End-Stage Liver Disease

NAFLD : Non alcoholic fatty liver disease = Stéatopathie non alcoolique

NAS: NAFLD Activity Score (NAS)

NASH : Non alcoholic steatohepatitis = Stéatohépatite non alcoolique

P.ex : Par exemple

SM : Syndrome métabolique

TRH : Transplantation hépatique

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

Résumé : Incidence et facteurs prédictifs de stéatohépatite après transplantation hépatique.

CONTEXTE

La stéatohépatite non alcoolique (NASH) est un problème de santé public majeur. Non reconnue et non traitée, elle entraîne fibrose et cirrhose. La cirrhose sur NASH est en passe de devenir la première indication de transplantation avec un risque majeur de récurrence sur le greffon. Parallèlement, les patients greffés pour d'autres indications sont susceptibles de développer une NASH de novo.

OBJECTIFS

L'objectif initial de cette étude était d'évaluer l'impact d'un potentiel dysmétabolisme chez le donneur sur l'incidence d'une NASH chez le receveur. D'autres facteurs prédictifs sont également recherchés et les conséquences de cette complication en termes d'apparition de fibrose et de survie du greffon sont évaluées.

METHODE :

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique sur 326 greffes hépatiques opérées entre 2000 et 2010 aux Cliniques Universitaires Saint Luc. L'ensemble des patients ont bénéficié d'une biopsie protocolaire à intervalle régulier et le diagnostic de NASH fut validé sur base histologique. Les patients ont été sélectionnés pour un suivi minimal de 5 ans. Deux groupes ont donc été évalués : NASH et non NASH avec analyse uni et multi variées des facteurs prédictifs de NASH.

RESULTATS :

La prévalence d'apparition d'une NASH a été de 12,9 %. L'IMC du receveur (rapport de hasards ajusté (RHA), 1,09 ; Intervalle de confiance à 95% (IC), [1,02-1,16] ; $P=0,01$), son âge (RHA, 1,06 ; IC, [1,01-1,10] ; $P=0,01$), la présence d'une hypertension chez le donneur (RHA, 3,38 ; IC [1,59-7,20] et l'IMC du receveur à 5 ans (RHA 1,12 ; IC [1,06-1,19] ; $P<0,01$) ont été les facteurs prédictifs de l'apparition d'une NASH. Celle-ci n'a pas influencé la survie des greffons ni l'apparition d'une fibrose significative.

CONCLUSION :

Le différentiel d'IMC donneur/receveur ne s'est pas révélé être un facteur de risque indépendant de l'apparition de NASH dans notre étude. Nos analyses multivariées montrent que la présence d'une hypertension artérielle chez le donneur est un facteur de risque important d'apparition d'une NASH. Des études rétrospectives plus larges doivent confirmer ces résultats et investiguer les conséquences des autres composants du syndrome métabolique chez le donneur en termes d'apparition de NASH sur le greffon.

Abstract: Incidence and predictors of steatohepatitis after liver transplantation

CONTEXT

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a major public health concern. If not diagnosed and not treated, it can lead to fibrosis and cirrhosis. Cirrhosis on NASH is fast becoming the first indication of liver transplant with a major risk of recurrence on the graft. In addition, patients transplanted for other indications are likely to develop de novo NASH.

OBJECTIVE

The initial purpose of this study was to evaluate the potential impact of donor dysmetabolism on the occurrence of NASH in the recipient. We also evaluated other predictive factors of NASH as well as its consequences in terms of fibrosis and graft survival.

METHOD

We conducted a monocentric retrospective study on 326 liver transplants between the years 2000 and 2010 at Saint Luc University Hospital, Brussels, Belgium. All the patients underwent regular protocol biopsy and the NASH diagnosis was validated histologically. Patients were selected for a minimum follow-up of 5 years. Two groups were evaluated: NASH and non-NASH with univariate and multivariate analysis of predictive factors of NASH.

RESULTS

NASH prevalence was 12.9%. Recipient's BMI (Adjusted Hazard Ratio (AHR), 1.09; 95% confidence interval (CI), [1.02-1.16]; $P=0.01$), recipient's age (AHR, 1.06; CI, [1.01-1.10]; $P=0.01$), the presence of high blood pressure in the donor (AHR, 3.38; CI [1.59-7.20] and recipient's BMI at 5 years (AHR 1.12; CI [1.06-1.19]; $P<0.01$) were found to be the predictive factors for the occurrence of NASH. NASH did not influence graft survival or the occurrence of significant fibrosis.

CONCLUSION

The donor / recipient BMI differential did not prove to be an independent risk factor of the occurrence of NASH in our study. Our multivariate analyses show that the presence of high blood pressure in the donor is a significant risk factor for the development of NASH. Larger retrospective studies are needed confirm these findings and investigate the consequences of the other components of the metabolic syndrome in the donor on the occurrence of NASH on the graft.

1. INTRODUCTION

1.1. Contexte général

La transplantation hépatique (TRH) est, depuis des années, considérée comme seule option curative des cirrhoses décompensées au stade terminal, des cancers hépatocellulaires (CHC) développés sur foies cirrhotiques ainsi que des insuffisances hépatiques aiguës.

L'efficacité des traitements immunosuppresseurs et le perfectionnement des techniques chirurgicales ont permis d'augmenter significativement la survie des greffons et des patients. La survie actuelle des patients greffés entre 2000 et 2009 est, respectivement, à 1 - 5 et 10 ans, de 85, 73 et 61 %, et celle des greffons évaluée à 77, 64 et 54 %¹.

Les indications de TRH se multiplient, amenant à un besoin croissant de nouveaux greffons tandis que le pool de donneurs reste relativement stable. Cette problématique déséquilibre encore plus la balance donneur/receveur déjà défavorable et augmente, par conséquent, la mortalité des patients en liste d'attente. Si le nombre de patients sur la liste d'attente est en régression depuis 2010, fin 2018, 1390 personnes restent toujours en attente d'une TRH simple et 1459 si on y inclus les greffes combinées².

Parallèlement, les étiologies responsables des maladies hépatiques nécessitant une greffe sont en constante mutation. Ainsi, il est observé, en résonance de l'incidence toujours accrue de dysmétabolisme et d'obésité, une nouvelle entité d'hépatopathie de surcharge graisseuse, que sont les stéatopathies non alcooliques (NAFLD, Non alcoholic fatty liver disease) et la stéatohépatite non alcoolique (NASH, non alcoholic steatohepatitis). La diminution progressive des indications de greffe par cirrhose d'origine virale va amener à considérer les pathologies de ce type comme première indication de TRH dans la prochaine décennie³. La NAFLD est déjà devenue aux Etats-Unis la deuxième indication de mise en liste d'attente de TRH après l'hépatite C (en 2017, 13,6% des indications primaires de TRH étaient dues à une NASH⁴).

Ceci peut s'expliquer d'une part, par l'apparition des traitement antiviraux à actions direct, ce qui a permis un recul drastique des cirrhoses liées à une hépatite C chronique⁵, et par un contrôle de l'épidémie d'hépatite B et, d'autre part, par la pandémie d'obésité et de diabète associée aux modifications des modes de vie.

1.2. La NAFLD dans la population générale

1.2.1. Définition et épidémiologie

La prévalence de NAFLD est en augmentation croissante et représente un défi de santé publique majeur : 25 % des adultes dans le monde en sont atteints⁶. La NAFLD est la première cause d'hépatopathie chronique dans le monde⁷.

La NAFLD est un groupe de maladie hétérogène, dont le spectre va de la stéatose simple (NAFL pour non alcoolique fatty liver), à l'adjonction d'inflammation (NASH), et les formes les plus avancées peuvent se compliquer par de la fibrose pouvant conduire à une cirrhose et exposer au risque secondaire de CHC.

La stéatose hépatique correspond à l'accumulation de graisse dans le foie, dont la majeure partie sous la forme de triglycérides. Cette stéatose est physiologique si elle concerne moins de 5% des hépatocytes et si elle est macrovaculaire. La NAFL se définit, dès lors, comme l'anomalie histologique objectivant au moins 5% des hépatocytes atteints de stéatose macro/médio vaculaire (ou de plus de 5% du poids du foie constitué de graisse) hors contexte étiologique spécifique. Les patients présentant une stéatose d'origine éthylique ou médicamenteuse n'entrent donc pas dans cette entité. On veille à exclure toute consommation d'alcool supérieure à 30g/jour chez les hommes et à 20g/jour chez les femmes.

La NASH, se définit par une stéatose entreprenant plus de 5% des hépatocytes, associée à de l'inflammation lobulaire et à des lésions hépatocytaires (ballonisation, ou fibrose péricellulaire), avec ou sans fibrose. Elle est souvent accompagnée de corps de Mallory Denk bien que leur présence ne soit pas obligatoire au diagnostic. Elle est présente chez 1,5 à 6,45% de la population⁶ et représente un versant plus agressif de la NAFLD, puisqu'associée à un haut risque d'évolution vers la cirrhose et de se compliquer de CHC⁸. En effet, l'incidence de CHC parmi les patients atteints de NAFLD serait de 0,44/1000 personnes/an, et de 5,29/1000 personnes/an chez les individus atteints de NASH⁶.

La NAFLD est communément gradée par NAFLD Activity Score (NAS), ou le Steatosis Activity Fibrosis (SAF). Certains considèrent un NAS-Score ≥ 5 comme définissant une NASH bien que ce score serve plus à classer la sévérité de la NASH et son évolution⁹. La présence ou non d'une NASH se décide le plus souvent par la combinaison de lésions décrite plus haut.

1.2.2. Physiopathogénie et facteurs favorisants

L'insulinorésistance semble être la pierre angulaire du développement de la NAFLD. En sa présence, on observe une résistance du tissu adipeux à l'effet lipolytique de l'insuline, et une augmentation de la synthèse de triglycérides hépatiques par l'hyperinsulinisme réactionnel.

La NAFLD est souvent considérée comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique (SM), et l'augmentation importante de sa prévalence suit celle de l'obésité, du diabète de type II, et des maladies cardiovasculaires.

La NAFLD est fortement associée aux composants du SM, à savoir l'obésité, le diabète de type II, l'hypertension artérielle (HTA), et la dyslipidémie¹⁰. On constate, en effet, que plus de 70% des individus obèses (IMC>30) ou diabétiques de type II présentent une NAFLD¹¹ et que près de 66% des patients âgés de plus de 50 ans avec du diabète ou de l'obésité présentaient de la NASH avec une fibrose avancée¹¹. Cette association est encore plus forte en ce qui concerne la NASH, chez qui 88% des individus présentent un SM¹³.

Il existe des facteurs favorisants modifiables de la NAFLD, notamment ceux liés au mode de vie :

- ✓ Un bilan calorique positif, en particulier la consommation excessive de glucose, de fructose (directement stocké sous forme de lipide) et de graisses saturées a pour conséquence d'augmenter la masse de tissu adipeux viscéral, de promouvoir la lipogenèse hépatique, d'induire un diabète de type II et de l'insulinorésistance musculaire, adipeuse et hépatique. Le diabète de type II de par l'hyperinsulinisme et l'hyperglycémie qui l'accompagnent, a pour conséquences d'augmenter la synthèse hépatique de lipides.
- ✓ Un mode de vie sédentaire est également associé à une insulinorésistance de par la diminution de la masse musculaire et l'augmentation relative de la masse de tissu adipeux viscéral. Celle-ci sécrète une grande quantité de cytokines, d'acides gras libres et de céramides, ce qui induit de l'inflammation hépatique et de la fibrose¹⁴.
- ✓ Le tube digestif joue également un rôle important, par la modification de la flore bactérienne induite par une alimentation trop riche. Cette dysbiose, avec une augmentation des Firmicutes et une diminution des Bactérioides entraîne une altération de la paroi intestinale et augmente sa perméabilité, ce qui augmente le passage de DAMPs (damage associated molecular pattern), de PAMPs (pathogene associated molecular pattern) et de céramides dans la circulation portale, et induit de l'inflammation hépatique et de la fibrose¹⁵.

Il existe de plus des facteurs de risque non modifiables comme l'âge et les facteurs génétiques :

- ✓ L'âge est associé à une majoration de la fréquence des NAFLD, et ceci serait expliqué notamment par la perte de masse musculaire déséquilibrant l'homéostasie glucidique. La diminution de la synthèse des hormones sexuelles est également incriminée, promouvant la redistribution de la graisse vers les viscères et un stockage de graisse dans le foie¹⁶.
- ✓ Enfin, il existe de nombreux polymorphisme génétique qui favorisent la NAFLD, dont quatre sont très fortement associées (PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 et GCKR¹⁷). Le plus important est PNPLA3, un gène codant pour une enzyme impliquée dans le métabolisme lipidique, pour lequel les individus homozygotes ont 10 fois plus de chance de développer un CHC lié à une NAFLD que le reste de la population européenne¹⁸.

