



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



ANNÉE 2019 N°189

***Evolution du marqueur HLA-DR monocytaire au cours du
premier mois suivant une transplantation hépatique***

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le
03 Octobre 2019

En vue d'obtenir le titre de
Docteur en Médecine

Par

Théo ASSELBORN
Né le 21/06/1990 à Evian-les-bains (74)

Sous la direction du Docteur Laurent HEYER

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président	Pr Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination Des Etudes Médicales	Pr Pierre COCHAT
Directeur Général des services	M. Damien VERHAEGHE
Secteur Santé :	
Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est	Pr Gilles RODE
Doyenne de l'UFR de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux	Pr Carole BURILLON
Doyenne de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques (ISPB)	Pr Christine VINCIGUERRA
Doyenne de l'UFR d'Odontologie	Pr Dominique SEUX
Directrice du département de Biologie Humaine	Pr Anne-Marie SCHOTT
Secteur Sciences et Technologie :	
Directeur de l'UFR Sciences et Technologies	M. Fabien DE MARCHI
Directeur de l'UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	M. Yanick VANPOULLE
Directeur de Polytech	Pr Emmanuel PERRIN
Directeur de l'IUT	Pr Christophe VITON
Directeur de l'Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	M. Nicolas LEBOISNE
Directrice de l'Observatoire de Lyon	Pr Isabelle DANIEL
Directeur de l'Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education (ESPé)	Pr Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2018/2019

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

BLAY	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
COCHAT	Pierre	Pédiatrie
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUERIN	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
GUERIN	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MORNEX	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
NINET	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
OVIZE	Michel	Physiologie
PONCHON	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
REVEL	Didier	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
THIVOLET-BEJUI	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
VANDENESCH	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

BOILLOT	Olivier	Chirurgie digestive
BRETON	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHASSARD	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
COLIN	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DELAHAYE	François	Cardiologie
DENIS	Philippe	Ophtalmologie
DOUEK	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	Christian	Chirurgie digestive
DURIEU	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
FINET	Gérard	Cardiologie
GAUCHERAND	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GUEYFFIER	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
HERZBERG	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HONNORAT	Jérôme	Neurologie
LACHAUX	Alain	Pédiatrie
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
LERMUSIAUX	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LINA	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MARTIN	Xavier	Urologie
MERTENS	Patrick	Anatomie
MIOSSEC	Pierre	Immunologie
MOREL	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
MORELON	Emmanuel	Néphrologie
MOULIN	Philippe	Nutrition
NEGRIER	Claude	Hématologie ; transfusion
NEGRIER	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie

OBADIA	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RODE	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
TERRA	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
ZOULIM	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Première classe

ADER	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
ANDRE-FOUET	Xavier	Cardiologie
ARGAUD	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
AUBRUN	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
BADET	Lionel	Urologie
BERTHEZENE	Yves	Radiologie et imagerie médicale
BERTRAND	Yves	Pédiatrie
BESSEREAU	Jean-Louis	Biologie cellulaire
BRAYE	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
CHARBOTEL	Barbara	Médecine et santé au travail
CHEVALIER	Philippe	Cardiologie
COLOMBEL	Marc	Urologie
COTTIN	Vincent	Pneumologie ; addictologie
COTTON	François	Radiologie et imagerie médicale
DEVOUASSOUX	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
DI FILLIPO	Sylvie	Cardiologie
DUBERNARD	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DUMONTET	Charles	Hématologie ; transfusion
DUMORTIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
EDERY	Charles Patrick	Génétique
FAUVEL	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
FELLAHI	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
FERRY	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
FOURNERET	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	Marc	Neurochirurgie
GUIBAUD	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
JACQUIN-COURTOIS	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
JAVOUHEY	Etienne	Pédiatrie
JUILLARD	Laurent	Néphrologie
JULLIEN	Denis	Dermato-vénéréologie
KODJIKIAN	Laurent	Ophtalmologie
KROLAK SALMON	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
LEJEUNE	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MABRUT	Jean-Yves	Chirurgie générale
MERLE	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MICHEL	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
NICOLINO	Marc	Pédiatrie
PICOT	Stéphane	Parasitologie et mycologie
PONCET	Gilles	Chirurgie générale
RAVEROT	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
ROSSETTI	Yves	Physiologie
ROUVIERE	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
ROY	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	Mohamed	Psychiatrie d'adultes et addictologie
SCHAEFFER	Laurent	Biologie cellulaire

SCHEIBER	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
SCHOTT-PETHELAZ	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TILIKETE	Caroline	Physiologie
TRUY	Eric	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	Francis	Radiologie et imagerie médicale
VANHEMS	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

BACCHETTA	Justine	Pédiatrie
BOUSSEL	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	Yesim	Hématologie ; transfusion
CALENDER	Alain	Génétique
CHAPURLAT	Roland	Rhumatologie
CHENE	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	Cyrille	Rhumatologie
CROUZET	Sébastien	Urologie
CUCHERAT	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAVID	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
DI ROCCO	Federico	Neurochirurgie
DUBOURG	Laurence	Physiologie
DUCLOS	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUCRAY	François	Neurologie
FANTON	Laurent	Médecine légale
GILLET	Yves	Pédiatrie
GIRARD	Nicolas	Pneumologie
GLEIZAL	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	Fitsum	Néphrologie
HENAINE	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HOT	Arnaud	Médecine interne
HUISSOUD	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
JANIER	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
JARRAUD	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LESURTEL	Mickaël	Chirurgie générale
LEVRERO	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LUKASZEWICZ	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MAUCORT BOULCH	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MEWTON	Nathan	Cardiologie
MILLION	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MONNEUSE	Olivier	Chirurgie générale
NATAF	Serge	Cytologie et histologie
PERETTI	Noël	Nutrition
POULET	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
RAY-COQUARD	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
RHEIMS	Sylvain	Neurologie
RICHARD	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
RIMMELE	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROBERT	Maud	Chirurgie digestive
ROMAN	Sabine	Physiologie
SOUQUET	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
THAUNAT	Olivier	Néphrologie
THIBAUT	Hélène	Physiologie
WATTEL	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

FLORI	Marie
LETRILLIART	Laurent
ZERBIB	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

BERARD	Annick
FARGE	Thierry
LAMBLIN	Gery
LAINÉ	Xavier

Professeurs émérites

BAULIEUX	Jacques	Cardiologie
BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHAYVIALLE	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CORDIER	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
DROZ	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
GOULLAT	Christian	Chirurgie digestive
MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
NEIDHARDT	Jean-Pierre	Anatomie
PUGEAUT	Michel	Endocrinologie
RUDIGOZ	René-Charles	Gynécologie
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et histologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

BENCHAIB	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
BRINGUIER	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
CHALABREYSSE	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
GERMAIN	Michèle	Physiologie
KOLOPP-SARDA	Marie Nathalie	Immunologie
LE BARS	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
NORMAND	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
PERSAT	Florence	Parasitologie et mycologie
PIATON	Eric	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
STREICHENBERGER	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

**Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers
Première classe**

BONTEMPS	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
CHARRIERE	Sybil	Nutrition
COZON	Grégoire	Immunologie
ESCURET	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HERVIEU	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
LESCA	Gaëtan	Génétique
MENOTTI	Jean	Parasitologie et mycologie
MEYRONET	David	Anatomie et cytologie pathologiques
PHAN	Alice	Dermato-vénéréologie
PINA-JOMIR	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
PLOTTON	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
RABILLOUD	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SCHLUTH-BOLARD	Caroline	Génétique
TRISTAN	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VASILJEVIC	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
VENET	Fabienne	Immunologie
VLAEMINCK-GUILLEM	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

**Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers
Seconde classe**

BOUCHIAT SARABI	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BUTIN	Marine	Pédiatrie
CASALEGNO	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
COUR	Martin	Réanimation ; médecine d'urgence
COUTANT	Frédéric	Immunologie
CURIE	Aurore	Pédiatrie
DURUISSEAU	Michaël	Pneumologie
HAESEBAERT	Julie	Médecin de santé publique
JOSSET	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LEMOINE	Sandrine	Physiologie
MARIGNIER	Romain	Neurologie
NGUYEN CHU	Huu Kim An	Pédiatrie Néonatalogie Pharmaco Epidémiologie Clinique Pharmacovigilance
ROLLAND	Benjamin	Psychiatrie d'adultes
SIMONET	Thomas	Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

PIGACHE	Christophe
DE FREMINVILLE	Humbert
ZORZI	Frédéric

Maître de Conférences

LECHOPIER	Nicolas	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
NAZARE	Julie-Anne	Physiologie
PANTHU	Baptiste	Biologie Cellulaire
VIALLO	Vivian	Mathématiques appliquées
VIGNERON	Arnaud	Biochimie, biologie
VINDRIEUX	David	Physiologie

Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Au président du Jury,

Monsieur le Professeur Aubrun,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. J'ai découvert un univers fascinant lors de mes semestres dans votre département. C'est avec joie que je vais bientôt rejoindre votre équipe et continuer d'apprendre à vos côtés. Merci de la confiance que vous m'avez accordée. Votre bienveillance et votre expertise sont précieuses.

Aux membres du Jury,

Monsieur le Professeur Mabrut,

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Avoir travaillé à vos côtés et celui de votre équipe dans une parfaite entente « anesthésie-chirurgie » a été une réelle chance. Votre expertise est un atout pour la Croix-Rousse.

Madame le Professeur Lukaszewicz,

Vous avez aimablement accepté de juger ma thèse. Merci d'apporter vos connaissances pointues. Ne pas avoir pu me former dans votre service et un réel regret. C'est avec plaisir que je travaillerai en collaboration avec votre service.

Monsieur le Professeur Monneret,

C'est un honneur pour moi de vous compter dans ce jury. Je vous remercie d'avoir participé à l'élaboration de ce projet. Votre expertise dans ce domaine apporte à ce travail un éclairage puissant.

Monsieur le Docteur Heyer,

Un immense merci de m'avoir proposé et accepté de diriger cette thèse. Je te suis très reconnaissant pour ton investissement dans ce travail, pour toute l'aide que tu m'as apporté et pour ta disponibilité. Ta patience a été précieuse lorsque je ne voyais pas où allait ce projet.

Aux personnes grandement impliquées dans ce projet,

Monsieur le Professeur Tod,

Je vous remercie sincèrement pour votre important travail de modélisation sans lequel ce travail n'aurait pas vu le jour. Votre disponibilité, votre écoute et votre pédagogie sont louables.

Madame le Docteur Perrin,

Merci pour ton implication, tes relectures et tes commentaires toujours constructifs. Tu as toujours eu le mot réconfortant lorsque le projet piétinait.

A ma famille,

A mes **Parents**, merci de votre soutien indéfectible et de l'amour que vous me portez. **Maman**, tu es merveilleuse et sache que c'est toujours une joie immense de te retrouver. **Papa** ton inextinguible énergie et tes projets les plus fous sont source de fierté. J'espère pouvoir faire autant d'activités que toi à l'avenir.

Thibault, tu es toujours rempli de projets. Tu es très clairement un modèle et ton esprit d'entrepreneur est inspirant. C'est toujours un plaisir d'aller skier avec toi ou de t'accueillir avec **Elena** à Lyon.

Sophie, tu es formidable. On va enfin pouvoir se voir plus souvent ! Grandir à nos côtés avec Thibault n'a pas dû être de tout repos ;) mais sache que je serai toujours là en cas de besoin et je sais que l'inverse est vrai également. La prochaine à réciter le serment d'Hippocrate c'est toi (et ça vient vite !)

Papi, dit train ou TGV, tu es d'une bienveillance inégalée. Ton exemple a bien failli me détourner de la médecine pour des études d'ingénieur.

Aux **Cousines et cousins**, vous voir les 24 décembre à toujours été un moment de joie. **Marc** tu as été un grand frère depuis mon arrivée à Lyon et dans le monde de la médecine. Vivement votre mariage avec **Myriam**, ça s'annonce être comme à votre habitude un « tout petit » évènement remplis de champagne ! Aux Lyonnais, **Carole, David, Laure, François** je vais tâcher d'être plus assidu aux « goûters » pour voir grandir vos magnifiques bébés. Aux non lyonnais(es) que je ne vois pas assez souvent, c'est toujours une joie de vous retrouver. **Chloé**, on devrait arriver à skier ensemble cette année !

A mes **Tantes et Oncles**, c'est un regret de pas vous voir plus souvent, sachez que je vous estime énormément.

A ma belle-famille,

Annick et JP merci de m'avoir si chaleureusement accueilli. L'entente, la douceur et la joie qui résident dans votre cocon familial est épanouissant.

Laure et Sallem c'est une joie qu'on soit devenu voisin. Je serai heureux d'initier **Naël** à la voile et au ski !

Les mamies, Nadine, Eric, Jade, Kiara, Daniele et Léa c'est toujours avec joie de partager ces repas familiaux.

Aux amis,

Olivier, ton ouverture d'esprit et ta sociabilité sont des modèles. Nos discussions sont toujours enrichissantes. Promis, je vais aller plus souvent à l'escalade avec toi. Quand est-ce que tu montes ta boîte que je puisse investir (et gagner) des millions ;)

Augustin, une veste Alinghi et quelques années plus tard c'est toujours avec joie que je pars en vacances avec toi.

Marc & Pauline, je suis particulièrement de votre prochain retour, même si j'en suis sûr cette année à certainement été formidable.

Simon, parce que je sais qu'au fond tu as aimé le bateau en Grèce ça sera avec joie de repartir avec **Marion** et toi. Marion, vivement les pizzas à l'occasion d'un garde à la mat !

Hadri, avec ou sans H, j'espère que ton nom sera bientôt écrit à sur la même porte de bureau que la mienne. Avec **Caro**, reine de l'orga ça sera avec joie de partir en expédition avec vous.

Clo & Matthieu, bientôt golfeurs professionnels, je ne sais pas si je verrai un jour à quoi ressemble un club mais je ne désespère pas et peut être que vous nous ferez une démo à l'occasion de votre mariage qui s'annonce magnifique.

Marine, si un jour tu reviens de nos magnifiques montagnes pour travailler ou devenir PUPH on pourra prendre un café à Croix Rousse.

Axelle & Jerem, n'oubliez pas qui vous a présenté ! ;)

Didier, merci de nous avoir accueilli et fait visiter la Réunion. J'espère que l'on va réussir à se voir plus souvent désormais.

Alex, je suis ravi que tu reviennes dans la région. Je rigole souvent en repensant à l'épisode de pousse de voiture à 2h du mat, pour la faire démarrer !

Arnaud (et ta famille), Shal'Me, Ba'ja'kalma'te Nanb'Tu'Kua Kal Ma'Te

Nico, mais qu'est ce que tu as bien pu te pousser à aller dans le nord ? A bientôt dans des congrès ou sur des spots de Kite !

Sarah, la colloc' avec toi (et les 2 gnolus) à été une période période magnifique. Promis je passerai un de ces jours te voir à Sainté :)

Béa, el dominator !

Remi et Audrey, je ne vous vois plus en ouvrant les volets ! Quel dommage !

A tous ceux que j'ai oublié de citer

A ma promo et les amis rencontrés durant l'internat,

Thibault L. merci pour ce dernier semestre passé avec toi ! Quelle idée de rentrer les patients en salle sans prévenir tout le monde !

Antoine, futur collègue à Xrousse :-) toujours dans les bons plans ! Des semestres passés ensemble remplis de bonne humeur.

Amélie, modèle de calme et de gentillesse. Tu es une co-interne en or.

Enrique, la grande gueule avec toujours le mot pour rire !

François, t'es vraiment un Poufsouffle !

Axelle B, je suis réellement content d'avoir fait ce semestre avec toi, c'était l'un des meilleurs et tu y a participé !

Florent, le professeur !

Thibaut S. ton humour noir est génial et a éclairci nos journées en stage !

Guillaume, le réanimateur des néphrologues ! Sincèrement content d'avoir passé ce semestre avec toi.

Aux copains d'Annemasse : **Antoine** (godille serrée ! bientôt sur les pistes magnifiques de châtel grâce à **Chloé**, **Professeur Lucas** qui va bientôt s'attaquer au 8A, **Isabelle** pour une parisienne tu te débrouilles pas mal en ski ;) **Marie** quelle idée de passer ta thèse le 03 octobre !! **Franklin** j'ai pas bien compris l'intérêt du

bilan du sol non plus ! **Mathieu**, fais un effort et viens à XRousse ! **Baptiste** bientôt plus haut savoyard que moi ! Tu dois être le seul interne lyonnais à n'être jamais allé à Lyon.

Aux belles rencontres d'Annonay et de Giens

A cette promo formidable. **Lucas, Enzo, Chloé, Tessa, Thomas, Marion, Anne, Carole, Maxime, Alban, Guillaume, Augustin, Charlotte, Marine** vivement le 10 octobre !

Aux cointernes croisés lors des différents stages (**Léa, Teva...**), de med G, de spé med et même aux cointernes de chirurgie !

Aux équipes médicales, paramédicales et maîtres rencontrés lors des stages

Giens : Merci pour votre patience et votre gentillesse. Merci de m'avoir guidé mes premiers pas avec autant d'attention. Ce premier contact avec l'anesthésie a été une expérience formidable.

Annonay : Merci pour les très bons moments passés, interne et après lors de garde de « chef ». Vous êtes une super équipe, très familiale et sympathique. Merci du fond du cœur pour votre soutien durant les mois de moins bien lors de cet été chez vous. Un merci particulier aux mamans **Sylvie** et **Véro**.

Annemasse : Une région et une équipe magnifique. Des rencontres formidables (et plus encore pour une certaine personne).

Xrousse : « La colline qui travaille » certes, mais dans la bonne humeur et avec sérieux. Merci pour ce premier stage au CHU et ce premier contact avec des futurs collègues. PS **Mathieu**, je compte sur toi pour le bureau, tu seras payé en verres au dikkenek :)

Réa med : Merci pour ce stage rempli de rigueur. Juste à l'autre bout du couloir désormais.

P réa : L'un des stages les plus épanouissants de mon internat. Aller au boulot c'était comme aller voir des copains. Vous êtes de belles personnes ! (cf Laetitia bisounours). Puisqu'on est tous membres d'un club de fléchette (!!!) il ne faut pas perdre la main et retourner boire un verre ensemble.

HFME : Merci pour ce stage et la polyvalence du bloc. Ces 6 mois m'ont permis de belles rencontres tant à la mat qu'en pédiatrie.

Réa Chir : un stage excellent partagé avec des co-internes non moins excellents ! Merci à l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale (**Kevin ++**) pour ces rigolades. Et puis on n'est pas champion du monde tous les jours !!! Amélie ça a quand même dû être dur pour toi toute cette beaufitude ;)

Clinique Tonkin → Médipôle : Ce sont des découvertes et des personnes formidables, un déménagement ... Un merci tout particulier à JM Vedrinne pour cet accueil bienveillant, à Pierre Yves R. modèle de dynamisme et à Vincent C. pour tes connaissances et ton enseignement qui sont des sources d'inspiration.

Lyon sud : Une super équipe en maxillo très familiale avec des IADEs au top. Un dernier semestre en parti au déchocage très intéressant et toujours dans la bonne humeur.

Aux amis du Lycée, et de la Voile que je n'ai pas croisé depuis trop longtemps.

A **Aude**, merci de ton amour et de ton soutien quotidien. Tu me fais grandir et tu me combles tous les jours. C'est une chance incroyable de vivre à tes côtés et tu m'es indispensable. Je ne sais pas si tu es une princesse ou une reine 😊 mais tu es indiscutablement la personne avec qui je veux continuer de partager ma vie.

SOMMAIRE

Serment d'Hippocrate.....	8
REMERCIEMENTS.....	9
SOMMAIRE.....	15
ABREVIATIONS.....	17
ETAT DES CONNAISSANCES.....	19
I) TRANSPLANTATION HEPATIQUE.....	19
A) Epidémiologie.....	19
B) Immunosuppression.....	19
II) COMPLICATIONS SEPTIQUES LORS DU PREMIER MOIS.....	25
A) Epidémiologie.....	25
B) Difficultés cliniques d'identification des infections.....	26
C) Difficultés paracliniques d'identification des infections.....	29
D) Implications opérationnelles d'un sepsis.....	30
III) SYSTEME IMMUNITAIRE ET SON MONITORING.....	30
A) Système immunitaire.....	30
B) Système HLA.....	36
IV) CONNAISSANCES ET UTILISATIONS DE HLA-DR MONOCYTAIRE :.....	40
A) Cinétique de HLA-DR monocyttaire après agression.....	40
B) Suivi des traitements immunomodulateurs :.....	41
C) Lien avec la mortalité :.....	42
D) Lien avec les infections nosocomiales :.....	42
E) En Hépatologie.....	43
F) HLA-DR monocyttaire et transplantation.....	43
RATIONNEL DE L'ETUDE :.....	45
MATERIEL ET METHODE.....	47
I) Type d'étude :.....	47
II) Buts de l'étude :.....	47
A) Objectif principal.....	47
B) Objectifs secondaires.....	47
III) Caractéristiques de la population étudiée :.....	48
A) Période d'inclusion.....	48
B) Critères d'inclusion.....	48
C) Critères d'exclusion.....	48
IV) Recueil et analyse de données :.....	48

A) Procédures per-opératoires et réanimatoires :.....	48
B) Données recueillies :.....	49
C) Modélisation :.....	51
V) Considération éthique et réglementaire :	56
RESULTATS	57
I) Diagramme de flux.....	57
II) Description de la population :.....	58
III) Modélisation	59
A) Identification des paramètres des modèles linéaires mixtes (Modèle 1 et Modèle 2)	61
B) Identification des co-variables d'intérêt – Modèles de 3 à 5.....	61
IV) Exploitation du meilleur modèle retenu.....	68
DISCUSSION.....	73
I) Validité extrinsèque	74
II) Validité intrinsèque.....	74
A) Modélisation	74
B) Exploitation de la modélisation	78
III) Perspectives :	79
ANNEXES :	81
CONCLUSIONS	88
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	90

ABREVIATIONS

Insuffisance hépatocellulaire aigüe sur foie sain (Acute Liver Failure) : ALF

Carcinome hépatocellulaire : CHC

Cirrhose (Chronic Liver Failure) : CLF

Acute on Chronique Liver Failure : ACLF

Interleukine : IL

Antigène : Ag

ARN messenger : mRNA

HLA-DR monocytaire : mHLA-DR

Toll like receptor : TLR

Interferon- γ : IFN γ

Granulocyte macrophage colony stimulating factor : GM-CSF

Procalcitonine : PCT

C reactive Proteine : CRP

Ac : Anticorps

Sequential Organ Failure Assessment : SOFA

quick Sequential Organ Failure Assessment : qSOFA

T cell-mediated rejection : TCMR

Antibody-mediated rejection : AMR

Anticorps spécifiques au donneur (DSA)

Human Leukocyt Antigen : HLA

Complexe majeur d'histocompatibilité : CMH

Cellules présentatrices d'antigènes : CPA

Protéine class II transactivator : CIITA

Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor : GMCSF

Hospices Civils de Lyon (HCL)

Complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2 (CMH2)

Société de réanimation de langue française : SRLF

Société Française d'anesthésie et réanimation : SFAR

Pneumonie associée à la ventilation mécanique : PAVM

Ponction biopsie hépatique : PBH

ETAT DES CONNAISSANCES

I) TRANSPLANTATION HEPATIQUE

A) Epidémiologie

La transplantation hépatique est le traitement de dernier recours de l'insuffisance hépatocellulaire quel qu'en soit l'étiologie. L'activité de transplantation est en augmentation ces dernières années en France (1374 greffes en 2017 contre 1161 greffes en 2012)(1). Les pathologies impliquées sont en évolution, avec une augmentation des transplantations liées aux cirrhoses NASH (stéatohépatite non alcoolique). La transplantation concerne les insuffisances hépatocellulaires aiguës sur foie sain (Acute Liver Failure : ALF), via les critères du King's college Hospital(2) et de Clichy Villejuif(3). Elle comprend également des pathologies hépatiques chroniques comme le carcinome hépatocellulaire (CHC) ou la cirrhose (Chronic Liver Failure : CLF). Leurs gravités sont jugées par les scores de Child-Pugh(4,5) et du MELD(6). L'accès à la transplantation est possible pour les ALF, les CLF et les CHC éligibles(7). Actuellement une nouvelle catégorie de patients cirrhotiques avec un pronostic très sombre en l'absence de transplantation est décrite : l'Acute on Chronique Liver Failure (ACLF)(8,9), définie par le score CLIF-ACLF. Ce score distingue trois niveaux de gravité selon le nombre de défaillance d'organe via le CLIF-SOFA réévalués dans les 72 premières heures.(10)

La transplantation hépatique est grevée d'une morbidité importante. La mortalité après transplantation hépatique bien qu'en amélioration reste non négligeable (la survie à 1 an sur la période 1990-1994 était de 78,5% contre 88,4% pour la période 2014-2016).(1)

B) Immunosuppression

(1) Description des principaux Immunosuppresseurs

L'immunosuppression est indispensable (à de rares exceptions près) en cas de transplantation hépatique.(11) Le but de celle-ci est d'allonger la durée de vie de l'organe transplanté en diminuant les risques de rejet. Physiologiquement et en l'absence d'immunosuppresseur, l'hôte est amené à dégrader l'organe transplanté qui est reconnu comme du « non soi ».(12) Ces dernières années, la découverte de nouvelles thérapeutiques ainsi que l'avancée dans la compréhension des différents mécanismes physiopathologiques ont permis d'accroître la survie des transplants pouvant parfois dépasser plusieurs décennies. La survie à 10 ans était de 60.7% sur la période 2005-2007. (1)

Parallèlement à ces progrès, des effets adverses ont rapidement été constatés.(13,14) Plus l'immunosuppression est profonde, plus le risque infectieux est grand. La survenue d'un sepsis en plus d'être

plus fréquente est souvent plus sévère et conduit à une morbidité et une mortalité importante. La première cause de décès durant la première année post transplantation est le sepsis.(13) Le surrisque infectieux est alors devenu un élément central de la balance bénéfico-risque lors du choix du niveau de pression immunosuppressive.(15)

De plus , les immunosuppresseurs augmentent la probabilité de développer des pathologies malignes qui sont également empreintes d'une morbidité et mortalité non négligeable.(14,16)

D'autres effets secondaires (non liés au système immunitaire) sont aussi à prendre en compte tels que la survenue d'insuffisance rénale, de troubles métaboliques, d'hémo-toxicité, de troubles neurologiques et de diarrhées qui peuvent conduire à l'adaptation du protocole d'immunosuppression.(17)

Les protocoles d'immunosuppression d'organes solides et notamment hépatique sont en constante évolution. En transplantation hépatique, il est commun d'utiliser une association de différentes molécules qui ont des mécanismes d'action propre. Ils agissent à différents stades de la fonction immunitaire globale du receveur. Actuellement, la recherche se focalise pour minimiser les effets adverses liés à ces molécules. Des propositions thérapeutiques récentes visent notamment à diminuer la posologie des inhibiteurs des calcineurines.(18)

Ces modifications se font habituellement sans monitoring de l'état immunitaire du patient et sont basées sur l'expérience des centres experts. Quelques études ont basé des adaptations thérapeutiques sur une évaluation plus précise de l'immunité et notamment en utilisant ImmuKnow (Cylex Ltd, United States) qui monitorise la fonctionnalité des cellules T.(19) Ce sont essentiellement des études rétrospectives qui incluent plusieurs types d'organes solides. Même si cette technique semble intéressante, elle échoue notamment à prendre en compte la participation de l'immunité innée dans les rejets. Dans une étude prospective randomisée incluant 202 patients transplantés hépatiques, il a été montré que l'adaptation de l'immunosuppression sur les résultats de ImmuKnow était associée à une mortalité moindre à 1 an ainsi qu'à une diminution du nombre d'infections bactériennes.(20)

Les principales molécules utilisées lors de l'induction immunosuppressive sont les glucocorticoïdes et le Basiliximab (Simulect®), puis, rapidement le Tacrolimus et le Mycophenolate Mofetyl (Cellcept®) sont introduits.

a) Tacrolimus

Le Tacrolimus a été découvert en 1984 et est utilisé à partir des années 1990. C'est un inhibiteur des calcineurines (avec la ciclosporine). Ses multiples mécanismes d'actions et ses effets physiopathologiques ne

sont encore que partiellement compris. Il peut avoir pour effet secondaire de favoriser le développement de cancer, d'hypertension artérielle, d'infections et est néphrotoxique.(21)

L'effet immunosuppresseur résulte pour partie de l'inhibition de la synthèse de l'Interleukine (IL) 2 et de de l'inhibition de la prolifération des cellules T en bloquant la calcineurine.

Sur les cellules T, la ciclosporine se lie avec la « cyclophilin ». Le tacrolimus se lie avec la « FK binding protein ». Cet ensemble constitue l'immunophilin complexe. Il inhibe l'activité phosphatase de la calcineurine en régulant le transport intra-cellulaire du calcium. Il en résulte un blocage de l'activité de « nuclear factor of activated T cells ». En conséquence, les cellules T ne produisent plus d'IL 2 et d'autres cytokines (IL 3, TNF α , interféron).(21) Le tacrolimus est sûrement plus efficace que la ciclosporine pour induire cet effet.

