

La cirrhose dysmétabolique : le prochain défi pour les équipes de transplantation hépatique ?

Dysmetabolic cirrhosis: the next challenge for liver transplant teams?

Domitille Erard-Poinsot¹
François Villeret²
Jérôme Dumortier²

¹ Hôpital de la Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon, Service d'hépatogastroentérologie, Lyon, France
² Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Service d'hépatogastroentérologie, Lyon, France



Correspondance : D. Erard-Poinsot
domitille.poinsot@gmail.com

▼ Résumé

La stéatose hépatique, manifestation hépatique du syndrome métabolique, est l'une des principales causes de maladie chronique du foie. Le traitement de la cirrhose dysmétabolique avec insuffisance hépatique et/ou carcinome hépatocellulaire repose sur la transplantation hépatique (TH). Avec une augmentation de 170 % en 10 ans, la cirrhose dysmétabolique est aujourd'hui la seconde indication d'inscription sur liste de TH aux États-Unis. À l'inscription, les patients avec cirrhose dysmétabolique sont plus âgés avec de nombreuses comorbidités cardiovasculaires et rénales qui nécessitent une évaluation multidisciplinaire pré-greffe. Après la TH, la survie à cinq ans est similaire aux autres indications de TH, malgré une augmentation de la mortalité cardiovasculaire immédiate. Les principales causes de décès sont infectieuses, néoplasiques et cardiovasculaires. L'obésité est un facteur indépendant d'augmentation de la morbi-mortalité après la TH. La récurrence de la maladie initiale sur le greffon est fréquente : 30 % à 90 % des patients présentent une stéatose du greffon à cinq ans et 30 % progressent vers la cirrhose. Aucun schéma spécifique d'immunosuppresseurs n'est établi, mais leur profil de toxicité doit être pris en compte. Chez ces patients, le seul traitement étiologique est celui de l'obésité, en l'absence de thérapeutique spécifique de la stéatohépatite non alcoolique. La place précise de la chirurgie bariatrique reste à définir mais, probablement, la gastrectomie verticale est à privilégier chez un patient stable dans les 6 à 12 mois après la TH.

• **Mots clés** : transplantation hépatique, cirrhose dysmétabolique, syndrome métabolique, obésité, survie, récurrence

▼ Abstract

Liver steatosis is the hepatic manifestation of the metabolic syndrome, and is one of the leading causes of chronic liver disease. The treatment of dysmetabolic cirrhosis with liver failure and/or hepatocellular carcinoma is liver transplantation (LT). With an increase of 170% in 10 years, it is now the second indication of listing for LT in the United States. At listing, patients with dysmetabolic cirrhosis are older, with numerous cardiovascular (CV) and renal comorbidities, and this requires multidisciplinary pre-transplant assessment. After LT, 5-year survival is similar to other indications, despite an increased immediate CV mortality. The leading causes of death are infectious, cancers and CV. Obesity is an independent factor of increasing morbidity and mortality after LT. The recurrence of the initial disease is frequent: 30% to 90% of the patients present recurrent liver steatosis at 5 years, and 30% progress towards cirrhosis. No specific immunosuppressive regimen is recommended, but the toxicity profiles must probably be taken into account. In these patients, the

Pour citer cet article : Erard-Poinsot D, Villeret F, Dumortier J. La cirrhose dysmétabolique : le prochain défi pour les équipes de transplantation hépatique ? Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 310-318. doi : 10.1684/hpg.2019.1760

only etiological treatment is that of obesity, in the absence of specific therapy for non-alcoholic steatohepatitis. The place of bariatric surgery has to be defined, probably sleeve gastrectomy, in a stable patient, 6 to 12 months after LT.

• **Key words:** liver transplantation, dysmetabolic cirrhosis, metabolic syndrome, obesity, survival, recurrence

Introduction

La stéatose hépatique est la manifestation hépatique du syndrome métabolique [1]. La stéatohépatite non alcoolique est définie histologiquement par l'association de stéatose, d'inflammation et de souffrance hépatocytaire, et peut évoluer vers la cirrhose. L'augmentation de la prévalence de la stéatohépatite non alcoolique est une conséquence directe de l'épidémie mondiale d'obésité, associée à l'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique [2]. La stéatohépatite non alcoolique est l'une des trois principales causes de maladie chronique du foie dans le monde et va probablement devenir la première cause de maladie hépatique dans les prochaines années avec le déclin de l'hépatite C. Elle est devenue la seconde indication de transplantation hépatique (TH) aux États-Unis, pour insuffisance hépatique et/ou carcinome hépatocellulaire (CHC) [1, 2]. La cirrhose dysmétabolique est-elle le prochain défi des équipes de TH françaises ?

Épidémiologie

Dans une étude de 2016, représentative de la population générale française, la prévalence de l'obésité était de 15,8 % ; parmi les patients obèses, 74,2 % des hommes et 48,1 % des femmes présentaient également au moins deux facteurs de risques cardiovasculaires (CV) [3]. La prévalence globale de la stéatose hépatique, évaluée par le Fatty Liver Index (incluant tour de taille, IMC, γ gt et taux de triglycérides), était globalement de 16,7 %, et de 79,7 % et 63,0 % chez les sujets obèses et diabétiques, respectivement. La stéatose constituait un facteur de risque indépendant de maladies CV et de cancers extra-hépatiques [4]. Aux États-Unis, la prévalence de l'obésité et de la stéatose hépatique est estimée à 39,8 % et 46,0 % respectivement [1]. Dans une étude du registre des États-Unis de 2004 à 2013, la cirrhose dysmétabolique représentait 15,8 % des indications de TH pour cirrhose décompensée avec un âge moyen à l'inscription de 58 ans. L'inscription sur liste pour cirrhose dysmétabolique a augmenté de 170 % en 10 ans, alors que l'augmentation était seulement de 14 % et 45 % pour les cirrhoses virales C et alcooliques, respectivement. En conséquence, elle est devenue la deuxième indication d'inscription sur liste de TH en 2013 aux États-Unis [2] et la deuxième cause de cirrhose (18,5 %) des patients inscrits sur liste pour carcinome hépatocellulaire (CHC), après l'hépatite C, avec la plus importante augmentation (d'un facteur 8) depuis 2002 [5]. Dans une étude incluant des patients suivis pour cirrhose dans les hôpitaux généraux en France en 2012, la cirrhose était en majorité d'origine alcoolique (60 %) avec un âge moyen de 60 ans ; 19 % des cirrhoses étaient d'origine virale C ou mixte (virale C et alcoolique)

