

**Université de Limoges
Faculté de Médecine**

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le 3 octobre 2017

par

Pauline MAUREL

né(e) le 23 décembre 1988, à Bordeaux

**Effet de l'exposition au tacrolimus sur la survenue d'une
insuffisance rénale dans une population de patients
transplantés hépatiques**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Denis SAUTEREAU

Président

M^{me} le Professeur Véronique LOUSTAUD RATTI

Juge

M^{me} le Professeur Marie ESSIG

Juge

M. le Professeur Ephrem SALAME

Juge

M^{me} le Professeur Annick ROUSSEAU

Membre invité

M^{me} le Docteur Marilyne DEBETTE GRATIEN

Membre invité

M^{me} le Docteur Aurélie PREMAUD

Membre invité

M^{me} le Docteur Louise BARBIER

Membre invité

M. le Docteur Paul CARRIER

Directeur de thèse et membre invité



Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le 3 octobre 2017

par

Pauline MAUREL

né(e) le 23 décembre 1988, à Bordeaux

**Effet de l'exposition au tacrolimus sur la survenue d'une
insuffisance rénale dans une population de patients transplantés
hépatiques**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Denis SAUTEREAU

Président

M^{me} le Professeur Véronique LOUSTAUD RATTI

Juge

M^{me} le Professeur Marie ESSIG

Juge

M. le Professeur Ephrem SALAME

Juge

M^{me} le Professeur Annick ROUSSEAU

Membre invité

M^{me} le Docteur Marilynne DEBETTE GRATIEN

Membre invité

M^{me} le Docteur Aurélie PREMAUD

Membre invité

M^{me} le Docteur Louise BARBIER

Membre invité

M. le Docteur Paul CARRIER

Directeur de thèse et membre invité



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENERELOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION

DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE

MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE

VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David HEMATOLOGIE
TCHALLA Achille GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

DUMOITIER Nathalie

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

PREVOST Martine

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2015 au 31.08.2017

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

MERLE Louis du 01.09.2015 au 31.08.2017

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2017

VALLAT Jean-Michel

du 01.09.2014 au 31.08.2017

VIROT Patrice

du 01.09.2016 au 31.08.2018

Le 1^{er} septembre 2016

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2015

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BLANC Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
CHUFFART Etienne	ANATOMIE
DONISANU Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FAYE Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE
KASPAR Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MANCIA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MATHIEU Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
OLOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE
SERENA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARDOUIN Elodie	RHUMATOLOGIE
ASSIKAR Safaë	DERMATO-VENEREOLOGIE
BIANCHI Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
BORDES Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
BOURMAULT Loïc	OPHTALMOLOGIE
BUISSON Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
CASSON-MASSELIN Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE



CAZAVET Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
CHAPELLAS Catherine	REANIMATION
CHATAINIER Pauline	NEUROLOGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COSTE-MAZEAU Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (Surnombre du 1er novembre 2015 au 20 février 2016)
CYPIERRE Anne	MEDECINE INTERNE A
DAIX Thomas	REANIMATION
DIJOUX Pierrick	CHIRURGIE INFANTILE
DOST Laura	OPHTALMOLOGIE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
GANTOIS Clément	NEUROCHIRURGIE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GONZALEZ Céline	REANIMATION
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
HOUMAÏDA Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
KENNEL Céline	HEMATOLOGIE
LACORRE Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE



LAVIGNE Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LE BIVIC Louis	CARDIOLOGIE
LE COUSTUMIER Eve	MALADIES INFECTIEUSES
LEGROS Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LERAT Justine	O.R.L.
MARTIN Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MATT Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
MESNARD Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MONTCUQUET Alexis	NEUROLOGIE
PAPON Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
PONTHIER Laure	PEDIATRIE
ROGER Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE
SCOMPARIN Aurélie	O.R.L.
TAÏBI Abdelkader	CANCEROLOGIE
TRIGOLET Marine	PEDIATRIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE

(du 1er novembre 2015 au 31 octobre 2016)

LAUCHET Nadège



PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin

CHIRURGIE INFANTILE

(du 1^{er} mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)

La science efface l'ignorance d'hier et révèle l'ignorance de demain.

David Gross

Remerciements

Je souhaite remercier en premier lieu mon directeur de thèse, le Docteur Paul Carrier. Je lui suis reconnaissante pour le temps qu'il m'a accordé, ses qualités scientifiques et sa disponibilité exceptionnelle. Je me demande encore à quel moment il ne se trouve pas à l'hôpital.

J'adresse de nombreux remerciements au Professeur Véronique Loustaud-Ratti, qui a codirigé cette thèse. Je la remercie pour ses corrections régulières qui m'ont beaucoup instruite mais également pour ce qu'elle m'a apporté en pratique quotidienne au cours de mon internat.

Je remercie avec gratitude, le Professeur Denis Sautereau, qui, en tant que chef de service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Limoges, a toujours été présent pour me guider dans mon cursus d'interne et ma carrière future tout en me prodiguant ses conseils avisés en matière d'endoscopie.

Je désire grandement remercier le Professeur Marie Essig pour ses remarques tout au long de mon travail qui m'ont permis d'atteindre mes objectifs et pour son pragmatisme qui m'a fait avancer.

J'adresse de sincères remerciements au Professeur Ephrem Salamé pour m'avoir accueillie chaleureusement au sein de son service au CHU de Tours ce qui m'a permis de réaliser ce travail.

Un grand merci au Professeur Annick Rousseau et au Docteur Aurélie Prémaud, pour leur implication dans le projet et leur expertise. Elles m'ont enseigné des concepts dont je n'avais encore jamais entendu parler et sans elles cette thèse n'aurait pas pu voir le jour.

J'associe à ces remerciements, le Docteur Marilynne Debette-Gratien, pour avoir accepté d'examiner mon travail et pour les connaissances, en matière d'hépatologie, qu'elle m'a communiquée durant ces quatre années.

Je remercie le Docteur Louise Barbier de m'avoir guidé et m'avoir fait partager son bureau dans le service de chirurgie digestive du CHU de Tours. Je la remercie également pour ses précieux conseils.

Un merci également à Ludovic Micallef et Céline Rigaud qui m'ont accompagnée à Tours pour le recueil de données et avec qui nous avons partagé les meilleurs restaurants de la zone industrielle de Chambray-lès-Tours.

Je tiens à remercier le Docteur Romain Legros qui m'a fait chercher mes « intimes convictions » tout au long de mon internat afin d'aiguiser mon sens clinique. J'ai aujourd'hui l'intime conviction qu'il a été essentiel à ma formation.

J'exprime mon entière gratitude au Docteur Jérémie Jacques qui a su par son dynamisme m'apprendre la rigueur afin de me faire progresser chaque jour. Je tiens à le remercier également pour sa persévérance à me transmettre son savoir immense malgré mon défaitisme qui n'a pas rendu les choses aisées.

Je souhaite témoigner ma reconnaissance au Docteur Virginie Valgueblasse pour la patience qu'elle m'a accordée en endoscopie et pour sa franchise qui ne lui fait jamais défaut.

Je remercie le Docteur Roger Daloko que j'apprécie pour son calme inégalable en toutes circonstances.

Merci au Docteur Anne Le Sidaner pour son amabilité et la réceptivité dont elle fait preuve avec les patients.

Je désire remercier le Docteur Antoine Gérardin pour son accueil enthousiaste à l'hôpital de Saint Junien.

Je remercie le Docteur Tessa Tabouret pour son soutien dans les moments difficiles. Elle a toujours su trouver le bon moment pour un chocolat.

Merci au Docteur Laurent Bianchi de m'avoir fait partager ses connaissances venues d'horizons divers et pour sa bonne humeur quotidienne.

J'adresse également mes remerciements au Docteur Eve Le Coustumier pour les connaissances qu'elle m'a apportées et pour ses histoires saugrenues qui ont égayé nos déjeuners.



Je tiens à remercier tous mes co-internes et amis, pour leur aide et leur bonne humeur. Merci à **Hugo** (qui était encore interne quand nous nous sommes rencontrés) pour ses explications, bien que parfois un peu détaillées, qui nous enrichissent. Merci à **Lauriane** qui a été indispensable à mon intégration limousine et qui m'a toujours rappelée à l'ordre pour aller déjeuner à midi pile. Merci à **Sophie** pour sa « bienveillance sur autrui » et pour m'avoir pris par la main dès le premier jour de mon internat. Merci aux inséparables lascars, **Jérémie** et **Martin**, qui m'ont presque fait prendre leurs tics de langage. Merci à **Anaïs** pour sa gentillesse et son enthousiasme quotidien. Merci à **Rebecca** d'avoir voulu partager quelques frites de l'internat avec moi. Merci à **Clément** pour sa ponctualité et son organisation incomparables. Merci à **Baptiste** et **Olivier** pour les histoires qu'ils nous font partager même si je n'ai pas eu la chance de partager un semestre avec eux.

Je désire en outre remercier tout le personnel du service d'hépatogastroentérologie du CHU de Limoges pour leur sympathie. J'ai éprouvé beaucoup de plaisir à travailler avec eux et espère en avoir encore pour les années à venir.

Je remercie mes amis d'enfance et de fac qui ont su me faire continuer ce long périple que sont les études de médecine. J'ai une pensée toute particulière à **Odile** pour toutes les larmes et fous rires que nous avons partagés, à **Hélène** et **Jérémie** qui ont été les anxiolytiques de mon externat, à **Claire** et **Camille** pour leur joie de vivre et enfin à **Renaud**, mon coloquinte préféré, que j'entends encore jouer du piano dans la pièce d'à côté.

Je souhaite remercier spécialement Tristan qui sait faire de mon quotidien une vie pleine d'attentions que j'apprécie grandement même si j'oublie par moment de l'exprimer. Son soutien a été et restera indispensable à mon bien être.

Enfin, je remercie mes frères, Guillaume et Louis, qui ont supporté de longues années de capitainerie à la maison ainsi que mes parents, Dominique et Catherine que j'admire pour leur patience et sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers	4
Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique	10
Remerciements	15
Droits d’auteurs	25
Table des matières	26
Table des illustrations	28
Table des tableaux	29
Liste des abréviations	30
I. Introduction	32
II. Généralités sur la transplantation hépatique	33
II.1. Historique	33
II.2. Immunosuppression	36
II.2.1. Mécanismes du rejet aigu	36
II.2.2. Glucocorticoïdes	37
II.2.3. Anti-calcineurines	38
II.2.4. Inhibiteurs de mTOR	40
II.2.5. Antimétabolites	42
II.2.6. Anticorps	42
II.2.7. Nouveaux agents	43
II.2.8. Enjeux	43
II.3. Prise en charge du patient transplanté hépatique	44
II.3.1. Indications de la transplantation hépatique	44
II.3.2. Types de transplantation	47
II.3.3. Immunosuppression	49
II.3.4. Complications	50
III. Insuffisance rénale en transplantation	51
III.1. Définitions	51
III.1.1. Concepts généraux	51
III.1.2. Insuffisance rénale et cirrhose	54
III.2. Evaluation de la fonction rénale avant transplantation hépatique	56
III.2.1. La créatinine et les équations basées sur la créatinine	57
III.2.2. Autres méthodes	57
III.2.3. Evaluation de la fonction rénale du cirrhotique avant transplantation : synthèse	58
III.2.4. Indication de la biopsie rénale	59
III.2.3. Critères d’éligibilité à la double greffe foie-rein	59
III.3. Insuffisance rénale chronique post-transplantation	60
III.3.1. Prévalence	60
III.3.2. Mécanismes	61
III.3.3. Facteurs de risque	62
III.4. Prévention	62
III.4.1. Mesures non spécifiques	62
III.4.2. Mesures spécifiques	63
III.5. Résumé	65

IV. Effet de l'exposition au tacrolimus sur la survenue d'une insuffisance rénale dans une population de patients transplantés hépatiques	66
IV.1. Introduction.....	66
IV.2. Matériels et méthodes	67
IV.2.1. Schéma de l'étude	67
IV.2.2. Population : critères d'inclusion et d'exclusion.....	67
IV.2.3. Objectifs et critères de jugement	68
IV.2.4. Recueil des données.....	68
IV.2.5. Analyse des données.....	69
IV.3. Résultats	71
IV.3.1. Caractéristiques des patients	71
IV.3.2. Courbes de survie	74
IV.3.3. Exposition longitudinale au tacrolimus.....	75
IV.3.4. Sélection des facteurs de risques d'insuffisance rénale chronique	76
IV.3.5. Prédiction du risque de survenue d'une insuffisance rénale chronique.....	78
IV.4. Discussion	80
IV.4.1. Originalité de notre étude	80
IV.4.2. Comparaison avec les données de la littérature	80
IV.4.3. Facteurs de risque d'insuffisance rénale	80
IV.4.4. Limites de l'étude	83
IV.4.5. Perspectives	83
Conclusion	85
Références bibliographiques	86
Annexes	94
Annexe 1. Diagramme des flux	95
Annexe 2. Paramètres du modèle d'exposition longitudinale au tacrolimus	96
Annexe 3. Prédiction de la survie en fonction du DFG M1	97
Serment d'Hippocrate.....	98

Table des illustrations

<i>Figure 1 : Historique de l'immunosuppression (4)</i>	34
<i>Figure 2 : Mécanismes de l'immunosuppression (4)</i>	36
<i>Figure 3 : Indications de la transplantation hépatique en Europe (1988-2011)</i>	44
<i>Figure 4 : Technique du piggy-back (7)</i>	48
<i>Figure 5 : Classification RIFLE</i>	51
<i>Figure 6 : Classification AKIN</i>	52
<i>Figure 7 : Classification KDIGO</i>	52
<i>Figure 8 : Relations entre AKI, AKD, CKD</i>	53
<i>Figure 9 : Classification insuffisances rénale aigüe et chronique</i>	53
<i>Figure 10 : Stades de l'insuffisance rénale chronique</i>	54
<i>Figure 11 : Nouvelles définitions de l'ICA et prise en charge de l'insuffisance rénale aigüe chez les patients cirrhotiques</i>	55
<i>Figure 12 : Néphrotoxicité post-transplantation hépatique : rôle des anti-calcineurines et autres facteurs</i>	61
<i>Figure 13 : Indications à la transplantation hépatique</i>	73
<i>Figure 14 : Survie sans insuffisance rénale chronique post-greffe hépatique</i>	74
<i>Figure 15 : Graphe de VPC du modèle d'exposition longitudinale au tacrolimus au cours de la 1ère année post-greffe</i>	75
<i>Figure 16 : Classification des variables</i>	77
<i>Figure 17 : Modèle de survie</i>	79



Table des tableaux

<i>Tableau 1 : Caractéristiques des patients</i>	72
<i>Tableau 2 : Variables retenues dans le modèle de survie final</i>	78

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique
ACLF : Acute On Chronic Liver Failure ou insuffisance hépatique aigüe sur maladie chronique du foie
AFEF : Association Française pour l'Etude du Foie
AKD : Acute Kidney Disease
AKI : Acute Kidney Injury
AKIN : Acute Kidney Injury Network
AUC : Area Under the Curve (aire sous la courbe)
C0 : concentration sérique résiduelle d'une molécule
C2 : concentration d'une molécule deux heures après sa prise
CHC : Carcinome Hépato-Cellulaire
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CKD : Chronic Kidney Disease
CKD-EPI: Chronic Kidney Disease – Epidemiology collaboration
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMV : Cytomégalovirus
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
EASL: European Association for the Study of the Liver
FHU SUPPORT : Fédération Hospitalo-Universitaire - Survival optimization in organ transplantation
HTA : Hypertension Artérielle
ICA : International Club of Ascites
IL 2 : Interleukine 2
IL2 R : Récepteur interleukine 2
IMC : Indice de Masse Corporelle
IMPDH : Inosine monophosphate dehydrogenase
INSERM UMR-850 : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale – Unité Mixte de Recherche
INR : International Normalised Ratio
IRA : Insuffisance Rénale Aigüe
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes
M1 : un mois post-greffe
M6 : six mois post-greffe
MDRD: Modification of the Diet in Renal Disease



MELD : Model for End-stage Liver Disease
MMF : Mycophénolate mofétil
MRA : Maladie Rénale Aigüe
mTOR : mammalian Target Of Rapamycin
NASH : Nonalcoholic Steatohepatitis (stéatohépatite non alcoolique)
NFAT : Nuclear factor of activated T-cells
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
RIFLE : Risk of renal dysfunction; Injury to the kidney; Failure of kidney function, Loss of kidney function and End-stage kidney disease
SHR ou HRS : Syndrome HépatoRénal
TCR : T Cell Receptor
VHC : Virus hépatite C
VPC : visual predictive check
 α FP : Alpha-foetoprotéine

I. Introduction

La greffe d'organes est une formidable aventure humaine. Elle représente l'un des progrès médicaux les plus importants des 50 dernières années, mais également l'un des plus complexes.

La transplantation hépatique est notamment le traitement ultime proposé en cas de pathologie hépatique sévère. Sa prise en charge est codifiée du fait des contraintes qu'elle implique.

En effet, au-delà des contraintes chirurgicales qu'elle impose, il existe un risque de rejet du greffon, qui doit être prévenu particulièrement par la maîtrise de l'usage des immunosuppresseurs. Si leur emploi reste indispensable dans la prévention du rejet, il existe un prix à payer en potentiels effets secondaires associés.

Parmi ceux-ci, l'altération de la fonction rénale est fréquente et impacte la prise en charge du patient et sa survie. L'un des objectifs des travaux actuels de recherche dans le domaine de la transplantation hépatique est de minimiser son risque de survenue.



II. Généralités sur la transplantation hépatique

II.1. Historique

La greffe d'organe chez l'être humain est demeurée longtemps utopique. Elle était déjà présente dans des mythes (Légende de Saint Côme et de Saint Damien), à l'époque des premiers travaux d'anatomistes. Les progrès des connaissances anatomiques et médicales ont conduit à la fin du XIX^{ème} siècle et dans la première partie du XX^{ème} siècle à de nombreux travaux de greffe chez l'animal (Alexis Carrel, Voronoy) (1) (2). Dans les années qui ont suivi la Seconde Guerre Mondiale, les expérimentations animales ont été suivies des premiers travaux chez l'homme. Les premières greffes rénales sont réalisées dans les années 1960. La première greffe de cœur réalisée en 1967 par Christiaan Barnard dans l'Afrique du Sud de l'apartheid aura un écho mondial. Toutefois, la survie est souvent limitée, du fait d'une défaillance du greffon, qui est rejeté par l'organisme.

La première transplantation hépatique est effectuée le 1er mars 1963 par le Professeur Thomas Earl Starzl (*Photo 2*), - décédé cette année - qui s'appuie sur un programme d'expérimentation animale de plusieurs années. Il s'agit d'un patient de 3 ans atteint d'une atresie des voies biliaires ayant conduit à une insuffisance hépatique sévère. Malheureusement, l'enfant décède d'une hémorragie lors de l'opération qui a lieu à Denver (Colorado, Etats-Unis). En 1963, quatre autres interventions infructueuses sont effectuées chez des adultes. L'équipe de Denver poursuit alors ses recherches en laboratoire et une activité de greffe rénale chez l'homme, avec succès (3).

À partir de cette expérience cumulée, le programme clinique « foie » va pouvoir se développer à Denver, parallèlement à celui du rein, principalement après l'adoption aux États-Unis du concept de mort cérébrale. Starzl publie en 1969 - à partir d'une série de 28 cas - un ouvrage intitulé « *Experience in hepatic transplantation* », en écho à sa publication de référence parue 5 ans plus tôt « *Experience in renal transplantation* » et qui restera le premier livre jamais écrit sur le thème de la transplantation d'organes chez l'homme. Cet ouvrage est fondateur pour la greffe de foie. De nombreux concepts et notions novatrices sont développés, tels que la perfusion continue du greffon, le prélèvement en hémodynamique instable, la circulation extracorporelle chez le receveur, la transplantation auxiliaire... Pourtant, en raison du risque de rejet, les efforts ne se traduisent pas concrètement par une amélioration des résultats.

Pendant ce temps, en Europe, Roy Calne (Cardiff, Royaume-Uni), découvreur de la 6-Mercaptopurine et de l'Azathioprine à Boston au début des années 1960, se lance aussi dans l'aventure. Il effectue sa première tentative clinique de transplantation en 1967. Un

échec immédiat met fin à l'essai jusqu'au second programme de transplantation hépatique. C'est en 1968 que le docteur Jean Paul Clot et son Maître, le professeur Henri Garnier, réalisent en France la première greffe du foie suivie d'une survie relativement prolongée pour l'époque. À l'hôpital Cochin, Lucien Léger pilote un important programme expérimental, mais c'est à Montpellier que Georges Marchal établira le premier programme clinique français, obtenant au milieu des années 1970 les premiers succès durables, avec une survie au-delà d'un an. Parallèlement en Belgique, Jean Bernard Otte démarre un programme pédiatrique qui deviendra leader européen et plus au nord, en Hollande à Groningen, Ruud Krom, de retour de Denver, va construire un programme rigoureux et méthodique qui lui permettra d'obtenir les meilleurs résultats au monde.

Dans les années 1980, l'arrivée de la Ciclosporine A, puissant traitement immunosuppresseur, va révolutionner la greffe d'organes en limitant le risque de rejet, ce qui va permettre l'essor de la transplantation hépatique (Figure 1). Grâce à T.E. Starzl, l'application de nouveaux protocoles antirejet et de nouvelles techniques chirurgicales sont développées à Pittsburgh (Pennsylvanie, Etats-Unis), devenu le centre pionnier où de nombreux médecins du monde entier viennent se perfectionner. Le programme connaît une croissance exponentielle : de 1 à 2 dizaines de patients concernés par an, la centaine de transplantations est rapidement franchie, pour culminer en 1986-1987, à plus de 500 greffes.