A la différence de la ciclosporine, le tacrolimus semble posséder d'autres effets, tels que la stimulation apoptotique sur les cellules T activées par un antigène (Ag) spécifique. Il est également montré que le Tacrolimus permet de réduire l'expression de l'ARN messager (mRNA) de l'IL 10 et prévient plus efficacement le rejet aigu que la Ciclosporine.

Il n'existe pas de test routinier pour évaluer l'action de la molécule ou explorer sa pharmacodynamie (pas de mesure de l'effet anti-calcineurine). Un dosage résiduel permet uniquement d'apprécier la pharmacocinétique de la molécule, sans permettre d'évaluer l'activité des métabolites actifs. Le recours au test Immuknow[®] a été proposé pour monitorer indirectement l'effet du tacrolimus, malheureusement il n'est pas accessible en pratique courante.(20)

L'effet du Tacrolimus sur les monocytes n'est pas majeur mais des répercussions comme la baisse de la production de TNF α et d'IL6 existent. (22,23)

La ciclosporine n'a pas d'effet sur le niveau d'expression de HLA-DR monocytaire (mHLA-DR).(24)

b) Mycophénolate Mofétil (Cellcept[®])

Le Cellcept[®] ou mycophenolate mofetil est prescrit dans la majorité des cas. Son utilisation remonte à une vingtaine d'années après avoir supplanté l'azathioprine. Ses effets indésirables intestinaux et hématologiques sont réversibles et régressent généralement lors de diminution des posologies.(25)

C'est la prodrogue de l'acide mycophénolique qui est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase nécessaire à la synthèse de novo des nucléotides à base de guanine. Puisque la prolifération des lymphocytes B et T est dépendante de la synthèse de novo des purines et que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies métaboliques différentes, l'effet du Cellcept[®] sera plus important sur les lymphocytes que sur d'autres cellules.

L'effet sur les lymphocytes est essentiellement cytostatique. Il est aussi responsable d'une diminution de la production d'anticorps par les lymphocytes B et une action pro-apoptotique sur les lymphocytes T activés.(26)

Les monocytes, quant à eux, vont exprimer moins de molécules d'adhésion, entraînant une altération de leurs migrations (22,26). Il y aura également moins de récepteurs au TNF α sur les monocytes.

c) Corticostéroïdes

A la différence des autres immunosuppresseurs, les corticoïdes sont produits naturellement par l'organisme. Leur synthèse est étroitement liée au fonctionnement du système immunitaire et aux différentes cytokines circulantes.(27) Leur régulation varie et se complexifie lors de l'apparition d'agression ou de challenge immunitaire.(28)

Le fait d'administrer un corticoïde de synthèse vient modifier cette régulation. La conséquence est mal appréciée. Selon les doses et les circonstances rencontrées, les corticoïdes pourront avoir des effets antagonistes. L'immunosuppression liée aux glucocorticoïdes n'est parfois pas présente. Il est même décrit des situations où une faible dose de glucocorticoïdes induit une immuno-stimulation (alors que nous retrouvons une immuno-inhibition avec de fortes doses).(29) Il est également montré que de faibles doses de glucocorticoïdes administrées avant un challenge immunitaire permettent une réponse inflammatoire plus précoce.(30)

Les glucocorticoïdes ont des récepteurs dans toutes les cellules nucléées et sont impliqués dans la transcription d'une large partie du génome (jusqu'à 20%).(31) Du fait des effets (parfois d'up-régulation, parfois de down-régulation) sur des dizaines de gènes codant pour des protéines impliquées dans la réponse immunitaire et l'inflammation, les corticoïdes exercent de façon générale une pression immunosuppressive. Ces effets surviennent en quelques heures. Cependant, les glucocorticoïdes agissent également en quelques secondes par d'autres mécanismes, notamment en se liant aux récepteurs des glucocorticoïdes avec pour conséquence une modification de la transmission de signaux intracytoplasmiques.(27)

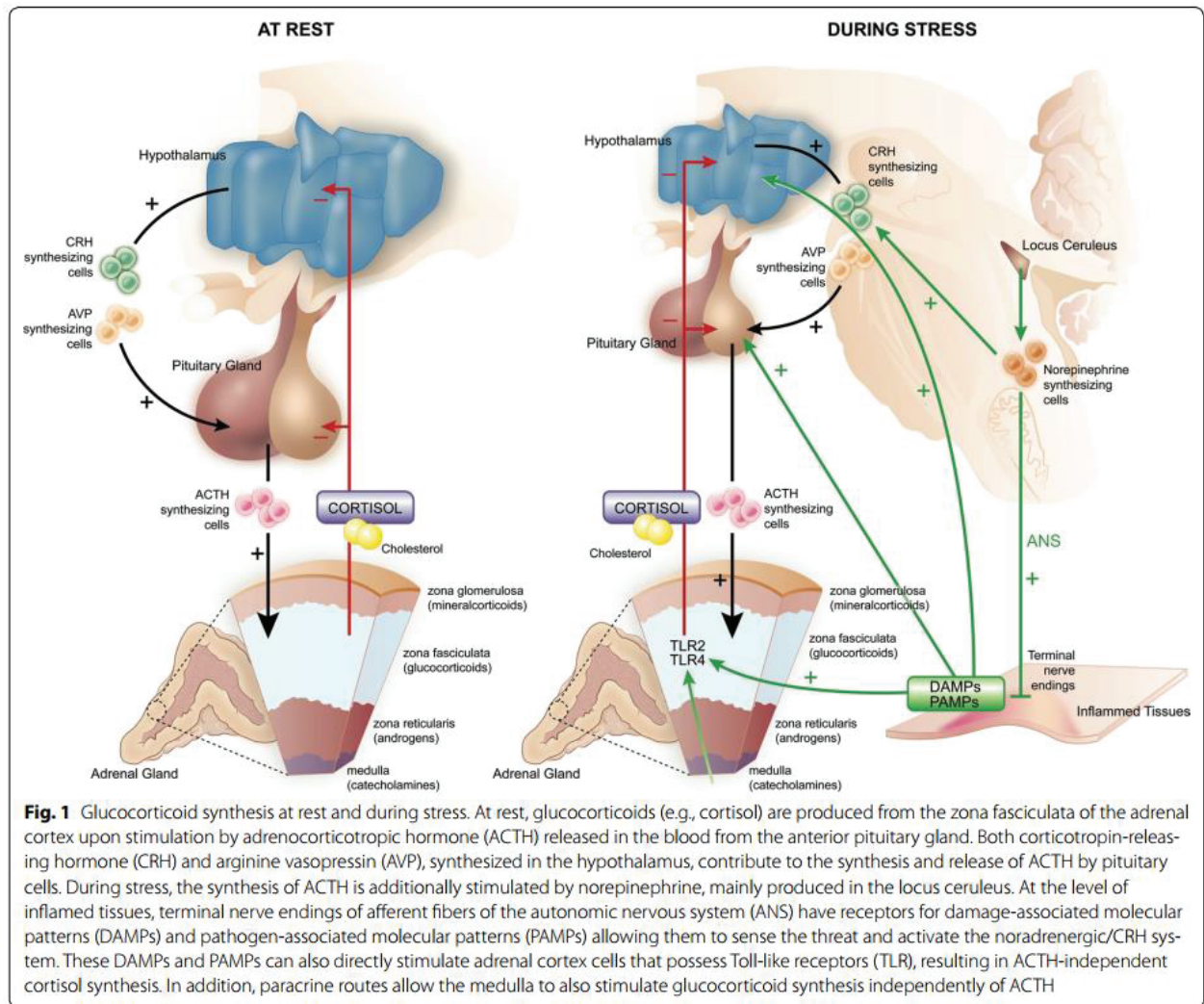


Figure 1 : Synthèse des glucocorticoïdes au repos et lors d'un stress selon Annane et al.(28)

Les glucocorticoïdes agissent sur de très nombreuses cellules liées à l'immunité et à toutes les phases de l'inflammation. Il en résulte une baisse de la voie de signalisation passant par le Toll like receptor (TLR), une diminution de la production de nombreux médiateurs tels que IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, IL-12, IL-13, IL-16, IL-17, interféron- γ (IFN γ), TNF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). Ils induisent également une baisse de la signalisation transmise par les cytokines avec leurs récepteurs (effet sur JAK-STAT par exemple). Ensuite, les glucocorticoïdes vont limiter l'extravasation des leucocytes (via ICAM-1 et VCAM-1 notamment). De très nombreux autres effets sont décrits et notamment celui de freiner l'activation des lymphocytes T.(27)

Une exposition de la lignée monocyte-cellule dendritique à des glucocorticoïdes au cours de sa différenciation conduit à une meilleure capacité à récupérer des antigènes mais diminue les facultés des cellules présentatrices d'antigènes entraînant l'apparition de cellules dendritiques dites « tolérantes ».

d) Basiliximab (Simulect®) anticorps anti-récepteur de l'interleukine-2

Le basiliximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain dirigé contre la chaîne alpha du récepteur à l'interleukine-2 (antigène CD25). Ce récepteur est exprimé à la surface des lymphocytes T activés en réponse à une stimulation antigénique.(32)

Le basiliximab se lie spécifiquement avec une grande affinité au CD25 et de ce fait empêche la liaison de l'interleukine-2, à son récepteur. Ainsi il inhibe le signal de prolifération des lymphocytes T au cours de la réponse immunitaire impliquée dans les rejets d'allogreffes. Cette limitation de la prolifération, en bloquant le signal transmis par l'interleukine-2, est maintenue aussi longtemps que les taux sériques de basiliximab sont supérieurs à 0,2 µg/ml (généralement jusqu'à 4 à 6 semaines après l'administration).(33)

Le Simulect® dont la cible principale est le lymphocyte T, induit tout de même une baisse du nombre de monocytes. (22,34)

(2) Physiopathologie du rejet

La terminologie des différentes formes de rejet a récemment été mise à jour.(12) On considère désormais 3 formes de rejet : T cell-mediated rejection (TCMR), Antibody-mediated rejection (AMR) et Plasma cell rich-rejection.

Le TCMR précoce dans la greffe hépatique a une incidence de 10-30% selon les études.(17) C'est la principale cause de rejet en réanimation en postopératoire. Le TCMR chronique, a lui une incidence chez l'adulte de 1 à 5 % (16% en pédiatrie). Le distinguo entre "aigu" ou "chronique" n'est pas clairement établi. Cependant dans les 6 premiers mois, le TCMR est probablement attribué à une présentation antigénique directe alors qu'à plus long terme le TCMR est probablement en lien avec une présentation indirecte d'allo-antigène. Les lésions histologiques diffèrent selon la précocité du rejet. Le TCMR se caractérise par des infiltrats de lymphocytes CD4+/CD3+ et CD8+/CD3+ accompagnés par quelques cellules de lignée B CD20+, monocytes/ macrophages, Natural killer, éosinophiles et neutrophiles. La sévérité du TCMR est définie sur l'intensité et la distribution de l'inflammation, sur l'importance des dommages tissulaires et sur les signes directs ou indirects de lésions ischémiques ou vasculaires.

Le rejet Plasma-cell-rich est une cause rare (3-5%) et tardive de rejet (à plus de 6 mois).(12) La physiopathologie est mal connue mais ressemble aux hépatites auto-immunes sur foie natif. Sa survenue semble plus fréquente après le traitement du receveur par interféron lors d'une hépatite C.

Enfin, l'AMR est très rare (1% des cas de rejet) dans le contexte de transplantation hépatique.(12) Son incidence est bien moindre que dans d'autres transplantations d'organes solides. Plusieurs raisons sont

évoquées : les cellules de Kupffer permettent une clairance des anticorps spécifiques au donneur (DSA), du complément activé, des agrégats de plaquettes et des complexes HLA classe 1- DSA. Le système microvasculaire hépatique présente moins de CMH classe 2 que ceux retrouvés dans le rein par exemple, entraînant une diminution des interactions entre les DSA classe 2 et ces molécules.

Les lymphocytes ont un rôle central dans les différentes formes de rejet, mais il semble que la lignée macrophage-monocytes joue aussi un rôle important dans les rejets chroniques ou aigus.(22) Ils contribuent à l'allo-immunité par leurs capacités de présentation d'antigènes, ainsi que par leurs productions de cytokines pro-inflammatoires et par un effet de costimulation. Les « échanges » avec d'autres cellules immunitaires du donneur ou des cellules endothéliales conduisent à une amplification de l'inflammation et à un effet cytolytique au sein de l'organe transplanté. Il existe très peu d'études qui se sont intéressées à des thérapies immunosuppressives agissant directement sur ces cellules. Cependant comme vu précédemment plusieurs immunosuppresseurs utilisés quotidiennement agissent en partie sur les monocytes (mycophenolate mofetil, mammalian target of rapamycin inhibitors, et inhibiteurs des calcineurines), en limitant la production cytokinique, via un blocage de la costimulation et la migration des monocytes au sein du tissu cible du rejet.

II) COMPLICATIONS SEPTIQUES LORS DU PREMIER MOIS

A) Epidémiologie

L'une des complications principales lors du premier mois post-opératoire est la survenue d'un sepsis. Sa suspicion et son authentification sont des préoccupations majeures. 80% des patients greffés hépatiques vont développer une infection au cours de la première année post transplantation.(35)

Les infections bactériennes concernent entre 33 et 68% des patients greffés et varient selon les définitions utilisées, la sévérité de la maladie sous-jacente et les traitements immunosuppresseurs administrés.(36,37)

Les infections intra-abdominales sont majoritaires. Elles sont favorisées par les complications biliaires ou vasculaires et par la présence d'épanchements postopératoires. Elles ont été retrouvées chez 30 à 50 % des transplantés hépatiques. Il s'agit souvent de péritonites, d'abcès péri hépatiques et d'infections biliaires. Dans une étude monocentrique, Reid et al. rapportent des sepsis à point de départ abdominal chez 40 % des patients.(38) Le temps de chirurgie, d'ischémie froide ou d'ischémie chaude et l'importance des transfusions peropératoires représentent des facteurs de risques supplémentaires.(39)

Il est décrit fréquemment la survenue de pneumopathies infectieuses qui sont favorisées par la durée de ventilation mécanique, les micro-inhalations en cas d'encéphalopathie pré-transplantation, la transfusion massive, ainsi que la dysfonction diaphragmatique.

On retrouve aussi des pathologies communes telles que des infections sur cathéter, des infections urinaires, des infections de paroi ou encore des diarrhées à *Clostridium difficile*.(36) Les infections à bactéries multirésistantes sont fréquentes.

Les germes retrouvés lors des infections hématogènes sont très largement des bactéries. Dans l'étude de Bert et al., 39 % d'entre-elles survenaient dans les dix premiers jours, 28 % entre 11 et 30 jours, 17 % à trois mois et 16 % après trois mois. L'origine était intra-abdominale (28 %), notamment pour les infections précoces, mais aussi liées aux cathéters (15 %). La source était inconnue dans 27 % des cas.(40)

Les infections à germes opportunistes sont en général absentes le premier mois. Les infections fongiques invasives et notamment à *Candida* surviennent plus précocement après transplantation hépatique que dans le cas de transplantation d'autres organes. Tous les virus du groupe herpès sont susceptibles de réactivation après la transplantation, mais la réplication du cytomégalovirus (CMV) est la plus commune.

Parmi les comorbidités préalables, le recours à l'épuration extra-rénale, le recours à la transplantation en super-urgence, la malnutrition, un score MELD élevé, le diabète, sont autant de facteurs prédisposants.

Parmi les facteurs préopératoires prédisposant à l'infection après chirurgie figurent aussi les infections préalables chez le receveur, qui, si elles sont méconnues avant la greffe, peuvent se réactiver à la faveur du traitement immunosuppresseur postopératoire.(41)

Plus généralement l'immunosuppression (son intensité) va favoriser les infections. Elle explique probablement en partie l'écart existant entre la chirurgie hépatique « classique » et la greffe en termes de complication infectieuse post-opératoire. L'immunosuppression doit à la fois être suffisante pour limiter la survenue de rejet, sans être trop profonde pour ne pas majorer le risque de survenue de sepsis. Elle est adaptée au mieux à chaque patient en prenant en compte le rapport bénéfice-risque individuel.

B) Difficultés cliniques d'identification des infections

Le sepsis et le choc septique ont bénéficié d'une nouvelle définition en 2016.(42)

(1) Sepsis

Le sepsis est désormais défini comme une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causé par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. Il n'y a plus de distinguo entre le sepsis et le sepsis sévère.

L'utilisation stricto-sensu de cette définition est quasiment impossible dans le contexte postopératoire.

Il est aussi proposé une définition opérationnelle, pratique. Il s'agit d'une augmentation du score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) d'au moins deux points secondairement à une infection. La mortalité hospitalière est estimée à 10%, justifiant une prise en charge précoce et adaptée. Le SOFA basal est supposé être à zéro en l'absence de dysfonction d'organe, aigue ou chronique, préexistante. Des critères simplifiés, utilisables en dehors de la réanimation, sont proposés pour dépister un sepsis et constituent le Quick SOFA (qSOFA) : Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg, fréquence respiratoire ≥ 22 /min, confusion. La présence de deux critères identifie des patients à risque de complications et justifie un monitoring accru, et/ou un traitement spécifique.

Le score SOFA (pivot de cette définition) est composé de six éléments :

1. PaO₂/FiO₂
2. Numération plaquettaire
3. Bilirubinémie
4. Pression artérielle moyenne (PAM) et/ou utilisation d'amines.
5. Score de Glasgow
6. Créatininémie ou diurèse.

Dans les suites d'une transplantation, le SOFA est particulièrement difficile à utiliser puisque les pathologies hépatiques préopératoires, l'anhépathie peropératoire, et la défaillance hépatique postopératoire (de durée variable) conduisent à des scores positifs dès l'arrivée en réanimation, et ce même en l'absence de sepsis.

Le score de Glasgow n'est pas pertinent du fait des sédations reçues par le patient et régulièrement modifiées en post-opératoire. Le compte plaquettaire est difficile à interpréter en raison de saignements fréquents, des transfusions plaquettaires et de la possible hémodilution ou hémococoncentration résultant de la chirurgie. La bilirubine est constamment élevée à l'issue de la greffe et sa normalisation peut prendre plusieurs jours. La fonction rénale est fréquemment altérée dès le préopératoire (syndrome hépato rénal). Certains patients sont épurés en peropératoire ou en postopératoire ce qui fausse bien entendu le suivi.

Tous les éléments qui composent le score SOFA sont donc perturbés en postopératoire et leurs évolutions peuvent être en lien avec un sepsis mais aussi être secondaires à des complications mécaniques ou de rejet du greffon.

(2) Choc septique

La nouvelle définition du sepsis identifie un sous-groupe de patients avec d'importantes anomalies circulatoires et métaboliques ayant une mortalité d'environ 40%. Cela correspond au choc septique qui est défini par l'association de :

- Sepsis
- Besoin de drogues vasopressives pour maintenir une PAM \geq 65 mmHg
- Lactate $>$ 2 mmol/L (18mg/dL) malgré un remplissage adéquat.

La définition du choc septique est également délicate à utiliser dans le contexte de greffe hépatique puisque l'hyper-lactatémie peut être en lien avec une mauvaise clairance du lactate par le foie plutôt que par une inadéquation entre la demande métabolique et la perfusion. De plus la transplantation hépatique requiert un support hémodynamique par amines vasopressives (noradrénaline particulièrement) de façon quasi systématique. Les raisons peuvent être diverses :

- Défaillance cardiaque peropératoire en lien avec la reperfusion et les fréquentes pathologies cardiaques sous-jacentes (cardiopathie dilatée du cirrhotique, coronaropathie...)
- Choc hémorragique
- Hypothermie
- Variations volémiques (relatives) majeures liées au syndrome de reperfusion.

(3) Infection :

Les sepsis et chocs septiques sont liés à la réaction de l'organisme face à une infection. Cependant, là encore, les signes cliniques d'infection habituellement retrouvés sont difficilement appréciables. La fièvre, en grande partie médiée par le foie peut être absente en cas de défaillance hépatique ou en l'absence de reprise de fonction du greffon. L'utilisation de corticoïdes peut minimiser son importance. Le recours à l'épuration extra-rénale (loin d'être négligeable en postopératoire) fausse la température du patient puisqu'elle est contrôlée par la température cible fixée sur la machine d'épuration extra-rénale. Dans l'étude de Reid et al. la fièvre

n'était présente que dans 34% des cas d'infections intra-abdominale et une hyperleucocytose était présente dans 53% des cas.(38)

C) Difficultés paracliniques d'identification des infections

De nombreux marqueurs biologiques ont été proposés afin d'aider à identifier les infections, à guider les traitements ou encore à caractériser le pronostic. Ces biomarqueurs reflètent plus ou moins directement le syndrome inflammatoire. Leurs pertinences pour discriminer un sepsis bactérien d'un sepsis viral ou fongique ou encore d'un état inflammatoire post-opératoire sont mises en doute dans de nombreuses situations.(43)

La grande majorité des protéines de l'inflammation sont synthétisées par le foie. Dans le contexte postopératoire de transplantation hépatique, le bénéfice de leurs dosages est limité. Les fonctions hépatiques et notamment de synthèse ne sont pas pleinement fonctionnelles dans les premières heures ou les premiers jours après une transplantation. Le suivi se fait habituellement par la surveillance de la production du facteur V qui se normalise après plusieurs heures ou jours selon la situation. Par ailleurs, il n'y a aucune garantie de retrouver une corrélation entre la production de facteur V et celle de l'ensemble des protéines de l'inflammation. Enfin, l'une des conséquences d'un sepsis peut être une dysfonction de greffon. Elle entraîne alors une baisse de production des différentes protéines d'origine hépatique et donc possiblement d'une baisse paradoxale des marqueurs de l'inflammation.

La Protéine Réactive C (CRP) est une protéine libérée par le foie lors d'une inflammation. Les variations de CRP dans le plasma sont plus lentes que celles des cytokines ou de la procalcitonine (décalage de 24h). La CRP n'est pas spécifique d'une infection bactérienne ou virale puisqu'elle augmente dans de nombreux contextes inflammatoires et notamment lors d'une chirurgie. (43)

Pour la Procalcitonine (PCT) qui est la pro-hormone de la calcitonine (impliquée dans la régulation cytokinique et de la NO synthétase inductible), plusieurs études ont mis en avant sa capacité de discriminer une infection bactérienne d'une infection virale. De plus, son taux est corrélé à la sévérité de l'infection. De façon intéressante, la synthèse de la PCT ne semble pas être diminuée par une corticothérapie et sa production n'est pas liée au compte de leucocytes. Cependant, des élévations non spécifiques de la PCT ont été retrouvées dans les contextes d'agression aiguë tels que les traumatismes sévères et la chirurgie.(43) Il existe aussi des variations lors d'utilisation d'immunothérapies telles que les Anticorps anti-lymphocytes, Anticorps anti-CD3, l'alemtuzumab ou les traitements liés au TNF α ou à l'IL2.(44)

La PCT et la CRP ne sont donc pas des marqueurs biologiques adaptés au contexte post-opératoire de transplantation hépatique et ne sont pas utilisés. Il n'existe actuellement pas de marqueur biologique

fiable, utilisable au lit du patient, pour aider au diagnostic de sepsis dans le contexte de la période post-opératoire de greffe hépatique.

D'après des données non publiées de Hervieu V., un élément anatomopathologique de biopsie hépatique appelé « foie de sepsis » signe la présence d'un syndrome inflammatoire. Il ne signifie pas que le foie est le siège d'infection mais qu'au sein de l'organisme du receveur, des phénomènes inflammatoires intenses ont lieu (et notamment des sepsis). Cet élément ne permet malheureusement pas d'orienter sur la source de l'infection.

D) Implications opérationnelles d'un sepsis

Il n'existe donc pas de critère ou biomarqueur facile d'accès et performant pour détecter un sepsis dans ce contexte. Le suivi du score SOFA ou de ses différents composants est utilisé en pratique courante et peut mener à la suspicion d'un sepsis mais n'est pas spécifique. La symptomatologie peut facilement être confondue avec celle d'un rejet (hyper-bilirubinémie, dégradation des fonctions hépatiques, dégradation neurologique).

Puisque le sepsis est une complication très fréquente en post-opératoire, que sa survenue altère le pronostic et que son traitement doit être le plus précoce possible les implications thérapeutiques sont nombreuses et fréquentes.(45) Si l'introduction d'une antibiothérapie par excès, devant une suspicion de sepsis a des conséquences,(46) elle n'aggrave pas significativement le rejet. En revanche, choisir de diminuer la pression immunosuppressive (baisse de la posologie de Tacrolimus) est souvent nécessaire (47) mais sera préjudiciable en cas de rejet. Des interventions invasives (ponctions, reprises chirurgicales) sont fréquemment réalisées en cas de sepsis et ont toutes une morbidité propre. Enfin, suspecter à tort un sepsis devant une symptomatologie de rejet retarde la prise en charge, et la mise en place d'un traitement qui est sous certains aspect antagoniste avec celui du sepsis.

III) SYSTEME IMMUNITAIRE ET SON MONITORING

A) Système immunitaire

Le système immunitaire est historiquement connu pour son rôle de défense contre les micro-organismes. Cette fonction est essentielle mais ne saurait à elle seule résumer les différents rôles du système immunitaire. Il est indispensable pour l'homéostasie tissulaire, dans les lésions tissulaires, lors de la

régénération d'un tissu endommagé, dans l'angiogenèse, dans le développement embryonnaire et fœtal, notamment via son rôle central dans l'apoptose.(48)

Il constitue un réseau interactif entre les organes lymphoïdes, les cellules immunitaires et de nombreux médiateurs de l'immunité tels que les cytokines.

(1) Immunité innée

L'immunité innée est classiquement distinguée de l'immunité adaptative mais il existe de nombreuses interactions entre elles. L'immunité innée est caractérisée par les défenses physiques (rôle des épithéliums) et par la réaction cellulaire mise en œuvre précocement en cas de challenge immunitaire via les polynucléaires neutrophiles, les monocytes, les polynucléaires éosinophiles, le système du complément et un ensemble de cytokines et de protéines liées à l'inflammation.(49)

Initialement, il y a un recrutement local ainsi qu'une activation des polynucléaires neutrophiles dont l'un des rôles est la phagocytose (d'une bactérie ou de reste cellulaire). L'ingestion et la destruction est plus efficace s'il y a d'abord eu opsonisation par le complément ou un anticorps.

Les éosinophiles sont essentiels dans la défense contre les parasites. Ils n'ont pas de capacité de phagocytose mais libèrent des granules hautement cytotoxiques.

Les cellules mastocytaires et les basophiles sont impliqués dans la perméabilité vasculaire et l'induction de réponses inflammatoires. (49)

(2) Immunité adaptative

Le système immunitaire adaptatif consiste en une réaction entre les lymphocytes B ou T et un antigène spécifique. Cet antigène est présenté par une cellule présentatrice d'antigène (CPA). La famille des CPA comprend les cellules dendritiques, les lymphocytes B, les monocytes, les macrophages, les lymphocytes T activés et les cellules activées de l'endothélium vasculaire.

Si le lymphocyte est spécifique de l'antigène présenté par la cellule présentatrice d'antigène (reconnaissance du complexe HLA-antigène) alors une activation cellulaire s'ensuit. Les antigènes endogènes sont présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1. Une activation en lymphocyte T cytotoxique se produit et la cellule est détruite. Cette réaction se déroule en cas d'infection par un virus ou une bactérie intracellulaire ou encore de processus tumoral au sein de la cellule.

Les antigènes exogènes sont présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2. A la suite de la reconnaissance, une cascade inflammatoire via la sécrétion de cytokines entraîne un recrutement et l'activation de très nombreuses cellules de l'immunité.

(3) Monocytes

Les monocytes ont une place prépondérante dans le système immunitaire. Ils jouent un rôle important dans l'immunité innée (lignée monocyte-macrophage) via la phagocytose et la sécrétion de cytokines.(49) L'activation monocyttaire se fait via la présentation d'antigène ainsi que par son interaction avec les lymphocytes. Cette activation entraîne la libération de nombreuses cytokines et médiateurs permettant le recrutement d'un nombre important de cellules du système immunitaire.

Les monocytes représentent 5 à 10 % des leucocytes périphériques. Ils circulent plusieurs jours et peuvent migrer dans les tissus et contribuer au pool de macrophages. Ils sont généralement classifiés en CD14+/CD16- et CD14+/CD16+. Les monocytes « classiques » CD14+/CD16- (80%) sont considérés comme plus aptes pour sécréter les cytokines pro-inflammatoires, dans la phagocytose et la production de reactive oxygen species (ROS). Du fait de leur expression importante du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2 (CMH2), les monocytes « non classiques » CD14+/CD16+ se rapprochent des macrophages intratissulaires « résidents ». Les monocytes CD16+ peuvent ensuite être subdivisés en intermédiaires : CD14hi/CD16+ et non classiques CD14lo/CD16+. Les monocytes CD14hi/CD16+ expriment les plus hauts niveaux de CMH2, de molécules accessoires et produisent les taux les plus importants de cytokines à la fois pro et anti-inflammatoires en réponse à une stimulation agoniste TLR4. Les monocytes CD14lo/CD16+ (non classiques) répondent aux virus et acides nucléiques par la production de cytokines pro-inflammatoires via les voies TLR8 et TLR9.