avec un âge moyen de 57 ans ; et 15 % des cirrhoses étaient d'origine dysmétabolique (7 %) ou mixte (dysmétabolique et alcoolique, 8 %) avec un âge moyen le plus élevé de 66 ans [6]. En France en 2018, la cirrhose dysmétabolique avec ou sans CHC représentait 2,8 % (51/1 796) des inscriptions sur liste de TH et 3,3 % des inscriptions pour les cirrhoses mixtes (dysmétabolique et virale C ou alcoolique) (communication personnelle, Dr Corinne Antoine, Agence de la Biomédecine).

/// La cirrhose dysmétabolique est la deuxième indication de transplantation hépatique aux États-Unis ///

Évaluation du candidat à la transplantation hépatique

Évaluation et prise en charge du syndrome métabolique avant la greffe

L'évaluation du candidat à la TH pour cirrhose dysmétabolique est centrée plus spécifiquement sur le syndrome métabolique (hypertension artérielle (HTA), diabète, dyslipidémie, obésité) et ses conséquences (figure 1). Étant donné les modifications CV et nutritionnelles liées à l'insuffisance hépatique, un syndrome métabolique peut être absent au moment de la prise en charge au stade de cirrhose. Il est donc primordial de reconstituer un historique des antécédents, des traitements et des variations pondérales. L'obésité définie par un IMC > 30 kg/m² est une définition difficilement utilisable chez les patients cirrhotiques avec de l'ascite. L'obésité sarcopénique, définie par une fonte musculaire, traduit un état de dénutrition dans un contexte d'obésité. Elle est rapportée chez 30 % à 42 % des obèses cirrhotiques entraînant une augmentation de la mortalité pré-greffe. Il n'est donc pas recommandé de proposer un régime hypocalorique à ces patients [7]. Enfin, la cirrhose dysmétabolique est un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale chronique justifiant une évaluation néphrologique.

Évaluation cardiovasculaire avant la greffe

L'évaluation CV a pour objectif de prévenir les complications au moment de la chirurgie de transplantation (et écarter les malades avec risque trop élevé), et à plus long terme (figure 1) [1]. Dans une étude récente, la prévalence de la coronaropathie chez les patients en attente de TH était significativement plus élevée en cas

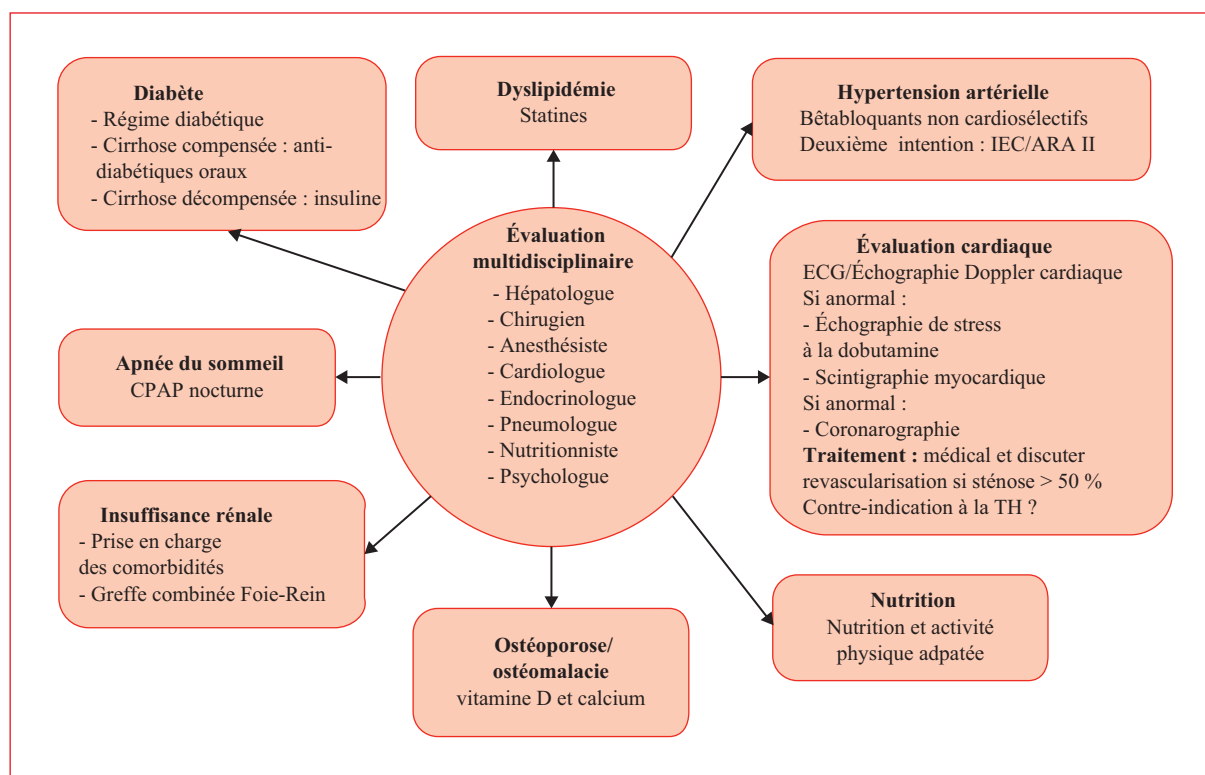


Figure 1 • Prise en charge d'un candidat à la transplantation hépatique pour cirrhose dysmétabolique. IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion. ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. CPAP : Continuous Positive Airway Pressure. TH : transplantation hépatique.