L'ensemble des comorbidités associées à la NAFLD rend compte d'une augmentation de la mortalité, d'origine cardiovasculaire et secondairement oncologique^{19,20}.

Il n'existe pas systématiquement un lien de temporalité entre les différentes entités composant la NAFLD, tous les patients ne passent donc pas forcément par tous les stades de la maladie. En effet, la NAFL n'est pas une maladie bénigne, toute NASH ne découle pas d'une NAFL, et il a été démontré que des CHC pouvaient apparaître sur des NASH sans cirrhose²¹.

La présence d'une NASH est corrélée à une diminution de survie mais celle-ci est essentiellement liée à la fibrose secondaire. Effectivement, les NASH non associées à la fibrose ne sont donc pas corrélées à une augmentation de la mortalité^{19,20}. L'incapacité du NAS-score à prédire la mortalité est connue de longue date²¹. Le SAF score, après ajustement pour la fibrose, ne prédit pas non plus la mortalité des patients²².

Ces éléments suggèrent donc que l'élément clé concernant le pronostic des patients est l'apparition d'une fibrose. La fibrose est le plus souvent évaluée histologiquement selon 5 stades par le score Métavir, allant de F0 pour l'absence de fibrose à F4 en cas de cirrhose constituée. Les données récentes ont montré une augmentation de la mortalité pour tous les stades de fibrose, et croissante selon le stade. En effet selon une méta-analyse publiée en 2017 établie sur une cohorte de plus de 17000 patients, la mortalité toute cause confondue augmente avec le stade de fibrose, et ceci est encore plus franc si l'on considère la mortalité liée à une origine hépatique. (Risque Relatif au stade 1, 2, 3 et 4 à respectivement 1,58, 2,52, 3,48 et 6,40 pour la mortalité toute cause confondue et de 1,41, 9,47, 16,69 et 42,30 pour la mortalité liée à une origine hépatique⁸).

Une méta-analyse publiée à 2015, basée sur 11 études pour un total de 411 patients associée aux patients avec une NAFL et une NASH, un taux de progression de fibrose chez des individus initialement à un stade

0, de respectivement 0,07 et 0,14 stade par an. Ceci correspond à une transition d'un score Metavir F0 à F1 en respectivement 14,3 et 7,1 ans²³, et pourrait expliquer en partie le pronostic plus sombre des patients avec une NASH comparativement à ceux ayant une simple NAFLD, de par une progression plus rapide vers de la fibrose.

Cette fibrose se constitue comme dans les autres hépatopathies via une tentative de réparation en réponse à des dommages chroniques. De même que pour l'ensemble de la NAFLD, c'est un ensemble de processus pathologiques provenant de multiples organes (tube digestif, tissu adipeux, hépatocytes) qui entraîne une activation des cellules inflammatoires locales, et un recrutement de leucocytes de la circulation générale. La résultante finale est une activation de myofibroblastes, dérivées pour la plupart des cellules stellaires qui synthétisent en excès de la matrice extracellulaire⁷.

1.3. NAFLD et NASH après TRH

1.3.1. Prévalence

Les données de la littérature objectivent une prévalence importante de NAFLD chez les patients ayant bénéficié d'une TRH, qu'elle soit récurrente (défini comme une NAFLD apparaissant chez un patient transplanté pour une indication liée à une NAFLD) ou de novo (chez un patient transplanté pour indication autre qu'une NAFLD).

Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse publiée en 2018 sur base de 2166 patients a montré une prévalence de 26% de NAFLD de novo et de 2% de NASH de novo²⁴. Ces résultats sont basés sur des études publiées entre 2010 et 2016, et ne diffèrent en réalité pas de la prévalence observée dans la population générale.

A l'inverse, les études publiées récemment indiquent une prévalence bien supérieure. Une étude publiée en 2018 montre une prévalence de NAFLD de novo de 44.7% et de NASH de 9,7%²⁵. Une étude publiée en 2019 dans Liver Transplantation a relevé une prévalence de NAFLD et NASH de novo de respectivement 33,3% et 17,2%, et ce à une distance médiane de 3,0 années de la TRH²⁶.

La prévalence NAFLD récurrente varie fortement selon les études, puisque elle est comprise entre 14 et 100% concernant la stéatose selon le moyen utilisé pour le diagnostic²⁵⁻²⁹ et de 25-33% pour la NASH^{30,31}

1.3.2. Conséquences de la NAFLD/NASH après TRH

La majorité des études ne trouve pas d'association claire entre l'apparition d'une NAFLD et la survie des patients et des greffons bien que peu d'études aient été réalisées sur l'évolution des patients au long cours³³.

Des études publiées récemment montre néanmoins l'association entre l'apparition d'une NASH et des événements cardiovasculaires²⁵ et la désigne comme un facteur de risque indépendant (FRI) de mortalité à long terme³⁴. Dans une étude publiée en 2018, l'apparition d'une NAFLD de novo est prédictive d'accidents cardiovasculaires et de développement de néoplasies extra-hépatiques³⁴.

Une étude publiée en 2019, estime une progression annuelle vers la fibrose de 0.4 stade par an chez les individus avec NAFLD de novo, ce qui équivaut à un stade tous les deux ans et demi²⁶. Ceci est bien supérieur aux 14,3 et 7,1 ans nécessaires pour progresser d'un stade, proposés par l'étude de Singh et al. citée plus haut, suggérant une progression plus rapide dans la NAFLD de novo par rapport à la NAFLD dans la population générale²³.

1.3.3. Facteurs de risque de NAFLD de novo/recurrente

La période suivant la TRH est à risque de développement d'un SM, or celui-ci a été démontré comme FRI de développement d'une NAFLD après TRH^{34,35}.

Une prise de poids est communément observée chez les sujets ayant bénéficié d'une TRH, excédant la simple récupération de celui perdu durant la période précédant la TRH. Selon une étude publiée en 2005 ce gain de poids advient surtout après les 6 premiers mois et le gain de poids est maximal endéans la première année³⁶. Dans cette même étude, à 1 et 3 ans, 24 et 31% des patients qui n'étaient pas obèses avant la TRH le sont devenus. Un gain de poids de plus de 10% après la TRH était un FRI de développement de NAFLD dans une étude publiée en 2007³⁷.

Le diabète, l'HTA, la dyslipidémie et l'obésité sont des FRI d'apparition de NAFLD bien démontrés après une TRH^{25,26,35,38}.

On retrouve de la NAFLD et de la NASH chez respectivement 55% et 4 à 10% des patients infectés par virus de l'hépatite C dans la population non greffée³⁹. La TRH ne guérissant pas les patients de leur infections, l'hépatite C comme indication de la TRH est retrouvée comme facteurs de risque de NAFLD dans plusieurs études^{25,26}.

L'effet des traitements immunosuppresseurs sur le SM est bien démontré, les inhibiteurs de la calcineurine, les inhibiteurs des mTOR, et les corticostéroïdes sont en effet associées à l'apparition de diabète, d'HTA, de dyslipidémie, d'obésité et d'insulinorésistance⁴⁰. Néanmoins, leur effet sur la stéatose est moins clair, et si une étude a suggéré l'utilisation du Tacrolimus comme FRI de développement de stéatose³⁸, d'autres études n'ont pas montré d'influence de l'utilisation des Inhibiteurs de la calcineurine sur l'apparition de stéatose^{42,43}. Une étude récente a associé le sirolimus à l'apparition de NAFLD²⁶, mais seulement 6% de la population étudiée prenait cette immunosuppression. Dans cette même étude, après exclusion des patients transplantés pour de l'HCV, le tacrolimus devenait un FRI pour l'apparition de NAFLD à l'analyse multivariée.

Des polymorphismes associés à de la NAFLD dans la population générale, seul le polymorphisme de PNLAP3 a été associé à une prévalence de stéatose majorée après TRH^{43,44}.

Le sexe féminin a été associé à une apparition de NAFLD dans certaines études, dont une publiée en 2019^{25, 40}, bien que la majorité des études ne montre pas de différences significatives entre les deux genres.

1.3.4. Influence du donneur

Les donneurs sont classés le plus souvent selon le « Donor Risk Index » qui est un langage universel de qualité du donneur. Celui-ci prend en compte l'âge, la cause du décès, l'ethnie, le type de donneur (cœur battant/cœur non battant), la taille, le type de greffon (total/partiel), le temps d'ischémie froide et la proximité géographique. Il a été développé afin d'évaluer le risque de rejet de la greffe⁴⁵.

Dans le passé les greffons stéatosiques étaient écartés par les chirurgiens car associés à des taux plus élevés de dysfonction précoce, de non fonction du greffon et à une survie du patient et du greffon diminués⁴⁶⁻⁴⁸. Des données récentes ont montré d'excellents résultats suivant l'utilisation de greffons à plus de 60% de stéatose chez des patients bien précis (MELD bas, temps d'ischémie froide court, première TRH, donneur à cœur battant^{50,51}.

Des études ont montré une résolution de la stéatose lors de l'utilisation de greffons fortement stéatosiques⁵²⁻⁵⁴, l'utilisation de greffons stéatosique n'est pas considéré comme un FRI de NAFLD post opératoires. Seules deux études ont montré que la stéatose du donneur déterminée sur base de la biopsie de reperfusion était un FRI de NAFLD après la TRH dans leur cohorte^{39, 55}.

L'étude de Galvin et al. a montré que l'IMC chez le donneur et son âge étaient statistiquement associés à de la NAFLD après la TRH bien que ces données étaient manquantes chez 1/3 de leur cohorte. Ces données n'ont toutefois pas été considérées comme des FRI à l'analyse multivariée²⁷.

Finalement, il existe peu de données de la littérature concernant l'influence des données du donneur sur la survenue de NASH et NAFLD.

1.4. Problématique et intérêt de notre étude

L'hypothèse initiale de notre étude, basée sur une impression clinique, était la suivante : il y a-t-il un lien entre le différentiel d'IMC donneur-receveur et la survenue d'une stéatohépatite chez un patient greffé ? Autrement dit, un foie originaire d'un patient normo métabolique implanté chez un patient dysmétabolique serait-il plus rapidement saturé en graisse et subirait plus d'inflammation qu'un greffon originaire d'un donneur obèse ? Le principe inverse semble par ailleurs avoir été démontré dans la littérature avec une clearance de la stéatose retrouvée dans les biopsies de contrôle des patients greffés avec des greffons stéatosiques⁵²⁻⁵⁴.

En corollaire, la question était posée d'une allocation des organes « Fat to fat » dans le but de réduire l'apparition de NASH dans le cas où notre suspicion se confirmerait, dans un but « d'apparier les métabolismes ».

Le potentiel intérêt de l'étude est majoré par la réalisation chez tous les patients greffés de biopsies protocolaires à intervalle régulier. Des données histologiques précises, inhérentes au diagnostic de NAFLD/NASH sont donc relevés de façon systématique.

1.5. Objectifs :

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'association entre le différentiel d'IMC donneur / receveur, et l'apparition d'une NASH sur le greffon au sein d'une population de patients ayant bénéficié d'une TRH. Les facteurs cliniques et démographiques des donneurs et des receveurs, de même que les facteurs opératoires sont analysés afin de déterminer quels sont les facteurs de risque d'apparition d'une NASH sur le greffon. Les facteurs associés à l'apparition de fibrose significative (Métavir $\geq$ F2) et à un risque majoré de perte du greffon sont également investigués.

2. PATIENTS ET METHODE

2.1. Population

Notre étude est une étude rétrospective monocentrique. Elle s'est établie sur des greffons implantés chez les patients adultes ayant bénéficié d'une TRH au sein des cliniques universitaires Saint Luc (CUSL) entre le 11 février 2000 et le 16 novembre 2009. Les patients faisaient partis, pour certains, d'études précédentes (TAC-ATLG et TAC-Mono). Ils ont bénéficié d'une immunosuppression par Tacrolimus. La présence d'une thérapie d'induction dépendait du bras d'étude dans lequel ils se trouvaient : certains ont reçu des stéroïdes à faible dose durant les 64 premiers jours, d'autres une induction par une injection unique intra-opératoire de sérum anti-lymphocytaire et pour le reste, un placebo. En cas de re-transplantation, chaque greffon a été considéré comme un sujet à part entière, un même patient peut donc se retrouver plusieurs fois dans la cohorte.

L'étude concerne 326 greffons avec un follow-up médian de 133 mois (écart interquartile (56-168)).

Elle a reçu l'approbation du comité d'Ethique hospitalo-facultaire avant d'entamer la collecte de données.

2.2. Constitution des groupes

La variable dépendante étudiée était l'apparition d'une NASH sur le greffon. Afin de la déterminer, tous les protocoles des biopsies réalisées entre février 2000 et le 5 mars 2019 chez les patients concernés ont été consultés. Ces biopsies ont été réalisées de façon protocolaire, ou de façon motivée (pour investiguer une élévation des enzymes hépatiques ou des images radiologiques suspectes p. ex). La présence d'une stéatohépatite a été déterminée par notre équipe d'anatomopathologistes sur de l'association des lésions suivantes : présence d'une stéatose significative (>5%), d'une inflammation lobulaire, et de dommages hépatocytaires.