Tous les monocytes du sang circulant expriment de façon constitutive les molécules HLA-DR à leur surface.

(4) Immuno-paralysie :

Il existe un équilibre appelé homéostasie immunitaire entre les éléments de réponse pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Lors d'un sepsis cet équilibre est modifié. Cette rupture d'homéostasie immunitaire concerne l'immunité innée et adaptative.(50) Après une première phase dont la résultante est pro-inflammatoire (mais déjà avec l'initiation de processus anti-inflammatoires), suit rapidement un état d'immunodépression aussi appelé immuno-incompétence ou immuno-paralysie.(51)

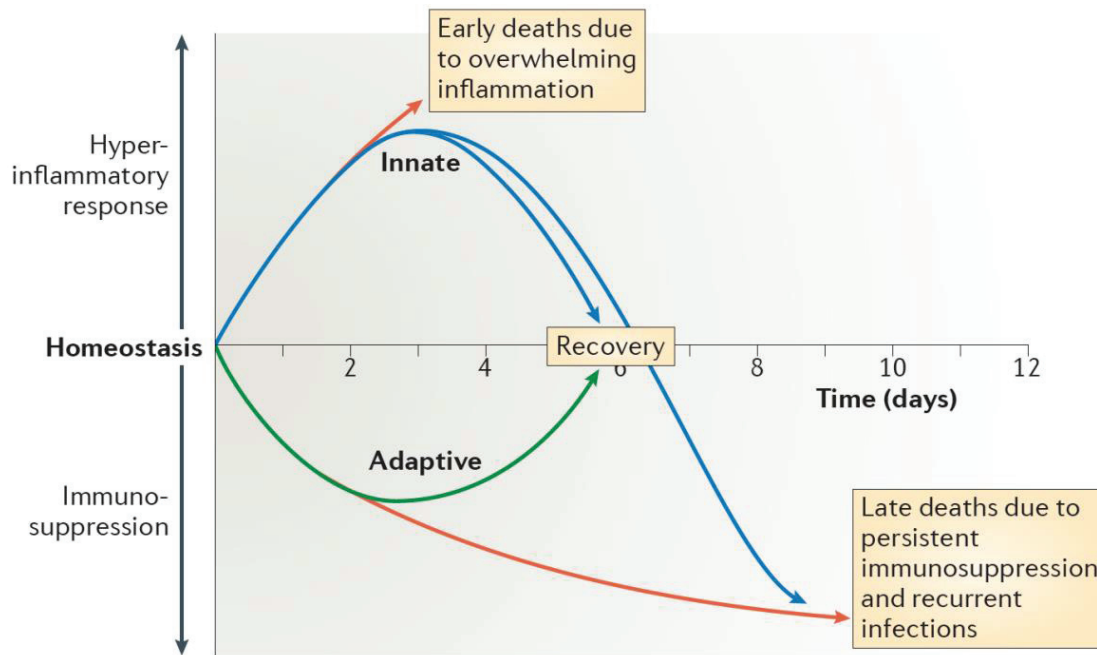


Figure 2 : Evolution de l'homéostasie immunitaire selon Hotchkiss et al. (50)

Chacune des cellules effectrices est profondément modifiée lors d'un sepsis et ce phénomène perdure plusieurs jours.

Le système immunitaire est alors moins apte à faire face à un challenge infectieux. Des phénomènes d'apoptose des lymphocytes CD4, des lymphocytes B et une immuno-paralysie des monocytes sont retrouvés. Ces effets, bien décrits dans l'évolution du sepsis, sont également rencontrés dans toutes les situations d'inflammation systémique liées aux agressions (dont la nature influe peu) tels que les pancréatites, chez les grands brûlés, dans les chirurgies majeures et chez les polytraumatisés.(52,53)

L'immuno-paralysie reflète un état normalement transitoire d'immunodépression, mais dans certaines situations pathologiques cet état peut perdurer. Ce phénomène permet d'expliquer la survenue d'infections nosocomiales, de complications post-opératoires et d'une grande partie de la mortalité liée au choc septique.(54)

L'immunoparalysie est retrouvée après les chirurgies digestives majeures, aussi il est attendu que cet état fasse suite à une transplantation hépatique.

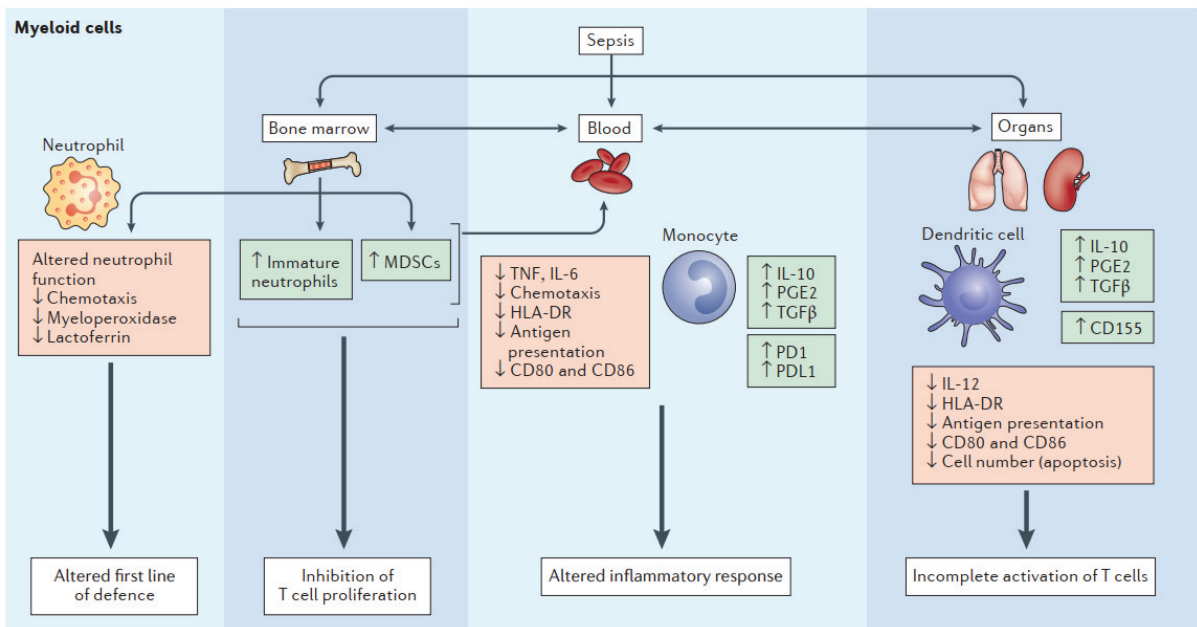
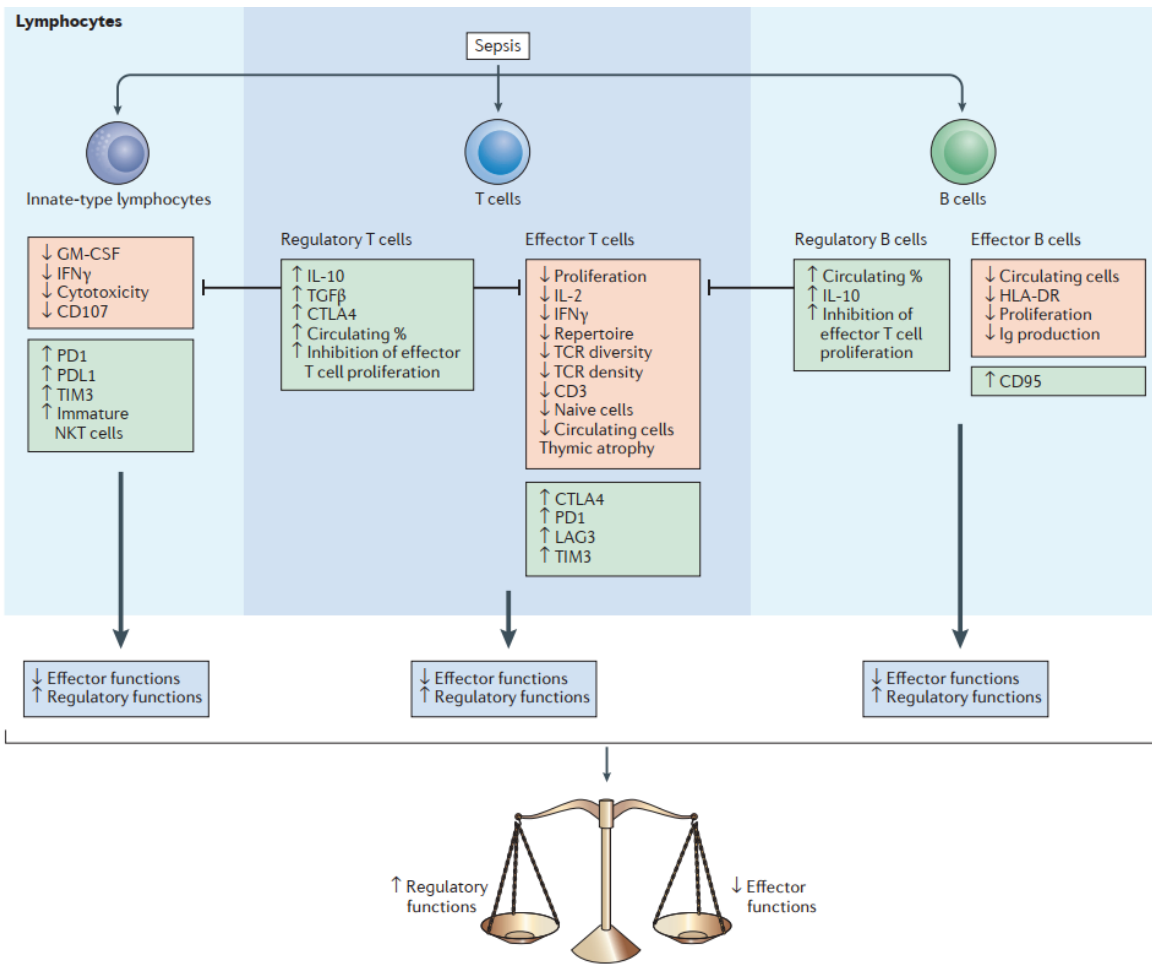


Figure 3 : Répercussion du sepsis sur les différentes cellules effectrices de l'immunité selon Venet et al.(55)

(5) Monitoring de l'immunité :

L'anergie des lymphocytes T a été proposée comme marqueur d'immuno-dysfonction induite par le sepsis. Le compte lymphocytaire avec une augmentation de l'apoptose a aussi été décrit. De plus, il existe des altérations fonctionnelles des lymphocytes avec une diminution de leur prolifération, une baisse de l'activité pro-inflammatoire (IL-2, IL-17, IFN- γ) et une majoration de l'activité anti-inflammatoire (IL-10).(56,57) Des modifications phénotypiques sont recensées : réduction de l'expression du CD-28 et augmentation de l'expression de PD-1 ou CTLA4 (récepteurs co-inhibiteurs). Par ailleurs il a été retrouvé une augmentation du nombre de lymphocytes T régulateurs au cours du sepsis. Aucun de ces marqueurs n'est utilisé en routine hormis le compte lymphocytaire.

Le rapport IL-10/TNF α a été proposé pour évaluer la balance entre les médiateurs pro et anti-inflammatoires.(58)

Plusieurs marqueurs monocytaires ont été étudiés. On retrouve notamment une baisse de l'expression de HLA-DR, de CD10, de CD86, de CD14, de GM-CSF receptor ou de CX3CR1.(58)

Puisque le phénomène d'immuno-paralysie touche l'ensemble du système immunitaire, de très nombreux marqueurs biologiques concernant différentes cellules effectrices ont été étudiés. Une synthèse non exhaustive de ces marqueurs est présentée par Rouget et al. pour évaluer l'immunité.(58)

L'expression de HLA-DR monocytaire est le marqueur le plus étudié et le mieux validé pour apprécier le niveau d'immunocompétence du patient. C'est un marqueur de la dysfonction monocytaire objectivé par une plus faible production de cytokines pro-inflammatoires ainsi qu'une plus faible prolifération.(58) HLA-DR monocytaire reflète essentiellement l'état d'immunocompétence de l'immunité innée.(58,59)

De plus, ce marqueur n'est pas réservé à la recherche fondamentale puisque plusieurs laboratoires le mesurent. Le résultat est disponible en quelques heures ce qui fait de ce marqueur un outil pertinent pour un usage clinique quotidien.

		Biomarker	Associated clinical outcome	Laboratory technique	Approximate minimal turn-around time	Possible in routine?
Innate immunity	PNN	↑ immature forms	Death	FC, hematological analyzers	1h30	Yes
	Monocytes	↓ mHLA-DR	Death, HAI	FC, IHC, PCR	1h30	Yes
		sCD127	Few data. Death?	ELISA	5h	No
		Endotoxin tolerance	Conflicting data	cell culture + ELISA	3 days	No
	DC	↑ PD-L1	HAI	FC, IHC	1h30	Not yet
IL10 ad IL10/TNF		Death	ELISA or comparable method	5h	No	
Adaptive immunity	All lymphocytes	↓ DC count	Death, HAI	FC	1h30	Not yet
		Function : IL-12 synthesis, proliferation	No	cell culture, ELISA	3 days	No
		Lymphopenia	Death	FC, hematological analyzers	30 min	Yes
	T cells	NLT	Death	FC, hematological analyzers	30 min	Yes
		↑ CTLA4, BTLA	Few data	FC, IHC	1h30	Not yet
		↑ PD-1	Death	FC, IHC	1h30	Not yet
		CD127	Death, HAI	FC, IHC	1h30	Not yet
Tregs	Proliferation	Death, HAI, MOF	cell culture + FC	3 days	No	
Transcriptomic	↑ Treg percentage	Death	FC	1h30	Not yet	
Both	CD74, CX3CR1	Few data. Death?	qRT PCR microarray	3h* 3 days	Possibly No	

HAI: healthcare-associated infections; MOF: multi organ failure; PNN: polynuclear neutrophils; DC: dendritic cells; Tregs: regulator T cells; mHLA-DR: monocyte human leukocyte antigen DR; PD-1: programmed death one; PD-L1: programmed death ligand one; IL: interleukin; TNFα: tumor necrosis factor alpha; NLT: neutrophil to lymphocyte ratio; CTLA4: cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4; BTLA: B and T lymphocyte attenuator; FC: flow cytometry; IHC: immunohistochemistry; ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay.
* if a unitized industrial method were developed.

Figure 4 : Biomarqueurs évaluant l'immunocompétence d'un individu d'après Rouget et al.(58)

B) Système HLA

Le système HLA (Human Leukocyt Antigen) a pour fonction principale la reconnaissance du « soi » et la détection du « non soi ». Le système est codé par de nombreux gènes situés sur le bras court du chromosome 6 (bande 6p21.3). On distingue généralement trois systèmes HLA, celui de classe 1, de classe 2 et de classe 3. Des règles internationales précisent la nomenclature de ces systèmes.

La première lettre désigne la classe de chaque spécificité moléculaire HLA. Les lettres A, B, C correspondent au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 1. Pour le CMH de classe 2 nous avons la lettre D. La deuxième lettre correspond à la famille HLA à l'intérieur de la classe considérée. (P, R, Q, O et M pour le CMH de classe 2). Ainsi, il existe pour le système HLA de classe 2 des gènes classiques (DP, DR, DQ) et des gènes apparentés (DO et DM).

Les gènes HLA DP, HLA DR et HLA DQ codent pour des protéines principalement exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Le système HLA DR est celui le plus représenté dans la famille du CMH2 (trois à cinq fois plus que les protéines codées par HLA DP et DQ).

L'expression de ces gènes est régulée par un facteur de transcription unique, la protein class II transactivator (CIITA). Les gènes de HLA-DR codent pour une glycoprotéine comportant une chaîne lourde α (31-34 kDa) et une chaîne légère β (26-29 kDa), associées de manière non covalente. Elles sont extracellulaires via la partie N terminale ($\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\beta 1$, $\beta 2$) et intracellulaires via la partie intracytoplasmique C terminal. Il existe un domaine transmembranaire hydrophobe.

Dans leur portion extracellulaire les deux chaînes (via leur portion $\alpha 1$ et $\beta 1$) forment un site de liaison au peptide antigénique.

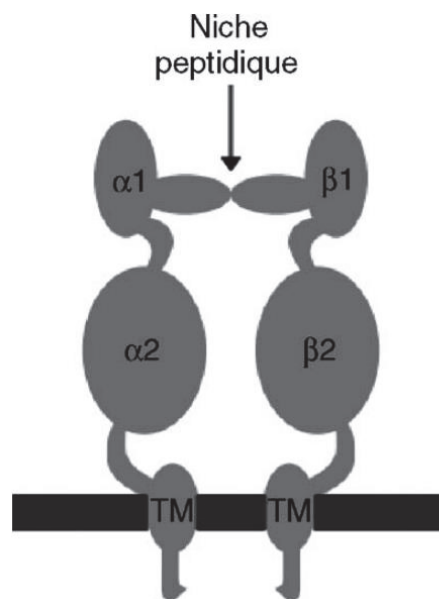


Figure 5 : Représentation schématique de HLA-DR selon Cheron et al.(60)

Les deux chaînes sont assemblées dans l'appareil de Golgi. Une chaîne invariante vient s'ajouter lors de l'association des deux chaînes, qui empêche transitoirement la fonction de niche peptidique.

Les cellules présentatrices d'antigènes internalisent par endocytose les antigènes exogènes. Ces endosomes vont fusionner avec les vésicules qui contiennent l'HLA de classe 2 lié à la chaîne invariante. L'antigène est alors dégradé en peptide d'une vingtaine d'acide aminé.

Une molécule d'HLA DM est intégrée dans cette vésicule. Son afflux entraîne une dissociation de la chaîne invariante qui libère alors la niche peptidique. Une liaison entre le peptide antigénique exogène et la molécule HLA de classe 2 est alors possible. Ce système peptide-CMH2 est externalisé à la surface de la cellule. L'interaction avec le récepteur T des lymphocytes T CD4 entraîne leur activation et l'initiation de la réponse immunitaire adaptative, pour permettre l'élimination des agents pathogènes.

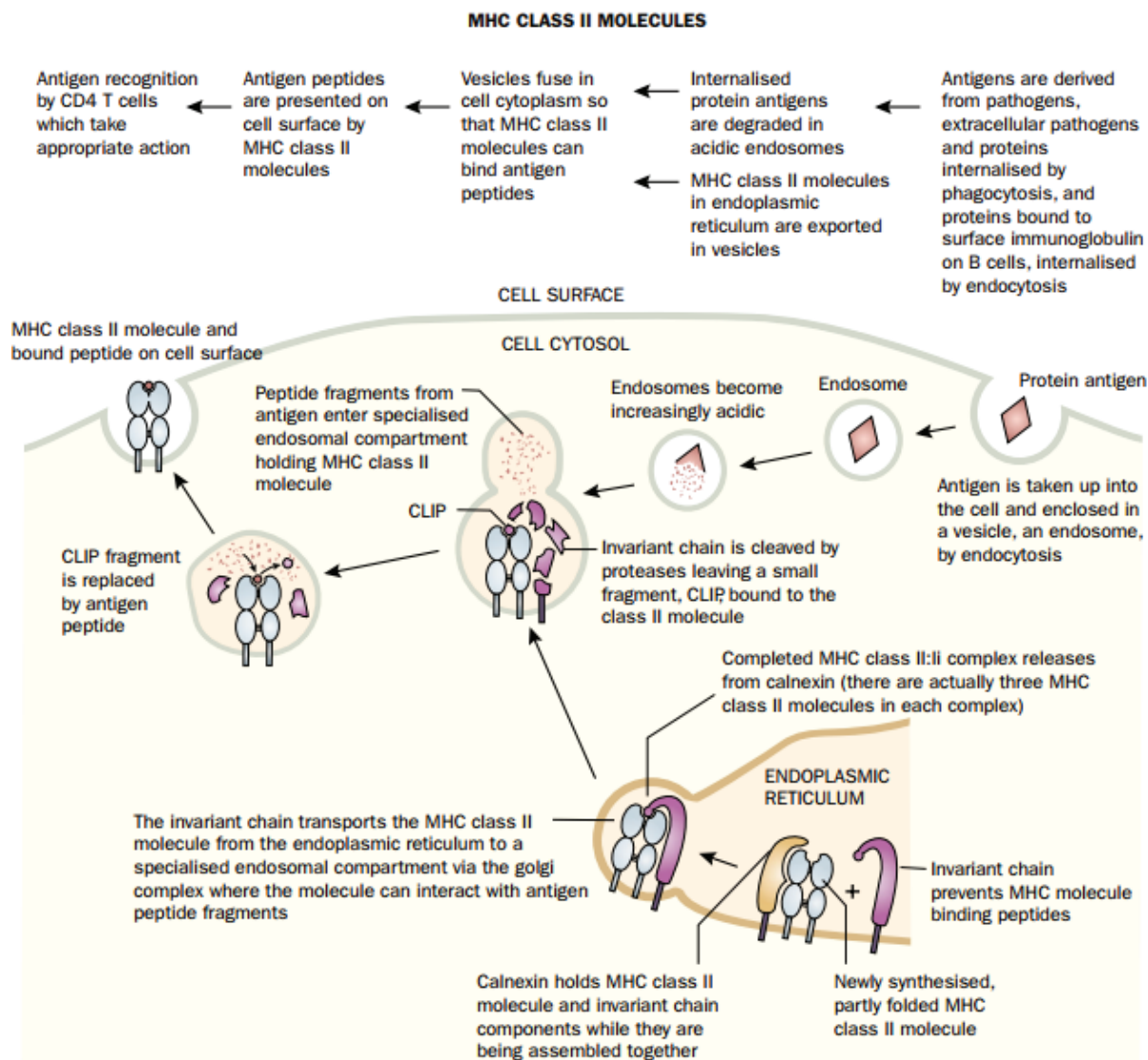


Figure 6 : Représentation du complexe majeur d'histocompatibilité 2 selon Parkin et al.(49)

L'expression de HLA-DR à la surface des monocytes joue donc un rôle central dans le système immunitaire. Cette expression de mHLA-DR est finement régulée par de nombreuses cytokines et a été suggérée comme étant le reflet global de l'effet de ces cytokines. Il est alors considéré comme un « intégrateur cytokinique ». (54,61)

Les mécanismes conduisant à la perte de molécules de HLA-DR à la surface des monocytes sont partiellement compris. De nombreux facteurs ont un rôle dans le niveau d'expression de l'HLA-DR.

La diminution d'expression de mHLA-DR peut être liée à une baisse de la transcription des gènes via une baisse de transcription du CIITA.(62)

Il a été montré une chute très précoce de l'HLA-DR monocyttaire au cours de la chirurgie cardiaque. En effet dès la fin de la chirurgie, l'expression du CMH 2 est très inférieure à sa valeur préopératoire. La baisse importante de mHLA-DR a donc lieu en quelques heures.(63) Cette rapidité plaide pour la participation d'un autre mécanisme que celui d'une diminution de transcription et de synthèse de HLA-DR monocyttaire.

Il a également été mis en évidence qu'une faible expression à la surface cellulaire d'HLA-DR peut être en lien avec une ré-endocytose ou une séquestration endosomale des complexes d'HLA-DR. (64)

Yves Le Tulzo et al, ont montré une association entre un niveau élevé de cortisol au cours d'un choc septique (248+/-23 ng/ml, vs 147+/-10ng/ml p<0.01) et la baisse d'expression de l'HLA-DR monocyttaire (relation logarithmique inverse). Ils ont par la suite retrouvé cet effet de classe (supposé similaire parmi les glucocorticoïdes) sur des données in-vitro. En comparant des cultures de monocytes purifiés, ceux exposés à la dexaméthasone ont une expression d'HLA-DR moindre tout comme les mARN HLA-DR et le CIITA. (62)

L'association entre l'importance de la cortisolémie et l'expression d'HLA-DR a également été mise en évidence dans le contexte chirurgical.(65) Dans cette étude, le niveau de cortisol s'élève au cours de la chirurgie et dans les premières heures post-opératoires. Une corrélation inverse entre le niveau de cortisol et l'expression de HLA-DR monocyttaire est alors retrouvée.

De manière similaire à l'étude précédente, Kim et al ont également montré que l'expression d'HLA-DR est diminuée lors d'incubation durant 24h de sang de volontaires sains avec de l'hydrocortisone.(65)

Plusieurs glucocorticoïdes ont cet effet, ce qui suggère un effet de classe. Cependant les données in-vivo sont toutes basées sur le cortisol. Les conclusions sur les autres glucocorticoïdes reposent sur des données in-vitro. La posologie des corticoïdes semble importante puisque ces derniers pourraient avoir un rôle immunostimulant à faible dose.(29)

L'expression de HLA-DR monocyttaire est également régulée par l'IL10. Une association existe entre le niveau d'IL10 plasmatique et la chute de l'expression de l'HLA-DR (tout au moins sur certains monocytes).(65)

Il n'y a pas de lien montré entre HLA-DR monocyttaire et les concentrations de noradrénaline et d'adrénaline.(62)

Le TNF α comme le LPS, Pam3CysSK4, l'interféron gamma ou le granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) ont un effet d'up régulation sur l'HLA-DR monocyttaire lorsqu'ils sont étudiés isolément. Cependant, dans les situations cliniques nous concernant, il existe concomitamment des stimuli conduisant à une up-régulation et une down régulation. L'expression de HLA-DR peut ainsi être considérée comme l'intégration de l'ensemble de ces cytokines, signaux.(54) Elle reflète alors la balance pro-inflammatoire et anti-inflammatoire.

Plusieurs méthodes de mesure de l'expression de HLA-DR existent, elles expriment leurs résultats dans des unités différentes (pourcentage de monocytes HLA-DR positifs sur l'ensemble des monocytes ; moyenne d'intensité de fluorescence [MFI] et nombre de complexes HLA-DR exprimés à la surface par monocyte) et ne sont pas reproductibles d'un centre à l'autre pour notamment deux d'entre elles.(66) La méthode proposée par Döcke et al. (exprimée en nombre de complexes HLA-DR par monocyte) tend à supplanter les autres notamment en raison de sa reproductibilité permettant la comparaison des résultats et la définition de valeurs normales.(66)

IV) CONNAISSANCES ET UTILISATIONS DE HLA-DR MONOCYTAIRE :

A) Cinétique de HLA-DR monocyttaire après agression

L'expression de HLA-DR monocyttaire, utilisée pour approcher l'état d'immunoparalysie, est variable au cours du temps dans de nombreuses situations. Généralement, nous assistons à une chute de l'expression de HLA-DR monocyttaire après une « agression » quelle qu'elle soit, puis une ré-augmentation dans les jours suivants. La chute de l'HLA-DR peut être plus ou moins rapide et prononcée. La ré-ascension peut avoir lieu très précocement ou au contraire après plusieurs jours.

Il a été montré une chute très précoce de l'HLA-DR monocyttaire au cours de la chirurgie cardiaque. En effet dès la fin de la chirurgie l'expression de mHLA-DR est très inférieure à sa valeur préopératoire. La baisse de HLA DR a donc lieu en quelques heures.(63)

Les mêmes observations sont retrouvées avec la neurochirurgie où l'expression de HLA-DR monocyttaire était mesurée en préopératoire et en postopératoire immédiat. Dès la fin de la chirurgie les valeurs de HLA-DR monocyttaire sont significativement plus basses que celles mesurées en préopératoire.(67)

Vester et al. ont mis en évidence une différence dans la cinétique d'expression de mHLA-DR entre les patients polytraumatisés et ceux ayant subi une chirurgie réglée. En effet alors que la chute de mHLA-DR est précoce dans ces deux populations (dès J1), nous retrouvons une réascension bien plus rapide chez les patients de chirurgie réglée que chez les patients polytraumatisés. Chez ces derniers, l'HLA-DR monocyttaire est encore en baisse à J3 et se stabilise à J7. Il faut attendre J14 pour constater une augmentation significative de l'expression de mHLA-DR.(68)

Il est également montré que l'expression de HLA-DR monocyttaire diminue au cours des chirurgies à risque faible ou modéré (chirurgie bariatrique par coelioscopie, chirurgie abdominale ouverte, arthroplastie de genou et de hanche).(69) La baisse n'est en revanche significative qu'à partir de J1 dans cette étude. En plus

de la baisse d'HLA-DR monocytaire, il est mis en évidence une modification des proportions des différents sous types de monocytes. Un jour après la chirurgie, les monocytes CD14high (classiques) étaient plus représentés que les CD14low (non classiques). Cependant, malgré des variations entre les sous types de monocytes, tous présentaient une expression de HLA-DR monocytaire diminuée. Ainsi la baisse globale d'expression d'HLA-DR ne peut être expliquée par une variation de proportion entre les différentes sous classes de CD14.