de cirrhose dysmétabolique, par rapport aux cirrhoses virales C ou alcooliques (15,1 % vs. 4,6 % vs. 6,6 %, $p = 0,02$) [8]. L'objectif est de dépister les coronaropathies silencieuses et les pathologies myocardiques afin d'entreprendre un traitement avant la greffe ou de contre-indiquer la TH quand les risques sont trop élevés. L'électrocardiogramme et l'échographie Doppler cardiaque sont les examens réalisés de manière systématique. En cas d'examen anormal des investigations complémentaires non invasives sont justifiées. Les tests d'efforts sont difficilement réalisables chez ces patients dénutris, anémiques et/ou avec de l'ascite. Dans une étude portant sur 105 patients cirrhotiques, la sensibilité de l'échographie de stress à la dobutamine pour dépister une coronaropathie était de 13 %, et la valeur prédictive négative (VPN) de 75 % (l'examen de référence étant la coronarographie) [9]. Malgré une faible sensibilité l'échographie de stress à la dobutamine reste l'examen de choix du fait de sa forte VPN. L'association américaine de Cardiologie recommande la réalisation d'un test non invasif uniquement en cas de présence de plus de trois facteurs de risques CV (facteurs de risques CV chez le patient candidat à la TH : âge > 60 ans, diabète, HTA, dyslipidémie, tabagisme, antécédent de pathologie CV et hypertrophie du ventricule gauche) [10]. La société internationale de TH ne suggère pas d'évaluation cardiaque spécifique pour les patients inscrits pour

cirrhose dysmétabolique [11]. En cas de test non invasif positif, une coronarographie est proposée à la recherche de sténose coronarienne et si celle-ci est > 50 %, une revascularisation doit être discutée. En cas de coronaropathie silencieuse, de multiples études randomisées n'ont pas mis en évidence de bénéfice de survie après TH à la mise en place d'un stent en pré-TH avec un risque potentiel lié à une TH différée du fait d'un double traitement antiagrégant [11].

Devenir sur liste d'attente de transplantation et chirurgie de transplantation

Aux États-Unis, les patients avec cirrhose dysmétabolique en attente de TH comparés aux patients avec cirrhoses d'autres causes étaient : plus âgés, en majorité des femmes, avec un IMC élevé, une fonction rénale altérée et une prévalence plus importante de diabète de type 2. En cas d'inscription avec un score de MELD ≤ 15 , le temps d'attente était plus long et les patients étaient plus à risque d'être retirés de la liste, en raison de leurs nombreuses comorbidités [2]. Il a également été rapporté une prévalence plus importante de thrombose de la veine porte avec une augmentation de la morbi-mortalité après la TH [1]. Dans une récente étude

américaine réalisée de 2005 à 2014, les patients avec un IMC > 40 kg/m² (comparés aux IMC < 30 kg/m²) avaient une incidence cumulée de mortalité plus élevée sur la liste d'attente (17 % vs. 13 % à 1 an et 26 % vs. 21 % à 3 ans) [12]. Les conséquences délétères péri-opératoires rapportés par Mattina *et al.* chez 306 patients obèses étaient une augmentation significative du temps opératoire, de la durée de séjour en réanimation et une augmentation des besoins transfusionnels. Les infections de paroi, les déhiscences de cicatrices, les infections en général et les complications biliaires étaient également plus fréquentes chez ces patients [7, 13, 14].

Résultats de la transplantation hépatique et complications spécifiques

Survie du patient après transplantation hépatique

Plusieurs études ont rapportées les résultats de survie et les facteurs de risques de décès après TH pour cirrhose dysmétabolique (*tableau 1*). Dans la méta-analyse de Wang *et al.*, ayant inclus 2 012 patients dont 717 TH pour cirrhose dysmétabolique, la survie des patients était

TABLEAU 1 • Survie après transplantation hépatique pour cirrhose dysmétabolique.

