

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1585

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Eloïse COLLIOU**

Le 27 septembre 2019

**Transplantation hépatique et fonction rénale :**  
**méthodes d'évaluation en pré-greffe et devenir en post-greffe**  
*étude rétrospective de la cohorte toulousaine*

Directeurs de thèse : Dr Marion VALLET et Pr Nassim KAMAR

**JURY**

Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU	Président
Monsieur le Professeur Nassim KAMAR	Assesseur
Monsieur le Professeur Ivan TACK	Assesseur
Monsieur le Professeur Stanislas FAGUER	Assesseur
Monsieur le Docteur Arnaud DEL BELLO	Suppléant
Madame le Docteur Marion VALLET	Invitée



## TABLEAU du PERSONNEL HU

### des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III

au 1<sup>er</sup> septembre 2018

#### Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

#### Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis  
 Professeur ALBAREDE Jean-Louis  
 Professeur ARBUS Louis  
 Professeur ARLET-SUAU Elisabeth  
 Professeur BOCCALON Henri  
 Professeur BONEU Bernard  
 Professeur CARATERO Claude  
 Professeur CHAMONTIN Bernard  
 Professeur CHAP Hugues  
 Professeur CONTÉ Jean  
 Professeur COSTAGLIOLA Michel  
 Professeur DABERNAT Henri  
 Professeur FRAYSSE Bernard  
 Professeur DELISLE Marie-Bernadette  
 Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard  
 Professeur JOFFRE Francis

Professeur LARENG Louis  
 Professeur LAGARRIGUE Jacques  
 Professeur LARENG Louis  
 Professeur LAURENT Guy  
 Professeur LAZORTES Yves  
 Professeur MAGNAVAL Jean-François  
 Professeur MANELFE Claude  
 Professeur MASSIP Patrice  
 Professeur MAZIERES Bernard  
 Professeur MOSCOVICI Jacques  
 Professeur MURAT  
 Professeur ROQUES-LATRILLE Christian  
 Professeur SALVAYRE Robert  
 Professeur SARRAMON Jean-Pierre  
 Professeur SIMON Jacques

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 <sup>ère</sup> classe		P.U. - P.H. 2 <sup>ème</sup> classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BRASSAT David	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme SAVAGNER Frédéric	Biochimie et biologie moléculaire
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie		
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie		
M. GAME Xavier	Urologie		
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation		
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie		
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale		
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAVAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
		<b>P.U. Médecine générale</b>	
		M. MESTHÉ Pierre	
		M. OUSTRIC Stéphane	
		<b>Professeur Associé Médecine générale</b>	
		M. ABITTEBOUL Yves	
		M. POUTRAIN Jean-Christophe	
		<b>Professeur Associé en Neurologie</b>	
		Mme PAVY-LE TRAON Anne	

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

**P.U. - P.H.**

2<sup>ème</sup> classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

**P.U. Médecine générale**

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

**Professeur Associé de Médecine Générale**

M. BOYER Pierre  
M. STILLMUNKES André

**Professeur Associé en Pédiatrie**

Mme CLAUDET Isabelle

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan  
Dr BOURGEOIS Odile  
Dr CHICOULAA Bruno

Dr FREYENS Anne  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr LATROUS Leila

## REMERCIEMENTS

**Au Pr Dominique CHAUVÉAU :** Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Merci également pour votre encadrement dès mon stage de 2<sup>ème</sup> semestre et pour votre écoute concernant mon choix de maquette, qui est quelquefois sorti des sentiers battus. Votre enseignement des maladies rénales est toujours un réel enrichissement et je suis heureuse de pouvoir travailler à vos côtés encore quelques temps pour poursuivre cet apprentissage.

**Au Pr Ivan TACK :** Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse et de m'avoir accueillie les bras ouverts dans le service des EFR. J'ai énormément apprécié votre enseignement quotidien de qualité, tant sur la rigueur que dans la volonté d'aller au bout du raisonnement. Vous êtes pour moi un véritable exemple de pédagogie dans l'enseignement de la médecine et j'espère pouvoir continuer à me former à vos côtés. Merci également d'avoir cru en moi en me confiant ce sujet de thèse, merci aussi pour les carrés de chocolats et les tasses de thé de qualité.

**Au Pr Nassim KAMAR :** Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse et de m'avoir co-encadrée pour ce travail de thèse. J'admire ta volonté, ton efficacité et ta clairvoyance dans la gestion du service, de ton équipe et du devenir. J'apprécie également ta capacité à conserver ton rôle de médecin, d'enseignant et de chef de service tout en restant accessible et disponible. La perspective de travailler à tes côtés au sein de ton équipe pendant les deux prochaines années me réjouit et j'espère être à la hauteur de la confiance que tu places en moi.

**Au Pr Stanislas FAGUER :** Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse et de me m'avoir encadrée pendant ces 5 années d'internat. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi au cours de mon master 2 et de mon mémoire de néphrologie, cela a été très formateur et stimulant. Merci de m'avoir fait confiance. Je t'admire pour ta capacité à tout gérer de front et particulièrement pour ton investissement dans notre formation de futur néphrologue. J'espère que l'on continuera à travailler ensemble au quotidien et sur de nombreux projets.

**Au Dr Arnaud DEL BELLO :** Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury et de m'avoir accueillie toute jeune interne dans le service de transplantation rénale. Tu m'as appris pas à pas la subtilité de la greffe, toujours avec calme et sérénité et j'apprécie énormément ta clairvoyance et ton investissement auprès des patients. Merci aussi pour ton soutien permanent, ton enthousiasme concernant mes projets et pour toutes ces gardes effectuées ensemble malgré le cumul de situations plus improbables les unes que les autres.

**Au Dr Marion VALLET :** Merci pour ta patience et ta bienveillance depuis le premier jour de mon arrivée dans le service des EFR. J'ai redécouvert avec émerveillement la physiologie rénale et le tubule ! Merci aussi pour ton encadrement de chaque instant, tant sur le plan professionnel que personnel, et merci pour toutes ces discussions à refaire le monde. Tu es un réel repère pour moi. J'ai énormément apprécié réaliser ce travail de thèse avec toi, pour ta rigueur, ton esprit de synthèse et tes encouragements. Je n'aurais pu rêver mieux et j'espère que l'on continuera à travailler ensemble encore longtemps !

**Je souhaite également remercier toutes les personnes qui ont contribué à faire de moi le médecin que je suis aujourd'hui :**

**A ma famille, pour votre soutien sans faille. C'est surtout grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui et j'ai beaucoup de chance de vous avoir. Vous êtes mon socle !**

***A ma mère*** : Merci de ton soutien sans faille, de ton écoute de chaque instant, de ton optimisme sans borne et de ta réassurance permanente. Merci de me ramener toujours à l'essentiel et de me montrer tous les jours que la vie est belle. Je t'admire énormément, tu es un vrai modèle de vie pour moi et j'ai beaucoup de chance de t'avoir comme maman. ***A mon père*** : Merci de m'avoir accompagnée tout le long de mon parcours, entre GRS, basson et médecine, d'être toujours fière de moi et de me soutenir dans tous mes projets. J'espère qu'on aura l'occasion de passer plus de temps ensemble, en bateau ou en Bretagne. ***A Lucile (Lulu), Nathan (Choup') et Myriam (Boumi)*** : Merci de m'avoir supportée dès ma première année de médecine (et même avant !), de m'avoir écoutée parler de kinésine et de microtubules, d'être toujours à l'écoute et présents au quotidien. J'ai tellement de chance d'avoir des frères et sœurs comme vous. Vous m'êtes indispensables et je vous aime très fort ! Kiss ; ***A ma grand-mère*** : Merci pour ton écoute attentive, pour nos discussions passionnées sur nos lectures et sur la vie. Ta clairvoyance m'a souvent remise sur le droit chemin. Je suis très heureuse que tu sois là aujourd'hui (je te l'avais promis, souviens toi !) ; ***A mon grand-père*** : je sais que tu aurais été fier d'être là aujourd'hui et que tu aurais probablement fait des blagues à ton image (A jeun, comme le pruneau !). Merci pour ta clairvoyance, ton humanisme et ta sérénité face à la vie, qui m'ont appris et m'apprennent encore aujourd'hui ; ***A Christian et Nadège*** : Merci pour vos multiples petites attentions, votre amour et votre écoute constante (spéciale dédicace au Pounti-Quinoa, au déménagement à Paris et aux blagues de 4<sup>ème</sup> degré) ; ***A Laurent et Valérie*** : Merci de m'avoir fait découvrir le ski de rando (et pour la bouteille de vin au sommet !), pour tous ces beaux étés au Marmon, ces moments partagés et pour votre soutien sans faille ; ***A Lisa*** : Merci pour toutes ces discussions et réflexions au bout de la nuit, pour ce lien très fort qui nous unit et pour être toujours là et surtout toi-même. J'ai trop de chance de t'avoir comme cousine, ne change pas (Houba !) ; ***A Samuel*** : Merci pour ton accueil parisien et pour tous ces chats, jeux et expériences de nos étés au Marmont. Promis je progresse au Risk ! ***A Valentin, Margot et Simon*** : Merci pour ces moments de rigolade, de jeux, de joie de vivre et pour votre perspicacité sur la vie (« Mais tu fais quoi exactement quand tu travailles ? ») ; ***A Papé et Mamé*** : Je sais que vous auriez été fiers d'être ici aujourd'hui pour pouvoir m'appeler officiellement « Docteur ». Merci pour toutes ces balades en forêt, pour l'apprentissage de la pétanque et du tarot (et les chansons bretonnes !). ***A Joëlle et Pascal*** : Merci de toujours m'ouvrir grand la

porte de votre maison lors de mes passages dans la capitale, pour ces discussions (trop courtes !), ces moments partagés ensemble et votre soutien permanent. *A Floriane, Victoire et Gabrielle* : même si on ne se voit pas souvent, c'est toujours une grande joie de se retrouver entre cousines (et on se rattrape à Paris et ça c'est génial !). Gardez votre pêche communicatrice !

**A mes amis : pour votre soutien indéfectible, pour croire en moi (et me supporter) tous les jours, pour toutes vos attentions et tous ces moments partagés ! La vie n'aurait pas la même saveur sans vous !**

*A Cécile* : s'asseoir à côté de toi en cours de biochimie a suffi à sceller notre amitié ! Merci pour toutes ces aventures et autres randonnées, ces discussions passionnées, pour ton optimisme et ton énergie sans limite. Ton amitié m'est indispensable et ton avis, un repère crucial ; *A Florence* : Merci pour ton soutien sans bornes, ta volonté et ton assurance qui sont une vraie force à mes yeux, tu es un vrai modèle et ton amitié m'est très chère. Vivement mon retour en Occitanie ! *A Chloé S.* : Une sous colleuse et une amie en or, tu es d'une bienveillance et d'une attention extraordinaire. Malgré la distance, rien ne change, c'est ça les vraies amies ! *A Julia* : Nos repas presque parfaits resteront gravés dans mes souvenirs, tout comme nos discussions sur la vie. Tu es une fille extra et à très vite sur Lille ou ailleurs ! ; *A Léa S.* : Tu es une fille aux multiples activités, pleine de projets originaux, la vie est une fête et j'adore la partager avec toi ! *A Virginie* (alias Babette) : ma version infirmière du chat noir ... et on se potentialise ... Mais tu es devenue d'emblée plus qu'une simple collègue de travail. Tu es la gentillesse incarnée et j'ai l'impression que l'on se connaît depuis très longtemps, alors vivement la suite ! *A Charlotte* : cela a été une vraie chance de te rencontrer pendant ce master 2 ! Toujours de bonne humeur, humble et les pieds sur terre, j'ai hâte de te retrouver à Londres puis à Toulouse ! *A Oriane* : j'ai toujours l'impression de t'avoir vue la semaine dernière malgré nos distances. Merci pour ton écoute et ta bonne humeur (et ces voyages lycéens hors du temps !). *A Annelise* : Merci pour nos ciné aux studios et nos sorties culturelles ! (Vous voulez du chocolat ?) Je suis contente de te retrouver pendant ces 6 mois à Paris. *A Valérie et Ophélie* : Ce stage de Master 2 n'aurait pas été le même sans vous ! Entre musique, thé, fous rires et bonne humeur, c'était le début d'une belle amitié ; *Aux Tourangeaux rencontrés sur les bancs de la fac* : Arthur et Océane, Quentin et Rémi ; Simon L. ; Claire C., Benoit et Alexis et tous les autres ! Ces années ont été riches en émotions grâce à vous !