Chez les patients brûlés (plus de 30% de la surface corporelle) la diminution de l'expression de HLA-DR est moins rapide. A J0-1 elle est encore à 86% de sa valeur initiale alors que la baisse est profonde à J2-3 (<50% de la valeur basale). Le nadir est atteint entre J7 et J10 après la brûlure.(70)

Caille et al. n'ont pas retrouvé de chute de HLA-DR monocytaire de manière significative dans les chocs hémorragiques ou les chocs cardiogéniques. La baisse de HLA-DR n'était retrouvée que dans les chocs septiques dans leur étude.(71)

La décroissance de l'HLA-DR monocytaire semble plus lente au cours du sepsis qu'au cours des chirurgies majeures. Cependant des données fiables sont très compliquées à obtenir car la définition du début du sepsis est forcément hasardeuse.

Dans les sepsis, la chute de HLA-DR monocytaire semble être corrélée à la sévérité de l'infection.(62)

Il n'est donc pas aisé de décrire précisément la cinétique de l'HLA-DR de manière générale pour toutes ces pathologies car il existe différentes évolutions selon la situation. La chute semble particulièrement rapide dans les chirurgies. Une grande variabilité dans le délai et la vitesse de réascension selon le type d'agression initiale est constatée.

B) Suivi des traitements immunomodulateurs :

HLA-DR monocytaire a été proposé pour suivre l'effet de traitements immunomodulateurs tels que l'interféron gamma,(72) le granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)(73) ou l'immunoabsorption.(54)

Le suivi de l'expression de HLA-DR monocytaire était utilisé pour apprécier l'efficacité de ces traitements pour sortir de l'état d'immuno-paralyse.

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de HLA-DR monocytaire pour adapter l'immunosuppression de patients greffés hépatiques.

C) Lien avec la mortalité :

Plusieurs études ont établi un lien entre l'expression de HLA-DR monocytaire et la mortalité. Il est montré que dans les pancréatites aiguës, l'expression de HLA-DR est significativement moindre que dans la population générale. Parmi les pancréatites les plus sévères, il a été retrouvé une association entre une faible expression d'HLA-DR et la survenue de décès. A l'inverse, les patients dont l'expression de HLA-DR monocytaire s'est accrue dans les premiers jours ont survécu.(74)

Des données de néonatalogie suggèrent qu'une expression inférieure à 30% de la valeur normale (comparaison à un groupe contrôle) est associée à une augmentation de la mortalité.(75)

Haveman et al. ont montré dans une étude prospective sur 46 patients opérés d'une rupture d'anévrisme aortique (à l'exclusion des traitements par endoprothèse), une différence statistiquement significative de l'expression de mHLA-DR entre les survivants à J15 et les décédés.(76) Le niveau de HLA-DR monocytaire à J1 après la chirurgie était comparable et fortement abaissé. Dès J3, l'expression de HLA DR monocytaire était significativement inférieure chez les patients qui n'allaient pas survivre. C'est donc la vitesse de réascension qui semble ici déterminante.

Chez les brûlés une association statistiquement significative est retrouvée entre les plus faibles valeurs de HLA-DR monocytaire à J3-4 ou J10-11 et la mortalité.(70)

Dans les chocs septiques, l'expression de mHLA-DR à J3-J4 a un intérêt pronostic. Une expression inférieure à 30% de la valeur basale est significativement associée à la survenue du décès du patient.(77)

D) Lien avec les infections nosocomiales :

Plusieurs études retrouvent un lien entre l'expression de HLA-DR et le risque de développer une infection nosocomiale.

Sur une large étude de 283 patients de réanimation, il est retrouvé un lien entre une lente récupération d'expression de HLA-DR et la survenue d'une infection secondaire au cours du séjour en réanimation (traumatisme crânien, AVC, chirurgie, sepsis). Dans cette étude c'est la variation d'HLA-DR qui est importante plutôt que la valeur d'HLA-DR monocytaire.(78)

Dans une étude s'intéressant aux patients traumatisés, il est montré que la valeur de HLA-DR monocytaire au 3^e ou 4^e jour après le traumatisme est significativement différente entre les patients qui vont présenter une infection secondaire (plus faible expression) et ceux dont l'évolution est favorable.(79)

Dans une étude s'intéressant aux brûlés, une relation entre la valeur de HLA-DR monocytaire à J5-7 et la survenue d'un choc septique ultérieur a été établie.(70)

E) En Hépatologie

L'expression de HLA-DR monocytaire est significativement diminuée au cours des hépatites aiguës.(80) Elle est également diminuée lors des pathologies hépatiques chroniques non décompensées mais de façon moins importante.

Par ailleurs, Satsangi et al. ont montré que l'expression de HLA-DR monocytaire est plus faible chez les patients atteints d'ACLF ou de cirrhose décompensée que dans le groupe contrôle. (81)

Xing et al. mettent aussi en évidence une baisse d'expression de HLA-DR monocytaire chez les patients cirrhotiques ou atteints d'ACLF en comparaison à des patients contrôles sans hépatopathie.(82)

Enfin, Wasmuth et al. ont mis en avant une baisse de mHLA-DR plus importante dans les cas d'ACLF que dans les cirrhoses.(83)

Lin et al. ont retrouvé que les patients atteints d'hépatite auto-immune présentent une expression de HLA-DR monocytaire plus faible que des patients atteints de NASH. (84)

Berres et al. se sont intéressés aux patients cirrhotiques décompensés admis en soins intensifs. Ils ont décrit deux groupes de patients : des survivants avec une expression de HLA-DR monocytaire qui reste stable ou qui augmente et des patients qui décèdent avec une expression de HLA-DR monocytaire en baisse (hazard ratio de 3,36 p=0.008 pour la mortalité lorsque la baisse a lieu entre l'admission et J3). (85)

Pour prédire l'évolution des intoxications au paracétamol et la nécessité du recours à la transplantation hépatique, Antoniadou et al. ont proposé d'utiliser l'expression de HLA-DR monocytaire comme élément pronostic. Dans leur étude, ils ont aussi constaté que les hépatites fulminantes présentaient des valeurs de HLA-DR effondrées et bien plus basses que des patients contrôles. Ils ont aussi montré que l'HLA-DR monocytaire était corrélé négativement avec l'INR, la lactatémie, le pH et l'encéphalopathie.(80)

F) HLA-DR monocytaire et transplantation

Peu d'études se sont intéressées à l'HLA-DR monocytaire dans le contexte particulier des transplantations d'organes solides. Ces études ne se concentraient pas spécifiquement sur la cinétique postopératoire mais s'intéressaient surtout à la relation entre mHLA-DR et la survenue de sepsis.

Alingrin J et al. se sont intéressés aux transplantés pulmonaires.(86) Sur les 37 patients inclus, 18 n'ont pas développé de sepsis et 19 ont été qualifiés de septiques selon les critères diagnostiques retenus à cette époque. Tous ont reçu le même schéma d'immunosuppression (méthylprednisolone, anticorps anti-thymocytes et tacrolimus ou ciclosporine). Dans les deux groupes, ils ont constaté une nette diminution des lymphocytes T et des monocytes au cours de la première semaine avant une réascension les jours suivants. Concernant l'HLA-DR monocytaire, sa baisse est importante dans les deux groupes au cours de la première semaine. Ils ont ensuite constaté sa stagnation chez les patients septiques, alors que le marqueur réaugmente chez les patients non septiques. Après la deuxième semaine, la différence est statistiquement significative.

Dans les cas de transplantations pulmonaires pédiatriques, la complication principale lors du premier mois est le sepsis d'origine pulmonaire. Dans l'étude de Hoffman et al. il est également montré qu'à une semaine post opératoire, les patients ayant une valeur d'HLA-DR monocytaire inférieure ou égale à 50% de la valeur de base allaient majoritairement développer une pneumonie (immunosuppression par méthylprednisolone, Tacrolimus et Mycophenolate mofetyl).(61)

Dans le cadre des transplantations rénales, il est également observé une chute de mHLA-DR après la greffe. Entre les valeurs mesurées avant la greffe et celles mesurées à 15 jours, il existe une différence statistiquement significative. Cette différence n'est pas expliquée par un sepsis mais peut correspondre à une expression seulement partiellement restaurée puisque l'on ne dispose pas de valeurs à plus long terme.(87)

L'expression de HLA-DR monocytaire a été étudiée dans le contexte de greffe hépatique par Haveman et al. en 1999. Dans cette étude portant sur 20 patients transplantés hépatiques, la survenue d'un sepsis avait lieu entre J10 et J20. Dans cette étude, les patients ayant développé un sepsis avaient un niveau d'expression de HLA-DR monocytaire à J7, J14, J21 et J28 statistiquement plus faible que ceux n'ayant pas développé de sepsis. La baisse de l'expression de HLA-DR était faible avant l'apparition du sepsis. (88)

RATIONNEL DE L'ETUDE :

La transplantation hépatique est une chirurgie majeure grevée de complications importantes et notamment septiques.(1) Les infections sont favorisées en partie par l'introduction de l'immunosuppression nécessaire pour éviter les rejets. La pression immunosuppressive fait l'objet d'un choix mesuré, prenant en compte les bénéfices attendus et les risques potentiels.(47)

Les marqueurs biologiques habituellement utilisés pour la détection des infections (CRP,PCT) étant pris à défaut (43), il n'existe pas à ce jour d'examen biologique permettant d'aider au diagnostic de ces événements très fréquents en post-transplantation.

Le phénomène d'immuno-paralysie (51), dynamique dans le temps, essentiellement décrit dans les sepsis a aussi été mis en évidence dans nombre de situations d'agression aiguë et notamment la chirurgie digestive majeure. Il conduit, en l'absence de traitement immunosuppresseur, à une altération de la réponse immunitaire en cas de challenge immunitaire.(55)

La mesure de mHLA-DR est un examen biologique réalisable quotidiennement et dont les résultats sont disponibles le jour même aux Hospices Civils de Lyon (HCL)(58). Le suivi de ce marqueur dans le temps est proposé pour permettre de diagnostiquer un état d'immuno-paralysie et de prédire la survenue d'infection nosocomiale. Il est parfois retrouvé un lien entre HLA-DR monocytaire et la mortalité ou la gravité d'une pathologie.(74,77) A notre connaissance aucune étude ne s'est intéressée à décrire précisément l'évolution de l'expression de HLA-DR monocytaire et sa cinétique après la transplantation hépatique.

Nous supposons, d'après les données déjà publiées (88), que l'expression de HLA-DR monocytaire diminue après la transplantation (il s'agit d'une chirurgie majeure), sans connaître l'importance de cette baisse ni le délai avant d'atteindre le nadir.

Puis, durant le premier mois après la transplantation la valeur de mHLA-DR va probablement croître. Cependant nous ignorons le délai de latence avant de constater une augmentation. Nous ne savons pas si l'expression de mHLA-DR est modifiée par les immunosuppresseurs. Nous ne connaissons pas la valeur à J30 dans le contexte d'immunosuppression. Enfin nous ne connaissons pas la cinétique d'augmentation.

Nous émettons l'hypothèse qu'une hausse de HLA-DR monocytaire (reflet d'une sortie d'immunoparalysie et la restauration d'immunocompétence) peut être associée à la survenue de rejet. En accord avec les données actuelles, nous supposons également que plusieurs facteurs influent sur l'expression de HLA-DR. Nous supposons plus particulièrement que la survenue d'un sepsis ou d'une reprise chirurgicale sont associés à une baisse de HLA-DR monocytaire. Ces événements sont fréquents durant le premier mois postopératoire. La prise en charge per-opératoire et post-opératoire est standardisée car régie par les mêmes protocoles de

service, aussi la dynamique de récupération de HLA-DR monocytaire est supposée reproductible entre les patients.

Le but principal est de modéliser l'évolution de l'HLA -DR monocytaire au cours du premier mois après la transplantation. De plus, nous évaluerons l'effet d'une chirurgie, d'un sepsis et d'un rejet sur la cinétique d'HLA-DR monocytaire. La connaissance de l'évolution de l'état d'immunocompétence de chaque patient transplanté hépatique (via l'expression de HLA-DR monocytaire) est nécessaire dans la perspective d'adapter l'immunosuppression comme proposé par Ravaioli et al.(20)

L'un des objectifs secondaires est d'étudier l'influence de l'âge au moment de la greffe, du sexe, de la créatininémie, du recours à l'épuration extrarénale, de la bilirubinémie, de la concentration sanguine de tacrolimus, de l'utilisation de basiliximab et de GCSF ou d'une corticothérapie, de la numération des lymphocytes et des polynucléaires neutrophiles, de la durée d'ischémie froide et de la durée d'ischémie chaude sur la dynamique d'expression de HLA-DR monocytaire.

Une expression faible de HLA-DR monocytaire a été associée à une augmentation d'infections secondaires mais peut également être la conséquence de la survenue d'un sepsis. Un axe majeur dans le traitement des chocs septiques repose sur une réponse thérapeutique rapide.(45) L'identification précoce d'un sepsis est un élément important à considérer. Cette identification repose parfois sur des méthodes de diagnostic invasives (biopsie, prélèvements chirurgicaux) avec une morbidité non négligeable. Un outil permettant de conforter l'indication de ces gestes ou de prise en charge spécifique (initiation d'une antibiothérapie probabiliste) est souhaitable.

Un second objectif consiste à chercher si cette modélisation permet d'identifier des événements d'intérêt (sepsis). Il s'agit d'explorer si un écart à la dynamique individuelle du mDLA-DR issue du modèle permettrait d'aider au diagnostic d'un sepsis à la phase précoce de la transplantation hépatique. Notre hypothèse est que la modélisation individuelle de la dynamique globale du mHLA-DR jusqu'à J30 fournie par notre modèle renseigne quant au risque d'infection secondaire, mais que les écarts locaux à cette dynamique globale serait un détecteur valide et précoce de début de sepsis. A cette fin, nous étudierons la valeur potentielle de différents détecteurs de survenue d'un sepsis construits à partir de la mesure de l'écart entre une valeur isolée mesurée basse et la valeur attendue (donnée par la dynamique individuelle issue de la modélisation).

MATERIEL ET METHODE

I) Type d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, d'analyse sur données, monocentrique dans le service de soins critiques chirurgicaux et celui de chirurgie générale, digestive et de transplantations hépatiques et intestinales de l'Hôpital de la Croix-Rousse.

II) Buts de l'étude :

A) Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de modéliser l'évolution de l'HLA-DR monocytaire au cours du premier mois post transplantation hépatique.

Il s'agit d'identifier un modèle, à même de décrire la dynamique du mHLA-DR post transplantation précoce, d'en identifier les caractéristiques puis des variables cliniques à intégrer pour assurer une description personnalisée opérationnelle de cette dynamique

L'hypothèse à évaluer est la chute de l'expression de HLA-DR monocytaire avec différents événements (sepsis, reprise chirurgicale), tandis que le rejet du greffon augmente l'expression de HLA-DR monocytaire. Le but est de quantifier l'impact de ces événements sur le profil de HLADR en fonction du temps.

B) Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- Etudier l'influence de l'âge au moment de la greffe, du sexe, de la créatininémie, du recours à l'épuration extrarénale, de la bilirubinémie, de la concentration sanguine de tacrolimus, de l'utilisation de basiliximab et de GCSF ou d'une corticothérapie, de la numération des lymphocytes et des polynucléaires neutrophiles, de la durée d'ischémie froide et de la durée d'ischémie chaude sur la dynamique d'expression de HLA-DR monocytaire.
- Evaluer l'utilisation de cette modélisation pour construire un outil clinique d'aide à la décision pour :
 - La détection précoce d'un sepsis et le suivi de sa résolution
 - La qualification d'un sur risque de rejet précoce ou d'infections opportunistes.

III) Caractéristiques de la population étudiée :

A) Période d'inclusion

Nous avons étudié de manière rétrospective les patients ayant bénéficié d'une greffe hépatique entre le 1^{er} avril 2018 et le 31 octobre 2018.

B) Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients greffés hépatiques au sein du pôle transplantation adulte de la Croix Rousse.

C) Critères d'exclusion

Les patients ci-dessous étaient exclus de l'étude :

- Les patients ayant moins de 4 mesures de HLA-DR monocytaire au cours du premier mois post-transplantation.
- Les patients ayant manifesté leur opposition à l'analyse de leurs données.
- Les patients déjà transplantés (depuis moins d'un an).
- Les transplantations hépatiques associées à d'autres organes.
- Les patients mineurs.

IV) Recueil et analyse de données :

A) Procédures per-opératoires et réanimatoires :

Les patients transplantés ont tous été pris en charge par une équipe d'anesthésie et de réanimation aux pratiques homogènes. Les hypnotiques utilisés comprennent de l'étomidate ou du propofol lors de l'induction puis sont relayés par du sévoflurane dont la posologie est adaptée pour obtenir un indice bispectral entre 30 et 70. Une curarisation peropératoire est obtenue avec du cisatracurium. L'analgésie est réalisée avec du rémifentanyl. Un monitoring hémodynamique peropératoire par échographie transoesophagienne est réalisé pour tous les patients.

L'immunosuppression est initiée en per-opératoire selon les protocoles du service. Elle repose sur l'utilisation de méthylprednisolone et de basiliximab pour certains patients.

L'antibioprophylaxie administrée en préopératoire (30 minutes avant l'incision au mieux) est poursuivie 48h en postopératoire. Le protocole local préconise l'administration de Pipéracilline à la dose de 4g toutes les 6 heures en première intention. En cas de contexte septique récent ou d'hospitalisations répétées, de la Tazocilline est utilisée. L'antibioprophylaxie est ajustée si besoin aux données microbiologiques du patient et du donneur.

La technique chirurgicale est adaptée au cas par cas mais suit habituellement la technique de Piggy-back. Le recours à une anastomose porto-cave temporaire est possible (pour limiter notamment la congestion veineuse mésentérique en phase d'anhépathie). L'anastomose des voies biliaires est classiquement cholédoco-cholédocienne mais peut être cholédoco-jéjunale.

L'ensemble des patients est transféré en réanimation dans les suites immédiates de la chirurgie.

En réanimation, les sédations sont arrêtées dès lors que l'état clinique du patient le permet. L'extubation est précoce (dès que le pH est supérieur à 7,30, que le lactate est en voie de normalisation et en l'absence de complication). Une surveillance pluriquotidienne biologique du greffon est initiée (notamment par le facteur V, le Temps de Prothrombine (TP), les ASAT et ALAT, la bilirubinémie et la glycémie).

Par la suite, une prévention des infections opportunistes est introduite et cible entre autres le *Pneumocystis jirovecii* (par du Bactrim® bihebdomadaire) ou le *Cytomégalo virus* (CMV) avec du Valganciclovir (Rovalcyte®) en cas d'inadéquation receveur/donneur ou en cas de transfusion massive. En cas d'anastomose biliaire avec un drain de Kehr, un contrôle radiologique est réalisé à J7.

Lorsque l'état clinique des patients le permet, ils sont transférés en service de chirurgie pour la suite de la prise en charge. Un suivi régulier est initialement dispensé lors du retour à domicile, grâce à une visite hebdomadaire en hôpital de jour.

B) Données recueillies :

Le travail de recherche et de recueil s'est fait manuellement via les dossiers informatisés « Easily », « Cristalnet » et « ICCA » utilisés aux HCL.

(1) Variable principale

La principale variable d'intérêt est le nombre de molécules d'HLA-DR par monocyte. Cette variable a été divisée par 1000 et elle est notée HLADR dans la suite du document.

(2) Variables cliniques

a) Evènements cliniques :

Différents événements d'intérêt sont renseignés (oui/non). Nous relevons les reprises chirurgicales, les sepsis prouvés, les sepsis suspectés, les rejets prouvés, les rejets suspectés.

Les sepsis prouvés et les sepsis suspectés sont des évènements composites. L'évènement composite intitulé « sepsis prouvé » regroupe différents événements détaillés ci-dessous :

- Péritonite définie par un exsudat purulent dans la cavité abdominale, d'origine digestive.
- Infection du liquide d'ascite définie par la présence de plus de 250 polynucléaires neutrophiles/mm³ dans du liquide d'ascite prélevé par ponction percutanée ou chirurgicalement. Les analyses réalisées sur l'ascite issue de drains chirurgicaux ne sont pas prises en compte.
- Pneumonie associée aux soins telle que définie par les Recommandations formalisées d'experts communes à la *Société de réanimation de langue française* (SRLF) et la *Société Française d'anesthésie et réanimation* (SFAR) de 2017 qui comprend deux entités différentes : la pneumonie associée à la ventilation mécanique (PAVM) et la pneumonie sévère acquise à l'hôpital. Elle est évoquée devant l'association de fièvre, d'une altération des paramètres d'oxygénation et des sécrétions purulentes. En raison de la très large utilisation de l'échographie dans le service au détriment de la radiographie thoracique, le critère radiologique (tomodensitométrie ou radiographie thoracique) est parfois remplacé par des données échographiques.
- Bactériémie définie par une hémoculture positive quel que soit le germe à l'exception des *Staphylococcus epidermidis* où 2 hémocultures positives étaient nécessaires.
- Infection urinaire telle que définie dans la révision des recommandations de bonnes pratiques pour la prise en charge et la prévention des infections urinaires associées aux soins de l'adulte (2015) endossée par l'*Association Française d'Urologie*, la *Société Française d'Hygiène Hospitalière* et la *Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française*.
- La présence d'un foie de Sepsis défini sur des données anatomo-pathologiques selon les critères employés aux HCL. Nous considérons alors arbitrairement le début du sepsis comme étant le premier jour de la suspicion de sepsis.
- Endocardite infectieuse définie par l'*European Society of Cardiology*.(89)

L'évènement composite « sepsis suspecté » est défini par la présence d'au moins un de ces événements :

- Antibiothérapie prolongée au-delà des 48 premières heures.
- Antibiothérapie initiée en l'absence de données microbiologiques.

- Réalisation d'un examen de documentation microbiologique (hémocultures, culture de liquide...) en dehors de la documentation programmée hebdomadaire. Il est réalisé de manière systématique des prélèvements tous les lundis chez tous les patients greffés lors du premier mois.

L'événement « rejet prouvé » est défini par l'identification sur des données anatomopathologiques de tissu hépatique (ponction biospsie hépatique (PBH) trans-jugulaire ou peropératoire ou transpariétale) d'un score de BANFF supérieur ou égal à 4. Les indications des PBH sont décidées collégialement au regard de l'évolution clinique et paraclinique quotidienne du patient

L'événement « rejet suspecté » est défini par la réalisation d'une biopsie hépatique, quelle qu'en soit la cause, le plus souvent en lien avec une perturbation du bilan hépatique ou une amélioration jugée trop lente. Il n'est pas pris en compte dans cette définition les cas où la posologie des immunosuppresseurs est augmentée sans preuve histologique.

b) Facteurs cliniques

D'autres covariables potentielles ont été relevées : l'âge au moment de la greffe, le sexe, la créatininémie, le recours à l'épuration extrarénale, la bilirubinémie, la concentration sanguine de tacrolimus, l'injection de Basiliximab et de GCSF, la présence d'une corticothérapie, la numération des lymphocytes et des polynucléaires neutrophiles, la durée d'ischémie froide, la durée d'ischémie chaude.

Lorsque plusieurs valeurs étaient disponibles par jour, nous avons retenu celle de 6h du matin pour s'affranchir au maximum des effets liés aux cycle circadien qui peuvent potentiellement impacter ces covariables.

C) Modélisation :

(1) Construction du modèle :

Le but principal de cette étude est de modéliser l'évolution de l'expression de HLA-DR monocytaire après la transplantation hépatique et d'étudier les différents paramètres qui ont une influence significative sur l'évolution prédite de mHLA-DR.

A cet effet, plusieurs approches de modélisations ont été testées pour évaluer leurs capacités à décrire l'évolution du mHLA-DR de l'ensemble de la population. A l'issue de cette phase exploratoire, le modèle retenu est un modèle linéaire à effet mixte.

La démarche de l'analyse a consisté à décrire les données de HLADR versus temps, puis à évaluer si les différents événements intercurrents influençaient certains paramètres du modèle de manière significative par un test de vraisemblance.

Le modèle linéaire est l'approche la plus simple pour prendre en compte une hypothèse minimale. Elle consiste à supposer que la valeur de HLADR est à chaque instant le rapport entre un taux de production (K_{in} , en HLADR/jour) et une vitesse d'élimination ($K_{out} \cdot HLADR$, où K_{out} est une constante de vitesse en jour^{-1}).

Le modèle mixte permet de prendre en compte une variabilité au cours du temps liée aux individus. Une seconde hypothèse est que les événements intercurrents agissent sur le taux de production, qui peut donc varier au cours du temps, et qui sera noté $K_{in}(t)$.

Le modèle de base (**modèle 1**) est donc décrit par une seule équation différentielle :

$$dHLADR/dt = K_{in}(t) - K_{out} \cdot HLADR$$

Le modèle mixte permet d'introduire deux composantes sur le taux de production $K_{in}(t)$. Une part fixe identique pour chaque individu et qui représente l'effet de l'ensemble de la population. Une part aléatoire propre à chaque individu et qui traduit la variabilité liée à chaque sujet.

Pour décrire le profil de $K_{in}(t)$, l'approche a donc consisté à décomposer $K_{in}(t)$ en la somme de deux termes (**modèle 2**) :

- 1^{er} terme : Un profil typique, commun à tous les patients, représenté dans la figure 7
- 2nd terme : Des écarts au profil typique, qui varient au cours du temps, et qui sont propres à chaque patient. Ces écarts successifs chez un patient donné sont représentés par une fonction en échelle correspondant à différents intervalles de temps : 0-3, 3-6, 6-9, 9-11, 11-14, 14-17, 17-21, 21-24, 24-27, 27-32 jours. Les bornes des intervalles ont été choisies d'une part, en fonction du profil typique, et d'autre part pour avoir au minimum 30 valeurs de HLADR dans chaque intervalle. La valeur de

l'écart (noté η) dans chaque intervalle est considérée comme une variable aléatoire de moyenne nulle et de variance à déterminer.

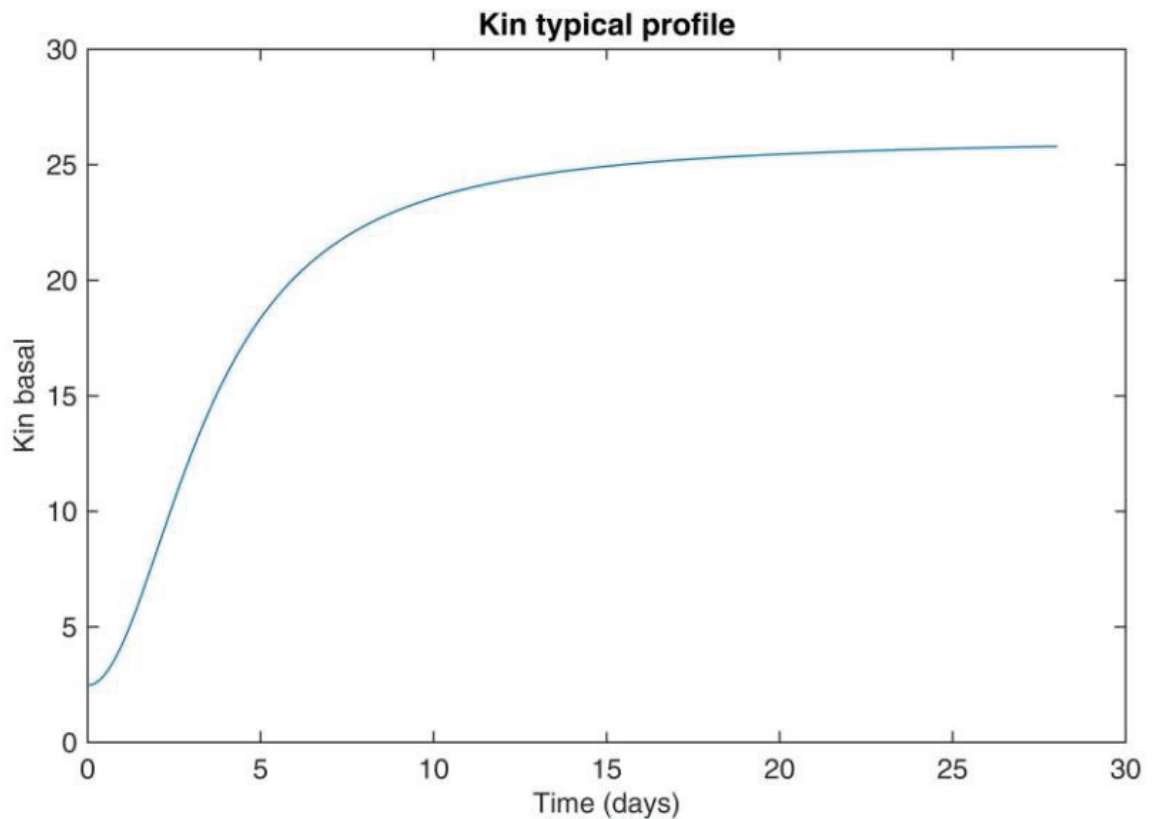


Figure 7 : Profil typique du taux de production de HLADR en fonction du temps après le greffe

Dans un intervalle donné, la valeur de Kin chez un patient donné est calculée selon :

$$Kin(t) = \left(Kin_0 + \Delta Kin \cdot \frac{t^2}{t_{50}^2 + t^2} \right) \cdot \exp(\eta)$$

Ce procédé permet de décrire un profil de taux de production de HLADR très accidenté, puisque la valeur de Kin peut changer dans chaque intervalle de temps, sans corrélation imposée entre les intervalles. La fonction décrivant le profil typique a été ajustée de manière à ce que la moyenne des écarts dans chaque intervalle (calculée sur l'ensemble des patients) soit effectivement proche de zéro. La variance des écarts a été fixée à 0.04 (correspondant à un écart-type de 0.2) dans tous les intervalles. Etant donné que la valeur maximale de

η observée est de l'ordre de 1, cela signifie que l'écart est au maximum de 5 écarts-type. Cette contrainte a été choisie afin de maximiser les chances de mettre en évidence une covariable.

