

Faculté de médecine et médecine dentaire

Immunotolérance et immunosuppression minimale post-greffe hépatique adulte

Evaluation clinique, biologique et histologique
des patients greffés hépatiques adultes sous un
traitement immunosuppresseur minimal ou
immunotolérants aux Cliniques Universitaires
Saint-Luc

Auteur : BENTBIB Hamza
Promoteurs : Pr. LERUT Jan ; Dr. BONACCORSI RIANI Eliano
Lecteurs : Pr. PILETTE Charles Pr. LATINNE Dominique ; Pr.
GIANELLO Pierre.
Année académique 2018-2019
Master 3 en médecine

TABLE DES MATIERES

I. <u>RESUME</u>	4
II. <u>ABSTRACT</u>	7
III. <u>INTRODUCTION</u>	10
1) <u>La transplantation hépatique, une prouesse médicale du XXème siècle</u>	
a) Historique de la greffe hépatique	11
b) Épidémiologie et système d'allocation des greffes en Belgique	15
c) Indications de la greffe hépatique	17
d) Complications relatives à la greffe hépatique	19
e) Perspectives d'avenir	20
2) <u>Le foie, un organe du système immunitaire</u>	
a) Histologie et immunologie hépatique	23
b) Notion de tolérogénicité hépatique	25
c) Mécanismes de rejet du greffon	26
d) Protocoles d'immunosuppression en transplantation hépatique	31
e) Effets secondaires de l'immunosuppression à long terme	47
f) Définition de la tolérance clinique opérationnelle	49
g) Perspectives d'avenir	51
IV. <u>OBJECTIFS DE L'ETUDE</u>	52
V. <u>MATERIELS ET METHODES</u>	
1) <u>Population étudiée et critères de comparaison</u>	53
2) <u>Méthodes statistiques</u>	57
VI. <u>RESULTATS</u>	
1) <u>Caractéristiques démographiques</u>	59
2) <u>Caractéristiques cliniques</u>	60
3) <u>Caractéristiques biologiques</u>	64
4) <u>Caractéristiques histologiques</u>	65
VII. <u>DISCUSSIONS</u>	68
VIII. <u>CONCLUSIONS</u>	73
IX. <u>ANNEXE</u>	74
X. <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	114

Ce mémoire est l'aboutissement de deux années de recherche clinique qui m'ont initié à l'importance de la rigueur scientifique tout en me donnant goût au monde de la recherche.

*Je tiens à remercier le **Professeur Lerut** et le **Docteur Bonaccorsi Riani** qui m'ont éclairé, encadré et accompagné tout au long de ces deux dernières années.*

D'une constante disponibilité, ils m'ont prodigué de judicieux conseils tout en me soutenant, me fournissant un environnement de travail idyllique incitant à donner le meilleur de soi.

A l'aube de l'apprentissage de ma future pratique clinique, ils sont des modèles pour moi au vu de leur passion pour la science et leur engagement sans failles pour les patients.

*Je tiens aussi à remercier le **Professeur Pilette**, le **Professeur Latinne** et le **Professeur Gianello** pour avoir accepté de participer au jury de mon mémoire.*

Liste des abréviations

- **AZA** : Azathioprine
- **CIC A** : Ciclosporine
- **CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité
- **COX 2** : Cyclo-oxygénase 2
- **CS** : Corticostéroïdes
- **CUSL** : Cliniques Universitaires Saint-Luc
- **CYP 3A4** : Cytochrome P450 3A
- **CRM** : Cross reactive match
- **FK 506** : Tacrolimus
- **FKBP-12** : FK506 binding protein
- **HAV** : Virus de l'hépatite A
- **HBV** : Virus de l'hépatite B
- **HCC** : Carcinome hépatocellulaire
- **HCV** : Virus de l'hépatite C
- **HLA** : Antigène leucocytaire humain
- **HTA** : Hypertension artérielle
- **IFN- γ** : Interféron-gamma
- **IKB** : Inhibitor of kappa B
- **IL 2** : Interleukine 2
- **IL 10** : Interleukine 10
- **INR** : International normalised ratio
- **IS** : Immunosuppression
- **IT** : Immunotolérant
- **m-TOR** : Mammalian target of rapamycin (Cible mammifère de la Rapamycine)
- **mTORC1** : mammalian target of rapamycin complex 1
- **MMF** : Mycophénolate mofétil
- **NASH** : Non alcoholic steato-hepatitis
- **NFAT** : Nuclear factor of activated T-cells
- **NF-ATc** : Nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic
- **NF-ATn** : Nuclear factor of activated T-cells, nuclear
- **NF- κ B** : nuclear factor-kappa B
- **NK** : Lymphocytes Natural-Killer
- **NKT** : Lymphocytes Natural-Killer T
- **OR** : Odd-ratio
- **P-GP** : Permeability-GlycoProtein (Glycoprotéine-P)
- **PLA 2** : Phospholipase A 2
- **TAC** : Tacrolimus
- **TCO** : Tolérance clinique opérationnelle
- **TGF- β** : Transforming growth factor beta
- **TNF α** : Tumour necrosis factor alpha
- **TPO** : Thrombopoïétine
- **Treg** : Lymphocytes T régulateurs

I - RESUME

Introduction

La transplantation hépatique est devenue un traitement établi et accepté pour les pathologies hépatiques à des stades terminaux.

Depuis la première transplantation hépatique réalisée en 1963, la transplantation hépatique a subi un progrès important permettant d'atteindre, aujourd'hui, des résultats optimaux.

Ce progrès est dû à une prise en charge pré-opératoire individualisée et multidisciplinaire tant au niveau de la sélection que de la surveillance des patients, la technique opératoire a elle aussi évolué continuellement allant vers un certain raffinement.

La prise en charge post-opératoire joue aussi un rôle primordial. La gestion des complications aiguës et chroniques grâce à une prise d'immunosuppresseurs adéquate diminuant les taux de rejet aigus et chroniques et des techniques thérapeutiques comme la radiologie interventionnelle et endoscopique permettent de résoudre de nombreuses complications biliaires et vasculaires.

Grâce à ces évolutions, en Europe, on estime le taux de survie des patients à 86 % à 1 an, 75 % à 5 ans et 68 % à 10 ans. [1,2]

Cependant, en raison des effets secondaires de ces traitements, la survie globale de ces patients reste inférieure à la population générale.

Une meilleure gestion du traitement immunosuppresseur pour trouver la dose adéquate propre à chaque personne, avec un équilibre de la balance entre les bénéfices apportés par ces traitements et les risques encourus par un organisme immunodéprimé, est un objectif majeur de nombreuses équipes s'occupant du suivi des patients transplantés.

La tolérance clinique opérationnelle est un état particulier dans lequel un patient transplanté ne prend plus aucun traitement immunosuppresseur évitant les risques inhérents à cette prise au long cours tout en ayant une survie du greffon optimale sans répercussions biologique ou histologique. On comprend donc l'engouement suscité, encourageant de nombreuses équipes à mieux comprendre les différents mécanismes en jeu dans l'acquisition de cet état ainsi que les critères pouvant le prédire.

Objectif

L'objectif de cette étude est d'identifier les patients en diminution d'immunosuppression et les patients qui ont acquis l'état de tolérance clinique opérationnelle parmi les greffés hépatiques adultes du service de transplantation hépatique au sein des cliniques universitaires Saint-Luc à Bruxelles.

À la suite de l'identification de ces patients, nous avons étudié et comparé leurs caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques afin de pouvoir identifier de possibles facteurs prédictifs liés à l'acquisition de l'état d'immunotolérance.

Cette étude a également pour but de fournir un cadre supplémentaire avec des critères scientifiquement reconnus afin d'élaborer des protocoles sûrs pour de futures études prospectives, et in fine, d'intégrer cela à la pratique clinique courante. Ainsi, une grande proportion de patients transplantés hépatiques pourront jouir d'une thérapie immunosuppressive minimale avant d'acquérir, si possible, l'état de tolérance clinique opérationnelle sans risquer de perdre le greffon

Matériel et méthodes

À la suite de l'étude de l'ensemble des 1254 dossiers de patients greffés adultes durant la période de février 1984 jusqu'au 31 décembre 2016, il a été identifié un groupe de 139 patients de plus de 16 ans qui diminuent leurs traitements immunosuppresseurs (*soit 13 % de la population de greffés adultes*) avec une prise hebdomadaire allant de 1 à 6 prises (groupe dit en spacing) en plus des patients en monothérapie minimale quotidienne ainsi qu'un autre groupe de 31 patients qui ont arrêté le traitement sans rejeter le greffon ayant donc acquis une tolérance clinique dite opérationnelle.

Chez 17 patients, ce processus de diminution de la prise d'immunosuppresseurs a été interrompu à la suite d'une perturbation des tests hépatiques ou encore à la suite de la visualisation de lésions histologiques.

La comparaison entre ces différents groupes se fait grâce à des variables démographiques, cliniques, biologiques et histologiques choisis sur base de la littérature sur le sujet et considérés comme pouvant influencer l'évolution immunologique de ces patients.

Résultats

Les résultats de notre étude sont en accord avec les données retrouvées dans la littérature sur le sujet notamment en ce qui concerne la latence entre la transplantation hépatique et le début du sevrage en thérapie immunosuppressive qui est plus important chez les patients immunotolérants avec une

latence de plus de 10 ans. Ce critère est considéré comme étant l'un des plus importants par la littérature quant à l'acquisition de l'état d'immunotolérance.

D'autres résultats biologiques sont concordants comme les données biologiques qui montrent une enzymologie hépatique perturbée chez les patients immunotolérants avant et durant le sevrage avec des G-GT plus hauts ($P = 0,0031$ avant le sevrage, $P=0,0055$ durant le sevrage) ainsi que les phosphatases alcalines ($P=0,0394$ avant le sevrage).

Les données histologiques après l'arrêt des immunosuppresseurs montrent un taux de greffons considérés comme étant normaux, car sans lésions majeures plus important chez les patients immunotolérants par rapport au groupe de patients en diminution de prise d'immunosuppresseurs (64% vs 12% , $P < 0,0001$) ainsi qu'un taux de fibrose majoré chez ces mêmes patients immunotolérants par rapport au même groupe (80% vs 39% , $P < 0,0001$).

Enfin, le taux de comorbidités lors de la dernière visite contrôle est moins importante chez les patients immunotolérants par rapport au groupe en diminution de prise d'immunosuppresseurs en ce qui concerne le diabète (32% vs 40% ; $P = 0,2938$) les maladies cardiovasculaires (32% vs 10% ; $P = 0,0193$), l'hypertension artérielle (54% vs 48% ; $P = 0,3948$) ainsi qu'une meilleure fonction rénale avec un taux de créatinine plus bas chez les patients immunotolérants ($1,2 \pm 0,2$ mg/dL vs $1,7 \pm 0,5$ mg/dL ; $P = 0,0594$).

Tout cela est associé à un nombre moyen de traitements pris significativement moins important des patients immunotolérants par rapport aux groupes de patients en monothérapie minimale quotidienne ou en spacing ($2,833 \pm 4,064$ vs $5,463 \pm 2,963$; $P = 0,0006$).

Conclusion

Certains critères repris sont communs à la majorité des études de la littérature sur le sujet et sont aussi retrouvés dans notre étude tels que la latence entre la transplantation hépatique et le sevrage en immunosuppresseurs plus importante chez les patients immunotolérants et qui est considérée comme étant un critère primordial au vu de la tolérogénicité qui en découle. D'autres critères comme le sexe masculin ou encore des critères histologiques liés à l'inflammation chronique ont aussi été retrouvés mais ils ont une hypothétique valeur prédictive moins probante. Le retrait d'immunosuppresseurs s'est montré bénéfique vu l'amélioration de la fonction rénale chez ces patients ainsi qu'un taux de comorbidités moindre.

II - ABSTRACT

Introduction

Liver transplantation has become an established and adequate treatment for end-stage liver disease. Since the first liver transplant in 1963, hepatic transplantation has undergone a series of critical improvements, permitting us to obtain the optimal results existing today.

This progress is due in large part to the meticulous preoperative selection and surveillance process, alongside the sophistication of surgical techniques.

Postoperative care also plays a critical role in this evolution, the cornerstone of which is the management of acute and chronic complications through the administration of adequate immunosuppressive therapy.

As a result of this, in Europe, the rate of graft survival is estimated at 77% after 1 year and 64% after 5 years, whereas the survival of the patient is estimated at 83% after 1 year and 71% after 5 years. Hence, the understanding and the management of these complications are important in order to prevent the acute and chronic rejections of the graft.

Nevertheless, due to the adverse effects of immunosuppressive therapy, the life expectancy of patients having undergone a successful hepatic transplantation remains inferior to that of the general population.

Improved management of immunosuppressive therapy with identification of the correct dose of treatment for individuals, taking into consideration the balance of benefits associated with immunosuppressive therapy versus the risks of immunodeficiency, is the primary aim of numerous teams caring for liver transplant recipients.

Clinical operational tolerance is a situation in which the transplant recipient no longer takes any immunosuppressive medications whilst maintaining optimal survival of the graft, thus avoiding the potential complications linked with ongoing treatment. Understandably, this phenomenon sparks keen interest amongst researchers wanting to better understand the mechanisms and criteria that could lead to this state.

Aim

In our study, we are comparing the different characteristics of patients who have decreased their intake of immunosuppressive treatment with those who no longer take treatment and have thus

obtained clinical operational tolerance, as well as a group of patients who were unable to decrease their treatment due to complications linked with the lack of immunosuppressors.

The aim is to identify the clinical parameters that are associated with clinical operational tolerance or its acquisition.

With knowledge of these parameters, the purpose is to elaborate a predictive protocol allowing us to decrease immunosuppressive treatment with an optimal survival of the graft, amongst cohorts of selected patients.

The selected parameters were identified through a thorough review of scientific literature, keeping note that there is no consensus on a universal protocol for the drug withdrawal of liver transplant recipients from immunosuppressive therapy, nor are there existing criteria for the prediction of acquisition of clinical operational tolerance.

Patients and methods

We will thus be comparing a group of 139 patients who are decreasing their immunosuppressive therapy with the administration of treatment ranging from 1 to 7 times a week, with another group of 31 patients who ceased their treatment without rejection the transplant, without biological abnormalities nor histological damages having thus acquired clinical operational tolerance, and a third group of 17 patients having experienced a range of complications during the drug withdrawal process leading to interruption of this process to either maintain or increase their dose of therapy.

Results

Different criteria from literary research were found within our population of immunotolerant patients and a statistically significant difference was observed with the group of patients in minimal daily monotherapy and spacing as well as with the group of patients with failure in the weaning procedure. For example, the preponderance of men in the immunotolerant group compared to the other groups (90% of men for immunotolerants vs 68% for patients in spacing $P = 0.0139$). Another major factor is the duration between hepatic transplantation and the beginning of weaning in immunosuppressive therapy is more important in immunotolerant patients with a latency of more than 10 years (comparison between immunotolerant patients and patients in spacing or minimal monotherapy: 4198 ± 2507 days vs 3311 ± 4691 days, $P = 0.1413$ and comparison between immunotolerant patients and patients with weaning failure 4198 ± 2507 days vs 3002 ± 1622 days, $P = 0.0713$).

Conclusion

Some criteria are common to most studies of the literature on the subject, and were also found in our study.

For example, the latency between hepatic transplantation and weaning immunosuppressants is greater in immunotolerant patients and is considered to be a major criterion in view of the immunotolerance acquired.

Other criteria such as the male proportion, or chronic inflammation have also been found but they have a hypothetical less convincing predictive value. The purpose of our study is to provide a framework with scientifically recognized criteria for developing safe protocols for future prospective studies, and ultimately, to integrate this into routine clinical practice so that a large proportion of patients could have a minimal immunosuppressive therapy before acquiring, if possible, the state of operational clinical tolerance without the risk of losing the graft.

III – INTRODUCTION

Les différentes étapes du développement de la transplantation hépatique menant à son statut de traitement accepté et préconisé mondialement vont être abordées à travers cette introduction.

Les différentes évolutions permettant à la transplantation de s'installer comme un traitement de choix sont le résultat de nombreuses étapes avec une multitude d'acteurs qui ont participé à son essor tout au long du XXème siècle. Les indications de la transplantation hépatique ainsi que les critères de sélection des patients pour ensuite être inscrit aux listes d'attente au vu de l'allocation du greffon ont également évolué.

L'histologie hépatique ainsi que son environnement immunologique tolérogène nécessaire pour parfaire ses diverses fonctions seront aussi évoqués.

Le rejet du greffon étant un des risques de perte de greffon à long terme, les mécanismes en lien avec ce dernier seront passés en revue ainsi que les thérapies prophylactiques basées sur des traitements immunosuppresseurs qui permettent d'accéder à des taux de rejet cellulaires aigus et chroniques acceptables et in fine à une survie du greffon optimale dans le but d'assurer une meilleure qualité de vie aux patients. [2]

Cependant, ces derniers sont pourvoyeurs d'un grand nombre d'effets secondaires à l'origine de morbidités (comme les tumeurs de novo, les pathologies cardiovasculaires, les infections, ou encore le syndrome métabolique ainsi que d'autres manifestations neurologiques) et d'une mortalité encore trop importante chez les sujets traités. [3]

Dans certains centres ayant acquis une grande expertise dans le domaine de la transplantation hépatique vint l'idée d'une diminution progressive de ces traitements chez certains patients sélectionnés, ce qui est envisageable pour le foie au vu de son environnement immunologique particulier. Cette découverte, comme de nombreuses trouvailles scientifiques est le fruit du hasard puisqu'elle a été envisagée à la suite du manque de compliance de patients à leurs traitements immunosuppresseurs sans pour autant subir de rejets du greffon ni même de lésions de ce dernier. [4]

1) La transplantation hépatique : une prouesse médicale du XXème siècle

a) Histoire de la greffe hépatique

Le foie a toujours été considéré comme étant un organe particulier au vu des différentes caractéristiques qu'il présente et qui ont été envisagés dès l'Antiquité.

De manière anecdotique, évoquons le mythe de Prométhée hérité de la mythologie grecque. Prométhée est un titan qui a volé le feu sacré de l'Olympe, symbole divin de la connaissance, pour le donner aux humains dans le but de les instruire et les émanciper du joug des dieux.

Ce qui va alors déclencher la colère de Zeus qui, pour le punir, va l'enchaîner à un rocher des montagnes du Caucase où un aigle vient lui dévorer son foie chaque jour. Ainsi, à la manière de son frère Atlas ou de Sisyphe, sa souffrance était infinie puisque chaque nuit son foie repoussait.

Ce mythe illustre d'une manière tant élégante que cruelle les capacités d'hyperplasie compensatoire propres à cet organe qui étaient connues dès l'antiquité par les grecs anciens. [5]



Figure 1: *Prométhée supplicié (détails)*. Rubens et Snyders (1618)

© Philadelphia museum of art

Malgré cette fascination ancestrale, la transplantation hépatique a commencé à être envisagée qu'à partir des années 1950 au vu de sa situation anatomique et de sa vascularisation particulière

Les premières expérimentations eurent lieu sur des modèles canins afin de proposer un protocole opératoire acceptable pour envisager l'opération chez l'humain.

Il est primordial de faire mention des précurseurs qu'ont été Vittorio STAUDACHER (*Milan, Italie*) qui fit la première greffe sur un modèle canin, Stuart WELCH (*New York, États-Unis*) connu pour avoir réussi la première greffe du foie hétérotopique et Jack CANNON (*Californie, États-Unis*), la première greffe orthotopique toujours sur modèle canin. [6,7]

Thomas STARZL et Francis MOORE ont travaillé conjointement sur différents modèles dans le but d'acquérir une expérience suffisante avant de transposer leur travail sur le corps humain. Ces différentes expérimentations ont permis des avancées encore d'actualité notamment au niveau des méthodes de préservation d'organe, ou encore dans de nombreuses méthodes chirurgicales.

La première tentative de transplantation hépatique sur l'humain a eu lieu le 1^{er} Mars 1963 à Denver (*États-Unis*) par le Pr. STARZL sur un patient âgé de 3 ans qui présentait une atrésie des voies biliaires, mais qui mourut dans les suites opératoires immédiates de saignements incontrôlables. [8]



*Figure 2 : Thomas Starzl, MD, PhD (1926 - 2017)
considéré comme étant le père de la transplantation moderne*

© The official Dr. Thomas E. Starzl web site

Plusieurs autres tentatives infructueuses eurent lieu jusqu'en janvier 1964 par le Pr. STARZL à Denver et le Pr MOORE à Boston (*États-Unis*) ainsi que l'équipe du Pr DEMIRLEAU à Paris (*France*), qui fut d'ailleurs la première tentative de transplantation en dehors des États-Unis.

Cependant, les résultats ne furent pas concluants avec une survie moyenne estimée à 1 mois à cause de complications infectieuses et immunologiques marqués par un taux de rejet de plus de 80 % à la première semaine après la greffe.

Dès lors, un congrès international fut organisé en 1964 dans le but d'élaborer des protocoles de collaboration, d'améliorer les techniques opératoires et d'aborder le suivi des patients.

Les discussions se multiplièrent et différentes techniques furent élaborées notamment au niveau de système de perfusion ex-vivo. L'arsenal thérapeutique en immunosuppresseur étant encore restreint durant ces années avec la seule utilisation de corticostéroïdes et d'azathioprine.

Le versant immunologique devait également être abordé, marquant le début de l'utilisation de *sera* anti-lymphocytaires, ainsi qu'une meilleure compréhension des phénomènes immunologiques à la base du rejet.

Grâce à cet essor, l'équipe du Professeur STARZL a effectué et réussi la première transplantation sur une patiente de 19 mois atteinte d'un hépatocarcinome qui a survécu plus de 400 jours avant de décéder des suites de métastases. [9]

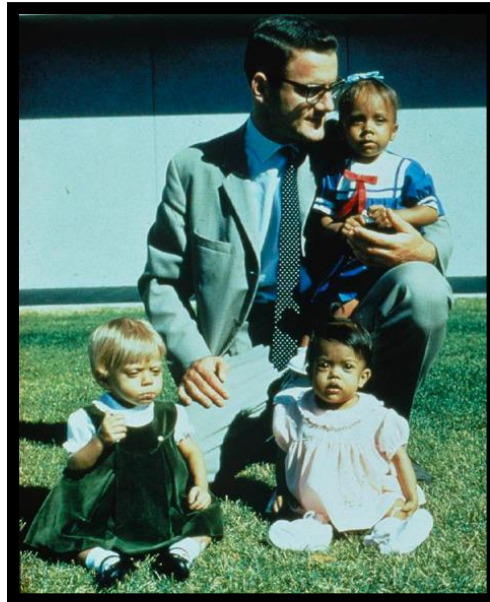


Figure 3 : Les trois premiers survivants de la greffe hépatique (Kerri Brown, Paula Hanson et Julie Rodriguez) aux visages en faciès lunaire, résultat d'une imprégnation stéroïdienne

© The official Dr. Thomas E. Starzl web site

Entre temps, des avancées eurent lieu en Europe par l'équipe de Roger WILLIAMS et Roy CALNE du Kings College Hospital et Cambridge en Angleterre qui ont effectué la première opération réussie en dehors des Etats-Unis, tout en développant de nombreuses innovations chirurgicales comme la première préservation cave dite piggyback favorisant l'évolution hémodynamique du patient lors de l'opération. [10–12]

Conjointement aux avancées chirurgicales et immunologiques, une optimisation des méthodes de préservation des greffons a permis une meilleure disponibilité tant au niveau quantitatif que qualitatif des organes utilisables, comme la solution de Belzer qui a augmenté la durée de préservation ex-vivo de l'organe jusqu'à plus de 12 h. [13,14]

De nombreuses autres équipes en Europe portèrent également leurs pierres à l'édifice, comme celles du Pr. BISMUTH¹ à Villejuif (*France*) qui réussit une première avec la transplantation d'un greffon de taille réduite ouvrant le champ vers la technique de transplantation en *split*. [15–17]

La transplantation de foie partiel ou *split* consiste en une division en deux du foie du donneur, ce qui permet alors de fournir deux greffons pour deux différents patients receveurs potentiels.

Cette technique fut réalisée la première fois par les équipes du Pr. PICHLMAYR à Hanovre (*Allemagne*) et du Pr. BISMUTH en 1988 à Paris (*France*). [18–20]

Grâce à ces avancées techniques, dès 1988, les premiers essais de transplantation hépatique d'un greffon provenant d'un donneur vivant adulte sur un receveur pédiatrique furent tentés par l'équipe du Pr. RAIÀ à São Paulo (*Brésil*) puis la première réussite revient à l'équipe du Pr. STRONG à Brisbane (*Australie*). [21–23]

Cela a aussi permis l'essor de la transplantation hépatique dans des pays où il existe des limitations culturelles et religieuses quant à l'utilisation de greffons provenant de cadavres comme le Japon. [24,25]

Parallèlement à ces développements, l'Université Catholique de Louvain est un pionnier dans le domaine puisque la première tentative de greffe eut lieu en 1967 et la première greffe pédiatrique en 1969. Tandis que le Pr. OTTE entreprit dès 1984 un programme inédit de transplantation pédiatrique à grande échelle qui va devenir une référence à l'échelle mondiale et un leader continental. [26–28]

Au fil des progrès, la transplantation hépatique est devenue le traitement de base pour de nombreuses pathologies hépatiques pour lesquelles le pronostic était dramatique et elle devint également de plus en plus répandue. En 1984, il existait un peu moins de 20 centres de transplantation hépatique actifs tandis que de nos jours, on compte des centaines de centres de par le monde. [29–31]

La survie des patients transplantés hépatiques adultes a augmenté, elle est estimée aujourd'hui à plus de 80 % à un an post-greffe en Europe en fonction des populations étudiées alors qu'elle était estimée à 33% durant les années 1980. [8,32–35]

Certains points restent perfectibles pour offrir aux patients souffrant de maladies hépatiques ainsi qu'aux patients greffés la meilleure qualité de vie envisageable. [35]

Les critères de sélection et d'attribution d'organes sont primordiaux et doivent être les plus objectifs et prédictifs possibles tandis que la problématique immunologique et du bon équilibre de la charge

¹ Henri Bismuth est un chirurgien hépato-biliaire qui fit de nombreuses publications sur les cancers des voies biliaires dont certaines à l'origine de critères de description et classification de ces derniers ce qui donna naissance à l'éponyme classification de Bismuth.

immunosuppressive pour éviter ses travers est au centre de l'attention de différents projets d'étude dont ce mémoire de recherche clinique.

b) Épidémiologie et système d'allocation des greffes en Belgique

Le revers de la médaille du succès mirobolant de la greffe hépatique se révéla durant les années 1990. En effet, la transplantation hépatique est le seul traitement curatif pour de nombreuses pathologies hépatiques terminales, ainsi le nombre de patients placés sur la liste d'attente dépassa largement le nombre d'organes disponible. Cette disparité nécessita la mise en place de programme permettant une sélection plus ou moins drastique des patients. Cela, dans le but d'allouer des organes aux patients dont l'état médical était le plus préoccupant évalué par des critères de sélection se basant sur des paramètres cliniques. [36]

Le score de Child-Turcotte-Pugh initialement utilisé pour prédire le taux de mortalité opératoire chez les patients cirrhotiques, il fut ensuite adopté comme moyen de sélection des patients inscrits en liste d'attente de transplantation hépatique.

Il permet donc l'évaluation du pronostic vital des patients présentant une cirrhose et est composé de 5 facteurs dépendant de la fonction hépatique que sont le taux d'albumine, de bilirubine, le taux de prothrombine et son dérivé l'INR ainsi que la présence d'ascite ou d'encéphalopathie.

Ces deux derniers critères présentent une certaine part de subjectivité clinicien dépendant, ce qui peut fausser les résultats du score. [37]

Tableau 1: Classification de CHILD-PUGH

	1 point	2 points	3 points
Ascite	<i>Absente</i>	<i>Modérée</i>	<i>Tendue / Réfractaire aux diurétiques</i>
Bilirubine (en µmol/L)	< 35	35 – 50	> 50
Albumine (en g/L)	> 35	28 - 35	< 28
INR	< 1,7	1,7 – 2,2	> 2,2
TP	> 50 %	40 – 50 %	< 40 %
Encéphalopathie	<i>Absente</i>	<i>Légère à modérée</i>	<i>Sévère</i>

Le pronostic de la cirrhose est estimé en fonction du score total de points

CHILD-PUGH A (5 – 6 points) : Survie à 1 an estimée à 100 %

CHILD-PUGH B (7 – 9 points) : Survie à 1 an estimée à 80 %

CHILD-PUGH C (10 – 15 points) : Survie à 1 an estimée à 45 %

Le MELD score (*model for end-stage liver disease*) développé à la Mayo Clinic (*Rochester, Etats-Unis*) qui était initialement utilisé pour prédire le pronostic à 3 mois de patients qui ont eu recours à

un TIPSS (*shunt intra-hépatique par voie transjugulaire*) et donc avec une maladie hépatique terminale est aussi utilisé par Eurotransplant pour hiérarchiser la répartition des greffons en fonction du score. Il pallie le biais d'objectivité évoqué pour le score Child-Pugh en se basant seulement sur les taux sériques de bilirubine, de créatinine ainsi que l'INR. [37–39]

Tableau 2: Formule utilisée pour le calcul du MELD score et mortalité estimée en fonction du nombre de points

MELD Score = 3,78 x ln (bilirubinémie (mg/dL)) + 11,2 x ln (INR) + 9,57 x ln (créatinémie (mg/dL)) + 6,43	
Mortalité à 3 mois (en %)	MELD score
1,9 – 3,7	< 9
6 – 20 ²	10 – 19
19,6 – 45,5	20 – 29
52,6 – 74,5	30 – 39
71 - 100	> 40

Une évaluation hebdomadaire du score est effectuée pour considérer l'évolution des candidats ayant un MELD score important.

L'évaluation clinique du patient candidat potentiel à une transplantation est étayée par un bilan multidisciplinaire pour ainsi lui offrir les meilleures chances de réussite.

Tout patient candidat à une transplantation hépatique doit donc être évalué par rapport à sa maladie et son évolution médicale ainsi qu'au niveau biologique. Un bilan iconographique d'extension permet aussi de mieux évaluer l'étendue de la maladie notamment en cas de pathologie tumorale. Le bilan pré-opératoire permet aux chirurgiens et aux équipes d'anesthésiologie d'avoir une meilleure appréciation de l'état clinique du patient. Enfin, se réunissent un comité d'experts de différentes spécialités qui reprennent tous ces éléments pour ainsi proposer aux patients le meilleur choix thérapeutique grâce à cette synthèse holistique.

Tableau 3: Contenu de l'évaluation holistique du patient candidat à une transplantation hépatique aux CUSL

Évaluation médicale	- Histoire clinique du patient
	- Comorbidités et complications liées à la maladie hépatique (ascite, encéphalopathie, hémorragie digestive, prurit)
	- Définition anatomo-pathologique de la maladie hépatique du patient
	- Pronostic évalué par CHILD-PUGH / MELD

² Un MELD score > 15 (mortalité à 3 mois estimée à 10-12 %) est un prérequis pour pouvoir inscrire le patient dans la liste d'attente d'Eurotransplant puisqu'il représente la valeur limite où le risque pour le patient de mourir de sa pathologie hépatique devient plus important que le risque de mortalité lié à la transplantation hépatique.