Étude	Période	Nombre de patients	Survie cirrhose métabolique	Survie cirrhose non métabolique	Facteurs de risques de décès
Vanwagner <i>et al.</i> [27]	1993-2010	CD : 115 MA : 127	1 an : 81,3 % 3 ans : 73,3 % 5 ans : 60,3 %	1 an : 88,1 % 3 ans : 85,3 % 5 ans : 68,8 %	– Âge à la TH ≥ 55 ans – Sexe masculin – Diabète – Insuffisance rénale avant TH
Agopian <i>et al.</i> [32]	1993-2011	CD : 144 Non CD : 1 150 (MA, HCV, HBV, CC, CBP, CSP)	1 an : 84 % 5 ans : 70 %	1 an : 79-87 % 5 ans : 54-70 %	– IMC > 35 kg/m ² – Dialyse avant TH
Bhati <i>et al.</i> [20]	1995-2013	CD : 103	5 ans : 86 % 10 ans : 71 % 15 ans : 51 %		– Obésité – Âge à la TH > 60 ans – Dyslipidémie après TH
Malik <i>et al.</i> [25]	1997-2008	CD : 98 Non CD : 686 (CBP, CSP, MA, HBC, CC)	1 an : 79,6 % 5 ans : 72,4 %	1 an : 81,6 %-87,2 % 5 ans : 65,3 %-80,6 %	– Âge à la TH ≥ 60 ans – Diabète – HTA – IMC ≥ 30 kg/m ²
Bhagat <i>et al.</i> [33]	1997-2007	CD : 71 MA : 83	1 an : 82 % 5 ans : 75 % 9 ans : 62 %	1 an : 92 % 5 ans : 86 % 9 ans : 76 %	– Âge à la TH ≥ 60 ans – IMC ≥ 30 kg/m ² – Diabète – HTA
Afzali <i>et al.</i> [34]	1997-2010	CD : 1 810 Non CD : 51 928 (MA, HCV, CC, HM, HAI, CBP, CSP)	1 an : 87,6 % 3 ans : 82,2 % 5 ans : 76,7 %	1 an : 84,5-93,6 % 3 ans : 75,2-86,3 % 5 ans : 66,7 %-84,2 %	Pas de facteur de risque identifié
Kennedy <i>et al.</i> [35]	1999-2009	CD : 129 Non CD : 775 (non définie)	1 an : 90 % 3 ans : 88 % 5 ans : 85 %	1 an : 92 % 3 ans : 86 % 5 ans : 80 %	– Âge à la TH > 60 ans – IMC > 30 kg/m ² – Diabète – HTA
Charlton <i>et al.</i> [36]	2001-2009	CD : 1959 Non CD : 33 822 (non définie)	1 an : 84 % 3 ans : 78 %	1 an : 87 % 3 ans : 78 %	Pas de facteur de risque identifié
Barrit <i>et al.</i> [16]	2004-2007	CD : 21 Non CD : 97 (MA, HBV, HCV, CBP, CSP, HAI)	30 jours : 80 % 1 an : 76,2 % 3 ans : 76,2 %	30 jours : 97 % 1 an : 90 % 3 ans : 84 %	Diabète

CD : cirrhose dysmétabolique ; MA : maladie alcoolique ; HBV : hépatite B ; HCV : hépatite C ; CC : cirrhose cryptogénique ; CBP : cholangite biliaire primitive ; CSP : cholangite sclérosante primitive ; HAI : hépatite auto-immune ; HM : hémochromatose.

similaire pour les cirrhoses dysmétaboliques comparées aux autres causes, malgré une augmentation de la mortalité précoce. La survie à cinq ans était d'environ 76 % [15]. Barritt *et al.* ont rapporté que la cirrhose dysmétabolique était un facteur indépendant de mortalité précoce, dans les 30 jours après TH [16]. Dans l'étude de Nair *et al.* incluant des malades transplantés de 1988 à 1996, un IMC > 40 kg/m² avait été rapporté comme un facteur indépendant de mortalité après TH, à la fois précocement et à moyen terme [17]. Une méta-analyse récente de 2015 ne mettait pas en évidence d'impact de l'IMC sur la survie, même après ajustement avec la présence d'ascite [18]. En revanche, Alvarez *et al.* ont rapporté qu'un IMC > 50 kg/m² était un facteur indépendant de mortalité après la TH avec une mortalité globale de 62 % [19]. Dans un questionnaire adressé aux chirurgiens de TH en France en 2017 (communication personnelle, Pr Laurence Chiche), 62 % considéraient qu'il existait un seuil d'IMC contre-indiquant la transplantation : pour la moitié un IMC > 40 kg/m² et pour la moitié un IMC > 50 kg/m². La société internationale de TH ne considère pas que l'IMC seul puisse être une contre-indication à la TH mais qu'il faut évaluer l'ensemble des comorbidités notamment la présence d'un diabète associé [11].

■ ■ La survie à cinq ans est similaire aux autres indications, malgré une augmentation de la mortalité précoce ■ ■

Les causes de décès après TH pour cirrhose dysmétabolique sont, comme pour les autres indications de TH, essentiellement CV, infectieuses et néoplasiques, mais avec une répartition différente liée à une augmentation de la mortalité de cause CV. Dans l'étude de Bhati *et al.*, les décès étaient à 25 % d'origine néoplasique (récidive d'un CHC, néoplasies gynécologiques ou mammaires essentiellement), 25 % d'origine infectieuse et 21,9 % d'origine CV [20]. Dans l'étude de Wang *et al.*, il existait une augmentation de la mortalité après TH pour cirrhose dysmétabolique, liée à des maladies CV (OR : 1,65 ; IC à 95 % : 1,01-2,7 ; p = 0,05) et infectieuses (OR 1,71 ; IC à 95 % : 1,17-2,5 ; p = 0,006). La mortalité CV après TH toutes causes confondues est estimée à 9 % [21]. Chez les patients TH pour cirrhose dysmétabolique, une mortalité de cause CV peut représenter jusqu'à 47 % de la mortalité précoce, et 25 % des décès à long terme [22, 23].

Syndrome métabolique et complications cardiovasculaires après transplantation hépatique

La prévalence du syndrome métabolique après TH pour cirrhose dysmétabolique est estimée à 65 % [24, 25], alors qu'elle est de l'ordre de 45 % dans les autres causes de cirrhose [21]. L'HTA augmente passant de 10-15 %

avant TH à 60-70 % après TH, et 50 à 70 % des patients présentent une dyslipidémie après la TH. La prise de poids après TH est importante avec un IMC moyen passant de 24,8 kg/m² à 28,1 kg/m². Après TH, 39,8 % des patients développent un diabète de type 2, vs. 27 % pour les autres causes de TH. La cirrhose dysmétabolique est un facteur de risque indépendant de développer un diabète *de novo* après TH [21, 26]. Dans une cohorte américaine rétrospective, les patients TH pour cirrhose dysmétabolique présentaient plus d'événements CV que ceux TH pour maladie alcoolique du foie (OR : 4,12 ; IC à 95 % : 1,91-8,90 ; p < 0,01) et 70 % étaient précoces dans les 30 jours après TH [27]. Les événements CV les plus fréquents étaient : l'œdème aigu du poumon, l'arythmie complète par fibrillation auriculaire, l'arrêt cardiaque spontané et les accidents vasculaires cérébraux (ischémiques ou hémorragiques). La prévalence de la maladie rénale chronique de stade IIIB (soit un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 30 et 45 mL/min) à deux ans de la TH était significativement plus élevée dans le groupe des patients TH pour cirrhose dysmétabolique, par rapport aux patients TH pour autres cirrhoses (32 % vs. 8 %, p = 0,009). À un mois de la TH, les patients transplantés pour cirrhose dysmétabolique avaient un DFG inférieur de 9 mL/min/1,73 m² sans différence entre les taux d'immunosuppresseurs [28]. Entre 2002 et 2011, aux États-Unis, 9,1 % des patients transplantés pour cirrhose dysmétabolique ont bénéficié d'une transplantation rénale concomitante à la TH, soit une augmentation de 200 % sur 10 ans.