Afin d'explorer l'effet des événements cliniques dans le modèle, l'effet des covariables potentielles sur le taux de production de HLADR a été pris en compte de la manière suivante (**Modèle 3 à Modèle 5**) :

$$Kin(t) = \left(Kin_0 + \Delta Kin \cdot \frac{t^2}{t_{50}^2 + t^2} \right) \cdot \exp(\eta) \cdot (1 - \theta_1 \cdot cov1 + \theta_2 \cdot cov2)$$

Où θ_1 et θ_2 sont des paramètres à estimer, et $cov1$ est la valeur de la covariable catégorielle (chirurgie et/ou sepsis) chez ce patient, $cov2$ la valeur de la covariable catégorielle (rejet) au cours de cet intervalle de temps. La variable $cov1$ a été codée de deux manières différentes :

- Soit les sepsis prouvés et suspectés sont pris en compte.
- Soit uniquement les sepsis prouvés sont pris en compte. Les événements sepsis (prouvés ou suspectés) sont supposés avoir un impact pendant 3 jours (i.e. la covariable prend la valeur 1 pendant 3 jours) sur le taux de production Kin . La valeur de chaque θ_1 est un effet fixe, i.e. sa valeur est la même pour tous les patients et tous les intervalles. Cette approche permet de quantifier globalement l'impact des covariables.

La modélisation a donc comporté trois étapes principales :

1. ajuster le modèle de base : la variation intra-individuelle de $Kin(t)$ n'est pas prise en compte, nous supposons que $Kin(t) = \left(Kin_0 + \Delta Kin \cdot \frac{t^2}{t_{50}^2 + t^2} \right)$. Le profil est commun à tous les patients et correspond à la figure 7.

2. ajuster le modèle avec la variation intra-individuelle de $Kin(t)$, sans covariable.

3. ajouter des covariables dans le modèle.

Le choix de covariable potentielle pour l'étape 3 était réalisé par un repérage d'une tendance sur les graphiques représentant η versus covariable.

Les différents modèles sont évalués sur le critère de qualité d'ajustement. Chaque implémentation de paramètres (modèles emboîtés, du plus simple, Modèle 1 au plus complexe, Modèle 5) est comparé par rapport à un modèle de référence, celui de complexité immédiatement inférieure.

Les tests d'hypothèses reposent sur le test du rapport de vraisemblance : la différence de fonction objectif entre deux modèles alternatifs suit approximativement une loi de chi-deux à p degrés de liberté. Le nombre de degré de liberté est égal au nombre de paramètres supplémentaire dans le modèle le plus complexe. L'hypothèse est rejetée pour un risque alpha à 0,05.

Le meilleur modèle retenu est le dernier modèle qui apporte une amélioration de l'ajustement.

(2) Potentiel d'utilisation du meilleur modèle retenu :

Afin d'explorer les potentialités ouvertes par la modélisation de la dynamique précoce de mHLA-DR, la valeur prédictive du meilleur modèle retenu est évaluée sur les données rétrospectives individuelles des 45 patients de l'étude. Cette étude n'est qu'exploratoire car dans la population étudiée la fréquence de la mesure du mHLA-DR n'est ni homogène ni pleinement standardisée.

La littérature permet de relier la baisse de HLA-DR monocytaire avec la survenue d'un sepsis. Le travail consiste à chercher si la modélisation retenue permet d'identifier des événements d'intérêt (sepsis). Nous étudierons différents détecteurs. Ces derniers reposent sur la mise en évidence d'un écart entre une valeur individuelle mesurée et la valeur attendue (issue de la modélisation). Cette détection sera valide en cas d'écart négatif entre la valeur mesurée chez un patient et la valeur seuil définie par la modélisation. En d'autres termes si la valeur mesurée chez le patient est inférieure à la valeur seuil alors est associée la survenue d'un sepsis.

Plusieurs détecteurs ont été testés :

→ Le détecteur A s'intéresse à la corrélation entre tous les écarts inférieurs à la modélisation et la présence d'un sepsis dans les 30 jours. Ce détecteur vise à confirmer la cohérence des résultats de notre modélisation avec les données de la littérature où la survenue d'un sepsis est plus élevée chez les patients dont les valeurs de mHLA-DR sont anormalement basses pour la population.

→ Le détecteur B s'intéresse à la corrélation entre les écarts inférieurs à la modélisation survenant avant le sepsis et la survenue du sepsis. La construction de ce détecteur en fait un outil d'aide à la décision plus pertinent car il n'utilise que les valeurs individuelles observées avant l'identification d'un sepsis prouvé.

La modélisation est utilisée pour concevoir les détecteurs, que l'influence du sepsis sur le modèle soit significative ou non. Elle s'intéresse à évaluer l'effet du sepsis sur la variation de HLA DR (à la hausse comme à la baisse et sur les 30 jours), alors que le détecteur s'appuie uniquement sur les écarts inférieurs de la valeur prédite. Par ailleurs, pour le détecteur B afin d'identifier un détecteur pertinent en pratique courante, nous ne nous intéressons qu'aux écarts qui ont lieu avant l'identification du sepsis prouvé par les moyens « classiques ».

On identifie plusieurs détecteurs qui diffèrent par la borne inférieure du modèle choisi. Arbitrairement nous comparons les bornes qui correspondent aux 5^e, 10^e, 20^e et 30^e percentiles de la modélisation.

Les caractéristiques intrinsèques de chaque détecteur sont établies sur l'analyse visuelle des graphes qui superposent les données individuelles, le résultat de la simulation avec ses percentiles et la date des événements d'intérêt. L'observation d'une donnée individuelle de mHLA-DR en dessous de la borne inférieure de la dynamique simulée correspond à un événement local qui contribue à la détection d'un sepsis selon les règles définies lors de la construction du détecteur.

Le calcul des caractéristiques intrinsèques des détecteurs sont testés avec le test exact de Fischer en utilisant un rejet de l'indépendance sous un risque alpha fixé à 0,05 (logiciel MedCalc© version 19.0.7).

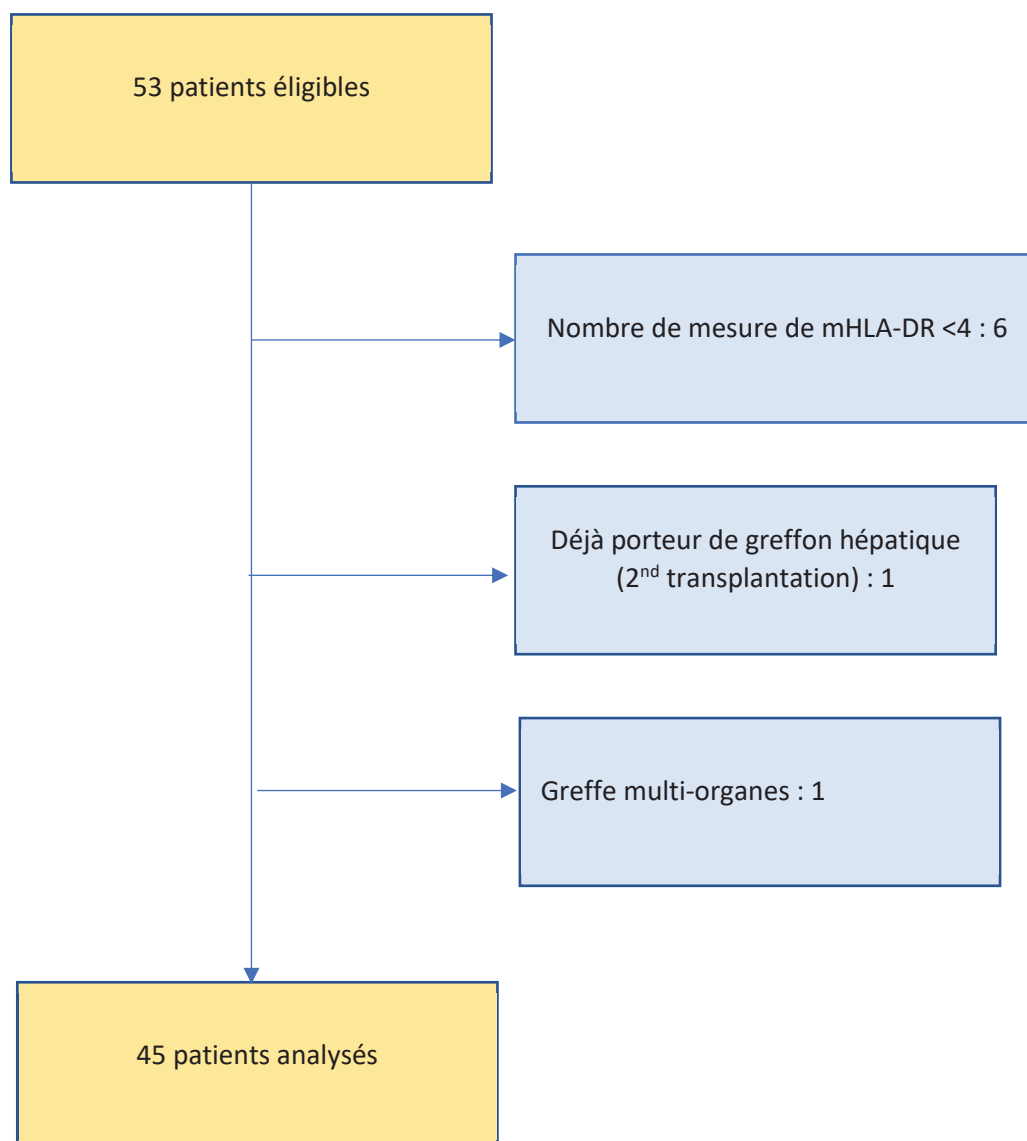
V) Considération éthique et réglementaire :

Cette étude est une étude sur données rétrospectives sans retour vers le patient. Cette étude est coordonnée par le comité de recherche clinique (CRC) du groupement hospitalier nord (GHN) qui assure la déclaration MR MR004 auprès du correspondant après de la commission nationale de l'informatique des libertés (CNIL) des HCL, l'enregistrement auprès du site « clinical trial » et sécurise le cadre réglementaire de l'étude. Dans ce cadre, une note d'information individuelle au patient a été adressée par voie postale. Ces différents éléments sont fournis en Annexe.

RESULTATS

I) Diagramme de flux

Notre analyse a permis d'étudier les données de 45 patients du 1^{er} avril 2018 au 31 octobre 2018. Sur cette période, 53 patients ont été greffés et étaient éligibles. Six patients ont été exclus de l'étude en raison d'un nombre de mesure de mHLA-DR insuffisant. Un patient a été exclu en raison de la réalisation d'une greffe combinée (foie et intestinale). Un patient a été exclu car il s'agissait d'une deuxième greffe.



II) Description de la population :

Au total 45 patients sont analysés dans cette étude. Leurs caractéristiques principales sont résumées dans le tableau ci-dessous.

	Patients (n=45)
Données démographiques	
Age (moyenne, max, min)	53,4 [25-69]
Sexe (Hommes, %)	31 (68,9%)
Transplantation en Super Urgence	6 (13%)
Patients avec CHC	17 (38%)
Pathologie hépatique chronique (cirrhose NASH, alcoolique, AI, virale, biliaire...)	38 (84%)
MELD le jour de la transplantation (moyenne, max, min)	21,93 [40 ; 6]
Per-opératoire	
Durée ischémie froide (moyenne, max, min)	5h59 [10h56 ; 3h29]
Durée ischémie chaude (moyenne, max, min)	41 [1h09 ; 20]
Post-opératoire	
Utilisation de Simulect (oui/%)	27 (60%)
Schéma corticoïdes (A/B/C)	6/8/31
Rejet (oui/%)	7 (15,6%)
Sepsis prouvé (oui/%)	19 (42,2%)
Sepsis suspecté (oui/%)	32 (71,1%)
Reprise chirurgicale (oui/%)	10 (22,2%)
Décès lors du premier mois (oui/%)	0 (0%)
Epuration extrarénale per et/ou postopératoire (oui/%)	15 (33%)

Schéma corticoïdes : A = absence de corticothérapie ; B = diminution rapide de la posologie et arrêt avant J7, C =diminution progressive de la posologie avec poursuite jusqu'à au moins J30

Tableau 1 : Caractéristiques des patients inclus dans l'analyse

III) Modélisation

Les données brutes de l'ensemble de la population et de sous populations avec ou sans sepsis prouvés sont représentées dans les figures 8 et 10. Les courbes individuelles des 45 patients étudiés sont représentés dans la figure 9.

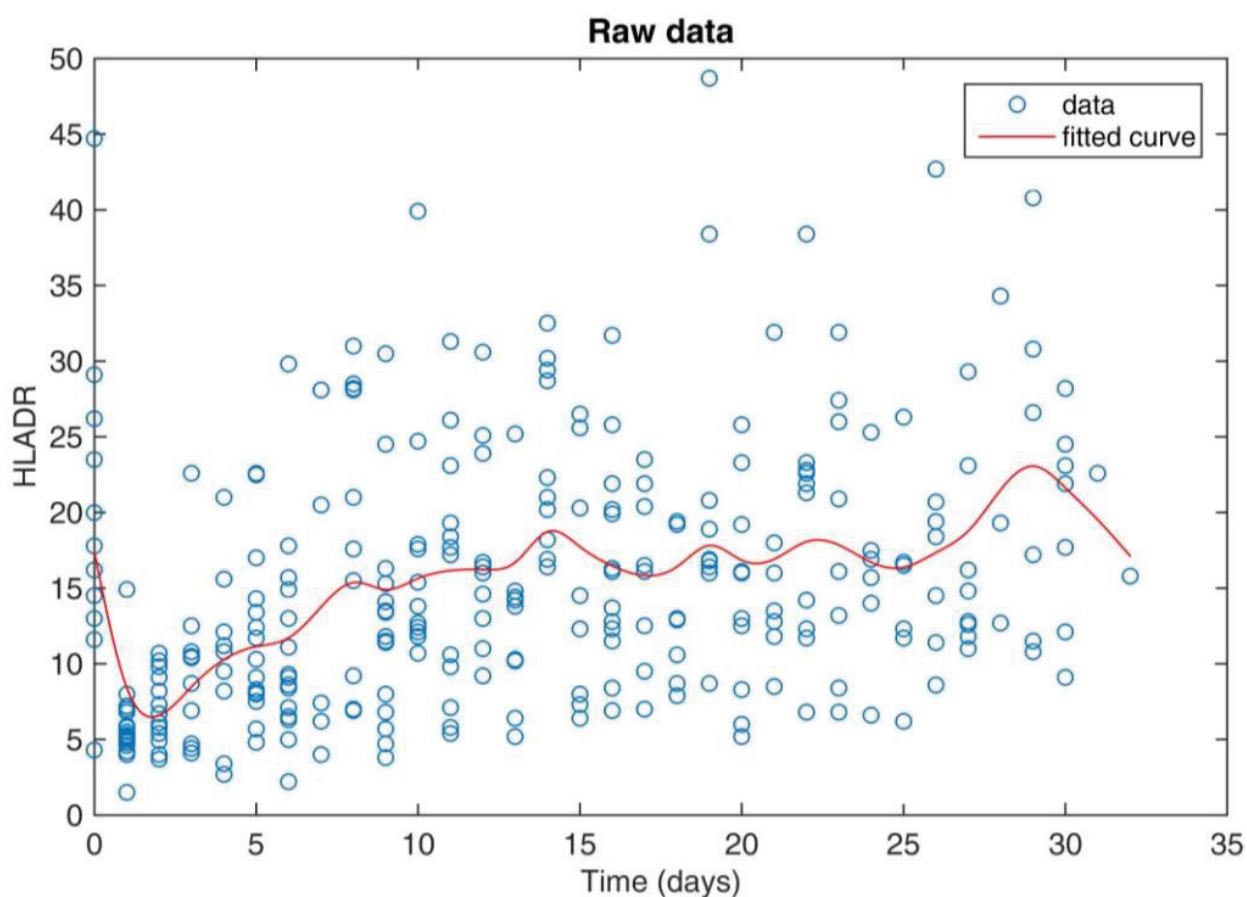


Figure 8 : HLADR en fonction du temps chez les 45 patients. La courbe en trait plein est une courbe de tendance (spline).

La courbe de tendance objective une réduction initiale rapide du mHLADR suivie d'une remontée progressive pour atteindre un plateau juste avant J10. Les données brutes apparaissent dispersées.

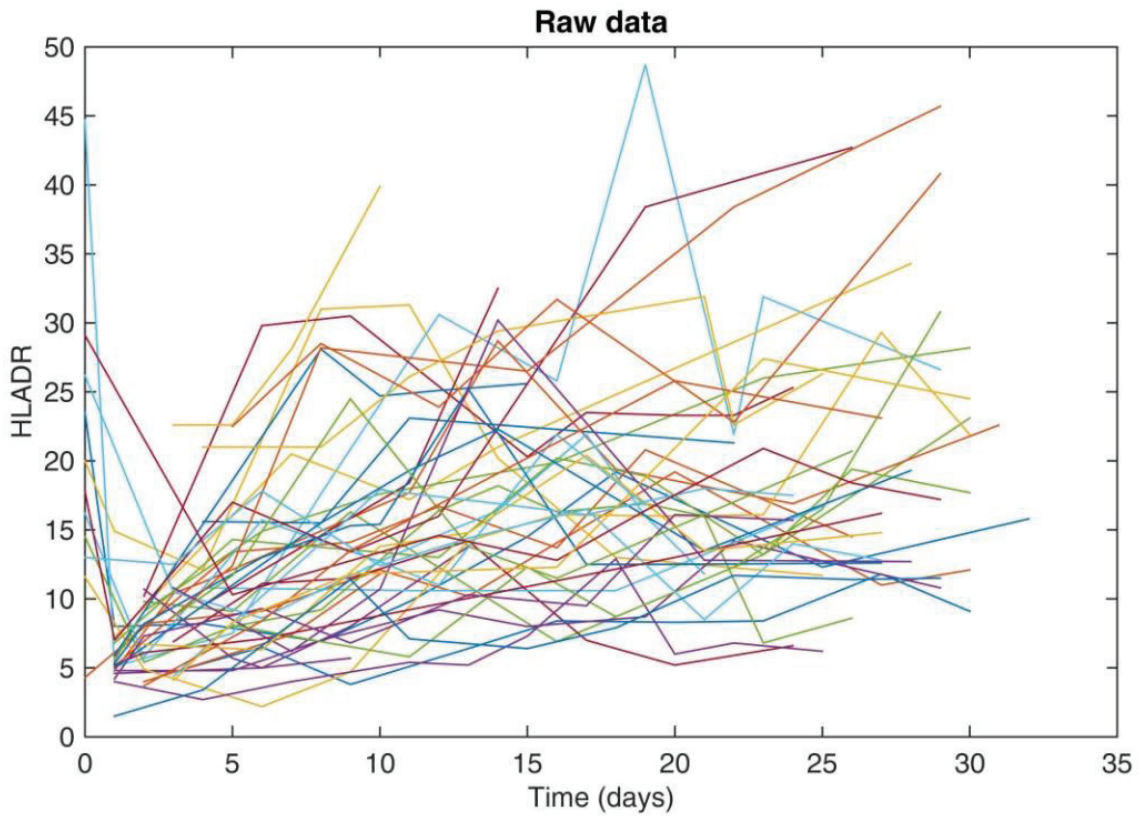
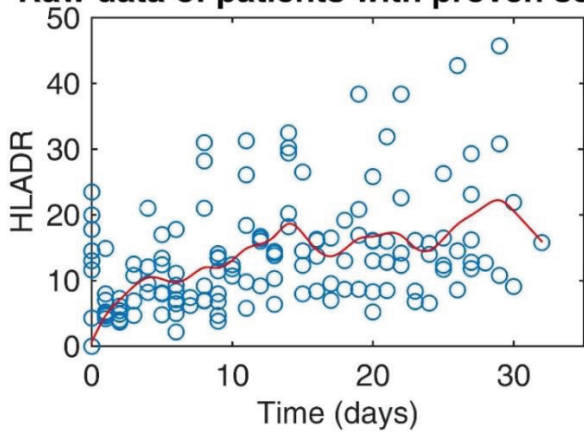


Figure 9 : Courbes individuelles de HLADR versus temps.

Les courbes individuelles sont très hétérogènes et accidentées, comme le montre la figure 9 :

Raw data of patients with proven sepsis



Raw data of patients without sepsis

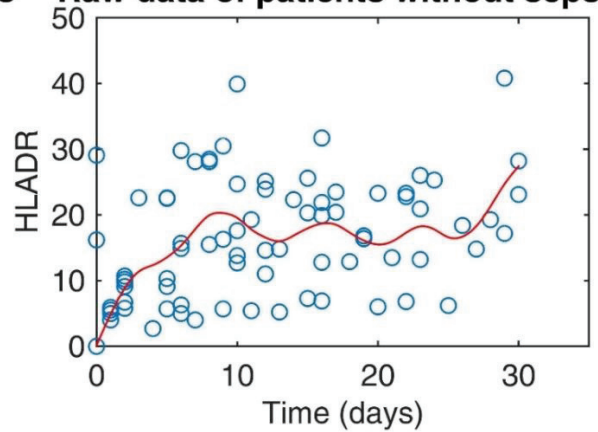


Figure 10 : Valeurs brutes du mHLADR chez les patients sans sepsis prouvé avant J30 ou avec. La courbe rouge en trait plein est une courbe de tendance (spline).

En cas de sepsis prouvé avant J30, la remontée du mHLA-DR semble plus lente et moins importante en moyenne qu'en son absence.

A) Identification des paramètres des modèles linéaires mixtes (Modèle 1 et Modèle 2)

L'ensemble des paramètres des modèles est présenté en annexe 1.

(1) Adaptation des paramètres de K_{out} :

La valeur typique de K_{out} a été fixée à $1,4 \text{ jour}^{-1}$, ce qui correspond à une demi-vie de 0,5 jour. Ce choix est cohérent avec l'observation de la décroissance initiale très rapide (cf figure 8) : en une journée, si la production est brutalement stoppée, la valeur de HLADR peut descendre à 25% de sa valeur initiale. La valeur de K_{out} peut néanmoins varier d'un patient à l'autre (c'est une variable aléatoire dont la moyenne est fixée, mais nous estimons sa variance interindividuelle).

(2) Adaptation des paramètres de K_{in} :

$$K_{in}(t) = \left(K_{in_0} + \Delta K_{in} \cdot \frac{t^2}{t_{50}^2 + t^2} \right)$$

A l'issue de la modélisation, la valeur de K_{in_0} a été fixée à $5,32 \text{ HLA} \cdot \text{jour}^{-1}$; ΔK_{in} à $21,5 \text{ HLADR} \cdot \text{jour}^{-1}$ et t_{50} à 3,5 jours.

B) Identification des co-variables d'intérêt – Modèles de 3 à 5

Les résultats des tests de comparaison entre les différents modèles emboîtés (Modèle de 1 à 5) sont donnés dans le tableau 2.

La reprise chirurgicale est la seule covariable parmi les événements cliniques explorés qui améliore significativement le modèle (modèle 3). La valeur du paramètre θ_1 (dans le modèle 3) est de 0.442 (avec un

intervalle de confiance à 95% allant de 0.144 à 0.740). Cela signifie qu'une reprise chirurgicale diminue Kin de 44,2% le jour où elle survient.

L'adjonction des autres covariables, « sepsis prouvé » ou « rejet » n'améliorent pas significativement la modélisation de la dynamique du mHLA-DR (Δ Fonction Obj. = 0 ; p=1)(Modèle 4 et modèle 5).

Etape	Modèle	Fonction Obj.	Δ Fonction Obj.	p
1	Kin(t) = Kin_basal(t)	2692		
2	Kin(t) = Kin_basal(t).exp(η) [var(η) fixée à 0,04]	1574	1118 ^a	<10 ⁻⁵
3	Kin(t) = Kin_basal(t).exp(η). (1 - $\theta_1.cov_1$) avec cov ₁ = reprise chir	1569	5 ^b	0,025
4	Kin(t) = Kin_basal(t).exp(η). (1 - $\theta_1.cov_1$ - $\theta_2.cov_2$) avec cov ₁ = reprise chir et cov ₂ = sepsis prouvé	1569	0 ^c	NS
5	Kin(t) = Kin_basal(t).exp(η). (1 - $\theta_1.cov_1$ + $\theta_2.cov_2$) avec cov ₁ = reprise chir et cov ₂ = rejet prouvé	1569	0 ^c	NS

a : le modèle de référence est le modèle 1

b : le modèle de référence est le modèle 2

c : le modèle de référence est le modèle 3

Fonction Obj. est la somme des carrés des écarts pondérés entre la valeur prédite et la valeur observée.

Tableau 2 : Comparaison des différents modèles

Les covariables âge au moment de la greffe, sexe, créatininémie, le recours à l'épuration extrarénale, bilirubinémie, concentration sanguine de tacrolimus, injection de Simulect et de GCSF, présence d'une corticothérapie, numération des lymphocytes et des polynucléaires neutrophiles, durée d'ischémie froide, durée d'ischémie chaude ont été analysées en s'intéressant aux graphiques η versus covariable. Pour aucune d'entre elles il n'a été repéré de tendance, et donc aucun test n'a été effectué. Ces covariables n'ont pas une influence significative sur le modèle.

Les graphiques de validation essentiels ont été représentés dans la figure 11. Il n'est pas apparu de tendance dans la distribution des résidus, ce qui indique que le modèle décrit correctement les données, en moyenne.

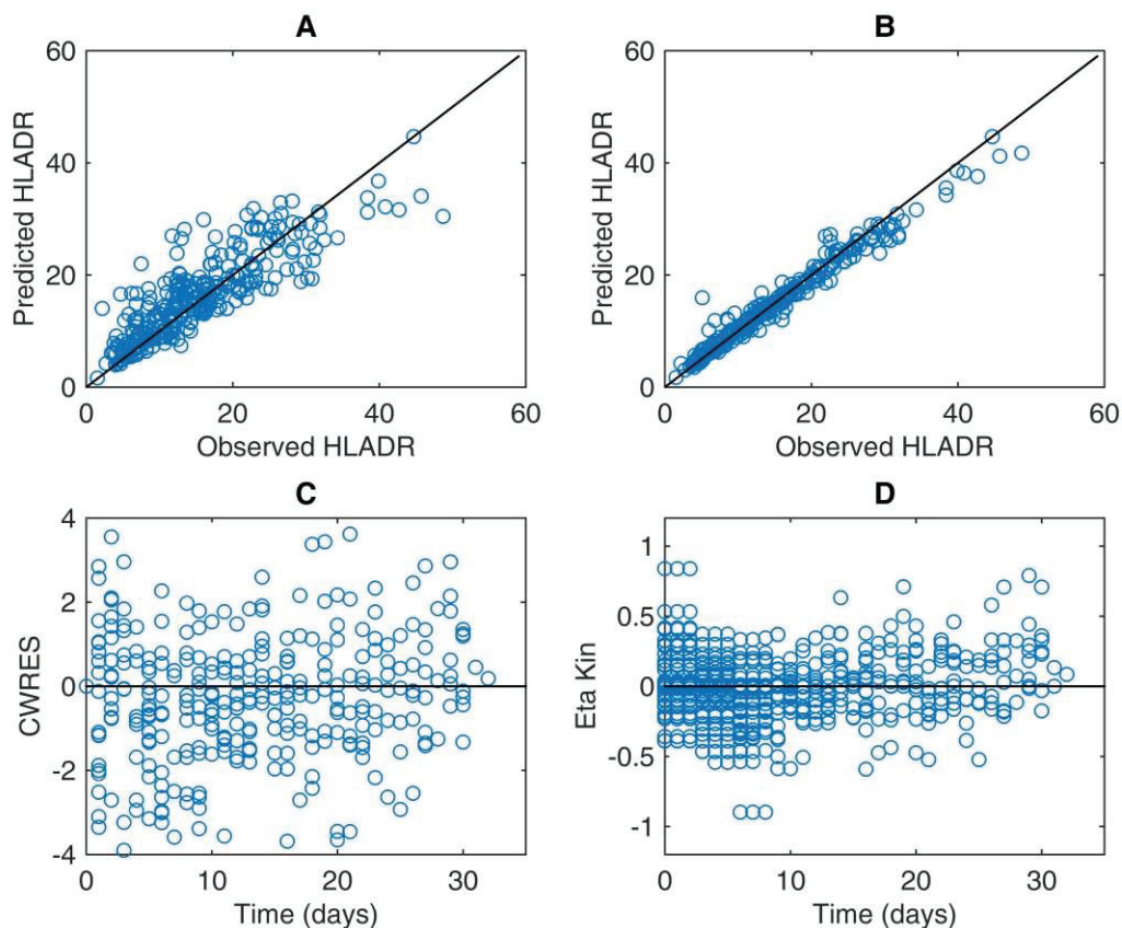


Figure 11 : Graphiques de validation du modèle.