Évaluation biologique du patient	<ul style="list-style-type: none"> - Éléments biologiques liés à la fonction hépatique (Bilirubine totale et directe), lipides, métabolisme ferrique, paramètres thyroïdiens) - Sérologies virales (HAV, HBV, HCV, CMV, EBV) - Tests hépatiques (AST, ALT, γ-GT, phosphatase alcaline) - Bilan de coagulation - Documentation bactériologique
Bilan iconographique	<ul style="list-style-type: none"> - Radiographie du thorax - Echographie hépatique - Scanner abdominal - IRM
Dépistage tumoral ou bilan d'extension	<ul style="list-style-type: none"> - Examen maxillo-facial, ORL, et dentaire - Examen dermatologique - Examen gynécologique et urologique - Gastroskopie chez les patients à risque - Colonoscopie
Bilan pré-opératoire	<ul style="list-style-type: none"> - EFR et analyse des gaz du sang - ECG et écho-cardiographie - Coronarographie au préalable en cas de cardiopathie ischémique chez les patients à risque - Évaluation holistique par l'anesthésiste - Évaluation psychiatrique
Discussion et décision au staff multidisciplinaire	<ul style="list-style-type: none"> - Avis du comité - Si décision de transplantation, inscription en liste d'attente basé sur les critères MELD

La liste d'attente des receveurs d'organes est gérée par Eurotransplant, un organisme multinational sur le plan européen localisé à Leiden (*Pays-Bas*) gérant l'attribution en fonction de la disponibilité des organes et de l'état clinique plus ou moins nécessaire du patient receveur.

Eurotransplant s'occupe de la gestion commune des transplantations pour 8 différents pays européens que sont l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, la Croatie, la Hongrie, le Luxembourg, les Pays-Bas, ainsi que la Slovaquie

Les données fournies par Eurotransplant montrent qu'en 2018, 2452 patients étaient inscrits dans la liste d'attente hépatique (375 en Belgique soit 15% du total) dans le but de recevoir une allogreffe hépatique et 1802 patients furent transplantés (soit 73%). [40,41]

c) Indications et contre-indications de la greffe hépatique

Depuis son avènement, les indications et les contre-indications relatives à la greffe hépatique ont constamment évolué. Aujourd'hui, la greffe est devenue la solution optimale pour une multitude

de pathologies hépatiques avec des évolutions plus ou moins fulgurantes liées à des pronostics dépendant principalement du mode de traitement. [1,42,43]

Les principales pathologies où la transplantation hépatique est un des traitements envisagés et, que l'on retrouve dans la pratique clinique courante aux CUSL et au sein des groupes de patients considérés dans notre étude sont repris dans le tableau suivant.

Tableau 4 : Principales pathologies nécessitant le recours à la transplantation hépatique en fonction de la nature de la maladie hépatique aux

Pathologies hépatiques aiguës
<ul style="list-style-type: none">- Hépatites A/B/C/E/D- Intoxication médicamenteuse (paracétamol etc.)- Maladie de Wilson- Syndrome de Budd-Chiari
Pathologies hépatiques chroniques
<ul style="list-style-type: none">- Cirrhose éthylique- Hépatite B/D- Cirrhose biliaire primitive- Cholangite sclérosante primitive- Polykystose hépatique- Hépatites auto-immunes- Stéatohépatite non alcoolique- Stéatohépatite alcoolique- Polykystose hépatique
Pathologies tumorales
<ul style="list-style-type: none">- Hémangioendothéliome- Hépatocarcinome- Tumeurs neuroendocrine
Pathologies métaboliques
<ul style="list-style-type: none">- Déficit en α-1 antitrypsine- Hémochromatose- Amyloïdose- Oxalose- Glycogénose- Tyrosinémie

Quant aux contre-indications, elles sont assez restreintes mais elles doivent absolument être prises en compte pour assurer une bonne utilisation des greffons ainsi qu'une chirurgie qui se doit d'être la plus sûre possible pour le patient. [42]

Tableau 5 : Principales contre-indications absolues et relatives à la transplantation hépatique

Contre-indications absolues
<ul style="list-style-type: none">- Pathologies pulmonaires ou cardiaques sévères liées à un risque anesthésique important et/ou une survie moyenne trop faible même en cas de succès de la transplantation hépatique- Sevrage éthylique minimal de 6 mois en cas d'addiction avérée- Hépatocarcinome avec métastases extra-hépatiques- Sepsis avec une origine extra-hépatobiliaire- Autres comorbidités extra-hépatiques majeures mettant en jeu le pronostic vital du patient
Contre-indications relatives
<ul style="list-style-type: none">- Addictions à l'alcool ou à d'autres substances non traitées par des professionnels de la santé- Pathologies tumorales avec un haut risque de récurrence (cholangiocarcinome, tumeurs neuroendocrines métastasées, hémangioendothéliome métastatique)- Obésité morbide- Antécédents psychiatriques- Mauvaises compliances déjà observées avec des risques pour la bonne prise des traitements immunosuppresseurs

d) Complications relatives à la greffe hépatique

L'incidence des complications médicales et chirurgicales post-transplantation hépatique ont nettement diminué grâce aux évolutions conjointes des techniques chirurgicales et anesthésiques mais elles doivent être mentionnées car elles ont un rôle prépondérant dans la bonne évolution du patient après l'opération. [44,45]

Il existe des complications immédiates et précoces liés à l'opération qui sont visualisées dès les premières heures post-opératoires comme l'hémorragie liée au processus traumatique (10 % selon certaines observations) et qui doit être endiguée par un drainage mais peut nécessiter dans certains cas une reprise chirurgicale, de ce fait, un monitoring optimal des paramètres hémodynamiques doit être effectué aux soins intensifs. [46]

Une non-fonction primaire post-opératoire du greffon hépatique (1 % d'incidence selon certaines observations) se manifeste par une non-reprise fonctionnelle ayant pour conséquence l'instabilité

hémodynamique du patient, une hyperlactatémie, un déficit de production des facteurs de coagulation, de la synthèse de bilirubine et résultant en une perturbation de l'enzymologie hépatique. Il n'y a pas de consensus quant aux mécanismes en jeu dans la survenue de cet état ainsi que les facteurs de risques qui sont encore en cours d'étude. [47,48]

Le rejet hyper-aigu, malgré sa faible incidence (10 à 25 % selon les observations) grâce aux précautions d'usage actuelles quant à la compatibilité ABO entre les donneurs et les receveurs, reste une complication à surveiller dans le suivi post-opératoire précoce des patients greffés. [49]

D'autres complications sont également à considérer comme la thrombose de l'artère hépatique qui survient principalement endéans les deux premières semaines post-TRH (5 %). Le recours avant l'opération à un traitement oncologique de chimio-embolisation est un facteur favorisant reconnu. [50–52]

A titre indicatif, les thromboses veineuses sont aussi possibles mais sont beaucoup moins fréquentes (2 %) que le versant artériel et surviennent plus tardivement. Elles peuvent provoquer une mauvaise fonction du greffon, et de possibles hémorragies digestives causée par la résistance augmentée au niveau du flux portal. [53]

e) Perspectives d'avenir

Comme dit précédemment, la principale difficulté à surmonter dans le cadre des transplantations hépatiques est la pénurie d'organe devant un nombre plus important de receveurs potentiels. Pour faire face à cela, différents techniques et protocoles ont été mis en œuvre ces dernières années.

De possibles thérapies permettent de réduire la liste des candidats receveurs comme la greffe d'hépatocytes isolés qui est une technique d'ingénierie cellulaire prometteuse dans le cadre de certaines pathologies comme la NASH. Sont aussi étudiés des systèmes d'assistance artificielle, avec un foie créé in-vitro permettant d'assister l'organisme en cas de d'hépatite fulminante en attendant une éventuelle régénération hépatique. [54,55]

D'autres techniques permettent d'augmenter de manière significative le nombre de foies disponibles à la greffe.

Des critères de sélection de greffons plus étendus et moins sévères ont permis d'avoir un pool de greffons disponibles plus important, il en est de même pour l'utilisation de greffons provenant de donneurs vivants ou encore le prélèvement d'organes à cœur arrêté. [56–60]

La xéno-transplantation correspond à l'utilisation de foies d'animaux dans le cadre de transplantation, cependant il y a eu de nombreuses difficultés avec cela, notamment au niveau de l'immunité et la compatibilité engendrant de nombreux rejets aigus des greffons et la transmission de certaines maladies virales qui ne peuvent être diagnostiquées et éradiquées. [61–64]

La semi-xéno-transplantation est considérée comme étant une technique d'avenir révolutionnant le concept de la transplantation car elle permettrait, éventuellement, de solutionner le problème de pénurie d'organes tout en limitant le besoin en immunosuppresseurs pour la bonne réussite du projet. [65]

Tout comme la xéno-transplantation, un foie d'animal est utilisé, le nombre d'organes support disponibles est donc très important. Les cellules de ce dernier sont ensuite éliminées pour obtenir un foie acellulaire n'ayant plus que la matrice extra-cellulaire native innée.

Ensuite, le foie est repeuplé par des cellules humaines par le biais de cellules souches, pour avoir, in fine, un support de foie animal mais avec une structure interne histologique et fonctionnelle d'un foie humain.

Cette technique d'ingénierie tissulaire d'avenir permet, théoriquement, de résoudre le problème de pénurie d'organe et de diminuer le risque rejet puisqu'on peut contrôler en fonction des cellules souches incorporées les surfaces antigéniques exposées pour avoir la meilleure compatibilité qui soit, permettant aussi de diminuer les traitements immunosuppresseurs.

Les principales difficultés sont au niveau de la compréhension de certains mécanismes biologiques au niveau de la matrice extra-cellulaire car cette dernière n'a pas qu'un simple rôle architectural mais permet, via de nombreuses interactions avec les cellules, un contrôle de la composition moléculaire et agit même sur la croissance. La réussite de ce projet doit passer par la maîtrise de cette prolifération, cela, pour avoir une croissance désirée des cellules que l'on injecte dans le foie acellulaire.

Toutes ces difficultés indiquent que la recherche autour de cette technique est encore longue, nécessitant ensuite, bien évidemment, de nombreuses études prospectives de viabilité sur le long terme avant qu'une utilisation clinique puisse être envisagée.

Mais cela est à la mesure de son apport car elle solutionnerait la pénurie d'organes qui est un problème de plus en plus conséquent.

De plus, la charge immunosuppressive imposée aux patients serait fortement réduite. Elle, qui représente aujourd'hui la principale tare liée à la transplantation hépatique au vu des nombreuses complications au long terme qui lui sont liées.

La figure suivante reprend les différentes avancées faites pour arriver aux résultats actuels en ce qui concerne les techniques opératoires. [65]

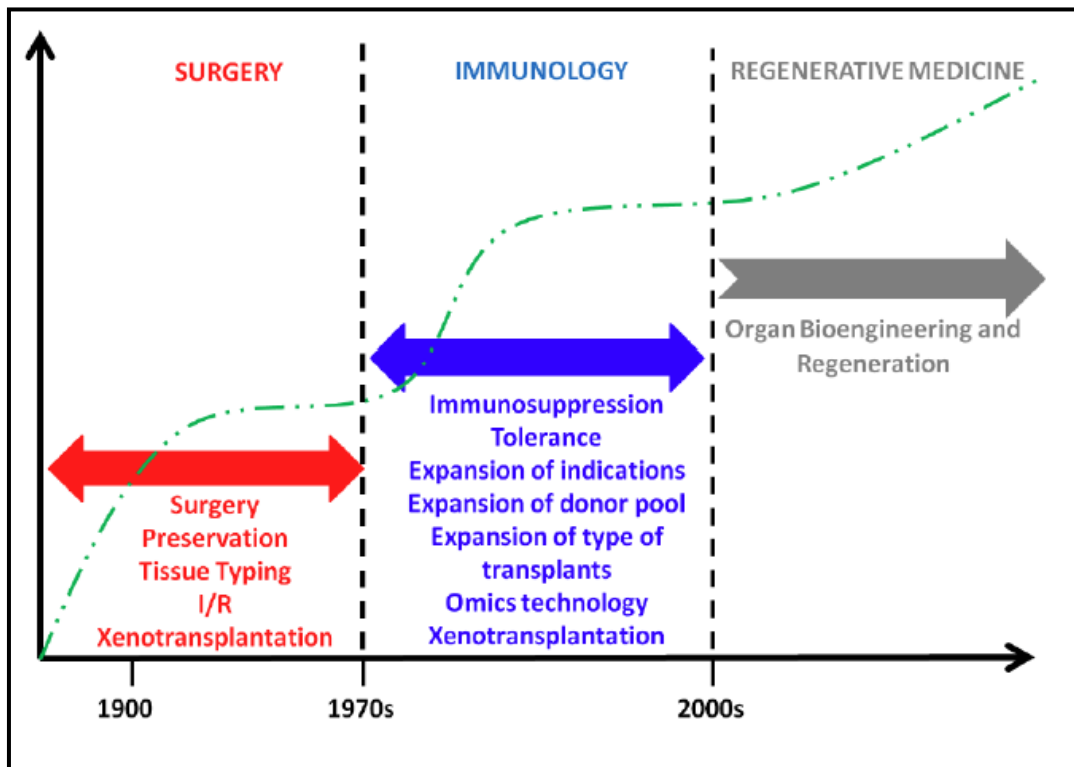


Figure 4 : Etapes d'évolution de la transplantation au fil du temps et perspectives futures [65]

Aujourd'hui la question de l'immunologie hépatique et de l'immunosuppression pourvoyeuse d'un très grand nombre d'effets secondaires à long terme est au centre des débats, tandis que les défis futurs seront de permettre à la transplantation, seul traitement curatif pour beaucoup de pathologies hépatiques, de devenir un traitement accessible à un nombre beaucoup plus important de personnes.

2) Le foie, un organe du système immunitaire

a) Histologie et immunologie hépatique

Le foie, du fait de sa situation anatomique, est au centre de la circulation sanguine, au carrefour entre la circulation sanguine digestive et systémique. Le sang du système digestif arrivant par la veine porte tandis que le sang de la circulation systémique provient de l'artère hépatique.

Il possède une architecture tissulaire particulière qui lui permet de remplir différents rôles, tant au niveau métabolique qu'immunologique. Pour ce faire, le foie est composé d'une multitude de cellules différentes, qui ont pour chacune d'entre elles un rôle qui leur est propre tout en interagissant de manière particulière offrant un environnement histologique unique: [66]

- Les hépatocytes forment 70 % de la population cellulaire. Leur rôle est prépondérant dans la fonction hépatique, et permettent la synthèse de l'albumine, des facteurs de coagulation et éliminent de nombreuses toxines grâce à la bile qui est ensuite acheminée au tube digestif. Aussi, ils participent grandement au métabolisme de diverses molécules exogènes et endogènes.
- Les cellules stellaires, dites de ITO, ont plusieurs fonctions qui leurs sont propres comme le stockage de la vitamine A et ont également un rôle dans la réponse fibrogénique hépatique en cas d'agressions itératives de l'organe par des substances exogènes comme l'alcool. Ils participent ainsi au processus de fibrose de ce dernier.
- Les lymphocytes intra-hépatiques, dits pit cells, sont les lymphocytes résidents du foie possédant, entre autres, une activité anti-tumorale.
- Les cellules endothéliales fenestrées qui n'ont pas de lame basale, forment les capillaires sinusoides à l'origine de la microcirculation hépatique.
- Les cholangiocytes sont les cellules épithéliales cubiques formant l'épithélium entourant les voies biliaires intra- et extra-hépatiques. Leur rôle est capital dans la bonne sécrétion de la bile.

L'espace de DISSE compris entre les cellules endothéliales et la membrane hépatocytaire est la plaque tournante de l'organe en permettant de multiples échanges entre la circulation sanguine et les cellules hépatiques. De plus, cet espace permet aux cellules lymphocytaires d'interagir avec les autres cellules immunitaires locales et systémiques, via le déploiement de longs prolongements cytoplasmiques à travers les pores endothéliaux sinusoidaux.

Ce milieu est donc propice à la rencontre des micro-organismes et d'autres antigènes provenant du sang intestinal, conférant au foie un rôle de barrière immunitaire.

Pour répondre à cela, la composition des cellules immunitaires siégeant dans le foie est diverse et variée : [66,67]

- Les cellules de Kupffer sont les macrophages résidents du foie. Grâce à leur localisation au niveau de la lumière sinusoidale, avec des prolongements allant jusqu'aux hépatocytes, ils sont en contact avec de nombreux éléments sanguins et d'antigènes qu'ils présentent ensuite au système immunitaire
- Les cellules dendritiques ont un rôle dans la présentation des antigènes après les avoir phagocytés, et permettent d'orienter la réponse immunitaire. Le foie en contient un grand nombre mais en faible densité en comparaison avec d'autres organes qui ne font pas parti du système immunitaire proprement dit comme le cœur ou encore le rein.

Les cellules dendritiques du foie sont particulières car elles ont un faible pouvoir allo-stimulant et sécrètent de nombreuses cytokines qui permettent une certaine tolérogénicité par rapport aux différents antigènes rencontrés.

- Les lymphocytes intra-hépatiques sont diversifiés, sont retrouvés des lymphocytes CD4 et CD8, en plus de lymphocytes NK ou encore des lymphocytes NKT permettant d'avoir un potentiel immunologique étendu. A l'image de cela, divers rôles immunologiques sont attribués aux lymphocytes NKT comme la réponse immunitaire anti-tumorale, anti-infectieuse et participent également à l'induction d'un environnement tolérogénique. [68]

Le foie a donc un contact étroit avec un nombre très important d'antigènes provenant, entre autres, de la circulation portale du système digestif.

Un nombre conséquent de ces derniers ne provoquent pas de réaction immunitaire et interpelle quant au rôle du foie dans le maintien d'un état de tolérance immunitaire basal face à ces éléments du non-soi.

b) Notions de tolérogénicité hépatique

L'étude et la compréhension de l'environnement tolérogène hépatique sont primordiaux dans le but de pouvoir en jouir dans la pratique clinique courante, différentes hypothèses tentent d'expliquer cet état immunologique exceptionnel :

- Les cellules présentatrices d'antigènes propres du foie, présentent des phénotypes particuliers qui ont une plus grande propension à délivrer des signaux inhibiteurs envers la réaction immunitaire. [69]
- La production continue par les cellules de Kupffer de cytokines immunosuppressives comme l'interleukine 10 (IL 10) permettant de réduire les réactions immunitaires face au flot continu de bactéries provenant du système portal. L'interleukine 10 agit en inhibant la production de l'interleukine 2 ou d'autres cytokines immunostimulatrices comme le TNF (*Tumor necrosis factor*).[70,71]
- La présence au niveau du foie de lymphocytes T régulateurs, dérivant à partir de lymphocytes CD4, qui vont sécréter des molécules immunorégulatrices comme le TGF- β (*transforming growth factor beta*) ou encore l'IL-10. Ces cellules se retrouvent aussi dans le sang et les organes lymphoïdes exerçant leurs activités immunomodulatrices par contact cellulaire direct via la sécrétion des cytokines précitées. Leur présence est primordiale pour l'environnement tolérogénique hépatique tandis que leur absence favoriserait l'apparition de maladies auto-immunes. [72,73]
- Les cellules lymphocytaires *natural killers T* (NKT) possèdent des marqueurs de lymphocytes *natural killers* (NK) et de lymphocytes T d'où leur dénomination. Elles ont un rôle ambivalent puisqu'en fonction du micro-environnement chimérique, ils peuvent soit inhiber la réaction immunologique comme au niveau du foie via la sécrétion d'IL 10 soit le stimuler. [68,74]
- La déléition par le foie de lymphocytes T circulant dans le sang en les capturant tout d'abord par le biais de molécules d'adhérence des cellules endothéliales hépatiques pour ensuite induire leur apoptose via les cellules de Kupffer. [70,73–75]

Malgré toutes ces caractéristiques tolérogènes propres au foie, le rejet du greffon caractérisés par des lésions induites par le système immunitaire du receveur reste une réalité et une préoccupation légitime pour toutes les équipes qui suivent les patients transplantés. L'étude des mécanismes

impliqués dans les différents types de rejet permet de mieux comprendre les moyens utilisés pour éviter ce processus délétère.

c) Mécanismes de rejet du greffon hépatique

Le rejet du greffon est au centre du suivi post-greffe hépatique. À la suite de la transplantation, le foie du donneur est considéré comme étant un corps étranger, s'en suit une réaction immunitaire contre le greffon, la progression de cette réaction va caractériser le rejet. Ce dernier est subdivisé en 4 étapes successives mettant en jeu 3 signaux de stimulation distincts et complémentaires qui sont repris dans la figure 6. [76–78]

(1) Le premier signal en la reconnaissance des allo-antigènes. Elle est définie par une réaction de reconnaissance par le système immunitaire du receveur des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité du donneur (CMH) par 2 voies, une directe et une indirecte comme l'illustre la figure 5. La voie directe consiste en la présentation des CMH allogéniques par les cellules présentatrices d'antigènes du donneur aux lymphocytes T du receveur. La voie indirecte correspond à la phagocytose et la présentation des antigènes du CMH par les cellules présentatrices d'antigènes du receveur aux lymphocytes T de ce dernier.

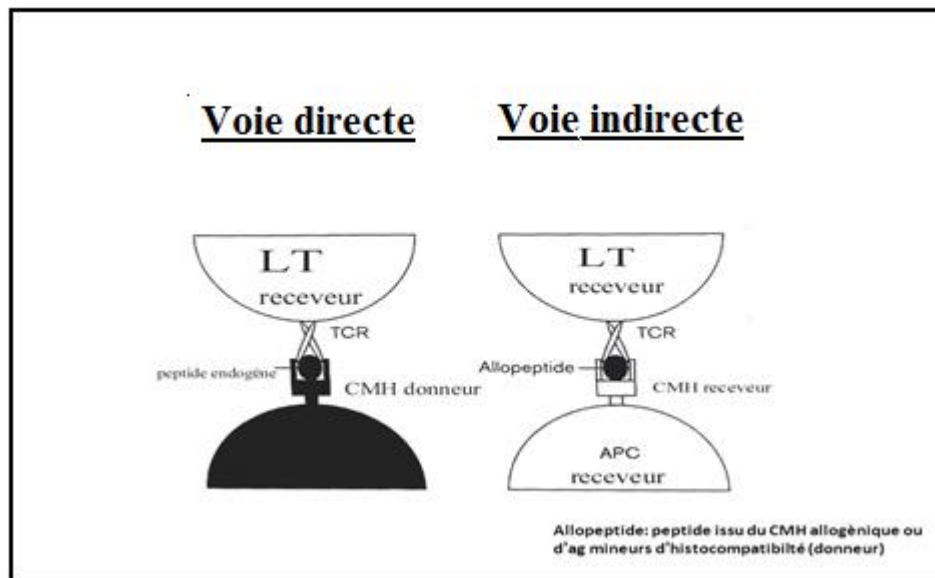


Figure 5 : Illustration des 2 voies de reconnaissance des molécules du CMH du donneur par le système immunitaire du receveur [78]

(2) Le deuxième signal consiste en l'activation lymphocytaire grâce à un système de co-stimulation. La cellule présentatrice d'antigène via les clusters de différenciation (CD80) et (CD86) va à la rencontre du lymphocyte T via son récepteur (CD 28). S'en suit une internalisation du TCR,

l'activation de la voie des calcineurines et, in fine, le début de l'expansion de la réaction immunitaire grâce à la transcription d'interleukines immunostimulatrices comme l'IL-2. Ces différentes voies sont les cibles des traitements immunosuppresseurs.

- (3) Le troisième est l'expansion clonale des lymphocytes T activés grâce à une stimulation paracrine et autocrine modulée par le biais d'interleukines. La voie mTOR est au centre de cette voie d'activation, et représente une autre cible de traitements immunosuppresseurs.

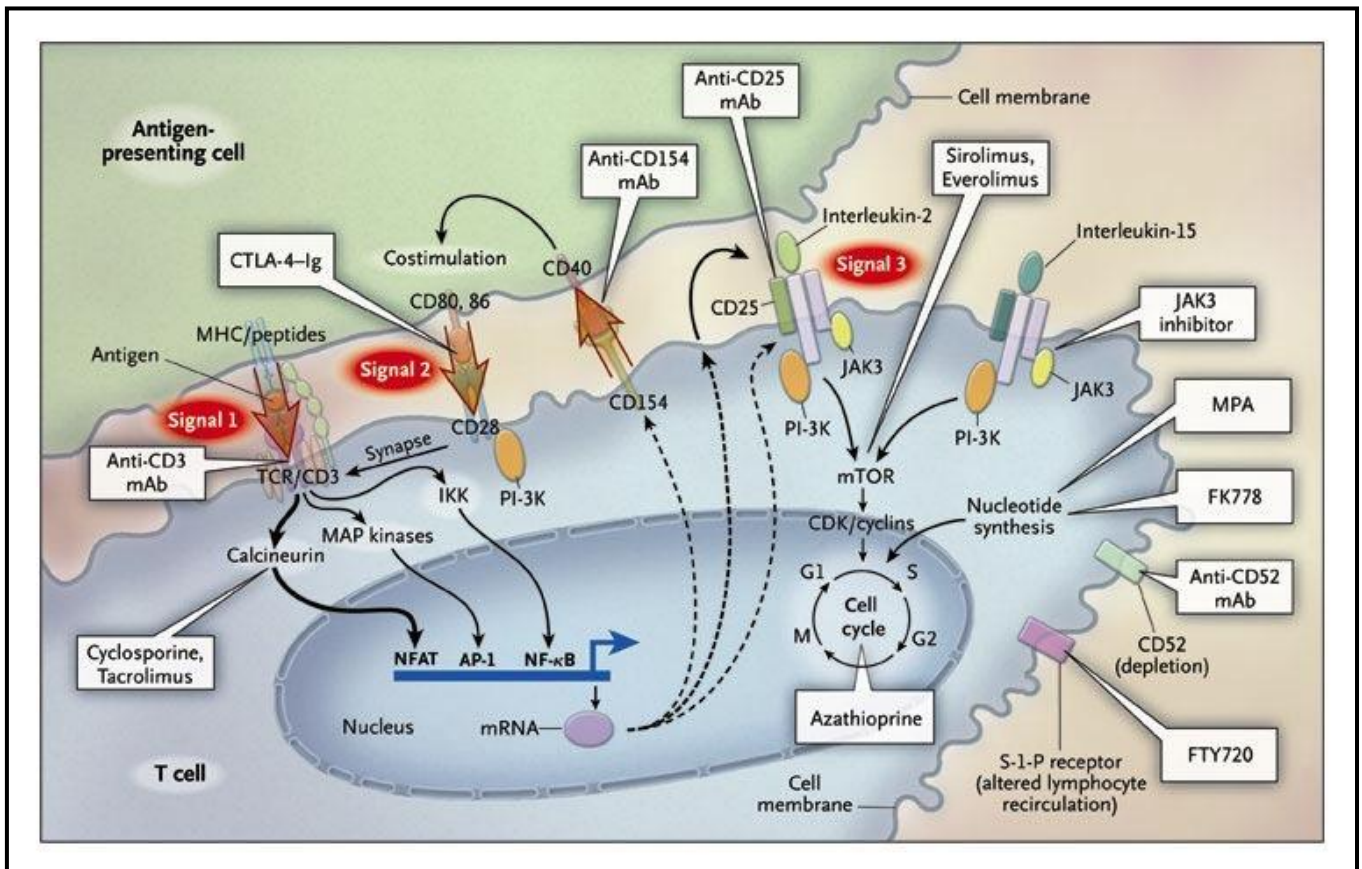


Figure 6 : Mécanismes d'activation du système immunitaire du receveur et cibles des principaux immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organes solides. [77]

La Cyclosporine et le Tacrolimus sont des inhibiteurs de la calcineurine, le Sirolimus et l'Everolimus sont des inhibiteurs de la voie de signalisation mTOR, le Basiliximab (Anti-CD25 mAb) est dirigé contre les récepteurs de l'interleukine 2 (CD 25) et le Belatacept (CTLA-4-Ig) se lie aux récepteurs (CD 80) et (CD 86) bloquant les signaux de co-stimulation (signal 2).

La résultante de ces différentes étapes est l'émergence d'un milieu inflammatoire au niveau du greffon sous l'effet de la libération de médiateurs toxiques et vasoactifs sécrétés par les cellules immunitaires. Cela crée un environnement favorable à la rencontre des lymphocytes T activés du donneur avec la cellule du non-soi portant l'allo-antigène qui leur est spécifique induisant, in fine, une destruction de cette dite cellule.

Au niveau histologique, la destruction des cellules du greffon définit le rejet qui doit être visualisé par le biais d'une biopsie hépatique. Le pathologiste peut alors observer une destruction des capillaires péri-biliaires par les lymphocytes de l'hôte et/ou une atteinte des cellules biliaires. Une atteinte hépatocytaire est également possible mais survient plus tardivement. [79]

Pour mieux caractériser le rejet du greffon, différents types de rejets en fonction du moment de survenue et des acteurs du système immunitaire en jeu sont considérés.

- Le rejet humoral est la forme la plus précoce de rejet. Il correspond à la réaction immunitaire induite par les anticorps préformés contre les allo-antigènes à la suite de transfusions répétées ou encore une grossesse. Ces derniers réagissent avec le complément, pilier de la réaction immunitaire innée, engendrant des dommages vasculaires. De plus, sont aussi retrouvés des dépôts d'IgM au niveau endothélial pouvant être à l'origine d'une infiltration hémorragique avec des dépôts de fibrinogène au niveau parenchymateux. Un autre mécanisme lésionnel est l'activation des plaquettes qui vont aller s'agréger au niveau des brèches endothéliales, ce qui va obstruer la microcirculation et hypothéquer les chances de survie du greffon.

Grâce aux caractéristiques immunologiques tolérogéniques uniques du foie, ce type de rejet est restreint, impliquant seulement 1 à 2% des patients greffés mais porteur d'un pronostic très sombre. Ce dernier peut être évité en respectant la compatibilité ABO entre le donneur et le receveur tout en s'assurant de l'absence d'anticorps anti-HLA du donneur dans le sérum du receveur. En cas de survenue, ce type de rejet peut être endigué par des plasmaphérèses, l'injection d'immunoglobines dirigés contre les anticorps ou encore l'injection de rituximab, anticorps dirigé contre les lymphocytes B, acteur principal de la réaction immunitaire humorale. [76,79,80]

- Le rejet cellulaire aigu est plus insidieux à caractériser. En effet, il est lié à la réaction lymphocytaire qui engendre des lésions au niveau du greffon qui peut être endommagé, avec diverses atteintes tant au niveau endothélial vasculaire que biliaire, pouvant même mimer la clinique d'une pathologie d'obstruction biliaire. In fine, cela peut mener à de graves lésions nécrotiques parenchymateuses. Cliniquement et biologiquement, il se distingue par une dégradation de la fonction hépatique, pouvant mener le patient à une décompensation ictéro-ascitique avec des tests biologiques hépatiques fortement augmentés (majoration de la bilirubinémie, et signes de cytolysé hépatique). Le diagnostic avéré d'un rejet s'appuie sur l'analyse histologique grâce à une biopsie hépatique qui est faite de manière protocolaire au 7^{ème} jour post-transplantation hépatique aux CUSL.