**A tous mes co-internes rencontrés au cours de mon cursus médical ! Vous avez tous contribué à construire un bout du médecin que je suis aujourd'hui !**

*Merci aux gitans* (Flo, Meumeuh, Gabrielle, Chloé, Hélène, Doudou, Marine, Anne -So) pour ce premier semestre d'internat gersois ! Merci pour l'accueil toulousain festif ! Ce début d'internat a été extra grâce à vous !

*Merci à mes co internes de Néphro* : La famille ! Vous êtes tous géniaux et on a beaucoup de chance d'avoir cette si bonne ambiance, ce soutien et cette bonne humeur permanente ! Ne changez pas, c'est trop précieux ! Les plus vieux : *Nelly*, la dream team de l'UTO1, tu as été une vrai maman pour moi, j'admire ta force de caractère ; *Hélène*, la tornade de bonne humeur et d'efficacité ! Tu est une vraie boule de joie, de spontanéité et de réassurance, je n'oublierai jamais le 1<sup>er</sup> jour de notre rencontre ; *Jimmy* , tes conseils avisés et ton recul m'ont été très précieux ; *Amandine* : merci Poulette pour ton optimisme permanent ; *Aliénor*, au plaisir de travailler bientôt avec toi ; *Ruben*, merci pour ces burgers de folie ; *Nico* encore désolée pour ton pull ... ; *Olivier M.*, c'est en partie grâce à toi que j'ai fait mon internat à Toulouse, alors merci ; *Damien*, la machine de la dream team de l'UTO1 ; *David M et Antoine D.* , pour votre bonne humeur à toute épreuve ! ; *Ghattas*, pour ton attention quotidienne et ta bienveillance ; Et les plus jeunes ! : *Clément, P.O, Mathilde* (donne-moi tes reins !), *Julien, Clothilde* (tu remplis ton rôle de référente à merveille !), *Anna, Maëva, Joseph, Sofiane, Pierre, Corine et Alexis C., Rémi, Asma, Charlotte et Clara*. On n'a pas encore eu l'occasion de travailler ensemble mais je ne me fais aucun souci, vous êtes tous géniaux avec des qualités exceptionnelles ! *A Alexis P.* pour m'avoir tolérée et supportée pendant 18 mois d'affilé, entre musique, discussions interminables, réassurance, thé (et arrosages). Ce stage de réa et de master 2 n'auraient pas été les mêmes sans toi. Ton avis m'est précieux et j'espère bien continuer à t'embêter de temps en temps ; *A Morgane*, ma co-interne de cœur, pour ton accueil le premier jour de l'internat (qui a scellé la suite de notre amitié), pour ces soirées éternelles en N31, ton soutien sans faille et tous ces débriefings (ça aurait été moins fun sans toi, surtout à Strasbourg !); *A Chloé*, j'admire ta bonne humeur, ton optimisme à toute épreuve et ta spontanéité ! Ne change pas ! *A Sophie et Marie* pour ce stage aux EFR, entre bonne humeur et partage, ce fut un vrai ressourcement et le début d'une belle amitié ! ; *A Sophie* : en médecine ou en musique, refaire le monde avec toi est un réel plaisir, vivement octobre !

**A tous mes chefs toulousains : Pour avoir cru en moi, m’avoir fait confiance et fait grandir à vos côtés ! Merci aussi pour tout ce que vous m’avez appris pendant ces années. J’ai de la chance de travailler auprès de vous !**

***Ines*** : co-interne devenue ma chef, je t’admire pour ta bonne humeur permanente, la prise en charge de tes patients et ta capacité à tout mener de front tout en restant humble et lumineuse.

***Gaëlle*** : Tu as été en quelque sorte ma maman de la néphrologie et tu restes un de mes modèles ! Toujours dispo, calme, pédagogue et à 200% pour les patients, tu es un médecin exceptionnel.

***Olivier R.*** : Alias Rocky ! Même si nous n’avons pas beaucoup travaillé ensemble, je t’admire beaucoup car tu oses et tu vas au bout des choses tout en assumant les conséquences de tout ce que tu entreprends (On peint ou on peint pas !). ***A Joëlle***, tu as été une vraie maman poule pour moi et j’admire la façon dont tu pratiques la médecine au quotidien ! ***A Antoine H.***, pour ta bienveillance quotidienne, ton enseignement et ton soutien constant ; ***à Julie*** pour ton apprentissage de la rigueur en clinique comme en recherche ; ***A David R.***, pour toujours renouveler mon regard et me questionner sur la néphrologie, pour ta disponibilité permanente, ton expertise qui m’est précieuse et ton soutien dans les moments difficiles ; ***A Anne Laure***, pour ton efficacité redoutable, ton encadrement humain et médical ; ***A Laure***, pour ta bonne humeur et ta disponibilité ; ***A Olivier C.***, pour m’avoir appris la réanimation et la dialyse avec simplicité, pour ta sérénité et ton flair hors pair sur les patients ; ***à Marie B*** pour ton enseignement pendant mon stage de réanimation, ton humanité et ta sérénité même dans les moments les plus angoissants ; ***à Laurence*** : pour ta pédagogie hors pair et ta bonne humeur, j’admire tes connaissances et la façon dont tu prends en charge tes patients ; ***à Adèle***, tu es un exemple pour moi, tant sur le plan humain qu’en tant que médecin. Ce stage à tes côtés a été un vrai tournant pour moi et tu y as beaucoup contribué. Merci pour ton attention quotidienne et toutes tes réassurances ! ; ***à Florence***, pour ta joie de vivre et ta bienveillance, la manière dont tu prends en charge tes patients a été un réel enseignement pour moi ; ***à Claire*** pour ton enseignement du doppler et des bons fous rires partagés ; ***à Estelle*** pour ta patience et ton extrême bienveillance auprès des patients ; ***à Arnaud G.*** pour m’avoir poussée et confortée dans le souhait de me former à la néphrologie pédiatrique, mais aussi pour ton enseignement clinique et théorique, je t’admire beaucoup ;

**A toutes les équipes médicales et paramédicales qui m'ont accueillie en stage :**

***Le CHU de Tours, pendant mon externat :*** Merci à tous les médecins, chefs de cliniques, co-internes, infirmières, aides-soignantes, ... qui m'ont appris, enrichie et confortée dans ma vision de la médecine et amenée à devenir le médecin que je suis aujourd'hui. Remerciement spéciaux aux Pr HALIMI, BUCHLER et NIVET pour m'avoir donné le goût de la néphrologie mais aussi au Pr PEROTIN pour sa rigueur et son enseignement clinique.

***Merci à toute l'équipe de l'AAIR :*** ce stage a été un ressourcement, une mine d'enseignement et une réelle redécouverte de la dialyse chronique. Merci tout particulièrement à Babette pour ta gentillesse et ta bonne humeur quotidienne ! J'espère pouvoir travailler en collaboration avec vous très longtemps !

***Merci à toute l'équipe des EFR :*** Merci à Marie Laure, Françoise, Acyl, Violaine et à toutes les infirmières, laborantines et aides-soignantes pour votre patience et vos petites attentions à mon égard.

***Merci au service de néphrologie d'Auch :*** Merci à toute l'équipe, particulièrement aux infirmières et aides-soignantes pour votre accueil, votre patience et votre apprentissage de la dialyse ! Merci mille fois !

***Merci à toute l'équipe de néphrologie pédiatrique de Toulouse :*** au Pr Decramer pour avoir accueilli à bras ouverts un néphrologue adulte en néphrologie pédiatrique ; A Julie P, Karine B. et Stéphanie pour votre encadrement. C'est aussi grâce à vous que j'ai continué à me former à la néphrologie pédiatrique. Merci également à mes co internes de choc sans : Justine (Dégoût), Clémentine (Violette) et Laëtitia (Rebelle).

***Merci au service de néphrologie pédiatrique de Robert Debré :*** A mes collègues ! Marie, Sarah, Alizée et Eléonore ! Ce stage n'aurait pas été le même sans vous, votre bonne humeur et votre investissement ! Vive Black M, le self, les pique-niques sur la terrasse, les fous rires et les goûters ! Khallas ! Merci aussi aux médecins qui m'ont encadrée : ***Claire Dossier*** : sur tous les fronts, humaine et humble, tu as été un des piliers de mon stage et j'ai beaucoup appris à tes côtés ; ***A Thérèse Kwon***: pour tous ces moments de travail et d'enseignement dans la joie et la bonne humeur ; ***Au Pr Deschênes*** : pour votre pédagogie, votre volonté et le puits de connaissances que vous avez partagé pendant ces 6 mois. Merci de croire qu'une néphrologue adulte puisse devenir néphropédiatre. Au ***Dr Maisin*** et au ***Dr Baudouin*** pour votre bienveillance.

**A toutes les équipes paramédicales toulousaines (infirmières, aides-soignantes, secrétaires, diététiciennes, assistante sociale, psychologue, ....)**

La néphrologie/transplantation toulousaine ne serait rien sans vous et votre efficacité, doublée de votre gentillesse et de votre bonne humeur ! Merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour vos petites attentions quotidiennes !

**A la N31** (anciennes et actuelles) : Merci à Max, Maudus, Maudouce, Claire, Camille, Chloé, Julie, Robin, Maël, Popo, Olivier, Marie, Andy, Mélo, Maï, Vivi, Laëti et Laëti, Caro, Ambre, et à tous ceux que j'oublie ! Merci pour ces supers soirées (payotte entre autre), ces Molkis toulousains et pour vos multiples attentions à mon égard. Je vous adore ! Vous êtes géniaux !

**A l'UTO1** : Vous êtes au top ! Merci pour vos enseignements des gestes d'urgence, votre expertise et votre disponibilité ! Et désolée pour toutes ces réanimations en chambre lors de mes gardes (chat noir oblige...) Merci à Lucile, Lenny, Chloé, Jean Chris, Gaëlle, Béber, Marjo, Amandine, Céline, Mumu, Charlène, Laurine, Loréline, Pauline, et tous ceux que je n'ai pas cités. Hâte de refaire des gardes avec vous !

**A l'UTO2** (ancien(ne)s et actuel(le)s) : Merci de m'avoir supportée même si les gardes en ma compagnie ne sont jamais calmes et plutôt catastrophiques... Vous êtes une équipe de choc et d'une cohésion rare ! Spéciale dédicace à Domi pour ta gentillesse infinie et pour prendre soin de moi au quotidien, tu es ma maman de l'hôpital ; Merci à Nico, Mathieu (« nous sommes des professionnels de la santé ... » ), à Popo (merci mon chat !) ; Ludo et Tony (votre humanité m'est indispensable), Laëticia P, Thibault, Joris, Lucie, Audrey, Sami, Marion G, Ségolène, Marine S, Marine R, Anna, Manu, Pauline, Anouck, Elodie, Nadège, Mélanie, Vanessa, Poulet,.. et à tous les autres ! Merci !

**A la dialyse aiguë** : Merci pour toutes ses dialyses non programmées ! A Eric (livres et philo), Emmanuelle (toujours souriante et de bonne humeur), à Jean Marc, Martine, Christophe et tous les autres ! Au plaisir de travailler bientôt ensemble !

**A la dialyse chronique** pour ces soirées et samedi passés ensemble, mais aussi pour cette année de collaboration à venir.