A : comparaison des valeurs prédites individuelles aux valeurs observées. Modèle de l'étape 1. La ligne continue est la droite identité $y=x$.

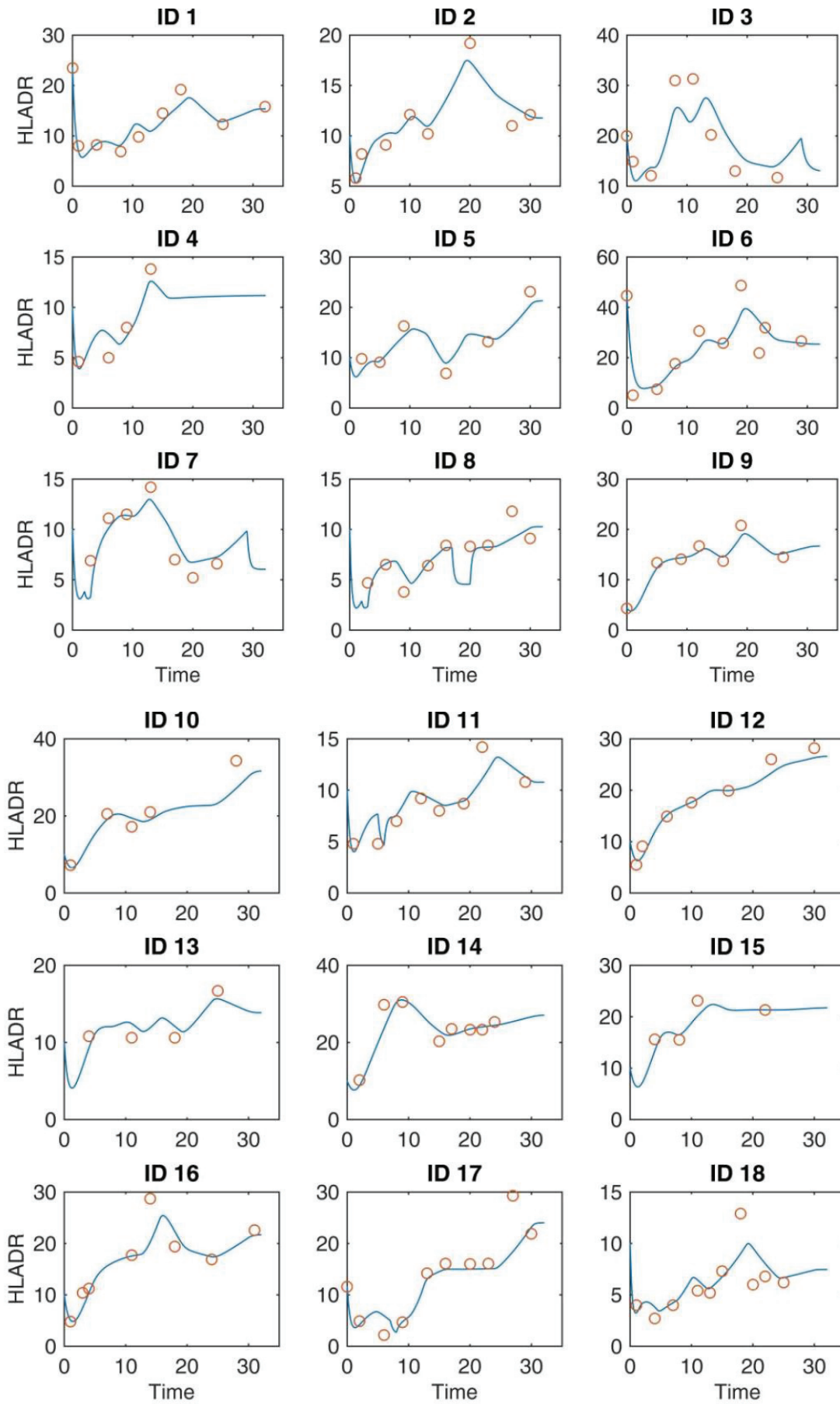
B : comparaison des valeurs prédites individuelles aux valeurs observées. Modèle de l'étape 3.

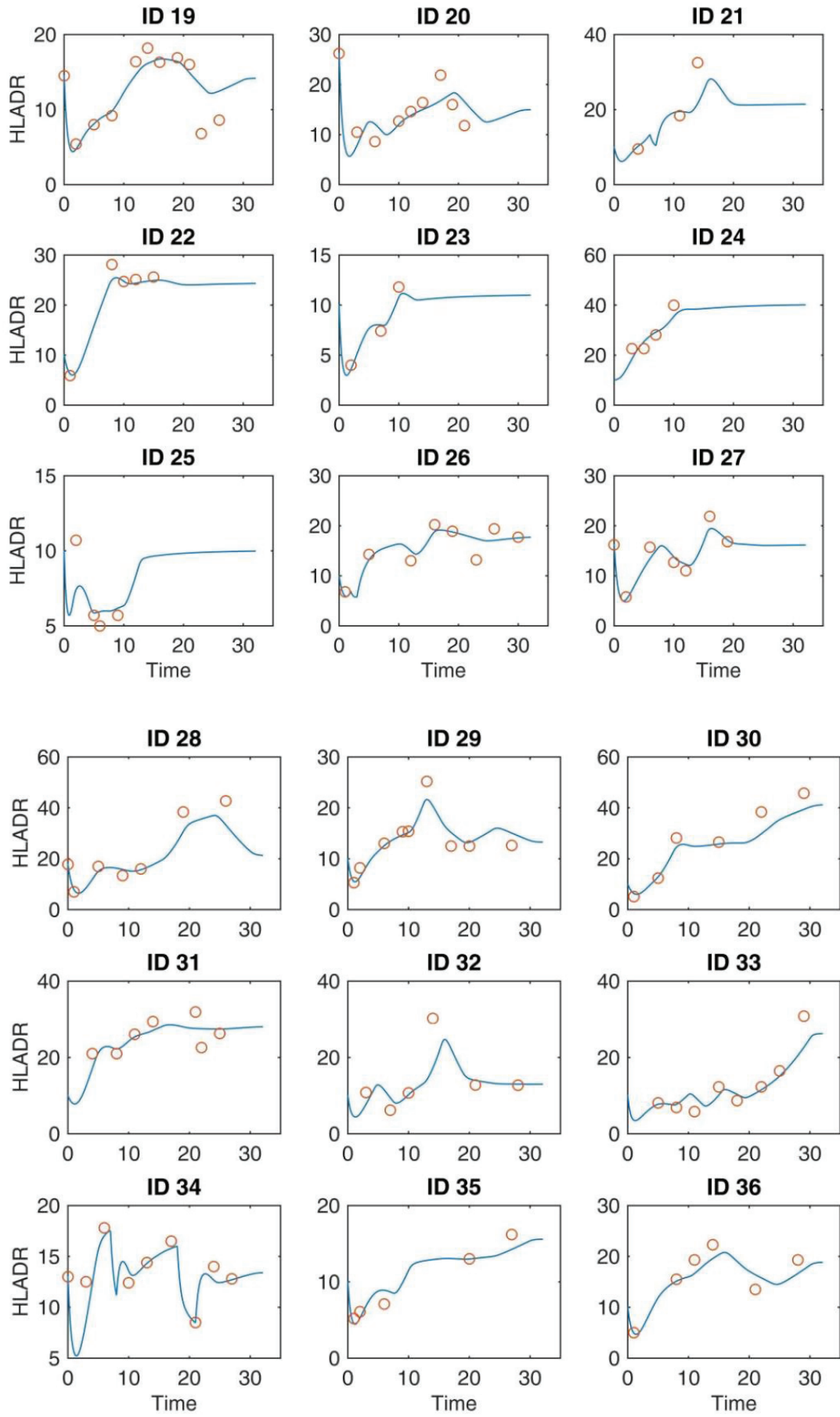
C : résidus pondérés conditionnels en fonction du temps. Modèle de l'étape 3.

D : distribution des écarts (η) par rapport à Kin_basal en fonction du temps. Modèle de l'étape 3.

La comparaison de la figure 11A et 11B montre également le gain apporté par la fonction en échelle pour la prise en compte de la variation intra-individuelle de Kin au cours du temps.

Les profils individuels ont été représentés ci-dessous (figure 12). La courbe en trait plein représente le profil modélisé (modèle 3).





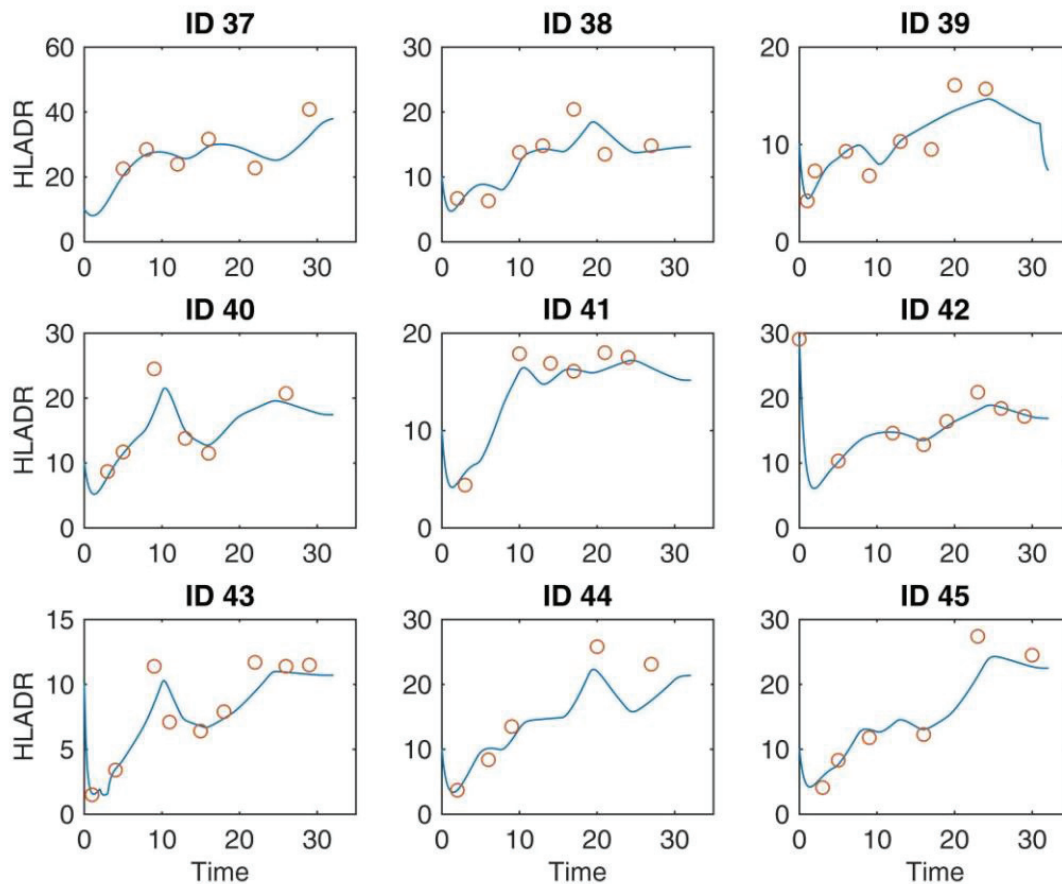


Figure 12 : Représentation des profils individuels issu de la modélisation (Modèle 3) pour chacun des 45 patients étudiés.

La figure 13 ci-dessous représente une simulation du profil de HLADR (modèle 3) en l'absence de reprise chirurgicale avec les percentiles 10, 50 et 90.

Nous remarquons une chute de l'expression de HLA-DR monocytaire très importante et rapide puisque le nadir est obtenu dès J1 avec des valeurs proches de 6000 molécules/cellule (pour le 50^e percentile). La dispersion des valeurs attendues est relativement faible à J1 en comparaison des valeurs attendues à J30. Par la suite, l'expression de HLA-DR va croître en 2 phases. La première, jusqu'à J10, augmente de façon très soutenue pour obtenir des valeurs de HLA-DR monocytaire de 17000 molécules/cellule (50^e percentile). La seconde phase, de J10 à J30, est une croissance beaucoup plus lente, avec une expression de HLA-DR monocytaire mesurée à 19000 (50^e percentile) à la fin de la modélisation.

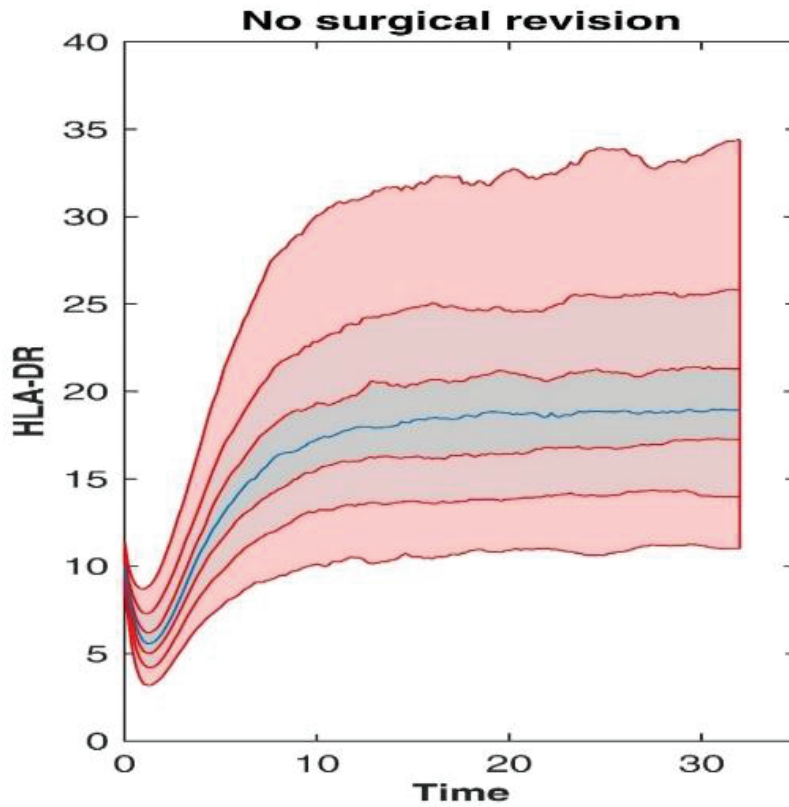


Figure 13 : Profil (modèle 3) du HLA-DR chez un patient sans reprise

La figure 14 ci-dessous représente une simulation du profil de HLA-DR (modèle 3) avec une reprise chirurgicale à J10.

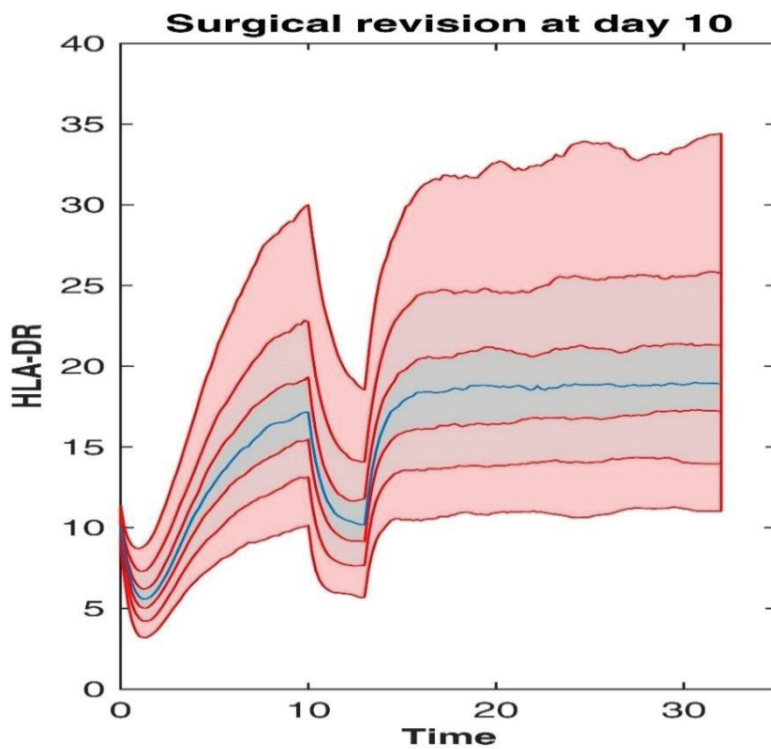


Figure 14 : Profil simulé (modèle 3) du HLA-DR chez un patient avec une reprise à J10

En cas de reprise chirurgicale, nous constatons une nouvelle chute de l'expression de HLA-DR monocytaire sur quelques jours en post opératoire. La baisse est initialement forte, mais les valeurs de HLA-DR monocytaire restent supérieures à celles obtenues après la transplantation. Il s'ensuit une croissance forte durant quelques jours puis le retour à une croissance faible comme dans le modèle sans reprise chirurgicale.

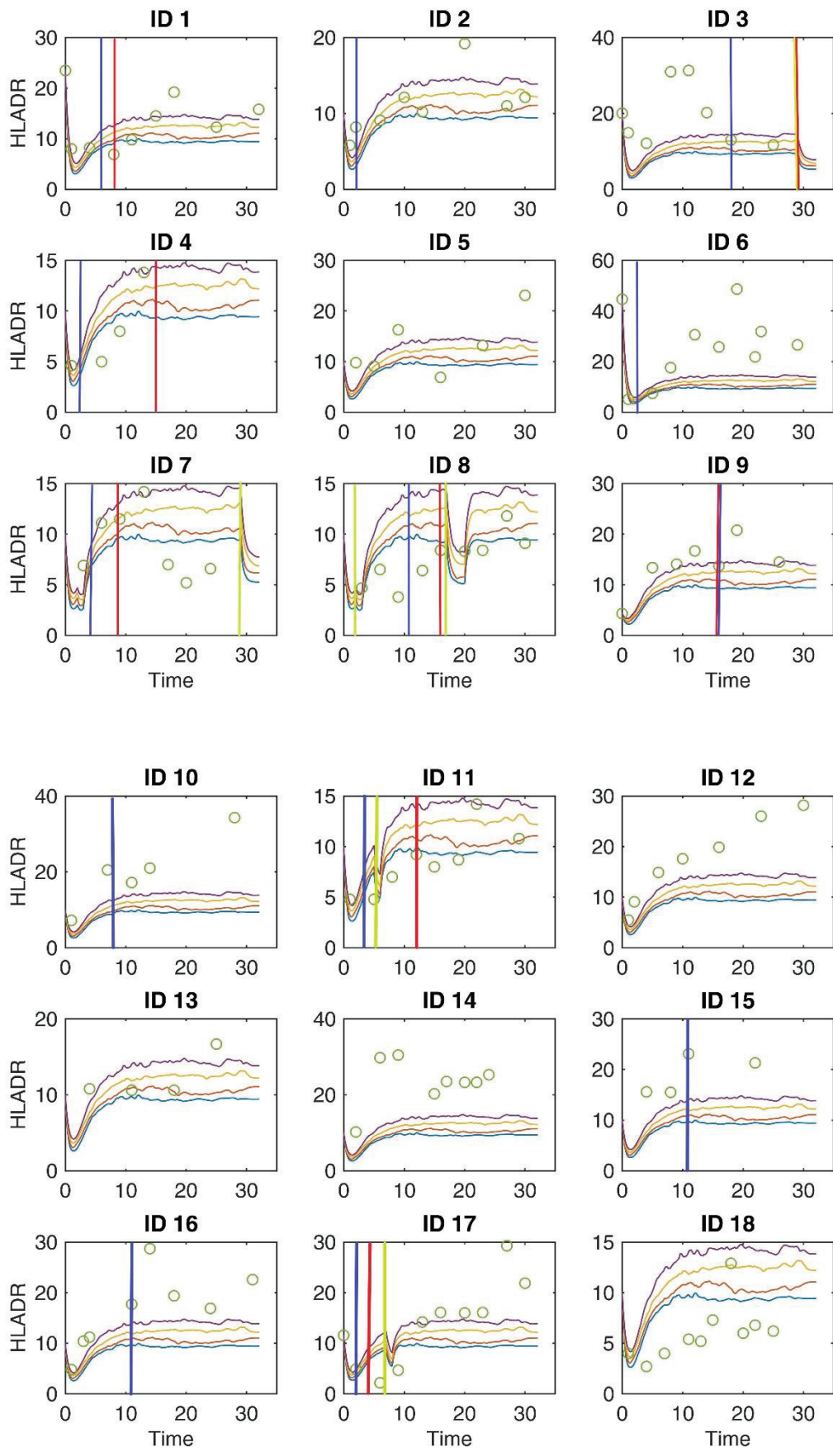
IV) Exploitation du meilleur modèle retenu

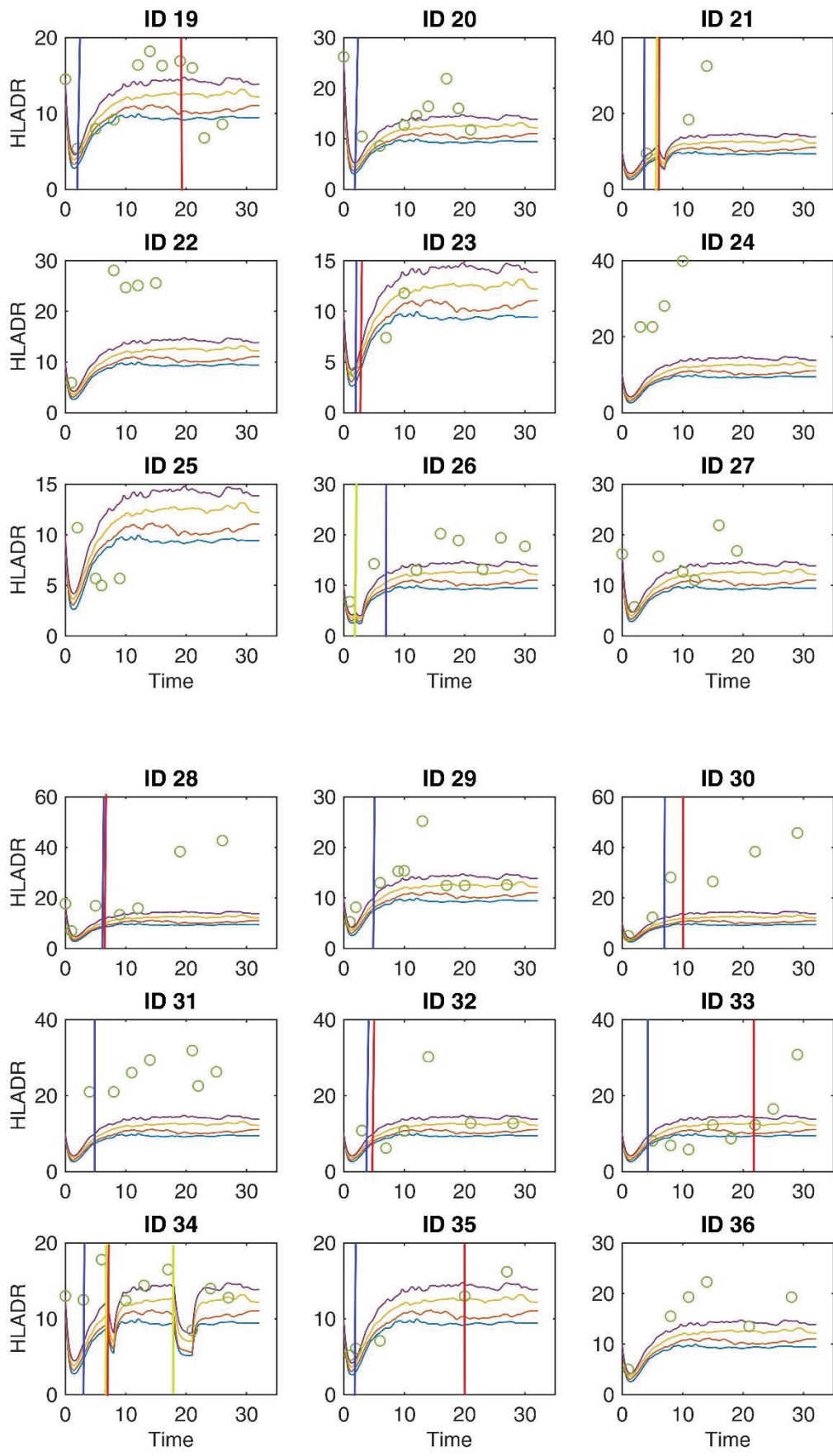
Le meilleur modèle retenu est le modèle 3 qui prend en compte l'événement reprise chirurgicale.

L'un des objectifs secondaires était d'identifier une méthode de détection des sepsis comme alternative aux méthodes usuelles. Plusieurs détecteurs ont été testés avec pour chacun quatre valeurs seuils correspondant aux 5^e, 10^e, 20^e et 30^e percentiles.

Pour plus de compréhension, la figure 15 représente les données expérimentales de chaque patient, avec les percentiles (5, 10, 20, 30) de la variabilité simulée du profil de HLADR (modèle 3), en prenant en compte la variation induite par la covariable catégorielle (reprise chirurgicale) en fonction du temps, propre à chaque patient. Le 5^e percentile correspond à la courbe bleue, le 10^e la courbe orange, le 20^e la courbe jaune et le 30^e percentile la courbe violette).

Nous avons ajouté à ces courbes la date du début de la suspicion de sepsis qui a été matérialisé par une borne verticale bleue, la date où le sepsis a été prouvé par une borne verticale rouge et la date des reprises chirurgicales par une borne verticale verte. Les valeurs de mHLA-DR mesurées ont été indiquées par un cercle.





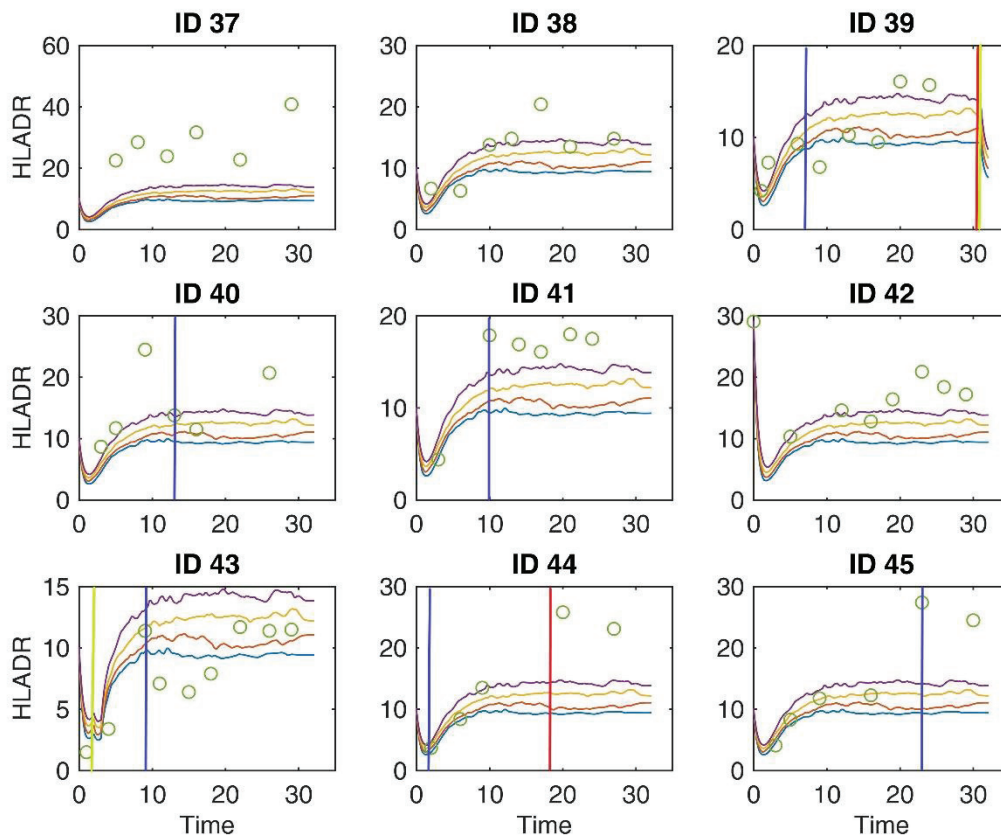
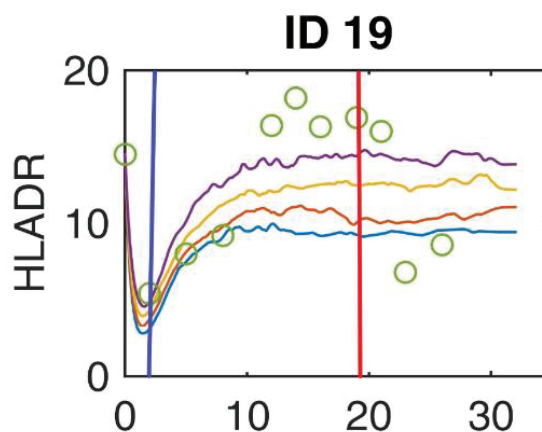


Figure 15 : Ensemble des graphiques individuels qui superposent les données individuelles, le résultat de la simulation (Modèle 3) avec ses percentiles et la date des événements d'intérêt.