Deux groupes ont été ainsi constitués :

- Le groupe NASH, dans lequel ont été inclus tous les greffons dont au moins une biopsie a mis en évidence une stéatohépatite, même si celle-ci a disparu aux biopsies suivantes.
- Le groupe contrôle, dans lequel ont été inclus tous les greffons dont aucune biopsie n'a mis en évidence une stéatohépatite.

2.3. Données d'intérêt

Les données concernant les receveurs ont été collectées dans les dossiers électroniques des cliniques et celles des donneurs sur la plateforme en ligne d'Eurotransplant (Donor data). Ces données ont été encodées dans une banque de données informatique qui a servi de support à l'analyse statistique.

Les données collectées ont été de quatre types :

- **Données des receveurs préopératoires :**

Elles concernent : l'âge, le genre, l'IMC, l'immunisation CMV, la présence d'une TRH préalable, l'indication de la TRH, score de Child-Turcotte-Pugh (CTP) lorsqu'une cirrhose est présente, le MELD le jour de la greffe, la présence d'un diabète, la présence d'un SM, et l'ethnicité.

- **Données concernant le donneur :**

Elles concernent : l'âge, le genre, le mismatch de genre donneur/receveur, l'IMC, le différentiel d'IMC donneur/receveur, l'immunisation CMV, les greffes associant un donneur immunisé pour le CMV à un receveur naïf, l'incompatibilité ABO, la présence d'une HTA, la consommation d'alcool, la présence d'un diabète, l'immunisation pour le VHC, la présence de stéatose du greffon.

- **Données opératoires :**

Elles concernent : le type de greffon implanté, le temps d'ischémie froide, le temps d'ischémie chaude, le temps d'ischémie total.

- **Données postopératoires :**

Elles concernent : le temps d'intubation après l'intervention, la durée du séjour aux Soins Intensifs, la durée du séjour hospitalier, la présence de consommation d'alcool en post opératoire, l'IMC et son évolution à 3, 6, 12 et 60 mois, l'administration chronique de stéroïdes à 6, 12 et 60 mois, la tacrolémie à 6, 12 et 60 mois, la présence d'un SM à 12 et 60 mois, la présence d'un diabète à 12 et 60 mois, le développement d'une fibrose significative, et le follow-up médian des patients et des greffons.

2.4. Définitions et méthode de collecte

L'IMC a été calculé sur base de la formule : « $IMC = \frac{Poids\ (kg)}{Taille^2\ (m)}$ ». Le calcul de l'IMC du receveur a été fait sur base du poids du patient le jour de l'intervention, tandis que celui du donneur a été calculé selon les données d'Eurotransplant. Le différentiel d'IMC a été calculé en soustrayant l'IMC du donneur à celui du receveur.

Le score CTP et MELD considérés étaient ceux des patients le jour de la greffe.

La détermination de la présence du SM a été faite selon les critères harmonisés de 2009 selon IDF/ NHLBI/ AHA/ WHF/ IAS et IASO⁵⁶ à savoir la présence d'au moins 3 des critères suivants :

- ✓ La présence d'un périmètre abdominal augmenté selon les seuils décrits par l'IDF en 2005, à savoir ≥ 94 cm pour les hommes et ≥ 80 cm chez les femmes.
- ✓ La présence de triglycérides >150 mg/dL ou d'un traitement pour une hypertriglycémie.
- ✓ La présence d'un HDL cholestérol <40 mg/dL chez les hommes et <50 mg/dL chez les femmes, ou d'un traitement pour un HDL cholestérol diminué.
- ✓ La présence d'une tension artérielle ≥ 130 mmHg de systolique et/ou 85 mmHg de diastolique ou d'un traitement anti-hypertensif chez un patient avec une histoire d'HTA.
- ✓ La présence d'une hyperglycémie à jeun supérieure ou égale à 100 mg/dL, (à l'exclusion d'un traitement par stéroïde concomitant), ou en présence d'un traitement pour une hyperglycémie.

La présence d'un SM pré-TRH a été évaluée au moment du bilan pré-greffe car celui-ci amène à une mesure du périmètre abdominale. L'absence de mesure du périmètre abdominal à 1 et 5 ans, nous a amené à considérer un IMC supérieur ou égal à 30 comme associé à un périmètre abdominal supérieur aux seuils de l'IDF, ce qui nous a été suggéré de la littérature^{57,26}. Concernant les valeurs biologiques, ont été considérées celles réalisées à une distance de maximum 3 mois du moment d'évaluation du SM (consultation pré-greffe ou consultation de suivi à 1 et 5 ans).

La présence de stéatose sur le greffon a été estimée histologiquement sur base de la biopsie de reperfusion, et définie comme la présence d'une stéatose, quel que soit la taille des vacuoles, entreprenant plus de 5% des hépatocytes.

La rechute d'une consommation d'alcool dans le suivi post opératoire des patients greffés pour une cirrhose éthylique ou mixte a été collecté selon l'expertises des coordinatrices de greffe.

La présence d'une fibrose significative a été définie comme celle recevant un score de fibrose selon Métavir au moins égal à 2²⁷. Celle-ci a été collectée à 5 ans chez les patients n'ayant pas développé de NASH, et chez ceux ayant développé une NASH avant les 5 ans, et à la biopsie suivant le diagnostic de la NASH chez les autres.

2.5. Méthodes statistiques

Le manque important de données post opératoires, en particulier en ce qui concerne la présence ou non à 5 ans d'un diabète (217/326) ou d'un SM (180/326) nous a amené à diviser nos données en deux parties, analysées indépendamment l'une de l'autre. La première partie contenant les données pré et peropératoire, la deuxième les données postopératoires.

Les variables binaires ont été rapportées en utilisant des nombres et des pourcentages. Les variables continues ont été rapportées en utilisant des médianes et des écarts interquartiles. Les distributions ont été comparées en utilisant le test exact de Fisher ou le test U de Mann-Whitney selon le type de variable.

L'estimateur de Kaplan-Meier a été utilisé pour analyser les variables dépendantes du temps non paramétriques (incidence de NASH, survie des greffons et des patients).

Les capacités prédictives d'un certain nombre de variables pour le risque d'apparition de NASH, d'une fibrose significative (Métavir $\geq$ F2) ou de perte de greffon ont été évaluées. Tous les facteurs considérés pour l'analyse univariée ont été choisis sur base d'une revue de la littérature, et des suggestions de l'équipe clinique. En conséquence nous avons utilisé le modèle à risques proportionnels de Cox pour les variables dépendantes du temps : toutes les covariables ayant une valeur-P $< 0,2$ ont été introduites dans le modèle multivarié. Nous avons choisi d'employer une procédure d'élimination descendante pour sélectionner les covariables indépendantes significatives. Les rapports de hasard (HR), l'intervalle de confiance à 95% (CI) et la valeur P a été rapporté pour les variables significatives. Des régressions logistiques ont été appliquées pour les variables dichotomiques (apparition d'une fibrose significative). Le rapport des cotes (OR), l'intervalle de confiance à 95%, et la valeur P a été rapportés pour chaque variable prédictive de l'analyse univariée. Seules les variables statistiquement significatives de l'analyse univariée ont été introduite dans l'analyse de régression logistique multiple dans le but de déterminer les FRI finaux. Nous avons choisi d'employer une méthode d'élimination descendante pour déterminer les covariables indépendantes significatives. Ainsi, le rapport des cotes ajusté (AOR), l'intervalle à 95% et la valeur P a été rapporté pour chaque prédicteur. Les pseudo- R^2 (Nagelkerke R^2) ont été inclus pour apporter l'information du pourcentage de variance expliqué par le modèle. La significativité des tests statistiques a été défini par l'obtention d'une valeur P $< 0,05$.

Les analyses ont été menées avec SPSS Statistics (version 25, IBM, Armonk, NY, US).

3. RESULTATS

3.1. Description de la population

326 greffons ont été implantés dans notre centre au cours de la période étudiée. La cohorte était majoritairement composée d'hommes (63%) avec un âge moyen de 51,9 ans. L'indication principale de TRH a été la cirrhose éthylique (27,9%), suivi d'une hépatite C chronique (23,3%). Un CHC était présent chez 30,1% des receveur. Dans notre cohorte, seuls deux patients ont été greffés pour une cirrhose NASH et cinq pour une cirrhose cryptogénique. L'IMC moyen des receveur le jour de la TRH était de 26,1. Un diabète était présent chez 22,1% des receveurs en pré-TRH. La proportion de patients avec un SM en pré-greffe était de 43% bien que cette donnée n'ait pu être collectée que chez 235 patients.

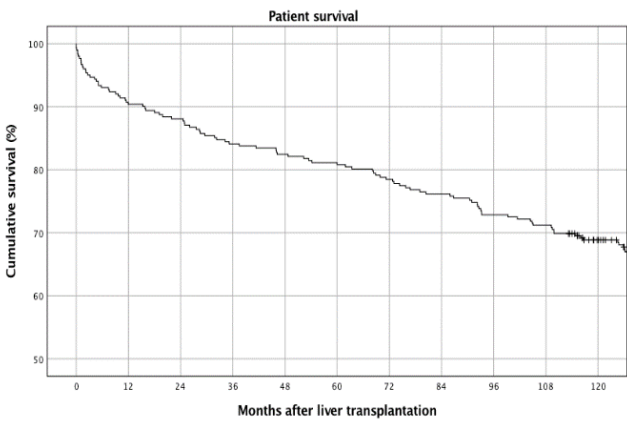
La survie du greffon à 1, 5 et 10 ans a été respectivement de 86, 75 et 62% (Figure 1), tandis que celle des patients de 90, 81 et 69% (Figure 2).

Figure 1. Survie des greffons au cours des 10 premières années



Population initiale (%)	1 an (%)	5 ans (%)	10 ans (%)
100	86	75	62
Exposés au risque de perte de greffon			
326	326	247	201

Figure 2. Survie des patients au cours des 10 premières années



Population initiale (%)	1 an (%)	5 ans (%)	10 ans (%)
100	90	81	69
Exposés au risque de perte de greffon			
302	302	249	208

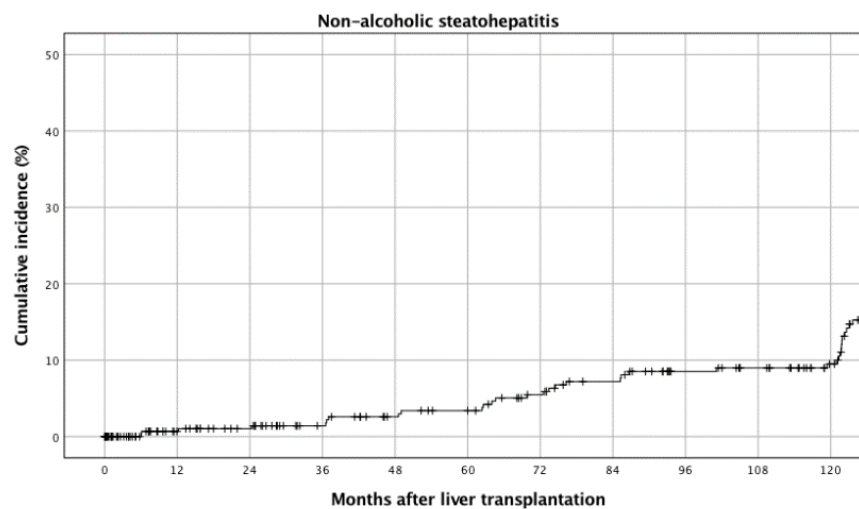
3.2. Apparition d'une NASH sur le greffon

3.2.1. Incidence et Prévalence

Quarante-deux patients ont constitué le groupe NASH (12,9%) et 284 le groupe contrôle (87,1%). Parmi le groupe NASH, un patient (2%) avait une NASH récurrente et quarante et un (98%) une NASH de novo.

L'incidence cumulative de NASH (figure 3) à 1, 5 et 10 ans sont respectivement 1, 3 et 10% des greffons développant de la NASH.