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION :</b>	<b>17</b>
<b>I. Cirrhose hépatique : état des lieux et problématique de l'insuffisance rénale</b>	<b>17</b>
1. Epidémiologie de la cirrhose.....	17
2. Impact de la fonction rénale sur la morbi-mortalité.....	17
<b>II. Insuffisance rénale et cirrhose.....</b>	<b>17</b>
1. Physiopathologie de l'atteinte rénale.....	17
2. Insuffisance rénale aiguë : définition et mécanismes.....	18
3. Insuffisance rénale chronique : définition et facteurs de risque.....	19
<b>III. Evaluation de la fonction rénale en pré greffe chez le patient cirrhotique.....</b>	<b>19</b>
1. Généralités sur l'estimation de la fonction rénale.....	19
2. Particularités du patient cirrhotique dans l'estimation de la fonction rénale.....	20
3. Identifier les causes et évaluer la sévérité de l'atteinte rénale.....	20
<b>IV. Transplantation hépatique et impact de la fonction rénale.....</b>	<b>21</b>
1. Epidémiologie et indications de greffe hépatique.....	21
2. Impact de la fonction rénale sur l'accès à la greffe.....	22
3. Indications d'une greffe combinée foie – rein.....	22
4. Devenir de la fonction rénale après transplantation hépatique.....	22
5. Facteurs de risques d'IRC en post-transplantation rénale.....	23
<b>V. Objectifs du travail.....</b>	<b>23</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>24</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>26</b>
<b>I. Estimation de la fonction rénale.....</b>	<b>27</b>
A. Chez les patients cirrhotiques.....	27
B. En fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique.....	27
C. En fonction du niveau de DFG.....	28
<b>II. Devenir des patients après bilan de pré-transplantation hépatique.....</b>	<b>29</b>
A. Devenir des patients non transplantés.....	29
B. Caractéristiques des greffes et complications précoces (M1).....	29
C. Immunosuppression et rejets.....	31
D. Devenir et complications en post transplantation.....	32
<b>III. Evolution de la fonction rénale avant et après transplantation hépatique.....</b>	<b>33</b>
A. Evolution de la fonction rénale entre la mesure du DFG et la greffe.....	33
B. Evolution de la fonction rénale après greffe.....	33
<b>IV. Identification des facteurs prédictifs et des facteurs de risque d'IRC à un an post greffe hépatique.....</b>	<b>36</b>
A. Prédicteurs de risque d'IRC à 1 an post greffe.....	36
B. Facteurs de risque préopératoires d'IRC à 1 an post greffe.....	36
C. Facteurs de risque per opératoires d'IRC à un an post greffe.....	38
D. Facteurs de risque post opératoires d'IRC à un an post greffe.....	39
E. Facteurs de risque indépendants d'IRC à 1 an de la transplantation.....	39
<b>DISCUSSION</b>	<b>40</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>45</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>46</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>53</b>

## **ABBREVIATIONS UTILISEES**

ACN : anticalcineurines

ADQI : Acute Dialysis Quality Initiative

CHC : carcinoma hépato-cellulaire

DFG : débit de filtration glomérulaire

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé

EASL : European Association for the Study of the Liver

GNMP : glomérulonéphrite membrano-proliférative

HAS : haute autorité de santé

HTA : hypertension artérielle

ICA : international Club of Ascites

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IRA : insuffisance rénale aiguë

IRC : insuffisance rénale chronique

HTP : hypertension portale

MELD : Model of End Stage Liver Disease

NASH : Non Alcoolique Stéato Hepatite

PBR : ponction biopsie rénale

SHR : syndrome hépato-rénal

TR : transplantation rénale

# INTRODUCTION

## I. Cirrhose hépatique : état des lieux et problématique de l'insuffisance rénale.

### 1. Epidémiologie de la cirrhose.

La cirrhose est une maladie en constante augmentation. Elle est devenue la 4<sup>ème</sup> cause de décès en Europe et elle représente un réel problème de santé publique, responsable d'une forte morbi-mortalité. Ses étiologies sont multiples et variables en fonction de la localisation géographique des patients (Tsochatzi E et al, Seminar 2014). En France, les hépatites (B et C), l'alcool et la NASH (Non Alcoholic SteatoHepatitis) étaient responsables de plus de 60% des cas de cirrhose en 2017 (rapport de l'Agence Nationale de la Biomédecine). Indépendamment de la maladie initiale, le pronostic de ces patients est grevé par de nombreuses complications dont une des principales est l'insuffisance rénale.

### 2. Impact de la fonction rénale sur la morbi-mortalité.

L'insuffisance rénale est présente chez plus d'un tiers des patients cirrhotiques (Wong F. et al, Liver Transplantation 2019). Elle impacte fortement le pronostic vital des patients cirrhotiques avec plus de 50% de mortalité dans les 30 jours suivant l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) (Ginès P. et al, N Engl J Med. 2009). L'insuffisance rénale chronique (IRC) est également fréquente et responsable d'une forte mortalité, qui augmente proportionnellement à la baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) (Cullaro et al, Clin Gastroenterol Hepatol. 2019). Il est donc crucial de dépister toute altération de la fonction rénale chez les patients cirrhotiques dès les stades les plus précoces afin de mettre en place des mesures de néphroprotection et d'adapter les traitements à élimination rénale.

## II. Insuffisance rénale et cirrhose.

### 1. Physiopathologie de l'atteinte rénale.

Les mécanismes responsables de la dysfonction rénale chez le patient cirrhotique sont complexes et multifactoriels (Francoz C et al, J Hepatol 2016). Tout d'abord, l'hypertension portale secondaire à la cirrhose a plusieurs conséquences (**Figure 1**).

- une vasodilatation du système artériel splanchnique responsable d'une diminution de la volémie efficace entraînant une augmentation du débit cardiaque, une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et une vasoconstriction des artères rénales .
- une translocation bactérienne intestinale, responsable d'une inflammation systémique (LPS) et participant à la vasodilatation splanchnique.

L'ensemble de ces phénomènes est responsable du syndrome hépatorénal (SHR), atteinte rénale spécifique du patient en cirrhose avancée, qui participe à l'augmentation du risque d'IRA et d'IRC (Ginès P. et al, Nature Reviews 2018).

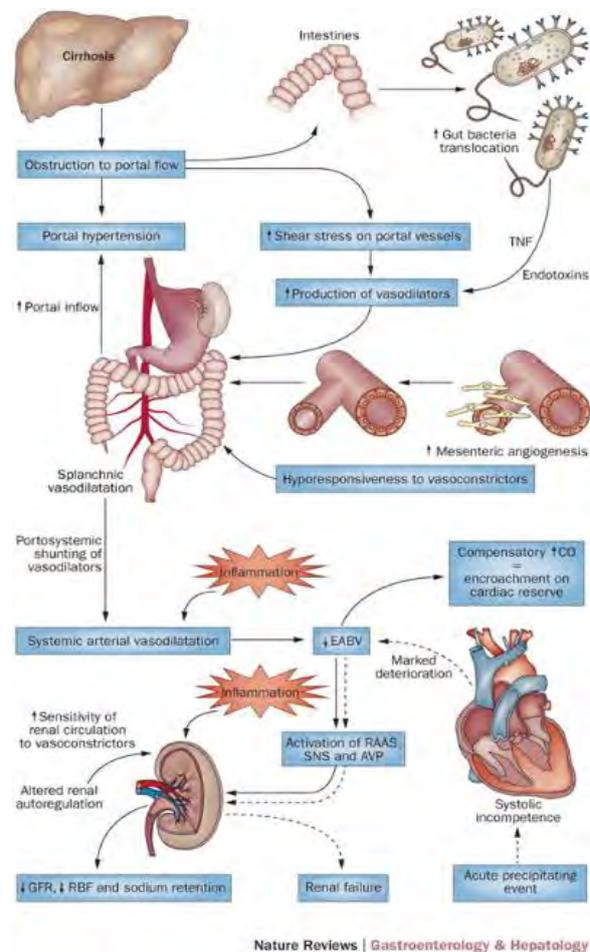
A cela s'ajoutent les atteintes rénales liées : 1) aux comorbidités du patient : le diabète et l'insulinorésistance (30-70% des cirrhotiques), l'HTA et l'obésité ; 2) aux atteintes rénales spécifiques de la cirrhose ou de la maladie hépatique initiale (néphropathie à dépôts d'IgA, glomérulonéphrite membrano-proliférative cryoglobulinémique (GNMP)). 3) à la toxicité rénale répétée des médicaments et produits de contraste.

L'ensemble participe à la survenue de lésions d'atrophie tubulaire et de fibrose interstitielle qui sont irréversibles et dégradent fortement le pronostic rénal (Tanriover, B., et al, Transplantation 2008). Ces altérations rénales peuvent se révéler par une insuffisance rénale aiguë (IRA) et/ou chronique (IRC) mais peuvent aussi être insidieuses et n'avoir aucune traduction biologique apparente.

## 2. Insuffisance rénale aiguë : définition et mécanismes.

L'incidence de l'IRA chez le cirrhotique est élevée (de 20 à 50% des patients admis en hospitalisation). Les causes d'IRA sont majoritairement d'origine « pré-rénale » (>50%) secondaire à une hypovolémie sur diarrhée, un choc hémorragique (rupture de varices œsophagiennes), une origine iatrogène (diurétiques) ou secondaire à un SHR de type 1, qui

**Figure 1 : Physiopathologie de l'atteinte rénale dans la cirrhose (Wong F et al, Nat. Rev. 2011)**



correspond au retentissement aigu du SHR (défini en Annexe 1). Dans les autres cas, elles sont liées à une cause intra rénale, très souvent sur une nécrose tubulaire (secondaire à une hypovolémie, une hyperbilirubinémie ou d'origine toxique) (35%) ou plus rarement d'origine glomérulaire (GNMP ou IgA). Elles sont rarement obstructives (<1%) (Russ K.B et al, J Clin Transl Hepatol. 2015). En fait, dans la plupart des cas, l'insuffisance rénale est d'origine multifactorielle. Pour autant, ces épisodes aigus ne sont pas anodins et font le lit de l'IRC.

### 3. Insuffisance rénale chronique : définition et facteurs de risque.

Depuis la nouvelle définition de l'IRC proposée en 2011 par le groupe d'experts de l'ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) et de l'ICA (International Club of Ascites), le nombre de patients cirrhotiques considérés comme porteurs d'une IRC a considérablement augmenté (20% contre 1%) (De Silva ST et al, Eur J Gastroenterol Hepatol 2014). L'IRC est associée à une forte mortalité (Nadim MK et al, J Hepatol 2016) et la gravité des lésions est influencée par l'origine de l'hépatopathie. En effet, la cirrhose de type NASH est responsable de lésions rénales plus sévères du fait d'une insulino-résistance surajoutée (Calmus Y et al, J Hepatol 2012). De même, le SHR de type 2 (défini en annexe 1), correspondant au retentissement chronique du SHR, est responsable d'une IRC par le développement d'une fibrose tubulo-interstitielle à bas bruit.

Il est donc nécessaire d'évaluer avec précision la fonction rénale avant greffe afin de dépister les patients à risque d'IRC en post transplantation, de prévenir au mieux cette complication et de discuter d'une transplantation combinée foie-rein.

## **III. Evaluation de la fonction rénale en pré greffe chez le patient cirrhotique :**

### 1. Généralités sur l'estimation de la fonction rénale :

Afin d'évaluer avec précision la fonction rénale, le gold standard est la mesure du DFG. Elle est réalisée par la mesure de la clairance urinaire d'un traceur exogène. Les plus couramment utilisés sont l'inuline et le <sup>51</sup>Cr-EDTA mais d'autres traceurs sont également disponibles (par exemple le Iohexol). Cependant, cette technique a plusieurs limites : elle est exigeante, chronophage, onéreuse et non disponible dans la majorité des centres hospitaliers. En pratique clinique quotidienne, le DFG est estimé à partir de formules qui tentent de s'approcher au plus près de la valeur du DFG mesuré. Ces estimations sont réalisées à partir de dosages sanguins : la créatininémie (MDRD4, MDRD6, CKD EPI créatinine), la cystatine C (CKD EPI Cystatine) ou les deux associés (CKD EPI mixte). En population générale, l'HAS recommande l'utilisation du CKD EPI créatinine. Dans certaines situations particulières,

l'utilisation du CKD EPI cystatine C est cependant plus adaptée (dénutrition, amyotrophie, diabète).