Un schéma spécifique d'immunosuppression chez ces patients à haut risque de syndrome métabolique reste à définir, et doit tenir compte des profils de toxicité des différentes classes d'immunosuppresseurs [29]. La corticothérapie doit être courte et ne doit pas être poursuivie à long terme. Les inhibiteurs de calcineurines, qui sont la base du traitement immunosuppresseur après TH (cyclosporine ou tacrolimus), ont le profil de toxicité le plus délétère : dyslipidémies, diabète, augmentation de la pression artérielle, altération de la fonction rénale [26]. Les inhibiteurs de mTOR ont un profil moins délétère : dyslipidémies surtout et intolérance au glucose. Le mycophénolate mofétil possède le profil le plus favorable (ni dyslipidémie, ni HTA, ni diabète, ni altération de la fonction rénale) mais est peu utilisé en monothérapie.

Récidive de la maladie sur le greffon

En raison du terrain sous-jacent de syndrome métabolique passé (pouvant donc récidiver) ou persistant, le risque théorique de récidive de la maladie initiale sur le greffon est important et a été évalué dans plusieurs études dont les principales sont résumées dans le **tableau 2**. L'analyse des résultats doit tenir compte de deux paramètres très importants (et confondants) : la population incluse, certaines études incluant des malades transplantés pour cirrhose cryptogénétique, et le mode de diagnostic de la stéatose et de la fibrose car peu d'études reposent sur une

TABLEAU 2 • Récidive de la maladie initiale sur le greffon après transplantation hépatique pour cirrhose dysmétabolique (principales études avec évaluation histologique).

	Méthodes	Durée post-TH (années)	Récidive stéatose	Récidive cirrhose
Bhati <i>et al.</i> (2017) [20]	Biopsie hépatique Élastométrie (seuil à 236 dB/m)	3,9 6,25	30/34 (88,2 %) 49/56 (87,5 %)	14/34 (41 %)
Sourianarayanan <i>et al.</i> (2017) [37]	Biopsie hépatique Biopsie hépatique Biopsie hépatique	1 3 5	7/44 (16 %)* 4/18 (22 %)* 6/17 (35 %)*	3/44 (7 %) 4/18 (22 %) 5/17 (29 %)
Vallin <i>et al.</i> (2014) [38]	Biopsie hépatique Biopsie hépatique	1 5	11/11 (100 %) 7/7 (100 %)	4/11 (36 %) 5/7 (71 %)
Bhagat <i>et al.</i> (2009) [33]	Biopsie hépatique	0,5	21/64 (33 %)	0/64 (0 %)
Yalamanchili <i>et al.</i> (2010) [39]	Biopsie hépatique Biopsie hépatique Biopsie hépatique	1 5 10	3/18 (18 %) 8/18 (44 %)	0/18 (0 %) 1/18 (6 %) 3/18 (16 %)
Agopian <i>et al.</i> (2012) [32]	Biopsie hépatique	1	21/144 (16 %)	11/144 (8 %)
Dureja <i>et al.</i> (2011) [40]	Biopsie hépatique	0,9	9/88 (10 %)	25/88 (28 %)
Malik <i>et al.</i> (2009) [25]	Biopsie hépatique	1,2	36/79 (46 %)	19/79 (24 %)

*Stéatose comprise entre 34-66 %.

évaluation histologique, et certaines utilisent uniquement l'imagerie (échographie surtout) ou l'élastométrie avec CAP. Ainsi, le taux de récurrence de la stéatose prouvé sur une biopsie hépatique varie entre les études de 16 % à un an, à près de 90 % à cinq ans. La récurrence de la cirrhose sur le greffon est estimée à 30 % à 5 ans de la TH. Dans l'étude récente de Bhati *et al.*, 34 sur 103 patients ont bénéficié d'une biopsie hépatique protocolaire avec un délai médian de 47 mois après la TH. La récurrence de la stéatose de tout stade était de 88,2 %. La stéatose avait récidivé chez toutes les femmes, et chez 75 % des hommes. La récurrence d'une cirrhose dysmétabolique était de 42,2 % à 47 mois de la TH [20].

La récurrence de la maladie initiale a-t-elle un impact sur la survie du greffon ? La survie du greffon, dans l'étude de Agopian *et al.*, incluant 1 294 malades suivis 2,3 ans, était de 81 %, 71 % et 63 % à un an, trois ans et cinq ans ; une seule re-TH était secondaire à une récurrence de la maladie initiale. Dans l'étude de Bhati *et al.*, après quatre ans de suivi, aucune retransplantation n'avait été effectuée dans le groupe cirrhose dysmétabolique. Dans une récente étude de registre de TH américains entre 2002 et 2016, 128 patients TH pour cirrhose dysmétabolique ont bénéficié d'une seconde transplantation (pour toute cause) avec un délai médian de 27 jours. La survie du greffon et du patient après retransplantation était significativement plus faible à cinq ans dans le groupe des cirrhoses dysmétaboliques par rapport aux autres étiologies [30].