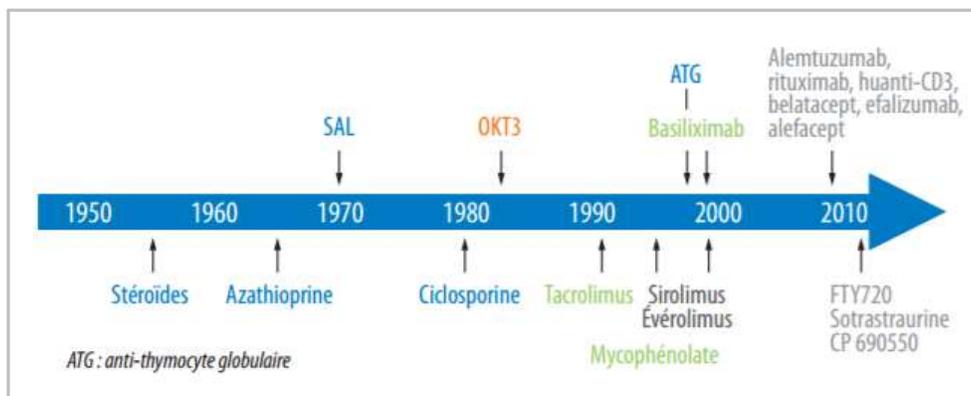


Figure 1 : Historique de l'immunosuppression (4)

Parallèlement, le panel des indications et les méthodes chirurgicales s'élargissent. Ainsi, en Février 1984, est obtenu le succès d'une greffe hépatique chez un patient atteint d'une cirrhose due à une hépatite B réalisée par les professeurs Kestens, Otte et De Hemptinne (Université catholique de Louvain, Belgique). En Janvier 1988, ce sont les premières transplantations hépatiques chez l'adulte avec un greffon obtenu par une hépatectomie partielle (greffon split) chez un donneur vivant qui ont pu être réalisées en France (H. Bismuth, hôpital Paul Brousse, Villejuif) et en Allemagne (R. Pichlmayr, Hanovre).

En France, Henri Bismuth (*Photo 1*) renforce son leadership international, en créant un registre européen des greffes de foie, toujours actif. Il apporte une connaissance fine de l'hépatologie et de la chirurgie hépatique, influençant notamment la reconstruction biliaire.



Photo 2 : Thomas E. Starzl



Photo 1 : Henri Bismuth

La fin des années 1980 consacre la greffe de foie comme une méthode thérapeutique de choix face à de nombreuses hépatopathies chroniques et aiguës. L'école de Pittsburgh en standardise tous les aspects : les modalités de prélèvement d'organes, l'optimisation de la compensation peropératoire des pertes sanguines, l'amélioration de la tolérance hémodynamique lors de la phase dite anhépatique (phase entre l'explantation du foie considéré malade et la mise en place du nouveau foie), avec clampage complet de la veine porte et de la veine cave, par la remise à l'honneur de la circulation extracorporelle veino-veineuse, le développement de rétracteurs sous-costaux autorisant une exposition correcte de la région sus-hépatique, la normalisation de l'interprétation anatomopathologique.

En juillet 1992, il est réalisé une première Européenne avec la transplantation hépatique du foie d'un donneur vivant (père âgé de 27 ans) sur sa fille de 10 mois atteinte d'une atrésie des voies biliaires à l'Hôpital Edouard Herriot (Lyon, France).

En 1993, c'est la première xénotransplantation orthotopique d'un foie de babouin chez un homme atteint d'une hépatite B active et du VIH en phase terminale, par l'équipe du Professeur Thomas E. Starzl (Pittsburgh, Pennsylvanie). Le patient décède à 70 jours d'une hémorragie cérébrale (5).

De 1998 à 2013, l'activité cumulée de greffe hépatique est de 22 157 en France, dont 459 greffes réalisées à partir de donneur vivant. Le nombre estimé de malades porteurs d'un greffon fonctionnel au 31 décembre 2013 est de 11 446 (6).

A l'heure actuelle, on compte plus de 80 000 greffes hépatiques réalisées dans le monde. Les taux de survie se sont nettement améliorés au cours des années 1980, avec la baisse du risque de rejet et, en raison des nombreux progrès chirurgicaux et médicaux, ont

continué à progresser ces dernières années. En effet, la survie globale est de 96 % à 1 an et 71 % à 10 ans post-transplantation (7).

II.2. Immunosuppression

La gestion du rejet aigu et du rejet chronique est devenue plus aisée, notamment depuis l'avènement des anti-calcineurines. Actuellement, l'objectif est de trouver l'équilibre entre le risque de rejet et le risque de toxicité des immunosuppresseurs.

On distingue trois phases d'immunosuppression : l'induction, le traitement d'entretien et le traitement du rejet aigu qui vont faire appel à des classes d'immunosuppresseurs différentes. La phase d'induction est la période allant de la greffe jusqu'à 30 jours post-greffe. La période d'entretien est au-delà des 30 jours post-greffe (8).

II.2.1. Mécanismes du rejet aigu

Le rejet d'un greffon est un processus comprenant plusieurs étapes. Il comporte la reconnaissance de l'antigène, l'activation lymphocytaire, l'expansion clonale puis l'inflammation du greffon (Figure 2) (8).

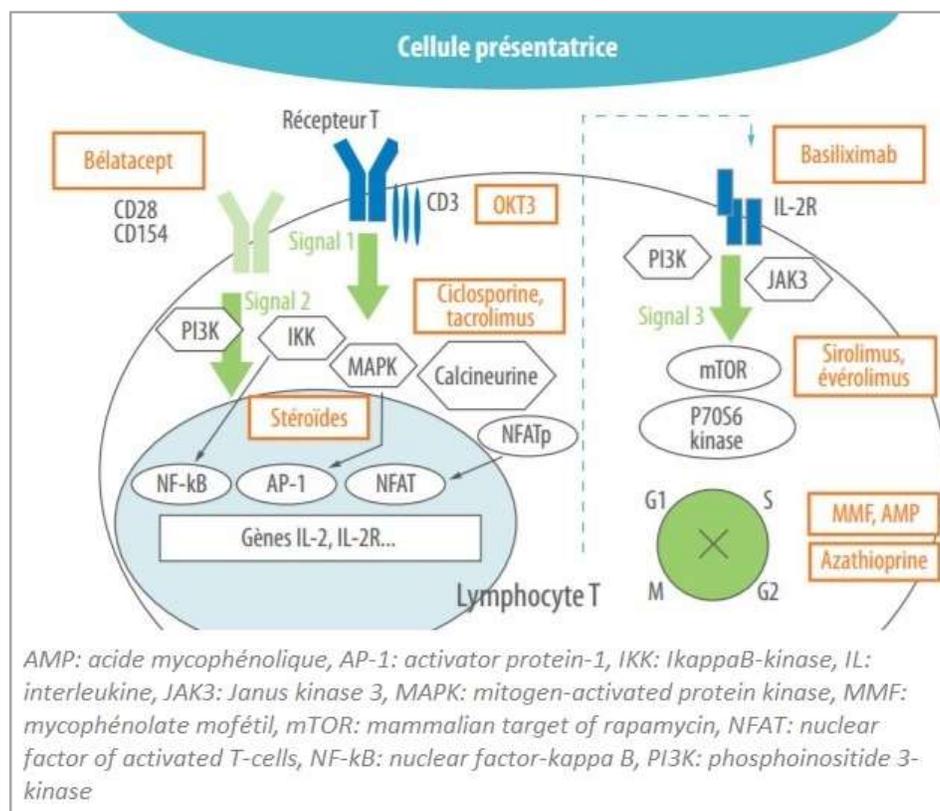


Figure 2 : Mécanismes de l'immunosuppression (4)

Le signal 1 fait intervenir la reconnaissance de l'antigène. Les cellules dendritiques ou cellules présentatrices d'antigène (CPA) vont reconnaître les antigènes allogéniques et les présenter par le biais du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) au lymphocyte T en se liant à son récepteur (T Cell Receptor ou TCR). Ce signal peut être inhibé par l'action d'anticorps anti-lymphocyte.

Le signal 2 entraîne l'activation lymphocytaire. Celle-ci nécessite une co-stimulation qui est un processus dans lequel un nombre de ligands de la CPA se lie aux différents récepteurs du lymphocyte T. Il s'ensuit une cascade d'activation par le biais de la calcineurine et du NFAT (Nuclear factor of activated T-cells ou facteur nucléaire des lymphocytes T activés) conduisant à la production d'interleukine 2 (IL 2). Le tacrolimus et la ciclosporine agissent en bloquant la calcineurine.

Le signal 3 est l'expansion clonale. L'IL 2 produite se lie au récepteur IL 2 du lymphocyte et entraîne une prolifération cellulaire. Les anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs IL 2 bloquent ce signal (basiliximab, daclizumab). Le sirolimus et l'évérolimus agissent aussi à cette étape en diminuant l'activité mTOR (mammalian Target Of Rapamycin). La prolifération peut également être stoppée par inhibition de la synthèse d'ADN par l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil.

S'ensuit une phase d'inflammation, au cours de laquelle la prolifération des lymphocytes T engendre une cytotoxicité ainsi que la production de cytokines, chimiokines et molécules d'adhésion. Il en résulte une inflammation du greffon. Cette étape est contrôlée par les glucocorticoïdes et les anticorps anti-lymphocyte.

II.2.2. Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont utilisés pour la phase d'induction et le traitement des rejets aigus. Les quatre principaux utilisés sont l'hydrocortisone, la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone. Il n'existe actuellement pas de protocole idéal quant à leur utilisation. Ils sont en général arrêtés 3 à 6 mois après la greffe. Certains centres préconisent une dose basale de 5 mg/jour d'équivalent prednisone, notamment chez les patients transplantés pour hépatite auto-immune ou cholangite biliaire primitive.

Ils induisent de nombreux effets indésirables comme le diabète, l'hypertension artérielle, la rétention hydro-sodée, l'irritabilité ou encore une susceptibilité accrue aux infections. Les glucocorticoïdes augmenteraient la réplication virale du VHC.

Les études randomisées sur l'intérêt des corticoïdes sont contradictoires. Une méta-analyse de 2014 incluant 36 essais randomisés et 2 méta-analyses notaient que les

protocoles sans corticothérapie n'étaient pas délétères : il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en termes de survie du greffon, d'insuffisance rénale, d'hypertension artérielle et d'infections. En revanche, on notait plus de diabète, de dyslipidémie et d'infection à CMV dans le groupe traité par corticoïdes (9). Toutefois, l'éviction des corticoïdes impose l'utilisation de molécules coûteuses pour obtenir une immunosuppression suffisante telles que les anti-IL2. Les protocoles actuels conservent la corticothérapie initiale comme base de l'immunosuppression.

II.2.3. Anti-calcineurines

Avant l'arrivée des anti-calcineurines, la survie à un an en matière de transplantation hépatique était de 26 % (10). Leur utilisation à partir des années 1980 a nettement amélioré le pronostic des patients.

La ciclosporine est une protéine dérivée des champignons *Tolypocladium inflatum* et *Cylindrocarpon lucidum*, découverts sur les bords de lacs norvégiens, ayant un potentiel immunosuppresseur. Elle inhibe l'activation des lymphocytes T en se liant à la cyclophiline intracellulaire ce qui réduit l'activation de la calcineurine (*Figure 2*). Sans calcineurine, le NFAT n'est pas déphosphorylé ce qui bloque son transfert dans le noyau et l'activation de gènes dont celui de l'IL 2. Il en résulte une diminution de la réponse lymphocytaire aux antigènes présentés. En 1988, l'équipe de Pittsburg, à partir d'une forte expérience, a montré la supériorité de la ciclosporine (1000 patients) par rapport au traitement immunosuppresseur conventionnel de l'époque, basé sur l'azathioprine et la corticothérapie systémique (170 patients) (11). Ils notent ainsi une amélioration de la survie à 5 ans avec ciclosporine (24 % versus 6 %). La ciclosporine devient la première ligne d'immunosuppression.

Elle peut être administrée par voie intraveineuse ou par voie orale dans cette indication. La dose intraveineuse doit être équivalente à environ 30 % de la dose orale du fait d'une meilleure biodisponibilité. Après prise orale, la ciclosporine est absorbée de manière variable dans le jéjunum. Le pic sérique est atteint en environ 2 à 4 heures puis le médicament est distribué au niveau des tissus hépatique, rénaux, pancréatique et adipeux principalement. La demi-vie est d'environ 15 heures mais peut varier de 10 à 40 heures. La ciclosporine est métabolisée dans le foie par le cytochrome CYP3A4. La concentration sanguine en ciclosporine est corrélée à l'activité du cytochrome CYP3A4, qui dépend de plusieurs facteurs (génétiques, environnementaux, médicaments inducteurs ou inhibiteurs...). Les métabolites de la ciclosporine ont un faible pouvoir immunosuppresseur. L'élimination de la ciclosporine est biliaire.

Les concentrations sériques résiduelles (C0) de ciclosporine doivent être contrôlées fréquemment en période de post-transplantation immédiate. Les objectifs classiquement recommandés sont 250 ng/mL jusqu'au sixième mois puis 150 ng/mL au-delà. Les objectifs de concentration à la deuxième heure (C2) se situent entre 800 et 1400 ng/mL les trois premiers mois, entre 600 et 1000 ng/mL à partir de six mois et entre 500 et 700 ng/mL à partir d'un an (12). La surveillance de la fonction rénale, de la pression artérielle, de l'hyperkaliémie et de l'hypomagnésémie doit être rapprochée initialement.

Le tacrolimus (FK506) est étudié dans la transplantation hépatique par le groupe de l'université de Pittsburgh dans un essai de phase I en 1988 (13). Un an plus tard, la molécule est utilisée comme traitement de sauvetage chez les patients en échec de ciclosporine. Progressivement, en 5 ans, le tacrolimus va s'imposer comme l'immunosuppresseur principal en transplantation hépatique.

C'est un macrolide qui a été extrait de *Streptomyces tsukubaensis*. Il inhibe la production d'IL 2 et d'interféron gamma et est cent fois plus puissant que la ciclosporine. Sa biodisponibilité est d'environ 25 % mais est très variable (de 5 à 67 %). Il se lie aux globules rouges et protéines dont l'albumine. Il est hydrophobe et passe la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire. Il est métabolisé à 99 % par le foie (CYP3A4 comme la ciclosporine) en métabolites inactifs. Son élimination est biliaire. Sa demi-vie est variable entre 5 et 16 heures chez le transplanté hépatique, jusqu'à 40 heures chez le sujet sain (14).

Il est habituel de commencer par de faibles doses de tacrolimus (0,5 à 1 mg/12h) en post-opératoire avec comme objectif une concentration sérique résiduelle de 7 à 10 ng/mL la première semaine. De moindres doses sont utilisées avec l'ajout de mycophénolate mofétil ou d'un anticorps monoclonal, à visée d'épargne, chez les patients ayant une insuffisance rénale préopératoire. Il est important d'obtenir rapidement une concentration résiduelle de tacrolimus adéquate. Dans une étude (15) intéressant 493 greffés hépatiques ayant reçu du tacrolimus en première intention, les auteurs ont montré que les patients ayant une concentration résiduelle supérieure à 7 ng/mL au moment de la biopsie du greffon (sixième jour post-greffe) avaient moins de rejets modérés ou sévères. Les patients ayant une concentration comprise entre 7 et 10 ng/mL dans les quinze jours suivant la transplantation avaient moins de perte de greffon durant le suivi, comparés aux patients ayant une concentration inférieure à 7 ng/mL ou supérieure à 10 ng/mL.

A partir du milieu des années 90, la plupart des centres se sont accordés à dire que le tacrolimus était supérieur en termes de survie du greffon et des patients. En 1994, le Liver Study Group publie une étude comparant la ciclosporine au tacrolimus (16). La survie avec

ciclosporine ou tacrolimus semble similaire mais le tacrolimus est associé à une diminution du nombre de rejets corticorésistants. Toutefois, le tacrolimus est associé à plus d'effets secondaires (notamment néphrotoxicité et neurotoxicité).

Des méta-analyses sur des essais comparant le tacrolimus et la ciclosporine ont confirmé la supériorité du tacrolimus à la ciclosporine, en termes de survie du greffon, de rejet aigu et de rejet cortico-résistant dans la première année post-greffe (17) (18). L'incidence d'hétopathie maligne était la même dans les deux groupes. En revanche, celle du diabète était plus fréquente dans le groupe traité par tacrolimus. Les auteurs estiment que pour 100 patients traités par le tacrolimus au lieu de la ciclosporine, on évite 9 rejets aigus, 7 rejets cortico-résistants, 5 pertes de greffon et 2 décès mais on augmente de 4 le risque de diabète. L'essai contrôlé randomisé qui comparait la ciclosporine au tacrolimus chez les transplantés hépatiques avec un suivi de 3 ans notait une survie du greffon meilleure dans le groupe tacrolimus (Risque Relatif 0,79) (19).

La ciclosporine et le tacrolimus sont des agents immunosuppresseurs efficaces avec des effets secondaires similaires : néphrotoxicité, neurotoxicité, troubles ioniques... Le tacrolimus est supérieur en termes de prévention de rejet aigu, de rejet cortico-résistant, de perte du greffon et de décès post-opératoire. Ceci fait de lui l'immunosuppresseur de première intention dans la plupart des centres de transplantation malgré le risque accru de diabète post-transplantation.

II.2.4. Inhibiteurs de mTOR

Le sirolimus est un macrolide produit par *Streptomyces hygroscopicus* doté d'un pouvoir immunosuppresseur, reconnu en 1999 par la Food Drug Administration pour la transplantation rénale. Comme le tacrolimus, il appartient à la classe des macrolides. Il bloque la transduction du signal découlant de l'activation du récepteur IL 2, ce qui inhibe la prolifération lymphocytaire. La demi-vie d'élimination terminale après des doses orales répétées est de 62 ± 16 heures.

Son avantage par rapport aux anti-calcineurines est une néphrotoxicité moindre et l'absence de neurotoxicité. Cependant, il a d'autres effets secondaires qui le placent en deuxième ligne dans la stratégie d'immunosuppression.

Son efficacité a été prouvée dans une étude sur 15 transplantés hépatiques. Il était utilisé soit en monothérapie soit en bithérapie (en association avec la ciclosporine) soit en trithérapie (en association avec ciclosporine et corticoïdes). Le rejet était plus fréquent en monothérapie qu'en bithérapie. Il n'y avait pas de rejet en trithérapie (20).

Le sirolimus paraît agir de façon synergique et non compétitive avec le tacrolimus. Il a été alors supposé qu'une bithérapie à doses faibles pourrait réduire l'incidence des effets secondaires du tacrolimus. Sur une étude portant sur 53 patients la survie du greffon et des patients à 2 ans étaient respectivement de 91 et 93 % (21).

Le sirolimus pourrait être utile en cas d'intolérance aux anti-calcineurines (atteinte rénale ou neurologique). Cependant ses bénéfices sur la fonction rénale restent incertains (voir détail dans le chapitre III.4.2). Il peut donner des protéinuries par atteinte glomérulaire et des atteintes tubulaires surtout quand il est combiné aux anti-calcineurines (22).

De nombreux effets secondaires ont été rapportés notamment en période post-opératoire comme la thrombose artérielle, le défaut de cicatrisation, la formation de hernie au niveau de la cicatrice. A long terme, il est décrit l'apparition de dyslipidémie, d'insuffisance médullaire, d'ulcères buccaux, de réactions allergiques, de pneumopathies et d'albuminurie. L'incidence est difficile à estimer, mais dans la plupart des études, 30 % des patients interrompent leur traitement du fait d'effets indésirables. En 2008, la Food Drug Administration émet un avertissement quant à l'utilisation de sirolimus qui augmenterait la mortalité, la perte du greffon et la thrombose artérielle chez les transplantés hépatiques (23) (24). Son utilisation n'est alors plus recommandée dans cette indication.

L'évérolimus est un dérivé du sirolimus avec un mécanisme d'action commun : l'inhibition du mTOR. Du fait d'un risque de thrombose artérielle accrue la Food Drug Administration conseille de l'introduire au moins un mois après la transplantation (25).

L'évérolimus est rapidement absorbé et un pic est obtenu en 1 à 2 heures si la prise est faite à jeun. Il a une biodisponibilité supérieure au sirolimus avec une demi-vie d'environ 30 +/-11 heures. La dose initiale est de 0,75 mg deux fois par jour avec un objectif de concentration résiduelle de 3 à 8 ng/mL.

Une étude prospective multicentrique chez des patients transplantés hépatiques, comportant trois bras, a comparé l'efficacité du tacrolimus à celle de l'évérolimus avec arrêt du tacrolimus et à celle de l'évérolimus associé à des doses réduites de tacrolimus. L'objectif principal était le taux d'échec défini par la présence d'un rejet aigu, la perte du greffon ou le décès à 1 an. Le taux d'échec était de 19,5 % dans le groupe traité par évérolimus seul, 6,5 % dans le groupe traité par évérolimus avec des doses réduites de tacrolimus et 9,5 % dans le groupe traité par tacrolimus. La fonction rénale était meilleure dans le groupe évérolimus avec doses réduites de tacrolimus que dans le groupe tacrolimus seul avec une différence de débit de filtration glomérulaire (DFG) de 8,5 ml/minute/1,73m² (26).

II.2.5. Antimétabolites

Les principaux antimétabolites sont l'acide mycophénolique et l'azathioprine. Les premières molécules de cette catégorie étaient le cyclophosphamide et l'azathioprine. Le mycophénolate mofétil (MMF) est devenu de plus en plus utilisé sans évidence nette de sa supériorité.

L'acide mycophénolique est produit par plusieurs espèces de *Penicillium*. Il est peu absorbé mais deux prodrogues sont commercialisées : le MMF et le mycophénolate sodique. Elles sont toutes deux transformées en acide mycophénolique puis sont principalement éliminées par glucoronoconjugaison et par voie urinaire. L'acide mycophénolique inhibe de façon sélective la prolifération des lymphocytes B et T par l'inhibition de l'IMPDH qui assure, dans les lymphocytes, la synthèse de novo de guanosine.