## 2. Particularités du patient cirrhotique dans l'estimation de la fonction rénale :

L'estimation de la fonction rénale est essentielle mais complexe chez le patient cirrhotique (Piano S. et al, Liver International 2017). En effet, les modifications physiologiques liées à l'insuffisance hépatique faussent l'estimation de la fonction rénale lors de l'utilisation de ces formules et entraînent une sur ou une sous-estimation importante du DFG chez ces patients à haut risque d'insuffisance rénale (Mousseaux C. et al, Reanimation 2016).

- *La créatininémie :*

La créatinine est un mauvais estimateur pour l'évaluation de la fonction rénale chez le patient cirrhotique. En effet, à un stade avancé, il existe une atrophie musculaire, une diminution de la synthèse hépatique de la créatine, une augmentation de la sécrétion tubulaire (Sherman, D.S, Am J Kidney Dis, 2003) et une augmentation du volume de distribution lié au 3<sup>ème</sup> secteur. La créatininémie est ainsi diminuée, indépendamment de sa filtration glomérulaire, ce qui entraîne une surestimation de la fonction rénale.

- *La cystatine C :*

La cystatine C sanguine n'étant pas aussi étroitement liée à la masse musculaire que la créatininémie, elle a été proposée comme plus fiable chez le patient cirrhotique (Hoek FJ et al Nephrol. Dial. Transplant 2003). Cependant, elle est influencée par d'autres paramètres tels que l'hypoalbuminémie ou le degré de protéinurie et n'est finalement pas sensiblement plus performante que la créatininémie chez les patients cirrhotiques sévères.

- *Recommandations actuelles :*

A ce jour, il n'y a aucune recommandation française ou européenne sur la formule d'estimation à utiliser, que ce soit pour le diagnostic, le suivi en pré ou post transplantation hépatique.

## 3. Identifier les causes et évaluer la sévérité de l'atteinte rénale.

- *La ponction biopsie rénale (PBR) :*

La PBR reste le gold standard dans la caractérisation de l'atteinte rénale mais elle est rarement pratiquée car à haut risque hémorragique dans le contexte de cirrhose (Wadei et al., Am J Transplant 2008). Pour autant, elle peut rester utile pour différencier une IRA d'origine rénale (nécrose tubulaire) d'une IRA pré rénale (SHR) mais permet aussi une quantification des lésions irréversibles (Tanriover, B., et al., Transplantation 2008). Cependant, ce geste est à risque élevé de complications (>30%), malgré une PBR réalisée par voie transjugulaire.

- *Les biomarqueurs (Francoz C. et al, J Hepatology 2016).*

L'utilisation de biomarqueurs (sanguins ou urinaires) sont des pistes novatrices intéressantes pour le diagnostic précoce, la caractérisation de l'atteinte rénale (pré ou intrarénale) et la quantification des lésions rénales irréversibles. Par exemple, un taux élevé de NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) urinaire est en faveur d'une atteinte intrarénale (Fagundes C. et al, J Hepatol, 2012). Cependant, ces outils ne sont pas encore validés et sont toujours en phase expérimentale (Singa L et al, Nephron 2018).

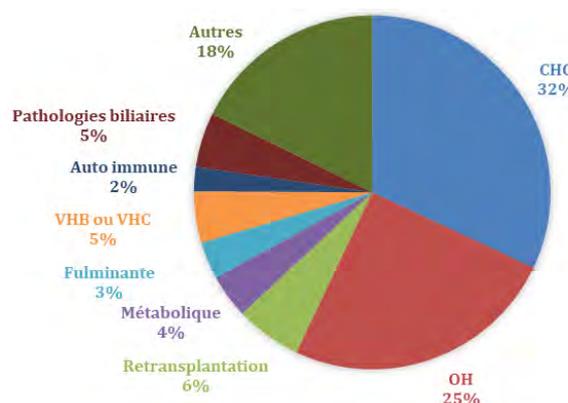
La caractérisation de l'atteinte rénale chez le patient cirrhotique reste donc approximative et est établie à partir d'un faisceau d'arguments. Cela laisse donc supposer une importante sous-estimation des lésions rénales et de la sévérité de l'atteinte. Pour autant, il est crucial de pouvoir correctement l'évaluer car la fonction rénale en pré greffe impacte directement le pronostic des patients transplantés hépatiques.

#### IV. Transplantation hépatique et impact de la fonction rénale.

##### 1. Epidémiologie et indications de greffe hépatique.

La cirrhose est la principale indication à une greffe hépatique en France et représente 5500 greffes hépatiques chaque année en Europe (Tsochatzi E et al, Seminar 2014). Avec un taux de 28,3 patients par million d'habitant, le nombre de malades nouvellement inscrits a progressé de 24% en 6 ans. On constate également une hausse de l'inscription de patients de plus en plus âgés (+108% de patients >66 ans) (Rapport de l'Agence de la Biomédecine 2017).

Depuis 2014, le carcinome hépatocellulaire (CHC) est devenu la principale indication de greffe (32%), suivi de la cirrhose alcoolique (25%). La cause métabolique (NASH) est en augmentation tandis que l'hépatite C est en diminution depuis l'avènement des nouveaux traitements anti viraux. En 2017, 1 374 greffes hépatiques ont été réalisées en France, taux annuel jamais atteint jusqu'alors.



**Figure 2** : Indication de greffe hépatique ; rapport de l'Agence de la Biomédecine 2017

## 2. Impact de la fonction rénale sur l'accès à la greffe.

Il est désormais parfaitement admis que la fonction rénale en pré transplantation est un facteur pronostic majeur de mortalité en pré greffe (Ginès P. et al, N Engl J Med. 2009). De ce fait, afin d'intégrer cette variable dans l'estimation de la gravité de la maladie hépatique, le score de MELD (Model of End Stage Liver Disease) a été établi dans les années 2000. Il est composé de trois critères : la bilirubine totale, l'INR et la créatininémie et participe à l'établissement du score foie lors de l'inscription sur liste de transplantation hépatique (Kamath SP et al, Hepatology 2001). Cependant, en cas d'atteinte rénale importante en pré transplantation, l'indication d'une greffe combinée foie – rein doit être systématiquement envisagée.

## 3. Indications d'une greffe combinée foie – rein.

Selon les dernières recommandations de l'EASL (European Association for the Study of the Liver), l'indication d'une double greffe est indiquée s'il existe en pré greffe : 1) une IRC évoluant depuis plus de 3 mois définit par un DFG estimé  $\leq 40\text{ml/min/1.73m}^2$  (selon MDRD6) ou un DFG mesuré  $\leq 30\text{ ml/min/1,73m}^2$  ; 2) une protéinurie  $\geq 2\text{ g/j}$  ; 3) une glomérulosclérose  $> 30\%$  et/ou fibrose interstitielle  $>30\%$  à la PBR ; 4) une maladie métabolique responsable d'une atteinte rénale. La double greffe doit également être considérée s'il existe une IRA de stade 3 évoluant depuis plus de 4 semaines selon les définitions de l'ADQI et de l'ICA (EASL, J Hepatol. 2018).

Cependant, il peut parfois être difficile de statuer sur la nécessité d'une double greffe car le caractère réversible de l'atteinte rénale est souvent complexe à évaluer tout comme le risque d'IRC post greffe.

## 4. Devenir de la fonction rénale après transplantation hépatique.

L'évolution de la fonction rénale en post greffe est extrêmement variable et dépend de nombreux facteurs. De manière générale, la fonction rénale s'altère rapidement lors de la 1<sup>ère</sup> année, se stabilise puis décroît de manière plus progressive (Nishi, H., et al, Clin Transplant, 2013). Le risque d'insuffisance rénale aiguë post transplantation est également majeur et on estime que plus de 50% des patients transplantés vont développer une IRA. Quinze pourcents d'entre eux vont nécessiter une épuration extra rénale (Contreras, G., et al., J Am Soc Nephrol, 2002). Le taux de récupération est estimé à 60-80% après une IRA mais avec un risque d'IRC au décours non négligeable et d'autant plus important que la durée de l'hémodialyse a été prolongée (Lin, Y.H., et al, Transplant Proc, 2012). Cependant, tout comme en pré greffe, la

fonction rénale post greffe est un facteur pronostic de morbi-mortalité majeur (Watt, K.D., et al., Am J Transplant, 2010). En effet, la survenue d'une IRA en post transplantation augmente le risque de mortalité d'un facteur 3, [2,55 à 3,20 selon les études] (Zhu, M., et al, Transplant Proc, 2010). En parallèle, la baisse du DFG impacte de manière exponentielle la mortalité post greffe avec un risque global de mortalité augmenté d'un facteur 4 (Fabrizi et al, Dig Dis Sci, 2011). Les mécanismes responsables de l'altération de la fonction rénale en post greffe sont multifactorielles.

#### 5. Facteurs associés au risque d'IRC en post-transplantation rénale.

Les facteurs de risque associés au risque d'IRC en post greffe sont multiples (Umbro I et al, World J Gastroenterol. 2016 ; Guitard, J., et al Ren Fail, 2006 ; Giusto, M et al, Transplantation, 2013). On peut cependant les classer en trois groupes :

- Les facteurs de risque présents en pré greffe : caractéristiques du patient (âge et comorbidités cardiovasculaires), caractéristiques de l'atteinte hépatique (étiologie, sévérité) et niveau de fonction rénale.
- Les facteurs de risque péri opératoire : qualité du greffon, déroulement de la chirurgie, complications.
- Les facteurs de risque post opératoire : insuffisance rénale, nécessité de dialyse, complications chirurgicales, durée d'hospitalisation, protocole d'immunosuppression (anticalcineurines)

Le niveau de fonction rénale avant transplantation est un des paramètres prédictifs majeurs. En effet, le risque d'IRC ou d'IRA post greffe est directement corrélé au degré d'insuffisance rénale en pré greffe et de la durée de celle-ci (Burra, P., et al, Dig Liver Dis, 2009). De plus, les patients ayant un DFG  $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  avant greffe peuvent certes s'améliorer après transplantation mais restent à haut risque d'IRC de stade IV à 5 ans post transplantation. (Sanchez, E.Q., et al, Transplantation, 2010).

#### **V. Objectifs de ce travail.**

Aux vues de la place centrale qu'occupe la fonction rénale dans la prise en charge et le devenir des patients cirrhotiques puis des transplantés hépatiques, les objectifs de ce travail étaient :

1. D'évaluer les différentes formules d'estimation de la fonction rénale chez ces patients et d'en déterminer la formule la plus adaptée.

2. D'étudier le devenir de la fonction rénale des patients ayant bénéficié d'un bilan de pré transplantation hépatique.
3. De déterminer les indicateurs et les facteurs associés aux risques de développer une IRC à 1 an de la transplantation hépatique.

## MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, réalisée au CHU de Toulouse. Ont été inclus tous les patients ayant bénéficié d'une mesure du DFG par l'inuline dans le cadre d'un bilan de pré-transplantation hépatique entre le 01/01/2006 et le 31/12/2017. Ont été exclus uniquement les patients greffés en super urgence et n'ayant pas eu de mesure du DFG.

Au total, 470 patients ont été inclus dans notre étude et 286 patients (61%) ont été transplantés par la suite (**Figure 3**). Les caractéristiques générales des patients sont résumées en **Annexe 1** et les caractéristiques biologiques en **Annexe 2**. Les patients non transplantés étaient significativement plus âgés, avaient plus souvent une hépatite virale répliquante, une cirrhose alcoolique et un score de MELD élevé. Les conséquences rénales étaient similaires dans les deux populations (**Annexe 3**).

### ▪ Recueil de données et définitions :

Les données cliniques et biologiques colligées le jour de la mesure du DFG ont été recueillies rétrospectivement. Le dosage de la créatininémie a été réalisé par méthode enzymatique, avec calibration IDMS. Le dosage de la cystatine C sanguine a été réalisé par méthode immuno-turbidimétrique.