Dès lors pour caractériser ce type de rejet, la classification de BANFF est utilisée. Il s'agit d'une classification anatomo-pathologique permettant de synthétiser avec un score sur 9 points la sévérité du rejet en fonction de l'évaluation des composantes inflammatoires au niveau portal, biliaire et endothélial. [80–84]

L'utilisation de cette classification anatomo-pathologique, reprise dans le tableau 6, doit être corrélée à une réévaluation biologique et clinique du patient. En effet, d'autres étiologies peuvent être la cause de ces perturbations, comme des lésions due à la préservation extra-corporelle du greffon, une apparition de lésions d'hépatite virale sur le greffon, des complications biliaires ou une intolérance aux traitements immunosuppresseurs sont aussi possibles. [85,86]

Tableau 6: : Classification de BANFF permettant d'évaluer la sévérité du rejet cellulaire aigu [89]

<i>Inflammation portale</i>
<u>1 point</u> : Infiltrat lymphocyto-plasmocytaire dans une minorité des espaces portes.
<u>2 points</u> : Infiltrat lymphocyto-plasmocytaire dans la majorité des espaces portes.
<u>3 points</u> : Infiltrat inflammatoire dans tous les espaces portes ainsi qu'au niveau péri-portal.

<i>Inflammation biliaire</i>
<u>1 point</u> : Infiltrat de cellules inflammatoires dans une minorité des canaux biliaires.
<u>2 points</u> : Infiltrat de cellules inflammatoires dans la majorité des canaux biliaires.
<u>3 points</u> : Infiltrat de la totalité des canaux biliaires avec des lésions épithéliales.

<i>Inflammation endothéliale</i>
<u>1 point</u> : Infiltrat inflammatoire sub-endothélial dans une minorité des veines porte et centrolobulaire.
<u>2 points</u> : Infiltrat inflammatoire sub-endothélial dans une majorité des veines porte et centrolobulaire.
<u>3 points</u> : Infiltrat inflammatoire sub-endothélial dans une majorité des veines porte et centrolobulaire avec composante d'inflammation du parenchyme périvénulaire.

Score total sur 9
<u>0-3 points</u> : Pas de rejet
<u>4-5 points</u> : Rejet cellulaire léger
<u>6-7 points</u> : Rejet cellulaire modéré
<u>8-9 points</u> : Rejet cellulaire sévère

Dans ce contexte, l'aspect biologique est évalué aux CUSL par le biais d'une vérification des taux éosinophiliques et bilirubinémique majorés ainsi qu'une diminution des plaquettes marquant un défaut synthétique de TPO. En cas de présence de ces deux critères dans la prise de sang du patient, conjointement à un score de BANFF > 5 marquant un rejet cellulaire modéré ou sévère, il est alors préconisé de traiter le patient.

Le protocole utilisé aux CUSL préconise l'administration de 3 à 5 *boli* de 200 mg de méthylprednisolone. Si le traitement échoue, dans 5 à 15% des cas on est face à un rejet cortico-résistant, on prescrit alors un traitement à base de sérum anti-lymphocytaire à raison de 5 mg/kg à prendre pour une durée comprise entre 7 à 10 jours, avec une évaluation quotidienne de l'évolution clinique et biologique du patient.

Il est important de préciser dans le cadre de notre sujet d'étude que ce phénomène de rejet cellulaire aigu est présent chez 22 à 28% des greffons hépatiques et n'est pas forcément délétère. Il serait même, selon certaines sources, favorable au développement de l'immunotolérance et à la survie du greffon. [80,82,84,87,88]

- Le rejet chronique répond aux conséquences d'un milieu inflammatoire au long cours entraînant des lésions parenchymateuses et vasculaires irrémédiables pouvant aller jusqu'à la fibrose du greffon et/ou la formation d'une artériopathie oblitérante, avec une détérioration du réseau vasculaire artériolaire et ductulaire. Grâce à l'évolution des traitements immunosuppresseurs, ce type de rejet est rare puisqu'il concerne seulement 3% des patients 5 ans après la greffe. Dans le cadre de ce travail, ce type de rejet est à considérer car il résulte souvent d'une diminution de la prise de traitements immunosuppresseurs [84]. A noter qu'il peut survenir de manière assez précoce (avant 6 semaines après la greffe), différée (entre 6 semaines et 6 mois après la greffe) et enfin de manière retardée (plus de 6 mois après la greffe). Il faut aussi préciser que les lésions ductopéniques ou de fibrose seule ne sont pas synonymes de rejet chronique puisqu'ils sont présents dans un grand nombre de greffons des années après la transplantation.

Au niveau anatomo-pathologique, la classification METAVIR est utilisée et permet d'évaluer et de standardiser le degré de fibrose en fonction de l'image histologique visualisée notamment chez des patients transplantés pour des maladies virales.[89–91]

Tableau 7: Score METAVIR permettant la quantification du degré de fibrose [90]

Score METAVIR	Description
F0	Absence de fibrose
F1	Fibrose portale et péri-portale sans septum fibreux
F2	Fibrose portale et périportale avec de rares <i>septa</i> fibreux
F3	Fibrose portale et périportale avec de nombreux <i>septa</i> fibreux
F4	Cirrhose

Enfin, dans le cadre de rejet chronique avéré, il n'y a pas de protocole thérapeutique consensuel. On s'en remet alors à l'expertise des cliniciens qui vont généralement augmenter la dose quotidienne et le nombre d'immunosuppresseurs pris par le patient.

d) Protocoles d'immunosuppression en transplantation hépatique

Durant les années 1970, malgré les nombreuses prouesses chirurgicales, le taux de survie à 1 an restait inférieur à 30%. L'année 1979 marqua la fin de cette ère, en effet, les premiers essais avec une molécules inhibitrice de la calcineurine qu'est la Ciclosporine furent entrepris. Son avènement a permis de compléter la gamme qu'utilisait déjà l'équipe du Professeur STARZL comprenant des *sera* anti-lymphocytaires, l'azathioprine et la prednisolone. Cette nouvelle molécule considérée comme étant moins toxique sans pour autant augmenter le risque d'infection opportuniste ou de rejet a permis d'augmenter le taux de survie à 70% à la fin des années 70. [92]

Malgré cela, l'observation de nombreuses complications liées aux protocoles d'immunosuppresseur a incité à rechercher de nouvelles molécules et l'élaboration de nouveaux schémas d'immunosuppresseurs pour limiter les complications notamment au niveau du rein ou encore dans le but de prévenir l'apparition de cancers de novo ou de syndromes métaboliques. Cela a permis l'essor du Tacrolimus faisant parti de la même classe que la ciclosporine d'inhibiteur de la calcineurine, et qui est considéré comme étant plus puissant et efficace. [3,76,93,94]

La figure 7 illustre l'évolution des différents protocoles utilisés en transplantation hépatique.

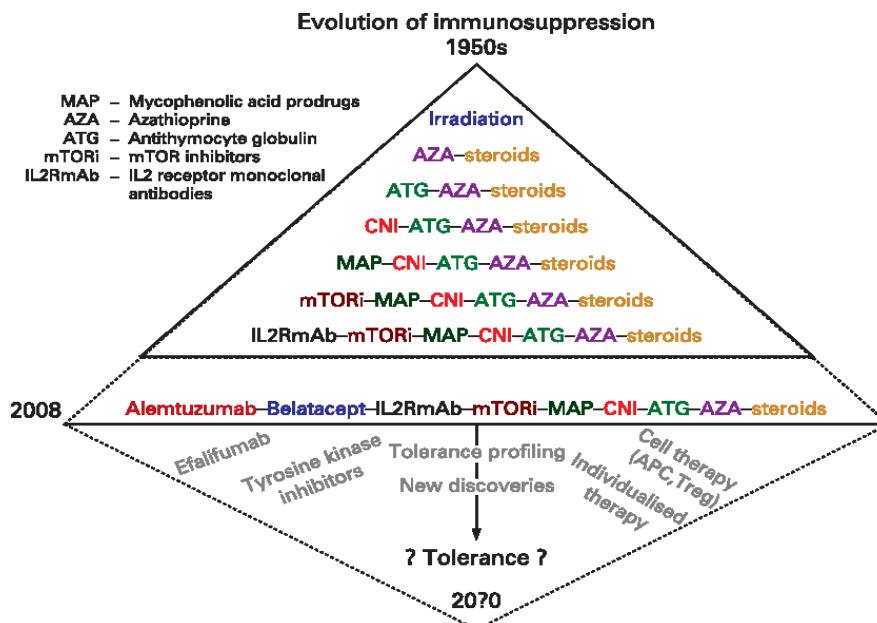


Figure 7 : Evolution au cours du temps des traitements immunosuppresseurs et différents protocoles utilisés en transplantation hépatique [3]

Actuellement, aux CUSL, le schéma utilisé consiste en une administration per-opératoire de 400 mg de corticostéroïdes ainsi que de 600 mg d’hydrocortisone fractionné en plusieurs *boli*, administré endéans les 72 premières heures après la greffe hépatique. Le tacrolimusest débuté endéans les 12 premières heures après la transplantation hépatique et est souvent pris en monothérapie immunosuppressive. Un suivi est effectué par l’équipe grâce à des consultations régulières avec une évaluation biologique et histologique de l’état du greffon en fonction du taux de tacrolémie.

Seront abordés dans cette partie les différents traitements immunosuppresseurs utilisés en transplantation hépatique, leurs différentes propriétés, leurs applications dans la pratique clinique liée à la greffe hépatique ainsi que les effets secondaires qui peuvent découler d’une utilisation à long terme de ces molécules.

i. **Corticostéroïdes (CS)**

Pharmacodynamie :

Les corticostéroïdes diffusent dans les cellules immunologiques cibles et se lie à un récepteur cytoplasmique formant un complexe qui entre dans le noyau et se lie à des régions d’ADN acceptrices spécifiques induisant la synthèse d’ARNm liée à la région. Cela va induire la synthèse de protéines anti-inflammatoire comme les protéines annexine-1, l’interleukine 10 ou encore IkB.

Grâce à la synthèse intra-leucocytaire de la protéine annexine, on assiste à une inhibition de la synthèse de phospholipase A2, enzyme responsable de la formation d'acide arachidonique, précurseur de nombreux médiateurs pro-inflammatoires qui vont donc voir leur nombre diminuer.

Le facteur de transcription NF-kb permet la transcription de nombreux gènes codant notamment pour la phospholipase A2, la COX 2 et les récepteurs pour l'interleukine IL-2 qui permettent l'expansion de la réaction immunitaire. Ici, intervient la protéine Ikb qui va se lier à NF-kb au niveau cytoplasmique empêchant son entrée dans le noyau où se trouve son champ d'action.

Les corticostéroïdes vont donc restreindre le nombre et la fonction des monocytes/macrophages, et vont réduire le nombre de lymphocytes T circulants et plus particulièrement les lymphocytes T4 auxiliaires au vu de la dépression en interleukine. Enfin, le transport de lymphocytes au site de stimulation antigénique ainsi que la production d'anticorps est aussi diminuée.

Il existe aussi des effets métaboliques inhérents aux corticostéroïdes qui inhibent la synthèse des protéines et stimulent leurs catabolismes en acides aminés. La néoglucogenèse, le dépôt de glycogène, et la libération de glucose par le foie sont stimulés tandis que la capture périphérique de glucose est inhibée, ce qui va induire une tendance à l'hyperglycémie. [95,96]

Effets secondaires :

Les effets secondaires de la prise des CS sont surtout dus à leur utilisation prolongée et/ou à une dose importante parfois nécessaire pour leurs propriétés immunomodulatrices. Les effets métaboliques sont caractérisés par une redistribution lipidique au niveau des extrémités du tronc et au niveau de la face induisant rapidement un visage arrondi et pléthorique nommé de manière illustrative faciès lunaire.

Une plus grande tendance aux vergetures et aux contusions est aussi observée. La perte protéique est associée à un état de dépérissement et de faiblesse, avec un catabolisme osseux augmenté synonyme d'ostéoporose.

Au niveau électrolytique, une rétention hydrosaline associée à de l'hypertension artérielle et de l'hypokaliémie au vu de l'activité minéralocorticoïde stimulant l'axe SRAA sont possibles.

Au niveau endocrinien, la sécrétion de corticotrophine est diminuée pouvant provoquer une atrophie de la glande surrénalienne, ainsi, même après l'arrêt de la thérapie il faut attendre 6 à 12 mois pour voir une fonction surrénalienne reprendre son activité physiologique. De plus, il est préconisé d'arrêter progressivement la thérapie pour ne pas induire une insuffisance surrénalienne.

Au niveau infectieux, on voit une plus grande susceptibilité aux infections, et un développement plus important de ces dernières à cause de l'environnement immunodéprimé pouvant même être à l'origine de réactivation d'infections latentes.

Enfin, de manière plus exceptionnelle, sont décrit des cas de cataractes, de glaucome, d'ulcères gastro-duodénaux, ainsi que de rares cas de psychose. [96]

Utilisation en transplantation hépatique

Les CS ont toujours été utilisés en transplantation hépatique. Ils sont administrés dans le but de prévenir le rejet aigu et sont commencés en per-opératoire avec une dose de charge importante de l'ordre de 400 mg de corticostéroïdes suivi de 600 mg, durant les 3 jours qui suivent la transplantation hépatique.

Au vu des différentes complications, cela a incité les cliniciens à minimiser leur utilisation et à entamer un schéma dégressif, dans le but de sevrer le patient en quelques mois hormis dans quelques cas particuliers où la surveillance est plus étroite comme dans le cas des pathologies auto-immunes. Il s'avère que de nombreux centres n'utilisent plus de corticostéroïde au bout de 6 mois, voire plus du tout, comme aux CUSL et les résultats sont concluants. [97]

L'efficacité des CS est objectivée au niveau du rejet aigu en lien avec l'infiltration humorale lymphocytaire qui a lieu dans les premiers jours après l'opération tandis que les rejets chroniques sont réfractaires à ce type de traitement, d'où l'intérêt de ne pas traiter au long cours par des CS.

Ainsi les discussions autour du sujet conclurent que malgré la présence d'une infiltration importante, cela ne résulte pas forcément en un rejet et un traitement ne serait propice que s'il y'a des indices biochimiques d'une dysfonction du greffon. Grâce à un meilleur contrôle et une meilleure utilisation des CS, une diminution des rejets chroniques est même constatée. [80,98]

D'autres observations contradictoires évoquent une augmentation de la charge virale du virus de l'hépatite C chez les patients infectés ayant recours à une corticothérapie au long cours, tandis qu'un sevrage trop rapide en CS est associé à une augmentation des pathologies auto-immunes ainsi qu'un degré de fibrose plus important. Mais la prise d'autres IS de manière conjointe permet de réguler ce dernier phénomène. [80,99]

ii. Sérum anti-lymphocytaire (SAL)

Les séras anti-lymphocytaires sont des agents immunologiques provenant de l'immunisation de lapin ou de chevaux par des globules blancs humains. Il existe différentes formes commerciales

qui diffèrent en fonction de leurs origines, par exemple, l'ATGAM provient de l'immunisation de chevaux, le r-ATG de l'immunisation de lapins tandis que le r-TMG provient de thymocytes humains. [100]

Pharmacodynamie

Le mécanisme immunologique consiste en la fixation de ces immunoglobulines polyclonales sur les protéines membranaires lymphocytaires induisant une lyse de ces dernières via l'activation du système du complément. [100]

Effets secondaires

Au vu du nombre important de cibles potentielles des *sera*, ils peuvent engendrer neutropénie, anémie ou encore une thrombocytopénie qui est à surveiller prudemment chez des patients insuffisants hépatiques qui ont souvent des troubles dans la synthèse des plaquettes ainsi que des troubles de la coagulation associés. [100]

Utilisation en transplantation hépatique

Les *sera* anti-lymphocytaires sont utilisés en transplantation hépatique en cas de rejet aigu cortico-résistant, en thérapie d'induction censé diminuer l'incidence du rejet aigu ou en cas de risque potentiel majeur de rejet comme en cas de mismatch des groupes sanguins entre le donneur et le receveur, ou de positivité du cross-match. [3,100,101]

iii. Inhibiteurs puriques

Azathioprine (AZA)

Pharmacodynamie :

L'AZA est métabolisé au sein du tube digestif en 6-mercaptopurine, analogue de la purine, agissant comme antimétabolite purique cytostatique inhibant donc la synthèse d'ADN.

De ce fait, il en résulte une inhibition de la prolifération clonale au cours de la phase d'induction de la réponse immune (figure 8). [77]

Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables de l'azathioprine sont liés à son effet cytotoxique, le plus redoutable étant l'aplasie médullaire mais on peut aussi observer une hypo-plaquettose ainsi qu'une plus grande susceptibilité aux infections. Parfois, une hépatite cholestatique peut survenir, et est à surveiller par un monitoring les marqueurs hépatiques. Enfin, en cas de prise prolongée, certains cancers comme le lymphome non hodgkinien sont plus fréquents, il en est de même pour les cancers cutanés et plus précisément les carcinomes épidermoïdes, on conseille alors d'éviter la surexposition au soleil. [102]

Utilisation en transplantation hépatique :

L'AZA fut utilisée dès les premières années après l'essor de la transplantation hépatique, de manière conjointe avec les corticostéroïdes et ce, avant la découverte de la ciclosporine. Elle était toujours utilisée avec les corticostéroïdes car la cinétique d'action de ces derniers est assez lente et ne permet pas de prévenir le rejet aigu.

L'efficacité du traitement a été objectivée par une plus grande proportion de survie du greffon à long terme, ce qui a même retardé l'essor de l'utilisation des inhibiteurs de calcineurine, d'autant plus que l'azathioprine ne présente pas la néphrotoxicité propre à ces derniers. D'ailleurs, jusqu'aux années 1990, l'azathioprine a été utilisée dans des protocoles avec la ciclosporine mais depuis lors, son utilisation est devenue plus rare et elle est remplacée par un autre inhibiteur purique qu'est le mycophénolate mofétil.[3,80,103]

Mycophénolate mofétil (MMF) :

Pharmacodynamie :

Le MMF est une prodrogue qui est convertie en acide mycophénolique qui est un inhibiteur sélectif, non compétitif, et réversible de l'inosine-5'-monophosphate déshydrogénase, enzyme nécessaire à la biosynthèse des purines.

Au vu de ce mécanisme d'action, ce principe actif a un effet cytostatique plus spécifique que l'azathioprine car l'activation et la prolifération des lymphocytes T et B nécessitent la synthèse de novo de purine contrairement aux autres cellules qui peuvent utiliser des voies métaboliques de suppléance (figure 8). [3,77,80]

Effets indésirables :

La prise de MMF lors de la grossesse est proscrite car on a observé des effets tératogènes chez l'animal, on préconise alors la prise d'azathioprine chez les femmes pouvant être enceinte.

On pourrait croire que l'azathioprine présente moins d'effets secondaires car il est moins efficace que le MMF. Cependant, ce dernier présente moins de risque d'aplasie médullaire et de carcinome épidermoïde.

Les principaux effets secondaires sont une leucopénie, des troubles gastro-intestinaux et plus particulièrement de la diarrhée. [80,104,105]

Utilisation en TRH :

Le MMF est considéré comme étant plus efficace que l'AZA et est du coup beaucoup plus utilisé dans les protocoles d'immunosuppresseurs de greffes rénales et hépatiques.

Certaines études préconisent d'utiliser des associations d'immunosuppresseurs comprenant l'AZA chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C car ils ont observé une progression moins importante de la fibrose hépatique.

Actuellement, elle est surtout utilisée en association avec les inhibiteurs de la calcineurine et comme l'AZA, elle ne peut ni prévenir le rejet aigu ni être prise en monothérapie car elle n'est pas assez puissante. Son utilisation en combinaison avec les inhibiteurs de la calcineurine, permet de diminuer les doses de ces derniers qui ont une néphrotoxicité dose-dépendante. [3,80,106]

iv. **Inhibiteurs de la calcineurine**

La ciclosporine et le tacrolimus représentent les piliers des traitements immunosuppresseurs actuellement utilisés dans le cadre de la transplantation hépatique, le plus utilisé actuellement est le tacrolimus. [3]

Ciclosporine A (CSA)

Pharmacocinétique

La ciclosporine est administrée oralement bien qu'elle ait une absorption estimée entre 20 et 50 % à cause de sa structure lipophile, on conseille d'ailleurs d'éviter de prendre un repas gras lors de sa prise.

Elle se distribue majoritairement dans l'espace extravasculaire et la métabolisation du principe actif se fait principalement au niveau du foie via le cytochrome P450 3A4. L'élimination est majoritairement biliaire de l'ordre de 94 % tandis qu'environ 6 % des métabolites sont éliminés par voie urinaire.

De ce fait, la demi-vie de la molécule dépend grandement de l'état des fonctions rénale et hépatique des patients. Elle est de l'ordre de 6,3 heures chez des volontaires sains, environ 11 heures au sein d'une cohorte de patients transplantés rénaux et enfin environ 20,4 heures chez des patients atteints d'une maladie hépatique sévère. On voit ainsi une exposition pouvant être 2 à 3 fois plus importante, ce qui est à prendre en considération en cas de fonction hépatique sub-optimale. Au vu de ses propriétés pharmacocinétiques qui présentent des variations intra et inter-individuelles importantes, la prise de ciclosporine nécessite un monitoring avec un suivi régulier de ses concentrations sanguines.

A noter qu'il existe une formulation de ciclosporine sous forme de micro-émulsion depuis une vingtaine d'années (ciclosporine A) permettant d'optimiser ses propriétés pharmacocinétiques d'absorption et de cinétique. [107]

Pharmacodynamie

La ciclosporine est un polypeptide cyclique immunomodulateur isolé d'un champignon ayant un effet cytotatique lymphocytaire en se liant à une protéine cytosolique propre aux lymphocytes T, la cyclophiline qui appartenant à une classe de protéine intracellulaires nommées immunophilines. Le complexe ainsi formé inhibe la calcineurine, une phosphatase activant par déphosphorylation un facteur nucléaire de transcription spécifique aux cellules lymphocytaires T, le NF-AT (*facteur nucléaire des cellules T activées*), qui est impliqué dans la synthèse des interleukines 2 et 3 qui sont immunostimulatrices et via les lymphocytes T activés, de l'interféron-g et du récepteur de l'interleukine 2 sur les lymphocytes T cytotoxiques.

Le NF-AT est constitué de 2 sous-unités une sous-unité cytoplasmique appelée NF-ATc et une sous-unité nucléaire appelée NF-ATn. L'inhibition de la calcineurine en amont bloque le passage

calcium-dépendant du NF-ATc du cytoplasme vers le noyau, ce qui empêche la formation d'une protéine NF-AT fonctionnelle.

De ce fait, la diminution des différentes lymphokines aura pour conséquence une diminution de la prolifération clonale des lymphocytes T cytotoxiques et la prolifération T-dépendante des lymphocytes B (*figure 8*). [77,80]

Effets indésirables

La néphrotoxicité est l'effet indésirable majeur de la ciclosporine, on observe aussi de l'hypertension artérielle chez plus de 50 % des patients ainsi qu'une hépatotoxicité marquée par une perturbation des enzymes hépatiques. Plus rarement, on observe de l'hirsutisme ou encore une hypertrophie gingivale chez certains patients. [80]

Utilisation en transplantation hépatique :

Au moment de sa découverte et de son introduction au sein des protocoles, la ciclosporine était considérée comme étant une révolution dans la prise en charge post-opératoire de la transplantation hépatique, d'autant plus qu'elle était corrélée à une nette augmentation de la survie des patients. Cependant, il y a un biais de confusion dans l'évaluation de l'impact de la ciclosporine dans l'évolution de la survie car dans de nombreuses études. En effet, n'ont pas été pris en compte les évolutions des techniques anesthésiques et chirurgicales voire même l'élaboration de protocoles thérapeutiques plus spécifiques.

Aujourd'hui, la ciclosporine est encore utilisée dans certains protocoles de traitements immunosuppresseurs en combinaison les *sera* anti-lymphocytaires associés ou non aux corticostéroïdes lors de l'induction du traitement.

Les observations montrent que la ciclosporine permet de diminuer la survenue de rejet aigu en cas de prise prophylactique, ce qui a permis aussi de diminuer la prise de corticostéroïdes, elle ne serait cependant pas efficace en cas de prise thérapeutique dans le cadre de rejet. On estime qu'au début des années 1990, le taux de rejet aigu était de 30 à 40 % tandis que le taux de rejet chronique était de 10 à 15 %. [3,80]

Tacrolimus (TAC)

Le tacrolimus (FK 506) est un agent immunosuppresseur faisant parti de la famille des macrolides qui a été isolé en 1984 de cultures d'actinobactéries gram-positives portant le nom de *Streptomyces tsukubaensis*, par les laboratoires Fujisawa au Japon, d'où l'autre nom de *Fujimycine* parfois donné à la molécule. [108]

Pharmacocinétique

Le tacrolimus a une faible biodisponibilité, similaire à celle de la ciclosporine. Après la prise orale du principe actif, on voit une biodisponibilité orale d'environ 20 % et la concentration sanguine maximale est atteinte en 1 à 3 heures.

L'absorption se fait principalement au niveau du duodénum et jéjunum mais elle reste très variable. La molécule ayant été initialement mise sur le marché dans le cadre des transplantations hépatiques, de nombreuses études ont été faites sur des cohortes de patients transplantés.

En ce qui concerne les conditions de prise, comme pour la ciclosporine on observe que la vitesse et le taux d'absorption sont meilleurs en cas de prise à jeun, et sont diminués de près de 25 % en présence d'un repas riche en graisse ou en hydrates de carbone.

Il est donc conseillé une prise de 2 ou 3 heures après les repas.

De plus, on observe une grande variabilité pour la durée avant l'atteinte d'une concentration maximale en principe actif notamment chez les cohortes de patients transplantés, est évoqué une modification de la motilité intestinale qui pourrait en être la cause.

De plus, il existe une forte corrélation entre l'exposition systémique et les concentrations résiduelles du principe actif à l'état d'équilibre ainsi le suivi des concentrations de tacrolimus dans le sang permet d'estimer l'exposition systémique à la molécule.

A noter que, contrairement à la ciclosporine l'absorption du tacrolimus n'est pas modifiée par la bile car elle ne subit pas de cycle entéro-hépatique, on peut donc utiliser la voie orale dès le début du temps post-opératoire.

Des facteurs entraînant un faible taux d'hématocrite et de protéines comme on peut le voir après une greffe, vont entraîner une augmentation de la fraction libre, ce qui est la cause d'une augmentation de la clairance. D'autant plus que certaines molécules comme les corticostéroïdes sont responsables d'une induction du métabolisme et vont majorer cet effet.

Le tacrolimus est principalement métabolisé dans le foie par le cytochrome P450-3A4 et un seul des métabolites produits possède une activité immunosuppressive.

L'élimination se fait par voie biliaire. La demi-vie d'élimination présente aussi une forte variabilité inter-individuelle, on estime qu'elle est d'environ 17,6 heures, sachant qu'elle est augmentée en présence d'une altération hépatique, et au contraire, elle est plus courte en période post-opératoire. Il est donc préconisé une prise par voie orale, la voie IV augmentant la fréquence et la gravité des effets secondaires.

Comme la ciclosporine, le tacrolimus nécessite un suivi de ses concentrations sanguines drastique étant donné que l'index thérapeutique est étroit et pour une adaptation optimale en fonction de l'état clinique du patient. Cependant, contrairement à l'exposition systémique, il n'a pas été établi de relation entre la dose et l'activité de la molécule ni même une concentration minimale efficace, mais on évoque une concentration qui doit être inférieure à 15 ng/ml de sang pour s'assurer d'une bonne tolérance.

Ces propriétés pharmacocinétiques montrent qu'il est très difficile d'obtenir un protocole d'administration optimal du principe actif rendant son monitoring obligatoire d'autant plus dans des schémas thérapeutiques d'immunosuppression minimale ou il est primordial de s'assurer d'avoir la dose minimale thérapeutique pour ne pas risquer d'avoir des lésions sur le greffon. [109,110]

Il nous semble important de préciser qu'il existe deux formes de tacrolimus commercialisé en Belgique que sont le Prograf et l'Advagraf différant par leurs propriétés pharmacocinétiques. Le Prograf étant une formulation à libération immédiate qui doit donc être donnée 2 fois par jour tandis que l'Advagraf est une formulation à libération prolongée qui doit être administrée 1 fois par jour. Cette dernière permet une meilleure compliance des patients grâce à la prise unique quotidienne. [111]

Pharmacodynamie

Le tacrolimus est un macrolide immunosuppresseur qui agit en inhibant la voie de signalisation des calcineurines, comme la ciclosporine, mais en association avec des acteurs moléculaires différents. Le tacrolimus se lie à une protéine cytosolique de la famille des immunophilines nommée FK binding protein 12, formant un complexe FKBP12-tacrolimus s'accumulant en intracellulaire qui va ensuite se lier de manière spécifique et compétitive à la calcineurine pour réduire son activité phosphatase (*figure 8*).

Il présente d'autres effets comme une activité anti-inflammatoire via l'inhibition de la synthèse de prostaglandines D2 et de leucotriène C4. Il a aussi un effet stimulateur direct sur les cellules

hématopoïétiques progénitrices, et inhibiteur sur la production de TNF (*tumor necrosing factor*) engendrant un effet protecteur face aux phénomènes d'ischémie reperfusion pour le foie et le rein. [3,77]

Effets indésirables

Le tacrolimus possède les mêmes effets indésirables que la ciclosporine. La néphrotoxicité est majorée par des effets distincts sur le rein via une constriction glomérulaire in vitro ainsi qu'une réduction du flux sanguin. Diverses observations rapportent que jusqu'à 20% des patients sous inhibiteurs de la calcineurine souffrent d'insuffisance rénale chronique après 5 ans de traitement. On observe en plus, une tendance à l'hyperglycémie ainsi que des possibles troubles neurologiques. [3,112–114]

Utilisation en TRH

Le tacrolimus fut introduit durant les années 1990 et grâce à ses propriétés pharmacocinétiques plus favorables, il a progressivement remplacé la ciclosporine au sein des protocoles. Grâce à son introduction, le taux de rejet aigu a atteint 5 % pour les rejets chroniques.

De plus, le tacrolimus peut être pris en cas de rejet aigu avec un bolus de CS, diminuant la charge immunosuppressive qui était prise dans ce genre de cas. Il a ainsi une place particulière dans le traitement du rejet de greffe cortico-résistant (qui était le motif d'autorisation de mise sur le marché initiale), et semble être plus efficace lors du rejet aigu que lors d'un rejet chronique.