Il a été utilisé en transplantation hépatique à partir de la fin des années 90. Du fait de l'absence de néphrotoxicité et de neurotoxicité, il est fréquemment utilisé à but d'épargne en corticoïdes et en anti-calcineurines. Ses principaux effets secondaires sont l'insuffisance médullaire et des troubles digestifs à type de douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées. Les symptômes sont dose-dépendants et sont donc souvent améliorés par la diminution des doses. La dose habituelle est de un gramme deux fois par jour pour le MMF et de 720 mg (2 x 360 mg) pour le mycophénolate sodique. La tolérance est souvent meilleure si le MMF est introduit à 500 mg deux à quatre fois par jour. Pour une meilleure absorption le médicament doit être pris une à deux heures avant les repas. Le mycophénolate mofétil à dose intensifiée (3 g/jour) et ajustée individuellement en association avec du tacrolimus chez des receveurs de greffe de foie de novo permettrait une interruption des corticoïdes à partir du premier jour post-transplantation avec une bonne tolérance et une faible incidence de rejet selon une étude multicentrique randomisée récente (27).

L'azathioprine est un anti-métabolite qui inhibe la synthèse des purines et par conséquent inhibe la réplication des lymphocytes B et T. La dose habituelle est de 1,5 à 2 mg/kg/j. Ses effets secondaires sont l'insuffisance médullaire, la toxicité hépatique et les cancers. Elle est moins utilisée de nos jours.

II.2.6. Anticorps

Les lymphocytes B et T expriment à leur surface des antigènes spécifiques permettant leur destruction ciblée par l'usage d'anticorps spécifiques. Ces molécules ne sont pas utilisées en routine en transplantation hépatique mais ont un intérêt majeur dans le traitement des rejets cortico-résistants et dans l'épargne des anti-calcineurines en période de

post-transplantation immédiate. Ils permettent également une immunosuppression sans corticoïdes si nécessaire.

Les anticorps polyclonaux sont utilisés pour l'induction de l'immunosuppression et le traitement du rejet cortico-résistant. Ils ont de nombreux effets secondaires tels que fièvre, thrombopénie, anémie, néphrite.

Les anticorps monoclonaux sont également utilisés. Le Muromonab-CD3, premier anticorps monoclonal à avoir été utilisé en transplantation, est dirigé contre le complexe antigène-CD3 et bloque les lymphocytes T. Il s'est vu de moins en moins utilisé en raison de ses effets secondaires, particulièrement les lymphopathies notamment chez les patients infectés par le VHC. Le basiliximab et le daclizumab, plus diffusés, sont des anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le récepteur de l'IL 2. Ils empêchent par ce biais la prolifération des lymphocytes T. Ils sont mieux tolérés que le muromonab-CD3.

II.2.7. Nouveaux agents

Le belatacept a une forte affinité pour le complexe CD80/86 sur la CPA et bloque ainsi le signal 2 (signal de costimulation). Son administration est intraveineuse, mensuelle. Il n'est pas néphrotoxique.

L'efalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui agit contre LLFA-1.

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe à l'anticorps anti CD52 (exprimé à la surface des lymphocytes, macrophages, monocytes et éosinophiles). Il induit donc une immunosuppression profonde.

II.2.8. Enjeux

Le rejet aigu, qui était le problème principal de la survie des patients, est devenu rare de nos jours en transplantation hépatique. Le tacrolimus reste l'immunosuppresseur principal dans la plupart des centres. Le problème est actuellement les effets à long terme de l'immunosuppression en premier lieu l'insuffisance rénale, le diabète, les cancers.

Dans ce cadre, les essais contrôlés randomisés sont difficiles à mettre en place rapidement. En effet, avec un taux de survie aux alentours de 90 % à un an, des études seront nécessaires sur un plus long terme (5, 10 ans).

II.3. Prise en charge du patient transplanté hépatique

Le parcours du patient transplanté hépatique a fait l'objet d'un consensus rapporté récemment par un panel d'experts européens (European Association for the Study of the Liver ou EASL) (7).

II.3.1. Indications de la transplantation hépatique

La transplantation hépatique doit être considérée chez tous les patients ayant une maladie chronique du foie en situation terminale et dont l'évolution laisse présager une survie inférieure à un an ou une altération majeure de la qualité de vie. Par ailleurs, des situations aiguës, comme l'hépatite aiguë avec insuffisance hépatique sont des indications urgentes à la transplantation hépatique.

En Europe, les indications de la transplantation hépatique se répartissent ainsi : 57 % pour décompensation de cirrhose, 15 % pour tumeurs malignes, 10 % pour les maladies cholestatiques, 6 % pour les hépatopathies d'origine métabolique et 8 % pour les hépatites aiguës graves (Figure 3).

Ces dernières années, les indications de la transplantation hépatique se sont élargies bien que la disponibilité des greffons reste insuffisante.

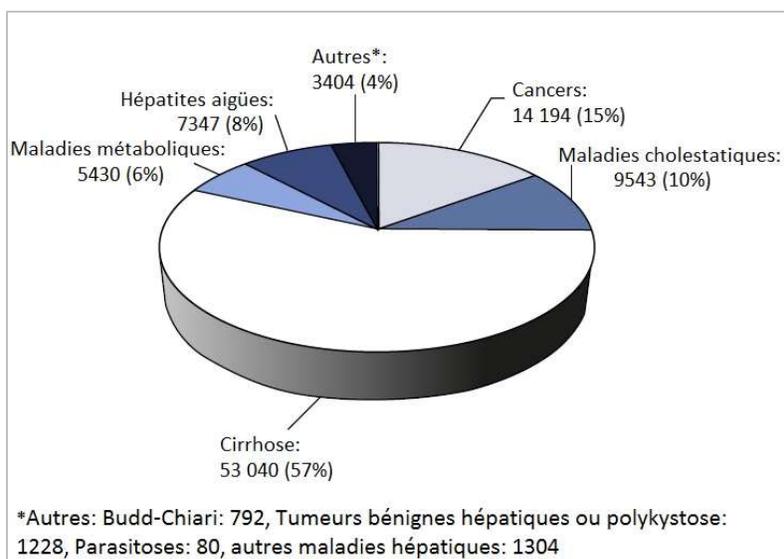


Figure 3 : Indications de la transplantation hépatique en Europe (1988-2011)

Les recommandations en termes d'allocation de greffon nécessitent une répartition la plus égalitaire des patients sur liste d'attente. Dans ce but, des classifications sont établies à partir de données objectives. En Europe, et notamment en France, elles se basent sur

plusieurs critères (ancienneté d'inscription, groupe sanguin, ...), et le degré de gravité de la maladie est défini essentiellement à partir de deux scores. Le premier est un score pronostique basé sur plusieurs paramètres biologiques. Il s'agit du score MELD (Model for End-stage Liver Disease) qui est calculé à partir de l'INR, la bilirubine totale sérique et la créatinine sérique (28). Les patients ayant un score de MELD inférieur ou égal à 14 ont un taux de survie à un an meilleur sans transplantation hépatique qu'avec. Un score supérieur à 15 est une indication à inscrire le patient sur la liste nationale d'attente de transplantation. Le deuxième score, complémentaire, concerne les patients ayant un carcinome hépatocellulaire. C'est le score AFP qui est utilisé en France. Il se calcule en fonction du nombre et de la taille des nodules d'hépatocarcinome ainsi que de la concentration sérique d' α FP (29). Si ce score est supérieur à 2, il existe un taux élevé de récurrence de carcinome hépatocellulaire en post-greffe. La transplantation est alors jugée déraisonnable. A contrario, un score inférieur ou égal à 2 est une indication à la transplantation hépatique.

La gestion des patients sur liste d'attente de transplantation a pour but de repérer les patients ayant une contre-indication à la chirurgie mais également ceux ayant une contre-indication à recevoir un traitement immunosuppresseur au long cours. La décision finale doit être prise de façon multidisciplinaire dans chaque centre expert.

II.3.1.1 Spécificités étiologiques

L'accès à la greffe est pondéré suivant chaque étiologie par une prise en charge spécifique afin d'améliorer la survie pré-greffe et de limiter le risque de récurrence de la maladie dans la période post-greffe.

En ce qui concerne les cirrhoses virales B décompensées, le traitement de choix est basé sur les analogues nucléo(t)sidiques afin d'obtenir une charge virale indétectable et d'améliorer la fonction hépatique pour éviter une transplantation hépatique. Cependant, ces patients doivent être évalués rapidement pour une greffe car aucun facteur prédictif d'évolution vers l'insuffisance hépatique sévère n'est suffisant à ce jour.

Pour les cirrhoses virales C, il est recommandé d'éradiquer le virus avant transplantation afin d'éviter le risque de récurrence. L'obtention d'une charge virale indétectable améliore la fonction hépatique avant et après transplantation et surtout diminue ou inhibe la récurrence virale en post-transplantation. Les recommandations nationales (AFEF 2017) et internationales (EASL 2016) préconisent un traitement pré-greffe pour les cirrhoses décompensées avec un score MELD inférieur à 18 et en post-greffe si le score MELD est supérieur à 18 pour éviter de retarder la greffe ou de sortir de liste d'attente de greffe les patients en cas d'amélioration du score MELD par les antiviraux. De plus, il existe un risque

d'aggravation aiguë de la maladie hépatique au-delà d'un score de MELD à 18 si un traitement antiviral est débuté en pré-greffe.

Pour les cirrhoses d'origine éthylique, une période de 6 mois d'abstinence améliore la fonction hépatique et peut ainsi éviter une greffe inutile (30). De plus, l'abstinence est prédictive d'une meilleure compliance pour le suivi. Une évaluation psychiatrique et psychosociale est nécessaire en pré et post-transplantation. La transplantation hépatique peut être indiquée chez les patients en hépatite aiguë alcoolique sévère corticorésistante après une évaluation rigoureuse et encadrée (31).

Pour les cirrhoses d'origine métabolique, la gestion des comorbidités telles que l'obésité, le diabète, l'hypertension, la dyslipidémie est primordiale en pré et post-transplantation car elles augmentent la morbi-mortalité.

Pour les cholangites biliaires primitives (anciennement nommées cirrhoses biliaires primitives), l'indication à la transplantation hépatique concerne les patients ayant une cirrhose décompensée, une hypertension portale non contrôlée ou encore un prurit réfractaire.

Pour les cholangites sclérosantes primitives, l'indication à la transplantation hépatique est proposée chez les patients ayant une cirrhose décompensée, une hypertension portale non contrôlée ou encore devant une répétition des épisodes d'angiocholite. Du fait du risque accru de cholangiocarcinome, le dosage de marqueurs biologiques et les examens iconographiques en pré-greffe sont indispensables.

Pour les hépatites auto-immunes, la transplantation est indiquée chez les patients ayant une cirrhose décompensée ne répondant pas à un traitement médical ou en cas d'hépatite fulminante.

Pour les patients souffrant de maladies génétiques avec une atteinte hépatique et extra-digestive, la transplantation est indiquée. L'hémochromatose génétique et la maladie de Wilson en font partie.

Pour les patients ayant un carcinome hépatocellulaire, l'indication de greffe repose essentiellement sur les critères de Milan (un nodule de moins de 5 centimètres ou 3 nodules dont la taille maximale est de 3 centimètres) et le score AFP. Les autres pathologies tumorales sont exceptionnellement des indications de greffe hépatique.



II.3.1.2 Bilan pré-transplantation

Au-delà des généralités citées ici, certaines explorations peuvent être adaptées selon le profil du patient et les examens initiaux.

Il n'y a pas de limite d'âge établie compte-tenu de la bonne survie des patients âgés. Il est toutefois généralement fixé une limite à 70 ans. Une évaluation multidisciplinaire est nécessaire chez ces patients.

Sur le plan cardio-vasculaire, un électrocardiogramme et une échographie trans-thoracique doivent être réalisés. Les patients ayant un risque cardiovasculaire important ou ayant plus de 50 ans doivent réaliser un test d'effort.

Sur le plan respiratoire, une radiographie thoracique ainsi que des tests fonctionnels respiratoires sont nécessaires, particulièrement pour rechercher la présence d'un syndrome hépato-pulmonaire ou une hypertension porto-pulmonaire et d'en préciser le stade.

Sur le plan rénal, la fonction rénale doit être évaluée notamment par le dosage de la créatinine sérique, malgré ses limites (32).

Sur le plan infectieux, un screening à la recherche d'une infection bactérienne, virale et fongique doit être réalisé avant transplantation. Le statut CMV du receveur et du donneur doit être connu pour déterminer la nécessité d'une prophylaxie.

Sur le plan morphologique, un scanner injecté abdomino-pelvien est nécessaire notamment pour rechercher la présence d'une thrombose porte et connaître les variantes anatomiques.

Sur le plan oncologique, toute lésion néoplasique doit être dépistée. En cas, d'intoxication éthylique et/ou tabagique la recherche d'une lésion ORL, œsophagienne, pulmonaire ou vésicale est indiquée. Un intervalle de 5 ans entre le traitement curatif d'un cancer et la transplantation hépatique paraît raisonnable.

Sur le plan psychosocial, une évaluation doit être réalisée afin de rechercher les facteurs de risque de manque d'observance des traitements après la transplantation.

II.3.2. Types de transplantation

La pénurie de greffon face au nombre croissant des indications de transplantation hépatique a conduit à utiliser différentes stratégies de greffe. En Europe et aux Etats-Unis la méthode de greffe la plus utilisée est la transplantation orthotopique utilisant un foie total. En revanche, dans les pays asiatiques, notamment pour des raisons culturelles, les greffes issues de donneurs vivants sont les plus communes.

Pour la transplantation hépatique orthotopique (foie total), on distingue trois types de donneurs : les donneurs en état de mort encéphalique, les donneurs décédés d'un arrêt cardiaque et les donneurs pour transplantation domino. Dans le dernier cas, il s'agit de donneurs vivants atteints de neuropathie amyloïde familiale la plupart du temps. Le patient atteint reçoit une greffe d'un autre donneur et donne son foie à un troisième patient (effet domino). La méthode la plus utilisée en Europe emploie la technique du piggy-back qui conserve la veine cave inférieure native (*Figure 4*).

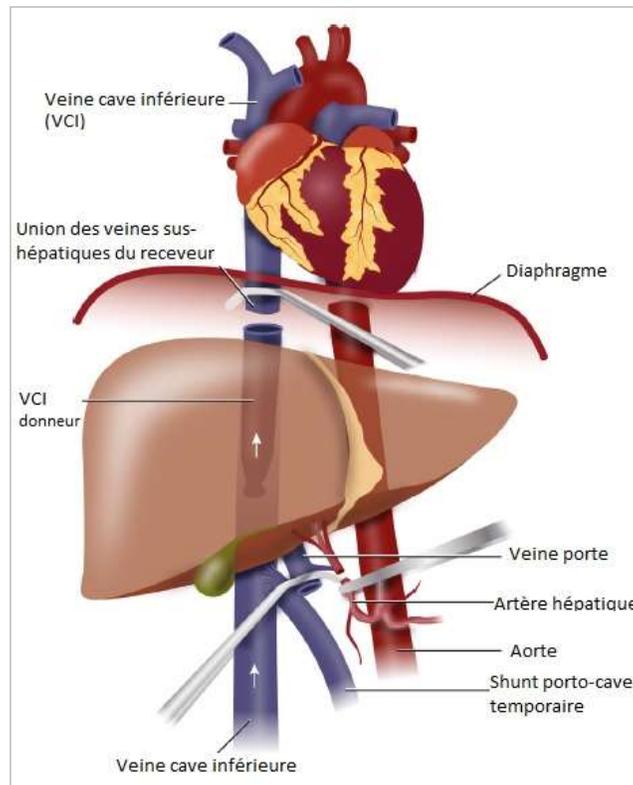


Figure 4 : Technique du piggy-back (7)

La transplantation de foie partiel ou « split » consiste à prélever un foie total sur donneur décédé pour greffer deux personnes qui sont en général un enfant et un adulte. En effet, afin de limiter le phénomène de « small for size syndrome », il est important que la portion du foie greffé soit au moins équivalente à 0,8 % du poids du patient receveur.

La transplantation partielle à donneur vivant fait appel à un donneur familial. C'est la stratégie la plus utilisée en Asie alors qu'elle représente moins de 5 % des greffes hépatiques en France. Elle pose le problème d'une morbi-mortalité accrue chez le donneur sain.

Pour la transplantation hépatique auxiliaire, il s'agit de mettre en place un greffon entier ou partiel de façon temporaire tout en conservant le foie natif, en attendant que celui-ci récupère une fonction suffisante. Ce type de transplantation peut être proposé chez les patients ayant une atteinte hépatique sévère et aiguë sans maladie hépatique chronique sous-jacente. Elle demeure assez peu employée.

II.3.3. Immunosuppression

II.3.3.1 Régimes standards

Les anti-calcineurines sont la pierre d'angle de l'immunosuppression en transplantation hépatique et représentent 97 % des patients en Europe et aux Etats-Unis à la sortie d'hospitalisation (8). Le tacrolimus doit être préféré à la ciclosporine pour les raisons détaillées partie II.2.3.

Un anti-métabolite est recommandé en association aux anti-calcineurines pour la prévention du rejet. Le mycophénolate mofétil est devenu l'agent le plus utilisé.

L'arrêt complet d'une immunosuppression à long terme reste expérimental et ne peut être recommandé.

II.3.3.2 Cas des patients insuffisants rénaux

La survenue d'une insuffisance rénale chronique avec DFG inférieur à 30 ml/min est estimée à 18 % à 5 ans en post-transplantation hépatique (33). L'un des facteurs de risque est l'utilisation des anti-calcineurines.

Plusieurs stratégies d'épargne des anti-calcineurines ont été testées. Celles-ci seront détaillées dans le chapitre III.4.2.

II.3.3.3 Cas des hépatites virales C

Aucune différence entre les anti-calcineurines en termes de récurrence du VHC n'est actuellement établie. La ciclosporine aurait un avantage théorique puisqu'elle inhibe la réplication virale in vitro. Des études observationnelles suggèrent qu'un traitement d'entretien par azathioprine serait moins pourvoyeur de fibrose qu'un traitement par MMF.

L'utilisation d'OKT3 et alemtuzumab est associée à un fort risque de récurrence. Les données sont contradictoires en ce qui concerne les antagonistes de l'IL 2R.

L'arrivée récente des agents antiviraux directs et leur efficacité devraient permettre de limiter ce débat.

II.3.3.4 Cas des carcinomes hépatocellulaires

Les inhibiteurs de mTOR ont un potentiel effet anticancéreux en transplantation hépatique. Ceci est dû à l'inhibition du renouvellement des cellules cancéreuses, de leur croissance et de l'angiogenèse. Le bénéfice du sirolimus n'est pas confirmé en termes de récurrence du CHC à 5 ans. En revanche, il apparaît clair entre 3 et 5 ans chez les patients répondant aux critères de Milan donc à faible risque (34) (35). Cependant les effets indésirables de ce médicament en limite son utilisation. Aucun essai contrôlé randomisé n'a pour l'instant été réalisé avec l'évérolimus.

II.3.4. Complications

La survie globale en Europe post-transplantation hépatique est excellente. Elle est de 90 % à 1 an et de 70 % à 5 ans. La survie est principalement limitée par la récurrence de la maladie initiale (notamment pour les hépatites virales C avant l'arrivée des agents antiviraux directs et les carcinomes hépatocellulaires) et la survenue d'effets indésirables des traitements immunosuppresseurs.

La plupart des décès surviennent tôt après la transplantation et l'on attribue 60 % des décès ou pertes de greffon aux infections durant la première année post-transplantation. Une prophylaxie anti-CMV d'au moins 3 mois doit être réalisée chez les patients à risque (donneur CMV+/receveur CMV-). Une prophylaxie antifongique contre les candidoses est recommandée durant les premiers mois post-transplantation car elle diminue la mortalité liée aux infections fongiques. La prophylaxie anti-aspergillaire est recommandée uniquement chez les patients à risque (hémodialysés, corticothérapie prolongée, retransplantation, polytransfusés). La prophylaxie contre *Pneumocystis jirovecii* par sulfaméthoxazole-triméthoprime est systématique en post-transplantation durant 6 à 12 mois.

Le risque majeur des patients vivants à plus de 6 mois après la transplantation hépatique est l'insuffisance rénale qui nécessitera une prise en charge spécifique.



III. Insuffisance rénale en transplantation

L'insuffisance rénale chronique est une complication à forte prévalence chez les transplantés d'organes solides (en dehors des greffes rénales). Elle survient malgré les avancées qui ont été faites ces dernières années en matière d'immunosuppression et de conditionnement péri-opératoire. En outre, elle est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité (33) (36) (37).

III.1. Définitions

III.1.1. Concepts généraux

L'insuffisance rénale aigüe a été définie en 2004 selon les variations de créatinine sérique et du débit de filtration glomérulaire par les critères RIFLE (Risk of renal dysfunction; Injury to the kidney; Failure of kidney function, Loss of kidney function and End-stage kidney disease) (38) (Figure 5).