Le diagnostic de syndrome hépatorénal de type 1 (SHR1) ou 2 (SHR2) était posé selon la définition de 2015 établie par L'ICA (Angeli P et al, J Hepatol. 2015) (**Annexe 4**). L'hypovolémie efficace sans retentissement rénal était définie par un DFG > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> sans protéinurie ni albuminurie, associé à une hyponatrémie hypo osmolaire avec osmolalité urinaire inadaptée et natriurèse verrouillée. Le diagnostic de maladie rénale chronique (MRC) était défini selon les critères K-DIGO (Levey, A. S. et al, Kidney Int 2011). Le diagnostic d'insuffisance rénale chronique (IRC) et d'insuffisance rénale aiguë (IRA) ont été établis selon les définitions de l'Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) et de l'International Club of Ascites (ICA) (Wong F. t al, Gut 2011) (**Annexe 4**).

Le DFG a été mesuré par la clairance urinaire de l'inuline à l'équilibre (Miller B.F. et al, J. Clin. Investig 1952) (PRO INULINE SERB® ou INUTEST®25%). L'inuline a été mesurée par un dosage enzymatique colorimétrique. Le DFG a été estimé en utilisant différentes formules actuellement proposées : la formule MDRD4 (Levey AS et al, Ann Intern Med. 1999), MRDR6 (Chen YW et al, World J Hepatol 2012), CKD EPI créatinine (Levey AS et al, Ann Intern Med. 2009), CKD-EPI cystatine et CKD EPI mixte (Inker LA et al, N. Engl. J. Med.2012). L'ensemble des formules d'estimations sont récapitulées en **Annexe 5**.

Pour les données postérieures à la mesure du DFG, nous avons distingué les patients transplantés des patients non transplantés. Pour les patients non transplantés, nous avons recueilli les données concernant l'évolution de l'hépatopathie, de la fonction rénale (DFG estimé selon la formule CKD EPI créatinine), les causes de non transplantation et de décès. Pour les patients transplantés, nous avons colligé les données durant la période suivant la mesure du DFG jusqu'au jour de la greffe (évolution de la fonction rénale, complications hépatiques et évènements à risque d'insuffisance rénale). Le jour de la greffe, nous avons renseigné les caractéristiques cliniques et biologiques, le protocole d'immunosuppression et les données per opératoire. Le caractère « priorité nationale » qualifiait les greffes ayant bénéficiées d'une priorité nationale après avis d'expert, secondaire à la décompensation aiguë de leur hépatopathie. Les greffes dérogoires VHB étaient caractérisées par des greffons issus de donneurs anticorps anti-HBc positifs, à risque de réactivation du virus de l'hépatite B post transplantation.

Les données post opératoires cliniques et biologiques ont été extraites à J1, J5, J15, M1, M3, M6, M9, M12, M24 et à la date du dernier suivi. L'ensemble des complications post opératoires a été recensé ainsi que les complications rénales et hépatiques. Nous avons choisi d'évaluer le risque d'IRC à un an post greffe car de manière générale, le DFG s'altère rapidement en post greffe, se stabilise à un an et décroît ensuite de manière linéaire (Nishi, H., et al, Clin Transplant, 2013).

- Analyses statistiques :

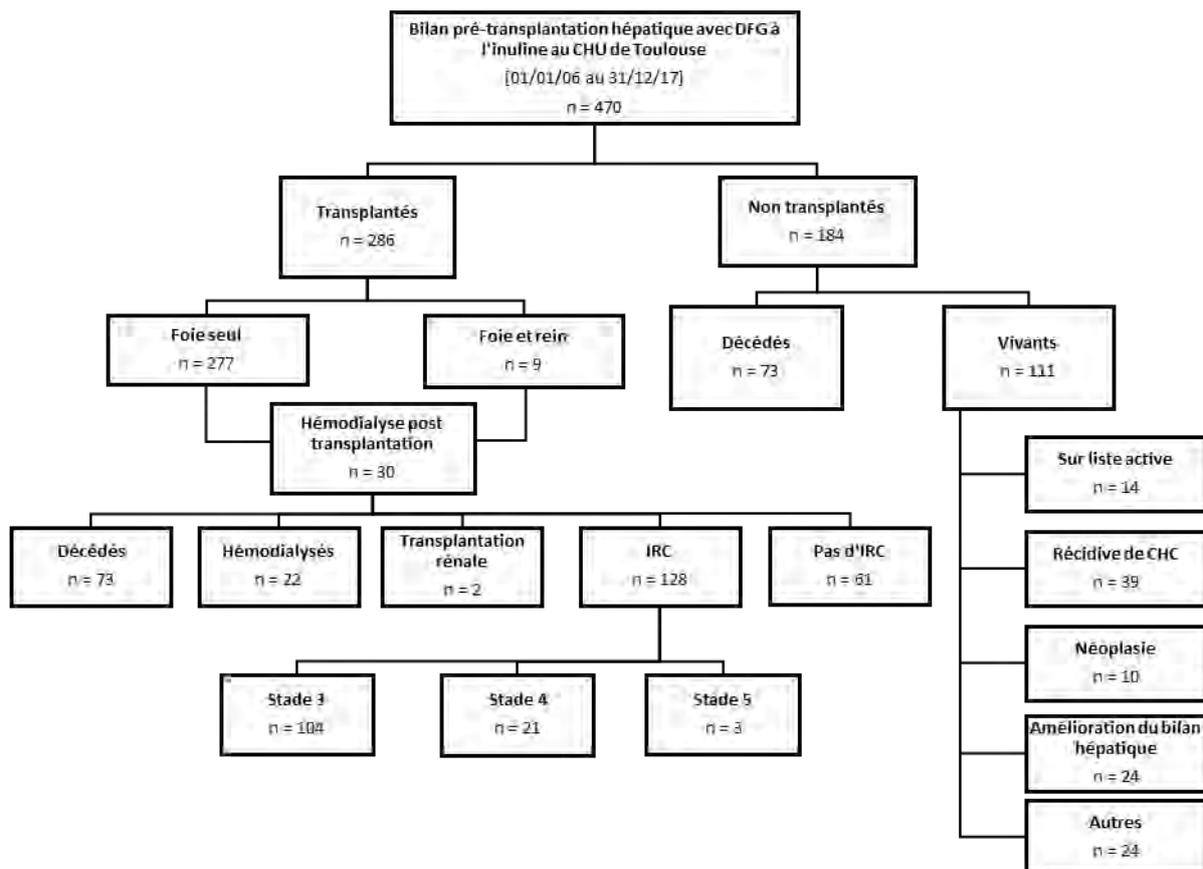
Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écarts types ou en médiane (interquartile range Q1Q3) selon leurs distributions, tandis que les variables qualitatives sont exprimées en données chiffrées (nombre et pourcentage). Les deux groupes, transplantés ou non transplantés, ont été comparés par analyses univariées selon le test t de Student pour les variables quantitatives et par le test exact de Fischer pour les variables qualitatives. Les différentes formules d'estimation du DFG ont été comparées au DFG mesuré selon le biais

déterminé par la méthode de concordance de Bland et Altman, la corrélation déterminée par le test de Pearson et la précision déterminée par le % de valeurs d'estimation du DFG compris entre +/- 10% et +/-30% de la valeur du DFG mesuré. Les variables continues répétées ont été comparées par le test de Friedmann. Pour déterminer les facteurs prédictifs d'IRC, les variables significatives en analyse multivariée ont été incluses dans le modèle multivarié. Une régression logistique a été réalisée.

Les courbes de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison entre les groupes par le test du Log rank. Une différence a été considérée comme significative lorsque  $p < 0,05$ . Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels Satview®, Xlstat software® et Graphpad®.

## RESULTATS

**Figure 3 : Diagramme de flux.** Devenir de la population ayant bénéficié d'un DFG à l'inuline dans le cadre d'un bilan de pré-transplantation hépatique et statut à la date du dernier suivi.



*DFG : débit de filtration glomérulaire ; IRC : insuffisance rénale chronique ; CHC : carcinome hépatocellulaire.*

## I. Détermination de la fonction rénale :

### A. Chez les patients cirrhotiques :

Au sein de notre cohorte, le DFG mesuré médian était de  $82.5 \pm 28.5$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. La formule CKD EPI créatinine et MDRD4 surestimaient le DFG avec un biais de 14,5 [-23.6, +52.6] et 23.2 ml/min/1.73m<sup>2</sup> [-23.3, +69.8] respectivement. Au contraire, la formule CKD EPI cystatine sous estimait le DFG avec un biais de -23,2 [-71, +25]. L'estimation la plus précise était obtenue à partir des formules MDRD6 et CKD EPI mixte (biais moyen à 1.20 et 1.97). De même, le degré de corrélation entre le DFG mesuré et le DFG estimé était le plus élevé avec les formules MDRD6 (0,75) et CKD EPI mixte (0,80), tout comme le degré de précision à 30% avec plus de 80% des patients correctement estimés avec ces deux formules. **(Tableau 1)**

**Tableau 1. Performance des différentes formules d'estimation de la fonction rénale chez les patients en bilan de pré-transplantation hépatique.**

	CKD-EPI créatinine	CKD-EPI cystatine	CKD-EPI mixte	MDRD 4	MDRD 6
	<b>n =470 ; DFG mesuré = 82.5±28.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>				
<b>DFGe</b> ml/min/1,73m <sup>2</sup>	<b>97.0±21</b>	<b>57.5±18.5</b>	<b>78.7±23.3</b>	<b>105.7±33</b>	<b>83.7±26.7</b>
<b>Biais</b> 95% LOA	14.5 (-23.6 ; 52.6)	-23.2 (-71.4 ; 25)	-1.97 (-36 ; 32)	23.2 (-23.3 ; 69.8)	1.2 (-36.9 ; 39.4)
<b>Corrélation</b> 95% IC	0.73 (0.68-0.77)	0.54 (0.47-0.61)	0.80 (0.76-0.84)	0.71 (0.66-0.75)	0.75 (0.71-0.79)
<b>Précision</b> 10% (%)	30.8	14.7	37.2	22.5	34.4
<b>Précision</b> 30% (%)	63.7	50.6	84.2	52.0	82.8

### B. En fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique :

Lorsque l'on classe les patients selon le score de MELD, les patients ayant un score >15 ont une valeur de DFGm plus basse par rapport aux patients ayant un score ≤ 15 (78 contre 86 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Cependant, le score de MELD ne modifie pas le choix de la formule à utiliser car, même si le degré de précision est globalement moindre, il l'est pour toutes les formules **(Tableau 2)**.

**Tableau 2. Performance des différentes formules d'estimation du DFG selon le score MELD.**

	CKD-EPI Créatinine	CKD-EPI Cystatine	CKD-EPI mixte	MDRD 4	MDRD 6
<b>MELD ≤15 (n=305) ; DFGm = 85.9±25.6 ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>					
<b>DFGe</b> ml/min/1,73m <sup>2</sup>	98.6±19.4	60.3±17.9	82.0±22.0	108±31.5	86.0±25.0
<b>Biais</b> 95% LOA	13.8 [-22.5 ;50]	-23.4 [-70 ;23]	-1.7 [-4.8 ;31.3]	23.2 [-23 ;69.4]	1.1 [-36.2 ;38.4]
<b>Corrélation</b> 95% IC	0.69 [0.63 ;0.75]	0.48 [0.38 ;0.58]	0.77 [0.71 ;0.82]	0.68 [0.61 ;0.73]	0.72 [0.66 ;0.77]
<b>Précision</b> 10% (%)	34.8	15.9	39.2	24.3	35.1
<b>Précision</b> 30% (%)	65.6	52.9	87.2	52.1	84.6
<b>MELD &gt;15 (n=165) ; DFGm = 78.0±32.9 ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>					
<b>DFGe</b> ml/min/1,73m <sup>2</sup>	93.9±23.6	52.7±18.6	73±24.6	101±35.7	79.5±29.2
<b>Biais</b> 95% LOA	15.8 [-5.6 ;57.3]	-22.6 [-74 ;28.8]	-2.3 [-38 ;33.4]	23.4 [-24 ;71]	1.5 [-38.4 ;41]
<b>Corrélation</b> 95% IC	0.77 [0.7 ;0.82]	0.60 [0.5 ;0.7]	0.84 [0.8 ;0.9]	0.76 [0.7 ;0.8]	0.79 [0.73 ;0.84]
<b>Précision</b> 10% %	23.6	12.9	34.1	19.4	32.7
<b>Précision</b> 30% %	60.0	47.0	78.8	51.5	79.4

Ce constat est identique si l'on classe les patients selon le score de CHILD (**Annexe 6**).