Figure 3. Incidence cumulative de stéatohépatite non alcoolique au cours des 10 premières années



Pourcentage initial (%)	1 an (%)	5 ans (%)	10 ans (%)
Greffons développant une NASH			
0	1	3	10
Nombre de greffons exposés au risque de développement d'une NASH			
326	304	239	184

3.2.2. Analyse des variables préopératoires : répartition et facteurs de risque

Tableau 1. Caractéristiques préopératoires de 326 transplantations hépatiques

	Total (N=326)	Contrôle (N=284)	NASH (N=42)	
Variables	Médiane (EI) ou n (%)			P
Age du receveur (année)	55 (45-61)	55 (43—61)	56 (52—62)	0.03
Genre du receveur (femme)	119/326 (37)	108/284 (38)	11/42 (26)	0.17
IMC du receveur (kg/m²)	25 (22.3—29)	24.6 (22.0—28.4)	28.1 (25.0—33.8)	<0.01
Receveur IgG anti-CMV positif	197/326 (60)	174/284 (61)	23/42 (55)	0.50
Première TRH	302/326 (92)	261/284 (92)	41/42 (98)	0.34
Indication de la TRH				
Hépatopathie associée au VHC	76/326 (23)	70/284 (25)	6/42 (14)	0.17
Hépatopathie associée au VHB	30/326 (9)	25/284 (9)	5/42 (12)	0.57
Cirrhose éthylique	91/326 (28)	72/284 (25)	19/42 (45)	0.01
NASH	2/326 (1)	1/284 (0)	1/42 (2)	0.24
Hépatopathie cholestatique	25/326 (8)	24/284 (9)	1/42 (2)	0.22
Cirrhose cryptogénique	5/326 (2)	5/284 (2)	0/42 (0)	1.00
Hépatite auto-immune	4/326 (1)	4/284 (1)	0/42 (0)	1.00
Maladie métabolique	15/326 (5)	13/284 (5)	2/42 (5)	1.00
Insuffisance hépatique aigue	26/326 (8)	24/284 (9)	0/42 (0)	0.03
CHC	98/326 (30)	78/284 (28)	20/42 (48)	0.01
Autre cancer	15/326 (5)	14/284 (5)	1/42 (2)	0.70
Tumeur bénine	22/326 (7)	19/284 (7)	3/42 (7)	1.00
Dysfonction primaire du greffon	6/326 (2)	6/284 (2)	0/42 (0)	1.00
Thrombose de l'artère hépatique	2/326 (1)	2/284 (1)	0/42 (0)	1.00
Rejet chronique	3/326 (1)	3/284 (1)	0/42 (0)	1.00
Lésions biliaires d'origine ischémique	9/326 (3)	8/284 (3)	1/42 (2)	1.00
Récidive d'hépatopathie primaire	5/326 (2)	4/284 (1)	1/42 (2)	0.50
Hypertension portale	282/326 (87)	243/284 (86)	39/42 (93)	0.24
CTP A	104/282 (32)	85/243 (35)	19/39 (49)	0.11
CTP B	67/282 (21)	61/243 (25)	6/39 (15)	0.23
CTP C	111/282 (34)	97/243 (40)	14/39 (36)	0.73
MELD	16 (10—22)	16 (10—23)	13 (8—17)	0.04
Technique				
Foie total donneur décédé	281/326 (86)	242/284 (85)	39/42 (93)	0.23
Split-droit donneur décédé	23/326 (7)	22/284 (8)	1/42 (2)	0.33
Split-gauche donneur décédé	2/326 (1)	2/284 (1)	0/42 (0)	1.00
Donneur vivant greffe Domino	3/326 (1)	3/284 (1)	0/42 (0)	1.00
Foie droit donneur vivant	13/326 (4)	11/284 (4)	2/42 (5)	0.68
Foie Gauche donneur vivant	4/326 (1)	4/284 (1)	0/42 (0)	1.00
Donneur à Coeur arrêté	6/326 (2)	4/284 (1)	2/42 (5)	0.17
Temps d'ischémie froide (minutes)	638 (516—755)	634 (504—755)	672 (569—799)	0.15
Temps d'ischémie chaude (minutes)	43 (36—50)	43 (35—50)	41 (37—45)	0.41
Temps d'ischémie total (minutes)	682 (564—797)	681 (557—795)	718 (614—841)	0.17
Age du donneur (années)	47 (36—56)	46 (35—56)	52 (45—59)	0.03
Genre du donneur (femme)	131/326 (40)	120/284 (42)	11/42 (26)	0.06
Genres non assortis	18/326 (36)	106/284 (37)	12/42 (29)	0.31
IMC du donneur (kg/m²)	24 (22—26)	24.4 (22.0—26.2)	24.6 (23.4—27.8)	0.09
Différentiel d'IMC (kg/m²)	1 (-2.4—4.5)	0.7 (-2.7—4.4)	3.0 (-0.3—8.7)	<0.01
Donneur IgG anti CMV positif	163/326 (50)	140/284 (49)	23/42 (55)	0.62
IgG anti CMV D+/R-	57/326 (17)	49/284 (17)	8/42 (19)	0.83

Incompatibilité ABO	1/326 (0)	0/284 (0)	1/42 (2)	0.13
Hypertension artérielle donneur	61/277 (23)	49/241 (20)	16/36 (44)	<0.01
Consommation d'alcool donneur	46/223 (21)	34/188 (18)	12/35 (34)	0.04
Diabète sucré donneur	5/316 (2)	5/284 (3)	0/32 (0)	1.00
Donneur anticorps anti-VHC positif	4/326 (1)	4/284 (1)	0/42 (0)	1.00
Stéatose hépatique chez le donneur	70/262 (27)	58/220 (26)	12/42 (33)	0.42
Ethnicité receveur (Afro-européen)	7/326 (2)	7/284 (3)	0/42 (0)	0.60
Diabète receveur en préopératoire	72/326 (22)	56/284 (20)	16/42 (38)	0.02
SM Receveur en préopératoire	101/235 (43)	82/201 (41)	19/34 (56)	0.13

Abréviations: D, Donneur; IMC, indice de masse corporelle; CMV, cytomégalovirus; CTP, score de Child-Turcotte-Pugh; VHB, virus de l'hépatite B; EI, écart interquartile; MELD, model for end-stage liver disease; NASH, stéatohépatite non alcoolique; R, Receveur; VHC, virus de l'hépatite C

A l'analyse multivariée, l'IMC du receveur (AHR 1,09, IC [1,02-1,16], P=0,01), l'âge du receveur (AHR 1,06, IC [1,01-1,10], P=0,01) et la présence d'une hypertension artérielle chez le donneur (AHR 3,38 IC [1,59-7,20], P<0,01) ont été déterminés comme des FRI significatifs de développer une NASH après une TRH. (Tableau 2)

Tableau 2. Analyses univariée et multivariée selon le modèle de regression de Cox pour les risques de NASH après TRH: modèle préopératoire

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée ^a		
	HR	IC 95%	P	AHR	IC 95%	P
Genre receveur (femme)	0.56	0.28—1.10	0.09	—	—	—
IMC receveur (kg/m ²)	1.11	1.06—1.16	<0.01	1.09	1.02—1.16	0.01
Age du receveur (ans)	1.05	1.02—1.08	<0.01	1.06	1.01—1.10	0.01
Hépatopathie associée au VHC	0.66	0.28—1.56	0.35	—	—	—
Cirrhose ethylique	2.14	1.17—3.94	0.01	—	—	—
CHC	2.71	1.48—4.99	<0.01	—	—	—
CTP A	1.56	0.83—2.93	0.16	—	—	—
MELD	0.97	0.93—1.00	0.07	—	—	—
Donneur à Coeur non battant	3.23	0.79—13.67	0.10	—	—	—
Temps d'ischémie froide	1.00	0.99—1.00	0.23	—	—	—
Temps d'ischémie chaude	1.00	0.99—1.00	0.24	—	—	—
Age du donneur	1.04	1.02—1.06	<0.01	—	—	—
Genre du donneur	0.48	0.24—0.95	0.04	—	—	—
IMC du donneur	1.08	1.02—1.15	0.01	—	—	—
Différentiel d'IMC	1.06	1.01—1.11	0.01	—	—	—
Hypertension artérielle donneur	4.20	2.14—8.23	<0.01	3.38	1.59—7.20	<0.01
Consommation alcool donneur	2.36	1.17—4.77	0.02	—	—	—
Diabète chez le receveur en préopératoire	2.36	1.17—4.77	0.02	—	—	—
SM receveur en préopératoire	1.90	0.97—3.75	0.06	—	—	—

^a Créé sur 64% des sujets. Covariables introduites initialement et puis supprimées: Cirrhose éthylique, CHC, age du donneur, genre du donneur, IMC du donneur, différentiel d'IMC, consommation d'alcool chez le donneur, diabète chez le receveur.

Abreviations : IMC, Indice de masse corporelle, IC 95%, intervalle de confiance à 95%; CHC : Cancer hépatocellulaire ; CTP, score de Child-Turcotte-Pugh; HR, hazard ratio; VHC, Virus de l'hépatite C hepatitis C virus; MELD, model for end-stage liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis.

3.2.3. Analyse des variables postopératoires : répartition et facteurs de risque

La distribution des variables postopératoires dans les deux groupes est résumée dans le tableau 3.

Tableau 3. Variables postopératoires.

	Total (N=326)	Contrôle (N=284)	NASH (N=42)	P
Variables	Médiane (EI) ou n (%)			
Intubation après TRH (heure)	7 (3—20)	7.7 (3.0—20.0)	6.5 (1.0—13.8)	0.33
Durée du séjour à l'USI (jours)	3 (2—6)	3 (2—7)	2 (1—6)	0.17
Durée du séjour hospitalier (jours)	18 (14—29)	18 (14—31)	17 (13—23)	0.18
Consommation d'alcool post opératoire	52/326 (16)	38/284 (13)	14/42 (33)	<0.01
IMC receveur à 3 mois (kg/m ²)	23 (20.2—26)	22.7 (19.8—25.1)	26.1 (23.2—29.6)	<0.01
Gain d'IMC à 3 mois (kg/m ²)	-2 (-4.1—-0.8)	-2.3 (-3.9—-0.8)	-2.9 (-4.9—-0.9)	0.29
IMC receveur à 6 mois (kg/m ²)	24 (20.7—27.0)	23.3 (20.3—26.0)	27.4 (24.7—29.7)	<0.01
Gain d'IMC à 6 mois (kg/m ²)	-2 (-3.7—0.1)	-1.6 (-3.7—0.0)	-1.1 (-4.0—0.8)	0.62
IMC receveur à 1 an (kg/m ²)	25 (21.8—28.4)	24.0 (21.2—27.1)	28.6 (25.9—31.9)	<0.01
Gain d'IMC à 1 an (kg/m ²)	0 (-2.7—1.5)	-0.4 (-2.7—1.4)	0.5 (-2.8—2.1)	0.43
IMC receveur à 5 ans (kg/m ²)	26 (22.6—30.1)	24.7 (22.1—28.7)	29.6 (27.4—32.7)	<0.01
Gain d'IMC à 5 ans (kg/m ²)	0 (-1.7—3.3)	0.3 (-1.7—2.9)	1.3 (-2.0—3.7)	0.29
Administration chronique de stéroïdes à 6 mois	14/231 (6)	14/196 (7)	0/35 (0)	0.14
Administration chronique de stéroïdes à 1 an	11/224 (5)	11/189 (6)	0/35 (0)	0.22
Administration chronique de stéroïdes à 5 ans	9/186 (5)	8/157 (5)	1/29 (3)	1.00
Tacrolémie basale à 6 mois (ng/ml)	6 (4.2—7.95)	6.1 (4.4—8.2)	4.5 (3.4—7.3)	0.01
Tacrolémie basale à 1 an (ng/ml)	5 (3.8—6.7)	5.2 (3.7—6.9)	5.2 (3.8—6.7)	0.90
Tacrolémie basale à 5 ans (ng/ml)	3 (2—4.8)	3.4 (2.1—4.8)	3.1 (1.8—4.4)	0.38
SM à 1 an	85/215 (40)	64/179 (36)	21/36 (58)	0.02
SM à 5 ans	83/180 (46)	58/145 (40)	25/35 (71)	<0.01
Diabète à 1 an	69/270 (26)	53/228 (23)	16/42 (38)	<0.01
Diabète à 5 ans	64/217 (29)	48/177 (27)	16/40 (40)	0.13
Développement d'une fibrose significative ^a	35/326 (11)	30/284 (11)	5/42 (12)	0.79
Suivi des greffons (mois)	133 (56—168)	130 (38—168)	146 (116—168)	0.03
Suivi des patients (mois)	142 (88—176)	141 (72—178)	146 (118—175)	0.23

^a Définie comme un METAVIR≥2.

Abreviation: IMC, Indice de masse corporelle; USI, Unité de soins intensifs; EI, Ecart interquartile; NASH, Stéatohépatite non alcoolique ; SM, Syndrome métabolique

L'analyse multivariée des données post-opératoires ont déterminés la consommation d'alcool en post opératoire (AHR 2,80, IC 95% [1,34-5,86], P<0,01), l'IMC du patient à 5 ans (AHR 1,12, IC 95% [1,06-1,19], P<0,01) comme facteur de risque de développer une NASH, et la Tacrolémie basale à 6 mois comme facteur protecteur (AHR 0,85, IC 95% [0,73-0,99], P=0,04). (Tableau 4)

Tableau 4. Analyses univariées et multivariées selon le modèle de régression de Cox pour les risques d'apparition de NASH après TRH: modèle postopératoire.