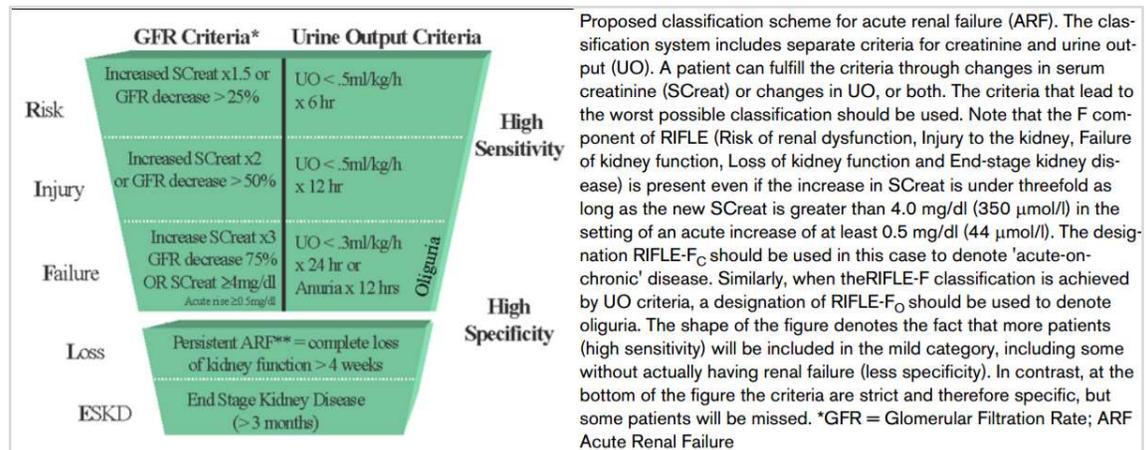


Figure 5 : Classification RIFLE

En 2007, une deuxième classification est proposée : AKIN (Acute Kidney Injury Network). Elle diffère en plusieurs points des critères RIFLE, notamment par l'absence de prise en compte du débit de filtration glomérulaire avec une modification pour le stade 1 (RIFLE-R) qui inclut maintenant un modeste changement de la créatinine sérique (hausse d'au moins 26,5 μmol/l) sur une période de 48 heures (en plus du critère augmentation de plus de 50 % de la créatinine en 7 jours) (39) (Figure 6).

Classification/staging system for acute kidney injury ^a		
Stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
1	Increase in serum creatinine of more than or equal to 0.3 mg/dl ($\geq 26.4 \mu\text{mol/l}$) or increase to more than or equal to 150% to 200% (1.5- to 2-fold) from baseline	Less than 0.5 ml/kg per hour for more than 6 hours
2 ^b	Increase in serum creatinine to more than 200% to 300% ($> 2\text{-} to 3\text{-fold}$) from baseline	Less than 0.5 ml/kg per hour for more than 12 hours
3 ^c	Increase in serum creatinine to more than 300% ($> 3\text{-fold}$) from baseline (or serum creatinine of more than or equal to 4.0 mg/dl [$\geq 354 \mu\text{mol/l}$] with an acute increase of at least 0.5 mg/dl [$44 \mu\text{mol/l}$])	Less than 0.3 ml/kg per hour for 24 hours or anuria for 12 hours

^aModified from RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease) criteria [26]. The staging system proposed is a highly sensitive interim staging system and is based on recent data indicating that a small change in serum creatinine influences outcome. Only one criterion (creatinine or urine output) has to be fulfilled to qualify for a stage. ^b200% to 300% increase = 2- to 3-fold increase. ^cGiven wide variation in indications and timing of initiation of renal replacement therapy (RRT), individuals who receive RRT are considered to have met the criteria for stage 3 irrespective of the stage they are in at the time of RRT.

Figure 6 : Classification AKIN

En 2012, une définition universelle (classification KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes) prenant en compte l'élévation de la créatinine sérique et/ou le volume de la diurèse a été proposée (40) (Figure 7). Cette classification fusionne les deux précédentes pour ne plus donner qu'une seule définition de l'insuffisance rénale aigüe.

Stade	Créatinine	Diurèse
1	1.5-1.9 x la baseline ou Augmentation $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$	< 0.5 ml/kg/h pour 6-12h
2	2.0-2.9 x la baseline	< 0.5 ml/kg/h pour $\geq 12\text{h}$
3	3.0 x la baseline ou Augmentation $\geq 353.6 \mu\text{mol/l}$ ou Début de l'épuration extra-rénale ou Chez patient < 18 ans, diminution du DFGe < 35 ml/ min/1.73 m ²	< 0.3 ml/kg/h pour $\geq 24\text{h}$ ou Anurie pour $\geq 12\text{h}$

Figure 7: Classification KDIGO

Ces trois classifications semblent comparables dans la littérature (41).

L'insuffisance rénale aigüe « *acute kidney injury (AKI)* » fait partie d'un nouveau concept appelé maladie rénale aigüe « *acute kidney diseases and disorders (AKD)* » qui peut survenir avec ou sans atteinte chronique « *chronic kidney diseases (CKD)* » (Figure 8).

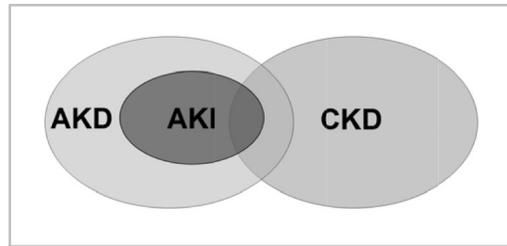


Figure 8 : Relations entre AKI, AKD, CKD

Un patient qui n'a pas d'AKI, d'AKD ou de CKD n'a pas de problème rénal « *no known kidney disease (NKD)*. Cette nouvelle définition de maladie rénale aiguë (MRA) permet de faire le lien entre la définition de l'insuffisance rénale chronique et celle de l'insuffisance rénale aiguë et permet de classer toutes les sortes d'atteintes en se basant sur: le débit de filtration glomérulaire, la créatinine et l'évolution sur 3 mois (Figure 9) (40).

	Critère fonctionnel	Critère structurel
AKI Insuffisance rénale aiguë (IRA)	Augmentation de la créatinine de 50% en 7 jours ou Augmentation de la créatinine de $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$ en 2 jours ou Oligurie	Pas de critère
CKD Insuffisance rénale chronique (IRC)	DFG $< 60 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$ depuis 3 mois	Atteinte rénale depuis 3 mois
AKD Maladie rénale aiguë (MRA?)	AKI ou DFG $< 60 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$ depuis < 3 mois ou Diminution du DFG de $\geq 35\%$ ou augmentation de la créatinine de $> 50\%$ depuis < 3 mois	Atteinte rénale depuis < 3 mois
NKD Pas d'atteinte rénale (?)	DFG $\geq 60 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$ Créatinine stable	Pas d'atteinte

Figure 9 : Classification insuffisances rénale aiguë et chronique

L'insuffisance rénale chronique est définie comme la diminution irréversible du débit de filtration glomérulaire qui est le meilleur reflet de la fonction rénale. Celle-ci correspond, selon le consensus international (40), à un débit de filtration glomérulaire inférieur à $60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ sur une période de plus de 3 mois. Il existe 5 stades d'insuffisance rénale chronique en fonction du DFG (Figure 10).

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Maladie rénale chronique* avec fonction rénale normale	≥ 90
2	Maladie rénale chronique* avec insuffisance rénale légère**	60-89
3A	Insuffisance rénale légère à modérée	45-59
3B	Insuffisance rénale modérée à sévère	30-44
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois.

** Un DFG compris entre 60 et 89 ml/min peut être normal chez un sujet âgé.

Figure 10 : Stades de l'insuffisance rénale chronique

III.1.2. Insuffisance rénale et cirrhose

Les recommandations récemment publiées par l'International Club of Ascites (ICA) en 2015 ont proposé que tout dysfonctionnement rénal aigu chez les patients atteints de cirrhose soit classé dans la rubrique générale des lésions rénales aiguës avec différentes catégories de sévérité qui identifient les groupes pronostiques.

Ainsi, l'ICA a redéfini l'insuffisance rénale aiguë dans le cadre spécifique de la cirrhose. Les critères AKIN étant indépendamment associés à la mortalité et ceci en fonction du grade de cirrhose, ils ont servi de base pour l'élaboration des nouveaux critères.

L'insuffisance rénale aiguë est caractérisée par l'augmentation d'au moins 26,5 µmol/L de la créatinine sérique en moins de 48 heures ou l'augmentation de plus de 50 % de la créatinine sérique de base dans les sept jours. La diurèse n'est plus prise en compte dans cette classification (42) (Figure 11).

Subject	Definition		
Baseline sCr	A value of sCr obtained in the previous 3 months, when available, can be used as baseline sCr. In patients with more than one value within the previous 3 months, the value closest to the admission time to the hospital should be used. In patients without a previous sCr value, the sCr on admission should be used as baseline.		
Definition of AKI	<ul style="list-style-type: none"> • Increase in sCr ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$) within 48 hours; or, • A percentage increase sCr $\geq 50\%$ from baseline which is known, or presumed, to have occurred within the prior 7 days 		
Staging of AKI	<ul style="list-style-type: none"> • Stage 1: increase in sCr ≥ 0.3 mg/dl (26.5 $\mu\text{mol/L}$) or an increase in sCr ≥ 1.5-fold to 2-fold from baseline • Stage 2: increase in sCr >2-fold to 3-fold from baseline • Stage 3: increase of sCr >3-fold from baseline or sCr ≥ 4.0 mg/dl (353.6 $\mu\text{mol/L}$) with an acute increase ≥ 0.3 mg/dl (26.5 $\mu\text{mol/L}$) or initiation of renal replacement therapy 		
Progression of AKI	Progression Progression of AKI to a higher stage and/or need for RRT	Regression Regression of AKI to a lower stage	
Response to treatment	No response No regression of AKI	Partial response Regression of AKI stage with a reduction of sCr to ≥ 0.3 mg/dl (26.5 $\mu\text{mol/L}$) above the baseline value	Full response Return of sCr to a value within 0.3 mg/dl (26.5 $\mu\text{mol/L}$) of the baseline value

AKI, acute kidney injury; RRT, renal replacement therapy; sCr, serum creatinine.

Figure 11 : Nouvelles définitions de l'ICA et prise en charge de l'insuffisance rénale aigüe chez les patients cirrhotiques

L'AKI est également l'une des caractéristiques clefs de l'acute-on-chronic liver failure (ACLF). L'insuffisance hépatique aigüe sur maladie chronique du foie (ACLF) est une entité clinique récente, distincte de la décompensation aigüe, qui se caractérise par une défaillance hépatique et une ou plusieurs défaillances extra-hépatiques associées à une mortalité accrue à court terme dans un délai de 28 jours et jusqu'à 3 mois après.

L'AKI représente un syndrome complexe multifactoriel englobant différents phénotypes d'une maladie ayant des mécanismes différents et pouvant coexister. Ces distinctions sont essentielles car l'impact thérapeutique est fondamentalement différent. Le modèle d'AKI dans le contexte d'ACLF comprend schématiquement deux aspects : l'AKI sans syndrome hépatorénal (non HRS-AKI) et le syndrome hépatorénal (HRS-AKI).

Historiquement, le HRS-AKI est un syndrome fonctionnel dans la mesure où les reins sont généralement dépourvus d'atteinte parenchymateuse et le déclin de la fonction rénale fait suite aux effets hémodynamiques systémiques de l'hypertension portale avancée et au dysfonctionnement circulatoire, notamment la cardiomyopathie cirrhotique.

Le non-HRS-AKI a une physiopathologie multiple : hypovolémie ou atteinte tubulaire inflammatoire typique du sepsis, néphropathie biliaire et dégâts tubulaires induits par les médicaments.

Ainsi, l'HRS-AKI peut maintenant être diagnostiqué par un manque de réponse à l'expansion volémique plasmatique chez un patient qui répond aux critères de l'ICA pour AKI et n'a pas fait preuve d'exposition aux causes d'AKI non HRS citées plus haut.

Cependant, le syndrome hépatorénal représente seulement entre 15 % et 20 % des insuffisances rénales aiguës des patients cirrhotiques hospitalisés et parmi celles-ci, seulement 40 % répondent à l'expansion volémique et aux vasoconstricteurs. L'ischémie résultant d'un HRS-AKI ou un chevauchement HRS AKI/ HRS non AKI peuvent expliquer cette résistance au traitement. L'inflammation systémique joue également un rôle majeur dans l'ACLF et la résistance au traitement de l'HRS. Le mécanisme physiopathologique serait la translocation bactérienne.

L'AKI peut survenir sur maladie rénale chronique. Il s'agit d'une atteinte rénale intrinsèque associée à la cause de la cirrhose, telles que les glomérulopathies associées à l'hépatite B et C, à l'alcool et aux comorbidités (diabète et hypertension artérielle) mais aussi la néphropathie à immunoglobuline A.

Dans une étude, les biopsies rénales réalisées chez des patients cirrhotiques avec AKI sans protéinurie ni hématurie et sans étiologie évidente, ont mis en évidence des lésions très variées (tubulo-interstitielles, glomérulaires et vasculaires). Ce travail suggère que beaucoup de patients considérés comme ayant une atteinte rénale fonctionnelle ont des lésions organiques (43).

III.2. Evaluation de la fonction rénale avant transplantation hépatique

La fonction rénale doit être évaluée sur la période de pré-transplantation immédiate mais aussi tout au long de l'évolution de la cirrhose (détermination d'une fonction rénale de base, épisodes d'IRA, et degré d'insuffisance rénale chronique). Cette évaluation de la fonction rénale est cruciale pour affiner le pronostic de la cirrhose. L'insuffisance rénale pré-transplantation a aussi un impact majeur sur la fonction rénale en post-transplantation, et sur la survie du greffon et du patient. Enfin, cette évaluation permet la décision d'une éventuelle double transplantation foie rein.

En pratique, le dosage de la créatinine plasmatique et les tests urinaires suivants : sédiment urinaire, ionogramme urinaire et évaluation de la protéinurie (rapport protéinurie/créatininurie, protéinurie des 24 heures) sont recommandés en pré-transplantation afin de rechercher une néphropathie sous-jacente. L'imagerie rénale pré-transplantation est également systématique.



III.2.1. La créatinine et les équations basées sur la créatinine

Le dosage de la créatinine sérique a de nombreuses limitations, en particulier chez les patients cirrhotiques. La fonction rénale est surestimée pour les raisons décrites plus bas. En outre, la créatinine influe sur le calcul du score MELD et un score sous-estimé peut affecter le rang du patient sur la liste d'attente de transplantation. A côté des problématiques de dosage de la créatinine, mineures depuis l'usage de méthodes enzymatiques, on retiendra la sarcopénie (la créatinine est issue de la créatine), l'état d'hypermétabolisme chronique induit par la cirrhose (cytokines pro-inflammatoires, endotoxémie, hyperactivité sympathique) (44) (45), et l'hypersécrétion tubulaire de la créatinine qui explique la surestimation de la fonction rénale.

La clairance de la créatinine est impactée par la sécrétion tubulaire de la créatinine qui reste constante même dans le cas d'une altération marquée de la filtration glomérulaire. Ainsi, la clairance de la créatinine augmente le risque de surestimation de la filtration glomérulaire lorsque ce dernier diminue. La moitié des patients sont concernés.

La clairance de la créatinine peut être estimée à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault sur laquelle sont basées les recommandations d'adaptation des posologies des médicaments.

Plusieurs autres formules, basées sur la créatinine plasmatique, sont proposées pour estimer directement le DFG dont les formules MDRD et CKD EPI. Ces formules donnent un résultat directement indexé sur la surface corporelle. La formule MDRD, notamment sa dernière version – MDRD6 - est plus précise (46) (47). La formule CKD-EPI semble plus juste en cas de DFG supérieur à 60 ml/min/1,73m².

III.2.2. Autres méthodes

III.2.2.1 Cystatine C

Des équations basées sur le dosage sanguin de la **cystatine C** pourraient être utiles, subissant moins l'influence de la masse musculaire ou de la valeur de la bilirubinémie notamment. Mais son dosage n'est pas standardisé (48) (49). Il présente plusieurs inconvénients, notamment un prix élevé ou encore une sensibilité à certaines interactions médicamenteuses (inhibiteurs de l'enzyme de conversion...) et à la présence d'une inflammation (50). La formule CKD-EPI-Cystatine C semble plus précise que les équations MDRD6 et CKD-EPI-Creatinine-Cystatine C dans la population cirrhotique et prédit la mortalité après transplantation hépatique (51). Cependant, d'autres études doivent confirmer ces premiers résultats.

III.2.2.2 Les méthodes de mesure du DFG (méthode de référence)

Plusieurs autres méthodes de mesures du DFG ont été décrites. Elles utilisent des **traceurs exogènes** tels que l'EDTA-[⁵¹Cr], l'inuline ou encore l'iohexol. Le DFG est mesuré soit à partir de l'analyse de la décroissance plasmatique du traceur exogène injecté en bolus (clairance plasmatique), soit à l'équilibre par mesure directe de la clairance rénale ce qui nécessite des prélèvements urinaires réguliers. Cependant, l'utilisation des traceurs radioactifs est réservée à des services d'explorations fonctionnelles spécialisés. Quant à l'inuline, elle présente un coût élevé et nécessite l'atteinte d'un état d'équilibre en perfusion prolongée.

La clairance de l'iohexol est un outil potentiellement intéressant dans l'évaluation de la fonction rénale (52). L'iohexol est filtré par le glomérule, sans subir de sécrétion ou de réabsorption tubulaire (53). Il est utilisé comme produit de contraste et commercialisé en France sous le nom d'Omnipaque®. Il existe un travail conjoint des équipes d'Hépatogastroentérologie, de Néphrologie et de Pharmacologie du CHU de Limoges dont le but est de décrire des cinétiques riches de l'iohexol qui serviront de support à l'élaboration d'une stratégie utilisant moins de prélèvements (stratégie de prélèvements limités et élaboration d'un modèle bayésien) qui, permettra de rendre ces explorations plus accessibles aux services d'Hépatogastroentérologie. Son utilisation apparaît intéressante dans l'objectif de mieux estimer la fonction rénale chez le patient cirrhotique, mais peu de données sont disponibles dans cette population (54) (55).

La clairance de l'iohexol a déjà été proposée comme mesure (gold standard) du DFG chez des patients cirrhotiques. Cependant des limites méthodologiques présentes dans ces études justifient de confirmer la validité de cet outil. Ces limites sont une période de recueils sanguins trop courte (limitée à 5 heures, alors que le produit n'est pas totalement éliminé), l'existence d'un troisième secteur (ascite) dans lequel se concentre l'iohexol au cours du temps et l'utilisation d'une méthode d'approximation (Formule de Brochner-Mortensen) pour le calcul de la clairance de l'iohexol, celle-ci n'ayant pas été validée dans cette population.

III.2.3 Evaluation de la fonction rénale du cirrhotique avant transplantation : synthèse

La cirrhose est souvent compliquée d'insuffisance rénale. L'une des atteintes rénales spécifiques de la cirrhose est le syndrome hépatorénal, responsable d'une mortalité élevée. En dehors de cette situation, la valeur de la créatinine sérique est un facteur indépendant de mortalité chez les patients cirrhotiques. Les patients avec cirrhose souffrent souvent de

lésions rénales infra-cliniques qui impactent significativement le pronostic hépatique. La valeur pronostique de la fonction rénale (indirectement évaluée par la créatinine plasmatique) au cours de la cirrhose est incluse dans le score MELD, modèle prédictif de mortalité à 3 mois. De plus, l'atteinte rénale chronique après transplantation hépatique est aussi un facteur indépendant de mortalité. Une évaluation précise du DFG est ainsi primordiale pour optimiser la prise en charge des patients cirrhotiques et pour établir un diagnostic qui permettra de prioriser les patients pour la transplantation hépatique et éventuellement proposer une double greffe foie-rein.

III.2.4 Indication de la biopsie rénale

La biopsie rénale s'effectue si des anomalies urinaires existent ou si l'étiologie d'une dysfonction rénale reste inconnue. Ses limitations sont liées à la procédure : de nombreux patients cirrhotiques ont des contre-indications à la biopsie rénale percutanée en raison de troubles de la coagulation et plus souvent une biopsie rénale transjugulaire est proposée comme une alternative efficace mais non toujours disponible. La ponction biopsie rénale ne fait pas partie des critères de sélection retenus par l'Organ Procurement Transplant Network et l'United Network Organ Sharing pour l'allocation de la double greffe foie-rein (58). Cependant, en plus d'établir la cause de l'insuffisance rénale, elle permet potentiellement de déterminer le degré de chronicité, l'évolution attendue et les mesures thérapeutiques à entreprendre. Une étude rétrospective (59) suggère une transplantation rein-foie chez les patients dont la biopsie rénale est en faveur d'une sclérose glomérulaire supérieure à 40 % ou d'une fibrose interstitielle supérieure à 30 %. Cette pratique permettrait d'éviter 70 % de greffe rénale chez les candidats à la transplantation hépatique avec dysfonction rénale. D'autres études sont nécessaires pour déterminer la place de la biopsie rénale et de sa prédiction de la fonction rénale à long terme.

III.2.3. Critères d'éligibilité à la double greffe foie-rein

Depuis l'introduction du score de MELD pour prioriser l'accès à la transplantation hépatique, la proportion de dysfonction rénale chez les patients en attente de greffe hépatique a augmenté. En parallèle, la proportion de greffes simultanées foie-rein parmi les transplantés hépatiques est passée de 2,2 % à 9 % entre 1999 et 2014 (60). Cela laisse penser que certains transplantés avec des insuffisances rénales réversibles ont reçu prématurément un greffon rénal.

Dans les recommandations de la double transplantation rénale et hépatique de 2012, l'équation MDRD-6 est recommandée pour le calcul du DFG, cette équation risquant moins de surestimer le DFG chez les patients atteint de cirrhose comparativement au MDRD-4 ou à la formule de Cockcroft-Gault (61).

Pour déterminer les critères d'éligibilité pour la double greffe foie-rein, il est primordial de connaître la nature de l'insuffisance rénale et l'évolution prévisible de la fonction rénale chez les patients en attente de greffe hépatique. Il faut alors distinguer les patients pour lesquels l'insuffisance rénale va être réversible des autres. En 2016, de nouveaux critères d'éligibilité à la double greffe foie-rein ont été proposés (58). A cet effet, une double greffe foie-rein doit être envisagée en cas de débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/minute ou la présence d'une glomérulosclérose ou d'une fibrose interstitielle supérieure à 30 % sur une biopsie rénale (62).