/// La stéatose récidive chez 30 à 90 % des cas à 5 ans de la transplantation hépatique, avec 30 % de cirrhose ///

Conclusion

Il existe indéniablement une augmentation du nombre de patients candidats à une TH pour cirrhose dysmétabolique en France, mais l'ampleur de cette problématique reste (et restera ?) très inférieure par rapport aux États-Unis et aux pays anglo-saxons. Les enjeux de la TH pour cirrhose dysmétabolique sont résumés dans la *figure 2*. Chez ces patients, le seul traitement étiologique est celui de l'obésité, en l'absence de thérapeutique spécifique pour la stéatohépatite non alcoolique (et aussi les autres complications de l'obésité, en particulier CV). Ainsi, la chirurgie bariatrique est la seule option efficace, mais sa place dans ce contexte de TH reste à définir (séquençage, type de chirurgie) (*tableau 3*) [31]. Avant la TH, la principale limite est la présence d'une hypertension portale qui contre-indique la chirurgie chez les patients avec cirrhose grave. Elle pourrait être proposée aux patients très sélectionnés avec un IMC élevé (> 40 ou 50 kg/m²), mais sans hypertension portale sévère et sans insuffisance hépatique sévère (typiquement les malades avec CHC avec un délai d'attente attendu long) pour leur permettre d'accéder à la TH. La chirurgie combinée à la TH ne paraît pas une option idéale, combinant les complications chirurgicales des deux chirurgies. La chirurgie bariatrique pourrait idéalement être réalisée dans les 6 à 12 mois après la TH chez un patient stable. La gastrectomie verticale (plutôt que l'anneau gastrique ou le by-pass) semble être la chirurgie de choix par sa relative simplicité, un faible taux de complication, la persistance d'un accès aux voies biliaires et une bonne absorption, stable des immunosuppresseurs. Le suivi à un an permet une perte de poids variant entre 33 % et 67 % associée à une amélioration du syndrome métabolique. Le taux de

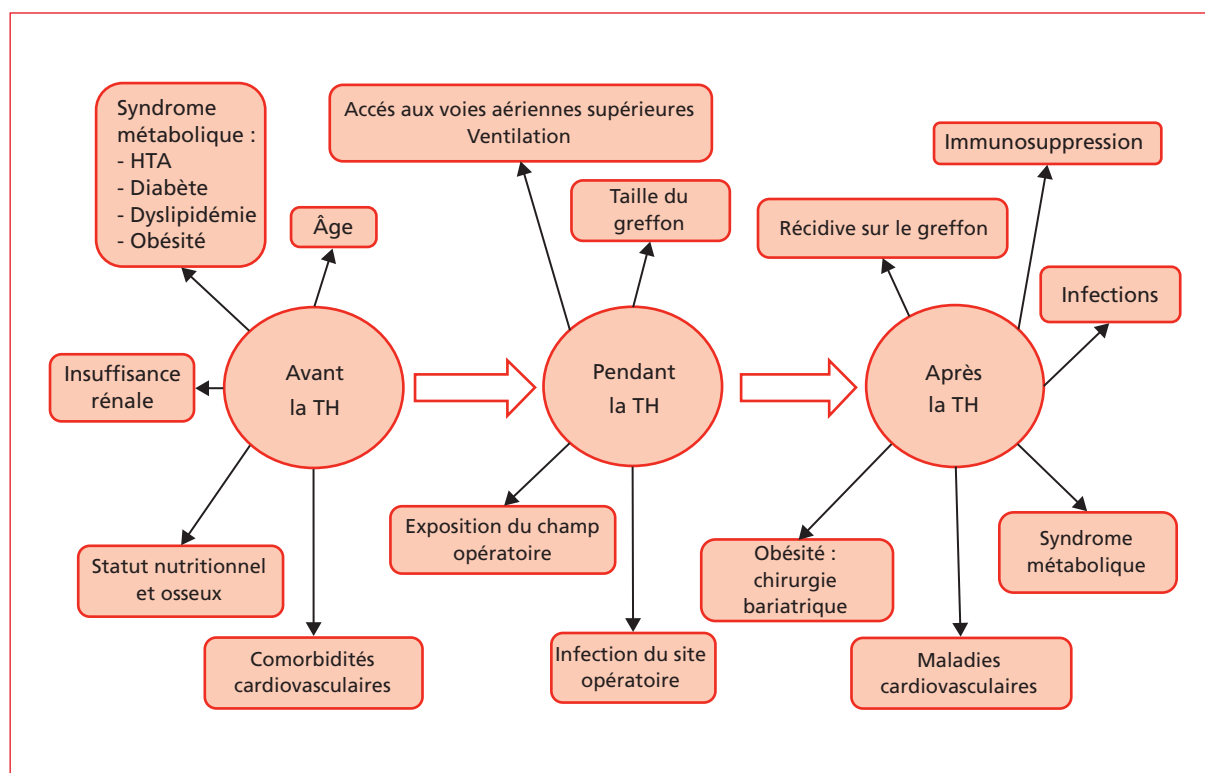


Figure 2 • Transplantation hépatique pour cirrhose dysmétabolique : un nouveau défi. HTA : hypertension artérielle. TH : transplantation hépatique.

TABLEAU 3 • Chirurgie bariatrique et transplantation hépatique (principales études).