C. En fonction du niveau de DFG :

Si l'on sélectionne les patients ayant un DFG <60ml/min/1,73m<sup>2</sup>, on constate que les formules d'estimation sont globalement moins précises. Pour autant, le CKD EPI cystatine est la formule qui permet de limiter au maximum le biais. Cependant, son niveau de précision à 30% est similaire à celui du MDRD6 et du CKD EPI combiné (67,1% versus 65,9 et 67,0%, respectivement) et la corrélation avec les DFG mesurés est meilleure avec les formules CKD EPI mixte et MDRD6 (**Tableau 3**).

**Tableau 3. Performance des différentes formules d'estimation du DFG en cas d'insuffisance rénale chronique (<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).**

	CKD-EPI Créatinine	CKD-EPI Cystatine	CKD-EPI mixte	MDRD 4	MDRD 6
<b>DFG &lt;60 (n=97); DFGm : 42.9 ± 14.2 ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>					
<b>DFGe</b> ml/min/1,73m <sup>2</sup>	<b>71.6 ± 24.0</b>	<b>39.1 ± 13.7</b>	<b>49.9 ± 16.7</b>	<b>70.4 ± 26.8</b>	<b>52.8 ± 19.1</b>
<b>Biais</b> 95% LOA	28.7 [-6.7 ;64.1]	-3.0 [-29.7 ;23.7]	7.8 [-17 ;32.5]	27.5 [-16.3 ;71.2]	9.9 [-19.2 ;39]
<b>Corrélation</b> 95% IC	0.66 [0.53 ;0.76]	0.52 [0.34-0.66]	0.67 [0.54 ;0.78]	0.55 [0.4 ;0.68]	0.63 [0.49 ;0.75]
<b>Précision</b> 10% , %	6.2	24.7	21.2	9.3	23.7
<b>Précision</b> 30%, %	17.5	67.1	65.9	21.6	67.0

## II. Devenir des patients après bilan de pré-transplantation hépatique :

### A. Devenir des patients non transplantés.

Parmi les 470 patients ayant bénéficié d'une mesure du DFG dans le cadre d'un bilan de pré transplantation hépatique, 39% d'entre eux n'ont pas été transplanté (**Figure 3**). Le suivi médian de ces patients a été de 15 mois [4.9-29.5]. A la date des dernières nouvelles 39,7% étaient décédés, principalement de causes néoplasiques (33% dont 31,5% secondaire à un CHC), de causes infectieuses (20,5%) ou d'un choc hémorragique (16,4%) (**Annexe 7**). Concernant les patients vivants à la date des dernières nouvelles (60,3%), 12,6% étaient sur liste active de transplantation, 19,8% ont été mis en contre-indication temporaire du fait d'une amélioration de leur bilan hépatique ou d'une absence de récurrence du CHC après traitement. 65,7% des patients ont été finalement contre indiqués suite à l'évolution de leur CHC (35,1%) ou à l'apparition d'une néoplasie (9%). A la fin du suivi, près d'un tiers des patients présentait une IRC et 3,8% étaient hémodialysés.

### B. Caractéristiques des greffes et complications précoces (M1) :

Sur les 470 patients ayant bénéficié d'une mesure du DFG, 286 (61%) ont été transplantés dans un délai médian de 7,3 mois [3-14,4] (**Tableau 4**). La majorité des patients a bénéficié d'une transplantation hépatique seule (96,9%). 9 patients ont été transplanté foie-rein et il s'agissait d'une deuxième transplantation pour 5 patients. 11 greffes ont été réalisées dans le cadre d'une priorité nationale (**Tableau 5**).

**Tableau 4. Evènements en pré greffe et caractéristiques des patients le jour de la greffe. Médiane (Q1-Q3) ou n (%).**

<b>Evolution et caractéristiques des patients le jour de la greffe</b>		<b>n = 286</b>
<b>Délais entre la mesure du DFG et la greffe (mois)</b>		7.3 [3-14.4]
<b>Hospitalisé lors de la transplantation :</b>		17 (5,9)
<b>Evènements en pré greffe :</b>		<b>70 (24,4)</b>
Choc septique		8 (2,8)
Infection		36 (12,6)
Choc hémorragique		10 (3,5)
TIPS		2 (0,7)
Séance de MARS		14 (4,9)
<b>Statut hépatique à la transplantation :</b>	Score de CHILD	B8 [A6 – C11]
	Score de MELD	18.5 [10.3 – 24]

TIPS : shunt intra hépatique par voie transjugulaire ; MARS : Molecular Adsorbents Recirculating System

**Tableau 5. Caractéristiques des greffes hépatiques et complications précoces (M1).**

Médiane (Q1-Q3) ou n (%).

<b>Caractéristiques des greffes et complications précoces (M1)</b>		<b>n = 286</b>
<b>Caractéristiques des greffes :</b>	Transplantation foie seul	277 (96,9)
	Transplantation Foie – Rein	9 (3,1)
	2 <sup>ème</sup> greffe hépatique	5 (1,7)
	Priorité nationale	11 (3,8)
	Greffe dérogatoire VHB	16 (5,6)
<b>Période péri-opératoire :</b>	Noradrénaline post opératoire	40 (14)
	Durée (jours)	1 [1-3]
	Transfusion CGR (nbr) (/233)	10 [6-13]
	Transfusion de PFC (nbr) (/233)	6 [4-9]
	Volume de Cell-Saver (litres) (/233)	1.5 [0.8-3]
	ACR récupéré	2 (0,7)
	Packing	11 (3,8)
<b>Complications précoces (M1) :</b>		<b>109 (38)</b>
Choc hémorragique		34 (11,9)
Avec reprise chirurgicale		32
Complications biliaires		21 (7,3)
Avec reprise chirurgicale		12
Thrombose de l'artère hépatique		14 (4,9)
Avec reprise chirurgicale		6
Complications digestives avec reprise chirurgicale		9 (3,1)
Absence de reprise de fonction		4 (1,4)
Re-transplantation		1 (0,3)
Small For Size		3 (1)
Cholangite ischémique		3 (1)
Autres		20 (7)
Avec reprise chirurgicale		10
<b>Décès précoce (M1):</b>		<b>18 (6,3)</b>
Per opératoire ou post opératoire immédiat		6 (33)
<b>Durée hospitalisation (jours)</b>		<b>16 [12 – 25]</b>

CGR : culot de globules rouges ; PFC : plasma frais congelé ; ACR : arrêt cardio-respiratoire ; Autres : sténose de l'artère hépatique, des voies biliaires, infections.

Concernant la période per opératoire, 40 patients (14%) ont nécessité le recours à la noradrénaline en post opératoire. Dans le mois suivant la transplantation, 38% des patients ont présenté des complications, nécessitant une reprise chirurgicale pour 72% d'entre elles, principalement pour un choc hémorragique (11,9%) ou une complication biliaire (7,3%). La durée d'hospitalisation médiane a été de 16 jours [12-25]. 18 patients sont décédés (6,8%) dont un tiers en per ou post opératoire immédiat (**Tableau 5**).

### C. Immunosuppression et rejets :

64,7% des patients ont reçu un traitement d'induction, principalement par un anticorps anti CD25 (Basiliximab). Tous les patients ont eu un traitement d'entretien par anticalcineurines sauf 8 patients qui ont été mis d'emblée sous Belatacept (CTLA4 Ig) (2,8%). A deux ans post transplantation, 1,7% des patients étaient sous Belatacept et 4,2% des patients ne recevaient plus d'anticalcineurines après une conversion aux inhibiteurs de mTor. Au cours du suivi, 8,7% des patients ont présenté un rejet cellulaire et 5,2% un rejet humoral dans un délai médian de 1 mois [0,5-6,8] et 9 mois [1-12] respectivement, responsable de la perte du greffon chez un patient (**Tableau 7**).

**Tableau 7. Immunosuppression et transplantation hépatique. Médiane [Q1-Q3] ou n (%).**

<b>Immunosuppression et rejets</b>	<b>n = 286</b>
<b>Traitement immunosuppresseur d'induction :</b>	<b>185 (64,7)</b>
SAL	37 (20)
Anti CD25	148 (80)
Anticorps anti CD20	10 (3,5)
Echanges plasmatiques / DFPP et IgIV	4 (1,4)
<b>Absence d'ACN (Belatacept)</b>	<b>8 (2,8)</b>
<b>A deux ans :</b>	
Belatacept	5 (2,3)
Conversion MMF → Inhibiteurs de mTor	4 (1,9)
Conversion ACN → Inhibiteurs de mTor	11 (5,1)
Inhibiteurs de mTor seul	1 (0,5)
<b>Rejet cellulaire :</b>	<b>25 (8,7)</b>
Délai (mois)	1 [0,5 – 6,8]
<b>Rejet humoral :</b>	<b>15 (5,2)</b>
Délai (mois)	9 [1 – 12]
<b>Rejet mixte :</b>	<b>2 (0,7)</b>
<b>Perte de greffon sur un rejet :</b>	<b>1 (0,3)</b>

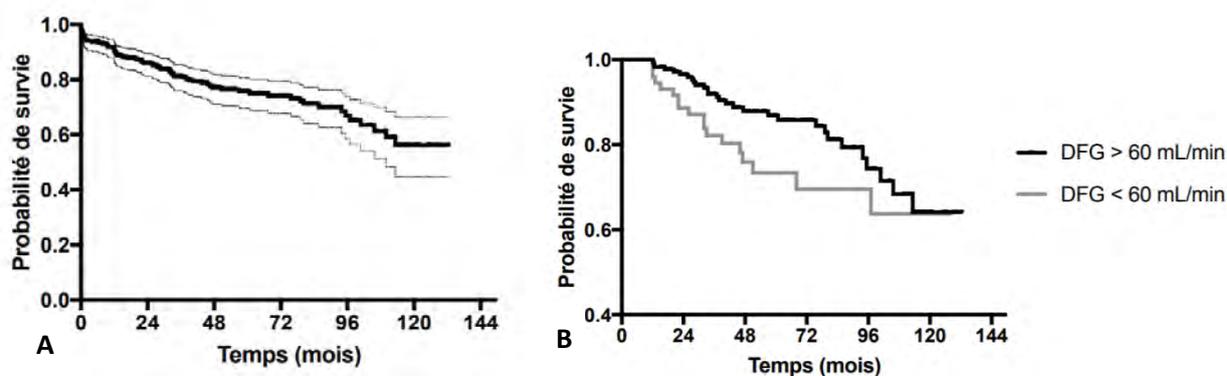
*SAL : sérum anti-lymphocytaire ; DFPP : Double Filtration PlasmaPheresis ; IgIV : Immunoglobulines intraveineuse ; ACN : anticalcineurines ; MMF : mycophénolate mophétel.*

#### D. Devenir et complications en post transplantation :

Le suivi médian de notre cohorte a été de 3.7 ans [2 ; 6.6] (**Tableau 8**). 69,2% des patients ont présenté une infection en post transplantation. Les infections étaient principalement des infections bactériennes (66,4%) et virales (24,4%). 8,9% des infections ont abouti au décès du patient. 18,5% des patients ont développé un diabète de novo au décours de la transplantation. 3,8% des patients ont nécessité une deuxième transplantation hépatique dans un délai médian de 17,7 mois [11,2-31,8], majoritairement pour une cholangite ischémique avec angiocholites à répétitions (91%).

A la date des dernières nouvelles, un quart des patients étaient décédés dans un délai médian de 21,8 mois [6,4 - 43,4]. La majorité présentait une IRC (84,9%) avec plus d'un quart de stade 5 de la MRC. Les décès étaient principalement liés à des infections (32,9%), des cancers (12,4% de néoplasies, 15% de récurrence du CHC) ou des chocs hémorragiques (9,6%) (**Tableau 8**). Il n'y avait pas de différence sur la mortalité entre le groupe de patients ayant un DFG $<$ 60 et celui avec un DFG $>$ 60ml/min/1,73m $^2$  (p=0.07) (**Figure 4**).