III.3. Insuffisance rénale chronique post-transplantation

III.3.1. Prévalence

La prévalence exacte de l'insuffisance rénale chronique post-transplantation hépatique est difficile à déterminer du fait de la grande variabilité de la définition de l'insuffisance rénale chronique et des durées de suivi allant de 1 an à plus de 10 ans dans les études.

Les principales données sont issues d'une étude de l'incidence de l'insuffisance rénale chronique chez les transplantés d'organes solides (extrarénaux) (33). Elle regroupe une cohorte de 69 321 patients aux Etats Unis entre 1990 et 2000 dont 36 849 transplantés hépatiques. Dans cette étude, 16,5 % des patients ont développé une insuffisance rénale chronique stade 4 ou 5 sur un suivi médian de 36 mois. 29 % d'entre eux ont nécessité des séances de dialyse ou une transplantation rénale. L'incidence cumulée d'insuffisance rénale chronique stade 4 ou 5 était de 8 % à 1 an et de 18,1 % à 5 ans.

III.3.2. Mécanismes

Les anti-calcineurines restent la pierre d'angle du traitement immunosuppresseur dans les greffes d'organes solides. Les mécanismes de leur néphrotoxicité sont multiples (63) (Figure 12).

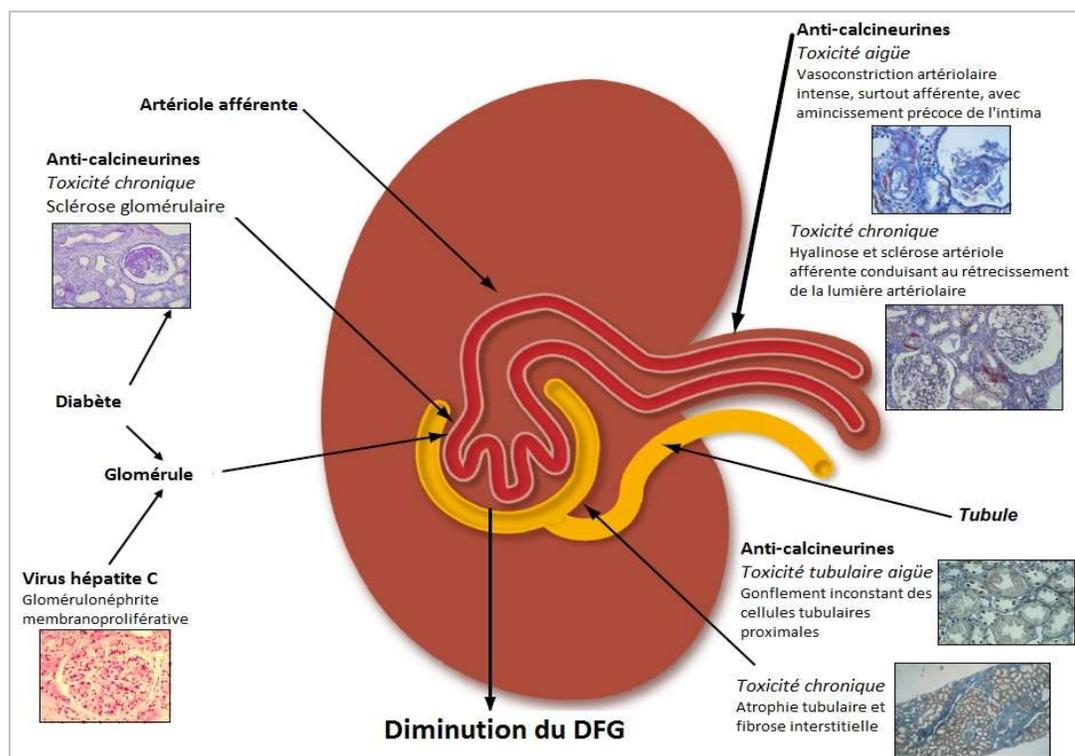


Figure 12 : Néphrotoxicité post-transplantation hépatique : rôle des anti-calcineurines et autres facteurs

En post-opératoire immédiat, les anti-calcineurines entraînent une vasoconstriction de l'artère afférente ce qui diminue le débit de filtration glomérulaire. Ce phénomène est lié à une baisse des facteurs vasodilatateurs (prostaglandine E2, monoxyde d'azote) et à une augmentation des facteurs vasoconstricteurs (thromboxane A2, endothéline 1, angiotensine II). Parfois la vasoconstriction est prolongée et conduit à une altération tubulaire et donc à des lésions tubulo-interstitielles chroniques.

De façon chronique, les anti-calcineurines agissent à la fois sur les mécanismes vasculaire, tubulo-interstitiel et glomérulaire. Au niveau vasculaire, ils sont responsables à long terme de hyalinose artériolaire. Au niveau tubulo-interstitiel, ils provoquent une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle. Au niveau glomérulaire, ils entraînent une fibrose de la capsule de Bowman et causent une sclérose glomérulaire.

III.3.3. Facteurs de risque

De multiples facteurs sont intriqués dans l'altération chronique de la fonction rénale en post-transplantation. La dysfonction rénale pré-transplantation et post-opératoire immédiate semblent avoir un impact particulièrement élevé sur la fonction rénale à long terme et sur la survie (64) (65). Les comorbidités du patient (diabète, HTA, infection par le VHC), l'âge élevé, le sexe féminin, les épisodes antérieurs de dysfonction rénale sont autant de facteurs contribuant à l'insuffisance rénale (33) (37) (66) (67) (68). Le risque relatif de décès augmente avec les valeurs de créatinine sérique. Dix pourcent des patients ayant eu un syndrome hépatorénal pré-transplantation développent une insuffisance rénale chronique terminale. Dans cette étude, par ailleurs, les facteurs de risque identifiés du donneur sont l'âge, la cause cardiaque du décès et la durée d'ischémie froide (69).

Le rôle des anti-calcineurines dans l'apparition d'une insuffisance rénale est également retrouvé dans la plupart des études (70) (71). Un essai rétrospectif rapporte les lésions histologiques observées chez des patients en insuffisance rénale chronique après transplantation hépatique (72). Chez 46 % des patients, étaient retrouvées des lésions chroniques en lien avec la toxicité des anti-calcineurines. Au total, dans 45 % des cas, on constatait des cas de la fibrose interstitielle, dans 45 % des cas de la sclérose glomérulaire et dans toutes les biopsies des lésions sévères d'artériosclérose. Bien sûr ces lésions sont compatibles avec une toxicité des anti-calcineurines mais non pathognomoniques.

III.4. Prévention

III.4.1. Mesures non spécifiques

Elles reposent sur l'éviction des médicaments néphrotoxiques, le contrôle étroit de la pression artérielle, du diabète et de la dyslipidémie.

Dans le cas de l'hypertension artérielle deux antihypertenseurs semblent particulièrement intéressants pour prévenir la toxicité rénale des anti-calcineurines : d'une part, les inhibiteurs calciques (hormis la nifédipine) par leur effet inhibiteur de la vasoconstriction induite par les anti-calcineurines, d'autre part, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine et peuvent contrer l'action des anti-calcineurines à ce niveau (70).



III.4.2. Mesures spécifiques

Le choix de l'immunosuppression est basé sur l'efficacité et la toxicité de celui-ci. En considérant seulement le risque rénal, plusieurs études montrent le bénéfice de l'utilisation du tacrolimus par rapport à la ciclosporine. Il semblerait que le tacrolimus cause moins de vasoconstriction rénale que la ciclosporine (73). Plusieurs stratégies ont été développées pour diminuer le risque rénal.

III.4.2.1 Eviction des anti-calcineurines

Des études ont essayé de réaliser une monothérapie à base de mycophénolate mofétil en remplacement des anti-calcineurines (74) (75). Bien que la fonction rénale semble améliorée chez les patients sous mycophénolate mofétil en monothérapie, le risque de rejet aigu paraît augmenté.

III.4.2.2 Introduction retardée des anti-calcineurines

D'autres essais ont retardé l'introduction des anti-calcineurines en réalisant une induction par anticorps anti-lymphocytes ou anti-récepteurs de l'IL2 associée ou non à du mycophénolate mofétil (76) (77) (78). Les anticorps anti-IL2R étaient donnés en association à du mycophénolate mofétil et le tacrolimus était introduit de façon retardée soit à doses standards (objectif de concentration résiduelle supérieure à 10 ng/ml) soit à doses réduites (objectif de concentration résiduelle 8 ng/ml). Les patients du groupe traité par tacrolimus retardé avaient une préservation de leur DFG dans une étude avec une amélioration significative de la fonction rénale à 1 et 6 mois post-transplantation par rapport au groupe contrôle. Cette stratégie semble améliorer la fonction rénale à court et moyen termes sans augmenter le risque de rejet aigu et peut être proposée chez les patients insuffisants rénaux.

III.4.2.3 Diminution des doses d'anti-calcineurines

Une méta-analyse conclut que des concentrations réduites de tacrolimus (inférieures à 10 ng/ml) durant le premier mois post-greffe sont associées à un risque moindre d'insuffisance rénale sans augmenter le risque de rejet aigu, si on compare avec les concentrations conventionnelles (supérieures à 10 ng/ml) (79). Les auteurs suggèrent que des concentrations résiduelles de tacrolimus comprises entre 6 et 10 ng/ml le premier mois post-greffe sont appropriées. Cette diminution est autorisée par l'utilisation d'autres familles d'immunosuppresseurs.

La néphrotoxicité induite par les anti-calcineurines peut être diminuée par la réduction des doses conjointement à l'ajout de MMF (80) (81). Une étude rétrospective compare une bithérapie (anti-calcineurines et corticoïdes) à une trithérapie (anti-calcineurines, corticoïdes, MMF) et met en évidence un risque d'insuffisance rénale de 6 % plus faible dans le groupe trithérapie ainsi qu'un risque de décès diminué. Les auteurs concluent que le MMF diminue le risque d'insuffisance rénale par la diminution des doses d'anti-calcineurines et par une action néphroprotectrice directe (82).

La réduction des doses de tacrolimus d'au moins 50 % en association avec le mycophénolate mofétil a permis une amélioration significative de la fonction rénale sans surrisque de rejet aigu (83) (84) (85) (86). La suppression du tacrolimus avec une monothérapie par mycophénolate mofétil est associée à un risque accru de rejet aigu et n'est pas recommandée.

Les inhibiteurs de mTOR (sirolimus et évérolimus) sont également utilisés dans ce sens. Les études réalisées sont contradictoires. Une revue de 11 études ne notait pas de différence significative de la fonction rénale chez les patients ayant eu du sirolimus en première intention ou ceux ayant eu du sirolimus en remplacement du tacrolimus du fait d'une insuffisance rénale (87). Il est noté que le sirolimus était associé à des taux plus élevés d'infection, de réactions allergiques et d'arrêts du traitement. Son utilisation n'était pas associée à une augmentation de rejet du greffon ni de décès. En outre, les inhibiteurs de mTOR doivent être évités chez les patients dont la clairance est inférieure à 40 ml/min/1,73 m² ou en présence d'une protéinurie car ils accélèreraient la dégradation de la fonction rénale. Ils ont par ailleurs des effets secondaires non négligeables.

Une autre étude rétrospective montre l'absence de bénéfice lié au switch d'un anti-calcineurine par le sirolimus sur la fonction rénale chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique (88). Les auteurs suggèrent une irréversibilité de l'atteinte rénale à un certain point, d'où l'importance d'une optimisation précoce des anti-calcineurines. Certaines études rétrospectives ne notent pas d'amélioration de la fonction rénale après switch par sirolimus (89). Une seule étude randomisée de petite envergure montre une amélioration (90) : après randomisation, deux bras ont été réalisés (14 patients dans le bras traité par tacrolimus et 13 patients dans le bras traité par sirolimus). Il est montré une amélioration du delta DFG de 7,7 ml/min/1,73 m² à 3 mois et de 6,1 ml/min/1,73 m² à 1 an dans le groupe traité par sirolimus en comparaison au groupe traité par tacrolimus. Mais les bénéfices à long terme ne sont pas exposés et deux patients sous sirolimus ont fait un rejet aigu.

Une essai contrôlé randomisé a observé les effets de l'évérolimus sur la fonction rénale en post-transplantation comparativement aux anti-calcineurines (91). Les patients

étaient randomisés en deux groupes à partir du trentième jour : poursuite d'anti-calcineurine ou switch par évérolimus. A un an, il existait une différence significative du DFG en faveur de l'évérolimus en utilisant la formule MDRD (-7,8 ml/min/1,73 m²). Les taux de rejet aigu et de décès étaient similaires dans les deux groupes. Les infections, les leucopénies, les dyslipidémies et l'arrêt de traitement étaient plus fréquents dans le groupe évérolimus. D'autres essais avec l'évérolimus en remplacement des anti-calcineurines semblent avoir un effet bénéfique sur la fonction rénale (92).

Compte tenu de la grande diversité des études, des différents objectifs principaux utilisés, ils ne sont pas recommandés en routine en dehors de protocole.

C'est pourquoi la plupart des transplantés aux Etats Unis et en Europe ont un traitement immunosuppresseur à base de tacrolimus, MMF et corticostéroïdes en post-transplantation immédiat (93).

III.5. Résumé

L'insuffisance rénale chronique dans les suites d'une transplantation d'organe est fréquente. 15 % des patients développeront une insuffisance rénale stade 4 ou 5.

L'évaluation préopératoire de la fonction rénale chez les candidats à une transplantation d'organe solide doit déterminer le degré de réversibilité de la dysfonction rénale et le risque de progression vers une insuffisance rénale terminale. Elle se fait grâce au recueil scrupuleux des évènements rénaux antérieurs, la mesure de la créatinine sérique, les analyses urinaires et l'échographie rénale. La biopsie rénale reste indiquée dans certains cas mais les risques inhérents au geste la limitent.

Les anti-calcineurines sont une cause importante d'insuffisance rénale post-transplantation. Les risques associés à l'insuffisance rénale chronique sont l'insuffisance rénale aiguë pré-transplantation, l'âge au moment de la transplantation, l'ethnie afro-américaine, le sexe féminin, l'hypertension artérielle et le diabète préexistants, l'infection virale C et le conditionnement péri-opératoire. La prévention doit s'évertuer à corriger les facteurs modifiables qui sont à la fois spécifiques et non spécifiques.

Malgré les différentes stratégies développées, l'utilisation des anti-calcineurines en matière de transplantation hépatique semble indispensable à l'heure actuelle.

IV. Effet de l'exposition au tacrolimus sur la survenue d'une insuffisance rénale dans une population de patients transplantés hépatiques

IV.1. Introduction

Comme détaillé précédemment, la transplantation hépatique, devenue un traitement efficace des maladies hépatiques au stade terminal, nécessite l'emploi d'immunosuppresseurs pour éviter le rejet du greffon. L'arrivée des anti-calcineurines a permis une amélioration de la survie sans rejet et leur utilisation constitue la base des régimes d'immunosuppression en post-transplantation hépatique.

L'un des problèmes majeurs rencontrés dans la prise en charge des transplantés d'organes est le risque d'insuffisance rénale aigüe ou chronique. La survenue d'une insuffisance rénale chronique augmente la morbi-mortalité ainsi que les coûts de santé. Les anti-calcineurines sont reconnus comme l'un des facteurs de risque majeurs de survenue d'insuffisance rénale après une transplantation hépatique.

L'insuffisance rénale chronique liée aux anti-calcineurines est le plus souvent irréversible. Son dépistage est primordial et se fonde sur le dosage de la créatinine sérique et l'estimation du débit de filtration glomérulaire. Le suivi thérapeutique pharmacologique des anti-calcineurines, médicaments à marge thérapeutique étroite - afin d'éviter une surexposition (toxicité) et une sous exposition (risque de rejet) - est de pratique courante.

En cas de traitement par tacrolimus, l'ajustement de posologie sur la base de l'aire sous la courbe inter-dose (AUC) des concentrations en fonction du temps reste le gold-standard du suivi thérapeutique pharmacologique, mais pour des raisons pratiques et du fait d'une concordance satisfaisante avec l'aire sous la courbe, le suivi se fonde classiquement sur la concentration résiduelle.

Dans la littérature, la relation entre l'exposition au tacrolimus et l'insuffisance rénale est réalisée à partir d'expositions moyennes et ponctuelles de tacrolimus (92).

Le suivi thérapeutique peut également être réalisé grâce à l'étude de l'exposition longitudinale aux anti-calcineurines. Cette méthode est récente, peu employée, du fait de sa complexité et de plusieurs mesures nécessaires à son interprétation. Son intérêt porte sur un effet à long terme des médicaments à marge thérapeutique étroite. Ainsi, aucune étude ne prend en compte l'évolution de l'exposition en fonction du temps pour analyser la relation entre exposition longitudinale et insuffisance rénale.



Les modèles conjoints permettent d'étudier simultanément l'évolution d'un marqueur longitudinal quantitatif et des données de survie grâce à une combinaison de deux sous-modèles : un sous-modèle pour décrire l'évolution de la variable quantitative répétée et un sous-modèle pour décrire la survenue de l'événement.

Dans une étude pilote, réalisée dans notre équipe dans le cadre du Master 2 du Dr Paul Carrier sur les « sciences du médicament », dans une population de 66 patients, l'exposition longitudinale au tacrolimus (mesurée sur la base des concentrations résiduelles) était significativement associée à la survenue d'une insuffisance rénale aiguë au cours de la première année post-greffe.

Dans une démarche un peu plus approfondie s'appuyant sur cette expérience, nous avons développé dans cette nouvelle étude un modèle prédictif de la survenue d'une insuffisance rénale chronique à un an post-greffe chez les transplantés hépatiques en identifiant les facteurs prédictifs d'insuffisance rénale pertinents à intégrer dans le modèle avec une attention particulière pour l'exposition longitudinale au tacrolimus.

IV.2. Matériels et méthodes

IV.2.1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle non interventionnelle sur une cohorte historique.

IV.2.2. Population : critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion : les patients inclus étaient tous les patients consécutifs ayant reçu une greffe hépatique pour une hépatopathie chronique au CHU de Tours entre octobre 2011 et octobre 2016 et traités par tacrolimus.

Critères d'exclusion : les patients mineurs, ayant reçu une double greffe foie-rein, dialysés, transplantés pour hépatite aiguë, n'ayant jamais eu de tacrolimus après la greffe, ou décédés lors du premier mois post-greffe étaient exclus.



IV.2.3. Objectifs et critères de jugement

Objectif principal :

L'objectif principal était d'étudier l'influence de l'exposition longitudinale au tacrolimus au cours de la première année post-greffe sur la survenue d'une insuffisance rénale à un an post-greffe.

Critère de jugement principal

Le critère du jugement était la survenue d'une insuffisance rénale chronique de stade 3 à un an post-greffe. Celle-ci était définie comme un DFG inférieur à 60ml/min/1,73m² selon la formule MDRD sur les trois derniers mois.

Objectifs secondaires

-Identifier les autres facteurs de risque d'insuffisance rénale chronique à un an post-greffe.

-Elaborer un modèle prédictif de l'IRC à un an post-greffe intégrant les variables prédictives identifiées et l'exposition longitudinale au tacrolimus.

Critères de jugement secondaires

-Ce sont les variables explicatives recueillies en pré-greffe et post-greffe (voir IV.2.4)

-Evaluation la performance de notre modèle

IV.2.4. Recueil des données

Les données ont été recueillies à partir de la base de données des transplantés hépatiques (application FileMaker Pro), des dossiers informatisés et non informatisés du CHU de Tours.

Les données recueillies étaient :

- données pré-greffe : âge, sexe, centre de suivi, indice de masse corporelle, présence de diabète, hypertension artérielle, score de Child Pugh, score de MELD, indication de greffe, épisode d'insuffisance rénale aigüe (défini comme une augmentation de plus de 26,5 µmol/L de la créatinine sérique en 48 heures ou une augmentation de plus de 50 % de la créatinine sérique en 48 heures), syndrome hépatorénal (défini par le clinicien et enregistré comme tel dans la base de données), albumine sérique, pic de bilirubine sérique ou de créatinine sérique.

- date de la transplantation

-données post-greffe : durée d'hospitalisation, re-transplantation, hypertension artérielle, diabète, indice de masse corporelle à 6 mois post-greffe, prise d'immunosuppresseurs autres que le tacrolimus (évérolimus, MMF), rejet aigu, rejet chronique, décès

- données biologiques longitudinales : valeurs de la créatinine sérique recueillies de 3 mois avant la greffe jusqu'à un an après la greffe (en pratique journalières dans le 1^{er} mois post-greffe, puis mensuelles), concentrations résiduelles de tacrolimus (journalières jusqu'à un mois post-greffe puis mensuelles jusqu'à 1 an), bilirubine sérique (journalières jusqu'à 1 mois post-greffe puis mensuelles jusqu'à un an post-greffe).

- données liées au donneur : âge, cause du décès.

IV.2.5. Analyse des données

IV.2.5.1 Courbe de survie

L'évolution de la survie sans altération de la fonction rénale a été étudiée par la méthode de Kaplan-Meier. La courbe de survie est la représentation graphique de la fonction de survie, c'est-à-dire de la probabilité de survie (sans survenue d'une insuffisance rénale chronique) en fonction du temps. La courbe de survie a été réalisée avec le logiciel MedCalc® version 14.10.2.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgique).

IV.2.5.2 Exposition longitudinale au tacrolimus

Sur la base des mesures répétées de concentrations résiduelles de tacrolimus obtenues au cours de la première année suivant la greffe, l'exposition longitudinale au tacrolimus a été décrite par un modèle non linéaire à effets mixtes, dans le logiciel NONMEM® Version 7.3.0. Cette méthode permet d'estimer des paramètres caractéristiques de la population, identiques pour chaque individu (effets fixes) et des paramètres qui représentent la variabilité entre les individus (effets aléatoires). Le modèle développé a été évalué par bootstrap et par Visual Predictive Check (VPC). Les VPC sont des graphes diagnostiques qui permettent de comparer visuellement les données observées et les intervalles de prédiction obtenus par simulation sous le modèle développé. Ils permettent donc de voir l'adéquation entre les données observées et prédites par le modèle.