Comparativement à la ciclosporine, le tacrolimus a une efficacité égale ou supérieure en terme de survie des patients après la transplantation hépatique. [3,80,93]

v. **Inhibiteurs mTOR (IMTOR)**

Everolimus et Sirolimus

Pharmacocinétique

Les principales différences entre le sirolimus et l'everolimus se situent au niveau pharmacocinétique, en effet, la demi-vie du sirolimus est d'environ 60 heures tandis que celle de

l'everolimus est de 30 heures et nécessite donc deux prises journalières pour conserver une concentration stable comprise dans la marge thérapeutique. [115]

Intéactions médicamenteuses importantes

D'après le profil pharmacocinétique, en cas de prise de médicaments induisant ou inhibant le CYP 3A4, il y a une différence d'exposition au principe actif.

De plus, la ciclosporine sature le cytochrome CYP 3A4 et le P-gp, induisant une augmentation de la biodisponibilité, cette propriété est utilisée lors de prises synchrones et ce, surtout pour l'everolimus. En ce qui concerne le sirolimus qui a un temps de demi-vie beaucoup plus important, on minimise cet effet en instaurant une durée de quatre heures entre les prises de sirolimus et de ciclosporine.[115,116]

Pharmacodynamie

Les inhibiteurs mTOR se lient à la protéine intracellulaire FKBP pour former un complexe qui inhibe la protéine mTOR et plus précisément le complexe mTORc1. Cette protéine sérine-thréonine kinase permet de réguler la synthèse de protéine CDK 1 lié au cycle cellulaire qui ont un rôle dans la prolifération cellulaire. De ce fait, l'évérolimus inhibe la croissance et la prolifération des cellules T médiées par des interleukines spécifiques de la cellule lymphocytaire T comme l'interleukine-2. Il est aussi utilisé pour ces mêmes raisons qui font qu'il inhibe l'ensemble des cellules à prolifération rapide (*figure 8*). [77,80]

Effets indésirables

On dénombre de nombreux effets indésirables potentiels, comme une anémie, une leucopénie au vu de l'inhibition des cellules à prolifération rapide ainsi que des cellules souches hématopoïétiques. Ainsi qu'une tendance à l'hyperlipidémie, l'hyperphosphorémie et la fibrose pulmonaire. Notons qu'au vu des interactions médicamenteuses avec la ciclosporine, les effets indésirables liés aux deux principes actifs sont donc majorés, notamment la néphrotoxicité induite par la ciclosporine.

De ce fait, les cliniciens préfèrent éviter l'association de ces deux médicaments, et arrête la ciclosporine au bout de quelques mois, tout en augmentant la posologie du sirolimus pour sa biodisponibilité qui sera moins importante sans ciclosporine et les besoins en immunosuppresseurs qui seront majorés. [80]

Utilisation en transplantation hépatique

Deux principes actifs appartenant à cette classe sont utilisés comme traitements immunosuppresseurs, la Rapamycine (*sirolimus*) qui est surtout utilisée dans le cadre de la transplantation rénale et beaucoup moins dans la transplantation hépatique au vu des nombreux effets secondaires au niveau vasculaire notamment des thromboses qui ont limité les essais cliniques. Malgré le fait que ces complications n'ont pas été répertoriées dans des études sur une plus grande période, la Rapamycine n'est pas très utilisée. L'Everolimus est utilisé en transplantation hépatique dans certaines indications (patient insuffisant rénal ou néphrotoxicité induite par les inhibiteurs de la calcineurine) et surtout après une période d'un mois après la transplantation car il a un effet délétère sur le processus de cicatrisation. [80,117,118]

vi. Anticorps monoclonaux

Anticorps monoclonal anti-récepteur à IL2 (antigène CD 25)

On compte deux principes actifs de ce type que sont le basiliximab qui est un anticorps monoclonal chimérique ainsi que sa version humanisée, le daclizumab qui était utilisé comme traitement de la sclérose en plaque et qui a été retiré du marché à cause de risque d'encéphalite et lésions auto-immunes hépatiques. [119,120]

Pharmacodynamie

Le basiliximab est un anticorps monoclonal dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2. Ces récepteurs IL-2 sont exprimés à la surface des lymphocytes T activés, et sont à la base de la prolifération cellulaire. En empêchant la liaison de l'interleukine 2 à son récepteur de signalisation, le basiliximab empêche le bon déroulement de la phase initiale de la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T (*figure 8*).

De ce fait, il est recommandé de donner cette molécule durant les premières heures post-transplantation et ce, jusqu'au 5^{ème} jour au vu de son mécanisme d'action interférant avec la prolifération initiale.

Cependant, ils ne sont efficaces que dans ce cadre, et ne présentent pas de résultats satisfaisants dans le cadre de prise en cas de rejet aigu avéré. Cela peut être expliqué par le fait que les récepteurs IL-

2 sont exprimés en très grand nombre à la surface des lymphocytes T régulateurs, ce qui peut donc perturber l'action du basiliximab à cause du plus grand nombre de ligands qui vont s'offrir à lui.
[80,121,122]

Utilisation en transplantation hépatique

Le basiliximab est rarement utilisé en transplantation hépatique, il peut être considéré chez des patients ayant une insuffisance rénale pour retarder l'introduction des inhibiteurs de calcineurine.
[80]

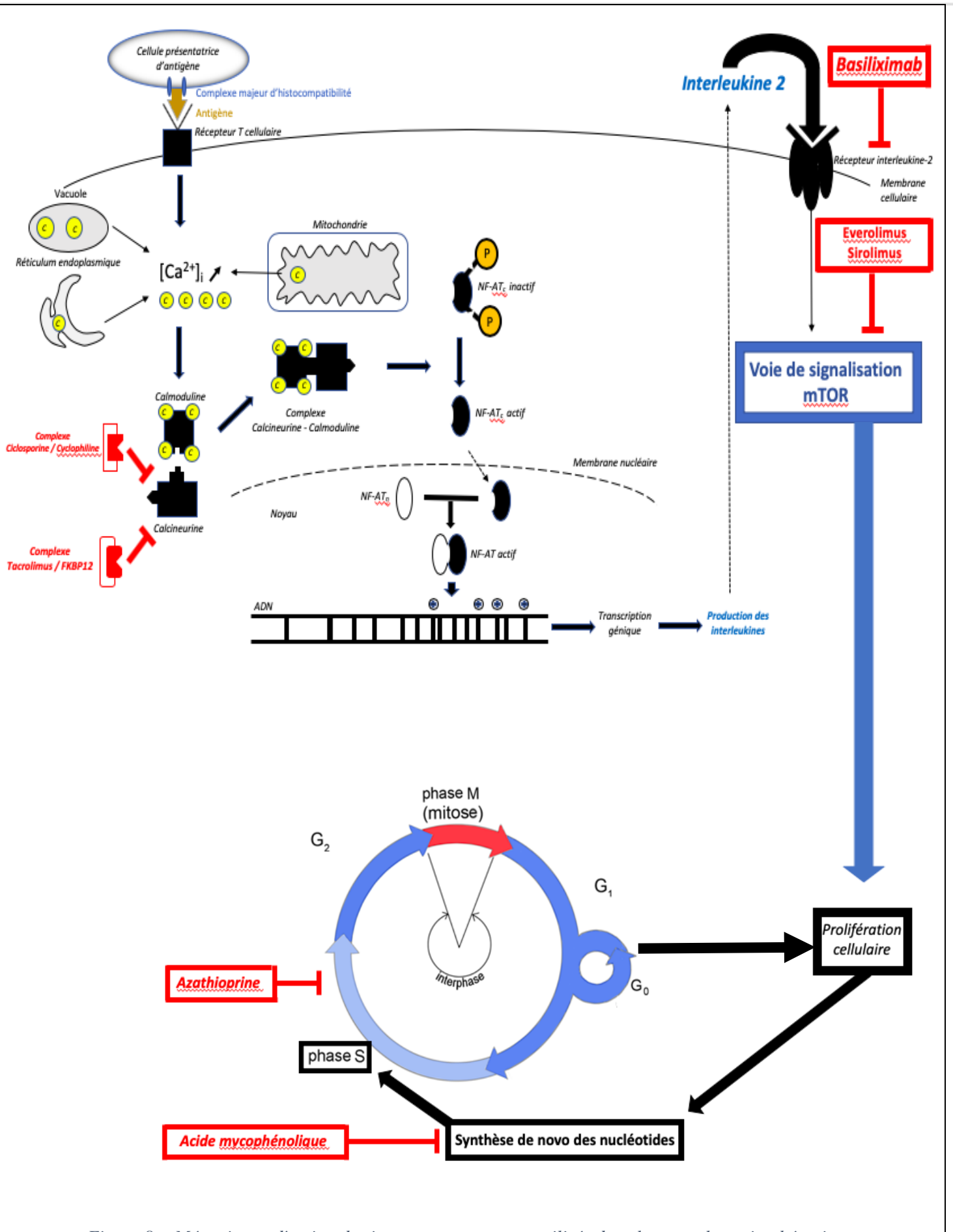


Figure 8 : Mécanismes d'action des immunosuppresseurs utilisés dans la transplantation hépatique

vii. Perspectives d'avenir

Depuis l'avènement des inhibiteurs mTOR dans les protocoles d'immunosuppresseurs durant les années 2010, il n'y a pas eu d'évolution majeure.

On peut tout de même évoquer les thérapies d'induction qui sont de plus en plus étudiées et qui sont surtout utilisées dans la greffe rénale, sans avoir pour l'instant de consensus clair quant à leur efficacité en transplantation hépatique.

Il en existe deux types, les thérapies d'induction avec un effet dépléteur sur les lymphocytes T comme l'alemtuzumab qui est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD52 à la surface des lymphocytes T. [123]

L'autre type de thérapie d'induction consiste en des principes actifs non dépléteurs comme le basiliximab ou encore le belatacept, un inhibiteur de la co-stimulation lymphocytaire qui n'a cependant pas montré d'efficacité probante dans le cadre de la transplantation hépatique.

Quelques études démontrent que les thérapies d'induction permettent de réduire les taux de rejet aigu sans pour autant avoir d'impact sur la survie du greffon mais ce dernier point diffère selon les observateurs. L'objectif de ces thérapies d'induction est de diminuer l'exposition prolongée aux inhibiteurs de la calcineurine pour réduire leur néphrotoxicité.[121,124]

L'efalizumab, un anticorps dirigé contre l'antigène de surface des lymphocytes B et T ainsi que des macrophages, son action induit une lymphopénie mais ce dernier est encore en évaluation. [125]

e) Effets secondaires de l'immunosuppression à long terme

Les protocoles d'immunosuppression à long terme utilisés pour les patients transplantés hépatiques sont principalement composés d'inhibiteurs de la calcineurine que sont la ciclosporine et le tacrolimus. Ces derniers sont pourvoyeurs d'effets secondaires assez sévère causant une mortalité conséquente avec un taux de mortalité important puisque ces effets secondaires sont responsables de 50 à 60 % de décès au long cours selon diverses observations. [126–129] Cela justifie la nécessité d'une utilisation parcimonieuse des immunosuppresseurs allant vers une prise minimale voire un sevrage complet de ces traitements.

Néphrotoxicité

Comme dit précédemment, le TAC ou encore la CIC sont pourvoyeurs de néphrotoxicité lié à divers processus qui sont initialement réversibles comme une vasoconstriction de l'artériole afférente ainsi que des phénomènes de microangiopathie thrombotique impactant la fonction

rénale. Au long cours, s'installent des lésions irréversibles dues à des phénomènes ischémiques chroniques et irréversibles résultant en une fibrose interstitielle rénale et une insuffisance rénale chronique. [112]

Pathologies cardiovasculaires

Les inhibiteurs de la calcineurine sont également responsables de dommages sur le système cardiovasculaire. En effet, ils ont un effet sur l'endothélium artériel induisant un taux plus important d'hypertension artérielle au sein de ces populations. Les autres événements cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde ou encore l'accident vasculaire cérébral sont également plus fréquents au sein de ces populations avec un taux de mortalité estimé à 20 % des décès post-transplantation hépatique mais l'effet de l'immunosuppression au long cours sur leurs survenues est plus difficilement mesurable car il existe de nombreux biais de confusion. Cependant, il est préconisé l'utilisation de schémas thérapeutiques sans inhibiteurs de la calcineurine pour les patients ayant des risques cardiovasculaires importants. [3,80,127,129]

Pathologies métaboliques

Les effets métaboliques propres à certains immunosuppresseurs comme les corticostéroïdes ou les inhibiteurs mTOR engendrent des effets secondaires dommageables mais le risque attribuable est difficilement évaluable car il existe de nombreux biais de confusion. Cependant, différentes études rapportent une tendance à l'ostéoporose, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie pour les patients que l'on inculpe à la prise de corticostéroïdes au long cours. En ce qui concerne les patients prenant des schémas d'immunosuppression comme la Ciclosporine ou le Tacrolimus, il est observé une prévalence plus importante de diabète et d'hyperlipémie. Les patients sous Sirolimus ou Everolimus sont associés à un risque accru d'hyperlipidémie et hypertriglycéridémie. [129–133]

Tumeurs de novo et infections opportunistes

De nombreuses études évoquent un taux 2 à 3 fois plus important de survenue de tumeurs *de novo* par rapport à la population générale à cause de l'immunité antitumorale moins performante. Ces phénomènes sont d'autant plus marqués en cas de prise d'inhibiteurs de la calcineurine. L'immunosuppression favorise aussi la survenue d'infections opportunistes dont des infections

virales qui peuvent, elle-même favoriser la survenue de certaines pathologies cancéreuses (cancer du col de l'utérus à la suite de l'infection par HPV ou encore le sarcome de Kaposi). [126,129,134]

f) Tolérance clinique opérationnelle et transplantation hépatique

La tolérance clinique opérationnelle (TCO) est un état dynamique dans lequel un patient transplanté d'un organe solide ne prend plus aucun traitement immunosuppresseur et maintient un greffon fonctionnel sans signe de lésions de rejet tant au niveau biologique qu'histologique. D'après de nombreuses études cliniques, il serait plus aisé d'atteindre cet état dans le cadre de la transplantation hépatique grâce aux propriétés tolérogènes propres au foie précitées mais les mécanismes propres à son acquisition ne sont pas encore connus. [80,135–138]

Les premières observations de cet état particulier émanèrent d'observations d'expériences sur le modèle animal, où il a été observé que des porcs ou encore des rats peuvent survivre après une transplantation hépatique sans même prendre de traitement immunosuppresseur. D'autres études, toujours sur modèle animal, ont même montré que des transplantations multiples ont une meilleure survie si le foie fait partie des organes greffés. Dès les années 1990, ces mêmes observations ont émané du milieu médical, indiquant que certains patients qui ont arrêté spontanément leur traitement immunosuppresseur n'ont pas subi de rejet hépatique ou de manière beaucoup moins importante comparé au même contexte mais avec d'autres organes. [80,135,139,140]

Différents essais cliniques ont analysé de nombreux échantillons de patients greffés hépatiques drastiquement sélectionnés pour voir la possibilité d'un sevrage en traitements immunosuppresseurs pour essayer d'atteindre cet état de tolérance.

Est évoqué un taux de réussite de 20% (allant de 6% à 42%) cette différence aussi marquée de taux de réussite est principalement due aux différences de critères de sélection de patients au sein de ces différentes études (*tableau 8*). Ces chiffres concernent des tentatives de sevrage dans le cadre d'une sélection préalable de greffons mais il n'y a pas de véritable référence pour des populations aléatoires et non sélectionnées, se rapprochant de la pratique clinique courante. De plus, différentes études montrent que les rejets dans le cadre du sevrage contrôlé en immunosuppresseur restent modérés et sont facilement résolus avec une haute dose d'immunosuppresseur. [80]

L'objectif de ces études et de ce travail de recherche clinique est de fournir des éléments probants permettant de connaître les critères déterminants caractérisant cet état et son acquisition grâce à

l'étude de groupes de patients en diminution de prise immunosuppressive ou qui ne prennent plus de traitement tout en s'intéressent à leurs évolutions en cas d'étude prospective. Pour qu'à terme, dans la pratique clinique courante, puisse être entamer un sevrage en thérapie immunosuppressive de façon sûre chez certains patients sélectionnés et restreindre donc le développement des diverses complications dus à la prise d'immunosuppresseurs sur une longue période.

Le tableau 8 présente des études prospectives sur l'acquisition de l'immunotolérance se rapportant seulement à une population mixte avec enfants et adultes ou adultes, avec des greffons provenant de donneurs décédés, et incluant les patients ayant une infection virale HCV, ce qui est plus proche de la population de l'étude entreprise dans ce travail.

Il faut tout de même préciser qu'il n'y a pas encore d'études sur le long terme démontrant qu'une diminution de la charge immunosuppressive permet une diminution de la morbi-mortalité par rapport à un groupe contrôle. [80,141]

Tableau 8: Principales études sur l'immunotolérances et son acquisition

Centre de référence	Auteur	Age lors de la transplantation (ans)	Latence transplantation – sevrage (ans)	Biopsie pré-sevrage	Biopsie post-sevrage	Immunotolérance acquise	Perte greffon
Pittsburgh (N=95) [142]	Mazariegos (1997)	Population mixte (adultes + enfants)	8,4 ± 4,7	Oui	Non	18 (19%)	0
Londres (N=18) [143]	Devlin (1998)	40,2 ± 12,7	7 (5-11)	±	±	2 (11%)	5,6%
Rome (N=34) [144]	Tisone (2006)	62 ± 5,9	5,3 ± 1,7	Oui	Oui	7 (20%)	0
Nouvelle-Orléans (N=18) [145]	Eason (2005)	Protocole sélection patients	Protocole = + de 6 mois	Non	Non	1 (6%)	0
Haute-Galilee (N=26) [146]	Assy (2007)	53,7 ± 14,1	4,6 ± 1,8	Oui	Oui	3 (8%)	0
Miami (N=104) [147]	Tryphonopoulos (2005)	48,7 ± 3,2	4,1 ± 0,3	Non	Non	23 (22%)	0,9%
Espagne (n=102) [148]	Benitez (2013)	47 ± 10	8,7 ± 3,9	Oui	Oui	41 (20%)	0

g) Perspectives d'avenir

Quelques études sur des modèles mucins ont permis de mettre en évidence différents biomarqueurs tissulaire géniques d'une probable immunotolérance ou au contraire d'un rejet dans le cadre d'une greffe qui peuvent être des prédictifs d'une possible acquisition de la TCO comme les gènes responsables de la transcription des protéines '*fibrinogen-like protein 2*', '*killer cell lectin-like receptor G1*', ainsi que '*forkhead box P3*' qui sont majorés dans les organes ayant subi une tolérance clinique opérationnelle et au contraire sous-exprimés dans les cas de rejet. [80]

Des biomarqueurs immunologiques d'acquisition de l'immunotolérance sont aussi évoqués dans certaines études récentes qui observent un taux plus important de cellules lymphocytaires T régulatrices (*Treg*) et de cellules lymphocytaires NKT. A l'origine de cela, on trouverait une expression génique différente chez ces patients au niveau des gènes codant pour ces cellules du système immunitaire ce qui engendrerait sa réorganisation. Ce taux de cellules NKT et Treg plus important serait observé précocement et ce même avant l'installation de la TCO. Cependant, un biais de confusion majeur est que ces patients ont été sous thérapie immunosuppressive au long cours, il se pourrait donc que cette observation soit liée aux effets pharmacologiques de ces derniers.

Ainsi, pour acquérir une meilleure connaissance des patterns moléculaires et avoir une meilleure connaissance des mécanismes à la base de l'immunotolérance dans le but d'établir des méthodes plus surs pour de futures études prospectives chez l'homme, l'investigateur se doit de calquer sur les expériences sur modèle animal un environnement semblable à celui chez l'homme c'est-à-dire une immunotolérance acquise après la prise d'un traitement immunosuppresseur et immunomodulateur pendant une durée donnée, pour ainsi obtenir des données probantes chez l'homme avec des marqueurs qui sont identifiables dans la pratique clinique courante. [149,150]

IV – OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude est d'identifier les patients en diminution d'immunosuppression parmi l'ensemble des 1254 greffés hépatiques au sein du service de transplantation hépatique adulte des Cliniques Universitaires Saint-Luc durant la période du 1^{er} février 1984 jusqu'au 31 décembre 2016. À la suite de l'identification de ces patients, ils ont été comparés en fonction de leurs caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques afin de pouvoir identifier parmi elles de possibles facteurs prédictifs liés à l'acquisition de l'état d'immunotolérance compatibles aux données décrites dans la littérature sur le sujet.

Cette étude a donc pour vocation de fournir un cadre supplémentaire avec des critères scientifiquement reconnus pour élaborer des protocoles de diminution de charge immunosuppressive sûrs pour de futures études prospectives, et in fine, les intégrer à la pratique clinique courante. Cela, pour qu'une grande proportion de patients transplantés hépatiques puissent jouir d'une thérapie immunosuppressive minimale avant d'acquérir, si possible, l'état de tolérance clinique opérationnelle sans risquer de perdre le greffon. Ce qui permettra de réduire l'incidence des nombreux effets secondaires propres aux traitements immunosuppresseurs et inhérents à une immunodépression au long cours.

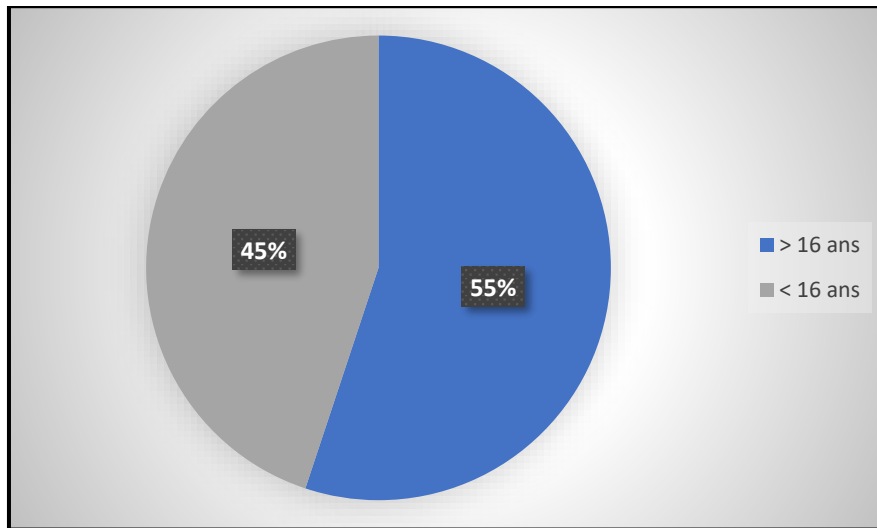
V - MATRIELS ET METHODES

1) Population étudiée et critères de comparaison

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive rétrospective monocentrique se basant sur l'analyse des dossiers de 1254 patients > 16 ans ayant subi une transplantation hépatique au sein des Cliniques Universitaires de Saint-Luc du 1^{er} février 1984 au 31 décembre 2016.

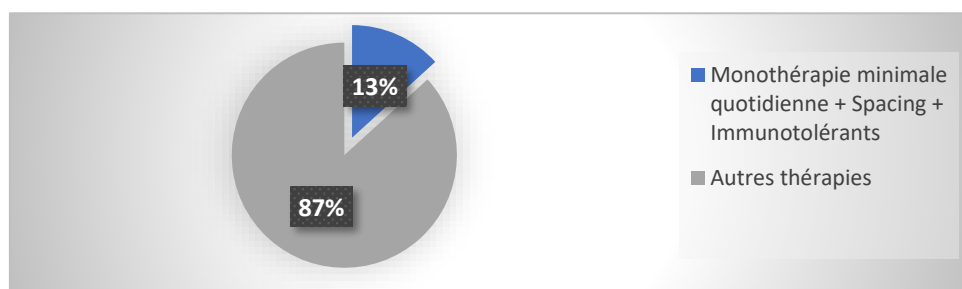
L'analyse des dossiers de ces patients, des rapports de consultation et d'hospitalisation, ainsi que les données biologiques et histologiques reprennent les informations allant jusqu'en décembre 2018.

Figure 9 : Répartition en fonction de l'âge de la population transplantée au sein des cliniques universitaires Saint-Luc



Au sein la population des 2276 greffés hépatiques au sein des CUSL au 31 décembre 2016, 1254 patients avaient plus de 16 ans lors de l'opération. Parmi ces derniers, 170 patients sont sous monothérapie immunosuppressive avec des doses infra-thérapeutiques c'est-à-dire inférieures ou égales à 1 mg / j pour le tacrolimus ou ne prennent plus de thérapie immnosuppressive.

Figure 10 : Répartition des patients de plus de 16 ans en fonction de leurs prises hebdomadaires d'immunosupresseurs au sein des cliniques universitaires Saint-Luc



Parmi ces 170 patients :

- 101 patients sont dans un projet ‘*spacing*’ et ne prennent donc pas de traitement immunosuppresseur quotidiennement.
- 38 patients sont en monothérapie minimale quotidienne prenant une dose de Tacrolimus équivalent ou inférieur 1 mg / j et sont en voie d’allègement pour entamer un éventuel programme de sevrage en immunosuppresseurs.
- 31 patients ³ sont considérés immunotolérants et ne prennent donc pas de traitement immunosuppresseur au moment de l’analyse des dossiers,

Les 101 patients ‘*spacing*’ ont été subdivisés en 2 sous-groupes distincts, en fonction du nombre de prise hebdomadaire en immunosuppresseur :

- Un premier sous-groupe de 65 patients prenant un traitement immunosuppresseur 6, 5 et 4 jours par semaine.
- Un deuxième sous-groupe de 36 patients prenant un traitement immunosuppresseur 3, 2 et 1 jours par semaine

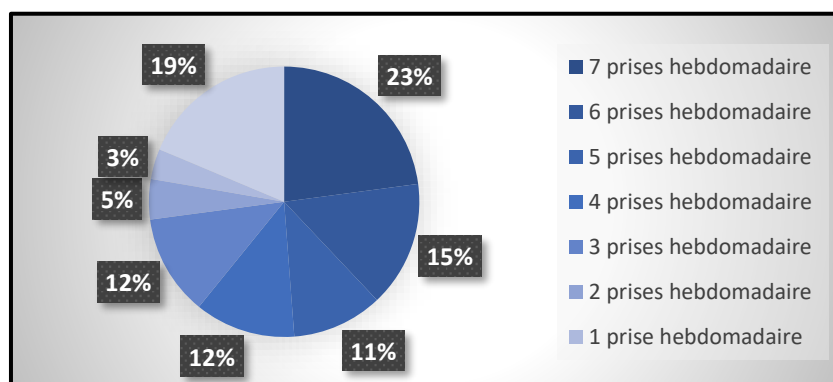


Figure 11 : Répartition des patients sélectionnés pour l'étude en fonction de leurs prises hebdomadaires en immunosuppresseurs

³ Parmi les 31 patients immunotolérants, 4 patients ayant été transplantés avant l'âge de 5 ans ont été considérés étant donné que le processus de sevrage en immunosuppresseurs ainsi que le suivi ont été faits par le service de transplantation adulte.

Un autre échantillon de 17 patients qui ont subi un échec dans le déroulement de leur sevrage en immunosuppresseurs ont été étudiés. Ces patients ont présenté lors du processus de sevrage des signes histologiques de rejet chronique, des lésions de fibrose trop importantes ou bien des signes biologiques indirects de cytolyse hépatique marquée pouvant être dus à une insuffisance d'immunosuppresseurs. Ce qui a alors incité les cliniciens chargés de leurs suivis d'arrêter la diminution progressive d'immunosuppresseurs pour une posologie hebdomadaire plus importante.

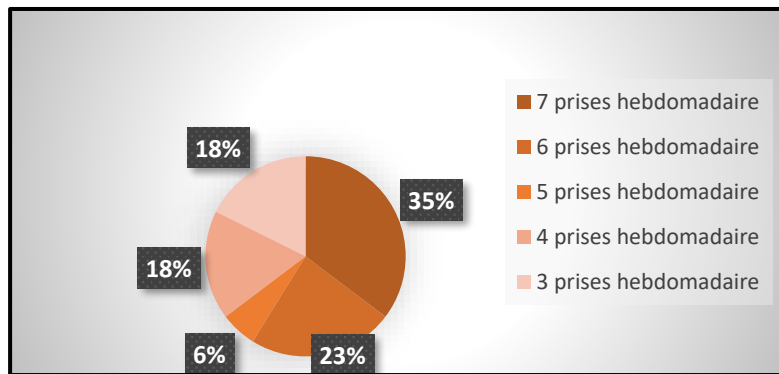


Figure 12 : Répartition des patients considérés en échec de sevrage en fonction de leurs prises hebdomadaires en immunosuppresseurs au moment de l'analyse de dossiers

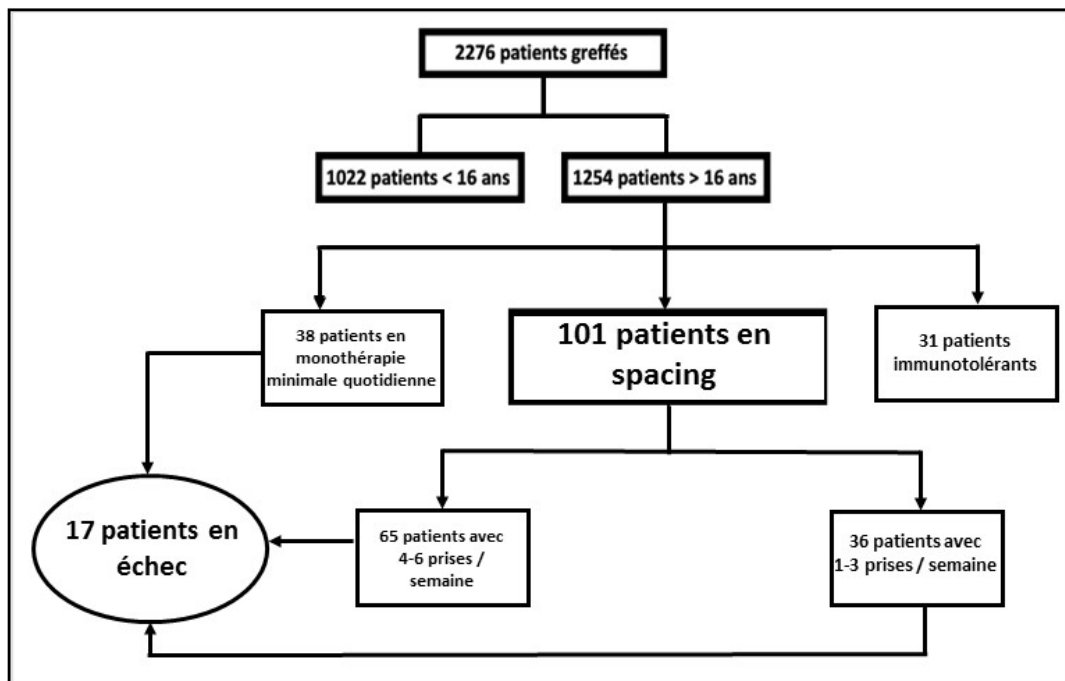


Figure 13 : Récapitulatif des patients sélectionnés pour cette étude

Les différents critères récoltés pour chacun des patients sont classés comme suit :

Critères démographiques

- Données d'identification du patient
- Sexe du receveur et du donneur
- Age du receveur et du donneur
- IMC du receveur et du donneur
- Indication de la transplantation
- Statut général du patient
- Eventuelle retransplantation
- Date de la dernière visite contrôle avec Indices KARNOFSKY ⁴, WHO ⁵ et KDIGO ⁶
- Consommation éthylique ou tabagique
- Statut général du patient

Critères cliniques

Données pré-opératoires

- Groupes sanguins du receveur, du donneur et cross match
- Comorbidités avant la transplantation
- Traitements habituels avant la transplantation
- Infection virale et traitements antiviraux pris
- HLA du receveur, du donneur et nombre de mismatch
- Tumeur, type et traitements oncologiques pris
- Scores de CHILD-TURCOTTE-PUGH, MELD et classe UNOS ⁷

Données opératoires

- Temps d'ischémie chaud et froid
- Volumes de récupération sanguine, de transfusion, de SSPP et de FFP reçus

Données post-opératoires et propres au sevrage

- Schéma d'immunosuppresseurs initié après la greffe et dose initiale
- Cause du sevrage en immunosuppresseurs
- Date début sevrage en immunosuppresseurs
- Durée entre chaque palier de sevrage
- Dose totale et durée de prise des corticostéroïdes
- Date début allègement ⁸ en immunosuppresseur
- Notion de compliance au traitement immunosuppresseur
- Comorbidités apparus durant et après le sevrage

Critères biologiques

- Enzymologie hépatique, fonction rénale, taux de cholestérol et triglycérides et glycémie

Critères histologiques

- Biopsie J + 7 après la greffe
- Biopsie avant et après l'initiation du sevrage

⁴ Indice de KARNOFSKY : Echelle de performance sur 100 évaluant le degré d'autonomie du patient dans la vie quotidienne fonction de sa maladie. Une note de 100 étant une autonomie normale. [159]

⁵ WHO (Performance status OMS) : échelle de performance ordinaire sur 4 évaluant l'activité physique quotidienne du patient fonction de sa maladie. Une note de 0 étant un patient menant une activité identique à celle qu'il avait avant la maladie et une note de 4 étant attribuée à un patient alité ou en chaise en permanence.