**Figure 4. Survie des patients transplantés hépatiques. A. pour l'ensemble de la population ; B. En fonction du niveau de DFG.**



**Tableau 8 : Devenir des patients et complications en post transplantation.***Médiane (Q1-Q3) ou n (%).*

<b>Devenir et complications en post transplantation</b>	<b>n = 286</b>
<b>Durée du suivi (années)</b>	<b>3.7 [2 – 6.6]</b>
<b>Patients ayant présenté ≥ 1 infection :</b>	<b>198 (69,2)</b>
Nombre total d'infections	271
<b>Nombres d'infections par patient :</b>	<b>1 [0-3]</b>
Nombre d'infections bactériennes	180 (66,4)
Nombre d'infections par patient	2 [1-3]
Nombre d'infections virales	66 (24,4)
Nombre d'infections mycotiques	25 (9,2)
<b>Nombre d'infections ayant abouties au décès :</b>	<b>24 (8,9)</b>
<b>Diabète de novo :</b>	<b>53 (18,5)</b>
<b>Deuxième Transplantation hépatique :</b>	<b>11 (3,8)</b>
Délai entre les deux greffes (mois)	17,7 [11,2-31,8]
Cause : Rejet humoral	1 (9)
Cholangite ischémique compliquées d'angiocholites	10 (91)
Sur liste pour une 2 <sup>ème</sup> greffe hépatique	1 (0,3)
<b>Décès :</b>	<b>73 (25,5)</b>
Délai après greffe (mois)	21,8 [6,4-43,4]
Décès avec DFG < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	62 (84,9)
Décès en stade 5 de la MRC (DFG <15 ou hémodialyse)	21 (28,8)
<b>Etiologies :</b>	
Infection	24 (32,9)
Récidive du CHC	11 (15)
Néoplasie	9 (12,4)
Choc hémorragique	7 (9,6)
Non reprise de fonction primaire	3 (4,1)
Rejet humoral	1 (1,4)
Autres	7 (9,6)
Cause inconnue	11 (15)

*DFG : débit de filtration glomérulaire ; MRC : maladie rénale chronique ; CHC : carcinome hépato-cellulaire*

### III. Evolution de la fonction rénale avant et après transplantation hépatique.

#### A. Evolution de la fonction rénale entre la mesure du DFG et la greffe :

Entre la mesure du DFG et la transplantation hépatique, 4,3% des patients ont nécessité une hémodialyse intermittente et 7,7% ont présenté un SHR1. Durant cette période, le déclin du DFG (selon CKD EPI créatinine) a été de 12 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [0-28,4] (**Tableau 9**).

#### B. Evolution de la fonction rénale après greffe :

Après transplantation hépatique, 54% de nos patients ont présenté une IRA dans le mois suivant la transplantation. 15,4% ont présenté une IRA de stade 3 et 10,4% des patients ont nécessité une prise en charge en hémodialyse pour une durée médiane de 9 jours [5-25].

Deux patients ont été insuffisant terminal d'emblée (**Tableau 9**).

**Tableau 9. Evolution de la fonction rénale avant et après transplantation hépatique.**

Médiane [Q1-Q3] ou n (%).

<b>Evolution de la fonction rénale avant et après greffe</b>	<b>n = 286</b>
<b>Evolution de la fonction rénale entre la mesure du DFG et la greffe :</b>	
Hémodialyse en pré greffe	12 (4,3)
SHR de type 1 avant transplantation	22 (7,7)
SHR de type 2 avant transplantation	4 (1,4)
<b>Délais entre la mesure du DFG et la greffe (mois)</b>	7.3 [3-14,4]
Différentiel de DFG (CKD EPI créatinine) entre la mesure du DFG et la greffe (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	-12 [0-28,4]
<b>DFG le jour de la transplantation CKD-EPI créatinine (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>96 [69-104]</b>
Créatininémie du jour de la greffe (µmol/L)	77 [64-98]
<b>Fonction rénale en post opératoire précoce (M1) (/286) :</b>	
IRA (tous stades confondus)	154 (54)
IRA de stade 3	44 (15,4)
Hémodialyse post transplantation	30 (10,4)
Durée (jours)	9 [5-25]
Insuffisance rénale terminale d'emblée	2 (0,7)
<b>Fonction rénale à 1 an (/250) :</b>	
DFGe CKD-EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	73 [57-94]
Diminution du DFG depuis la greffe (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	-16 [-37,8 ; +1,7]
Albuminurie > 30 mg/g	35 (14)
IRC	71 (28)
MRC	90 (36)
Dialysé	4 (1,6)
<b>Fonction rénale à 2 ans (/214) :</b>	
DFGe CKD-EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	70 [54-90]
Baisse du DFG en 1 an (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	- 2 [-5,4 ; +9,8]
Albuminurie > 30 mg/g	25 (11,6)
IRC	82 (38,3)
MRC	91 (42,5)
Dialysé	4 (1,9)
<b>Fonction rénale à la date du dernier suivi (/286) :</b>	
<b>Durée du suivi (années) :</b>	<b>3.7 [2 – 6.6]</b>
Albuminurie > 30 mg/g	44 (15,3)
Albuminurie > 300 mg/g	6 (2)
Taux médian (mg/g)	80 [43-175]
<b>DFGe CKD-EPI médian (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>62 [44-81]</b>
IRC stade III	101 (35,3)
IRC stade IV	21 (7,3)
DFG <15 ml/min/1.73m <sup>2</sup> (non dialysé / non transplanté)	3 (1)
<b>Patients hémodialysés</b>	<b>22 (7,7)</b>
<b>Patients transplantés rénaux</b>	<b>2 (0,7)</b>
Patients inscrits sur liste de TR	2 (0,7)

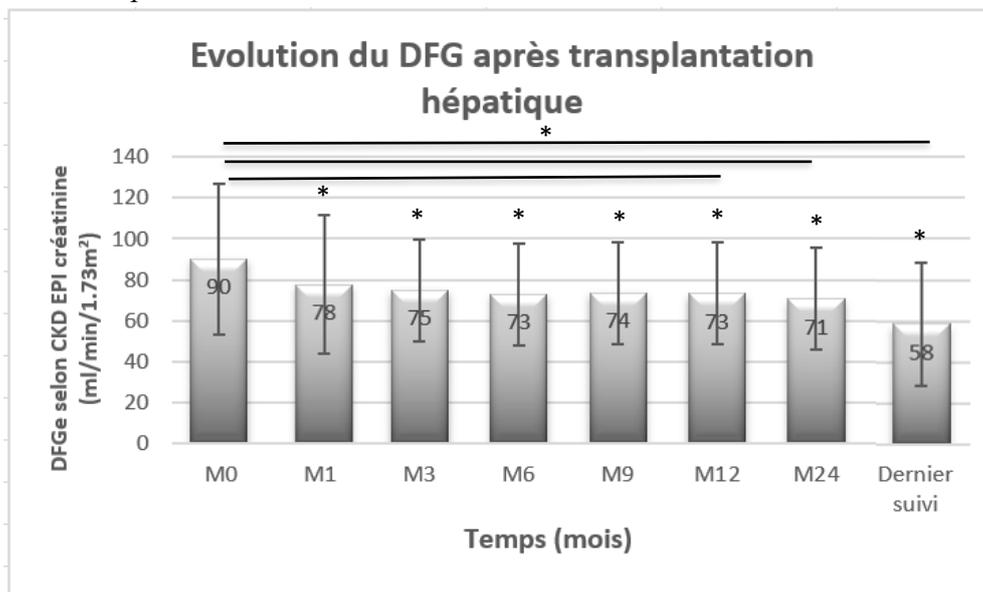
IRA : insuffisance rénale aiguë ; IRC : insuffisance rénale chronique ; MRC : maladie rénale chronique ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ;

A 1 an post transplantation, le DFG estimé médian était de 73 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [57-94] (CKD EPI créatinine) soit une diminution 16 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/an [-37.8 ; +1.7] depuis la greffe (**Figure 5**). Plus d'un tiers des patients présentait une MRC et 28% des patients avaient une IRC. 1,6% des patients étaient dialysés chroniques.

A 2 ans post transplantation, le DFG estimé médian était de 70 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [54 ; 90] soit une baisse du DFG de 2 ml/min/an [-5,4 ; +9,8]. 42,5% des patients présentait une MRC (+7,5% en 1 an) et 38,3% était en IRC (+10,3% en 1 an). 1,9% des patients étaient hémodialysés (+0,3% en 1 an) (**Tableau 9**).

A la date des dernières nouvelles et après un suivi médian de 3,7 ans [2 ; 6.6], le DFG médian était de 62 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [44-81] (CKD EPI créatinine). 35,3% des patients étaient en stade III K/DIGO de la MRC et 7,3% étaient en stade IV. 7,7% des patients étaient hémodialysés chroniques. 0,7% des patients ont bénéficié d'une greffe rénale et 0,7% étaient sur liste active de transplantation rénale (**Tableau 9**).

**Figure 5. Evolution du DFG après transplantation hépatique.** *Estimé selon la formule CKD EPI créatinine ; \* p<0.0001*



*Délai du dernier suivi : 3,7 ans [2 ; 6.6]*

#### IV. Identification des facteurs prédictifs et des facteurs de risque d'IRC à un an post greffe hépatique.

A 1 an post transplantation, 29.2% des patients présentaient une IRC contre 21.7% avant greffe (**Figure 3**).

##### A. Prédicteurs de risque d'IRC à 1 an post greffe :

En analyse univariée, la créatininémie du jour de la greffe, la créatininémie à J5 et à J15 post greffe ont été identifiées comme des indicateurs de risque d'IRC à un an post greffe ( $p < 0.0001$ ). De même, les différentiels de créatinine entre J0-J5 et J0-J15 (en pourcentage) ont également été associés à un risque d'IRC en post transplantation (**Tableau 10**).

**Tableau 10. Indicateurs de risque d'IRC à 1 an post greffe en analyse univariée.**

Médiane [Q1-Q3] ou n (%).

Indicateurs de risque d'IRC à 1 an post greffe	DFG < 60 n = 73	DFG ≥ 60 n = 177	p
<b>Pré greffe :</b>			
Créatininémie le jour de la greffe (μmol/L)	90 [74-138]	71 [59-88]	<0.0001
<b>Post greffe :</b>			
Créatininémie à J5 (μmol/l)	117 [81-179]	85 [65-104]	<0.0001
Différence J0-J5 (μmol/L)	10,5 [-18,8 ; 58,3]	8 [-6,25 ; 28,3]	0.26
(%)	12 [-15 ; 63]	11 [-9 ; 42]	0.05
Créatininémie à J15 (μmol/l)	123 [84-153]	81 [62-101]	<0.0001
Différence J0-J15 (μmol/L)	8 [-12 ; 27,8]	8 [-5 ; 25]	0.56
(%)	9 [-10 ; 42]	11 [-7 ; 40]	0.04

##### B. Facteurs de risques pré-opératoires d'IRC à 1 an post greffe :

Concernant les facteurs de risque pré-opératoires, en analyse univariée, l'âge et l'HTA en pré transplantation ont été identifiés comme facteurs de risque d'IRC à 1 an (**Tableau 11**).

La maladie hépatique initiale et la sévérité de l'atteinte ne semblent pas impacter sur le devenir de fonction rénale à long terme. Cependant, la nécessité d'une greffe hépatique en super urgence et la transplantation combinée foie-rein ( $p=0,05$  et  $p=0,009$ ) ont été identifiés comme facteurs de risque d'IRC à 1 an.

De même, la valeur brute du DFG mesuré ( $p < 0,0001$ ) et la nécessité d'une épuration extra rénale en pré-greffe ( $p=0,003$ ) sont associés à un risque d'IRC en post greffe, tout comme, le degré d'albuminurie ( $p=0,006$ ), la présence d'un SHR de type 2 ( $p=0,0003$ ), la présence d'une hypovolémie efficace sans retentissement rénal ( $p=0,02$ ) et d'un antécédent d'IRA de stade 2 ou 3 avant greffe ( $p=0,007$ ) (**Tableau 11**).