IV.2.5.3 Sélection des facteurs de risque d'insuffisance rénale

Les facteurs les plus prédictifs de la survenue d'une insuffisance rénale chronique ont été sélectionnés et classés par la méthode des forêts aléatoires appliquée aux données de survie (93). Les forêts aléatoires sont composées d'un ensemble d'arbres décisionnels, chaque arbre étant construit à partir d'un sous-ensemble de données choisi aléatoirement dans le jeu de données initial. La méthode non paramétrique de forêts aléatoires appliquée aux données de survie fournit une liste validée de prédicteurs classés par ordre d'importance. L'analyse a été réalisée avec le package R 'randomForestSRC' (version 2.0.0).

IV.2.5.4 Prédiction du risque de survenue d'une insuffisance rénale chronique

Le risque de survenue d'une insuffisance rénale chronique a été modélisé par un modèle à risque proportionnel défini par la fonction de risque instantanée suivante :

$$h(t)=h_0(t)*\exp[\beta_1x_{i1}+ \beta_2x_{i2} + \dots + \beta_kx_{ik}]$$

avec h_0 la fonction de risque instantané de base sans influence de facteur explicatif, x_{ik} les facteurs explicatifs (covariables) pour les individus i et β_k les coefficients de régression associés aux covariables. Pour une covariable donnée x_k , le rapport de hazard (HR ou hazard ratio) était obtenu par $\exp(\beta_k)$.

Pour les patients n'ayant pas présenté l'événement avant la fin de la période de suivi (patients sans insuffisance rénale chronique à 1 an, patients décédés et patients considérés comme « perdus de vue »), une censure à droite a été appliquée. L'analyse des données de survie a été réalisée avec censure par intervalle pour prendre en compte l'incertitude sur la date exacte de l'événement chez les patients qui ont présenté l'événement. Plusieurs modèles ont été testés pour spécifier la forme du risque instantané de base h_0 : constant (loi exponentielle) ou monotone (loi de Weibull, loi de Gompertz). Le modèle de survie a été développé dans le logiciel NONMEM® (version 7.3.0).

Les prédictions individuelles issues du modèle à effets mixtes d'exposition longitudinale au tacrolimus et les facteurs identifiés par la méthode des forêts aléatoires ont été introduits dans le modèle de survie, respectivement comme covariables dépendantes et non dépendantes du temps.

Les modèles (modèle définissant la forme de h_0 , modèle incluant les covariables) ont été sélectionnés sur la base de leur fonction objective (qui est égale à $2 \times \log$ de la vraisemblance). La comparaison de plusieurs modèles se fait grâce à cette fonction objective par l'intermédiaire d'un test du χ^2 . Le modèle retenu est celui qui a la fonction objective la

plus faible. Le modèle de survie final a été évalué sur la base des intervalles de confiance à 95 % des risques relatifs déterminés par méthode de bootstrap. De plus, la performance du modèle de survie développé a été évaluée par la méthode des VPC appliquée aux courbes de Kaplan-Meier qui permet de comparer visuellement la courbe de survie observée avec l'intervalle de prédiction obtenu par simulation sous le modèle développé.

IV.3. Résultats

IV.3.1. Caractéristiques des patients

Des données ont été colligées chez 199 patients transplantés hépatiques (Annexe 1).

La population était âgée en moyenne de 54 ans ($\pm 8,5$), 79,9 % (n=159) étaient des hommes. Au moment de la greffe, 61 % des patients étaient classés Child Pugh C avec un MELD moyen à 22 ($\pm 8,5$), 15,6 % (n=31) de décès ont été observés dont 9,5 % (n=19) avant un an (*Tableau 1*). Les causes principales de décès étaient néoplasiques (19 % des patients), défaillance multiviscérale (16 % des patients) et septiques (13 % des patients).

En ce qui concerne les facteurs de risque d'insuffisance rénale, 50 % (n=99) des patients n'avaient pas d'hypertension artérielle, 28 % (n=56) avaient une hypertension artérielle préexistante et 22 % (n=44) ont développé une hypertension artérielle post-transplantation. 68 % (n=136) des patients n'avaient pas de diabète, 20 % (n=40) avaient un diabète préexistant et 12 % (n=23) ont développé un diabète post-transplantation. Un syndrome hépatorénal était noté chez 16,1 % (n=32) des patients et un épisode d'insuffisance rénale aigüe en pré-greffe était présent chez 31,7 % (n=63) des patients incluant le syndrome hépatorénal et d'autres causes d'AKI.



Tableau 1 : Caractéristiques des patients : expression en moyenne (\pm écart-type) sauf si spécifié. IMC : index de masse corporelle. MELD : Model for End-stage Liver Disease. N : nombre.

Données pré-greffe	
Age (années)	54 (\pm 8,5)
Sexe : homme (N)	159 (79,9 %)
IMC	26,6 (\pm 3,8)
Hypertension artérielle (N)	56 (28,1 %)
Diabète (N)	40 (20,1 %)
Syndrome Hépatorénal (N)	32 (16,1 %)
Insuffisance rénale aiguë (N)	68 (34,2 %)
Score de Child Pugh	10 (\pm 2,4)
MELD	22 (\pm 8,5)
pic de créatinine sérique (μ mol/L)	118 (\pm 51,6)
Pic de bilirubine sérique (μ mol/L)	173 (\pm 138,8)
Données post-greffe	
durée hospitalisation (jours)	27 (\pm 15,7)
IMC 6mois	25 (\pm 3,2)
Hypertension artérielle (N)	100 (50,3 %)
Diabète (N)	63 (31,7 %)
Mycophénolate mofétil (N)	189 (95 %)
Évérolimus (N)	39 (19,6 %)
Rejet aigu (N)	9 (4,5 %)
Rejet chronique (N)	1 (0,5 %)
Décès (N)	31 (15,6 %)
Décès < 1an (N)	19 (9,5 %)
Donneurs	
Age (années)	55 (\pm 14,8)

Les deux principales indications de transplantation pour hépatopathie chronique étaient la cirrhose d'origine alcoolique (41 % des patients) et la cirrhose compliquée d'un carcinome hépatocellulaire (37 % des patients). Les autres indications de la transplantation étaient (par ordre décroissant de fréquence) les hépatites virales C, les maladies auto-immunes et les NASH. Pour les indications multiples, seule était retenue l'indication première enregistrée dans la base de données FileMaker Pro (Figure 13).

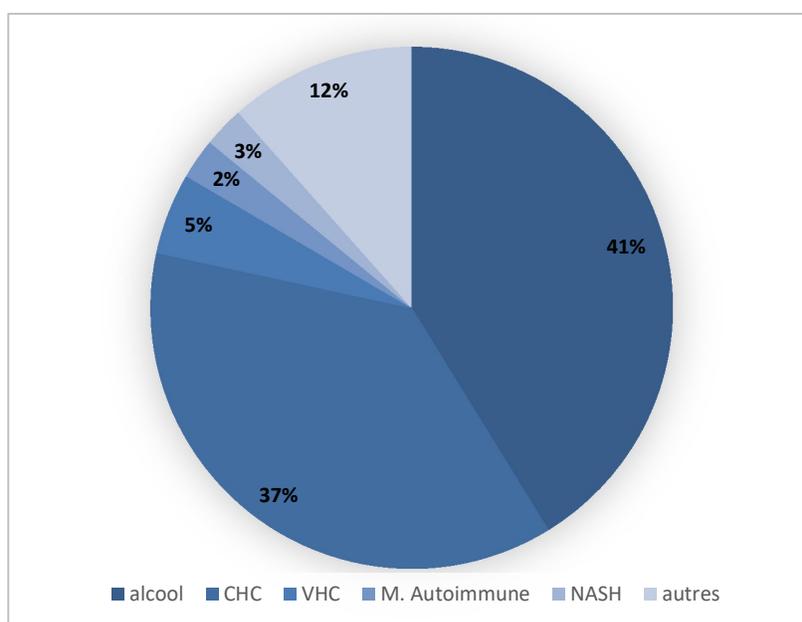


Figure 13 : Indications à la transplantation hépatique

IV.3.2. Courbes de survie

L'analyse des données de survie a été réalisée sur 180 patients. En effet, 19 patients ayant une insuffisance rénale de stade 3 avant greffe et tout au long de la période de suivi post-greffe ont été exclus de l'analyse. **Parmi les 180 patients, 46 (25,5 %) avaient une insuffisance rénale chronique de stade 3 à un an.**

L'évolution de la survie sans altération de la fonction rénale est illustrée par les courbes de Kaplan-Meier (*Figure 14*).

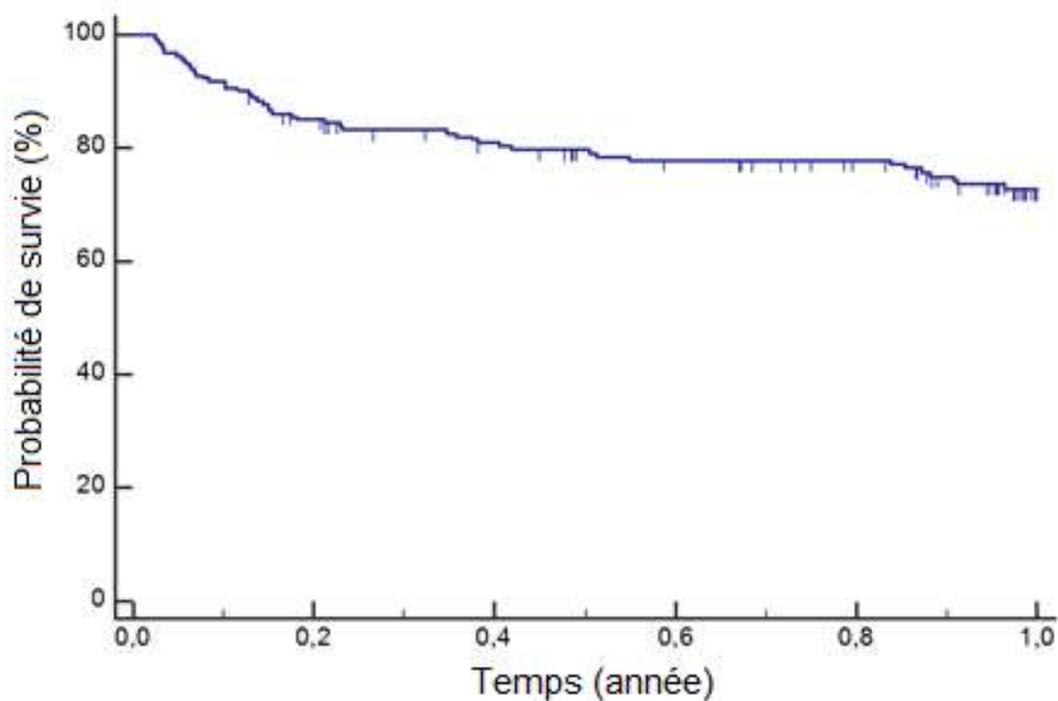


Figure 14 : Survie sans insuffisance rénale chronique post-greffe hépatique

IV.3.3. Exposition longitudinale au tacrolimus

L'évolution des concentrations résiduelles (C_0) de tacrolimus au cours de la 1^{ère} année post-greffe ($C_0=f(t)$) a été décrite par un modèle exponentiel à effets mixtes. Les valeurs estimées des paramètres de ce modèle et leurs intervalles de confiance à 95 % obtenus par bootstrap sont reportés dans l'Annexe 2.

La Figure 15 présente le graphe de VPC (Visual Predictive Check) obtenu pour le modèle d'exposition longitudinale au tacrolimus. Ce graphe montre qu'approximativement 90 % des concentrations observées sont incluses dans l'intervalle de prédiction à 90 % obtenu par 500 simulations avec le modèle développé. L'adéquation entre données observées et intervalles de confiance des prédictions suggère que le modèle reproduit de façon satisfaisante les données.

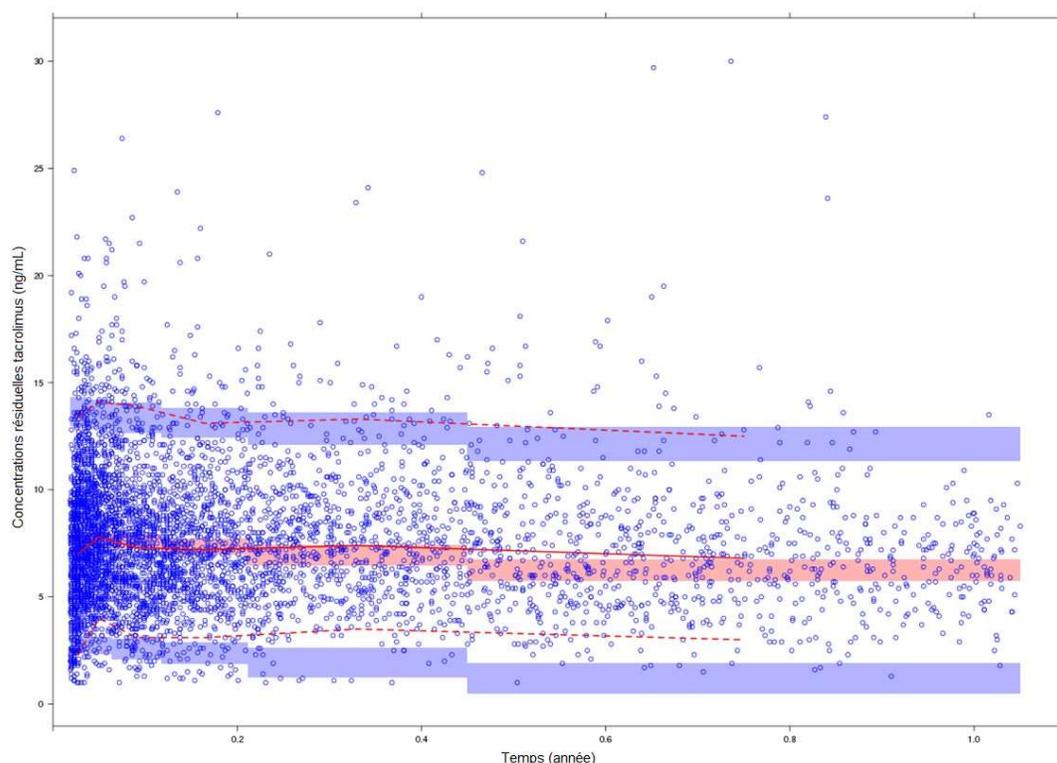


Figure 15 : Graphe de VPC du modèle d'exposition longitudinale au tacrolimus au cours de la 1^{ère} année post-greffe. Les cercles représentent les valeurs observées de C_0 ; le trait plein rouge représente la médiane des C_0 observées ; les pointillés rouges représentent les 5^{ème} et 95^{ème} percentiles des C_0 observés ; les zones bleues et rouges délimitent les intervalles de confiance à 95% des 5^e, 95^e et médiane des prédictions obtenues par 500 simulations sous le modèle développé

IV.3.4. Sélection des facteurs de risques d'insuffisance rénale chronique

La méthode des forêts aléatoires pour données de survie a identifié les huit variables suivantes comme étant les plus prédictives de l'insuffisance rénale de stade 3 : le DFG mesuré par MDRD à M1, le pic de créatinine sérique avant la greffe, un épisode d'insuffisance rénale aiguë pré-greffe, un syndrome hépatorénal pré-greffe, l'IMC pré-greffe, l'âge du receveur, le traitement par évérolimus et l'IMC à M6.

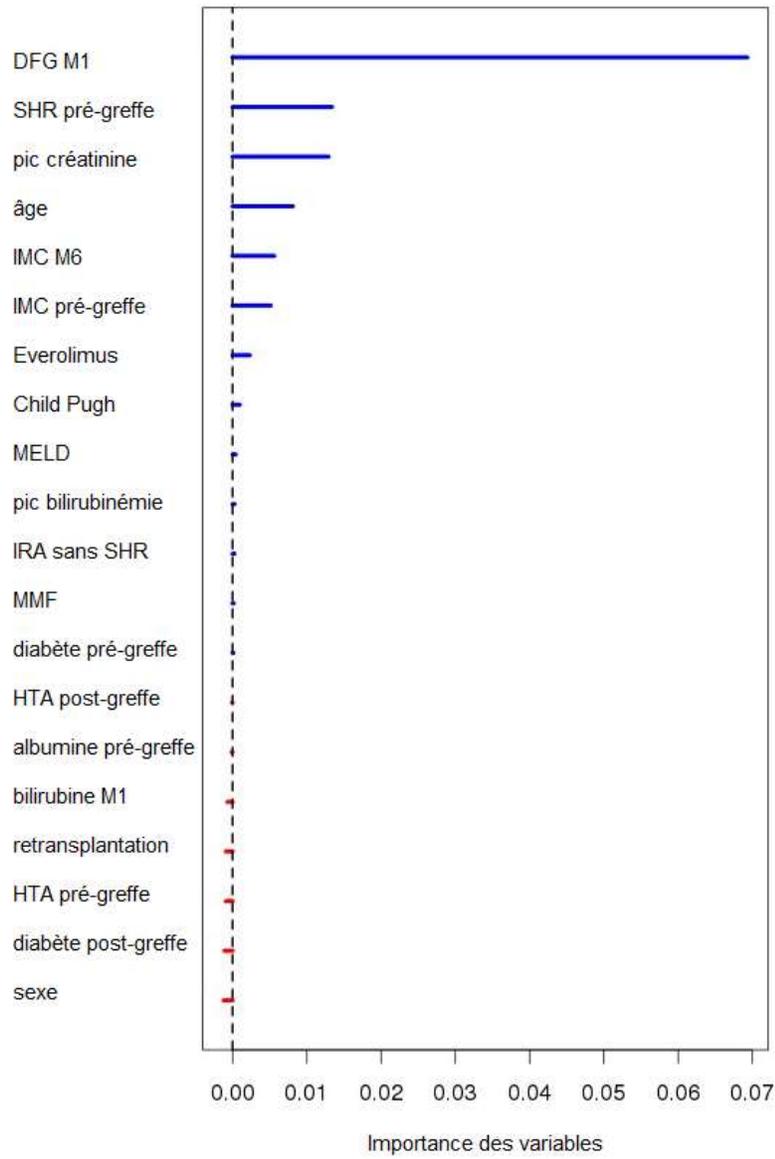
Afin de différencier une insuffisance rénale aiguë liée ou non à un syndrome hépatorénal en pré-greffe (HRS-AKI et non HRS-AKI), une autre analyse a été réalisée en considérant un facteur à 3 modalités pour distinguer les 3 « catégories » de patients suivantes : (I) absence d'épisode d'insuffisance rénale aiguë pré-greffe et de SHR, (II) épisode d'insuffisance rénale aiguë pré-greffe sans SHR, et (III) épisode d'insuffisance rénale aiguë pré-greffe associé à un SHR.

La classification des variables par ordre d'importance est illustrée dans la *Figure 16*. Les 7 variables les plus prédictives ont été sélectionnées pour la suite de l'étude.

L'évolution de la survie à un an post-greffe prédite (par la précédente méthode) sur la gamme de valeurs de la variable continue DFG M1 après ajustement sur les 6 autres variables prédictives montre que la survie est dégradée pour les valeurs de DFG à M1 inférieures à 60 ml/min/1,73 m² (Annexe 3). C'est cette valeur seuil qui sera retenue dans la suite de l'analyse pour caractériser le DFG à M1 c'est-à-dire ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou <60 ml/min/1,73 m².



Figure 16 : Classification des variables



IV.3.5. Prédiction du risque de survenue d'une insuffisance rénale chronique

Sur la base des fonctions objectives obtenues dans NONMEM, la fonction de risque instantané de base (h_0) a été décrite par une distribution de Gompertz.

L'exposition longitudinale au tacrolimus n'était pas significativement associée au risque de survenue de l'insuffisance rénale chronique à un an post-greffe, pour les intervalles d'exposition observés. Le DFG (selon la formule MDRD) à M1 et le syndrome hépatoréal pré-greffe étaient significativement associés à la survenue d'une IRC contrairement à l'IRA pré-greffe sans SHR. Aucune autre variable identifiée par la méthode des forêts aléatoires pour données de survies ne conduisait à une diminution significative de la fonction objective.

Le modèle de survie final retenu incluait le DFG à M1 et le syndrome hépatoréal pré-greffe. Ces 2 covariables demeuraient significatives après ajustement du modèle à l'exposition longitudinale au tacrolimus [Tac_C0(t)] et à l'IRA pré-greffe sans SHR :

$$h(t) = h_0(t) \times \exp[\beta_1 \times \text{Tac_C0}(t) + \beta_2 \times \text{DFGM1} + \beta_3 \times \text{SHR} + \beta_4 \times \text{IRA sans SHR}]$$

Les valeurs de hazard ratio ajustés et leur intervalle de confiance à 95 % obtenus pour le modèle final sont reportés dans le *Tableau 2*.

Variable		Hazard ratio	2,5 ^{ème} –97,5 ^{ème} percentiles ^a Bootstrap
C₀ de tacrolimus	Par 1 unité ng/mL	1,008	0,808 – 1,303
DFG à M1	< 60 vs. ≥ 60 ml/min/1,73m ²	4,4	2,3 – 8,9*
SHR pré-greffe	SHR+ vs. SHR-	2,8	1,3 – 5,8*
IRA pré-greffe sans SHR	IRA+ vs. IRA-	1,9	0,6 – 4,8

Tableau 2 : Variables retenues dans le modèle de survie final

^a données issues de 500 échantillons bootstrap, * $p < 0,05$

Le risque d'IRC est augmenté chez les patients ayant un DFG à M1 inférieur à 60 et chez les patients ayant présenté un syndrome hépatorénal avant la greffe.