Études	n	Type de chirurgie	Suivi (mois)	Complications	Perte de poids	Évolution du Sd métabolique*
Avant la TH :						
Takata (2008) [41]	8	GV	12	25 %	61,5 %	DT2 ; HTA : 100 %
Lin (2013) [42]	20	GV	6-48	25 %	50 % (1 an)	DT2 : 80 %
Shimizu (2013) [43]	23	BP/GV/AG	12-37	35 %	67 % (1 an)	HTA : 69 % DT2 : 87 % DLP : 67 %
Pendant la TH :						
Heimbach (2013) [44]	7	GV	8-33	28 %	IMC 49 => 29 (1,5 ans)	DT2 : 100 %
Zamora-Valdes (2018) [45]	29	GV	62	41 %	34 % (1 an)	HTA ; DT2
Après la TH :						
Lin (2013) [46]	9	GV	3-36	33 %	55 % (6 mois)	ND
Al-Nowaylati (2013) [47]	7	BP	55	43 %	IMC 44 => 26 (5 ans)	DT2 : 50 % DLP : 100 %
Tsamalaidze (2018) [48]	12	GV	25	33 %	50 % (1 an)	DT2 : 44 % HTA : 27 % DLP : 43 %

GV : gastrectomie verticale ; BP : by-pass ; AG : anneau gastrique ; HTA : hypertension artérielle ; DT2 : diabète de type 2 ; DLP : dyslipidémie ; ND non disponible. *Amélioration ou résolution complète du syndrome métabolique.

**TAKE HOME MESSAGES**

- La cirrhose dysmétabolique est la deuxième indication d'inscription sur liste d'attente de transplantation hépatique aux États-Unis, mais reste une indication rare en France (18,5 % vs. 2,8 %).
- L'évaluation multidisciplinaire avant transplantation hépatique doit dépister les comorbidités cardiovasculaires et s'assurer de l'absence de contre-indication à la greffe.
- La survie après transplantation hépatique pour cirrhose dysmétabolique est similaire aux autres indications.
- La stéatose récidive chez 30 à 90 % des patients à 5 ans de la transplantation hépatique, avec 30 % de cirrhose.
- Le seul traitement étiologique de la maladie initiale est la prise en charge de l'obésité. La place de la chirurgie bariatrique dans cette population doit être mieux évaluée.

complications est de l'ordre de 35 %, essentiellement des fistules, des saignements et des infections mais aucune défaillance hépatique n'a été rapportée après la TH. L'enquête réalisée auprès des chirurgiens des centres de TH en France en 2017, confirme que l'ensemble des chirurgiens considère que les patients TH peuvent bénéficier d'une chirurgie bariatrique : 65 % avant la TH, 42 % per-TH et 71 % après la TH, et le type de chirurgie pourrait être à 92 % la gastrectomie verticale, 42 % le by-pass et 35 % l'anneau gastrique.

Puisque la TH pour cirrhose dysmétabolique est une problématique récente, émergente depuis le début des années 2000, peu de données robustes sont disponibles sur les résultats à long terme, et celles-ci sont issues exclusivement de cohortes américaines. Il est donc nécessaire de pouvoir générer des données en Europe, et en particulier en France. Une large étude rétrospective française est en cours dans tous les centres de TH.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Pais R, Barritt AS, Calmus Y, *et al.* NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J Hepatol* 2016 ; 65 : 1245-1257.
- 2 • Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015 ; 148 : 547-555.

- 3 • Matta J, Zins M, Feral-Pierssens AL, *et al.* Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances. *Bull Epidemiol Hebd* 2016 ; (35-36) : 640-6.
- 4 • Nabi O, Lacombe K, Boursier J, *et al.* (Paris, Anger, Lille, Bordeaux, Villejuif, Strasbourg). Résumé n°CO-013 Epidémiologie de la stéatose non alcoolique et de la fibrose dans la population générale française : une étude chez 118 664 sujets (NASH-CO). 2018.
- 5 • Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, *et al.* Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun 14. pii : S1542-3565(18)30611-6. doi : 10.1016/j.cgh.2018.05.057.[Epub ahead of print].
- 6 • Condat B, Remy AJ, Jouannaud V, *et al.* ; Groupe d'étude de l'ANGH. Le recours aux soins pour cirrhose dans les services d'hépatogastro-entérologie des centres hospitaliers généraux français, 2012. *Bull Epidemiol Hebd* 2015 ; (24-25) : 450-6.
- 7 • Spengler EK, O'Leary JG, Te HS, *et al.* Liver Transplantation in the Obese Cirrhotic Patient. *Transplantation* 2017 ; 101 : 2288-2296.
- 8 • Patel SS, Nabi E, Guzman L, *et al.* Coronary artery disease in decompensated patients undergoing liver transplantation evaluation. *Liver Transpl* 2018 ; 24 : 333-42.
- 9 • Harinstein ME, Flaherty JD, Ansari AH, *et al.* Predictive value of dobutamine stress echocardiography for coronary artery disease detection in liver transplant candidates. *Am J Transplant* 2008 ; 8 : 1523-8.
- 10 • Lentine KL, Costa SP, Weir MR, *et al.* Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: A scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2012 ; 60 : 434-80.
- 11 • Tsochatzis E, Coilly A, Nadalin S, *et al.* International Liver Transplantation Consensus Statement on end-stage liver disease due to nonalcoholic steatohepatitis and liver transplantation. *Transplantation* 2019 ; 103 (1) : 45-56.
- 12 • Schlansky B, Naugler WE, Orloff SL, Eneqvist CK. Higher mortality and survival benefit in obese patients awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2016 ; 100 : 2648-55.
- 13 • Patel YA, Berg CL, Moylan CA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease : Key Considerations Before and After Liver Transplantation. *Dig Dis Sci* 2016 ; 61 : 1406-16.
- 14 • LaMattina JC, Foley DP, Fernandez LA, *et al.* Complications associated with liver transplantation in the obese recipient. *Clin Transplant* 2012 ; 26 : 910-8.
- 15 • Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 394-402.
- 16 • Barritt AS, Dellon ES, Kozlowski T, Gerber DA, Hayashi PH. The influence of nonalcoholic fatty liver disease and its associated comorbidities on liver transplant outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2011 ; 45 : 372-8.
- 17 • Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology* 2002 ; 35 : 105-9.
- 18 • Saab S, Lalezari D, Pruthi P, Alper T, Tong MJ. The impact of obesity on patient survival in liver transplant recipients: A meta-analysis. *Liver Int* 2015 ; 35 : 164-70.
- 19 • Alvarez J, Mei X, Daily M, *et al.* Tipping the Scales : Liver Transplant Outcomes of the Super Obese. *J Gastrointest Surg* 2016 ; 20 : 1628-35.
- 20 • Bhati C, Idowu MO, Sanyal AJ, *et al.* Long-term outcomes in patients undergoing liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *Transplantation* 2017 ; 101 : 1867-74.
- 21 • Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients : prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl* 2011 ; 17 : 15-22.
- 22 • Bhati C, Idowu MO, Sanyal AJ, *et al.* Long-term outcomes in patients undergoing liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *Transplantation* 2017 ; 101 : 1867-1874.
- 23 • Vanwagner LB, Bhave M, Te HS, Feinglass J, Alvarez L, Rinella ME. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. *Hepatology* 2012 ; 56 : 1741-50.
- 24 • Malik SM, deVera ME, Fontes P, Shaikh O, Sasatomi E, Ahmad J. Recurrent disease following liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Transplant* 2009 ; 15 : 1843-1851.
- 25 • Malik SM, DeVera ME, Fontes P, Shaikh O, Ahmad J. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transplant* 2009 ; 9 : 782-793.