Le détecteur A s'intéresse à la corrélation entre tous les écarts inférieurs à la modélisation et la présence d'un sepsis dans les 30 jours.

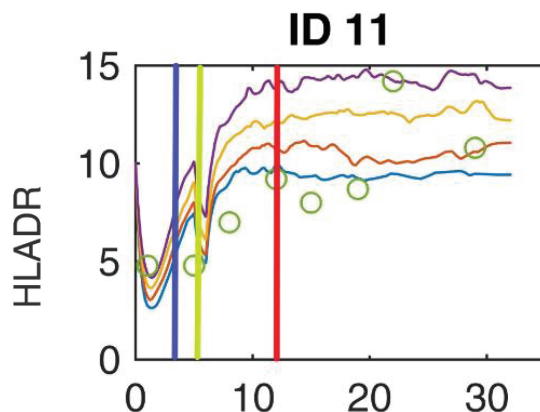
A titre d'exemple, c'est le cas du patient 19 représenté ci-contre :



Chez ce patient, la chute de HLA-DR sous les différents percentiles a lieu après la survenue du sepsis.

Le détecteur B s'intéresse à la corrélation entre les écarts inférieurs à la modélisation survenant avant le sepsis et la survenue du sepsis.

C'est le cas du patient 11 représenté ci-dessous :



Pour le patient 11, la chute de HLA-DR monocyttaire sous les différents seuils est plus précoce que le sepsis.

Les caractéristiques de ces deux détecteurs sont résumées dans le tableau 3.

Percentile choisi comme limite pour détecteur	Détecteur A (30 jours) p-value	Détecteur B (avant le sepsis prouvé) p-value
5 ^e	0,004693	0,276768
10 ^e	0,036143	0,539143
20 ^e	0,134109	0,756901
30 ^e	0,191051	0,191051

Tableau 3 : Synthèse de l'évaluation des différents détecteurs explorés.

Nous observons une association statistiquement significative entre les patients dont on a mesuré dans le mois une valeur de HLA-DR monocyttaire inférieure à la valeur du 5^e percentile ($p=0,004693$) et celle du 10^e percentile ($p=0,036143$) et la survenue dans les 30 jours d'un sepsis.

Nous n'observons pas d'association statistiquement significative entre les patients ayant un HLA-DR inférieur à la valeur attendue (quel que soit le percentile testé) et la survenue d'un sepsis dans les suites de cette mesure.

DISCUSSION

Notre étude d'analyse sur données, rétrospective et monocentrique décrit l'évolution de l'expression de HLA-DR monocytaire au cours du premier mois après transplantation hépatique par une modélisation non linéaire à effets mixtes, ce qui n'a jamais été fait à ce jour.

Le modèle final (étape 3) donne une description satisfaisante des données et permet de conclure à un effet significatif de la reprise chirurgicale sur le profil typique du taux de production de mHLA-DR. Il permet de hiérarchiser l'impact des facteurs cliniques sur l'évolution de cette dynamique. Les événements cliniques comme le sepsis ou le rejet ont un impact plus faible que la reprise chirurgicale. Une grande partie de la variabilité du profil reste inexpliquée.

Par ailleurs, les résultats de cette modélisation laissent penser qu'il est envisageable de construire un outil d'aide à la détection des sepsis par un suivi régulier du mHLA-DR dont l'interprétation serait guidée par l'utilisation des dynamiques individuelle simulées par le modèle.

Cette approche de la modélisation suppose qu'il existe une dynamique partagée, commune à l'ensemble de la population qui constitue le socle de la modélisation linéaire. La composante mixte prend en compte les facteurs individuels surajoutés au socle qui déterminent une variabilité individuelle et des événements cliniques qui affectent le mHLA-DR dans les suites de la transplantation.

Le socle linéaire du modèle décrit le mHLA-DR comme un « équilibre dynamique » résultant à chaque instant d'une production (modélisée par K_{in}) et d'une élimination (modélisée par K_{out}). Ce modèle permet de simuler une réduction initiale rapide constante chez tous les patients (composante fixe de K_{out}) suivie d'une restauration progressive (K_{in}) pour atteindre ensuite un plateau (équilibre entre K_{out} et K_{in}) en l'absence d'événement intercurrent.

Pour la première fois, nous avons caractérisé les valeurs quotidiennes attendues de l'expression de HLA-DR monocytaire durant les 30 premiers jours après une greffe hépatique. Cette valeur de HLA-DR dépend donc du jour de la mesure (avec J0 en référence, jour de la transplantation) et d'une éventuelle reprise chirurgicale dans le mois suivant la transplantation.

Cette description quotidienne de l'évolution de HLA-DR monocytaire est indispensable pour pouvoir comparer une évolution individuelle à l'évolution globale des patients transplantés.

Les profils modélisés sont variables de par l'existence ou l'absence d'une reprise chirurgicale et du fait du délai entre la transplantation hépatique et la nouvelle chirurgie.

Le rejet, ainsi que le sepsis, prouvé ou suspecté, n'ont pas montré d'influence significative sur le profil de mHLA-DR. Cela ne signifie pas que le sepsis et le rejet n'ont pas d'influence, mais seulement qu'on ne peut pas la mettre en évidence avec ces données, possiblement en raison d'un manque de puissance, ou de la présence de facteurs confondants non mesurés. La capacité de ce modèle linéaire à décrire la baisse attendue du mHLA-DR après une reprise chirurgicale renforce la pertinence de cette approche de modélisation par un modèle mixte qui permet d'introduire cet événement comme co-variable. En revanche, la prise en compte de la présence d'un sepsis n'apparaît pas significativement améliorer l'ajustement du modèle.

I) Validité extrinsèque

La population étudiée présente des caractéristiques ainsi qu'une incidence de sepsis et de rejets comparable avec les données des études s'intéressant aux transplantations hépatiques.

Les mesures de HLA-DR monocytaire obtenues sont en accord avec les données de la littérature. Une chute importante de l'expression de HLA-DR monocytaire est constatée dès les premières heures après la chirurgie. Cette baisse est décrite dans nombre d'études (63,67). La rapidité de cette baisse est également retrouvée dans les études s'intéressant à l'évolution de HLA-DR monocytaire après chirurgie.

Pour la première fois, grâce à notre modélisation, la cinétique d'évolution de l'expression de HLA-DR monocytaire après avoir atteint le nadir est appréciée jour par jour. Notre modèle est influencé de manière statistiquement significative uniquement par les reprises chirurgicales. Ici encore, il n'y a pas de différence avec les données de la littérature qui lient chirurgie et chute de mHLA-DR.

Les données scientifiques actuelles retrouvent une association entre la survenue d'un choc septique et la chute de HLA-DR. Nous n'avons pu établir cette relation de manière significative dans la modélisation. Une étude sur un échantillon plus large pourrait palier ce probable manque de puissance et permettrait probablement d'associer l'immunoparalysie et la survenue d'infection nosocomiale.

L'utilisation du monitoring de l'immunocompétence pour détecter un sepsis ou un rejet a déjà été réalisé mais n'a jamais porté sur l'utilisation exclusive de mHLA-DR à notre connaissance.

II) Validité intrinsèque

A) Modélisation

(1) Analyse sur données

Notre travail rétrospectif monocentrique sur l'évolution de HLA-DR monocytaire est un travail préliminaire de faible envergure. Nous évaluons le comportement du marqueur HLA-DR au cours du premier mois chez les patients transplantés. Cela nécessite le recueil de valeurs d'HLA-DR monocytaire de façon régulière. L'évolution de HLA-DR et principalement la chute de son expression est rapide dans nombre de situations.(63,67)

Nous avons exclu les patients ayant moins de 4 mesures d'HLA-DR monocytaire au cours du premier mois. Dans certains cas, plus d'une semaine s'écoulait entre 2 mesures de l'expression de HLA-DR monocytaire. C'est manifestement beaucoup trop pour l'analyse fine des événements qui ont une répercussion fugace sur l'évolution du marqueur. Dix à quinze mesures, sur un mois, régulièrement réparties, semblent nécessaire pour limiter ce biais.

Nous n'avons pu analyser que peu de données correspondant à ce schéma d'observation.

(2) Identification de limites et de biais :

Plusieurs éléments peuvent limiter les résultats de la modélisation.

a) Kout

Nous avons basé la modélisation sur la formule de base écrite comme :

$$dHLADR/dt = K_{in}(t) - K_{out}.HLADR$$

La valeur K_{out} a été fixée à $1,4 \text{ jour}^{-1}$. Cela correspond à une demi-vie de 12h. Elle a été choisie pour être en cohérence avec l'observation de décroissance postopératoire immédiate très rapide. La valeur de HLA-DR peut alors atteindre en une journée 25% de sa valeur initiale. Il n'y a cependant pas de certitude sur le fait que la valeur de K_{out} initiale soit la même quelques jours plus tard. En effet au niveau cellulaire, la chute de HLA-DR monocytaire initiale est possiblement multifactorielle. Un phénomène de ré-endocytose est probable au vu de la vitesse de décroissance de l'expression de HLA-DR monocytaire. Cela n'exclut pas que conjointement, une production moindre de mHLA-DR via une transcription moindre des gènes ait lieu. Au cours du premier mois post-transplantation, les reprises chirurgicales ont possiblement les mêmes effets et fixent une valeur de K_{out} quasi similaire, mais au cours des sepsis ou des chocs septiques nous ne savons pas si le phénomène de ré-endocytose des molécules de HLA-DR est important ou si la chute est essentiellement expliquée par une baisse de la transcription. Ainsi la valeur de K_{out} arbitrairement ajustée sur la diminution initiale n'est peut-être plus pertinente après quelques jours.

Nous n'avons pu recueillir les valeurs de HLA-DR préopératoire que chez une faible proportion des patients. Ce manque de données est là encore une limite pour apprécier la chute initiale et donc apprécier la valeur de Kout que nous avons fixé à partir de cette chute.

b) Pathologie sous-jacente

La valeur basale de HLA-DR monocyttaire en pré-greffe varie selon la pathologie hépatique en cause ou le degré d'urgence de la greffe. Les valeurs les plus basses de HLA-DR monocyttaire précédant la greffe ont été retrouvées dans les situations de transplantation en super-urgence. Nous n'avons pas exploré cette différence initiale sur l'évolution future de HLA-DR monocyttaire en raison du manque de données concernant les valeurs de HLA-DR monocyttaire en pré-transplantation.

c) Absence d'aveugle

Il s'agit d'une étude rétrospective, ainsi toutes les mesures de HLA-DR monocyttaire réalisées étaient consultables par l'équipe médicale. Il n'y avait donc pas d'aveugle. La mesure de HLA-DR monocyttaire a pu participer à adapter la prise en charge des patients transplantés. Aucun protocole de service ne se base sur la mesure de ce marqueur, cependant il est probable que des valeurs extrêmes de mHLA-DR ont pu contribuer à modifier la posologie des immunosuppresseurs.

d) Hétérogénéité des protocoles d'immunosuppression

Notre étude rétrospective s'intéresse aux patients greffés entre le 01 avril 2018 et le 31 octobre 2018. Au cours de cette période le protocole d'immunosuppression a été modifié. Il résulte de ce changement de nombreuses situations différentes. Initialement le basiliximab n'était pas administré de manière systématique. Il était réservé aux patients insuffisants rénaux. Dans la deuxième partie de l'étude l'administration était recommandée pour l'ensemble des patients. Le temps préconisé avant d'atteindre la cible de tacrolimus a aussi changé. Enfin, les pratiques concernant les corticoïdes (les indications et la posologie parfois décroissante) ont été modifiées. L'impact des différents immunosuppresseurs est encore mal apprécié et l'inhomogénéité de notre population est donc une limite à l'étude.

e) Recueil de données et choix du Gold standard.

Enfin le caractère rétrospectif de cette étude en limite la portée. La récupération des données se heurte naturellement à la qualité de leur colligation au sein du dossier médical des patients. Nous avons cherché à limiter ce biais en définissant les événements composites par des critères objectifs tels que les demandes d'examen paracliniques pour les suspicions de sepsis.

Le choix des critères de sepsis prouvé et de sepsis suspecté permet une analyse rétrospective plus objective mais peut limiter les résultats. Pour les suspicions de sepsis, l'introduction d'une antibiothérapie sans preuve

microbiologique était l'un des critères composites. Ce choix est cohérent avec la volonté de catégoriser les patients sans tomber dans le travers de l'interprétation individuelle de l'état du patient. Ces interventions thérapeutiques sont discutées de façon collégiale et reflètent donc indirectement un consensus autour d'un possible sepsis chez le patient. En introduisant une antibiothérapie probabiliste, les chances de découvrir un « sepsis prouvé » sont amoindries car c'est un pilier du traitement qui est initié. Le nombre de sepsis réels est donc probablement supérieur aux sepsis prouvés qui constituent dans ce document le gold standard. Une baisse de HLA-DR monocytaire peut alors être interprétée comme un faux positif (non lié avec un sepsis prouvé) alors qu'elle est liée à un sepsis réel mais déjà traité.

f) Dénervation du foie

L'innervation hépatique est multiple avec notamment une innervation orthosympathique provenant du plexus coélique, une innervation vagale provenant des nerfs vagues droit et gauche et une composante sensitive, provenant de la branche abdominale du nerf phrénique droit. Lors de la transplantation l'innervation du foie est rompue. La rupture dans les afférences et efférences du nerf vague est possiblement importante dans le phénomène de réponse immunitaire après la greffe.

Le cerveau joue un rôle central dans la régulation du système immunitaire. Il permet de moduler la réponse immunitaire par des effecteurs neuroendocrines libérés dans la circulation ou directement par des nerfs. Avant de pouvoir réguler l'inflammation, le cerveau doit être « informé » des processus immunitaires au sein de l'organisme. Pour ceci il reçoit des informations de différentes façons : via des cellules spécialisées résidant au niveau de la barrière encéphalique (endothélium cérébro-vasculaire, plexus choroïde, ou organes périventriculaire) ou directement des nerfs périphériques associés au nerf vague.(90)

Le nerf vague occupe une place singulière dans cette régulation immunitaire tant au niveau des efférences(91,92) qu'au niveau des afférences. Ces afférences transmettent jusqu'au cerveau des informations qui, une fois compilées et traitées, vont conduire à une modulation de la réponse inflammatoire.(92) En cas de rupture dans cette chaîne d'information, le cerveau régule l'inflammation avec moins de données et l'inflammation peut être dérégulée. Chez le rat, Nijima. a montré qu'après vagotomie des branches hépatiques du nerf vague et injection d'IL1 au niveau du système veineux porte, il n'existait pas de réaction immunitaire via des efférences nerveuses, ce qui est le cas en l'absence de dénervation.(93) La dénervation du foie après transplantation hépatique constitue une piste pour expliquer la très grande variabilité de l'expression de HLA-DR constatée.

Nous n'avons pas distingué l'origine des infections dans les sepsis ou les chocs septiques. Dans notre étude ces infections ont pour origine des localisations variées. Certaines sont sus-diaphragmatiques (infections pulmonaires) d'autres sont sous-diaphragmatiques (péritonites). Ainsi une partie de l'afférence provenant du foie et plus globalement de l'étage sous diaphragmatique n'est pas complète. Les situations sont

possiblement différentes selon la source d'infection sur la réponse immunitaire et donc sur l'expression de HLA-DR monocytaire. Elles n'ont pas été prises en compte ici.

B) Exploitation de la modélisation

L'analyse des écarts entre les données unitaires de mHLA-DR et la dynamique individuelle simulée par le meilleur modèle (Modèle 3) laisse penser qu'il serait possible d'utiliser cette modélisation pour construire une aide au diagnostic de la survenue d'un sepsis ou un « détecteur ».

Nous avons établi un lien entre un écart mesuré de HLA-DR monocytaire (inférieur au 5^e ou 10^e percentile) de la modélisation et la survenue d'un sepsis dans les 30 jours (Détecteur A). Ces résultats sont intéressants puisqu'une chute de HLA-DR sous ces seuils peut refléter un sepsis à venir. Cependant cette diminution peut tout à fait intervenir a posteriori de l'infection, ce qui constitue une limite évidente puisqu'elle ne permet pas une prise en charge plus précoce. L'implication thérapeutique de ce détecteur reste à définir mais il permet probablement de conforter les décisions prises pour détecter ou traiter le sepsis.

Nous ne sommes pas parvenus à constituer un détecteur précoce des sepsis (détecteur B) qui aurait un impact clinique très important puisqu'il aurait permis d'identifier un sepsis plus rapidement que les moyens usuels et permet ainsi de conforter les praticiens dans des décisions de prise en charge chirurgicale ou d'antibiothérapie. Il semblerait tout de même qu'une mesure de HLA DR monocytaire inférieure au 5^{eme} percentile de la modélisation s'associe à la survenue d'un sepsis dans les jours qui suivent. Nous devons rester néanmoins prudents face à ces résultats qui ne sauraient constituer un test diagnostique chez les patients greffés hépatiques.

Malheureusement, nous n'avons pu établir de lien statistiquement significatif avec aucun des différents percentiles pour le détecteur B. Ce résultat est décevant mais plusieurs éléments peuvent l'expliquer et des modifications sont envisageables.

La modélisation qui est le support de la valeur attendue est construite grâce aux données des 45 patients inclus dans l'étude. Parmi ces 45 patients, 19 (soit 42%) ont présenté un sepsis prouvé. La modélisation est donc fortement influencée par ces patients septiques. Si l'on considère que le sepsis entraîne une diminution de la valeur de HLA-DR monocytaire (en accord avec les données de la littérature) alors les valeurs prédites sont probablement plus faibles. Construire une modélisation avec uniquement les patients exempts de sepsis permettrait probablement d'améliorer les résultats et pourrait permettre de créer ce « détecteur précoce » de sepsis.

Nous avons constaté seulement 19 événements « sepsis prouvé ». Créer un détecteur en se basant sur si peu d'évènement aurait été surprenant. Le manque de patients inclus dans l'étude est là encore une grande limite. Renouveler la tentative de création de ces tests avec plus de patients pourrait être bénéfique.

La probable différence entre les patients au sepsis prouvé (que l'on a détecté) et ceux qui ont réellement un sepsis (détecté ou non) a nécessairement un impact. Pour construire ce test nous nous basons d'une part sur la valeur de HLA-DR monocytaire qui est supposée liée aux sepsis réels et d'autre part nous nous référons aux sepsis prouvés. Ainsi la chute de mHLA-DR n'est peut-être pas un bon détecteur de sepsis prouvé, cependant il ne faut extrapoler et conclure que cette même chute n'est pas un détecteur de sepsis (réels).

III) Perspectives :

Ce travail est le premier à modéliser l'évolution de l'expression de HLA-DR monocytaire après une transplantation hépatique. Il apparaît comme prometteur pour constituer le support d'un détecteur précoce de sepsis mais doit être affiné. Plusieurs pistes d'amélioration sont envisageables :

- 1) Améliorer l'identification des paramètres du modèle pour affiner les dynamiques individuelles simulées. Cette amélioration paraît accessible en augmentant l'effectif de la population étudiée et en augmentant la fréquence de la mesure de mHLA-DR après la transplantation. Une mesure bi-hebdomadaire apparaît adaptée.
- 2) Effectuer une étude prospective pour limiter le nombre de biais inhérents au caractère rétrospectif
- 3) Identifier les paramètres du modèle pour des populations spécifiques. Par exemple, des patients exempts de sepsis. Ce choix impose d'observer deux fois plus de patients mais permettrait de simuler des dynamiques individuelles « idéales ». De même, cette identification pourrait s'adresser à des sous populations spécifiques qui se différencient selon la modalité d'accès à la transplantation. En effet, dans ce travail nous avons considéré que la chirurgie de greffe hépatique est un évènement majeur qui constitue un bouleversement si profond dans l'homéostasie immunitaire du receveur qu'il permet de s'affranchir des différences d'immunocompétence préexistantes. Néanmoins, la morbi-mortalité péri-opératoire des greffes hépatiques est influencée par la pathologie sous-jacente.(80) De plus le niveau d'immunocompétence semble différent selon la pathologie en cause. Les hépatites fulminantes dues au paracétamol présentent des niveaux d'expression de HLA-DR monocytaire particulièrement bas et inférieurs à d'autres pathologies.(80) L'immunocompétence pré-transplantation semble inversement proportionnelle au score de MELD. La variation de morbi-

mortalité en fonction des pathologies sous-jacentes est possiblement secondaire à des différences d'immunocompétences en lien avec des profils d'évolution d'HLA-DR monocytaire distincts.

- 4) Améliorer la modélisation avec l'ajustement alternatif de la composante aléatoire de Kout, une fois la toute première phase précoce de la transplantation passée.
- 5) Améliorer la sensibilité du détecteur. Arriver à créer un détecteur de sepsis basé sur l'écart entre une valeur mesurée et une valeur seuil, a un intérêt pratique et une simplicité d'utilisation évident. Par analogie, cela revient à définir une valeur seuil de PCT ou de CRP variable quotidiennement et qui prend en compte la survenue d'une chirurgie et de sa date. Ainsi chaque mesure isolée permettrait d'orienter ou de rejeter l'hypothèse d'un sepsis. Cependant il est peut-être plus pertinent d'évaluer les variations de mHLA-DR. En effet, la valeur de HLA-DR monocytaire dépend grandement de la valeur existante avant l'arrivée d'un événement. Si la valeur initiale de mHLA-DR est très haute alors un sepsis pourrait conduire à une baisse de cette valeur sans pour autant être inférieure au seuil défini. L'idée à explorer serait d'identifier une différence entre la dérivée de l'évolution de mHLA-DR prédite (qui correspond à la pente) et la dérivée de l'évolution de mHLA-DR mesurée. Cette approche est soutenue par des données expérimentales qui retrouvent un lien entre la survenue d'infection nosocomiale et l'évolution de HLA-DR.(78) Elle est néanmoins moins pratique car elle demande plusieurs mesures de mHLA-DR, ce qui pourrait retarder le diagnostic. Elle est en outre plus complexe à comprendre et sa diffusion pour une application pratique est probablement plus limitée.

Un travail prospectif plus global, s'intéressant à l'évolution de HLA-DR monocytaire inspiré de ce travail préliminaire va débuter dans le service. Il s'agit de l'étude EdMonHG. Elle permettra probablement d'améliorer la modélisation, possiblement d'identifier de nouveaux facteurs qui modifient la cinétique de récupération de mHLADR. A terme, ce travail doit permettre des implications thérapeutiques, comme conforter ou pousser à la réalisation d'examen invasifs en cas de suspicion de sepsis ou encore conduire à la modification de la posologie des immunosuppresseurs en prenant en compte l'immunocompétence de l'hôte.

ANNEXES :

Annexe 1 : paramètres estimés avec le modèle final

Les thétas sont les effets fixes, dont nous estimons la valeur.

Les omégas sont les effets aléatoires, dont nous estimons la variance. Les covariances ont été fixées à zéro.

Les "omégas on SD scale " représentent les coefficients de variation interindividuels.

Theta	Estimate*	SE	RSE	95% CI**
1 DRo	10 FIX	0	0%	10 - 10
2 Kout	1.4 FIX	0	0%	1.4 - 1.4
3 SDeps	0.1 FIX	0	0%	0.1 - 0.1
4 Kin	21.5	1.03	4.8%	19.481 - 23.519
5 Kin0	5.32	0.617	11.6%	4.111 - 6.529
6 beta	0.442	0.152	34.4%	0.144 - 0.74

Omega	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Shrinkage
1 CVDRo	0											100%
2 CVKout	0	0.163 (24.8%)										10.7%
3 Eta3	0	0	0.04									0%
4 Eta4	0	0	0	0.04								0.5%
5 Eta5	0	0	0	0	0.04							0%
6 Eta6	0	0	0	0	0	0.04						9.2%
7 Eta7	0	0	0	0	0	0	0.04					14.5%
8 Eta8	0	0	0	0	0	0	0	0.04				3.5%
9 Eta9	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04			0%
10 Eta10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04		0%
11 Eta11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04	0%

Omega (on SD scale) *	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1 CVDRo	0%										
2 CVKout	NA	40.4% (12.4%)									
3 Eta3	NA	0%	20%								
4 Eta4	NA	0%	0%	20%							
5 Eta5	NA	0%	0%	0%	20%						
6 Eta6	NA	0%	0%	0%	0%	20%					
7 Eta7	NA	0%	0%	0%	0%	0%	20%				
8 Eta8	NA	0%	0%	0%	0%	0%	0%	20%			
9 Eta9	NA	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	20%		
10 Eta10	NA	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	20%	
11 Eta11	NA	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	20%

Sigma 1 Shrinkage

1 1 0%

* Correlations in omega are shown as the off-diagonal elements. SAME blocks are not shown

Annexe 2 : Code NONMEM du modèle final (modèle 3)

\$PROBLEM HLA-DR piecewise eps réduit+cov

\$INPUT ID TIME DV MDV BILI PNN LYMPHO DIALY SCR TACRO SMLCT CORT GCSF ITRPROU

SEPPROU REJPROU REPCHIR ITRSUS SEPSUSP REJSUSP

; temps en jours DV = mHLA-DR en n/cells

; Tacro conc en ng/ml SMLCT simulect =0 non =1 oui

; CORT corticoïdes 0=non 1=oui arrêt J6 2=continu avec décroissance

; GCSF =0 non =1 oui

; ITRPROU = évènement intercurrent prouvé: sepsis, rejet, chirurgie

; SEPPROU = sepsis prouvé. REJPROU = rejet prouvé. REPCHIR = reprise chirurgicale

; ITRSUS = évènement intercurrent suspecté

; SEPSUS = sepsis suspecté. REJSUS = rejet suspecté.

; BILI bilirunine en μM LYMPHO lymphocyte en G/L PNN en ??

; DIALY = dialyse =0 non =1 oui

; SCR = creat en μM

\$DATA C:/NONMEM/NMdata/HLADR/HLADR-20mai19.txt IGNORE=I

\$SUBROUTINE ADVAN13 TOL=9

\$MODEL NCOMP=1

COMP=(HLADR DEFOBS);

\$PK

"FIRST

```

" REAL*8 Rold
DRo= THETA(1)*EXP(ETA(1))
Kout= THETA(2)*EXP(ETA(2))
SDeps= THETA(3)
REJ = 0 ;non utilisé
IF (REJPROU.EQ.1) REJ = 1
IF (REJSUSP.EQ.1) REJ = 1 ;présence d'un événement qui augmente DV
SEP = 0 ;non utilisé
IF (SEPPROU.EQ.1) SEP = 1
IDX = REPCHIR ;présence d'un événement qui diminue DV
T50 = 3.5
Kbas = THETA(5)+THETA(4)*(TIME**2)/(T50**2 + TIME**2)
Kin = Kbas*(1-THETA(6)*IDX)
IF (TIME.GE.27) BB=ETA(11)
IF (TIME.LT.27) BB=ETA(10)
IF (TIME.LT.21) BB=ETA(9)
IF (TIME.LT.17) BB=ETA(8)
IF (TIME.LT.14) BB=ETA(7)
IF (TIME.LT.11) BB=ETA(6)
IF (TIME.LT.9) BB=ETA(5)
IF (TIME.LT.6) BB=ETA(4)
IF (TIME.LT.3) BB=ETA(3)
KinT = Kin*EXP(BB)
IF (TIME.EQ.0) THEN
DRini = MDV*DRo + (1-MDV)*DV
ELSE
DRini = DRold
ENDIF
A_0(1) = DRini
" DRold = DRini
$DES

```

DADT(1)= KinT - Kout*A(1)
\$ERROR
Y = F*EXP(SDeps*EPS(1))
IPRED = F
\$THETA
10 FIX ; DRo
1.4 FIX ; Kout
0.1 FIX ; SDeps
(15,22.4,28) ; Kin
(1.5,4,8) ; Kin0
(0.01,0.2,0.99) ; beta
\$OMEGA
0 FIX ; CVDRo
0.25 ; CVKout
0.04 FIX ; Eta3
0.04 FIX ; Eta4
0.04 FIX ; Eta5
0.04 FIX ; Eta6
0.04 FIX ; Eta7
0.04 FIX ; Eta8
0.04 FIX ; Eta9
0.04 FIX ; Eta10
0.04 FIX ; Eta11
\$SIGMA
1 FIX
\$ESTIMATION
METHOD=1 INTERACTION NOABORT PRINT=5 NSIG=3 SIGL=10
\$COV
UNCONDITIONAL
\$TABLE
ID TIME DV MDV IPRED IWRES CWRES TACRO SMLCT CORT GCSF ITRPROU

SEPPROU REJPROU REPCHIR ITRSUS SEPSUSP REJSUSP BILI PNN LYMPHO DIALY SCR

DRo DRini Kout BB Kin KinT IDX

NOPRINT NOAPPEND ONEHEADER FILE=sdtab021


\$TABLE

ID TIME DV MDV IPRED DRini Kout ETA3 ETA4 ETA5 ETA6 ETA7 ETA8

ETA9 ETA10 ETA11 IDX

NOPRINT NOAPPEND ONEHEADER FILE=sdtab021b

Annexe 3 : Note d'information à l'intention des patients

 <p>Hospices Civils de Lyon</p> <p>Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation</p>	<p style="text-align: center;">NOTE D'INFORMATION A L'ATTENTION DES PATIENTS</p>
--	---

Madame, Monsieur,

Vous avez été pris en charge dans le service d'Anesthésie-Réanimation de l'hôpital Croix-Rousse par le Dr HEYER Lauren Tél ...0426732787

Au sein de cet hôpital se déroule actuellement l'étude « *Evolution du marqueur HLA-DR monocytaire au cours du premier mois suivant une transplantation hépatique* » à laquelle nous vous proposons de participer.