Les VPC appliquées aux courbes de Kaplan-Meier montrent que le modèle de survie développé décrit de façon satisfaisante la courbe de survie sans insuffisance rénale (*Figure 17*).

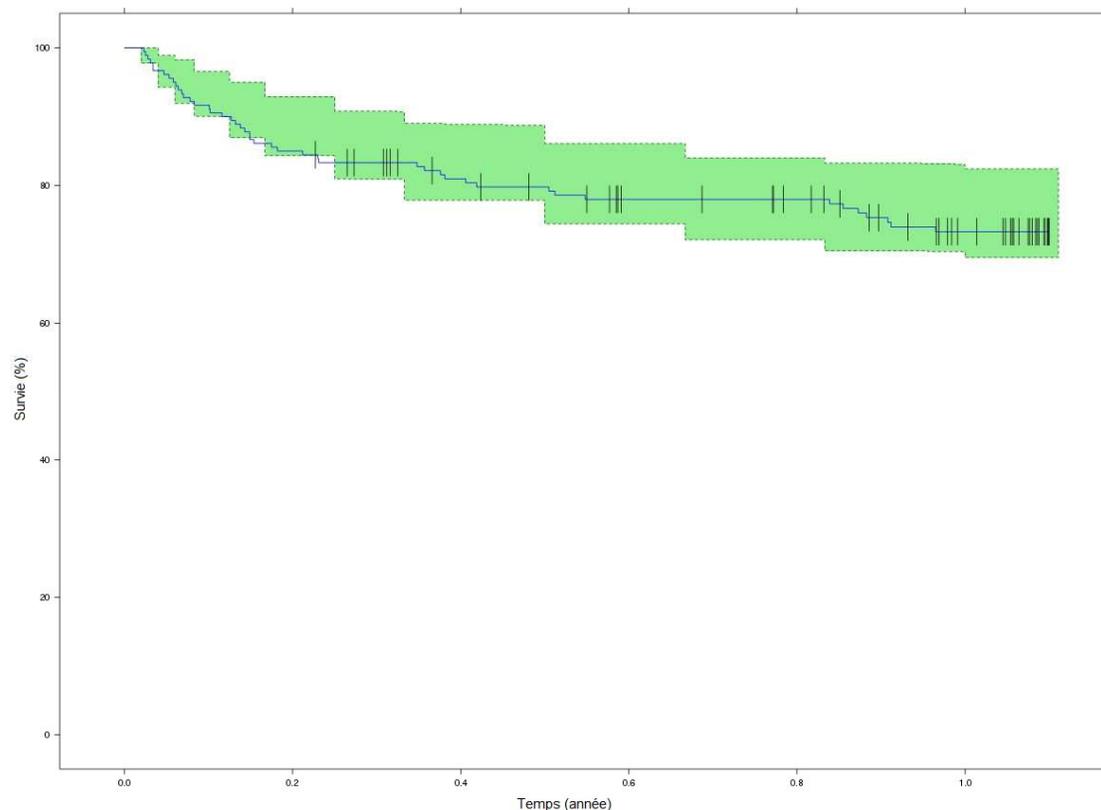


Figure 17 : Modèle de survie

*Trait plein (—) : courbe de survie sans évènement observée
Zone verte entre traits pointillés représente l'intervalle de prédiction à 95% obtenu par
500 simulations avec le modèle final*

IV.4. Discussion

IV.4.1. Originalité de notre étude

Cette étude rétrospective nous a permis de construire un modèle conjoint complexe susceptible de prédire la survie sans insuffisance rénale de stade III à un an post-greffe dans une cohorte de transplantés hépatiques en intégrant les facteurs prédictifs identifiés d'altération de la fonction rénale et l'évolution de l'exposition au tacrolimus au cours du temps. Nous avons ainsi listé des covariables que nous pourrions inclure dans une étude analytique ultérieure prospective avec un plus grand nombre de patients.

IV.4.2. Comparaison avec les données de la littérature

La population de patients transplantés hépatiques ayant fait l'objet de cette étude est proche par ses caractéristiques des profils observés dans la littérature. La survie globale à un an post-greffe hépatique paraît légèrement supérieure aux données de la littérature (90 % de survie globale). Elle est de 85 % chez les transplantés hépatiques pour cirrhose en Europe de 1999 à 2009 (94). La différence peut s'expliquer par l'amélioration au cours du temps de la survie des transplantés hépatiques, notre étude portant sur des greffes récentes (les plus anciennes datant de 2011). Les causes de transplantation hépatique sur cirrhose correspondent également à celles de la littérature (94).

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique à un an post-greffe selon la définition proposée est fréquente chez nos patients (25,5 %), comparable aux résultats décrits dans les études antérieures montrant un risque, variant de 30 % à 80 % (7). Cette grande variabilité peut s'expliquer par plusieurs facteurs (hétérogénéité des populations concernées, évolution des traitements immunosuppresseurs, définitions multiples de l'insuffisance rénale chronique, période d'évaluation).

IV.4.3. Facteurs de risque d'insuffisance rénale

Les covariables significativement associées au risque d'IRC à un an post-greffe que nous avons pu mettre en évidence, syndrome hépatorénal, pic de créatinine pré-greffe et DFG à M1 post-greffe sont aussi retrouvées dans la littérature.

IV.4.3.1 *L'exposition longitudinale au tacrolimus*

De façon surprenante, l'exposition longitudinale au tacrolimus n'est pas prédictive dans notre étude de la survenue d'une IRC à un an post-greffe pour les intervalles d'exposition observés. Si les anti-calcineurines sont réputés pourvoyeurs d'insuffisance

rénale, leur toxicité potentielle a été majoritairement étudiée par le moyen de concentrations résiduelles ponctuelles mesurées à des temps fixes en comparant deux groupes de patients soumis à des cibles d'exposition différentes (92). Les modèles pour données quantitatives longitudinales constituent des voies d'investigation récentes qui ont été employées en transplantation hépatique pour la première fois dans une étude pilote sur 66 patients (Master 2 du Dr Paul Carrier). Ces modèles n'avaient jamais été utilisés pour des cohortes plus vastes en transplantation hépatique. Dans l'étude pilote de P. Carrier, il avait été montré que l'exposition longitudinale au tacrolimus était associée au risque de survenue d'une insuffisance rénale post-greffe mais le critère de jugement principal était différent (survenue d'un épisode d'IRA en post-transplantation), avec une population moins homogène, et une période étudiée plus longue.

Nous notons par ailleurs dans notre étude que les concentrations réelles observées sont dans la cible thérapeutique aux différents temps post-transplantation. On peut ainsi en déduire que le risque lié à la toxicité propre des anti-calcineurines est resté très limité dans cette population de transplantés récents ayant bénéficié d'un suivi pharmacologique thérapeutique strict.

Enfin, 90 % des concentrations de tacrolimus observées sont incluses dans l'intervalle de prédiction à 90 % obtenu avec le modèle développé d'exposition longitudinale au tacrolimus confirmant la pertinence du modèle.

IV.4.3.2 Insuffisance rénale aigüe pré-greffe

La survenue d'un épisode d'AKI pré-greffe est significativement associé à la survenue d'une IRC à un an post-greffe.

En différenciant 3 groupes, patients sans IRA, patients avec IRA sans syndrome hépatorénal et patients avec syndrome hépatorénal pré-greffe, nous observons que la présence d'un syndrome hépatorénal pré-greffe est prédictif de l'altération de la fonction rénale à un an post-greffe alors que l'insuffisance rénale aigüe sans SHR ne l'est pas dans la population étudiée. Comme le SHR est considéré comme « fonctionnel » et potentiellement réversible après transplantation, plusieurs éléments de discussion doivent être soulevés.

Le premier élément est la difficulté de définition du SHR. Dans notre étude sur 63 patients en insuffisance rénale aigüe pré-greffe, 32 étaient considérés en syndrome hépatorénal soit 50,7 % ce qui représente une prévalence élevée. Dans une étude incluant 463 patients en état d'insuffisance rénale aigüe sur cirrhose, il était noté 83 % de causes

infectieuses, 32 % de causes hypovolémiques, 13 % de syndromes hépatorénaux et 9 % de causes intra-parenchymateuses (97). La prévalence du syndrome hépatorénal chez les patients cirrhotiques hospitalisés en état d'insuffisance rénale aiguë est ainsi autour de 15 à 20 % dans la littérature (98). Cependant, notre population comprenant des patients en attente de transplantation hépatique, la prévalence du syndrome hépatorénal est probablement plus importante. Ainsi, dans l'étude de Wong et al., il est décrit 48 % de syndrome hépatorénaux parmi les patients en insuffisance rénale aiguë en attente de transplantation hépatique (99).

D'autre part, la différence entre une insuffisance rénale aiguë sans syndrome hépatorénal et un syndrome hépatorénal peut être difficile en pratique clinique. Dans notre étude, le SHR a été défini par le clinicien et rapporté dans la base de données. Enfin, les définitions internationales du SHR ont été revues récemment ce qui pourrait expliquer une surestimation du taux de syndrome hépatorénal dans notre étude rétrospective (2011-2016) dont la définition a reposé majoritairement sur des critères moins récents (99) (100). Ainsi, à l'inverse, certains patients ont pu être considérés à tort comme ayant un syndrome hépatorénal alors qu'ils souffraient d'une autre cause d'insuffisance rénale aiguë ou d'un chevauchement de plusieurs causes. Aucun de ces patients avec AKI n'a bénéficié de biopsie rénale en accord d'ailleurs avec les recommandations.

Le deuxième élément de discussion est la question de la réversibilité du syndrome hépatorénal après greffe hépatique. L'explication physiopathologique classique du syndrome hépatorénal est la résultante d'un trouble fonctionnel secondaire à une vasoconstriction rénale en réponse aux effets hémodynamiques de la vasodilatation splanchnique liée à l'hypertension portale. Le caractère réversible de cette dysfonction repose sur l'analyse histologique des reins post-mortem et le succès de greffes rénales issus de reins cadavériques de patients en syndrome hépatorénal. Néanmoins, il a été constaté que la fonction rénale des patients transplantés hépatiques en syndrome hépatorénal au moment de la greffe ne récupérait pas toujours après la greffe (101). Des mécanismes physiopathologiques complémentaires voient le jour notamment la dysfonction cardiaque, l'insuffisance surrénalienne et l'inflammation systémique dans cette population (102) (103). En outre, des nouveaux concepts font émerger l'idée que le syndrome hépatorénal n'excluait pas des lésions tubulaires associées et qu'il existe probablement un continuum entre une l'hypoperfusion prolongée rénale du SHR et la survenue de lésions ischémiques irréversibles (104).

Le troisième élément de discussion est qu'un épisode d'AKI pur sans syndrome hépatorénal peut être la conséquence de lésions inflammatoires aiguës le plus souvent réversibles, ce qui expliquerait son caractère non prédictif d'IRC post-greffe.

IV.4.3.3 Facteurs classiques de la littérature n'entrant pas dans le modèle

Le diabète et l'hypertension artérielle, relevés avant comme après la greffe, n'apparaissent pas comme facteurs de risque prédictifs de la survenue d'une insuffisance rénale chronique à un an après transplantation hépatique dans cette étude. Cependant, il est bien reconnu dans la littérature que le diabète comme l'hypertension artérielle sont pourvoyeurs de lésions rénales irréversibles. Cette différence peut s'expliquer par le faible effectif de diabétiques (40 patients) et de patients hypertendus (63 patients) de l'étude et donc par le manque de puissance. Par ailleurs, on sait qu'il existe une atteinte infra-clinique rénale du diabète et de l'hypertension artérielle et dans notre étude nous ne disposons pas de données histologiques.

IV.4.4. Limites de l'étude

La principale limite est le caractère rétrospectif de cette étude, ce qui explique une perte non négligeable de données. Nous avons néanmoins pu exploiter suffisamment de bilans biologiques, concernant les dosages longitudinaux de la créatinine sérique et du tacrolimus. La plupart des covariables ont pu être recueillies de manière intégrale. Le nombre de patients faible est aussi un facteur limitant la puissance de cette étude. La durée de suivi limitée à un an post-greffe hépatique est également un élément restrictif par rapport au délai d'installation d'une insuffisance rénale chronique.

IV.4.5. Perspectives

La suite de cette étude est de proposer au sein de la FHU SUPPORT, une étude de cohorte prospective des patients transplantés et/ou suivi dans les centres hospitalo-universitaires de Limoges, Poitiers et Tours. L'idée est d'utiliser et d'enrichir le modèle conjoint développé en prenant en compte les co-expositions longitudinales à d'autres médicaments immunosuppresseurs employés dans une stratégie d'épargne des inhibiteurs de calcineurine. Dans notre étude, nous avons retenu un suivi longitudinal d'un an. Il serait intéressant de réaliser un suivi plus prolongé jusqu'à cinq ans après la transplantation hépatique.

A terme, l'objectif est de pouvoir limiter le risque d'insuffisance rénale chez nos patients en leur appliquant ce modèle prédictif. Dans cette étude, nous avons suggéré qu'un suivi thérapeutique pharmacologique a été essentiel et a permis de garder les objectifs de C0 de tacrolimus recommandés dans la littérature dans plus de 90 % des cas : ainsi, l'exposition longitudinale au tacrolimus ne sort plus comme facteur prédictif d'IRC post-

greffe. Par contre, la survenue d'un épisode d'AKI en pré-greffe avec syndrome hépatorénal est un risque majeur. Des travaux sont à poursuivre pour le diagnostic non invasif de SHR et surtout de réversibilité du SHR.

Conclusion

La transplantation hépatique a profondément modifié la survie des patients en situation d'insuffisance hépatique terminale. Les enjeux actuels sont de trouver l'immunosuppresseur le plus efficace et le moins délétère en termes d'effets secondaires.

L'insuffisance rénale chronique impactant la survie post-transplantation hépatique est une préoccupation majeure. En attendant la validation de nouveaux protocoles d'immunosuppression, le tacrolimus reste la clef de voûte en matière de transplantation hépatique. L'équilibre de ce traitement, à marge thérapeutique étroite, est donc primordial.

L'étude de l'exposition longitudinale d'une molécule plutôt que la concentration de cette molécule à un temps donné est novatrice et informative. Notre étude semble montrer que l'impact de l'exposition au tacrolimus sur la survenue d'une IRC post-greffe ne semble pas si important si les objectifs de concentrations résiduelles fixés aux différents temps post-transplantation sont respectés.

Le rôle clef du SHR pré-greffe dans la survenue d'une IRC post-greffe nécessite plus d'investigations notamment l'élaboration d'outils non invasifs d'aide à la définition du SHR et de son caractère réversible ou non. Enfin, il nous faut pallier un manque aigu d'outil fiable d'évaluation de la fonction rénale chez le patient cirrhotique évolué.

Références bibliographiques

1. Learn about the History of Transplant - OPTN [Internet]. [cité 20 avr 2017]. Disponible sur: <https://optn.transplant.hrsa.gov/learn/about-transplantation/history/>
2. Sade RM. Transplantation at 100 Years: Alexis Carrel, Pioneer Surgeon. *The Annals of Thoracic Surgery*. déc 2005;80(6):2415-8.
3. Masson E. Histoire de la transplantation hépatique. Acte II : 1987-2002 [Internet]. EM-Consulte. [cité 11 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/16505/histoire-de-la-transplantation-hepatique-acte-ii-1>
4. Conti F, Calmus Y. après transplantation hépatique. *Signal*. 51:2R.
5. Cinqualbre J. Histoire de la transplantation hépatique. /data/revues/00033944/v0128i03/03000579/ [Internet]. [cité 11 avr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/16278>
6. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2013 [Internet]. [cité 11 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>
7. EASL - Clinical Practice Guidelines [Internet]. [cité 11 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/liver-transplantation-easl-clinical-practice-guidelines-1/report/1>
8. Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*. nov 2011;17(S3):S1-9.
9. Sgourakis G. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: An evidence-based review. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(31):10703.
10. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GPJ. Liver Transplantation with Use of Cyclosporin a and Prednisone. *New England Journal of Medicine*. 30 juill 1981;305(5):266-9.
11. Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, Gordon RD, Esquivel CO, Tzakis AG, et al. Experience in 1,000 Liver Transplants Under Cyclosporine-Steroid Therapy: A Survival Report. *Transplant Proc*. févr 1988;20(1 Suppl 1):498-504.
12. Moini M. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(10):1355.
13. Gordon RD, Starzl TE. Changing perspectives on liver transplantation in 1988. *Clin Transpl*. 1988;5-27.
14. Jusko WJ, Piekoszewski W, Klintmalm GB, Shaefer MS, Hebert MF, Piergies AA, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther*. mars 1995;57(3):281-90.
15. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Papastergiou V, Tsochatzis E, Thalassinos E, Luong TV, et al. Early tacrolimus exposure after liver transplantation: relationship with moderate/severe acute rejection and long-term outcome. *J Hepatol*. févr 2013;58(2):262-70.

16. Group TUSMFLS. A Comparison of Tacrolimus (FK 506) and Cyclosporine for Immunosuppression in Liver Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 27 oct 1994;331(17):1110-5.
17. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 oct 2006;(4):CD005161.
18. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus Tacrolimus as Primary Immunosuppressant After Liver Transplantation: A Meta-Analysis.: This systematic review of randomized trials of cyclosporine versus tacrolimus for liver transplantation indicates that using tacrolimus instead of cyclosporine would reduce rejection, steroid-resistant rejection, graft loss, and death. *American Journal of Transplantation*. juill 2006;6(7):1578-85.
19. O'Grady JG, Hardy P, Burroughs AK, Elbourne D, The UK and Ireland Liver Transplant Study Group. Randomized Controlled Trial of Tacrolimus Versus Microemulsified Cyclosporin (TMC) in Liver Transplantation: Poststudy Surveillance to 3 Years. *American Journal of Transplantation*. janv 2007;7(1):137-41.
20. Hirose R, Vincenti F. Review of transplantation--1999. *Clin Transpl*. 1999;295-315.
21. McAlister VC, Peltekian KM, Malatjalian DA, Colohan S, MacDonald S, Bitter-Suermann H, et al. Orthotopic liver transplantation using low-dose tacrolimus and sirolimus. *Liver Transpl*. août 2001;7(8):701-8.
22. Pallet N, Legendre C. Adverse events associated with mTOR inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. mars 2013;12(2):177-86.
23. Montalbano M, Neff GW, Yamashiki N, Meyer D, Bettiol M, Slapak-Green G, et al. A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications. *Transplantation*. 27 juill 2004;78(2):264-8.
24. 021083s033,021110s043lbl.pdf [Internet]. [cité 27 avr 2017]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021083s033,021110s043lbl.pdf
25. 021560s006lbl.pdf [Internet]. [cité 27 avr 2017]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021560s006lbl.pdf
26. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, et al. Everolimus With Reduced Tacrolimus Improves Renal Function in *De Novo* Liver Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial: **Everolimus and Reduced Tacrolimus in Liver Tx**. *American Journal of Transplantation*. nov 2012;12(11):3008-20.
27. Saliba F, Rostaing L, Gugenheim J, Durand F, Radenne S, Leroy V, et al. Corticosteroid-Sparing and Optimization of Mycophenolic Acid Exposure in Liver Transplant Recipients Receiving Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus: A Randomized, Multicenter Study. *Transplantation*. août 2016;100(8):1705-13.
28. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 1 févr 2001;33(2):464-70.

29. 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*. 1 oct 2012;143(4):986-994.e3.
30. CONSENSUS D. Indications de la transplantation hépatique Texte des recommandations—version courte. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29:590–596.
31. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis. *New England Journal of Medicine*. 10 nov 2011;365(19):1790-800.
32. Francoz C, Nadim MK, Baron A, Prié D, Antoine C, Belghiti J, et al. Glomerular filtration rate equations for liver-kidney transplantation in patients with cirrhosis: validation of current recommendations. *Hepatology*. avr 2014;59(4):1514-21.
33. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(10):931–940.
34. Schnitzbauer AA, Zuelke C, Graeb C, Rochon J, Bilbao I, Burra P, et al. A prospective randomised, open-labeled, trial comparing sirolimus-containing versus mTOR-inhibitor-free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2010;10:190.
35. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. *Transplantation*. 2016;100(1):116.
36. O’Riordan A. Chronic kidney disease post-liver transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 sept 2006;21(9):2630-6.
37. de Boccardo G, Kim J-Y, Schiano TD, Maurette R, Gagliardi R, Murphy B, et al. The Burden of Chronic Kidney Disease in Long-Term Liver Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*. juin 2008;40(5):1498-503.
38. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.
39. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
40. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Work group membership. *Kidney Int*. 2012;2:1.
41. Levi TM, de Souza SP, de Magalhães JG, de Carvalho MS, Cunha ALB, Dantas JGA de O, et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. déc 2013;25(4):290-6.
42. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus

recommendations of the International Club of Ascites. *Journal of Hepatology*. 1 avr 2015;62(4):968-74.