⁶ Echelle KDIGO : Classification en 5 grades permettant d'évaluer la fonction rénale et une éventuelle maladie rénale évoluant au long cours, cela, en tenant compte du DFG et de l'albuminurie. La grade 1 étant une fonction rénale normale et le grade 5 étant une insuffisance rénale terminale. [160]

⁷ Classification UNOS : Score ordinaire sur 4 permettant de quantifier l'urgence au recours à la transplantation. Un score de 1 étant une urgence vitale ou le patient ne peut survivre sans la transplantation tandis qu'un score de 4 est une transplantation élective.

⁸ L'allègement correspond à la diminution d'immunosuppression avant le début du sevrage, le sevrage correspondant donc à une prise d'immunosuppresseurs qui n'est plus quotidienne.

2) Méthodes statistiques

Deux types de comparaisons ont été effectuées :

- Une première analyse statistique comparative entre les patients immunotolérants et les patients que l'on considère en échec de sevrage ainsi qu'avec l'ensemble des patients en monothérapie minimale quotidienne et en spacing.

Cela, pour établir les particularités du groupe des patients immunotolérants par rapport aux autres groupes.

- Une deuxième analyse statistique comparative distinguant les patients en monothérapie minimale quotidienne avec les patients en spacing qui ont été eux-même subdivisé en 2 sous-groupes distincts en fonction de leur prise hebdomadaire : Un premier sous-groupe prenant en compte les patients ayant 4 à 6 prises et un deuxième sous-groupe avec les patients ayant 1 à 3 prises.

Une comparaison est alors faite entre les sous-groupes ayant une prise hebdomadaire plus importante avec les sous-groupes prenant moins d'immunosuppresseurs avec qu'avec les patients immunotolérants et le groupe de patients en échec de sevrage.

Cela pour comparer les caractéristiques des différents sous-groupes en sevrage ayant encore une charge immunosuppressive hebdomadaire importante et voir s'ils sont plus proches du groupe des patients immunotolérants et donc en possible voie d'acquisition ou bien au contraire, s'ils sont plus proches des patients en échec de sevrage.

Les informations concernant les patients ont été récoltées sur le logiciel Medical Explorer qui est l'explorateur de fichiers de la base de données des CUSL.

Les informations ont ensuite été classées sur le tableur excel puis analysées grâce au logiciel Graphpad prism 7.

Les variables dichotomiques ont été analysées et comparées en utilisant les tests du Chi-carré ou bien le test exact de Fischer.

Certaines variables dichotomiques ont été étayées par l'odd-ratio pour estimer leur possible contribution dans l'acquisition de l'immunotolérance.

Les variables continues ont été analysées par le test T de Student ou bien par le test de Mann-Whitney.

Les données histologiques ont été analysées en comparant les scores individuels de chaque facteur en utilisant le test de Student apparié avec R tandis que l'ensemble des valeurs communes ont été comparées par un test ANOVA.

Une probabilité de P 0,05 est la valeur-P seuil utilisée comme statistiquement significative, avec ajustement pour les tests avec comparaison multiple.

VI. RESULTATS

Caractéristiques démographiques

Les résultats détaillés sont présentés dans les tableaux 9 à 11.

Sont considérés 2 groupes distincts en fonction de leur prise hebdomadaire, les patients immunotolérants et les patients en programme 'spacing' ou en monothérapie minimale quotidienne, les résultats montrent un âge lors de la transplantation significativement moins élevé chez les patients immunotolérants par rapport au groupe de patients en spacing ou en monothérapie minimale (45 +/- 11,6 ans vs 55 +/- 9,4 ; $P < 0,0001$), il en est de même pour la comparaison entre les patients immunotolérants et les patients considérés en échec de sevrage en immunosuppresseurs (45 +/- 11,6 ans vs 53 +/- 11 ans ; $P = 0,0171$).

L'ensemble des groupes sont majoritairement composés d'hommes. Cependant, une plus grande proportion d'hommes est visible dans le groupe immunotolérant et ce de manière statistiquement significative par rapport aux patients en spacing (90 % d'homme pour les immunotolérant vs 68 % pour les patients en spacing $P = 0,0139$).

En ce qui concerne les pathologies ayant mené aux recours à la transplantation hépatique, les constatations suivantes ont été faites : Les indications sont différentes entre les patients immunotolérants et les patients en spacing ($P = 0,0024$), ainsi en comparant chacune des indications il a été constaté qu'il y a une différence statistiquement significative au niveau des cirrhoses virales B ($P = 0,0037$), les hémangioendothéliomes ($P < 0,0001$), et les cirrhoses cryptogéniques ($P < 0,0001$) qui sont plus fréquentes chez les patients immunotolérants tandis que les cirrhoses virales C ($P = 0,0018$) et les cancers hépatocellulaires sont plus fréquents chez les patients en spacing.

La comparaison entre les patients immunotolérants et les patients en échec montre un taux significativement plus important de cirrhose virale B chez les patients immunotolérants ($P = 0,0376$) et une proportion plus importante d'hépatocarcinome chez les patients en échec de sevrage ($P = 0,0091$).

Quant à l'âge du donneur lors de la transplantation, a été constaté un âge significativement plus important lors de la transplantation pour les patients immunotolérants par rapport aux patients en échec de sevrage (65 +/- 19 ans vs 49 +/- 19 ans ; $P = 0,0001$).

Enfin, le nombre de patients décédés lors de l'analyse des dossiers est significativement différent entre les patients en échec et les patients immunotolérants avec une proportion plus importante chez ces derniers (29% vs 14%, $P = 0,0500$), cependant il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les patients immunotolérants et les patients en sevrage avec des proportions semblables (29 % vs 29 % ; $P = 0,9779$).

La comparaison entre les sous-groupes des patients en spacing (*tableau 11*) montre une majoration de la proportion de sexe masculin en fonction de la diminution de prises des immunosuppresseurs (62 % d'hommes pour les patients en monothérapie minimale quotidienne, 65 % d'hommes pour les patients ayant 4-6 prises et 77 % d'hommes pour les patients ayant 1-3 prises).

Le reste des données montre des résultats homogènes et/ou non statistiquement significatifs (*tableaux 9 – 11*).

Caractéristiques cliniques

Les résultats détaillés sont présentés dans les tableaux 12 à 14.

Différentes caractéristiques ont été comparées en ce qui concerne les patients immunotolérants et les patients en spacing. Le nombre de mismatch au niveau du groupe sanguin entre les patients immunotolérants et les patients en spacing ou en monothérapie minimale quotidienne montre une différence statistiquement significative, avec un nombre beaucoup plus important pour les patients en spacing (28 patients vs 0 patient, $P = 0,0028$) ainsi que pour les patients en échec de sevrage (3 patients vs 0 patient, $P = 0,0547$), mais il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne le nombre de cross match positif et le nombre de mismatch HLA ($P > 0,9999$ et $P = 0,3530$).

Les comorbidités récoltées lors de l'analyse des bilans pré-greffes montrent un nombre plus important de maladies cardiovasculaires chez les patients en spacing ainsi que pour les patients en échec de sevrage comparé aux patients immunotolérants (19 % vs 3 %, $P = 0,0304$, $OR = 7,23$ et 24 % vs 3 %, $P = 0,1934$), il en est de même pour l'hypertension artérielle (29 % vs 10 %, $P = 0,0234$, $OR = 3,91$).

Il y a un plus grand nombre de personnes ayant une infection virale au sein du groupe de patients en spacing ou en monothérapie minimale quotidienne par rapport aux patients immunotolérants mais cette différence n'est pas statistiquement significative (47 % vs 32 %, $P = 0,0730$). Le détail des

résultats montre une proportion plus important de patients en spacing et de patient en échec de sevrage infectés par le virus de l'hépatite A par rapport aux patient immunotolérants (32% vs 0%, $P = 0,0304$, $OR = 8,01$; 18 % vs 0 % , $P = 0,0157$, $OR = 7,3$), il en est de même pour le virus de l'hépatite C (23 % vs 3 % , $P = 0,0106$, $OR = 8,97$; 12% vs 3 % , $P = 0,2425$, $OR = 7,8$) ainsi que le cytomégalovirus (35 % vs 3 % , $P = 0,0002$, $OR = 15$; 42 % vs 3 % , $P = 0,0087$, $OR = 12,5$).

Il y a un plus grand nombre de patients atteints de tumeurs hépatiques chez les patients en spacing ou en monothérapie minimale par rapport aux patients immunotolérants (44 % vs 13 % , $P = 0,0010$, $OR = 5,3$). Il y a aussi un plus grand nombre de tumeurs hépatiques au sein du groupe de patients considérés comme étant en échec de sevrage par rapport aux patients immunotolérants (53 % vs 13 % , $P = 0,0028$, $OR = 7,6$).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les patients immunotolérants et les patients en spacing ou en monothérapie minimale quotidienne ainsi que les patients en échec de sevrage concernant les scores d'évaluation avant la transplantation hépatique (CHILD PUGH, MELD, UNOS), le type de greffe utilisé (donneur vivant ou donneur décédé), les temps opératoires d'ischémie chaude et froide, les produits injectés lors de l'opération (récupération per-opératoire, volume poche sanguine transfusé, SSPP, FFP)

En ce qui concerne la prise de corticostéroïdes, a été constatée une prise au long cours (> 6 mois) plus importante chez les patients immunotolérants par rapport aux patients en spacing ou en monothérapie minimale (84 % vs 30 % , $P < 0,0001$), ainsi que la durée totale de prise de corticostéroïdes (1149 +/- 1640 jours vs 92,64 +/- 341,8 jours, $P < 0,0001$) et enfin la dose totale prise (1931 +/- 4655 mg vs 10663 +/- 8344 mg, $P = 0,0208$).

Les mêmes résultats ont été trouvés en comparant les données des patients immunotolérants avec les patients en échec de sevrage en ce qui concerne la prise au long de corticostéroïdes (84 % vs 18 % , $P < 0,0001$), la durée totale de la prise de corticostéroïdes (1149 +/- 1640 jours vs 111 +/- 297 jours, $P < 0,0001$), et la dose totale de corticostéroïdes (1931 +/- 4655 mg vs 10663 +/- 8344, $P = 0,0123$).

Le schéma thérapeutique initial après la transplantation hépatique diffère aussi en fonction du groupe considéré mais il a été constaté une proportion plus importante de patients traités par ciclosporine au sein du groupe des patients immunotolérants par rapport aux patients en monothérapie minimale quotidienne ou en spacing (25 % vs 3 % , $P = 0,0392$).

Les causes qui ont mené à l'allègement ou au sevrage en traitement immunosuppresseur montrent une proportion plus importante de cas de patients avec une bonne évolution ayant mené à cette décision chez les patients en spacing ou monothérapie minimale (70 % vs 45 %, $P = 0,0294$) tandis que la cause oncologique est plus fréquente chez les patients immunotolérants (13 % vs 6 %, $P = 0,0123$).

Les caractéristiques chronologiques des décisions de sevrage ou d'allègement en thérapie immunosuppressive ont également été comparées pour les patients en spacing ou monothérapie minimale quotidienne avec les patients immunotolérants, et ces mêmes patients immunotolérants par rapport aux patients en échec de sevrage :

- L'âge au début du sevrage est moins élevé chez les patients immunotolérants par rapport aux patients en monothérapie minimale quotidienne ou en spacing (48,22 +/- 15,18 ans vs 54,99 +/- 13,53 ans, $P = 0,0079$) ainsi que par rapport aux patients en échec de sevrage (48,22 +/- 15,18 ans vs 54,7 +/- 11,0 ans, $P = 0,0039$).
- La durée moyenne entre la transplantation hépatique et le début de l'allègement est plus importante chez les patients immunotolérants par rapport aux patients en monothérapie minimale quotidienne ou en spacing (2922 +/- 3112 jours vs 1316 +/- 4265 jours, $P = 0,0070$) ainsi que par rapport aux patients en échec de sevrage (2922 +/- 3112 jours vs 271 +/- 756 jours, $P < 0,0001$).
- La durée moyenne entre la transplantation hépatique et le début du sevrage est plus importante chez les patients immunotolérants par rapport aux patients en monothérapie minimale quotidienne ou en spacing (4198 +/- 2507 jours vs 3311 +/- 4691 jours, $P = 0,1413$) ainsi que par rapport aux patients en échec de sevrage (4198 +/- 2507 jours vs 3002 +/- 1622 jours, $P = 0,0713$).
- La durée moyenne entre la fin de prise des corticostéroïdes et le début du sevrage est moins importante chez les patients immunotolérants par rapport aux patients en monothérapie minimale quotidienne ou en spacing (1481 +/- 2117 jours vs 2553 +/- 1613 jours, $P < 0,0001$) et par rapport aux patients en échec de sevrage (1481 +/- 2117 jours vs 2971 +/- 1514 jours).

- La durée moyenne de diminution de palier de prise de thérapie immunosuppressive est moins importante chez les patients immunotolérants par rapport aux patients en monothérapie minimale quotidienne (396,3 +/- 220 jours vs 737,7 +/- 281 jours, $P = 0,0128$) et par rapport aux patients en échec de sevrage (653,4 +/- 172,3 jours vs 396,3 +/- 220 jours, $P = 0,0258$).

La dernière visite contrôle montre un nombre de co-morbidités plus important chez, respectivement, les patients en spacing ou en monothérapie minimale et les patients en échec de sevrage comparativement aux patients immunotolérants tant au niveau des maladies cardiovasculaires ⁹ (32 % vs 10 %, $P = 0,0193$ et 59 % vs 10 %, $P = 0,0002$), de l'hypertension artérielle ¹⁰ (54 % vs 48 %, $P = 0,3948$ et 59 % vs 48 %, $P = 0,4888$), du diabète (40 % vs 32 %, $P = 0,2938$ et 47 % vs 32 %, $P = 0,2938$) et un nombre moyen de traitements pris ¹¹ lors de la dernière visite contrôle sont moins important pour les patients immunotolérants (2,833 +/- 4,064 vs 5,463 +/- 2,963, $P = 0,006$ et 2,833 +/- 4,063 vs 6,353 +/- 3,353, $P = 0,0002$).

Les tumeurs de novo sont plus fréquentes chez les patients immunotolérants par rapport aux patients en monothérapie ou en spacing (26 % vs 9 %, $P = 0,0293$) mais sont moins fréquentes par rapport au groupe en échec de sevrage (53 % vs 26 %, $P = 0,1130$).

Enfin, l'âge lors de la dernière visite contrôle n'est pas très différent entre les différents groupes (61,57 +/- 12,46 ans vs 63,57 +/- 13,8, $P = 0,3034$).

La comparaison entre les sous-groupes montre un nombre de mismatch de groupes sanguins entre receveur et donneur plus important chez les patients ayant encore une prise d'immunosuppresseurs importante, plus la prise est diminuée, plus le nombre de mismatch retrouvés dans ces groupes est bas (37 % de mismatch au sein du groupe de patients prenant une thérapie quotidienne, 18 % pour les patients prenant encore 4 à 6 prises et 11 % pour les patients ayant 1 à 3 prises). De plus, le nombre de mismatch des groupes en monothérapie minimale quotidienne ainsi que le groupe ayant 4 à 6 prises diffèrent de manière statistiquement significative avec celui du groupe de patients immunotolérants (37 % vs 0, $P = 0,0001$ et 18 % vs 0, $P = 0,0283$) et est plus proche de celui des

⁹ Les maladies cardiovasculaires considérées sont les cardiomyopathies rythmiques, ischémiques et hypertrophiques.

¹⁰ Dans le cadre de cette étude, l'hypertension artérielle a été définie comme étant une pression artérielle systolique > 14 mmHg et une pression artérielle diastolique > 9 mmHg avec la prise conjointe de traitements anti-hypertenseurs chez ces patients.

¹¹ Les traitements considérés sont : Antibiotiques ; AINS ; Allopurinol ; Antidépresseurs ; Antiarythmiques ; Anticoagulants ; Antiépileptiques ; Antiagrégants plaquettaire ; Traitements de l'Asthme ; Bêta-bloquants ; Antidiabétiques oraux ; Antihypertenseurs ; Diurétiques ; Insuline ; IPP ; Lactulose ; Hypolipémiant ; Substitut thyroïdien ; Acide Ursodésoxycholique (chaque molécule prise comptant pour un traitement).

patients considérés comme étant en échec de sevrage pour le groupe de patient avec 4 à 6 prises (18 % vs 18 %, $P = 0,9483$).

La durée moyenne entre la transplantation hépatique et le début du sevrage en immunosuppresseur a tendance à augmenter au plus la prise immunosuppressive hebdomadaire est basse mais la comparaison entre ces deux groupes n'est pas statistiquement significative (3049 +/- 4982 jours pour le groupe de patients ayant 4-6 prises hebdomadaire et 3772 +/- 2938 jours pour le groupe ayant 1 à 3 prises hebdomadaire, $P = 0,7404$).

En ce qui concerne les comorbidités lors de la dernière visite contrôle, il est observé une prévalence moindre en ce qui concerne les maladies cardiovasculaires chez les patients avec une prise moindre (32 % pour les patients en monothérapie quotidienne, 22 % pour les patients ayant 4 à 6 prises et 19 % pour les patients ayant 1 à 3 prises), il en est de même pour l'hypertension artérielle (54 % pour les patients en monothérapie quotidienne, 25 % pour les patients ayant 4 à 6 prises et 11 % pour les patients ayant 1 à 3 prises).

Associé à ces observations, le nombre moyen de traitements pris lors de la dernière visite contrôle est également moins important chez les patients ayant une prise hebdomadaire moindre (6,378 +/- 2,389 pour les patients en monothérapie quotidienne, 5,322 +/- 3,273 pour les patients ayant 4 à 6 prises et 5,005 +/- 3,039 pour les patients ayant 1 à 3 prises).

Caractéristiques biologiques liées à l'évolution du patient

Les résultats détaillés sont présentés dans les tableaux 15 et 16.

Au niveau du bilan pré-opératoire, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les patients immunotolérants et les patients en monothérapie quotidienne ou en spacing. Cependant, en ce qui concerne la comparaison entre les patients en échec de sevrage et les patients immunotolérants, la bilirubinémie directe est plus importante chez les patients immunotolérants par rapport aux patients en spacing ou en monothérapie minimale quotidienne (2,8 +/- 7,0 mg/dL vs 0,88 +/- 1,4 mg/dL, $P = 0,0077$), alors que la créatinine est moins importante chez les patients immunotolérants par rapport à ces mêmes patients (0,86 +/- 0,48 mg/dL vs 1,0 +/- 0,4 mg/dL, $P = 0,0390$).

En ce qui concerne le bilan pré-sevrage, la bilirubinémie directe est moins élevée chez les patients immunotolérants par rapport aux patient en spacing ou en monothérapie minimale quotidienne (1,0 +/- 1,0 mg/dL vs 1,5 +/- 1,0 mg/dL, $P = 0,0097$). L'enzymologie hépatique un peu plus perturbée

chez les patients immunotolérants avec des signes de cholestase hépatique, notamment au niveau des GGT ($124 \pm 103,3 \text{ UI/L}$ vs $65,04 \pm 56,37 \text{ UI/L}$, $P = 0,0031$) et ce, même par rapport aux patients en échec de sevrage avec des G-GT plus élevés ($P = 0,0283$), il en est de même pour les phosphatases alcalines ($0,0394$).

Au niveau du bilan durant le sevrage, la même perturbation enzymologie hépatique est observée avec des GGT augmentées chez les patients immunotolérants par rapport aux patients en spacing ($154 \pm 82,4 \text{ UI/L}$ vs $86,04 \pm 30,29 \text{ UI/L}$, $P = 0,0055$).

Il en est de même pour les G-GT lors du dernier bilan biologique effectué ($174 \pm 62,2 \text{ UI/L}$ pour les patients immunotolérants et $91,10 \pm 31,90 \text{ UI/L}$ pour les patients en sevrage, $P = 0,0080$, et $134 \pm 28,1 \text{ UI/L}$ pour les patients en échec de sevrage).

Le dernier bilan nous indique que la créatininémie est sensiblement plus basse chez les patients immunotolérants par rapport aux patients en spacing ou en monothérapie ($1,2 \pm 0,2 \text{ mg/dL}$ vs $1,7 \pm 0,5 \text{ mg/dL}$, $P = 0,0594$) et par rapport aux patients en échec de sevrage ($1,2 \pm 0,2 \text{ mg/dL}$ vs $1,8 \pm 0,2 \text{ mg/dL}$, $P = 0,0019$).

Caractéristiques histologiques liées à l'évolution du greffon

Les résultats détaillés sont présentés dans les tableaux 17 à 19.

L'analyse de l'évolution du greffon en fonction des données histologiques est effectuée en prenant en considération différentes biopsies :

- Une première biopsie protocolaire au 7^{ème} jour après la greffe décrivant la présence d'un rejet ainsi que sa classification BANFF.
- Une deuxième biopsie prise à une date avant le début du processus d'allègement en traitement immunosuppresseur pour les patients qui prennent encore une monothérapie quotidienne et avant l'initiation du sevrage en traitement immunosuppresseur pour les patients en spacing et immunotolérants. Cette biopsie est reprise avec la description des lésions visualisées par l'équipe d'anatomie pathologiques.

- Une dernière biopsie effectuée durant ou à la fin du processus d'allègement ou de sevrage en traitement immunosuppresseur. Cette dernière biopsie en date pour ces patients prend en considération les lésions visualisées ainsi que les différents diagnostics histologiques.

La comparaison des biopsies au 7^e jour montre un taux plus important de rejet aigu des patients en spacing ou en monothérapie minimale quotidienne par rapport aux patients immunotolérants (79 % vs 54 %, $P = 0,0049$).

Le taux de rejet aigu est marqué par une proportion plus importante de rejets aigus avec un score de 1 à 3 dans la classification BANFF chez les patients en spacing comparativement aux patients immunotolérants (25 % vs 12 %, $P = 0,0105$) tandis que les rejets aigus plus sévères avec un score allant de 7 à 9 sont plus marqués chez les patients chez les patients immunotolérants (29 % vs 11 %, $P = 0,0371$).

La comparaison des sous-groupes ne montre pas de différence statistiquement significative ou de tendance à niveau-là.

En ce qui concerne les biopsies prises avant l'allègement ou le sevrage en immunosuppresseurs, la comparaison statistique n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les différents groupes en ce qui concerne la présence d'inflammation portale, d'inflammation péri-lobulaire, de lésions biliaires et de fibrose.

Quant aux biopsies effectuées durant ou après l'allègement en traitements immunosuppresseurs, nous observons une proportion plus importante de greffons avec une composante d'inflammation portale chez les patients en spacing par rapport aux patients immunotolérants (73 % vs 48 %, $P = 0,087$) tandis qu'il y a une plus grande proportion de greffons fibrosés chez les patients immunotolérants (80 % vs 39 %, $P < 0,0001$).

En ce qui concerne les diagnostics anatomo-pathologiques, est observée une proportion plus importante de greffons considérés normaux par l'équipe des pathologistes chez les patients immunotolérants comparativement aux patients en spacing (64% vs 12%, $P < 0,0001$), il en est de même pour les récurrences de lésions virales (24 % vs 3%, $P = 0,0065$), et les échantillons stéatosiques (28 % vs 0%, $P = 0,0002$).

La comparaison entre les patients immunotolérants et les patients en échec révèle une plus grande proportion de greffon normaux chez les patients immunotolérants (64 % vs 12 %, $P < 0,0001$), mais une plus grande proportion de patients dans le groupes en échec de patients en rejet chronique histologique (29 % vs 0 %, $P = 0,0001$), en insuffisance d'immunosuppression probable avec des lésions ductulaires caractéristiques (65 % vs 0 %, $P = 0,0001$) et de patients présentant

une hépatite chronique avec des lésions caractéristiques histologiques (47 % vs 16 %, $P = 0,0211$).

VII. DISCUSSION

Le but de cette étude est d'évaluer si certains critères émanant de la littérature qui sont corrélés à l'immunotolérance, ou à son acquisition, sont retrouvés au sein du groupe de patients immunotolérants. Cela, dans le but de comparer leurs fréquences avec le groupe considéré comme étant en échec de sevrage ainsi que le groupe en diminution progressive de prise d'immunosuppresseurs à défaut d'avoir un véritable groupe contrôle.

L'identification de ces critères prédictifs est primordiale pour permettre, à l'avenir, une sélection optimale de patients ayant une forte probabilité de réussite de sevrage en thérapie immunosuppressive et ainsi minimiser le risque de lésions de rejet au niveau du greffon.

Critères démographiques

- L'âge lors de la transplantation est un facteur que l'on retrouve dans différentes études rétrospectives et prospectives pouvant influencer la réussite du projet. On considère qu'un âge plus important, du fait des mécanismes d'immunosénescence et donc un système immunitaire moins efficace est favorable à l'acquisition de cet état particulier. [80,146–148] Au sein de la population de cette étude, un âge moins important est observé chez les patients immunotolérants mais au vu des nombreux biais dont un biais de confusion liée notamment aux indications de sevrage en immunosuppression (cause oncologique plus fréquente chez les patients immunotolérants incitant à un arrêt plus précoce chez des patients plus jeunes et arrêt spontané des traitements immunosuppresseurs par les patients eux-mêmes à un âge plus jeune).
- Une prépondérance d'hommes est observée au sein de la population d'immunotolérants, et cette donnée est compatible avec les résultats d'autres études. Mais il n'y a pas d'explication au sein de la littérature quant à son implication dans l'acquisition de l'immunotolérance. Cette observation serait dû à un autre biais de confusion étant donné qu'il existe un plus grand nombre d'hommes transplantés hépatiques (88 % au sein de la population de greffés hépatiques des CUSL). [147,148]

- En ce qui concerne les indications des transplantations, le groupe d'immunotolérants est principalement composé de patients transplantés pour des cirrhoses éthyliques et de cirrhoses virales B, cette information n'est pas retrouvée dans la littérature.

Est évoquée dans la littérature une meilleure évolution vers l'état d'immunotolérance en cas de cirrhose due au virus de l'hépatite C à cause d'un état inflammatoire qui se chronicise ce qui est à l'origine d'une expression surnuméraire de cytokines et lymphocytes immunomodulateurs réduisant l'efficacité de la réaction immunitaire contre le greffon. [80,148,151]

Critères cliniques

- La durée entre la transplantation hépatique et le début du sevrage en traitement immunosuppresseur est un autre facteur prédictif cité dans de nombreuses études comme pouvant influencer l'acquisition de l'état d'immunotolérance. Il est évoqué qu'une latence de plus de 10 ans est favorable à son développement. Ce phénomène est encore peu expliqué mais on peut évoquer le phénomène dit de 'host-graft adaptation' caractérisé par un état de faible immunogénicité lié à l'adaptation de l'hôte par rapport au greffon endéans les premiers mois post-transplantation et qui va se majorer dans le temps. D'autant plus que le chimérisme va avoir un rôle immunomodulateur sur l'immunité du receveur ce qui s'accroît avec le temps, un sevrage tardif a donc plus de chance d'aboutir. [152,153]

Les données des patients immunotolérants de cette étude sont compatibles avec ces résultats puisqu'on trouve une durée entre le début du sevrage et la transplantation de 4198 +/- 2507 jours soit un peu plus de 11 ans de latence, cette durée est plus importante pour ces patients en comparaison avec les patients en échec de sevrage ainsi qu'avec les patients en spacing. [146–148]

Au sein de l'étude, la durée entre la transplantation hépatique et le début de l'allègement en thérapie immunosuppressive est considérée (c'est-à-dire la diminution effectuée par les cliniciens avant l'initiation du spacing pour les patients), cette durée est plus importante pour les patients immunotolérants (2922 +/- 3111 jours soit environ 8 ans).

- Il n'y a pas d'éléments évoquant l'influence par rapport à l'immunotolérance de la dose totale de prise de corticostéroïdes ou la durée de prise de ces derniers qui sont plus importants au sein de la population d'immunotolérants de cette étude.

Il est important de préciser qu'il existe un biais de sélection concernant l'évaluation de cette donnée, en effet, les patients immunotolérants considérés ont une durée de suivi plus importante

en comparaison avec les autres groupes. Ils ont donc été greffés il y a plus longtemps, à des périodes où les schémas protocolaires de traitements immunosuppresseurs étaient basés sur des prises plus importantes de corticostéroïdes et ce, sur plusieurs mois.