Ce document a pour objectif de vous donner toutes les informations relatives à l'utilisation de vos données personnelles dans le cadre de notre recherche sur données de façon à vous permettre d'exercer au mieux votre liberté de décision.

Merci de prendre le temps de **lire attentivement les informations qui suivent**.

La présente notice d'information vous sera remise pour que vous puissiez bénéficier de l'ensemble des informations et une version sera conservée dans votre dossier médical.

➤ **Quel est l'objectif de cette étude ?**

Nous souhaitons utiliser vos données personnelles pour des analyses dans le cadre de notre recherche sur données dans le domaine de la réanimation.

Dans le cadre de votre transplantation hépatique, vous recevez des immunosuppresseurs. Ils sont utilisés en prévention du rejet en transplantation hépatique. Ils entraînent de façon concomitante une susceptibilité aux infections plus importante.

La mesure de HLA-DR monocytaire sanguines est un examen biologique qui a été réalisé lors de votre séjour à l'hôpital afin d'évaluer votre immunocompétence. Il permet notamment d'évaluer votre risque de développer une infection nosocomiale. Ces valeurs d'HLA-DR monocytaire ont été surveillées étroitement, au moins deux fois par semaine en post-transplantation immédiate pour vous assurer le meilleur des suivis.

Le but de notre étude est de recueillir à partir de votre dossier médical et de celui d'autres transplantés du foie les données de ces mesures afin de caractériser et de mieux comprendre l'évolution de cette valeur dans le contexte particulier qu'est une transplantation hépatique.

Grâce à cette étude, nous serons en mesure de mieux comprendre les variations de HLA-DR monocytaire et leurs implications (risque infectieux, risque de rejet) en fonction des patients transplantés du foie au sein des Hospices Civils de Lyon.

➤ **Nature des données recueillies**

Pour mener à bien cette étude nous n'utiliserons que vos données cliniques et biologiques déjà présentes dans votre dossier médical et les utiliserons uniquement dans le cadre d'analyses propres à cette recherche.

Dans le cadre de l'étude, vos données seront anonymes grâce à un traitement informatique et recueillies dans une base de données verrouillée pour permettre l'analyse des résultats.

Ce traitement informatique a fait l'objet d'une autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

➤ **Participation volontaire**

Votre accord pour l'utilisation de vos données personnelles est volontaire et vous avez le droit de réfléchir avant de prendre votre décision, de discuter de l'utilisation de vos données personnelles et de poser toutes les questions que vous souhaitez sur cette utilisation, à qui vous voulez (médecin traitant, association de patients, etc...).

Vous êtes libre de vous opposer à l'utilisation de vos données et ce à tout moment et sans avoir à vous justifier.

Si vous choisissez de ne pas donner votre accord ou de le retirer vous conserverez tous vos droits garantis par la loi et recevrez les soins nécessaires appropriés.

➤ **Confidentialité des données**

Toutes les données vous concernant, recueillies pour l'étude, seront traitées de façon confidentielle et ne seront identifiées que par un numéro. Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité de votre médecin.

Les données personnelles se rapportant à cette étude pourront être accessibles aux personnes mandatées par le responsable de la recherche ainsi qu'aux Autorités de santé. Toutes les personnes participant à la réalisation de l'étude ou à l'analyse de ses résultats sont tenues au plus strict secret professionnel.

Les données anonymisées pourraient être transmises à des chercheurs qui travaillent sur les mêmes domaines ailleurs dans le monde.

Le registre des patients contenant le code d'identification associé à vos nom et prénom sera conservé uniquement par le médecin assurant votre prise en charge afin que vous puissiez, par son intermédiaire, exercer votre droit d'accès, de rectification, d'effacement de vos données et de limitation de leur traitement selon les articles l'article 15, 16, 17 et 18 du règlement général sur la protection des données.

Si les résultats de cette étude devaient être présentés dans des communications et/ou des publications scientifiques médicales, votre identité n'apparaîtra d'aucune façon.

➤ **Aspects éthiques et réglementaires**

La présente étude est conduite conformément à la législation et à la réglementation en vigueur.

Les données le concernant feront l'objet d'un traitement informatique. Ce traitement de données à caractère personnel sera effectué conformément à la loi « Informatique et Libertés » et au règlement général sur la protection des données.

➤ **Qui contacter pour toute question ?**

Si vous avez des questions sur l'étude ou des inquiétudes vous pouvez à tout moment contacter le médecin qui assure votre prise en charge :

Nom / Prénom : Dr HEYER Laurent

Adresse : 103 Grande Rue de la Croix Rousse 69004 LYON

Téléphone :0426732787

L'ensemble de l'équipe d'Anesthésie-Réanimation de l'hôpital de la Croix-Rousse vous remercie d'avoir pris le temps de lire ce document, et le cas échéant, vous remercie pour votre participation à cette étude.



Nom, prénom du candidat : Asselborn Théo

CONCLUSIONS

La transplantation hépatique est une chirurgie majeure grevée de complications importantes et notamment septiques. Les infections sont favorisées en partie par l'introduction de l'immunosuppression nécessaire pour éviter les rejets. La pression immunosuppressive fait l'objet d'un choix mesuré en prenant en compte les bénéfices attendus et les risques potentiels. Par ailleurs, le phénomène d'immuno-paralysie, dynamique dans le temps, essentiellement décrit dans les sepsis a aussi été mis en évidence dans nombre de situation d'agression aiguë et notamment la chirurgie digestive majeure. Il conduit en l'absence de tout traitement immunosuppresseur, en une capacité moindre du système immunitaire à faire face à un challenge immunitaire.

Cependant, il n'existe pas d'outil clinique permettant de qualifier l'intensité de cette pression immunosuppressive chez le patient transplanté et donc d'élaborer une stratégie thérapeutique individualisée. De plus, il n'existe pas à ce jour d'examen biologique fiable permettant d'aider au diagnostic des évènements septiques très fréquents en post-transplantation.

La mesure de HLA-DR monocytaire est un examen biologique réalisable quotidiennement et dont les résultats sont rendus le jour même aux Hospices Civils de Lyon (HCL). L'évolution de ce marqueur est l'un des examens de référence pour identifier les états d'immuno-paralysie. Il a de plus une valeur prédictive potentielle sur la survenue d'infection nosocomiale. A notre connaissance aucune étude ne s'est intéressé à décrire spécifiquement l'évolution du HLA-DR monocytaire et sa cinétique après transplantation hépatique.

Nous avons émis l'hypothèse que l'évolution de l'HLA-DR monocytaire à la phase précoce d'une chirurgie standardisée qu'est la transplantation hépatique sera informative de l'état d'immunocompétence de ces patients à haut risque de complications septiques ou à l'inverse de rejet. Pour explorer cette hypothèse, nous avons modélisé l'évolution de l'HLA-DR monocytaire au cours du premier mois après la transplantation à partir des données rétrospectives de 45 patients transplantés au sein du pôle de transplantation hépatique de la Croix-Rousse.

En cohérence avec les données de la littérature, un modèle non linéaire à effets mixtes qui décrit la valeur du HLADR comme le rapport entre un taux de production (K_{in} , en HLADR/jour) et une vitesse d'élimination ($K_{out} \cdot HLADR$, où K_{out} est une constante de vitesse en jour⁻¹) est retenu. Cette approche permet la modélisation d'une chute importante de la production de HLA-DR monocytaire à la phase initiale, chirurgicale de la transplantation, suivie d'une augmentation progressive de HLA-DR monocytaire. L'influence de différents événements intercurrents est évaluée par l'introduction dans le modèle d'une variable affectant le taux de production, qui peut donc varier au cours du temps, est noté $K_{in}(t)$. Le modèle est décrit par l'équation différentielle suivante : $dHLADR/dt = K_{in}(t) - K_{out} \cdot HLADR$



Cette modélisation permet de décrire efficacement la dynamique globale de restauration des valeurs de HLA-DR monocytaire en post transplantation. Après une chute très profonde au décours de la transplantation, l'expression de HLA-DR monocytaire atteint progressivement une phase plateau. Les seuls événements qui présentent une influence significative sur notre modèle sont les reprises chirurgicales. Chaque événement diminue Kin (production de HLA-DRm) de 44,2% ($p=0,025$) le jour où elle survient. Nous n'avons pas retrouvé une influence statistiquement significative des sepsis ou des rejets sur l'évolution de cette dynamique globale de l'HLA-DR monocytaire dans les 30 premiers jours d'une transplantation hépatique.

De plus, afin d'explorer la valeur prospective de cette modélisation en pratique clinique, nous avons cherché à déterminer si un écart local à la dynamique individuelle fournie par le modèle (qui intègre les événements chirurgie) permettrait de contribuer à la détection clinique d'un événement septique. A cet effet, nous avons recherché si une diminution locale d'une valeur de HLA-DR est associée à la survenue d'un sepsis. Dans notre série rétrospective, de faible effectif, les patients qui présentent un Sepsis dans les 30 jours suivant la transplantation présentent plus fréquemment une diminution locale de l'expression de HLA-DR monocytaire, en dessous des valeurs prédites (qui correspondent au 5^e percentile) par le modèle ($p = 0.006$). Cette baisse locale n'est pas observée significativement plus fréquemment quand on s'intéresse uniquement aux jours qui précèdent le diagnostic de sepsis ($p = 0.19$).

Ces résultats préliminaires laissent penser que les écarts locaux à la dynamique de l'expression de HLA-DR monocytaire issue d'une modélisation personnalisée permettraient de contribuer à une meilleure détection des événements septiques qui compliquent la phase précoce d'une transplantation hépatique. De même, l'utilisation de cet outil de modélisation personnalisée apparaît suffisamment robuste pour proposer d'adapter l'intensité de la pression immunosuppressive chez le patient transplanté et donc d'élaborer une stratégie thérapeutique individualisée. Ces résultats doivent être confirmés sur une population plus large. C'est un des objectifs d'une étude prospective de suivi de l'immunocompétence des patients transplantés avec des mesures régulières et standardisées du HLA-DR monocytaire à venir au sein du pôle de transplantation hépatique de la Croix-Rousse.

Le Président de la thèse,

Prénom et Nom du Président

Frédéric AUBRUN

Signature

Vu :

**Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est**



Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le **06 SEP. 2019**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cité 28 août 2019]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>
2. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. août 1989;97(2):439-45.
3. Ichai P, Legeai C, Francoz C, Boudjema K, Boillot O, Ducerf C, et al. Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in France: reevaluation of the Clichy-Villejuif criteria. *Liver Transpl*. avr 2015;21(4):512-23.
4. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85.
5. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. août 1973;60(8):646-9.
6. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. janv 2003;124(1):91-6.
7. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. oct 2012;143(4):986-994.e3; quiz e14-15.
8. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology*. 1 nov 2014;61(5):1038-47.
9. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. juin 2013;144(7):1426-37, 1437.e1-9.
10. Arroyo V, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure: Definition, Diagnosis, and Clinical Characteristics. *Semin Liver Dis*. 2016;36(2):109-16.
11. Feng S, Bucuvalas J. Tolerance after liver transplantation: Where are we? *Liver Transpl*. 2017;23(12):1601-14.
12. Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, O'Leary J, Randhawa PS, Feng S, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant*. 2016;16(10):2816-35.
13. Watt KDS, 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. *Am J Transplant*. juin 2010;10(6):1420-7.

14. Jadlovec CC, Taner T. Liver transplantation: Current status and challenges. *World J Gastroenterol.* 14 mai 2016;22(18):4438-45.
15. Adams DH, Sanchez-Fueyo A, Samuel D. From immunosuppression to tolerance. *J Hepatol.* avr 2015;62(1 Suppl):S170-185.
16. Söderlund C, Rådegran G. Immunosuppressive therapies after heart transplantation--The balance between under- and over-immunosuppression. *Transplant Rev (Orlando).* juill 2015;29(3):181-9.
17. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation.* 2018;102(5):727-43.
18. Sawinski D, Trofe-Clark J, Leas B, Uhl S, Tuteja S, Kaczmarek JL, et al. Calcineurin Inhibitor Minimization, Conversion, Withdrawal, and Avoidance Strategies in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant.* 2016;16(7):2117-38.
19. Sood S, Testro AG. Immune monitoring post liver transplant. *World J Transplant.* 24 mars 2014;4(1):30-9.
20. Ravaioli M, Neri F, Lazzarotto T, Bertuzzo VR, Di Gioia P, Stacchini G, et al. Immunosuppression Modifications Based on an Immune Response Assay: Results of a Randomized, Controlled Trial. *Transplantation.* août 2015;99(8):1625-32.
21. Hořková L, Málek I, Kopkan L, Kautzner J. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res.* 4 mai 2017;66(2):167-80.
22. van den Bosch TPP, Kannegieter NM, Hesselink DA, Baan CC, Rowshani AT. Targeting the Monocyte-Macrophage Lineage in Solid Organ Transplantation. *Front Immunol.* 2017;8:153.
23. Howell J, Sawhney R, Testro A, Skinner N, Gow P, Angus P, et al. Cyclosporine and tacrolimus have inhibitory effects on toll-like receptor signaling after liver transplantation. *Liver Transpl.* oct 2013;19(10):1099-107.
24. Snyder DS, Wright CL, Ting C. Inhibition of human monocyte antigen presentation, but not HLA-DR expression, by cyclosporine. *Transplantation.* sept 1987;44(3):407-11.
25. van Gelder T, Hesselink DA. Mycophenolate revisited. *Transpl Int.* mai 2015;28(5):508-15.
26. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology.* mai 2000;47(2-3):85-118.
27. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* avr 2017;17(4):233-47.
28. Annane D, Pastores SM, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive Care Med.* déc 2017;43(12):1781-92.
29. Lim H-Y, Müller N, Herold MJ, van den Brandt J, Reichardt HM. Glucocorticoids exert opposing effects on macrophage function dependent on their concentration. *Immunology.* sept 2007;122(1):47-53.

30. Dhabhar FS, McEwen BS. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2 févr 1999;96(3):1059-64.
31. Galon J, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Bornstein M, et al. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *FASEB J*. janv 2002;16(1):61-71.
32. Gruttadauria S, Vasta F, Mandalà L, Cintonino D, Piazza T, Spada M, et al. Basiliximab in a triple-drug regimen with tacrolimus and steroids in liver transplantation. *Transplant Proc*. août 2005;37(6):2611-3.
33. Verna EC, Farrand ED, Elnaggar AS, Pichardo EM, Balducci A, Emond JC, et al. Basiliximab induction and delayed calcineurin inhibitor initiation in liver transplant recipients with renal insufficiency. *Transplantation*. 15 juin 2011;91(11):1254-60.
34. Sekerkova A, Krepsova E, Brabcova E, Slatinska J, Viklicky O, Lanska V, et al. CD14+CD16+ and CD14+CD163+ monocyte subpopulations in kidney allograft transplantation. *BMC Immunol*. 6 févr 2014;15:4.
35. Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol*. 27 avr 2011;3(4):83-92.
36. Camus C. Complications infectieuses chez le transplanté hépatique. *Réanimation*. mai 2014;23(3):317-26.
37. Kim YJ, Kim SI, Wie SH, Kim YR, Hur JA, Choi JY, et al. Infectious complications in living-donor liver transplant recipients: a 9-year single-center experience. *Transpl Infect Dis*. oct 2008;10(5):316-24.
38. Reid GE, Grim SA, Sankary H, Benedetti E, Oberholzer J, Clark NM. Early intra-abdominal infections associated with orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 15 juin 2009;87(11):1706-11.
39. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev*. janv 1997;10(1):86-124.
40. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Janny S, Durand F, Dondero F, et al. Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infections in liver transplant recipients: an analysis of 259 episodes. *Liver Transpl*. mars 2010;16(3):393-401.
41. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. 20 déc 2007;357(25):2601-14.
42. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801-10.
43. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. *Clin Microbiol Rev*. oct 2012;25(4):609-34.
44. Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit Care Clin*. avr 2011;27(2):253-63.

45. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* mars 2017;43(3):304-77.
46. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology (Reading, Engl).* nov 2010;156(Pt 11):3216-23.
47. Bartoletti M, Vandi G, Furi F, Bertuzzo V, Ambretti S, Tedeschi S, et al. Management of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients who develop bloodstream infection. *Transpl Infect Dis.* oct 2018;20(5):e12930.
48. Sattler S. The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1003:3-14.
49. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet.* 2 juin 2001;357(9270):1777-89.
50. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* déc 2013;13(12):862-74.
51. Hamers L, Kox M, Pickkers P. Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options. *Minerva Anesthesiol.* avr 2015;81(4):426-39.
52. Unsinger J, Herndon JM, Davis CG, Muenzer JT, Hotchkiss RS, Ferguson TA. The role of TCR engagement and activation-induced cell death in sepsis-induced T cell apoptosis. *J Immunol.* 1 déc 2006;177(11):7968-73.
53. Pinheiro-da-Silva F, Chiamolera M, Charles N, Kanamaru Y, Velasco IT, Benhamou M, et al. B lymphocytes undergo apoptosis because of FcγRIIb stress response to infection: a novel mechanism of cell death in sepsis. *Shock.* janv 2006;25(1):61-5.
54. Zhuang Y, Peng H, Chen Y, Zhou S, Chen Y. Dynamic monitoring of monocyte HLA-DR expression for the diagnosis, prognosis, and prediction of sepsis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 01 2017;22:1344-54.
55. Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(2):121-37.
56. Venet F, Davin F, Guignant C, Larue A, Cazalis M-A, Darbon R, et al. Early assessment of leukocyte alterations at diagnosis of septic shock. *Shock.* oct 2010;34(4):358-63.
57. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA.* 21 déc 2011;306(23):2594-605.
58. Rouget C, Girardot T, Textoris J, Monneret G, RIMMELÉ T, Venet F. Biological markers of injury-induced immunosuppression. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83(3):302-14.
59. Wolk K, Döcke WD, von Baehr V, Volk HD, Sabat R. Impaired antigen presentation by human monocytes during endotoxin tolerance. *Blood.* 1 juill 2000;96(1):218-23.
60. Chéron A, Monneret G, Landelle C, Floccard B, Allaouchiche B. [Low monocytic HLA-DR expression and risk of secondary infection]. *Ann Fr Anesth Reanim.* mai 2010;29(5):368-76.

61. Hoffman JA, Weinberg KI, Azen CG, Horn MV, Dukes L, Starnes VA, et al. Human leukocyte antigen-DR expression on peripheral blood monocytes and the risk of pneumonia in pediatric lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* déc 2004;6(4):147-55.
62. Le Tulzo Y, Pangault C, Amiot L, Guilloux V, Tribut O, Arvieux C, et al. Monocyte human leukocyte antigen-DR transcriptional downregulation by cortisol during septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mai 2004;169(10):1144-51.
63. Holmannova D, Kolackova M, Kunes P, Krejsek J, Mandak J, Andrys C. Impact of cardiac surgery on the expression of CD40, CD80, CD86 and HLA-DR on B cells and monocytes. *Perfusion.* juill 2016;31(5):391-400.
64. Fumeaux T, Pugin J. Role of interleukin-10 in the intracellular sequestration of human leukocyte antigen-DR in monocytes during septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 déc 2002;166(11):1475-82.
65. Kim OY, Monsel A, Bertrand M, Coriat P, Cavaillon J-M, Adib-Conquy M. Differential down-regulation of HLA-DR on monocyte subpopulations during systemic inflammation. *Crit Care.* 2010;14(2):R61.
66. Döcke W-D, Höflich C, Davis KA, Röttgers K, Meisel C, Kiefer P, et al. Monitoring temporary immunodepression by flow cytometric measurement of monocytic HLA-DR expression: a multicenter standardized study. *Clin Chem.* déc 2005;51(12):2341-7.
67. Lukaszewicz AC, Faivre V, Villa F, Payen D. Anti-inflammatory profile of circulating immune cells after surgery for seizure. *Minerva Anesthesiol.* juill 2010;76(7):477-84.
68. Vester H, Dargatz P, Huber-Wagner S, Biberthaler P, van Griensven M. HLA-DR expression on monocytes is decreased in polytraumatized patients. *Eur J Med Res.* 16 oct 2015;20:84.
69. Handy JM, Scott AJ, Cross AM, Sinha P, O'Dea KP, Takata M. HLA-DR expression and differential trafficking of monocyte subsets following low to intermediate risk surgery. *Anaesthesia.* janv 2010;65(1):27-35.
70. Venet F, Tissot S, Debard A-L, Faudot C, Crampé C, Pachot A, et al. Decreased monocyte human leukocyte antigen-DR expression after severe burn injury: Correlation with severity and secondary septic shock. *Crit Care Med.* août 2007;35(8):1910-7.
71. Caille V, Chiche J-D, Nciri N, Berton C, Gibot S, Boval B, et al. Histocompatibility leukocyte antigen-D related expression is specifically altered and predicts mortality in septic shock but not in other causes of shock. *Shock.* déc 2004;22(6):521-6.
72. Döcke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med.* juin 1997;3(6):678-81.
73. Meisel C, Schefold JC, Pschowski R, Baumann T, Hetzger K, Gregor J, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 oct 2009;180(7):640-8.
74. Richter A, Nebe T, Wendl K, Schuster K, Klaebisch G, Quintel M, et al. HLA-DR expression in acute pancreatitis. *Eur J Surg.* oct 1999;165(10):947-51.

75. Genel F, Atlihan F, Ozsu E, Ozbek E. Monocyte HLA-DR expression as predictor of poor outcome in neonates with late onset neonatal sepsis. *J Infect.* mars 2010;60(3):224-8.
76. Haveman JWW, van den Berg AP, Verhoeven ELG, Nijsten MWN, van den Dungen JJAM, The HT, et al. HLA-DR expression on monocytes and systemic inflammation in patients with ruptured abdominal aortic aneurysms. *Crit Care.* 2006;10(4):R119.
77. Monneret G, Lepape A, Voirin N, Bohé J, Venet F, Debard A-L, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med.* août 2006;32(8):1175-83.
78. Lukaszewicz A-C, Grienay M, Resche-Rigon M, Pirracchio R, Faivre V, Boval B, et al. Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction. *Crit Care Med.* oct 2009;37(10):2746-52.
79. Cheron A, Floccard B, Allaouchiche B, Guignant C, Poitevin F, Malcus C, et al. Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression is independently associated with the development of sepsis after major trauma. *Crit Care.* 2010;14(6):R208.
80. Antoniadou CG, Berry PA, Davies ET, Hussain M, Bernal W, Vergani D, et al. Reduced monocyte HLA-DR expression: a novel biomarker of disease severity and outcome in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology.* juill 2006;44(1):34-43.
81. Satsangi S, Duseja A, Sachdeva M, Tomer S, Arora SK, Taneja S, et al. Monocyte human leukocyte antigen - Antigen D related, neutrophil oxidative burst and cytokine analysis in patients of decompensated cirrhosis with and without acute-on chronic liver failure. *PLoS ONE.* 2018;13(7):e0200644.
82. Xing T, Li L, Cao H, Huang J. Altered immune function of monocytes in different stages of patients with acute on chronic liver failure. *Clin Exp Immunol.* janv 2007;147(1):184-8.
83. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghöner A, Vidacek D, Siewert E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display « sepsis-like » immune paralysis. *J Hepatol.* févr 2005;42(2):195-201.
84. Lin R, Zhang J, Zhou L, Wang B. Altered function of monocytes/macrophages in patients with autoimmune hepatitis. *Mol Med Rep.* mai 2016;13(5):3874-80.
85. Berres M-L, Schnyder B, Yagmur E, Inglis B, Stanzel S, Tischendorf JJW, et al. Longitudinal monocyte human leukocyte antigen-DR expression is a prognostic marker in critically ill patients with decompensated liver cirrhosis. *Liver Int.* avr 2009;29(4):536-43.
86. Alingrin J, Coiffard B, Textoris J, Nicolino-Brunet C, Gossez M, Jarrot P-A, et al. Sepsis is associated with lack of monocyte HLA-DR expression recovery without modulating T-cell reconstitution after lung transplantation. *Transpl Immunol.* 2018;51:6-11.
87. Cho J-H, Yoon Y-D, Jang HM, Kwon E, Jung H-Y, Choi J-Y, et al. Immunologic Monitoring of T-Lymphocyte Subsets and Hla-Dr-Positive Monocytes in Kidney Transplant Recipients: A Prospective, Observational Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* nov 2015;94(44):e1902.
88. Haveman JW, van den Berg AP, van den Berk JM, Mesander G, Slooff MJ, de Leij LH, et al. Low HLA-DR expression on peripheral blood monocytes predicts bacterial sepsis after liver transplantation: relation with prednisolone intake. *Transpl Infect Dis.* sept 1999;1(3):146-52.

89. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 21 nov 2015;36(44):3075-128.
90. Goehler LE, Gaykema RP, Hansen MK, Anderson K, Maier SF, Watkins LR. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. *Auton Neurosci*. 20 déc 2000;85(1-3):49-59.
91. Kox M, Pickkers P. Modulation of the Innate Immune Response through the Vagus Nerve. *Nephron*. 2015;131(2):79-84.
92. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex--linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. déc 2012;8(12):743-54.
93. Nijima A. The afferent discharges from sensors for interleukin 1 beta in the hepatoportal system in the anesthetized rat. *J Auton Nerv Syst*. 14 déc 1996;61(3):287-91.

Théo Asselborn - Evolution du marqueur HLA-DR monocytaire au cours du premier mois suivant une transplantation hépatique.

RESUME :

La transplantation hépatique est une chirurgie majeure grevée de complications importantes et notamment septiques. Le phénomène d'immuno-paralysie, rupture dans l'homéostasie immunitaire, dynamique dans le temps, a été mis en évidence dans nombre de situation d'agression aiguë et notamment la chirurgie digestive majeure. Il conduit en l'absence de tout traitement immunosuppresseur, en une capacité moindre du système immunitaire à faire face à un challenge immunitaire. La mesure de HLA-DR monocytaire (mHLADR) est l'un des examens de référence pour identifier les états d'immuno-paralysie. Le but de cette étude est de modéliser l'évolution de mHLADR durant le premier mois après transplantation hépatique et d'évaluer l'effet d'une chirurgie, d'un sepsis et d'un rejet sur la cinétique d'HLA-DR monocytaire.

Cette étude rétrospective a été conduite dans le pôle transplantation adulte de la Croix Rousse. Les critères d'inclusions étaient : tout patient adulte transplanté hépatique et dont les mesures d'au moins 4 mesures de mHLADR sont accessibles. Les principales données recueillies étaient les valeurs de mHLADR, la présence d'un rejet, d'un sepsis prouvé ou d'une reprise chirurgicale.

Quarante-cinq patients ont été inclus dans notre étude. 10 ont nécessité une reprise chirurgicale, 19 ont développé un sepsis et 7 un rejet. Un modèle non linéaire à effets mixtes qui décrit la valeur du HLADR comme le rapport entre un taux de production (K_{in} , en HLADR/jour) et une vitesse d'élimination ($K_{out} \cdot HLADR$, où K_{out} est une constante de vitesse en jour⁻¹) est retenu. Il permet de décrire efficacement la cinétique de mHLADR. Après une chute très profonde au décours de la transplantation, l'expression de mHLA-DR atteint progressivement une phase plateau. Les seuls événements qui présentent une influence significative sur notre modèle sont les reprises chirurgicales. Chaque événement diminue K_{in} (production de mHLADR) de 44,2% ($p=0,025$) le jour où elle survient. Dans notre série, les patients qui paient un Sepsis dans les 30 jours suivant la transplantation présentaient plus fréquemment une diminution de l'expression de mHLADR, en dessous des valeurs prédites (qui correspondent au 5e percentile) par le modèle ($p = 0.005$).

Ce travail, permet de valider l'utilisation d'une modélisation pour décrire l'évolution de mHLADR après transplantation hépatique. D'autres études sont nécessaires pour conforter nos résultats et envisager des décisions thérapeutiques en lien avec un écart à la modélisation.

MOTS CLES : HLA-DR monocytaire, Transplantation hépatique, Immuno-paralysie,

JURY

Président : Monsieur le Professeur Aubrun Frederic
Membres : Madame le Professeur Jean Yves Mabrut
Madame le Professeur Anne-Claire Lukaszewicz
Monsieur le Professeur Guillaume Monneret
Monsieur le Docteur Laurent Heyer

DATE DE SOUTENANCE : 03 Octobre 2019

ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR : 112 Cours Albert Thomas 69008 LYON

EMAIL : theo.asselborn@chu-lyon.fr