43. Trawalé J-M, Paradis V, Rautou P-E, Francoz C, Escolano S, Sallée M, et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int*. mai 2010;30(5):725-32.
44. Badiou S, Dupuy AM, Descomps B, Cristolead JP. Comparison between the enzymatic vitros assay for creatinine determination and three other methods adapted on the olympus analyzer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2003;17(6):235-40.
45. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Senzolo M, Goodier DW, Nair D, et al. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transplantation*. avr 2007;13(4):523-9.
46. Levey AS. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Annals of Internal Medicine*. 16 mars 1999;130(6):461.
47. Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. *Néphrologie & Thérapeutique*. juill 2009;5(4):302-5.
48. Eckfeldt JH, Karger AB, Miller WG, Rynders GP, Inker LA. Performance in Measurement of Serum Cystatin C by Laboratories Participating in the College of American Pathologists 2014 CYS Survey. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 17 avr 2015;139(7):888-93.
49. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2016;65(4):809–824.
50. Foster J, Reisman W, Lepage N, Filler G. Influence of commonly used drugs on the accuracy of cystatin C-derived glomerular filtration rate. *Pediatric Nephrology*. févr 2006;21(2):235-8.
51. Uguen T, Jezequel C, Ropert M, Houssel-Debry P, Latournerie M, Lainé F, et al. Pretransplant renal function according to CKD-EPI cystatin C equation is a prognostic factor of death after liver transplantation. *Liver International*. avr 2016;36(4):547-54.
52. Gaspari F, Perico N, Ruggenenti P, Mosconi L, Amuchastegui CS, Guerini E, et al. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1995;6(2):257–263.
53. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder C-G, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: A Systematic Review. *American Journal of Kidney Diseases*. sept 2014;64(3):411-24.
54. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2010;52(4):605–613.
55. Slack A, Tredger M, Brown N, Corcoran B, Moore K. Application of an isocratic methanol-based HPLC method for the determination of iohexol concentrations and glomerular filtration rate in patients with cirrhosis. *Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry and laboratory medicine*. 1 janv 2014;51(1):80-8.

56. Rognant N, Bacchetta J, Dubourg L, Ahmed SNS, Radenne S, Dumortier J, et al. What is the best alternative to inulin clearance to estimate GFR in patients with decompensated alcoholic cirrhosis? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 nov 2010;25(11):3569-75.
57. Krones E, Fickert P, Zitta S, Neunherz S, Artinger K, Reibnegger G, et al. The chronic kidney disease epidemiology collaboration equation combining creatinine and cystatin C accurately assesses renal function in patients with cirrhosis. *BMC Nephrology* [Internet]. déc 2015 [cité 31 juill 2017];16(1). Disponible sur: <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/16/196>
58. Formica RN, Aeder M, Boyle G, Kucheryavaya A, Stewart D, Hirose R, et al. Simultaneous Liver-Kidney Allocation Policy: A Proposal to Optimize Appropriate Utilization of Scarce Resources. *Am J Transplant*. mars 2016;16(3):758-66.
59. Pichler RH, Huskey J, Kowalewska J, Moiz A, Perkins J, Davis CL, et al. Kidney Biopsies May Help Predict Renal Function After Liver Transplantation. *Transplantation*. oct 2016;100(10):2122-8.
60. Transplantation | UNOS [Internet]. [cité 11 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.unos.org/transplantation/>
61. Nadim MK, Sung RS, Davis CL, Andreoni KA, Biggins SW, Danovitch GM, et al. Simultaneous Liver-Kidney Transplantation Summit: Current State and Future Directions: **Simultaneous Liver-Kidney Transplantation**. *American Journal of Transplantation*. nov 2012;12(11):2901-8.
62. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *American Journal of Transplantation*. nov 2008;8(11):2243-51.
63. Duvoux C, Pageaux GP. Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. *Journal of hepatology*. 2011;54(5):1041–1054.
64. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation*. 27 déc 2001;72(12):1934-9.
65. de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis*. févr 2000;35(2):333-46.
66. Schwarz A, Haller H, Schmitt R, Schiffer M, Koenecke C, Strassburg C, et al. Biopsy-diagnosed renal disease in patients after transplantation of other organs and tissues. *Am J Transplant*. sept 2010;10(9):2017-25.
67. Burra P, Senzolo M, Masier A, Prestele H, Jones R, Samuel D, et al. Factors influencing renal function after liver transplantation. Results from the MOST, an international observational study. *Dig Liver Dis*. mai 2009;41(5):350-6.
68. Schmitz V, Laudi S, Moeckel F, Puhl G, Stockmann M, Tran ZV, et al. Chronic renal dysfunction following liver transplantation: Chronic renal dysfunction. *Clinical Transplantation*. 12 mars 2008;22(3):333-40.

69. Sharma P, Goodrich NP, Schaubel DE, Guidinger MK, Merion RM. Patient-Specific Prediction of ESRD after Liver Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* déc 2013;24(12):2045-52.
70. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 18 févr 2009 [cité 14 avr 2017]; Disponible sur: <http://cjasn.asnjournals.org/cgi/doi/10.2215/CJN.04800908>
71. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RDM. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation.* 27 août 2004;78(4):557-65.
72. Pillebout E, Nochy D, Hill G, Conti F, Antoine C, Calmus Y, et al. Renal Histopathological Lesions After Orthotopic Liver Transplantation (OLT). *American Journal of Transplantation.* mai 2005;5(5):1120-9.
73. Lucey MR, Abdelmalek MF, Gagliardi R, Granger D, Holt C, Kam I, et al. A comparison of tacrolimus and cyclosporine in liver transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk status. *Am J Transplant.* mai 2005;5(5):1111-9.
74. Schlitt HJ, Barkmann A, Böker KH, Emmanouilidis N, Rosenau J, Bahr MJ, et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *The Lancet.* 2001;357(9256):587–591.
75. Orlando G, Baiocchi L, Cardillo A, Iaria G, De Liguori N, De Luca L, et al. Switch to 1.5 grams MMF monotherapy for CNi-related toxicity in liver transplantation is safe and improves renal function, dyslipidemia, and hypertension. *Liver Transplantation.* janv 2007;13(1):46-54.
76. Calmus Y, Kamar N, Gugenheim J, Duvoux C, Ducerf C, Wolf P, et al. Assessing renal function with daclizumab induction and delayed tacrolimus introduction in liver transplant recipients. *Transplantation.* 27 juin 2010;89(12):1504-10.
77. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, et al. Delayed Introduction of Reduced-Dose Tacrolimus, and Renal Function in Liver Transplantation: The 'ReSpECT' Study. *American Journal of Transplantation.* févr 2009;9(2):327-36.
78. Yoshida EM, Marotta PJ, Greig PD, Kneteman NM, Marleau D, Cantarovich M, et al. Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizumab (Zenapax), mycophenolate mofetil, and a delayed, low-dose tacrolimus regimen vs. a standard-dose tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen: A multicenter randomized clinical trial. *Liver Transplantation.* sept 2005;11(9):1064-72.
79. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* oct 2012;12(10):2797-814.
80. Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salamé E, Pageaux G, et al. Reduced-Dose Tacrolimus with Mycophenolate Mofetil vs. Standard-Dose Tacrolimus in Liver Transplantation: A Randomized Study: Reduced-Dose FK + MMF in Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation.* mai 2011;11(5):965-76.

81. Karie-Guigues S, Janus N, Saliba F, Dumortier J, Duvoux C, Calmus Y, et al. Long-term renal function in liver transplant recipients and impact of immunosuppressive regimens (calcineurin inhibitors alone or in combination with mycophenolate mofetil): The TRY study. *Liver Transplantation*. sept 2009;15(9):1083-91.
82. Lake J, Patel D, David K, Richwine J, Morris J. The association between MMF and risk of progressive renal dysfunction and death in adult liver transplant recipients with HCV. *Clinical Transplantation*. janv 2009;23(1):108-15.
83. Biselli M, Vitale G, Gramenzi A, Riili A, Berardi S, Cammà C, et al. Two yr mycophenolate mofetil plus low-dose calcineurin inhibitor for renal dysfunction after liver transplant. *Clinical Transplantation*. mars 2009;23(2):191-8.
84. Créput C, Blandin F, Deroure B, Roche B, Saliba F, Charpentier B, et al. Long-term effects of calcineurin inhibitor conversion to mycophenolate mofetil on renal function after liver transplantation. *Liver Transplantation*. juill 2007;13(7):1004-10.
85. Pageaux G-P, Rostaing L, Calmus Y, Duvoux C, Vanlemmens C, Hardgwissen J, et al. Mycophenolate mofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Liver Transplantation*. déc 2006;12(12):1755-60.
86. Cicinnati VR, Yu Z, Klein CG, Sotiropoulos GC, Saner F, Malagó M, et al. Clinical trial: switch to combined mycophenolate mofetil and minimal dose calcineurin inhibitor in stable liver transplant patients - assessment of renal and allograft function, cardiovascular risk factors and immune monitoring: CLINICAL TRIAL: MYCOPHENOLATE PLUS CALCINEURIN INHIBITOR AFTER LIVER TRANSPLANTATION. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 22 août 2007;26(9):1195-208.
87. Asrani SK, Leise MD, West CP, Murad MH, Pedersen RA, Erwin PJ, et al. Use of sirolimus in liver transplant recipients with renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. oct 2010;52(4):1360-70.
88. DuBay D, Smith RJ, Qiu KG, Levy GA, Lilly L, Therapondos G. Sirolimus in liver transplant recipients with renal dysfunction offers no advantage over low-dose calcineurin inhibitor regimens. *Liver Transpl*. mai 2008;14(5):651-9.
89. Campbell MS, Rai J, Kozin E, Bloom RD, Markmann JF, Olthoff KM, et al. Effects of sirolimus vs. calcineurin inhibitors on renal dysfunction after orthotopic liver transplantation. *Clinical Transplantation*. mai 2007;21(3):377-84.
90. Watson CJE, Gimson AES, Alexander GJ, Allison MED, Gibbs P, Smith JC, et al. A randomized controlled trial of late conversion from calcineurin inhibitor (CNI)-based to sirolimus-based immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function. *Liver Transplantation*. déc 2007;13(12):1694-702.
91. Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P, Schemmer P, et al. A Randomized, Controlled Study to Assess the Conversion From Calcineurin-Inhibitors to Everolimus After Liver Transplantation—PROTECT. *American Journal of Transplantation*. 1 juill 2012;12(7):1855-65.
92. CastroagudÃ-n JF, Molina E, Romero R, Otero E, TomÃ© S, Varo E. Improvement of renal function after the switch from a calcineurin inhibitor to everolimus in liver

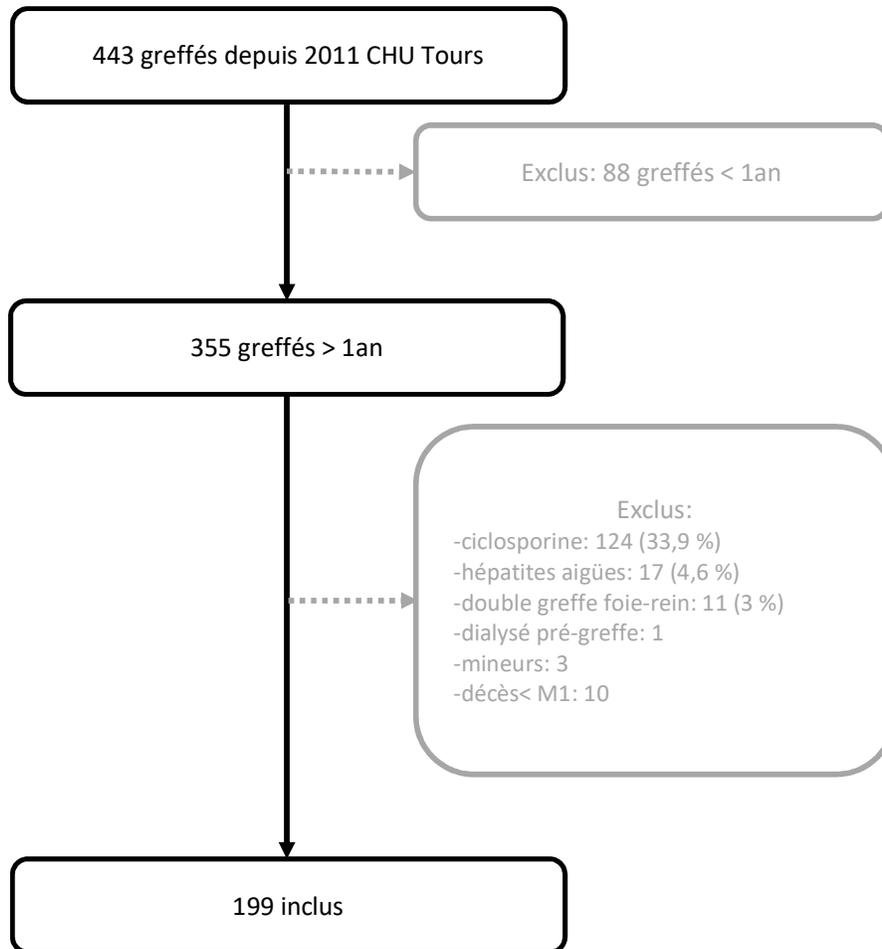
- transplant recipients with chronic renal dysfunction. *Liver Transplantation*. déc 2009;15(12):1792-7.
93. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Liver. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(S1):174–251.
 94. Ishwaran H, Kogalur UB, Blackstone EH, Lauer MS. Random survival forests. *Ann Appl Stat*. sept 2008;2(3):841-60.
 95. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of hepatology*. 2012;57(3):675–688.
 96. Morard I, Mentha G, Spahr L, Majno P, Hadengue A, Huber O, et al. Long-term renal function after liver transplantation is related to calcineurin inhibitors blood levels. *Clinical Transplantation*. 1 janv 2006;20(1):96-101.
 97. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilibert R, et al. Prognostic Importance of the Cause of Renal Failure in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. févr 2011;140(2):488-496.e4.
 98. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 1 déc 2008;48(6):2064-77.
 99. Wong LP, Blackley MP, Andreoni KA, Chin H, Falk RJ, Klemmer PJ. Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy. *Kidney international*. 2005;68(1):362–370.
 100. Davenport A, Sheikh MF, Lamb E, Agarwal B, Jalan R. Acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure: where does hepatorenal syndrome fit? *Kidney International [Internet]*. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S008525381730474X>
 101. Marik PE, Wood K, Starzl TE. The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. févr 2006;21(2):478-82.
 102. Adebayo D, Morabito V, Davenport A, Jalan R. Renal dysfunction in cirrhosis is not just a vasomotor nephropathy. *Kidney international*. 2015;87(3):509–515.
 103. Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatology International [Internet]*. 23 août 2017 [cité 3 sept 2017]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12072-017-9815-0>
 104. Page 26 - ILC 2017 EASL Postgraduate course book PGC [Internet]. [cité 3 sept 2017]. Disponible sur: <https://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2017/04/ebooks/pgc/files/basic-html/page26.html>

Annexes

Annexe 1. Diagramme des flux	95
Annexe 2. Paramètres du modèle d'exposition longitudinale au tacrolimus	96
Annexe 3. Prédiction de la survie en fonction du DFG M1	97



Annexe 1. Diagramme des flux



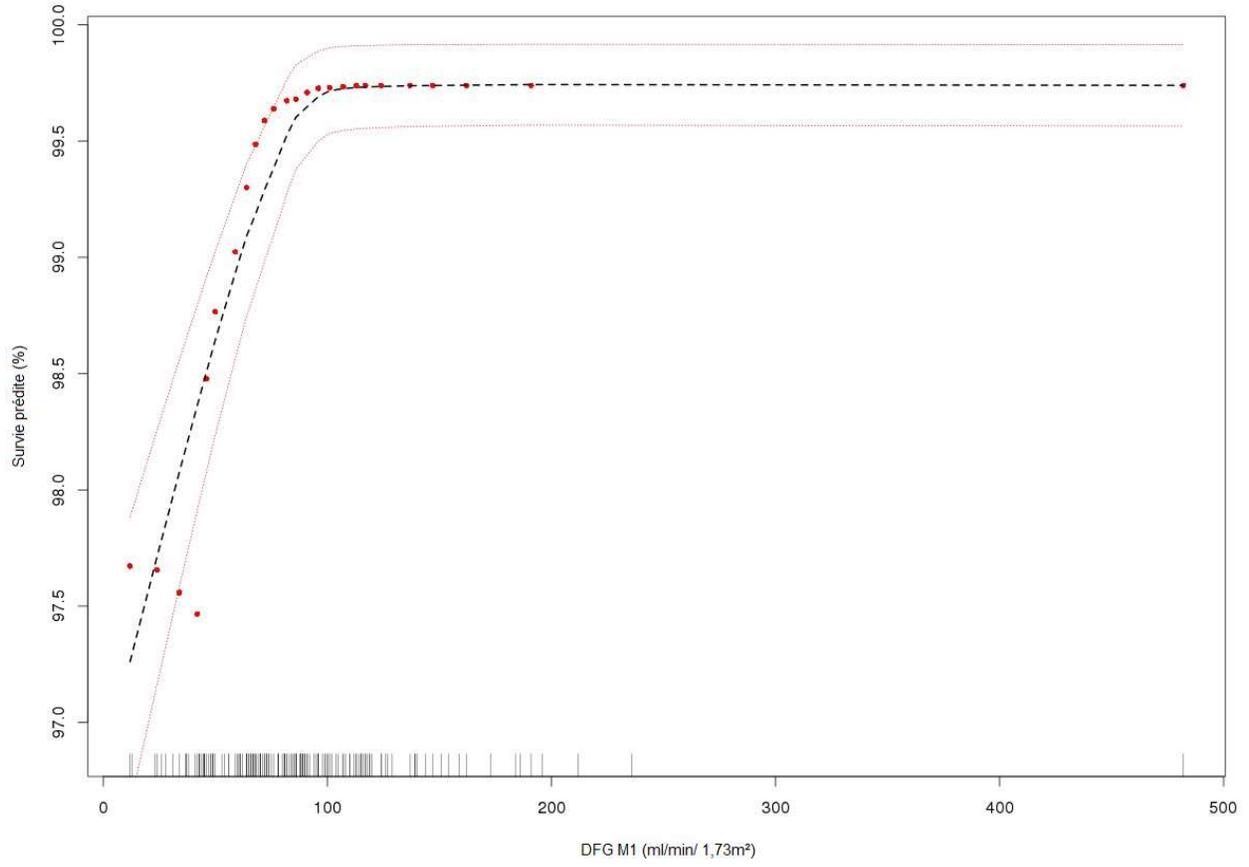
Annexe 2. Paramètres du modèle d'exposition longitudinale au tacrolimus

Paramètres du modèle	Valeur estimée avec le modèle	Bootstrap ^b	
		Médiane	2,5 ^{ème} – 97,5 ^{ème} percentiles
Paramètres de population (effets fixes)^a			
θ_1	0,317	0,356	0,028 – 4,979
θ_2	7,63	7,55	3,01 – 8,02
θ_3	0,183	0,190	0,106 – 0,691
Variabilité interindividuelle (IIV)			
IIV θ_2 (%)	15,5	15,7	13,4 – 42,4
IIV θ_3 (%)	150	151	114 - 200
Variabilité résiduelle (σ)			
σ_b (%)	38,3	38,4	36,8 – 39,9

^a Modèle d'exposition au tacrolimus : $C_0(t) = \theta_1 + \theta_2 \cdot \exp(-\theta_3 \cdot t)$

^b Valeurs obtenues à partir de 500 échantillons bootstrap

Annexe 3. Prédiction de la survie en fonction du DFG M1



Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Effet de l'exposition au tacrolimus sur la survenue d'une insuffisance rénale dans une population de patients transplantés hépatiques

Introduction : La survenue d'une défaillance rénale après la transplantation hépatique impacte la survie. Elle est souvent liée à la toxicité des anti-calcineurines. L'objectif de notre travail était d'étudier l'influence de l'exposition longitudinale au tacrolimus au cours de la première année post-greffe sur la survenue d'une insuffisance rénale chronique.

Méthodes : Les données cliniques et biologiques ont été recueillies rétrospectivement sur la population des transplantés hépatiques du CHU de Tours. L'exposition longitudinale au tacrolimus a été décrite par un modèle non linéaire à effets mixtes. L'événement étudié, qui définit l'insuffisance rénale chronique, était un DFG inférieur à 60 mL/minute/1,73 m² selon la formule MDRD, sur trois mois. Les facteurs les plus prédictifs de la survenue d'une insuffisance rénale chronique ont été sélectionnés et classés par la méthode des forêts aléatoires. L'exposition longitudinale au tacrolimus et les facteurs identifiés ont été introduits dans le modèle de survie comme covariables.

Résultats : Cent quatre-vingt patients transplantés hépatiques entre 2011 et 2016 ont été étudiés. La survie sans événement rénal était de 74,5 % à un an. La survie n'était pas influencée par l'exposition longitudinale au tacrolimus. En revanche, l'IMC à 6 mois, la présence d'un syndrome hépatorenal pré-greffe et le DFG à un mois post-greffe étaient prédictifs de la survenue d'une insuffisance rénale chronique à un an.

Conclusion : Ce modèle conjoint temps-événement enrichi de l'exposition longitudinale au tacrolimus est utile pour la prédiction de l'insuffisance rénale à un an post-greffe. Il pourra être testé dans une cohorte prospective plus large.

Mots-clés : exposition au tacrolimus, transplantation hépatique, insuffisance rénale, modèle conjoint de survie.

Effect of tacrolimus exposure on renal insufficiency occurrence in a population of liver transplant patients

Introduction: Renal failure during the first year post liver transplantation (LT) is predictive of mortality. The nephrotoxic effects of the calcineurin inhibitors are a major concern. The aim of this work was to study the relationships between longitudinal exposure to tacrolimus and the risk of chronic kidney disease in the first year post LT.

Methods: The clinical and biological data were collected retrospectively on patients who went to liver graft in Tours hospital. Longitudinal exposure to tacrolimus has been described by a nonlinear mixed effects model. The event targeted which defined chronic renal disease was a glomerular filtration rate inferior to 60 mL/minute/1,73 m² with MDRD formula, during three consecutive months. The predictors of the occurrence of chronic kidney disease have been selected and classified by the method of random survival forests. Longitudinal exposure to tacrolimus and identified factors were introduced as covariates in the survival model.

Results: 180 patients transplanted between 2011 and 2016 were studied. The survival without chronic kidney disease was 74.5 %. No influence of longitudinal tacrolimus exposure was found. Survival was influenced by Body Mass Index at six months, hepatorenal syndrome and glomerular filtration rate at one month.

Conclusion: This new modeling approach is useful and will be tested in a larger cohort.

Keywords: tacrolimus exposure, chronic kidney disease, liver transplantation, joint survival model.