- Il n'y a pas de consensus sur un traitement immunosuppresseur favorable à l'acquisition de l'immunotolérance. Il est tout de même observé une association entre les schémas à base de ciclosporine et de tacrolimus et les patients immunotolérants sans pour autant invoquer de lien de cause à effet. Les comparaisons effectuées ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les patients immunotolérants et les autres groupes étudiés. [148,154]

Critères biologiques

- Il n'existe pas d'informations probantes en ce qui concerne les données des tests biologiques et une possible acquisition de cet état d'immunotolérance hormis une perturbation des tests des enzymes hépatiques avant et durant le sevrage qui ne serait pas favorable. Une telle corrélation n'a pas été retrouvée au sein des groupes étudiés. [148]
- Certaines publications mentionnent une possible perturbation du métabolisme du fer chez les patients immunotolérants associée à des taux sériques d'hepcidine et de ferritine majorés. D'autres études vont à l'encontre de ces observations puisqu'ils n'ont pas trouvé de différence probante entre les patients immunotolérants et les autres patients concernant d'autres éléments biologiques liés au métabolisme du fer comme le taux d'hémoglobine, la transferrine ou encore l'expression du gène HFE. Actuellement, certaines études sont en cours pour essayer d'élucider la cause de ces observations. Ces paramètres n'ont pas été étudiés dans le cadre de cette étude car ils ne font pas partie des dosages sanguins habituels. [155]
- En ce qui concerne la compatibilité entre le donneur et le receveur qui pourrait avoir un effet sur l'acquisition de la TCO, des observations récentes ont montré que le taux d'anticorps anti-HLA du donneur n'a que peu d'impact dans l'installation de cet état. Ainsi, même en cas d'arrêt de prise d'immunosuppresseurs, on ne verrait pas de recrudescence de production d'anticorps anti-HLA ce qui rejoint l'idée d'un impact minime de l'immunité humorale concernant l'acquisition de cet état. [156]
D'autres observations contradictoires évoquent d'une correspondance de gènes HLA plus

importante entre donneur et receveur serait un facteur favorisant de l'acquisition de la TCO.

[147,154]

Critères histologiques

- L'importance d'un suivi histologique de qualité des patients transplantés est indéniable puisqu'il permet une détection précoce des signes d'échec de sevrage et de manière plus sensible que les tests biologiques. Ce suivi est indispensable en cas de protocole de sevrage en permettant une évaluation précise du greffon tout au long du processus. L'élaboration de biopsies protocolaires rencontre la réticence de certaines équipes et des patients à l'origine d'un manque de systématisation de cette procédure, contrairement aux CUSL, ce qui nous a permis d'avoir des données suffisantes concernant l'évaluation histologique des patients immunotolérants. Cependant ces données n'ont pas montré de résultats statistiquement significatifs hormis pour les biopsies du 7^e jour après la greffe, où l'on a observé un taux de rejet aigu plus important chez les patients en spacing ou en monothérapie minimale quotidienne mais avec une sévérité quantifiée par le BANFF moindre par rapport aux patients immunotolérants. Cette observation pourrait être en lien avec certaines études prospectives où des biopsies hépatiques protocolaires ont observé la présence accrue d'infiltrats inflammatoires présents durant les premières après la transplantation chez les patients qui vont acquérir l'état d'immunotolérance ainsi qu'une résolution spontanée sans intervention médicamenteuse ni signification clinique. [89,148,154,157]

- D'autres éléments associés à cet état sont mentionnés au sein de la littérature comme une fibrose péri-portale majorée et une présence lymphocytaire CD3+ et CD8+ moins importante dans les lobules chez ces patients, ou dans un autre registre, des dépôts de fer intra-hépatocytaires. [158]

De telles données n'ont pu être investiguées au sein de ce travail, seule une composante inflammatoire plus importante a été observée au sein de la population immunotolérante qui a tendance à se résoudre au fil des biopsies. Un taux de fibrose majoré est aussi observé lors des dernières biopsies mais qui reste peu sévère car le pathologiste considèrerait tout de même comme restant dans les limites de la normale, de plus, cette composante fibrotique ne se reflétait au niveau biologique puisque les tests biologiques de fonction hépatique et d'enzymologie sont normaux au long cours pour ces patients immunotolérants (*tableau 15-16*).

Le degré de fibrose METAVIR des patients n'a pu être comparé car de nombreuses biopsies ne comportaient pas ce classement.

Cette étude exploratrice et rétrospective a permis une comparaison se voulant être la plus exhaustive possible, fonction des données disponibles, entre différents groupes de patients avec les patients immunotolérants pour essayer d'étudier plusieurs facteurs possiblement étiologiques quant à son acquisition étayé par des mesures d'association et de tendance en lien avec le nombre de prises hebdomadaire pour certaines mesures.

Cependant, pour réaliser une véritable étude cas-témoin qui est plus statistiquement valide et valable, il aurait été nécessaire d'avoir un véritable groupe contrôle de référence générale comme aurait été l'ensemble de la population des greffés hépatiques des CUSL, ce qui est beaucoup plus difficile à investiguer pour l'ensemble de ces patients.

S'ajoute à cela de nombreux biais, les plus importants ayant été décrits au niveau de la discussion qui ne permettent pas de toujours conclure de manière statistiquement valable sur les différentes associations établies.

VIII. CONCLUSION

L'immunotolérance hépatique est un domaine vaste et de nombreuses investigations sont en cours pour mieux comprendre ses mécanismes et ainsi prédire son acquisition.

Certains résultats objectifs sont communs à un grand nombre d'études sur le sujet. Les facteurs suivants ont été relevés au sein de la population des immunotolérants : Le sexe masculin du receveur est prédominant ; La latence entre la transplantation hépatique et le sevrage en immunosuppresseurs plus importante ; L'âge des patients immunotolérants plus important qui est aussi un critère souvent cité dans les études n'a pas été retrouvé ; Les indications de transplantation de la population d'immunotolérants étudiée comprend principalement des cirrhoses virales B et des cirrhoses éthyliques et ce type de résultat n'est pas retrouvé dans la littérature ; Des observations histologiques relatives à la sévérité du rejet aigu chez ces patients ont été retrouvées ainsi que l'inflammation chronique.

Le but étant de fournir des critères scientifiquement reconnus à l'élaboration des protocoles sûrs pour de futures études prospectives ainsi que la base à des schémas de sevrage en immunosuppresseurs caractérisé par une sélection drastique des patients qui ont la plus haute probabilité d'acquiescer cet état d'immunotolérance. Ces patients seront suivis lors de ce processus par un monitoring intensif des différents critères et biomarqueurs associés à la réussite ou à l'échec du projet.

IX. ANNEXE

Caractéristiques démographiques

Tableau 9: Comparaison des caractéristiques démographiques de la population en spacing ou en monothérapie minimale quotidienne avec les patients immunotolérants

Caractéristiques	Patients en spacing ou en monothérapie minimale quotidienne (N=139)	Patients immunotolérants (N=31)	Valeur-P (OR)
<i>Age du receveur lors de la transplantation (ans)</i>	55 +/- 9,4	45 +/- 11,6	< 0,0001
<i>Sexe (% d'homme)</i>	68	90	0,0139 (4,468)
<i>IMC (kg/m²)</i>	26,74 +/- 4,97	25,65 +/- 2,81	0,2076
<i>Indications transplantation (nombre de patients)</i>			0,0024
<i>Cirrhose éthylique</i>	66	13	0,6912
<i>Cirrhose virale B</i>	16	10	0,0037
<i>Cirrhose virale C</i>	29	1	0,0018
<i>Hépatocarcinome</i>	55	3	0,0014
<i>Hémangioendothéliome</i>	4	2	< 0,0001
<i>Cirrhose cryptogénique</i>	4	3	< 0,0001
<i>Polykystose hépatique</i>	3	0	0,4092
<i>Hépatite fulminante</i>	3	1	0,7229
<i>Cirrhose biliaire primitive</i>	3	0	0,4092
<i>Autres</i>	16	3	0,9999
<i>Âge du donneur lors de la transplantation (ans)</i>	49 +/- 19	65 +/- 19	0,0001
<i>Patients greffés (Nombre de patients)</i>	5	2	0,6125
<i>Statut du patient lors de la dernière visite (scores)</i>			

<i>KARNOFSKY</i>	89 +/- 15	88 +/- 11	0,3891
<i>KDIGO</i>	2,2 +/- 0,80	2,0 +/- 0,58	0,7629
<i>WHO</i>	1,5 +/- 0,78	1,4 +/- 0,5	0,7724
<i>Patients décédés</i> <i>(nombre de patients)</i>	20 (14%)	9 (29%)	0,0500

Tableau 10: Comparaison des caractéristiques démographiques de la population en échec de sevrage avec les patients immunotolérants

Caractéristiques	Patients en échec (N=17)	Patients immunotolérants (N=31)	Valeur-P (OR)
<i>Age du receveur lors de la transplantation (ans)</i>	53 +/- 11	45 +/- 11,6	0,0171
<i>Sexe (% d'homme)</i>	76	90	0,2256 (2,872)
<i>IMC (kg/m²)</i>	23,9 +/- 6,2	25,65 +/- 2,81	0,3675
<i>Indications transplantation (nombre de patients)</i>			0,3748
<i>Cirrhose éthylique</i>	10	13	0,2627
<i>Cirrhose post-HBV</i>	1	10	0,0376
<i>Cirrhose post-HCV</i>	2	1	0,2831
<i>Hépatocarcinome</i>	8	3	0,0091
<i>Hémangioendothéliome</i>	0	2	0,5328
<i>Cryptogéniques</i>	0	3	0,5430
<i>Maladie polykystique hépatique</i>	2	0	0,1206
<i>Hépatite fulminante</i>	1	1	0,9999
<i>Cirrhose biliaire primitive</i>	0	0	0,9999
<i>Autres</i>	1	3	0,9999
<i>Âge du donneur lors de la transplantation (ans)</i>	52 +/- 16	65 +/- 19	0,0525
<i>Patients greffés (nombre de patients)</i>	0	2	0,4028
<i>Statut du patient lors de la dernière visite (scores)</i>			
<i>KARNOFSKY</i>	90 +/- 20	88 +/- 11	0,7273
<i>KDIGO</i>	2,67 +/- 0,98	2,0 +/- 0,58	0,1980
<i>WHO</i>	1,9 +/- 1,3	1,4 +/- 0,5	0,8035

<i>Patients décédés</i> <i>(nombre de patients)</i>	5	9	0,9779

Tableau 11: Comparaison des caractéristiques démographiques des différents sous-groupes de patients en sevrage d'immunosuppresseurs avec les patients immunotolérants

Caractéristiques	Monothérapie minimale quotidienne (N=38) (1)	4 – 6 prises (N=65) (2)	1 - 3 prises (N=36) (3)	En échec (N=17) (4)	Immunotolérants (N=31) (5)	Valeur-P ¹	Valeur-P	Valeur-P
						(1) vs (3)	(2) vs (3)	(3) vs (4)
						(1) vs (4)	(2) vs (4)	(3) vs (5)
						(1) vs (5)	(2) vs (5)	
Âge du receveur lors de la transplantation (ans)	57 +/- 9,232	52 +/- 13,61	56 +/- 9,38	53 +/- 11	45 +/- 11,6	0,8258 0,3728 < 0,0001	0,3928 0,9308 0,0330	0,2632 0,0020
Sexe (% d'homme)	62	65	77	76	90	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	0,3849 0,1928
IMC (kg/m²)	27,1 +/- 4, 4	26,0 +/- 5,3	26,3 +/- 7,1	23,9 +/- 6,2	25,7 +/- 2,81	0,3102 0,0749 0,2203	0,4839 0,1029 0,4810	0,2764 0,9455

¹ N'ont été repris que les résultats statistiquement significatifs pour les comparaisons multiples, lorsqu'ils n'ont pas été observés pour les 3 comparaisons le sigle NS (*non significatif*) est alors indiqué.

Indications transplantation (nombre de patients)								
<i>Cirrhose éthylique</i>	15 (39 %)	31 (48 %)	18 (50 %)	10 (59 %)	13 (42 %)	NS	NS	NS
<i>Cirrhose virale B</i>	5 (13 %)	5 (8 %)	5 (14 %)	1 (6 %)	10 (32 %)	1 vs 5 : 0,0293	2 vs 5 : 0,0192	3 vs 4 : 0,0123
<i>Cirrhose virale C</i>	15 (39 %)	12 (18 %)	2 (6 %)	2 (12 %)	1 (3 %)	1 vs 5 : 0,0018	2 vs 5 : 0,0111	NS
<i>Hépatocarcinome</i>	16 (42 %)	21 (32 %)	15 (42 %)	8 (47 %)	3 (10 %)	1 vs 5 : 0,0011	2 vs 5 : 0,0214	3 vs 5 : 0,0012
<i>Hémangioendothéliome</i>	0	3 (5 %)	1 (3 %)	0	2 (6 %)	NS	NS	NS
<i>Cirrhose cryptogénique</i>	0	4 (7 %)	0	0	3 (10 %)	NS	NS	NS
<i>Maladie polykystique hépatique</i>	1 (2 %)	2 (3 %)	0	2 (12 %)	0	NS	NS	NS
<i>Hépatite fulminante</i>	0	2 (3 %)	1 (3 %)	1 (6 %)	1 (3 %)	NS	NS	NS
<i>Cirrhose biliaire primitive</i>	1 (2 %)	5 (8 %)	0	0	0	NS	NS	NS
<i>Autres</i>	4 (11 %)	0	8 (2 %)	1 (6 %)	3 (10 %)	1 vs 4 : 0,0001	NS	NS
Age du donneur lors de la transplantation	56 +/- 9,2	49 +/- 23	52 +/- 20	52 +/- 16	65 +/- 19	0,1131	0,1413	NS
Nombre de patients regreffés	1 (3 %)	3 (5 %)	0	0	2 (6 %)	0,9192 0,9280 0,8370	0,4738 0,3827 0,2374	0,9483 0,9110 0,9001

<i>Statut du patient lors de la dernière visite (Scores)</i>								
<i>KARNOFSKY</i>	89 +/- 15,8	93 +/- 12,8	84 +/- 19	90 +/- 20	88 +/- 11	NS	NS	NS
<i>KDIGO</i>	2,3 +/- 0,78	2,2 +/- 0,8	2,2 +/- 0,70	2,67 +/- 0,98	2,0 +/- 0,58	NS	NS	NS
<i>WHO</i>	1,6 +/- 0,78	1,4 +/- 0,70	1,7 +/- 0,9	1,9 +/- 1,3	1,4 +/- 0,5	NS	NS	NS
<i>Patients décédés (nombre de patients)</i>	5 (14 %)	9 (14 %)	6 (17 %)	5 (29 %)	9 (29%)	0,8319	0,8219	0,1192
						0,1928	0,1192	0,1955
						0,1829	0,1101	

Caractéristiques cliniques

Tableau 12: Comparaison des caractéristiques cliniques de la population en spacing ou en monothérapie minimale quotidienne avec les patients immunotolérants

Caractéristiques	Patients en spacing ou en monothérapie minimale quotidienne (N=139)	Patients immunotolérants (N=31)	Valeur-P (OR)
<i>Mismatch groupes sanguins (nombre de patients)</i>	28	0	0,0028
<i>Cross match positif (nombre de patients)</i>	3	0	> 0,9999
<i>Nombre de mismatch HLA (nombre moyen)</i>	4,5 +/- 1,2	4,5 +/- 1,9	0,3530
<i>Co-morbidités (nombre de patients)</i>			
<i>Maladies cardiovasculaires</i>	27 (19 %)	1 (3 %)	0,0304 (7,23)
<i>Hypertension artérielle</i>	41 (29 %)	3 (10 %)	0,0234 (3,91)
<i>Nombre de traitements pris (en moyenne)</i>	1,8 +/- 0,79	1,7 +/- 0,75	> 0,9999
<i>Diabète</i>	33 (24 %)	5 (16 %)	0,4765
<i>Non-insulino requérant</i>	30 (91 %)	4 (80 %)	0,6115
<i>Insulino-requérant</i>	3 (9 %)	1 (20 %)	0,5566
<i>Nombre moyen de traitements pris</i>	1,6 +/- 2,3	0,80 +/- 1,4	0,0354
<i>Infection virale (nombre de patients)</i>	66 (47 %)	10 (32 %)	0,0730
<i>HAV</i>	21 (15 %)	0	0,0153 (8,01)
<i>HBV</i>	21 (15 %)	7 (23 %)	0,2966
<i>HCV</i>	32 (23 %)	1 (3 %)	0,0106 (8,97)
<i>CMV</i>	48 (35 %)	1 (3 %)	0,0002 (15)
<i>IgM</i>	1	0	-
<i>IgG</i>	47	1	-
			0,2112

<i>EBV</i>	10 (7 %)	0	0,0909
<i>Traitements anti-viraux pris</i>	34	2	
<i>Tumeurs hépatiques (nombre de patients)</i>	61 (44 %)	4 (13 %)	0,0010 (5,3)
<i>Hépatocarcinome</i>	55 (40 %)	3 (10 %)	0,0022
<i>Hémangioendothéliome</i>	4 (3 %)	1 (3 %)	0,2039
<i>Tumeur carcinoïde</i>	2 (1 %)	0	0,9480
<i>Traitement oncologique tumeur hépatique</i>	34	1	0,3277
<i>Alcoolisation</i>	5	1	
<i>Chimiothérapie</i>	24	0	
<i>Chirurgie</i>	1	0	
<i>Embolisation</i>	23	0	
<i>Radiofréquence</i>	13	0	
<i>Scores d'évaluation CHILD-TURCOTTE-PUGH (nombre de patients)</i>			
<i>A</i>	36	5	0,9738
<i>B</i>	32	5	0,9928
<i>C</i>	34	5	0,9784
<i>Nombre de points moyen</i>	7,1 +/- 3,6	8,3 +/- 2,6	0,3016
<i>MELD</i>	13 +/- 9,2	14 +/- 9,8	0,4695
<i>UNOS</i>	3,0 +/- 0,65	2,9 +/- 0,70	0,8975
<i>Type de greffe (nombre de patients)</i>			
<i>Donneur vivant</i>	9 (6 %)	2 (6 %)	0,9831
<i>Donneur décédé</i>	130 (94 %)	29 (94 %)	0,9928
<i>Temps d'ischémie</i>			

<i>(en min)</i>			
<i>Ischémie chaude</i>	45,0 +/- 15,6	50 +/- 22	0,7767
<i>Ischémie froide</i>	620 +/- 216	506 +/- 196	0,1452
<u><i>Produits injectés</i></u>			
<u><i>(en ml)</i></u>			
<i>Récupération per-opératoire</i>	750 +/- 955	695 +/- 962	0,7130
<i>Volume produits sanguins transfusés</i>	716 +/-1006	552 +/- 713	0,4903
<i>SSPP</i>	2481 +/- 1560	2360 +/- 1297	0,4706
<i>FFP</i>	403,4 +/- 776,2	234,5 +/- 441,3	0,8244
<u><i>Prise de corticostéroïdes</i></u>			
<i>Prise per-opératoire</i> <i>(nombre de patients)</i>	139	31	-
<i>Prise au long cours > 3 mois</i> <i>(nombre de patients)</i>	42 (30 %)	26 (84 %)	< 0,0001
<i>Durée totale</i> <i>(en jours)</i>	92,64 +/- 341,8	1149 +/- 1640	< 0,0001
<i>Dose totale prise</i> <i>(en mg)</i>	1931 +/- 4655	10663 +/- 8344	0,0208
<u><i>Schéma immunosuppresseur initial</i></u> <i>(nombre de patients)</i>			
<i>Tacrolimus</i>	94 (68 %)	15 (48 %)	0,1029
<i>Ciclosporine</i>	4 (3 %)	8 (25 %)	0,0392
<i>Azathioprine + Ciclosporine</i>	0	7 (23 %)	0,0192
<i>Tacrolimus + Myco. Mofétil</i>	20 (13 %)	0	0,0101
<i>Tacrolimus + Sérum Anti-ly.</i>	12 (9 %)	0	0,0119
<i>Tacrolimus + Rapamycine</i>	9 (7 %)	1 (3 %)	0,8132

<i>Cause allègement en traitement immunosuppresseur (nombre de patients)</i>			
<i>Excellente évolution</i>	97 (70 %)	14 (45 %)	0,0293
<i>Cause oncologique (de novo)</i>	8 (6 %)	4 (13 %)	0,0123
<i>Atteinte rénale</i>	5 (4 %)	1 (3 %)	0,9283
<i>Hypertension artérielle</i>	2 (1 %)	2 (3 %)	0,8472
<i>Récidive virale</i>	10 (7 %)	4 (6 %)	0,9302
<i>Autres causes</i>	17 (12 %)	4 (6 %)	0,0102
<i>Arrêt spontané</i>	0	2 (3 %)	0,1029
<i>Durée moyenne entre la transplantation hépatique et le début de l'allègement en traitement immunosuppresseur (En jours)</i>	1316 +/- 4265	2922 +/- 3112	0,0070
<i>Âge au début du sevrage (en années)</i>	54,99 +/- 13,53	48,22 +/- 15,18	0,0079
<i>Durée moyenne entre la transplantation et le début du sevrage en traitement immunosuppresseur (En jours)</i>	3311 +/- 4691	4198 +/- 2507	0,1413
<i>Durée moyenne entre la fin de la prise des corticostéroïdes et le début du sevrage (en jours)</i>	2553 +/- 1613	1481 +/- 2117	< 0,0001
<i>Durée moyenne entre chaque palier de diminution de prise (en jours)</i>	737,7 +/- 281,5	396,3 +/- 220	0,0128

<i>Co-morbidités lors de la dernière visite contrôle (nombre de patients)</i>			
<i>Maladies cardiovasculaires</i>	45 (32 %)	3 (10 %)	0,0193
<i>Hypertension artérielle</i>	75 (54 %)	15 (48 %)	0,3948
<i>Diabète</i>	55 (40 %)	10 (32 %)	0,2938
<i>Insulino-requérant</i>	8 (15 %)	5 (50 %)	
<i>Non insulino-requérant</i>	47 (85 %)	5 (50 %)	
<i>Tumeurs de novo</i>	12 (9 %)	8 (26 %)	0,0293
<i>Âge moyen lors de la dernière visite contrôle (ans)</i>	63,57 +/- 13,8	61,57 +/- 12,46	0,3034
<i>Nombre de traitements pris lors de la dernière visite contrôle (nombre moyen de traitement)</i>	5,463 +/- 2,963	2,833 +/- 4,064	0,0006
<i>Durée moyenne entre le début du sevrage et la dernière visite contrôle (en jours)</i>	3305 +/- 1532	4491 +/- 2286	0,0759

Tableau 13: Comparaison des caractéristiques cliniques de la population en échec de sevrage avec les patients immunotolérants

Caractéristiques	Patients en échec (N=17)	Patients immunotolérants (N=31)	Valeur-P (OR)
<i>Mismatch groupes sanguins (nombre de patients)</i>	3 (18 %)	0	0,0547
<i>Cross match positif (nombre de patients)</i>	0	0	> 0,9999
<i>Nombre de mismatch HLA (nombre moyen)</i>	4,3 +/- 1,3	4,5 +/- 1,9	0,2031
<i>Co-morbidités (nombre de patients)</i>			
<i>Maladies cardiovasculaires</i>	4 (24 %)	1 (3 %)	0,0276 (9,23)
<i>Hypertension artérielle</i>	4 (24 %)	3 (10 %)	0,1934
<i>Nombre de traitements pris (en moyenne)</i>	1,7 +/- 0,52	1,7 +/- 0,75	> 0,9999
<i>Diabète</i>	6 (35 %)	5 (16 %)	0,0729
<i>Non-insulino requérant</i>	4 (67 %)	4 (80 %)	0,1345
<i>Insulino-requérant</i>	2 (33%)	1 (20 %)	0,8756
<i>Nombre moyen de traitements pris</i>	1,4 +/- 2,1	0,80 +/- 1,4	0,0354
<i>Infection virale (nombre de patients)</i>	5 (29 %)	10 (32 %)	0,8388
<i>HAV</i>			
<i>HBV</i>	3 (18 %)	0	0,0157 (7,3)
<i>HCV</i>	2 (11 %)	7 (23 %)	0,3585
<i>CMV</i>	2 (12 %)	1 (3 %)	0,2425 (7,8)
<i>IgM</i>	5 (42 %)	1 (3 %)	0,0087 (12,5)
<i>IgG</i>	1	0	-
<i>EBV</i>	47	1	-
<i>Traitements anti-viraux pris</i>	1 (6 %)	0	0,2112
	1	2	0,9379
<i>Tumeurs hépatiques (nombre de patients)</i>	9 (53 %)	4 (13 %)	0,0028 (7,6)
<i>Hépatocarcinome</i>	9 (53 %)	3 (10 %)	

<i>Hémangioendothéliome</i>	4 (3 %)	1 (3 %)	0,0022
<i>Tumeur carcinoïde</i>	2 (1 %)	0	0,2039
<i>Traitement oncologique tumeur hépatique</i>			0,9480
<i>Alcoolisation</i>	1	1	
<i>Chimiothérapie</i>	5	0	
<i>Chirurgie</i>	0	0	
<i>Embolisation</i>	5	0	
<i>Radiofréquence</i>	0	0	
<i>Scores d'évaluation CHILD-TURCOTTE-PUGH (nombre de patients)</i>			
<i>A</i>	5	5	0,7483
<i>B</i>	2	5	0,8593
<i>C</i>	4	5	0,8029
<i>Nombre de points moyen</i>	5,9 +/- 3,9	8,3 +/- 2,6	0,0403
<i>MELD</i>	12,2 +/- 6,3	14 +/- 9,8	0,1452
<i>UNOS</i>	3,3 +/- 0,50	2,9 +/- 0,70	0,2424
<i>Type de greffe (nombre de patients)</i>			
<i>Donneur vivant</i>	1 (6 %)	2 (6 %)	0,9831
<i>Donneur décédé</i>	16 (94 %)	29 (94 %)	0,9928
<i>Temps d'ischémie (en min)</i>			
<i>Ischémie chaude</i>	44,1 +/- 11,3	50 +/- 22	0,2765
<i>Ischémie froide</i>	549 +/- 145	506 +/- 196	0,4893
<i>Produits injectés (en ml)</i>			
<i>Récupération per-opératoire</i>	897 +/- 1023	695 +/- 962	0,4879

<i>Volume poche sanguine transfusé</i>	709 +/- 501	552 +/- 713	0,6524
<i>SSPP</i>	2577 +/- 1106	2360 +/- 1297	0,4293
<i>FFP</i>	284 +/- 600	234,5 +/- 441,3	0,4576
<u><i>Prise de corticostéroïdes</i></u>			
<i>Prise per-opératoire (nombre de patients)</i>	17	31	-
<i>Prise au long cours (nombre de patients)</i>	3 (18 %)	26 (84 %)	< 0,0001
<i>Durée totale (en jours)</i>	111 +/- 297	1149 +/- 1640	< 0,0001
<i>Dose totale prise (en mg)</i>	1749 +/- 1479	10663 +/- 8344	0,0123
<i>Schéma immunosuppresseur initial (nombre de patients)</i>			
<i>Tacrolimus</i>			
<i>Ciclosporine</i>	11 (64 %)	15 (48 %)	0,1029
<i>Azathioprine + Ciclosporine</i>	0	8 (25 %)	0,0392
<i>Tacrolimus + Myco. Mofétil</i>	0	7 (23 %)	0,0192
<i>Tacrolimus + Sérum Anti-ly.</i>	4 (24 %)	0	0,0101
<i>Tacrolimus + Rapamycine</i>	1 (6 %)	0	0,0119
	1 (6 %)	1 (3 %)	0,8479
<i>Cause allègement en traitement immunosuppresseur (nombre de patients)</i>			

<i>Excellente évolution</i>			
<i>Cause oncologique</i>	14 (82 %)	14 (45 %)	0,0101
<i>Atteinte rénale</i>	3 (18 %)	4 (13 %)	0,2123
<i>Hypertension artérielle</i>	0	1 (3 %)	0,9283
<i>Récidive virale</i>	0	2 (3 %)	0,8472
<i>Autres causes</i>	0	4 (6 %)	0,9302
<i>Arrêt spontané</i>	0	4 (6 %)	0,0102
	0	2 (3 %)	0,1029
<i>Durée moyenne entre la transplantation hépatique et le début de l'allègement en traitement immunosuppresseur (En jours)</i>	271 +/- 756	2922 +/- 3112	< 0,0001
<i>Âge au début du sevrage (en années)</i>	54,7 +/- 11,0	48,22 +/- 15,18	0,0039
<i>Durée moyenne entre la transplantation et le début du sevrage en traitement immunosuppresseur (En jours)</i>	3002 +/- 1622	4198 +/- 2507	0,0713
<i>Durée moyenne entre la fin de la prise des corticostéroïdes et le début du sevrage (en jours)</i>	2971 +/- 1514	1481 +/- 2117	< 0,0001
<i>Durée moyenne entre chaque palier de diminution de prise (en jours)</i>	653,4 +/- 172,3	396,3 +/- 220	0,0258
<i>Co-morbidités lors de la dernière visite contrôle (nombre de patients)</i>			
<i>Maladies cardiovasculaires</i>	10 (59 %)	3 (10 %)	0,0002
<i>Hypertension artérielle</i>	10 (59 %)	15 (48 %)	0,4888
<i>Diabète</i>	8 (47 %)	10 (32 %)	

<i>Non insulino-requérant</i>	6 (75 %)	5 (50 %)	0,2938
<i>Insulino-requérant</i>	2 (25 %)	5 (50 %)	
<i>Tumeurs de novo</i>	9 (53 %)	8 (26 %)	
			0,1130
<i>Âge moyen lors de la dernière visite contrôle (ans)</i>	64,71 +/- 9,204	61,57 +/- 12,46	0,2102
<i>Nombre de traitements pris lors de la dernière visite contrôle (nombre moyen de traitement)</i>	6,353 +/- 3,353	2,833 +/- 4,064	0,0002
<i>Durée moyenne entre le début du sevrage et la dernière visite contrôle (en jours)</i>	1609 +/- 1579	4491 +/- 2286	0,0010

Tableau 14 : Comparaison des caractéristiques cliniques des différents sous-groupes de patients en sevrage d'immunosuppresseurs avec les patients en échec de sevrage et les patients immunotolérants

Caractéristiques	Monothérapie minimale quotidienne (N=38)	4 – 6 prises (N=65)	1 - 3 prises (N=36)	Patients en échec (N=17)	Patients immunotolérants (N=31)	Valeur-P (1) vs (3)	Valeur (P) (2) vs (3)	Valeur-P (3) vs (4)
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(1) vs (4)	(2) vs (4)	(3) vs (5)
						(1) vs (5)	(2) vs (5)	
<i>Mismatch groupes sanguins (nombre de patients)</i>	13 (37 %)	12 (18 %)	4 (11 %)	3 (18 %)	0	0,0255 0,0384 0,0001	0,4859 0,9483 0,0283	0,0547 0,0384
<i>Cross match positif (nombre de patients)</i>	2 (5 %)	1 (2 %)	0	0	0	0,9378 0,9384 0,9849	0,9928 0,9483 0,9849	0,9999 0,9999
<i>Nombre de mismatch HLA (nombre moyen)</i>	4,2 +/- 1,0	4,0 +/- 0,9	3,9 +/- 0,9	4,3 +/- 1,3	4,5 +/- 1,9	0,8955 0,9839 0,8379	0,9803 0,9091 0,7489	0,4839 0,3927
<i>Co-morbidités (nombre de patients)</i>						1 vs 5 : 0,0172	2 vs 5 : 0,0028	3 vs 5 : 0,0455