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée ^a -2ln likelihood: 246.12		
	HR	IC 95%	P	AHR	IC 95%	P
Durée séjour USI	0.97	0.92—1.02	0.25	—	—	—
Durée du séjour hospitalier	0.99	0.97—1.01	0.28	—	—	—
Consommation d'alcool en postopératoire	2.44	1.28—4.64	<0.01	2.80	1.34—5.86	<0.01
IMC receveur à 3 mois	1.11	1.06—1.17	<0.01	—	—	—
IMC receveur à 6 mois	1.13	1.08—1.19	<0.01	—	—	—
IMC receveur à 1 an	1.15	1.09—1.21	<0.01	—	—	—
IMC receveur à 5 ans	1.13	1.07—1.18	<0.01	1.12	1.06—1.19	<0.01
Administration chronique de stéroïdes à 6 mois	0.05	0.00—17.19	0.31	—	—	—
Tacrolémie basale à 6 mois	0.86	0.76—0.97	0.01	0.85	0.73—0.99	0.04
SM à 1 an	2.63	1.36—5.11	<0.01	—	—	—
SM à 5 ans	3.28	1.57—6.83	<0.01	—	—	—
Diabète à 1 an	1.93	1.04—3.61	0.04	—	—	—
Diabète à 5 ans	1.73	0.92—3.25	0.09	—	—	—
Créé sur 44% des sujets. Les covariables introduites initialement dans le modèle multivarié et puis supprimées étaient: IMC à 3 mois, IMC à 6 mois, IMC à 1 an, syndrome métabolique à 1an, syndrome métabolique à 5 ans, diabète sucré à 1 an. Abreviations: IMC, indice de masse corporelle IC 95%, intervalle de confiance à 95%, HR, hazard ratio; NASH, stéatohépatite non alcoolique ; SM, Syndrome métabolique ; USI, Unité de soins intensifs						

Conséquences de la NASH :

A l'analyse multivariée, la NASH n'est ressortie ni comme facteur prédictif de perte du greffon, ni comme facteur prédictif de l'apparition d'une fibrose significative. (voir tableaux 5 et 6).

3.3. Analyse prédictive de perte de greffon

3.3.1. **Modèle préopératoire**

Le Tableau 5 rapporte les résultats de l'analyse multivariée des données préopératoires comme facteurs de risque éventuels de perte de greffon.

Les données suivantes ont été sélectionnées comme FRI significatifs : Age du receveur (AHR, 1,02 ; IC 95% [1,00-1,04] ; P= 0,01), hépatite Auto-immune comme indication de TRH (AHR, 3,61 ; IC 95%, [1,32-9,88], P = 0,01), le temps d'ischémie chaude (AHR, 1,01 ; IC 95%, [1,00-1,01] ; P < 0,01), et âge du donneur (AHR 1,03, IC 95% [1,01-1,04], P < 0,01). L'immunisation pour le CMV chez le receveur quand a elle a été sélectionnée comme un facteur protecteur (AHR 0,68, IC 95% [0,49-0,95], P=0,02).

Table 5. Analyses univariée et multivariée selon le modèle de régression de Cox pour les risques de perte de greffon, modèle préopératoire.

	Analyse univariée			Analyse multivariée ^a -2ln likelihood: 1548.59		
Variables	HR	CI 95%	P	AHR	IC 95%	P
Age du receveur (années)	1.03	1.01—1.04	<0.01	1.02	1.00—1.04	0.01
Genre du receveur (femme)	0.71	0.50—1.01	0.06	—	—	—
IMC du receveur (kg/m ²)	1.01	0.98—1.04	0.65	—	—	—
Receveur IgG anti-CMV positif	0.70	0.50—0.96	0.03	0.68	0.49—0.95	0.02
Première TRH hépatique	0.99	0.52—1.89	0.98	—	—	—
Indication de TRH						
Hépatopathie associée au VHC	1.53	1.07—2.18	0.02	—	—	—
Hépatopathie associée au VHB	0.96	0.54—1.70	0.90	—	—	—
Cirrhose éthylique	1.03	0.72—1.48	0.86	—	—	—
Stéatohépatite non alcoolique	0.05	0.00—213.66	0.48	—	—	—
Hépatopathie cholestatique	2.74	1.01—7.40	0.05	—	—	—
Cirrhose cryptogénique	0.90	0.49—1.67	0.74	—	—	—
Hépatite auto-immune	3.27	1.21—8.85	0.02	3.61	1.32—9.88	0.01
Maladie métabolique	0.61	0.25—1.49	0.28	—	—	—
Insuffisance hépatique aigue	0.63	0.31—1.29	0.21	—	—	—
CHC	1.58	1.13—2.21	<0.01	—	—	—
Autre cancer	1.18	0.55—2.53	0.67	—	—	—
Tumeur bénine	0.33	0.12—0.90	0.03	—	—	—
Dysfonction primaire du greffon	2.44	0.90—6.61	0.08	—	—	—
Thrombose de l'artère hépatique	0.05	0.00—213.66	0.48	—	—	—
Rejet chronique	0.64	0.09—4.60	0.66	—	—	—
Lésions biliaires d'origine ischémique	0.74	0.23—2.31	0.60	—	—	—
Récidive d'hépatopathie primaire	2.35	0.87—6.36	0.09	—	—	—
Hypertension portale	2.18	1.18—4.02	0.01	—	—	—
CTP A	0.90	0.64—1.28	0.57	—	—	—
CTP B	1.00	0.68—1.48	1.00	—	—	—
CTP C	1.11	0.79—1.56	0.57	—	—	—
MELD	1.01	0.99—1.02	0.58	—	—	—
Technique						
Foie total donneur décédé	1.00	0.62—1.60	0.99	—	—	—
Split-droit donneur décédé	1.10	0.59—2.03	0.77	—	—	—
Split-gauche donneur décédé	1.84	0.26—13.16	0.54	—	—	—
Donneur vivant greffe Domino	1.09	0.27—4.38	0.91	—	—	—
Foie droit donneur vivant	0.83	0.34—2.02	0.68	—	—	—
Foie Gauche donneur vivant	0.67	0.09—4.82	0.69	—	—	—
Donneur a coeur arrêté	0.70	0.17—2.83	0.62	—	—	—
Temps d'ischémie froide (minutes)	1.00	0.99-1.00	0.34	—	—	—
Temps d'ischémie chaude (minutes)	1.01	1.00—1.01	<0.01	1.01	1.00—1.01	<0.01
Temps d'ischémie total (minutes)	1.00	0.99—1.00	0.52	—	—	—
Age du donneur (années)	1.03	1.02—1.04	<0.01	1.03	1.01—1.04	<0.01
Genre du donneur	0.78	0.56—1.10	0.16	—	—	—
Genres non assortis	0.87	0.62—1.23	0.43	—	—	—
IMC du donneur (kg/m ²)	1.04	1.00—1.08	0.06	—	—	—
Différentiel d'IMC (kg/m ²)	0.99	0.96—1.02	0.41	—	—	—
Donneur IgG anti CMV positif	1.28	0.92—1.77	0.14	—	—	—
IgG anti CMV donneur positif/Recepteur négatif	1.56	1.07—2.32	0.02	—	—	—
Incompatibilité ABO	0.05	0.00—3193.67	0.60	—	—	—
Hypertension artérielle donneur	1.40	0.94—2.09	0.09	—	—	—

Consommation d'alcool donneur	1.11	0.68—1.83	0.68	—	—	—
Diabète sucré donneur	2.22	0.70—7.04	0.17	—	—	—
Donneur anticorps anti-VHC positif	2.40	0.76—7.52	0.14			
Stéatose hépatique chez le donneur	1.11	0.74—1.67	0.61	—	—	—
Ethnicité receveur (Afro-européen)	1.48	0.55—4.00	0.44	—	—	—
Diabète receveur en préopératoire	1.46	1.02—2.11	0.04	—	—	—
SM receveur en préopératoire	1.08	0.74—1.58	0.70	—	—	—
Créé sur 100% des sujets. Les covariables introduites initialement dans le modèle multivarié et puis supprimées étaient: Hépatopathie associée au VHC, Cirrhose cryptogénique, CHC, Tumeur bénines, hypertension portale, IgG anti CMV donneur positif/Recepteur, Diabète receveur en préopératoire. Abreviations : IMC, Indice de masse corporel ; IC 95%, intervalle de confiance à 95%; CHC, Cancer hépatocellulaire ; CMV, Cytomégalo virus; CTP, score de Child-Turcotte-Pugh; HR, hazard ratio; SM, Syndrome métabolique ; VHB, Virus de l'hépatite B; VHC, Virus de l'hépatite C; MELD, model for end-stage liver disease; NASH, stéatohépatite non alcoolique.						

3.3.2. Modèle postopératoire

Le Tableau 6 rapporte les résultats de l'analyse multivariée des données postopératoires comme facteurs de risque éventuels de perte de greffon.

L'unique donnée ressortant comme FRI significatif de perte de greffon était la présence d'un diabète à 5 ans (AHR, 1,92 ; IC 95%, [1,05-3,52] ; P = 0,04). Comme mentionné plus haut, le développement d'une NASH n'a pas été retenue comme FRI de perte de greffon.

Tableau 6 . Analyses univariée et multivariée selon le modèle de regression de Cox pour les risques de perte de greffon, modèle postopératoire .

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée -2ln likelihood: 412.95		
	HR	IC 95%	P	AHR	IC 95%	P
Intubation après TRH (heures)	1.00	0.99—1.00	0.65	—	—	—
Durée du séjour à l'USI (jours)	1.01	1.00—1.01	0.25	—	—	—
Durée du séjour hospitaliers (jours)	1.01	1.00-1.01	0.02	—	—	—
Consommation d'alcool post opératoire	0.92	0.59—1.42	0.70	—	—	—
IMC receveur à 3 mois (kg/m ²)	1.01	0.97—1.05	0.59	—	—	—
Gain d'IMC à 3 mois (kg/m ²)	1.00	0.94—1.07	0.93	—	—	—
IMC receveur à 6 mois (kg/m ²)	0.98	0.94—1.02	0.31	—	—	—
Gain d'IMC à 6 mois (kg/m ²)	0.99	0.93—1.05	0.73	—	—	—
IMC receveur à 1 an (kg/m ²)	0.96	0.92—1.01	0.11	—	—	—
Gain d'IMC à 1 an (kg/m ²)	0.97	0.92—1.03	0.28	—	—	—
IMC receveur à 5 ans (kg/m ²)	0.97	0.92—1.02	0.24	—	—	—
Gain d'IMC à 5 ans (kg/m ²)	0.95	0.90—1.02	0.15	—	—	—
Administration chronique de stéroïdes à 6 mois	0.90	0.37—2.23	0.82	—	—	—
Administration chronique de stéroïdes à 1 an	0.93	0.34—2.54	0.89	—	—	—
Administration chronique de stéroïdes à 5 ans	1.07	0.33—3.43	0.91	—	—	—
Tacrolémie basale à 6 mois (ng/ml)	1.05	0.99—1.12	0.10	—	—	—
Tacrolémie basale à 1 an (ng/ml)	0.95	0.88—1.02	0.16	—	—	—
Tacrolémie basale à 5 ans (ng/ml)	0.95	0.83—1.08	0.41	—	—	—

SM à 1 an	1.54	0.97—2.42	0.07	—	—	—
SM à 5 ans	1.25	0.67—2.32	0.49	—	—	—
Diabète à 1 an	1.21	0.78—1.88	0.39	—	—	—
Diabète à 5 ans	1.88	1.12—3.18	0.02	1.92	1.05—3.52	0.04
Développement d'une NASH	0.23	0.10—0.53	<0.01	—	—	—
Développement d'une fibrose significative	1.18	0.71—1.96	0.52	—	—	—
Créé sur 52% des sujets. Les covariables introduites initialement dans le modèle multivariée et puis supprimées étaient : Durée du séjour hospitalier, Diabète à 1 an, et développement d'une NASH. Abreviations: IMC, indice de masse corporelle; IC 95%, intervalle de confiance à 95%; HR, hazard ratio; USI, unité de soins intensifs; NASH, stéatohépatite non alcoolique.						

3.4. Analyse prédictives de l'apparition d'une fibrose significative (Métavir 2-4)

3.4.1. **Modèle pré-opératoire :**

Le Tableau 7 rapporte les résultats de l'analyse de régression logistique univariée et multivariée.

Les données préopératoires suivantes ont été retenues comme FRI significatifs de développement d'une fibrose significative : Hépatopathie liée au VHC comme indication de TRH (AHR, 6,57; IC 95% [2,91-14,83] ; P ≤ 0,01), et l'IMC du donneur (AOR, 1,12 ; IC 95% [1,01-1,23] ; P = 0,03).