- 26** • Carter D, Dieterich DT, Chang C. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis in liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2018 ; 22 : 213-27.
- 27** • VanWagner LB, Bhave M, Te HS, Feinglass J, Alvarez L, Rinella ME. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. *Hepatology* 56:1741-1750.
- 28** • Houlihan DD, Armstrong MJ, Davidov Y, *et al.* Renal function in patients undergoing transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis: Time to reconsider immunosuppression regimens? *Liver Transpl* 2011 ; 17 : 1292-8.
- 29** • Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation : relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008 ; 14 : 1648-54.
- 30** • Thuluvath AJ, Chen P-H, Thuluvath PJ, Kantsevov S, Sawa Y. Poor survival after retransplantation in NASH cirrhosis. *Transplantation*. 2018.
- 31** • Diwan TS, Rice TC, Heimbach JK, Schauer DP. Liver Transplantation and bariatric surgery: Timing and outcomes. *Liver Transpl* 2018 ; 24 : 1280-7.
- 32** • Agopian VG, Kaldas FM, Hong JC, *et al.* Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: The new epidemic. *Ann Surg* 2012 ; 256 : 624-33.
- 33** • Bhagat V, Mindikoglu AL, Nudo CG, Schiff ER, Tzakis A, Regev A. Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis versus patients with cirrhosis due to alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2009 ; 15 : 1814-20.
- 34** • Afzali A, Berry K, Ioannou GN. Excellent posttransplant survival for patients with nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Liver Transpl* 2012 ; 18 : 29-37.
- 35** • Kennedy C, Redden D, Gray S, *et al.* Equivalent survival following liver transplantation in patients with non-alcoholic steatohepatitis compared with patients with other liver diseases. *HPB (Oxford)* 2012 ; 14 : 625-34.
- 36** • Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011 ; 141 : 1249-53.
- 37** • Sourianarayanan A, Arikapudi S, McCullough AJ, Humar A. Nonalcoholic steatohepatitis recurrence and rate of fibrosis progression following liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 29 : 481-7.
- 38** • Vallin M, Guillaud O, Boillot O, Hervieu V, Scoazec J-Y, Dumortier J. Recurrent or de novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation : natural history based on liver biopsy analysis. *Liver Transpl* 2014 ; 20 : 1064-71.
- 39** • Yalamanchili K, Saadeh S, Klintmalm GB, Jennings LW, Davis GL. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2010 ; 16 : 431-9.
- 40** • Dureja P, Mellinger J, Agni R, *et al.* NAFLD recurrence in liver transplant recipients. *Transplantation* 2011 ; 91 : 684-9.
- 41** • Takata MC, Campos GM, Cioveca R, *et al.* Laparoscopic bariatric surgery improves candidacy in morbidly obese patients awaiting transplantation. *Surg Obes Relat Dis* 2008 ; 4 : 159-64.
- 42** • Lin MYC, Tavakol MM, Sarin A, *et al.* Laparoscopic sleeve gastrectomy is safe and efficacious for pretransplant candidates. *Surg Obes Relat Dis* 2013 ; 9 : 653-8.
- 43** • Shimizu H, Phuong V, Maia M, *et al.* Bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Surg Obes Relat Dis* 2013 ; 9 : 1-6.
- 44** • Heimbach JK, Watt KDS, Poterucha JJ, Ziller NF, Cecco SD, Charlton MR, *et al.* Combined liver transplantation and gastric sleeve resection for patients with medically complicated obesity and end-stage liver disease. *Am J Transplant* 2013 ; 13 : 363-8.
- 45** • Zamora-Valdes D, Watt KD, Kellogg TA, *et al.* Long-term outcomes of patients undergoing simultaneous liver transplantation and sleeve gastrectomy. *Hepatology* 2018 ; 68 : 485-95.
- 46** • Lin MYC, Tavakol MM, Sarin A, *et al.* Safety and feasibility of sleeve gastrectomy in morbidly obese patients following liver transplantation. *Surg Endosc* 2013 ; 27 : 81-5.
- 47** • Al-Nowaylati A-R, Al-Haddad BJS, Dorman RB, *et al.* Gastric by-pass after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013 ; 19 : 1324-9.
- 48** • Tsamalaidze L, Stauffer JA, Arasi LC, *et al.* Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity in Patients After Orthotopic Liver Transplant : a Matched Case-Control Study. *Obes Surg* 2018 ; 28 : 444-50.