<i>Maladies cardiovasculaires</i>	8 (21 %)	15 (23 %)	4 (11 %)	4 (24 %)	1 (3 %)			3 vs 5 : 0,0055
<i>Hypertension artérielle</i>	10 (26 %)	23 (25 %)	8 (22 %)	4 (24 %)	3 (10 %)	NS	NS	NS
<i>Nombre de traitements antihypertenseurs pris (en moyenne)</i>	1,8 +/- 1,9	1,7 +/- 0,3	1,8 +/- 0,4	1,7 +/- 0,52	1,7 +/- 0,75	NS	NS	3 vs 4 : 0,0474
<i>Diabète</i>	6 (16 %)	20 (31 %)	7 (19 %)	6 (35 %)	5 (16 %)	1 vs 4 : 0,0394	2 vs 5 : 0,0384	NS
<i>Non-insulino requérant</i>	5 (83 %)	19 (95 %)	6 (86 %)	4 (66 %)	4 (80 %)	NS	NS	NS
<i>Insulino-requérant</i>	1 (17 %)	1 (5 %)	1 (14 %)	2 (33 %)	1 (20 %)	NS	NS	NS
<i>Nombre moyen de traitements pris</i>	1,2 +/- 2,8	1,8 +/- 1,0	1,6 +/- 2,0	1,4 +/- 2,1	0,80 +/- 1,4	NS	NS	NS
<i>Infection virale (nombre de patients)</i>	18 (47 %)	25 (38 %)	23 (64 %)	5 (29 %)	10 (32 %)	NS	NS	NS
<i>HAV</i>	9 (24 %)	7 (11 %)	5 (14 %)	3 (18 %)	0	1 vs 5 : 0,0048	2 vs 5 : 0,0086	3 vs 5 : 0,0040
<i>HBV</i>	4 (11 %)	12 (18 %)	5 (14 %)	2 (11 %)	7 (23 %)	NS	NS	NS
<i>HCV</i>	10 (26 %)	19 (29 %)	3 (8 %)	2 (12 %)	1 (3 %)	1 vs 5 : 0,0035	2 vs 5 : 0,0089	3 vs 5 : 0,0002
<i>CMV</i>	15 (39 %)	20 (31 %)	13 (36 %)	5 (42 %)	1 (3 %)	1 vs 5 : 0,0003	2 vs 5 : 0,0003	-
<i>IgM</i>	1	0	0	1	0	-	-	-
<i>IgG</i>	14	20	13	47	1	-	-	-
<i>EBV</i>	4 (11 %)	3 (5 %)	3 (8 %)	1 (6 %)	0	NS	-	NS
							NS	

<i>Prise de traitements anti-viraux</i>	14	16	4	1	2	1 vs 4 : 0,0098	2 vs 4 : 0,0038	NS
<i>Tumeurs hépatiques (nombre de patients)</i>	23 (61 %)	26 (40 %)	12 (33 %)	15 (88 %)	4 (13 %)	1 vs 5 : 0,0483	2 vs 4 : 0,0318	3 vs 4 : 0,0498
<i>Hépatocarcinome</i>	20 (53 %)	25 (38 %)	10 (28 %)	9 (53 %)	3 (13 %)	1 vs 5 : 0,0479	NS	NS
<i>Hémangioendothéliome</i>	2 (5 %)	1 (2 %)	1 (3 %)	4 (3 %)	1 (3 %)	NS	NS	NS
<i>Tumeur carcinoïde</i>	1 (3 %)	0	0	2 (1 %)	0	NS	NS	NS
<i>Traitement oncologique tumeur hépatique</i>								
<i>Alcoolisation</i>	0	5	0	1	1			
<i>Chimiothérapie</i>	15	8	1	5	0			
<i>Chirurgie</i>	0	1	0	0	0			
<i>Embolisation</i>	10	12	1	5	0			
<i>Radiofréquence</i>	2	7	4	0	0			
<i>Scores d'évaluation CHILD-TURCOTTE-PUGH (nombre de patients)</i>								

<i>A</i>	10	20	6	5	5	NS	NS	NS
<i>B</i>	13	10	9	2	5	NS	NS	NS
<i>C</i>	9	15	10	4	5	NS	NS	NS
<i>Nombre de points moyen</i>	6,1 +/- 5,1	7,5 +/- 1,2	7,1 +/- 3,0	5,9 +/- 3,9	8,3 +/- 2,6	NS	NS	NS
<i>MELD</i>	11 +/- 10,1	14 +/- 5,9	12 +/- 9,3	12,2 +/- 6,3	14 +/- 9,8	NS	NS	NS
<i>UNOS</i>	3,1 +/- 0,9	3,0 +/- 0,4	3,0 +/- 0,5	3,3 +/- 0,50	2,9 +/- 0,70	NS NS	NS NS	NS NS
<i>Type de greffe (nombre de patients)</i>								
<i>Donneur vivant</i>	5 (13 %)	3 (5 %)	1 (3 %)	1 (6 %)	2 (6 %)	NS	NS	NS
<i>Donneur décédé</i>	33 (87 %)	62 (95 %)	35 (97 %)	16 (94 %)	29 (94 %)	NS	NS	NS
<i>Temps d'ischémie (en min)</i>								
<i>Ischémie chaude</i>	39,4 +/- 19,9	47,2 +/- 10,1	43,5 +/- 17,9	44,1 +/- 11,3	50 +/- 22	NS	NS	NS
<i>Ischémie froide</i>	540 +/- 349	697 +/- 108	490 +/- 189	549 +/- 145	506 +/- 196	NS	NS	NS
<i>Produits injectés (en ml)</i>								

<i>Récupération per-opératoire</i>	721 +/- 744	790_+/- 348	789_+/- 299	897 +/- 1023	695 +/- 962	NS	NS	NS
<i>Volume poche sanguine transfusé</i>	516 +/-1928	899_+/- 489	701 +/- 192	709 +/- 501	552 +/- 713	NS		NS
<i>SSPP</i>	2423 +/- 1200	2534 +/- 1029	2302_+/- 982	2577 +/- 1106	2360 +/- 1297	NS	NS	NS
<i>FFP</i>	399,2 +/- 849,3	456 +/- 298,1	401,2 +/- 1092,1	284 +/- 600	234,5 +/- 441,3	NS	NS	NS
						NS	NS	NS
<i><u>Prise de corticostéroïdes</u></i>								
<i>Prise per-opératoire (nombre de patients)</i>	38	65	36	17	31			
<i>Prise au long cours (nombre de patients)</i>	29 (76 %)	8 (12 %)	5 (14 %)	3 (18 %)	26 (84 %)	1 vs 2 : 0,0299 1 vs 3 : 0,0394 1 vs 4 : 0,0499	2 vs 5 : 0,0393	3 vs 5 : 0,0455
<i>Durée totale (en jours)</i>	258 +/- 445	81,4 +/- 48,3	97,4 +/- 48,1	111 +/- 297	1149 +/- 1640	1 vs 2 : 0,0384 1 vs 3 : 0,0400	2 vs 5 : 0,0002	3 vs 5 : 0,0005

<i>Dose totale prise (en mg)</i>	1738 +/- 2837	2093 +/- 4930	2001 +/- 2019	1749 +/- 1479	10663 +/- 8344	1 vs 5 : 0,0001	2 vs 5 : 0,0002	3 vs 5 : 0,0002
<i>Schéma immunosuppresseur initial (nombre de patients)</i>								
<i>Tacrolimus</i>	20 (68 %)	50 (77 %)	24 (67 %)	11 (64 %)	15 (48 %)	NS 1 vs 5 : 0,0022	NS 2 vs 5 : 0,0020	NS 3 vs 5 : 0,0109
<i>Ciclosporine</i>	2 (3 %)	1 (2 %)	1 (3 %)	0	8 (25 %)	1 vs 5 : 0,0093	2 vs 5 : 0,0038	3 vs 5 : 0,0030
<i>Azathioprine + Ciclosporine</i>	0	0	0	0	7 (23 %)	1 vs 5 : 0,0048	NS	3 vs 5 : 0,0190
<i>Tacrolimus + Myco. Mofétil</i>	10 (13 %)	5 (6 %)	5 (11 %)	4 (24 %)	0	1 vs 5 : 0,0394	2 vs 5 : 0,0299	3 vs 5 : 0,0330
<i>Tacrolimus + Sérum Anti-ly.</i>	5 (9 %)	10 (10 %)	5 (11 %)	1 (6 %)	0	NS	NS	NS
<i>Tacrolimus + Rapamycine</i>	5 (4 %)	4 (2 %)	5 (5 %)	1 (6 %)	1 (3 %)			

<i>Cause allègement en traitement immunosuppresseur (nombre de patients)</i>								
<i>Excellente évolution</i>	28 (72 %)	58 (92 %)	30 (83 %)	14 (82 %)	18 (51 %)	NS	2 vs 3 : 0,0333	NS
<i>Cause oncologique</i>	2(6 %)	2 (4 %)	1 (3 %)	3 (18 %)	4 (13 %)	NS	NS	NS
<i>Atteinte rénale</i>	3(4 %)	2 (4 %)	0	0	1 (3 %)	NS	NS	NS
<i>Hypertension artérielle</i>	0	0	2 (6 %)	0	2 (3 %)	NS	NS	NS
<i>Récidive virale</i>	2(7 %)	1 (2 %)	2 (6 %)	0	4 (6 %)	NS	NS	NS
<i>Arrêt spontané</i>	0	0	0	0	2 (3 %)	1 vs 4 : 0,0255 NS	NS NS	NS NS
<i>Durée moyenne entre la transplantation hépatique et le début de l'allègement en traitement immunosuppresseur (En jours)</i>	1436 +/- 4865	1204 +/- 2019	1487 +/- 438	271 +/- 756	2922 +/- 3112	0,9341 0,0037 0,0020	0,9839 0,0192 0,0209	0,0392 0,0129

<i>Âge au début du sevrage (en années)</i>	-	54,01 +/- 15,02	58,3 +/- 13,29	54,7 +/- 11,0	48,22 +/- 15,18	-	0,3442 0,9480 0,0500	0,2953 0,0382
<i>Durée moyenne entre la transplantation et le début du sevrage en traitement immunosuppresseur (En jours)</i>	-	3049 +/- 4982	3772 +/- 2938	3002 +/- 1622	4198 +/- 2507	-	0,7404 0,8880 0,1102	0,5294 0,1872
<i>Durée moyenne entre la fin de la prise des corticostéroïdes et le début du sevrage (en jours)</i>	-	2327 +/- 1755	2763 +/- 1244	2971 +/- 1514	1481 +/- 2117	-	0,8299 0,4122 0,2001	0,9100 0,2230
<i>Durée moyenne entre chaque palier de diminution de prise (en jours)</i>	-	747,3 +/- 300,1	700,7 +/- 382,0	653,4 +/- 172,3	396,3 +/- 220	-	0,8494 0,4539 0,0110	0,8748 0,0490

<i>Co-morbidités lors de la dernière visite contrôle (nombre de patients)</i>								
<i>Maladies cardiovasculaires</i>	24 (32 %)	14 (22 %)	7 (19 %)	10 (59 %)	3 (10 %)	NS	NS	3 vs 4 : 0,0319
<i>Hypertension artérielle</i>	55 (54 %)	16 (25 %)	4 (11 %)	10 (59 %)	15 (48 %)	1 vs 3 : 0,0039	2 vs 3 : 0,0498	3 vs 4 : 0,0331
<i>Diabète</i>	34 (40 %)	10 (15 %)	11 (31 %)	8 (47 %)	10 (32 %)	NS	NS	NS
<i>Non insulino-requérant</i>	3 (15 %)	2 (20 %)	3 (27 %)	6 (75 %)	5 (50 %)	NS	NS	NS
<i>Insulino-requérant</i>	31 (85 %)	8 (80 %)	8 (73 %)	2 (25 %)	5 (50 %)	NS	NS	NS
<i>Tumeurs de novo</i>	4 (9 %)	4 (6 %)	4 (11 %)	9 (53 %)	8 (26 %)	1 vs 4 : 0,0101	2 vs 4 : 0,0399	3 vs 4 : 0,0018
<i>Âge moyen lors de la dernière visite contrôle (ans)</i>	61,28 +/- 5,123	62,07 +/- 9,841	64,1 +/- 8,330	64,71 +/- 9,204	61,57 +/- 12,46	0,4734 0,4400 0,9000	0,6400 0,7801 0,9230	0,9280 0,4347
<i>Nombre de traitements pris lors de la dernière visite contrôle (Nombre moyen de traitement)</i>	6,378 +/- 2,389	5,322 +/- 3,273	5,005 +/- 3,039	6,353 +/- 3,353	2,833 +/- 4,064	0,3419 0,8390 0,0003	0,7456 0,3940 0,0384	0,3211 0,0221

<i>Durée moyenne début sevrage - dernière visite contrôle</i>	2529 +/- 1873	3599 +/- 728	3746 +/- 837	1609 +/- 1579	4491 +/- 2286	0,0283	0,9547	0,0003
						0,1029	0,0299	0,0310
						0,0002	0,0400	

Caractéristiques biologiques

Tableau 15:

Comparaison des caractéristiques biologiques de la population en spacing ou en monothérapie minimale quotidienne avec les patients immunotolérants

Caractéristiques	Patients en spacing ou en monothérapie minimale quotidienne (N=139)	Patients immunotolérants (N=31)	Valeur-P
<u>Bilan pré-opératoire</u>			
Bilirubinémie			
Bilirubine totale (mg/dL)	3,9 +/- 6,1	3,7 +/- 3,3	0,2357
Bilirubine directe (mg/dL)	1,6 +/- 3,6	2,8 +/- 7,0	0,4915
Créatinine (mg/dL)	0,99 +/- 0,39	0,86 +/- 0,48	0,9545
INR	1,5 +/- 0,96	1,0 +/- 0,28	0,3435
<u>Bilan pré-sevrage</u>			
<u>Bilirubinémie</u>			
Bilirubine totale (mg/dL)	1,8 +/- 1,0	1,5 +/- 0,63	0,2420
Bilirubine directe (mg/dL)	1,5 +/- 1,0	1,0 +/- 1,0	0,0097
<u>Enzymologie hépatique</u>			
ALT (UI/L)	41,64 +/- 47,96	52,7 +/- 85,6	0,1439
AST (UI/L)	43,38 +/- 39,23	41,4 +/- 37,0	0,8356
GGT (UI/L)	65,04 +/- 56,37	124 +/- 103,3	0,0031
PA (UI/L)	192 +/- 190	172,5 +/- 129,7	0,8764

<u>Lipidogramme</u>			
Cholestérol total (mg/dL)	177,1 +/- 89,67	158,6 +/- 47,77	0,4761
Triglycérides (mg/dL)	86 +/- 26	91 +/- 28,77	0,4653
Créatinine	1,358 +/- 0,5694	1,477 +/- 0,5962	0,4602
Glycémie	110,6 +/- 29,51	108,7 +/- 31,39	0,7475
<u>Bilan durant le sevrage (moyenne des différentes prises)</u>			
<u>Bilirubinémie</u>			
Bilirubine totale	1,3 +/- 0,9	1,1 +/- 0,7	0,8859
Bilirubine directe	1,1 +/- 0,8	0,7 +/- 0,5	0,4455
<u>Enzymologie hépatique</u>			
ALT	48,99 +/- 22,96	47,78 +/- 25,55	0,9091
AST	43,22 +/- 55,55	53,34 +/- 27,0	0,2034
GGT	86,04 +/- 30,29	154 +/- 82,4	0,0055
PA	201 +/- 81	200 +/- 82,8	0,9999
<u>Lipidogramme</u>			
Cholestérol total	167,4 +/- 55,78	165,8 +/- 56,77	0,9899
Triglycérides	90 +/- 55	91 +/- 28,77	0,7837
Créatinine	1,5 +/- 0,7	1,2 +/- 0,2	0,1022
Glycémie	105,2 +/- 19,5	120,1 +/- 45,2	0,0702
<u>Dernier bilan</u>			
<u>Bilirubinémie</u>			
Bilirubine totale	1,2 +/- 0,8	1,5 +/- 0,8	0,5901
	1,0 +/- 1,0		

Bilirubine directe		1,1 +/- 0,9	0,9299
<u>Enzymologie hépatique</u>	53,89 +/- 35,96		
ALT	41,09 +/- 23,93	55,32 +/- 17,09	0,7089
AST (UI/L)	91,10 +/- 31,90	59,93 +/- 12,01	0,1029
GGT (UI/L)	200 +/- 55	174 +/- 62, 2	0,0080
PA (UI/L)		203 +/- 82,8	0,8929
<u>Lipidogramme</u>	176,8 +/- 57,87		
Cholestérol total (mg/dL)	89 +/- 34	128,03 +/- 36,48	0,0890
Triglycérides (mg/dL)		90 +/- 33,07	0,7894
Créatininémie (mg/dL)	1,7 +/- 0,5	1,2 +/- 0,2	0,0594
Glycémie (mg/dL)	114,2 +/- 12,4	122,1 +/- 17,2	0,5049

Tableau 16 :

Comparaison des caractéristiques biologiques de la population en échec de sevrage avec les patients immunotolérants

Caractéristiques	Patients en échec (N=17)	Patients immunotolérants (N=31)	Valeur-P
<u>Bilan pré-opératoire</u>			
Bilirubinémie			
Bilirubine totale (mg/dL)	2,2 +/- 2,9	3,7 +/- 3,3	0,2398
Bilirubine directe (mg/dL)	0,88 +/- 1,4	2,8 +/- 7,0	0,0077
Créatinine (mg/dL)	1,0 +/- 0,41	0,86 +/- 0,48	0,0390
INR	1,7 +/- 1,2	1,0 +/- 0,28	0,0530
<u>Bilan pré-sevrage</u>			
Bilirubinémie			
Bilirubine totale (mg/dL)	1,8 +/- 0,85	1,5 +/- 0,63	0,3647
Bilirubine directe (mg/dL)	1,0 +/- 0,9	1,0 +/- 1,0	0,9483
Enzymologie hépatique			
ALT (UI/L)	64,3 +/- 28,3	52,7 +/- 85,6	0,0847
AST (UI/L)	61,4 +/- 27,0	41,4 +/- 37,0	0,2837
GGT (UI/L)	94 +/- 23,2	124 +/- 103,3	0,0283
PA (UI/L)	132,5 +/- 39,9	172,5 +/- 129,7	0,0394
Lipidogramme			
Cholestérol total (mg/dL)	128,3 +/- 37,82	158,6 +/- 47,77	0,1280
Triglycérides (mg/dL)	100 +/- 58,38	91 +/- 28,77	0,2028
	1,378 +/- 0,6601	1,477 +/- 0,5962	

Créatinine (mg/dL)			0,7892
Glycémie (mg/dL)	112,7 +/- 11,28	108,7 +/- 31,39	0,2837
<u>Bilan durant le sevrage (moyenne des différentes prises)</u>			
<u>Bilirubinémie</u>			
Bilirubine totale (mg/dL)	1,5 +/- 0,5	1,1 +/- 0,7	0,5748
Bilirubine directe (mg/dL)	0,9 +/- 0,4	0,7 +/- 0,5	0,5548
<u>Enzymologie hépatique</u>			
ALT (UI/L)	44,38 +/- 10,28	47,78 +/- 25,55	0,3827
AST (UI/L)	51,34 +/- 10,29	53,34 +/- 27,0	0,2938
GGT (UI/L)	149 +/- 84,9	154 +/- 82,4	0,2955
PA (UI/L)	180 +/- 62,9	200 +/- 82,8	0,1820
<u>Lipidogramme</u>			
Cholestérol total (mg/dL)	120,8 +/- 26,20	165,8 +/- 56,77	0,0289
Triglycérides (mg/dL)	101 +/- 18,77	99 +/- 28,29	0,8029
Créatinine (mg/dL)	1,5 +/- 0,5	1,2 +/- 0,2	0,0758
Glycémie (mg/dL)	119,1 +/- 15,2	120,1 +/- 45,2	0,6785
<u>Dernier bilan</u>			
<u>Bilirubinémie</u>			
Bilirubine totale (mg/dL)	1,8 +/- 0,9	1,5 +/- 0,8	0,2902
Bilirubine directe (mg/dL)	1,0 +/- 0,9	1,1 +/- 0,9	0,9818

<u>Enzymologie hépatique</u>			
ALT (UI/L)	65,93 +/- 15,03	55,32 +/- 17,09	0,3780
AST (UI/L)	60,00 +/- 10,01	59,93 +/- 12,01	0,8839
GGT (UI/L)	134 +/- 28,1	174 +/- 62, 2	0,0230
PA (UI/L)	178 +/- 48,8	203 +/- 82,8	0,2038
<u>Lipidogramme</u>			
Cholestérol total (mg/dL)	119,01 +/- 25,60	128,03 +/- 36,48	0,3849
Triglycérides (mg/dL)	89,29 +/- 27,00	90 +/- 33,07	0,8438
Créatinine (mg/dL)	1,8 +/- 0,2	1,2 +/- 0,2	0,0019
Glycémie (mg/dL)	119,2 +/- 35,2	122,1 +/- 17,2	0,1928

Caractéristiques histologiques

Tableau 17 :

Comparaison des caractéristiques histologiques de la population en spacing ou en monothérapie minimale quotidienne avec les patients immunotolérants

Biopsie hépatique	Patients en spacing ou en monothérapie minimale quotidienne (N=139)	Patients immunotolérants (N=31)	Valeur-P
<u>J+7 après la greffe hépatique</u> (nombre de patients)			
<i>Rejet cellulaire (BANFF)</i>	110 (79%)	17 (54%)	0,0049
1-3	27 (25%)	2 (12 %)	0,0105
4-6	71 (65%)	10 (59 %)	0,3562
7-9	12 (11%)	5 (29 %)	0,0371
<u>Pré-sevrage</u> (nombre de patients)			
<i>Inflammation portale</i>	99	21	0,7005
<i>Inflammation péri-lobulaire</i>	38	9	0,8275
<i>Lésion biliaire</i>	38	5	0,2552
<i>Fibrose</i>	25	5	0,8063
<u>Post-sevrage</u> (nombre de patients)			
<i>Inflammation portale</i>	101 (73 %)	15 (48 %)	0,0087
<i>Inflammation péri-lobulaire</i>	26 (19 %)	8 (26 %)	0,4557
<i>Lésion biliaire</i>	23 (17 %)	6 (19 %)	0,7918
<i>Fibrose</i>	54 (39 %)	25 (80 %)	< 0,0001
<u>Détails des résultats</u>			
<i>Normale</i>	17 (12 %)	20 (64 %)	< 0,0001
	5 (4%)	0	0,2838
	33 (24 %)	1 (3 %)	0,0065

<i>Rejet chronique</i>	11 (8 %)	0	0,2185
<i>Récidive virale</i>	19 (14 %)	5 (16 %)	0,7759
<i>Insuffisance d'immunosuppression¹²</i>	38 (28 %)	0	0,0002
<i>NASH</i>	4 (3 %)	1 (3 %)	0,9999
<i>Stéatose</i>	43 (31 %)	5 (16 %)	0,0977
<i>Congestion hémorragique</i>	6 (4 %)	0	0,5935
<i>Hépatite chronique</i>	2 (1 %)	0	0,5017
<i>Cirrhose micronodulaire</i>	6 (4 %)	0	0,2389
<i>Cirrhose macronodulaire</i>			
<i>Cholestase</i>			

¹² Interprétation du pathologiste

Tableau 18 :

Comparaison des caractéristiques histologiques de la population en échec de sevrage avec les patients immunotolérants

Biopsie hépatique	Patients en échec (N=17)	Patients immunotolérants (N=31)	Valeur-P
<u>J+7 après la greffe hépatique (nombre de patients)</u>			
<i>Rejet cellulaire (BANFF)</i>	12 (71 %)	17 (54 %)	0,2859
1-3	1 (8 %)	2 (12 %)	0,7651
4-6	8 (67 %)	10 (59 %)	0,6681
7-9	3 (25 %)	5 (29 %)	0,7935
<u>Pré-sevrage (nombre de patients)</u>			
<i>Inflammation portale</i>	10 (59 %)	21 (68 %)	0,5367
<i>Inflammation péri-lobulaire</i>	4 (24 %)	9 (29 %)	0,6816
<i>Lésion biliaire</i>	3 (18 %)	5 (16 %)	0,8926
<i>Fibrose</i>	5 (29 %)	5 (16 %)	0,2785
<u>Post-sevrage (nombre de patients)</u>			
<i>Inflammation portale</i>	15 (88 %)	15 (48 %)	0,0064
<i>Inflammation péri-lobulaire</i>	4 (24 %)	8 (26 %)	0,8617
<i>Lésion biliaire</i>	3 (18 %)	6 (19 %)	0,8847
<i>Fibrose</i>	6 (43 %)	25 (80 %)	0,0017
<u>Détails des résultats</u>			
<i>Normale</i>	0	20 (64 %)	< 0,0001 0,0048

<i>Rejet chronique</i>	4 (29 %)	0	0,2425
<i>Récidive virale</i>	2 (12 %)	1 (3 %)	0,0001
<i>Insuffisance d'immunosuppression</i>	11 (65 %)	0	0,3048
<i>NASH</i>	1 (6 %)	5 (16 %)	0,3301
<i>Stéatose</i>	2 (12 %)	0	0,2739
<i>Congestion hémorragique</i>	2 (12 %)	1 (3 %)	0,0211
<i>Hépatite chronique</i>	8 (47 %)	5 (16 %)	0,3542
<i>Cholestase</i>	0	0	-
<i>Cirrhose micronodulaire</i>	0	0	-
<i>Cirrhose macronodulaire</i>	1 (6 %)	0	

Tableau 19 : Comparaison des caractéristiques histologiques des différents sous-groupes en sevrage d'immunosuppresseurs avec les patients en échec de sevrage et les patients immunotolérants

Données	Monothérapie minimale quotidienne (N=38)	4 – 6 prises (N=65)	1 - 3 prises (N=36)	En échec (N=17)	Immunotolérants (N=31)	Valeur-P (1) vs (3) (1) vs (4) (1) vs (5)	Valeur-P (2) vs (3) (2) vs (4) (2) vs (5)	Valeur-P (3) vs (4) (3) vs (5)
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)			
<u>Biopsie 7^{ème} jour après la greffe hépatique</u>								
<i>Rejet cellulaire (Nombre de patients)</i>	32 (84 %)	44 (68 %)	30 (83 %)	12 (71 %)	17 (54 %)	0,9930 0,1802 0,0549	0,2355 0,8373 0,8494	0,4839 0,1928
<i>BANFF (Nombre de patients)</i>								
<i>1-3</i>	9 (28 %)	10 (23 %)	10 (33 %)	1 (8 %)	2 (12 %)	1 vs 4 : 0,0182	NS	3 vs 4 : 0,0467
	21 (66 %)	30 (68 %)	18 (60 %)	8 (67 %)	10 (59 %)	NS	NS	NS

4-6	2 (6 %)	4 (9 %)	3 (9 %)	3 (25 %)	5 (29 %)	1 vs 5 : 0,0029	NS	NS
7-9								
<u>Biopsie pré-sevrage</u>								
<i>Types de lésions visualisées (Nombre de patients)</i>								
<i>Inflammation portale</i>	30 (79 %)	44 (68 %)	25 (69 %)	10 (59 %)	21 (68 %)	NS	NS	NS
<i>Inflammation péri-lobulaire</i>	10 (26 %)	10 (25 %)	11 (31 %)	4 (24 %)	9 (29 %)	NS	NS	NS
<i>Lésion biliaire</i>	9 (24 %)	17 (26 %)	10 (28 %)	3 (18 %)	5 (16 %)	NS	NS	NS
<i>Fibrose</i>	11 (29 %)	15 (23 %)	4 (11 %)	5 (29 %)	5 (16 %)	NS	NS	NS
<u>Biopsie post-sevrage</u>								
<i>Types de lésions visualisées (Nombre de patients)</i>								
<i>Inflammation portale</i>	31 (82 %)	43 (66 %)	25 (69 %)	15 (88 %)	15 (48 %)	NS	NS	NS
				4 (24 %)	8 (26 %)	NS	NS	NS

<i>Inflammation péri-lobulaire</i>	10 (26 %)	8 (12 %)	6 (17 %)	3 (18 %)	6 (19 %)	NS	NS	NS
<i>Lésion biliaire</i>	5 (13 %)	12 (18 %)	5 (14 %)	6 (35 %)	25 (80 %)	NS	2 vs 5 : 0,0298	3 vs 4 : 0,0098
<i>Fibrose</i>	21 (55 %)	22 (34 %)	28 (78 %)	0	20 (64 %)	1 vs 5 : 0,0001	2 vs 5 : 0,0002	3 vs 5 : 0,0002
<u>Détails des résultats</u>								
<i>Normale</i>	6 (16 %)	4 (6 %)	6 (17 %)	5 (29 %)	0	1 vs 4 : 0,0001	1 vs 4 : 0,0001	3 vs 4 : 0,0002
<i>Rejet chronique</i>	1 (3 %)	2 (3 %)	2 (6 %)	2 (12 %)	1 (3 %)	1 vs 5 : 0,0001	2 vs 5 : 0,0002	NS
<i>Récidive virale</i>	15 (39 %)	13 (20 %)	4 (11 %)	11 (65 %)	0	NS	NS	NS
<i>Insuffisance d'immunosuppression</i>	4 (11 %)	5 (8 %)	2 (6 %)	1 (6 %)	5 (16 %)	NS	NS	NS
<i>NASH</i>	5 (13 %)	7 (11 %)	7 (19 %)	2 (12 %)	5 (16 %)	NS	NS	NS
<i>Stéatose</i>	10 (26 %)	17 (26 %)	9 (25 %)	2 (12 %)	1 (3 %)	NS	NS	NS
<i>Congestion hémorragique</i>	1 (3 %)	3 (5 %)	0	8 (47 %)	5 (16 %)	1 vs 5 : 0,019	NS	NS
<i>Hépatite chronique</i>	16 (42 %)	18 (28 %)	10 (28 %)	1 (6 %)	0	NS	NS	NS
<i>Cholestase</i>	2 (5 %)	4 (6 %)	1 (3 %)	0	0	NS	NS	NS
<i>Cirrhose micronodulaire</i>	3 (8 %)	2 (3 %)	0	0	0	NS	NS	NS
<i>Cirrhose macronodulaire</i>	2 (5 %)	0	0	0	0	NS	NS	NS