Ont été retenues comme facteur protecteur indépendant de développement d'une fibrose significative la cirrhose éthylique comme indication de TRH (AOR 0,10 ; IC 95% [0,01-0,80] ; P=0,03), et l'immunisation du donneur pour le CMV (AOR, 0,43 ; IC 95% [0,19-0,97] ; P=0,04).

Tableau 7: Analyse de régression logistique univariée et multivariée pour les risques de développement d'une fibrose significative (METAVIR 2-4): modèle préopératoire

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	P	AOR	IC 95%	P
Age du receveur (années)	1.01	0.98—1.04	0.53	—	—	—
Genre du receveur (femme)	1.35	0.66—2.75	0.41	—	—	—
IMC du receveur (kg/m ²)	0.97	0.91—1.04	0.46	—	—	—
Receveur IgG anti-CMV positif	1.49	0.70—3.15	0.30	—	—	—
Première TRH	0.74	0.17—3.30	0.69	—	—	—
Indication TRH						
Hépatopathie associée au VHC	10.03	4.62—21.75	<0.01	6.57	2.91—14.83	<0.01
Hépatopathie associée au VHB	0.27	0.04—2.01	0.20	—	—	—
Cirrhose éthylique	0.07	0.01—0.49	<0.01	0.10	0.01—0.80	0.03
Stéatohépatite non alcoolique	0.00	0.00—0.00	1.00	—	—	—
Hépatopathie cholestatique	0.00	0.00—0.00	1.00	—	—	—
Cirrhose cryptogénique	1.15	0.33—4.04	0.83	—	—	—
Hépatite auto-immune	0.00	0.00—0.00	1.00	—	—	—
Maladie métabolique	0.00	0.00—0.00	1.00	—	—	—
Insuffisance hépatique aigue	1.09	0.31—3.84	0.89	—	—	—
CHC	1.43	0.69—2.97	0.34	—	—	—
Autre cancer	0.00	0.00—0.00	1.00	—	—	—
Tumeur bénigne	0.82	0.18—3.67	0.80	—	—	—

Dysfonction primaire du greffon	0.00	0.00—0.00	1.00	—	—	—
Thrombose de l'artère hépatique	0.00	0.00—0.00	1.00	—	—	—
Rejet chronique	0.00	0.00—0.00	1.00	—	—	—
Lésions biliaires d'origine ischémique	2.46	0.49—12.33	0.27	—	—	—
Récidive d'hépatopathie primaire	2.11	0.23—19.43	0.51	—	—	—
Hypertension portale	1.75	0.51—5.98	0.37	—	—	—
CTP A	1.03	0.48—2.20	0.94	—	—	—
CTP B	1.30	0.57—2.96	0.54	—	—	—
CTP C	0.79	0.36—1.70	0.54	—	—	—
MELD	1.02	0.99—1.06	0.22	—	—	—
Technique						
Foie total donneur décédé	0.96	0.35—2.61	0.93	—	—	—
Split-droit donneur décédé	0.78	0.18—3.47	0.74	—	—	—
Split-gauche donneur décédé	8.53	0.52—139.49	0.13	—	—	—
Donneur vivant greffe Domino	0.00	0.00—0.00	1.00	—	—	—
Foie droit donneur vivant	0.68	0.09—5.42	0.72	—	—	—
Foie Gauche donneur vivant	2.82	0.29—27.91	0.38	—	—	—
Donneur a coeur arrêté	0.00	0.00—0.00	1.00	—	—	—
Temps d'ischémie froide (minutes)	1.00	0.99—1.00	0.42	—	—	—
Temps d'ischémie chaude (minutes)	0.98	0.95—1.01	0.17	—	—	—
Temps d'ischémie total (minutes)	1.00	0.99—1.00	0.34	—	—	—
Age du donneur (années)	1.01	0.98—1.03	0.56	—	—	—
Genre du donneur	1.47	0.73—2.96	0.29	—	—	—
Genres non assortis	1.20	0.59—2.46	0.62	—	—	—
IMC du donneur (kg/m ²)	1.11	1.02—1.20	0.02	1.12	1.01—1.23	0.03
Différentiel d'IMC (kg/m ²)	0.93	0.87—0.99	0.03	—	—	—
Donneur IgG anti CMV positif	0.48	0.23—1.01	0.05	0.43	0.19—0.97	0.04
IgG anti CMV donneur positif/Recepteur négatif	0.58	0.20—1.71	0.32	—	—	—
Incompatibilité ABO	0.00	0.00—0.00	1.00	—	—	—
Hypertension artérielle donneur	1.20	0.53—2.73	0.66	—	—	—
Consommation d'alcool donneur	1.69	0.66—4.36	0.28	—	—	—
Diabète sucré donneur	2.03	0.22—18.97	0.53	—	—	—
Donneur anticorps anti-VHC positif	2.82	0.29—27.91	0.38	—	—	—
Stéatose hépatique chez le donneur	0.55	0.20—1.50	0.24	—	—	—
Ethnicité receveur (Afro-européen)	12.39	2.65—57.90	<0.01	—	—	—
Diabète receveur en préopératoire	0.71	0.28—1.77	0.46	—	—	—
SM receveur en préopératoire	1.16	0.51—2.62	0.73	—	—	—
R ² =0.33; Créé sur 100% des sujets. Les covariables introduites initialement dans le modèle multivarié et puis supprimées étaient: différentiel d'IMC, ethnicité receveur. Abreviations: AOR, adjusted odds ratio; IMC, indice de masse corporelle; IC 95%, intervalle de confiance à 95%; CHC, Cancer hépatocellulaire ; CMV, cytomégalovirus; CTP, score de Child-Turcotte-Pugh; VHB, virus de l'hépatite B; VHC, virus de l'hépatite C; MELD, model for end-stage liver disease; NASH, stéatohépatite non alcoolique; OR, odds ratio ; SM, Syndrome métabolique.						

3.4.2. Modèle postopératoire

Le Tableau 8 rapporte les résultats de l'analyse de régression logistique univariée et multivariée.

Aucune variable postopératoire n'a été retenue comme FRI significatif de développement d'une fibrose significative. On constate que le R² est très bas, le modèle n'expliquant que 6% de la variance observée.

Tableau 8: Analyse de regression logistique univariée et multivariée pour les risques de développement d'une fibrose significative (METAVIR 2-4): modèle postopératoire

Variables	Analyse univariée analysis			Analyse multivariée		
	OR	95% CI	P	AOR	95% CI	P
Intubation après TRH (heures)	1.00	0.99—1.01	0.88	—	—	—
Durée du séjour à l'USI (jours)	0.97	0.92—1.02	0.24	—	—	—
Durée du séjour hospitaliers (jours)	1.00	0.99—1.01	0.76	—	—	—
Consommation d'alcool post opératoire	0.87	0.32—2.35	0.78	—	—	—
IMC receveur à 3 mois (kg/m ²)	1.00	0.92—1.08	0.92	—	—	—
Gain d'IMC à 3 mois (kg/m ²)	1.06	0.92—1.21	0.44	—	—	—
IMC receveur à 6 mois (kg/m ²)	0.99	0.91—1.08	0.81	—	—	—
Gain d'IMC à 6 mois (kg/m ²)	1.02	0.91—1.14	0.77	—	—	—
IMC receveur à 1 an (kg/m ²)	0.99	0.91—1.07	0.76	—	—	—
Gain d'IMC à 1 an (kg/m ²)	1.04	0.93—1.16	0.49	—	—	—
IMC receveur à 5 ans (kg/m ²)	0.96	0.89—1.04	0.35	—	—	—
Gain d'IMC à 5 ans (kg/m ²)	1.00	0.90—1.10	0.92	—	—	—
Administration chronique de stéroïdes à 6 mois	0.54	0.07—4.31	0.56	—	—	—
Administration chronique de stéroïdes à 1 an	0.00	0.00-0.00	1.00	—	—	—
Administration chronique de stéroïdes à 5 ans	0.00	0.00-0.00	1.00	—	—	—
Tacrolémie basale à 6 mois (ng/ml)	1.11	1.00—1.24	0.06	—	—	—
Tacrolémie basale à 1 an (ng/ml)	1.13	1.02—1.24	0.02	—	—	—
Tacrolémie basale à 5 ans (ng/ml)	1.12	0.94—1.34	0.20	—	—	—
SM à 1 an	0.63	0.23—1.71	0.36	—	—	—
SM à 5 ans	0.50	0.20—1.30	0.16			
Diabète à 1 an	0.53	0.19—1.43	0.21	—	—	—
Diabète à 5 ans	0.59	0.23—1.51	0.27	—	—	—
Developpement d'une NASH	1.14	0.42—3.13	0.79	—	—	—
Nagelkerke R ² =0.06; créé sur 83% des sujets. Les covariables initialement introduites dans le modèle multivariée et puis supprimées étaient: Tacrolémie basale à 6 mois et Tacrolémie basale à 1an. Abreviations: AOR, adjusted odds ratio; IMC, Indice de masse corporelle ; IC 95%, intervalle de confiance à 95%; USI, unite de soins intensifs; NASH, stéatohépatite non alcoolique; OR, odds ratio ; SM, Syndrome métabolique.						

4. DISCUSSION

4.1. Synthèse des résultats

Notre étude a relevé une prévalence de NASH 12.9%.

Tableau 9 : Synthèse des résultats des analyses multivariées

Variable dépendante	Modèle (Pourcentage des sujets pris en compte dans le modèle)	Facteurs de risque	Facteurs protecteurs
Développement d'une NASH	Préopératoire (64%)	IMC du receveur Age du receveur HTA chez le donneur	/
	Postopératoire (44%)	Rechute d'une consommation d'alcool IMC du receveur à 5 ans	Tacrolémie basale à 6 mois
Perte de greffon	Préopératoire (100%)	Age du receveur Hépatite Auto-Immune Temps d'ischémie chaude Age du donneur	Immunisation CMV chez le receveur
	Postopératoire (52%)	Diabète chez le receveur à 5 ans	/
Développement d'une fibrose significative (Metavir $\geq$F2)	Préopératoire (100%)	VHC comme indication de TRH IMC donneur	Cirrhose éthylique comme indication de TRH Immunisation CMV chez le donneur
	Postopératoire (83%)	/	/

Bien que lors de l'analyse univariée le différentiel d'IMC était prédictif de l'apparition d'une NASH (Rapport des hasards 1,06 ; Intervalle de confiance 95% [1,01-1,11] ; $P < 0,01$) l'analyse multivariée n'a pas retenu cette variable comme un FRI de développer une NASH.

La NASH n'a été ni un FRI de développement d'une fibrose significative ni de perte de greffon. La lecture du tableau 6 pourrait laisser croire que l'apparition de NASH est un facteur protecteur vis-à-vis de la perte de greffon, mais ces résultats sont biaisés par la condition nécessaire de survie du greffon pour voir une NASH s'y développer.

Dans notre étude, 7 patients ont développé une NASH qui s'est résolu aux biopsies suivantes. Il n'est pas possible de faire des statistiques sur une si petite cohorte, ces événements ont été considérés comme des NASH de bonne évolution.

4.2. Analyse critique de la méthodologie

La force de notre étude est d'avoir pu diviser nos groupes sur base d'un diagnostic histologique. En effet, dans la majorité des études sur la NAFLD récurrente/de novo, le suivi des patients se base sur le couple échographie/biologie, et la biopsie n'est réalisée que lors de résultats douteux. Le fait que le suivi des patients après TRH au sein des CUSL s'effectue à l'aide de biopsie protocolaire rend notre courbe d'incidence cumulative de NASH (figure 3) plus susceptible de représenter la réalité. De plus, un intérêt de son caractère mono-centrique réside en l'uniformisation de l'immunosuppression, avec une utilisation minimisée de corticostéroïdes et une monothérapie par tacrolimus.

Une première limitation naturelle de notre étude provient de son caractère rétrospectif. Le rapport des données cliniques y est fait de façon moins rigoureuse que dans une étude prospective, et leur collecte implique de consulter des dossiers électroniques. Enfin, les priorités cliniques évoluent selon le temps et les données disponibles ne sont donc pas toujours les mêmes selon la période.

Une limitation importante de notre étude concerne les données manquantes, qui sont de deux sortes. Tout d'abord les données des donneurs, provenant de l'organisme multicentrique qu'est Eurotransplant. Les données ne sont pas complétées systématiquement et cela suit des tendances selon les pays d'origine du greffon, ce qui limite la qualité des données. On voit qu'il manque la donnée concernant l'HTA chez 15% des donneurs, 32% en ce qui concerne leur consommation d'alcool. Parallèlement, la notion de consommation d'alcool est peu précise et presque toujours basée sur l'hétéroanamnèse. On voit par conséquent dans le Tableau 2, que l'analyse multivariée du modèle préopératoire concernant l'apparition de NASH n'a pris en compte que 64% des patients, ce qui diminue la puissance de l'analyse. Le deuxième volet concerne les données post-opératoires. La présence d'un SM à 5 ans n'a par exemple pu être évaluée que chez 180, et celle d'un diabète chez 215. La puissance des modèles post opératoires s'en est retrouvée abaissée, puisque concernant l'analyse multivariée des facteurs de risque de NASH, perte de greffon et fibrose significative ce sont respectivement 44, 52 et 83% des patients qui ont été pris en considération.