X . BIBLIOGRAPHIE

- [1] Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57:675–88. doi:10.1016/j.jhep.2012.04.015.
- [2] Duvoux C, Samuel D. La transplantation hépatique Hepatic transplantation. *Gastroentérologie Clin Biol* 2009;33:868–81. doi:10.1016/j.gcb.2009.05.003.
- [3] Geissler EK, Schlitt HJ. Immunosuppression for liver transplantation 2008. doi:10.1136/gut.2008.163527.
- [4] Mastoridis S, Martinez-Llordella M, Sanchez-Fueyo A. Immunotolerance in Liver Transplantation. *Semin Liver Dis* 2017;37:095-108. doi:10.1055/s-0037-1602762.
- [5] Chen K-Y, Shen X, Diehl AM. Prometheus revisited. *J Clin Invest* 2018;128:2192–3. doi:10.1172/JCI120933.
- [6] Busuttil RW, De Carlis LG, Mihaylov P V., Gridelli B, Fassati LR, Starzl TE. The first report of orthotopic liver transplantation in the Western world. *Am J Transplant* 2012;12:1385–7. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04026.x.
- [7] Starzl TE. CHARLES G DRAKE HISTORY OF SURGERY LECTURE The Saga of Liver Replacement, with Particular Reference to the Reciprocal Influence of Liver and Kidney Transplantation (1955-1967). 2002.
- [8] Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR, et al. HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. n.d.
- [9] Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic Homotransplantation of the Human Liver. n.d.
- [10] Nishida S, Nakamura N, Vaidya A, Levi DM, Kato T, Nery JR, et al. Piggyback technique in adult orthotopic liver transplantation: an analysis of 1067 liver transplants at a single center n.d. doi:10.1080/13651820500542135.
- [11] Calne RY, Williams R, med B. Papers and Originals Liver Transplantation in Man-I, Observations on Technique and Organization in Five Cases. n.d.
- [12] Lerut J, Gertsch P, H Blumgart L. “Piggy back” adult orthotopic liver transplantation. *Helv Chir Acta* 1990;56:527–30.
- [13] Southard, M.D JH, Belzer, M.D FO. ORGAN PRESERVATION. *Annu Rev Med* 1995;46:235–47. doi:10.1146/annurev.med.46.1.235.
- [14] Garcia J, Barros M, Gonçalves B, Garcia D, Costa P, Coelho G, et al. Evaluation of Hepatic Function After Orthotopic Liver Transplantation: A Comparative Study Using Belzer and Collins Solutions 2006. doi:10.1016/j.transproceed.2006.03.070.
- [15] Starzl TE, Demetris AJ. Liver transplantation: A 31-year perspective part I. *Curr Probl Surg* 1990;27:55–116. doi:10.1016/0011-3840(90)90021-V.
- [16] Wiener ES. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *J Pediatr Surg* 1985;20:100. doi:10.1016/S0022-3468(85)80431-0.
- [17] Otte JB, Ville De Goyet J DE, Sokal E, Alberti D, Moulin D, Hemptinne B DE, et al. Size Reduction of the Donor Liver Is a Safe Way to Alleviate the Shortage of Size-Matched Organs in Pediatric Liver Transplantation A videofilm describing the technique of RSL transplantation can be obtained at the cost of BF 5000. Address the order with a bank check to. n.d.
- [18] Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation) - A new method in the further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Arch Chir* 1988;373:127–30.
- [19] Bismuth H, Morino M, Castaing D, Gillon MC, Declere AD, Saliba F, et al. Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. *Br J Surg* 1989;76:722–4. doi:10.1002/bjs.1800760723.
- [20] Hashimoto K, Fujiki M, Quintini C, Aucejo FN, Diago Uso T, Kelly DM, et al. Split liver

- transplantation in adults. *World J Gastroenterol* 2016;22:7500–6. doi:10.3748/wjg.v22.i33.7500.
- [21] Raia S, Nery J, Mies S. LIVER TRANSPLANTATION FROM LIVE DONORS. *Lancet* 1989;334:497. doi:10.1016/S0140-6736(89)92101-6.
- [22] Strong RW, Lynch S V., Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful Liver Transplantation from a Living Donor to Her Son. *N Engl J Med* 1990;322:1505–7. doi:10.1056/NEJM199005243222106.
- [23] B Otte J, de Goyet J, Alberti D, Balladur P, de Hemptinne B. The concept and technique of split liver in clinical transplantation. *Surgery* 1990;107:605–12.
- [24] Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y, Fujita S, Sano K, Nishizawa T, et al. *Surgical Techniques and Innovations in Living Related Liver Transplantation*. n.d.
- [25] Chung-Mau L. Deceased Donation in Asia: Challenges and Opportunities. *Liver Transplant* 2012;18:S5–7. doi:10.1002/lt.
- [26] Otte J-B. Paediatric liver transplantation? a review based on 20 years of personal experience. *Transpl Int* 2004;17:562–73. doi:10.1007/s00147-004-0771-y.
- [27] Reding R, Bourdeaux C, Gras J, Evrard V, Buts J-P, Carlier M, et al. The paediatric liver transplantation program at the Université Catholique de Louvain (1). *Acta Gastroenterol Belg* 2004;67:176–8.
- [28] Otte JB. Pediatric liver transplantation: Personal perspectives on historical achievements and future challenges. *Liver Transplant* 2016;22:1284–94. doi:10.1002/lt.24470.
- [29] Van Thiel DH, Schade RR, Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW, Gavaler JS, et al. *Liver Transplantation in Adults*. 1982.
- [30] Trotter JF. Liver transplantation around the world. *Curr Opin Organ Transplant* 2017;22:123–7. doi:10.1097/MOT.0000000000000392.
- [31] Shukla A, Vadayar H, Rela M, Shah S. Liver Transplantation: East versus West. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3:243–53. doi:10.1016/j.jceh.2013.08.004.
- [32] Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, et al. *Evolution of Liver Transplantation*. n.d.
- [33] Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, et al. Long-Term Survival After Liver Transplantation in 4,000 Consecutive Patients at a Single Center. 2000.
- [34] Zarrinpar A, Busuttil RW. Liver transplantation: past, present and future. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:434–40. doi:10.1038/nrgastro.2013.88.
- [35] Dutkowski P, De Rougemont O, Müllhaupt B, Clavien P-A. Mini-Review and Perspective Current and Future Trends in Liver Transplantation in Europe. *YGASt* 2010;138:802–809.e4. doi:10.1053/j.gastro.2010.01.030.
- [36] Cholongitas E, Burroughs AK. The evolution in the prioritization for liver transplantation. vol. 25. 2012.
- [37] Gex L, Bernard C, Spahr L. Scores en h??patologie: Child-Pugh, MELD et Maddrey. *Rev Med Suisse* 2010;6:1803–8.
- [38] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864–71. doi:10.1053/he.2000.5852.
- [39] Quante M, Benckert C, Thelen A, Jonas S. Experience Since MELD Implementation: How Does the New System Deliver? *Int J Hepatol* 2012;2012. doi:10.1155/2012/264015.
- [40] Foundation Eurotransplant International E. Active waiting list (at year-end) in 2017, by country, by organ 2018:2018–9.
- [41] Jochmans I, Van Rosmalen M, Pirenne J, Samuel U. Adult Liver Allocation in Eurotransplant. *Transplantation* 2017;101:1542–50. doi:10.1097/TP.0000000000001631.
- [42] Farkas S, Hackl C, Jürgen Schlitt H. Overview of the Indications and Contraindications for Liver Transplantation n.d. doi:10.1101/cshperspect.a015602.
- [43] Lai Q, Iesari S, Lerut J. Orthotopic Liver Transplantation: Indications and

- Contraindications, 2017, p. 29–56. doi:10.1007/978-3-319-07209-8_40.
- [44] Koffron A, Stein JA. Liver Transplantation: Indications, Pretransplant Evaluation, Surgery, and Posttransplant Complications. *Med Clin North Am* 2008;92:861–88. doi:10.1016/j.mcna.2008.03.008.
- [45] Lerut J, Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE. Surgical complications in human orthotopic liver transplantation. n.d.
- [46] Schrem H, Klußmann A, Focken M, Emmanouilidis N, Oldhafer F, Klempnauer J, et al. Post-operative hemorrhage after liver transplantation: Risk factors and long-term outcome. *Ann Transplant* 2016;21:46–55. doi:10.12659/AOT.895605.
- [47] Chen X-B, Xu M-Q. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014;13:125–37. doi:10.1016/S1499-3872(14)60023-0.
- [48] Neves DB, Rusi MB, Diaz LGG, Salvalaggio P. Primary graft dysfunction of the liver: definitions, diagnostic criteria and risk factors. *Einstein (São Paulo)* 2016;14:567–72. doi:10.1590/s1679-45082016rw3585.
- [49] Della-Guardia B, Almeida MD, Meira-Filho SP, Torres MA, Venco F, Afonso RC, et al. Antibody-Mediated Rejection: Hyperacute Rejection Reality in Liver Transplantation? A Case Report 2008. doi:10.1016/j.transproceed.2008.02.061.
- [50] Xue Z, Chen M, Zhang X, Wang G, He X, Wu L, et al. Analysis of early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *ANZ J Surg* 2018;88:172–6. doi:10.1111/ans.13911.
- [51] Lerut JP, Gordon RD, Tzakis AG, Stieber AC, Iwatsuki S, Starzl TE. The hepatic artery in orthotopic liver transplantation. n.d.
- [52] Feltracco P, Barbieri S, Cillo U, Zanusi G, Senzolo M, Ori C. Perioperative thrombotic complications in liver transplantation 2015. doi:10.3748/wjg.v21.i26.8004.
- [53] Blasi A, Hernandez V, Fernandez J, Colmenero J, Beltran J, Carlos Garcia-Valdecasas J, et al. Venous Thrombotic Events After Liver Transplantation n.d. doi:10.1177/1076029616680477.
- [54] Willemse J, Lieshout R, van der Laan LJW, Verstegen MMA. From organoids to organs: Bioengineering liver grafts from hepatic stem cells and matrix. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:151–9. doi:10.1016/j.bpg.2017.03.003.
- [55] Nicolas CT, Hickey RD, Chen HS, Mao SA, Lopera Higuera M, Wang Y, et al. Liver Regenerative Medicine: From Hepatocyte Transplantation to Bioartificial Livers and Bioengineered Grafts n.d. doi:10.1002/stem.2500.
- [56] Lucidi V, Gustot T, Moreno C, Donckier V. Liver transplantation in the context of organ shortage. *Curr Opin Crit Care* 2015;21:163–70. doi:10.1097/MCC.000000000000186.
- [57] Nure E, Lirosi MC, Frongillo F, Bianco G, Silvestrini N, Fiorillo C, et al. Overextended Criteria Donors: Experience of an Italian Transplantation Center. *Transplant Proc* 2015;47:2102–5. doi:10.1016/j.transproceed.2014.11.077.
- [58] Kurek A, Pawlicki J, Lekstan A, Sekta S, Ziája J, Cierpka L, et al. Influence of Experience Acquired by a Liver Transplantation Center on Extension of Donor Acceptance Criteria. *Transplant Proc* 2018;50:1992–6. doi:10.1016/j.transproceed.2018.02.154.
- [59] Reddy S, Zilvetti M, Brockmann J, McLaren A, Friend P. Liver transplantation from non-heart-beating donors: Current status and future prospects. *Liver Transplant* 2004;10:1223–32. doi:10.1002/lt.20268.
- [60] Deshpande R, Heaton N. Can non-heart-beating donors replace cadaveric heart-beating liver donors? *J Hepatol* 2006;45:499–503. doi:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.07.018.
- [61] Michel SG, Madariaga MLL, Villani V, Shanmugarajah K. Current progress in xenotransplantation and organ bioengineering. *Int J Surg* 2015;13:239–44. doi:10.1016/j.ijsu.2014.12.011.
- [62] Ekser B, Markmann JF, Tector AJ. Current status of pig liver xenotransplantation. *Int J Surg* 2015;23:240–6. doi:10.1016/j.ijsu.2015.06.083.
- [63] Denner J. Xenotransplantation — A special case of One Health. *One Heal* 2017;3:17–22.

doi:10.1016/j.onehlt.2017.02.002.

- [64] Cooper DKC, Ekser B, Tector AJ. Immunobiological barriers to xenotransplantation. *Int J Surg* 2015;23:211–6. doi:10.1016/j.ijisu.2015.06.068.
- [65] Salvatori M, Peloso A, Katari R, Soker S, Lerut JP, Stratta RJ, et al. Semi-xenotransplantation: The regenerative medicine-based approach to immunosuppression-free transplantation and to meet the organ demand. *Xenotransplantation* 2015;22:1–6. doi:10.1111/xen.12122.
- [66] Leclercq I-A, Sempoux C. Histophysiologie du foie. *Hépatologie* 2018:YP-. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1976(18)54296-0.
- [67] Gao B. Basic liver immunology. *Cell Mol Immunol* 2016;13:265–6. doi:10.1038/cmi.2016.9.
- [68] Peng H, Wisse E, Tian Z. Liver natural killer cells: subsets and roles in liver immunity 2015;13. doi:10.1038/cmi.2015.96;published.
- [69] Thomson AW, Knolle PA. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat Rev Immunol* 2010;10:753.
- [70] Crispe IN. Immune tolerance in liver disease. *Hepatology* 2014;60:2109–17. doi:10.1002/hep.27254.
- [71] Böttcher JP, Knolle PA, Stabenow D. Mechanisms Balancing Tolerance and Immunity in the Liver. *Dig Dis* 2011;29:384–90. doi:10.1159/000329801.
- [72] Herkel J. Regulatory T Cells in Hepatic Immune Tolerance and Autoimmune Liver Diseases. *Dig Dis* 2015;33(suppl 2:70–4. doi:10.1159/000440750.
- [73] Crispe IN, Giannandrea M, Klein I, John B, Sampson B, Wuensch S. Cellular and molecular mechanisms of liver tolerance. *Immunol Rev* 2006;213:101–18. doi:10.1111/j.1600-065X.2006.00435.x.
- [74] Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology* 2006;43:S54–62. doi:10.1002/hep.21060.
- [75] Horst AK, Neumann K, Diehl L, Tiegs G. Modulation of liver tolerance by conventional and nonconventional antigen-presenting cells and regulatory immune cells. *Cell Mol Immunol* 2016;13:277–92. doi:10.1038/cmi.2015.112.
- [76] Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transplant* 2011;17:S1–9. doi:10.1002/lt.22410.
- [77] Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715–29. doi:10.1056/NEJMra033540.
- [78] France. Direction générale des relations culturelles scientifiques et techniques., Durrbach A, Kriaa F, Charpentier B. *Médecine sciences : M/S*. vol. 22. Flammarion; 2006.
- [79] Jiang W, Farber JL. Pathology of Liver Transplantation 21 n.d. doi:10.1007/978-3-319-07209-8_21.
- [80] Adams DH, Sanchez-Fueyo A, Samuel D. From immunosuppression to tolerance. *J Hepatol* 2015;62:S170–85. doi:10.1016/j.jhep.2015.02.042.
- [81] Shaked A, Mark Ghobrial R, Merion RM, Shearon TH, Emond JC, Fair JH, et al. Incidence and Severity of Acute Cellular Rejection in Recipients Undergoing Adult Living Donor or Deceased Donor Liver Transplantation 1,2,3. *Am J Transpl* 2009;9:301–8. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02487.x.
- [82] Charlton MR. How important is acute cellular rejection? *Liver Transplant* 2013;19:S9–13. doi:10.1002/lt.23743.
- [83] Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute hepatic allograft rejection: Incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology* 1998;28:638–45. doi:10.1002/hep.510280306.
- [84] Sánchez-Fueyo A, Strom TB. Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs. *Gastroenterology* 2011;140:51–64. doi:10.1053/j.gastro.2010.10.059.

- [85] Sanei MH, Schiano TD, Sempoux C, Fan C, Fiel MI. Acute cellular rejection resulting in sinusoidal obstruction syndrome and ascites postliver transplantation. *Transplantation* 2011;92:1152–8. doi:10.1097/TP.0b013e318234119d.
- [86] Banff schema for grading liver allograft rejection: An international consensus document. *Hepatology* 1997;25:658–63. doi:10.1002/hep.510250328.
- [87] Rodríguez-Perálvarez M, Rico-Juri JM, Tsochatzis E, Burra P, De la Mata M, Lerut J. Biopsy-proven acute cellular rejection as an efficacy endpoint of randomized trials in liver transplantation: a systematic review and critical appraisal. *Transpl Int* 2016;29:961–73. doi:10.1111/tri.12737.
- [88] Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Tsochatzis E, Rolando N, Luong TV, Dhillon AP, et al. Predicting severity and clinical course of acute rejection after liver transplantation using blood eosinophil count. *Transpl Int* 2012;25:555–63. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01457.x.
- [89] Update of the International Banff Schema for liver allograft rejection: Working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. *Hepatology* 2000;31:792–9. doi:10.1002/hep.510310337.
- [90] Venturi C, Sempoux C, Bueno J, Ferreres Pinas JC, Bourdeaux C, Abarca-Quinones J, et al. Novel Histologic Scoring System for Long-Term Allograft Fibrosis After Liver Transplantation in Children. *Am J Transplant* 2012;12:2986–96. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04210.x.
- [91] Demetris AJ, Demetris AJ. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology* 2006;44:489–501. doi:10.1002/hep.21280.
- [92] Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GPJ. Liver Transplantation with Use of Cyclosporin a and Prednisone. *N Engl J Med* 1981;305:266–9. doi:10.1056/NEJM198107303050507.
- [93] Busuttill RW, Lake JR. Role of tacrolimus in the evolution of liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:S44–51. doi:10.1097/01.tp.0000126927.49589.3f.
- [94] Fung J. Tacrolimus And Transplantation. *Transplantation* 2004;77:S41–3. doi:10.1097/01.tp.0000126926.61434.a5.
- [95] Dejean C, Richard D. Mécanismes d’action des glucocorticoïdes. *La Rev Médecine Interne* 2013;34:264–8. doi:10.1016/j.revmed.2013.02.021.
- [96] Le Jeune C. Pharmacologie des glucocorticoïdes. *Presse Med* 2012;41:370–7. doi:10.1016/j.lpm.2012.01.007.
- [97] Lerut J, Bonaccorsi-Riani E, Finet P, Gianello P. Minimization of steroids in liver transplantation. *Transpl Int* 2009;22:2–19. doi:10.1111/j.1432-2277.2008.00758.x.
- [98] Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transplant* 2013;19:3–26. doi:10.1002/lt.23566.
- [99] Klintmalm GB, Davis GL, Teperman L, Netto GJ, Washburn K, Rudich SM, et al. A randomized, multicenter study comparing steroid-free immunosuppression and standard immunosuppression for liver transplant recipients with chronic hepatitis C. *Liver Transplant* 2011;17:1394–403. doi:10.1002/lt.22417.
- [100] Petite SE, Bollinger JE, Egtesad B. Antithymocyte Globulin Induction Therapy in Liver Transplant: Old Drug, New Uses. *Ann Pharmacother* 2016;50:592–8. doi:10.1177/1060028016647974.
- [101] Yoo MC, Vanatta JM, Modanlou KA, Campos L, Nezakatgoo N, Nair S, et al. Steroid-free Liver Transplantation Using Rabbit Antithymocyte Globulin Induction in 500 Consecutive Patients. *Transplantation* 2015;99:1231–5. doi:10.1097/TP.0000000000000477.
- [102] Mertens HG, Hertel G, Reuther P, Ricker K. EFFECT OF IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS (AZATHIOPRINE). *Ann N Y Acad Sci* 1981;377:691–9. doi:10.1111/j.1749-

6632.1981.tb33767.x.

- [103] Starzl TE, Todo S, Tzakis AG, Gordon RD, Makowka L, Stieber A, et al. Liver transplantation: an unfinished product. *Transplant Proc* 1989;21:2197–200.
- [104] Fischer L, Sterneck M, Gahlemann CG, Malago M, Rogiers X, Broelsch CE. A Prospective Study Comparing Safety and Efficacy of Mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine in Primary Liver Transplant Recipients. 2000.
- [105] Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:588–96. doi:10.1002/ajmg.a.35223.
- [106] Manousou P, Cholongitas E, Samonakis D, Tsochatzis E, Corbani A, Dhillon AP, et al. Reduced fibrosis in recurrent HCV with tacrolimus, azathioprine and steroids versus tacrolimus: randomised trial long term outcomes n.d. doi:10.1136/gutjnl-2013-305606.
- [107] Fahr A. Cyclosporin Clinical Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:472–95. doi:10.2165/00003088-199324060-00004.
- [108] Tanaka H, Kuroda A, Marusawa H, Hatanaka H, Kino T, Goto T, et al. Structure of FK506: A Novel Immunosuppressant Isolated from *Streptomyces*. *J Am Chem Soc* 1987;109:5031–3. doi:10.1021/ja00250a050.
- [109] Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, et al. Clinical Pharmacokinetics of Tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:404–30. doi:10.2165/00003088-199529060-00003.
- [110] Schutte-Nutgen K, Tholking G, Suwelack B, Reuter S. Tacrolimus - Pharmacokinetic Considerations for Clinicians. *Curr Drug Metab* 2018;19:342–50. doi:10.2174/1389200219666180101104159.
- [111] Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics of Once-Daily Tacrolimus in Solid-Organ Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet* 2015;54:993–1025. doi:10.1007/s40262-015-0282-2.
- [112] Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:481 LP-508. doi:10.2215/CJN.04800908.
- [113] Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ. vol. 10. 2003.
- [114] Marchetti P. New-onset diabetes after transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2004;23:S194–201. doi:10.1016/J.HEALUN.2004.03.007.
- [115] Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical Pharmacokinetics of Everolimus. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:83–95. doi:10.2165/00003088-200443020-00002.
- [116] van Gelder T, Fischer L, Shihab F, Shipkova M. Optimizing everolimus exposure when combined with calcineurin inhibitors in solid organ transplantation. *Transplant Rev* 2017;31:151–7. doi:https://doi.org/10.1016/j.trre.2017.02.007.
- [117] Kawahara T, Asthana S, Kneteman NM. m-TOR inhibitors: What role in liver transplantation? *J Hepatol* 2011;55:1441–51. doi:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.06.015.
- [118] De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigen J, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: A prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transplant* 2009;15:1262–9. doi:10.1002/lt.21827.
- [119] Medicines Agency E. PRAC recommends further restrictions for multiple sclerosis medicine Zinbryta due to risk of serious liver damage. 2017.
- [120] L'EMA recommande la suspension immédiate et le rappel de Zinbryta, un médicament pour la sclérose en plaques 2018;44:7–9.
- [121] Turner AP, Knechtle SJ. Induction immunosuppression in liver transplantation: a review. *Transpl Int* 2013;26:673–83. doi:10.1111/tri.12100.

- [122] Henry ML, Rajab A. The use of basiliximab in solid organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:1657–63. doi:10.1517/14656566.3.11.1657.
- [123] Dhesi S, Boland B, Colquhoun S. Alemtuzumab and liver transplantation: a review. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14:245–9. doi:10.1097/MOT.0b013e32832b45d0.
- [124] Rostaing L, Saliba F, Calmus Y, Dharancy S, Boillot O. Review article: Use of induction therapy in liver transplantation. *Transplant Rev* 2012;26:246–60. doi:10.1016/J.TRRE.2012.06.002.
- [125] Alfaro FJ, Checa A, Ramírez E, Cevey M, Meneu JC, Abradelo M, et al. In Vitro Evaluation of New Possible Cell Engraftment Enhancers for Cell Transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:671–2. doi:10.1016/J.TRANSProceed.2010.02.010.
- [126] Daniel KE, Eickhoff J, Lucey MR. Why do patients die after a liver transplantation? *Clin Transplant* 2017;31:e12906. doi:10.1111/ctr.12906.
- [127] Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of Causes and Risk Factors for Mortality Post Liver Transplant: Results of the NIDDK Long Term Follow-up Study n.d. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x.
- [128] Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transplant* 2001;7:811–5. doi:10.1053/jlts.2001.27084.
- [129] Bonaccorsi-Riani E. Defining and interpreting tolerance and rejection biomarkers in liver transplantation. Thesis (Register Number 1432234) 2019.
- [130] Thoenfer LB, Rostved AA, Pommergaard H-C, Rasmussen A. Risk factors for metabolic syndrome after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev* 2018;32:69–77. doi:10.1016/J.TRRE.2017.03.004.
- [131] Segev DL, Sozio SM, Shin EJ, Nazarian SM, Nathan H, Thuluvath PJ, et al. Steroid avoidance in liver transplantation: Meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Liver Transplant* 2008;14:512–25. doi:10.1002/lt.21396.
- [132] Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: Relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transplant* 2008;14:1648–54. doi:10.1002/lt.21588.
- [133] Holdaas H, Potena L, Saliba F. mTOR inhibitors and dyslipidemia in transplant recipients: A cause for concern? *Transplant Rev* 2015;29:93–102. doi:10.1016/J.TRRE.2014.08.003.
- [134] Maluccio M, Sharma V, Lagman M, Vyas S, Yang H, Li B, et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor- β 1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation* 2003;76:597–602. doi:10.1097/01.TP.0000081399.75231.3B.
- [135] Lerut J, Sanchez-Fueyo A. An Appraisal of Tolerance in Liver Transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:1774–80. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01396.x.
- [136] Levitsky J. Operational tolerance: Past lessons and future prospects. *Liver Transplant* 2011;17:222–32. doi:10.1002/lt.22265.
- [137] Song ATW, Avelino-Silva VI, Pecora RAA, Pugliese V, D'Albuquerque LAC, Abdala E. Liver transplantation: fifty years of experience. *World J Gastroenterol* 2014;20:5363–74. doi:10.3748/wjg.v20.i18.5363.
- [138] Orlando G, Soker S, Wood K. Operational tolerance after liver transplantation q n.d. doi:10.1016/j.jhep.2009.03.006.
- [139] Londoño MC, Bonaccorsi-Riani E, Sánchez-Fueyo A. Can we predict allograft tolerance in experimental animal models of transplantation? *Liver Transplant* 2012;18:387–8. doi:10.1002/lt.23382.
- [140] Starzl TE, Demetris AJ, Trucco M, Murase N, Ricordi C, Ildstad S, et al. Cell migration and chimerism after whole-organ transplantation: the basis of graft acceptance. *Hepatology* 1993;17:1127–52.
- [141] Sanchez-Fueyo A. Strategies for Minimizing Immunosuppression - State of the Art. *Liver Transplant* 2016;22. doi:10.1002/lt.24620.

- [142] Mazariegos G V, Reyes J, Marino IR, Demetris AJ, Flynn B, Irish W, et al. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation* 1997;63:243–9.
- [143] Devlin J, Doherty D, Thomson L, Wong T, Donaldson P, Portmann B, et al. Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Hepatology* 1998;27:926–33. doi:10.1002/hep.510270406.
- [144] Tisone G, Orlando G, Cardillo A, Palmieri G, Manzia TM, Baiocchi L, et al. Complete weaning off immunosuppression in HCV liver transplant recipients is feasible and favourably impacts on the progression of disease recurrence. *J Hepatol* 2006;44:702–9. doi:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.11.047.
- [145] Eason JD, Cohen AJ, Nair S, Alcantera T, Loss GE. Tolerance: Is It Worth the Risk? *Transplantation* 2005;79:1157–9. doi:10.1097/01.TP.0000162084.46555.10.
- [146] Assy N, Adams PC, Myers P, Simon V, Ghent CN. A randomised controlled trial of total immunosuppression withdrawal in stable liver transplant recipients. *Gut* 2007;56:304–6. doi:10.1136/gut.2006.107862.
- [147] Tryphonopoulos P, Tzakis AG, Wepler D, Garcia-Morales R, Kato T, Madariaga JR, et al. The Role of Donor Bone Marrow Infusions in Withdrawal of Immunosuppression in Adult Liver Allograft Transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:608–13. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00743.x.
- [148] Benítez C, Londoño M-C, Miquel R, Manzia T-M, Abraldes JG, Lozano J-J, et al. Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients. *Hepatology* 2013;58:1824–35. doi:10.1002/hep.26426.
- [149] Londoño M-C, Danger R, Giral M, Soullou J-P, Sánchez-Fueyo A, Brouard S. A Need for Biomarkers of Operational Tolerance in Liver and Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:1370–7. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04035.x.
- [150] Martínez-Llordella M, Lozano JJ, Puig-Pey I, Orlando G, Tisone G, Lerut J, et al. Using transcriptional profiling to develop a diagnostic test of operational tolerance in liver transplant recipients. *J Clin Invest* 2008;118:2845–57. doi:10.1172/JCI35342.
- [151] Bohne F, Londoño M-C, Benítez C, Miquel R, Martínez-Llordella M, Russo C, et al. HCV-Induced Immune Responses Influence the Development of Operational Tolerance After Liver Transplantation in Humans. *Sci Transl Med* 2014;6:242ra81–242ra81. doi:10.1126/scitranslmed.3008793.
- [152] Wu S-L, Pan C-E. Tolerance and chimerism and allogeneic bone marrow/stem cell transplantation in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2013;19:5981–7. doi:10.3748/wjg.v19.i36.5981.
- [153] Liu X-Q, Hu Z-Q, Pei Y-F, Tao R. Clinical operational tolerance in liver transplantation: state-of-the-art perspective and future prospects. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013;12:12–33. doi:https://doi.org/10.1016/S1499-3872(13)60002-8.
- [154] Ohe H, Waki K, Yoshitomi M, Morimoto T, Nafady-Hego H, Satoda N, et al. Factors affecting operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation: impact of early post-transplant events and HLA match*. *Transpl Int* 2012;25:97–106. doi:10.1111/j.1432-2277.2011.01389.x.
- [155] Bohne F, Martínez-Llordella M, Lozano J-J, Miquel R, Benítez C, Londoño M-C, et al. Intra-graft expression of genes involved in iron homeostasis predicts the development of operational tolerance in human liver transplantation. *J Clin Invest* 2012;122:368–82. doi:10.1172/JCI59411.
- [156] Benítez C, Londoño M-C, Miquel R, Manzia T-M, Abraldes JG, Lozano J-J, et al. Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients. *Hepatology* 2013;58:1824–35. doi:10.1002/hep.26426.
- [157] on Liver Allograft Pathology BWG, Demetris A. Importance of liver biopsy findings in immunosuppression management: Biopsy monitoring and working criteria for patients with operational tolerance. *Liver Transplant* 2012;18:1154–70. doi:10.1002/lt.23481.

- [158] Li Y, Zhao X, Cheng D, Haga H, Tsuruyama T, Wood K, et al. The presence of Foxp3 expressing T cells within grafts of tolerant human liver transplant recipients. *Transplantation* 2008;86:1837–43. doi:10.1097/TP.0b013e31818febc4.
- [159] Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Savva Y. Karnofsky performance status before and after liver transplantation predicts graft and patient survival. *J Hepatol* 2018;69:818–25. doi:10.1016/j.jhep.2018.05.025.
- [160] Département de médecine communautaire, de Premier recours et des urgences MALADIE RENALE CHRONIQUE (MRC). n.d.
-

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Faculté de médecine et médecine dentaire

Avenue Mounier, 50 bte B1.50.04, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | www.uclouvain.be/mede