De nombreuses études écartent les patients infectés par le VCH de leurs cohortes, à cause de la haute prévalence de NAFLD chez ce groupe de patient (55% de NAFLD et 4-10% de NASH ⁴⁰). Il aurait peut-être été judicieux d'exclure ces patients de notre groupe.

Le calcul l'IMC du receveur à partir du poids le jour de la greffe est un élément à prendre en considération de par la présence possible d'ascite. Les TRH pour ascite réfractaire ne représentent néanmoins qu'une minorité de patient et ne devraient pas modifier nos résultats de manière significative.

De même, la détermination de la présence d'un SM lors du bilan prégreffe chez des patients atteints d'une Polykystose Hépatique est influencé par l'augmentation de leur périmètre abdominal. Cette indication n'a toutefois concerné que 4,6% des patients et ne devrait pas avoir influencé nos résultats.

Un biais potentiel de variabilité pourrait résider dans l'absence de collection de la thérapie d'induction d'immunosuppression. Cependant, l'emploi de corticoïdes durant moins de 120 jours n'induirait que peu de syndrome métabolique³⁵. Les patients ayant reçu une thérapie d'induction par corticostéroïdes ne l'ont reçu que 64 jours, d'où l'absence présumée d'induction de NASH. Par ailleurs, des effets du sérum anti-lymphocytaire sur l'apparition d'une NASH n'ont jamais été décrits, à notre connaissance.

4.3. Comparaison des résultats avec les données de la littérature

4.3.1. Apparition d'une NASH

Notre étude ne comprend qu'un cas de NASH récurrente, il semble ainsi plus judicieux de la comparer aux études réalisées sur les NASH de novo.

La prévalence de 12,9% de NASH retrouvé dans notre étude est supérieure à celle des études publiées dans le passé. En effet l'étude de Dumortier et al retrouvait 5.3% à 40mois³⁹, celle de Séo et al. retrouvait 9% de NASH à une médiane de 28 mois³⁸, et surtout la méta-analyse publiée en 2018 par Losurdo et al a montré une prévalence de NASH de 2%²⁵. Nos patients sont plus âgés (55 ans de médiane versus 52 et 48), ont un IMC plus élevé (25 de médiane versus 22.3 et non communiqué) et ont plus souvent un diabète (22% versus non communiqué et 16,17%) au moment de la TRH que ceux des études respectivement de Dumortier et Seo, ce qui pourrait expliquer cette prévalence plus importante. Ces 12,9% sont proches des 9,7% retrouvées dans l'étude de Narayanan et al.²⁶ et restent néanmoins inférieurs à la prévalence de 17.2% de NASH retrouvés dans l'étude récente de Galvin publiée en 2019.

L'IMC et l'âge du receveur au moment de la TRH, de même que son IMC à 5 ans sont des FRI de développement d'une NASH après TRH dans notre cohorte. Ces éléments sont des facteurs associés au SM et à la NASH que ce soit en pré-greffe ou après TRH et ne sont pas des éléments nouveaux.

Inversement, la présence d'une HTA chez le donneur était un important FRI de développement de NASH dans notre étude (RHA, 3,38 ; IC95 [1,59-7,20], P<0,01). A notre connaissance nous sommes les premiers

à obtenir ces résultats. Notre analyse univariée a montré que l'IMC du donneur et son âge était prédictif de l'apparition d'une NASH ($P=0,01$ et $P<0,01$) mais sans en être des FRI à l'analyse multivariée. L'étude de Galvin et al a obtenu les mêmes résultats concernant une NAFLD ($P=0,07$ et $P=0,02$). L'ensemble de ces données suggère l'importance de la présence d'un SM du donneur sur le développement de NAFLD chez le receveur.

Un point capital de notre étude concerne la rechute d'une consommation d'alcool après la TRH, qui a été identifiée comme un FRI de NASH dans notre étude. Près de 30% de notre cohorte a été transplanté pour une cirrhose éthylique, et dans le groupe NASH, 14 patients sont des patients greffés pour une cirrhose éthylique et dont l'équipe médicale soupçonne une rechute de la consommation d'alcool après la TRH. Il est difficile de savoir avec certitude si les patients reboivent de quantifier leur consommation. En effet les tabous qui entourent cette assuétude sont, pour des raisons assez logiques, encore exacerbés dans le domaine de la TRH. Ces 14 NASH sont donc peut être des Stéatohépatites alcooliques (ASH), et il est quasiment impossible de différencier histologiquement ces deux entités.

La Tacrolémie basale à 6 mois était un facteur protecteur indépendant de développement de NASH dans notre étude. Ce résultat est étonnant, car si toutes les études ne s'accordent pas sur le sujet, certaines études le décrivent comme un FRI de développement d'une NAFLD après TRH^{27,39}, et à notre connaissance aucune ne l'associe à une protection contre la NAFLD. L'analyse multivariée du modèle postopératoire est néanmoins peu fiable, de par la grande proportion de données manquantes, et ne prend en compte que 44% des patients.

Dans notre étude, l'apparition d'une NASH n'était pas un facteur de risque d'apparition de fibrose, et n'y est pas associée ($P=0,79$). Ceci est en contradiction avec les données de l'étude de Galvin, dans laquelle près de 40% des patient avec une NAFLD post greffe présentaient une fibrose significative F2-4²⁷.

4.3.2. Perte de greffon

L'âge du receveur et du donneur ont tous deux été déterminésprins comme des facteurs de risque de perte de greffon. Ces données sont largement décrites dans la littérature^{4,46,58-60}. L'âge du donneur est le facteur le plus déterminant du calcul du Donor Risk Index, qui est le score universellement utilisé pour décrire la qualité d'un donneur.

La présence d'un diabète en post-TRH, qu'il soit d'apparition nouvelle ou déjà présent avant la TRH est un facteur connu influençant négativement la survie des greffons⁶¹.

Le temps d'ischémie chaude est un facteur chirurgical délétère bien connu péjorant la survie des greffons. Il est responsable de cholangiopathies ischémiques⁶², augmente la prévalence de dysfonction

précoce du greffon⁶³ et doit être le plus court possible en particulier concernant les donneur à cœur non battant⁶⁴.

Une Hépatite Auto Immune comme indication de TRH était un facteur de risque important de perte de greffon. Cette donnée est étonnante et à relativiser de par la faible proportion de patients greffés pour cette étiologie dans notre cohorte (1,2%).

4.3.3. Développement d'une fibrose significative

Une hépatopathie associée au VHC comme indication de TRH était un FRI très important de développement d'une fibrose significative. La récurrence d'hépatite C après la TRH est une problématique bien connue, et augmente fortement le risque de fibrose du greffon⁶⁵. Il nous faut toutefois mentionner que notre étude se base sur des TRH réalisées entre 2000 et 2010, or l'avènement du traitement de l'hépatite C par antiviraux à action direct induira très certainement de profondes modifications de l'évolution des patients infectés par le VHC, de par le moindre recours à la transplantation et par une diminution des récurrences du VHC après celle-ci.

Notre étude a déterminé la cirrhose éthylique comme indication de TRH et l'immunisation du donneur pour le CMV comme facteurs protecteurs indépendants de développement d'une fibrose significative. Nous n'avons pas su proposer d'explications à ces résultats.

L'IMC du donneur a été déterminé comme un facteur de risque de développement d'une fibrose significative après la TRH. Nous ne trouvons pas d'explication claire à cette donnée. Même si la NASH n'a pas été prédictive de fibrose dans notre modèle, cette donnée semble néanmoins renforcer notre intuition selon laquelle un dysmétabolisme chez le donneur est délétère au receveur.

4.4. Avancées et perspectives

Le différentiel d'IMC donneur/receveur n'était pas prédictif de la survenue d'une NASH après TRH dans notre étude.

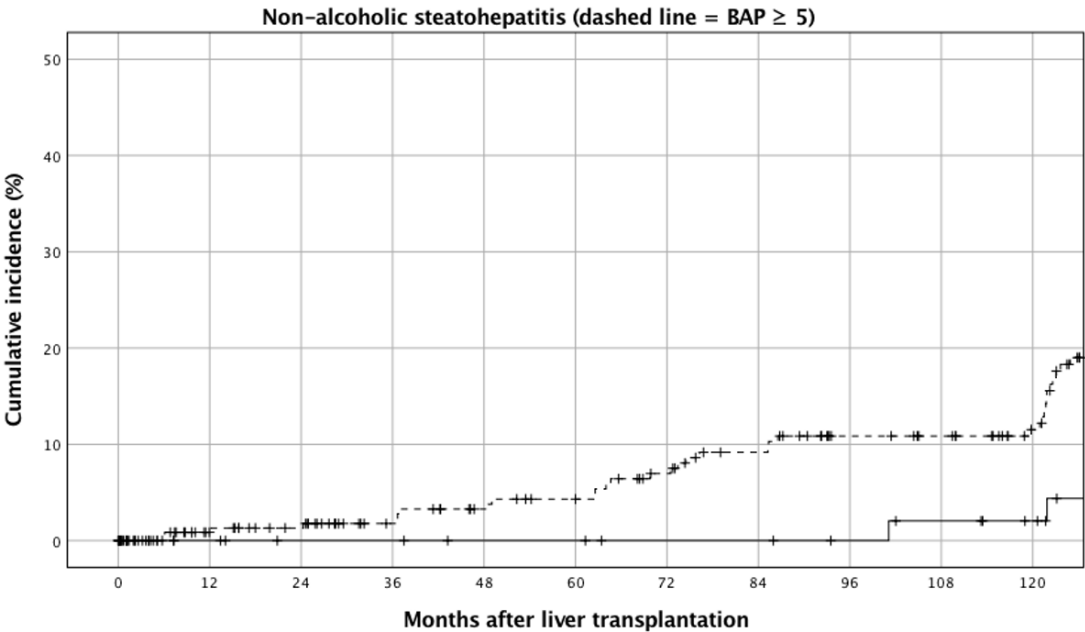
A l'aide des coefficients dérivés de l'analyse multivariée des données préopératoire, un score reprenant les FRI identifiés a été développé correspondant à l'équation suivante : « 0,085 (IMC receveur le jour de la TRH) + 0,055 (âge du receveur) + 1,219 (si le donneur est traité pour de l'HTA) »

Nous avons appelé ce score « **BAP** » (pour **B**MI, **A**ge, **B**lood pressure).

Ce score BAP a été évalué par l'analyse des courbes ROC, et un cut-off de 5, correspondant au percentile 20 a été défini. Ce cut-off de 5 présentait un Diagnostic Odd Ratio de 6, qui était le meilleur parmi les cut-

off testés. Le BAP score avait une sensibilité de 95% et une spécificité de 78%. Par conséquent, nous avons redéfinis notre population sur base du score BAP pour le risque de développer une NASH après la TRH. La courbe d'incidence cumulative (Figure 4) qui a résulté de l'utilisation de ce BAP score a divisé significativement la population en un groupe à haut risque de développement de NASH sur le greffon, (BAP $\geq$ 5) et groupe à moindre risque (BAP<5, P<0.01)

Figure 4. Incidence cumulative de NASH sur 10 ans selon le BAP score $\geq$ 5



	Population de base (%)	1 an (%)	5 ans (%)	10 ans (%)
BAP<5	0	0	0	2
BAP $\geq$ 5	0	1	4	12
	Nombre de greffons exposés au risque de developper une NASH après TRH			
BAP<5	65	62	53	46
BAP $\geq$ 5	261	242	186	139
	Log rank P<0.01			

Ce score BAP pourrait être intéressant pour identifier au moment de la TRH les receveurs à plus haut risque de développer une NASH. Ceux-ci pourraient se voir proposer un suivi avec des nutritionnistes et des coachs sportifs pour améliorer leur hygiène de vie. Une attention soutenue en ce qui concerne la prise de poids après la greffe et le contrôle des autres comorbidités métaboliques que sont le diabète, l'hypertension et la dyslipidémie pourrait être envisagée.

La présence d’une HTA chez le donneur était un FRI important de NASH après TRH et l’IMC du donneur était un facteur associé sans en être un FRI. Ces deux éléments sont des composants du syndrome métabolique, qui est reconnu comme un facteur de risque de développement de NASH, dans la population générale comme chez les patients ayant bénéficié d’une TRH. Ces éléments nous amènent

à nous poser la question de l'importance du SM chez le donneur. Si la répercussion histologique d'un dysmétabolisme du donneur, en termes de stéatose, n'influe sur la survenue de NASH, peut être en est-il autrement pour les facteurs génétiques du donneur implantés avec le greffon. En d'autres termes, greffons-nous le SM du donneur avec le greffon ? La question semble légitime, étant donnée le rôle majeur du foie dans l'homéostasie glucido-lipidique, et on sait qu'on peut par exemple transmettre l'hémophilie à un patient par une TRH de même que certaines hépatopathies non cirrhogènes, comme l'amyloïdose familiale. Il serait intéressant que des études essaient de répondre aux questions suivantes : « La présence d'un SM chez le donneur est-elle prédictive du développement d'une NASH sur le greffon ? », « la présence d'un SM chez le donneur est-elle prédictive du développement d'un SM chez le receveur ? ». Pour ce faire un effort supplémentaire de collection des composants du SM devrait être entrepris par les organismes d'allocation des greffons, notamment concernant la présence d'une dyslipidémie et du périmètre abdominal, afin de déterminer sa présence chez les donneurs. On pourrait aussi imaginer de prélever une biopsie du foie implanté lors de la TRH et d'effectuer des analyses génétiques à la recherche de polymorphismes pour les gènes soupçonnés de jouer un rôle dans le développement du SM (LPL, APOE, MC4R, FTO, TCFTL2...) ⁶⁶ afin de voir si une combinaison de ceux-ci serait prédictive du développement d'un syndrome métabolique ou d'une NASH chez le receveur.

5. CONCLUSION

Le différentiel de BMI donneur/receveur n'apparaît pas, dans notre étude, prédictif de stéatohépatite après transplantation hépatique.

Le BAP-score (BMI, Age, Blood pressure – score) créé pour cette étude, apparaît intéressant pour déterminer les patients à haut risque de développer de la stéatohépatite non alcoolique après transplantation. Le suivi de ces patients, avec des interventions hygiéno-diététiques, ne peut être que bénéfique.

L'apparition d'une NASH sur le greffon n'est pas prédictive de l'apparition de fibrose sur le greffon ni de sa survie dans notre cohorte. En revanche, nos résultats semblent suggérer l'importance du dysmétabolisme du donneur. Des études ultérieures portant sur l'éventualité d'une transmission du syndrome métabolique par le greffon seraient, à notre avis, à envisager.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transplant International*. déc 2018;31(12):1293-317.
2. Eurotransplant - Statistics [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=liver&search_region=by+country&search_period=2018
3. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 20 sept 2017;15(1):11-20.
4. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Noreen SM, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Liver. *American Journal of Transplantation*. févr 2019;19:184-283.
5. Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, et al. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *Journal of Hepatology*. oct 2018;69(4):810-7.
6. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes: *HEPATOLOGY*, Vol. XX, No. X 2016. *Hepatology*. juill 2016;64(1):73-84.
7. Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH. *Transplantation*. janv 2019;103(1):e1-13.
8. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis: Dulai et al. *Hepatology*. mai 2017;65(5):1557-65.
9. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, for the NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. mars 2011;53(3):810-20.
10. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. juin 2013;10(6):330-44.
11. Stefan N, Haring H-U. The Metabolically Benign and Malignant Fatty Liver. *Diabetes*. 1 août 2011;60(8):2011-7.
12. Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *JAMA*. 9 juin 2015;313(22):2263.
13. Marchesini G. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. avr 2003;37(4):917-23.
14. Petersen MC, Shulman GI. Roles of diacylglycerols and ceramides in hepatic insulin resistance. *Trends in pharmacological sciences*. 2017;38(7):649-665.

15. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *Journal of Hepatology*. févr 2018;68(2):280-95.
16. Shen M, Shi H. Sex Hormones and Their Receptors Regulate Liver Energy Homeostasis. *International Journal of Endocrinology*. 2015;2015:1-12.
17. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *Journal of Hepatology*. févr 2018;68(2):268-79.
18. Liu Y-L, Patman GL, Leathart JBS, Piguët A-C, Burt AD, Dufour J-F, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. juill 2014;61(1):75-81.
19. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. mai 2015;61(5):1547-54.
20. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. août 2015;149(2):389-397.e10.
21. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: Interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology*. juin 2011;53(6):1874-82.
22. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Kechagias S, Stål P, Bedossa P, et al. SAF score and mortality in NAFLD after up to 41 years of follow-up. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2 janv 2017;52(1):87-91.
23. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. avr 2015;13(4):643-654.e9.
24. Losurdo G, Castellaneta A, Rendina M, Carparelli S, Leandro G, Di Leo A. Systematic review with meta-analysis: de novo non-alcoholic fatty liver disease in liver-transplanted patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. mars 2018;47(6):704-14.
25. Narayanan P, Mara K, Izzy M, Dierkhising R, Heimbach J, Allen AM, et al. Recurrent or De Novo Allograft Steatosis and Long-term Outcomes After Liver Transplantation: Transplantation. *Transplantation*. janv 2019;103(1):e14-21.
26. Galvin Z, Rajakumar R, Chen E, Adeyi O, Selzner M, Grant D, et al. Predictors of De Novo Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Liver Transplantation and Associated Fibrosis. *Liver Transplantation*. janv 2019;25(1):56-67.
27. Tanaka T, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Takazawa Y, Aoki T, et al. Living donor liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A single center experience: LDLT for NASH. *Hepatology Research*. oct 2014;44(10):E3-10.
28. El Atrache MM, Abouljoud MS, Divine G, Yoshida A, Kim DY, Kazimi MM, et al. Recurrence of non-alcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis following orthotopic liver transplantation in the context of the metabolic syndrome. *Clinical Transplantation*. sept 2012;26(5):E505-12.

29. Patil DT, Yerian LM. Evolution of nonalcoholic fatty liver disease recurrence after liver transplantation. *Liver Transplantation*. oct 2012;18(10):1147-53.
30. Contos MJ, Cales W, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Mills AS, et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transplantation*. avr 2001;7(4):363-73.
31. Bhagat V, Mindikoglu AL, Nudo CG, Schiff ER, Tzakis A, Regev A. Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis versus patients with cirrhosis due to alcoholic liver disease. *Liver Transplantation*. déc 2009;15(12):1814-20.
32. Malik SM, deVera ME, Fontes P, Shaikh O, Ahmad J. Outcome After Liver Transplantation for NASH Cirrhosis. *American Journal of Transplantation*. avr 2009;9(4):782-93.
33. Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, Egawa H, Burra P, O'Grady J, et al. Management of Recurrent and De Novo NAFLD/NASH After Liver Transplantation: Transplantation. *Transplantation*. janv 2019;103(1):57-67.
34. Gitto S, de Maria N, di Benedetto F, Tarantino G, Serra V, Maroni L, et al. De-novo nonalcoholic steatohepatitis is associated with long-term increased mortality in liver transplant recipients: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. juill 2018;30(7):766-73.
35. Sprinzl MF, Weinmann A, Lohse N, Tönissen H, Koch S, Schattenberg J, et al. Metabolic syndrome and its association with fatty liver disease after orthotopic liver transplantation: Metabolic syndrome and NAFLD after liver transplantation. *Transplant International*. janv 2013;26(1):67-74.
36. Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transplant International*. avr 2005;18(4):461-6.
37. Seo S, Maganti K, Khehra M, Ramsamooj R, Tsodikov A, Bowlus C, et al. De novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Liver Transplantation*. juin 2007;13(6):844-7.
38. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, Morard I, Guillaud O, Spahr L, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Liver Transplant Recipients: Another Story of "Seed and Soil": *American Journal of Gastroenterology*. mars 2010;105(3):613-20.
39. Adinolfi L, Rinaldi L, Guerrera B, Restivo L, Marrone A, Giordano M, et al. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *International Journal of Molecular Sciences*. 25 mai 2016;17(6):803.
40. Watt KDS, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: A review and guide to management. *Journal of Hepatology*. juill 2010;53(1):199-206.
41. Dureja P, Mellinger J, Agni R, Chang F, Avey G, Lucey M, et al. NAFLD Recurrence in Liver Transplant Recipients: *Transplantation*. mars 2011;91(6):684-9.
42. Yalamanchili K, Saadeh S, Klintmalm GB, Jennings LW, Davis GL. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or NAFLD. *Liver Transplantation*. 2009;n/a-n/a.
43. Finkenstedt A, Auer C, Glodny B, Posch U, Steitzer H, Lanzer G, et al. Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing Protein 3 rs738409-G in Recipients of Liver Transplants Is a Risk Factor for Graft Steatosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. déc 2013;11(12):1667-72.

44. Karlas T, Kollmeier J, Böhm S, Müller J, Kovacs P, Tröltzsch M, et al. Noninvasive characterization of graft steatosis after liver transplantation. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. févr 2015;50(2):224-32.
45. 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: **Characteristics Associated with Liver Graft Failure**. *American Journal of Transplantation*. avr 2006;6(4):783-90.
46. Verran D. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation*. mai 2003;9(5):500-5.
47. Trevisani F, Colantoni A, Caraceni P, Van Thiel DH. The use of donor fatty liver for liver transplantation: a challenge or a quagmire? *Journal of Hepatology*. janv 1996;24(1):114-21.
48. Selzner M, Clavien P-A. Fatty Liver in Liver Transplantation and Surgery. *Seminars in Liver Disease*. 2001;21(01):105-14.
49. Wong TCL, Fung JYY, Chok KSH, Cheung TT, Chan ACY, Sharr WW, et al. Excellent outcomes of liver transplantation using severely steatotic grafts from brain-dead donors: Using Severely Steatotic Grafts in LT. *Liver Transplantation*. févr 2016;22(2):226-36.
50. Ahmed E, El-Badry A, Mocchegiani F, Montalti R, Hassan A, Redwan A, et al. Impact of Graft Steatosis on Postoperative Complications after Liver Transplantation. *The Surgery Journal*. oct 2018;04(04):e188-96.
51. Posner AD, Sultan ST, Zaghloul NA, Twaddell WS, Bruno DA, Hanish SI, et al. Resolution of donor non-alcoholic fatty liver disease following liver transplantation. *Clinical Transplantation*. sept 2017;31(9):e13032.
52. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Mullhaupt B, Weber M, Clavien P-A. Use of Severely Steatotic Grafts in Liver Transplantation: A Matched Case-Control Study. *Annals of Surgery*. déc 2007;246(6):940-8.
53. Li J, Liu B, Yan L-N, Zuo Y-X, Li B, Zeng Y, et al. Reversal of Graft Steatosis After Liver Transplantation: Prospective Study. *Transplantation Proceedings*. nov 2009;41(9):3560-3.
54. Kim H, Lee K, Lee K-W, Yi N-J, Lee HW, Hong G, et al. Histologically proven non-alcoholic fatty liver disease and clinically related factors in recipients after liver transplantation. *Clinical Transplantation*. mai 2014;28(5):521-9.
55. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 20 oct 2009;120(16):1640-5.
56. Agopian VG, Kaldas FM, Hong JC, Whittaker M, Holt C, Rana A, et al. Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis: The New Epidemic. *Annals of Surgery*. oct 2012;256(4):624-33.
57. Keswani RN, Ahmed A, Keeffe EB. Older age and liver transplantation: A review. *Liver Transplantation*. août 2004;10(8):957-67.
58. Burra P, Martin ED, Gitto S, Villa E. Influence of Age and Gender Before and After Liver Transplantation: Influence of Age and Gender. *Liver Transplantation*. févr 2013;19(2):122-34.

59. Gwiasda J, Schrem H, Klempnauer J, Kaltenborn A. Identifying independent risk factors for graft loss after primary liver transplantation. *Langenbeck's Archives of Surgery*. août 2017;402(5):757-66.
60. Moon JI, Barbeito R, Faradji RN, Gaynor JJ, Tzakis AG. Negative Impact of New-Onset Diabetes Mellitus on Patient and Graft Survival After Liver Transplantation: Long-Term Follow Up: Transplantation. déc 2006;82(12):1625-8.
61. Mourad MM. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(20):6159.
62. Bastos-Neves D, Salvalaggio PR de O, Almeida MD de. Risk factors, surgical complications and graft survival in liver transplant recipients with early allograft dysfunction. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. févr 2019;S1499387219300323.
63. Mathur AK, Heimbach J, Steffick DE, Sonnenday CJ, Goodrich NP, Merion RM. Donation after Cardiac Death Liver Transplantation: Predictors of Outcome: Outcomes in Liver DCD Transplantation. *American Journal of Transplantation*. nov 2010;10(11):2512-9.
64. Meriden Z, Forde KA, Pasha TL, Hui J, Reddy KR, Furth EE, et al. Histologic Predictors of Fibrosis Progression in Liver Allografts in Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. mars 2010;8(3):289-296.e8.
65. Taylor JY, Kraja AT, de las Fuentes L, Stanfill AG, Clark A, Cashion A. An Overview of the Genomics of Metabolic Syndrome: Genomics of Metabolic Syndrome. *Journal of Nursing Scholarship*. mars 2013;45(1):52-9.