**Tableau 11. Facteurs de risque préopératoires associés à un risque d'IRC à 1 an post greffe en analyse univariée. (n, %) ou Médiane [Q1-Q3].**

Indicateurs et facteurs pré-opératoires à risque d'IRC à 1 an post greffe	DFG < 60 n = 73	DFG ≥ 60 n = 177	p
<b>Caractéristiques :</b>			
Age (années)	60 [54-63]	56 [50-63]	<b>0,004</b>
Femme	11 (15)	37 (18,6)	0,37
<b>Facteurs de risque cardiovasculaires :</b>			
Diabète	26 (35,6)	53 (29,9)	0,45
HTA	25 (34)	38 (21,4)	<b>0,04</b>
IMC	26 [24-30]	26 [23-28]	0,09
< 18	0	8 (4,5)	0,11
> 35	3 (4,1)	7 (3,9)	0,99
Dyslipidémie	10 (13,7)	14 (7,9)	0,16
<b>Maladie hépatique initiale :</b>			
Hépatite virale	20 (27,4)	64 (36,2)	0,24
VHB	2 (2,7)	13 (7,3)	<b>&lt;0,0001</b>
VHC	18 (24,7)	51 (28,8)	0,53
Réplicante	13 (17,8)	39 (22)	0,50
OH	43 (58,9)	83 (46,9)	0,09
NASH	5 (6,8)	12 (6,8)	0,99
Auto- Immune	5 (6,8)	24 (13,6)	0,19
Carcinome hépatocellulaire	30 (41,1)	88 (49,7)	0,26
<b>Sévérité de l'atteinte hépatique :</b>			
Hypoalbuminémie (g/L)	32 [27-36]	32 [27-38]	0,41
Bilirubinémie (µmol/L)	38 [22-82]	41 [17-98]	0,47
MELD	9 [6-11]	18 [10-24]	0,24
CHILD	20 [12-27]	8 [6-11]	0,38
Séance de MARS	4 (5,5)	5 (2,8)	0,45
TIPS	3 (4,1)	8 (4,5)	0,99
<b>Atteinte rénale préalable :</b>			
DFG mesuré (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	68 [47-93]	88 [71-106]	<b>&lt;0,0001</b>
DFG mesuré < 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	54 (74)	92 (52)	<b>0,002</b>
Dialyse aigue	7 (9,6)	2 (1,1)	<b>0,003</b>
SHR de type 1	10 (13,7)	13 (7,3)	0,15
SHR de type 2	23 (31,5)	20 (11,3)	<b>0,0003</b>
Hypovolémie efficace sans retentissement rénal	23 (31,5)	86 (48,6)	<b>0,02</b>
Albuminurie (mg/g)	7 [1,8-44]	4 [0-11]	<b>0,006</b>
Antécédent d'IRA stade 2 ou 3	13 (17,8)	10 (5,6)	<b>0,007</b>
<b>Caractéristiques le jour de la greffe :</b>			
Hospitalisation en cours	5 (6,8)	5 (2,8)	0,16
Délai DFG m – greffe (mois)	7 [3-12,4]	8 [3,4-14,7]	0,58
Greffe avec priorité nationale	5 (6,8)	3 (1,7)	<b>0,05</b>
Transplantation foie et rein	6 (8,2)	2 (1,1)	<b>0,009</b>

TIPS : shunt intra hépatique par voie transjugulaire ; NASH : Stéato-hépatite non alcoolique ; MELD : model for end stage liver disease ; SHR ; syndrome hépatorénal ; MARS : Molecular Adsorbents Recirculating System

C. Facteurs de risque per opératoire d'IRC à un an post greffe :

En analyse univariée, aucun élément per opératoire n'a été identifié comme facteur de risque d'IRC à 1 an post greffe (**Tableau 12**).

**Tableau 12. Facteurs de risque per opératoire d'IRC à 1 an. Médiane [Q1-Q3] ou n (%).**

Facteurs de risque per opératoire d'IRC à 1 an post greffe	DFG < 60 N = 73	DFG ≥ 60 N = 177	p
<b>Support transfusionnel :</b>			
Cell saver (litres)	2 [0,85-2,1]	2 [0,7-3]	0,57
CGR (nombre)	6 [4-9]	5 [3-8]	0,37
PFC (nombre)	10 [5-14,2]	10 [6-12]	0,81
<b>Noradrénaline post opératoire :</b>	22 (30,1)	51 (28,8)	0,87
Durée (jours)	1 [0,25-1]	0,25 [0-1]	0,19
<b>Reprise chirurgicale</b>	18 (24,6)	36 (20,3)	0,50
Choc hémorragique	6 (8,2)	18 (10,1)	0,64
Packing	4 (5,5)	4 (2,2)	0,23
Thrombose de l'artère hépatique	1 (1,4)	5 (2,8)	0,67

CGR : culot de globules rouges ; PFC ; plasma frais congelé ; Cell-saver : autotransfusion.

**Tableau 13. Facteurs de risque post opératoires associés au risque de développer une IRC à 1 an post greffe. (n, %) ou Médiane [Q1-Q3].**

Facteurs de risque post opératoire associés au risque d'IRC à 1 an post greffe	DFG < 60 n = 73	DFG ≥ 60 n = 177	p
<b>Evolution de la fonction rénale :</b>			
IRA précoce (J15) : Stade 2	6 (8,2)	16 (9)	ns
Stade 3	22 (30,1)	8 (4,5)	<0,0001
Hémodialyse intermittente :	14 (19,2)	6 (3,4)	<0,0001
Durée (jours)	8 [4,7-38]	6 [2,8-12,8]	0,21
<b>Immunosuppression :</b>			
Traitement d'induction	49 (67,1)	118 (66,7)	0,99
Thymoglobulines	6 (8,2)	25 (14,1)	0,29
Anticalcineurines	66 (90,4)	159 (89,8)	0,31
Surdosage [J0-M6]	2 (2,7)	8 (4,5)	0,73
Conversion aux inhibiteurs de mTor	1 (1,4)	7 (3,9)	0,44
Belatacept	1 (1,4)	6 (3,4)	0,67
<b>Suivi :</b>			
Durée d'hospitalisation (jours)	19 [14-29]	15 [12-23]	0,0007
Traitement par IEC à M12	24 (32,9)	29 (16,4)	0,006
Rejet de greffe hépatique	7 (9,6)	30 (16,9)	0,17
Diabète secondaire	13 (17,8)	37 (20,9)	0,73
Nombre d'infections	2 [0,5-3]	2 [1-3]	0,52

IRA : insuffisance rénale aiguë ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ;

D. Facteurs de risque post opératoires d'IRC à un an post greffe :

En analyse univariée, le développement d'une IRA de stade 3 dans les 15 jours suivant la transplantation et la nécessité d'une dialyse en post opératoire ( $p < 0,0001$ ) impactent la fonction rénale à 1 an, tout comme la durée d'hospitalisation ou le traitement par IEC. Le choix de l'immunosuppression ne semble pas influencer la fonction rénale. (**Tableau 13**).

E. Facteurs de risques indépendants d'IRC à 1 an de la transplantation :

En analyse multivariée, les facteurs de risques indépendants associés à une IRC à 1 an post transplantation sont la créatininémie le jour de la greffe avec un odd ratio à 1,02 (IC 95% (1,009-1,030) ;  $p < 0,0002$ ), tout comme la créatininémie à J15 (OR 1.012 ; IC 95% 1.005-1.068) ;  $p = 0,0006$ ) (**Tableau 14**).

**Tableau 14. Facteurs de risque associés au risque de développer une IRC à 1 an post greffe en analyse multivariée (n, %) ou Médiane [Q1-Q3].**

Facteurs associés au risque d'IRC à 1 an post greffe	DFG < 60 n = 73	DFG ≥ 60 n = 177	p	OR, (IC 95%)
<b>Facteurs prédictifs d'IRC à 1 an post greffe :</b>				
Créatininémie J0	90 [74-138]	71 [59-88]	$p < 0,0002$	1.02 [1.009-1.03]
Créatininémie J5	117 [81-179]	85 [65-104]	ns	
Créatininémie J15	123 [84-153]	81 [62-101]	$p = 0,0006$	1.012 [1.005-1.068]
<b>Facteurs de risque en pré greffe :</b>				
Âge	60 [54-63]	56 [50-63]	ns	
HTA	25 (34)	38 (21,4)	ns	
DFG mesuré (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	68 [47-93]	88 [71-106]	ns	
SHR de type 2	23 (31,5)	20 (11,3)	ns	
Hypovolémie efficace sans retentissement rénal	23 (31,5)	86 (48,6)	ns	
Albuminurie (mg/g)	7 [1,8-44]	4 [0-11]	ns	
IRA stade 2 ou 3	13 (17,8)	10 (5,6)	ns	
Greffe avec priorité nationale	5 (6,8)	3 (1,7)	ns	
Transplantation foie et rein	6 (8,2)	2 (1,1)	ns	
<b>Facteurs de risque en post greffe</b>				
Durée d'hospitalisation (jours)	19 [14-29]	15 [12-23]	$p = 0,04$	1.03 [1.002-1.068]
Hémodialyse intermittente	14 (19,2)	6 (3,4)	ns	
IEC M12	24 (32,9)	29 (16,4)	ns	

ns : non significatif

La durée d'hospitalisation en post greffe était également un facteur de risque indépendant associé à un surrisque d'IRC à un an post transplantation (OR : 1,03 ; IC 95% (1,002-1,068) ;  $p = 0,04$ ). Les autres variables incluses dans l'analyse multivariée (âge, HTA,

DFG mesuré en pré greffe, hypovolémie efficace sans retentissement rénal, albuminurie, antécédent d'IRA de stade 2-3, la greffe dans une condition de priorité nationale et la transplantation foie-rein) ne sont pas significatives.

## DISCUSSION

La fonction rénale est au centre de la prise en charge du patient cirrhotique puis du patient transplanté hépatique. Elle impacte fortement la mortalité en pré et post greffe hépatique mais se révèle complexe à évaluer et à prendre en charge. Pour autant, ces malades sont exposés à de nombreux facteurs de risque d'insuffisance rénale qu'il convient de prendre en charge. A travers ce travail, nous avons déterminé la meilleure formule d'estimation de la fonction rénale à utiliser dans le contexte de cirrhose hépatique, nous avons étudié le devenir de la fonction rénale après transplantation et nous avons identifié les facteurs associés au risque de développer une IRC en post greffe.

- *Estimation de la fonction rénale chez le patient cirrhotique :*

Les performances prédictives de l'estimation de la fonction rénale a été étudiée depuis de nombreuses années chez le patient cirrhotique. Pour autant, il n'existe à l'heure actuelle toujours pas de recommandation française. Comme dans notre travail, la surestimation importante du DFG (>20%) par la formule MRDR4 et la formule CKD EPI créatinine a été confirmée par plusieurs études (Gerhardt et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011). Il est donc nécessaire d'abandonner définitivement l'utilisation de ces formules chez le patient cirrhotique, quel que soit le stade. L'utilisation du dosage de la cystatine C n'apparaît pas plus fiable que la créatininémie chez le patient cirrhotique. En effet, il existe une variabilité interindividuelle de la cystatine C et elle peut être influencée par de nombreux paramètres (dysthyroïdie, néoplasies, corticoïdes, IEC, Bactrim, l'ethnie). Cela limite la précision des formules d'estimation utilisant uniquement la cystatine C (Stevens LA et al, Kidney Int 2009). Pour autant, tel que démontré dans notre étude, le CKD EPI cystatine C reste intéressant pour les patients cirrhotiques avec un DFG <60ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Torre A et al, Am J Kidney Dis 2016) même si elle s'avère moins précise que les formules MDRD6 et CKD EPI mixte pour les DFG >60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

D'après la présente étude, les formules d'estimation les plus adaptées chez le patient cirrhotique sont le MDRD6 et le CKD EPI mixte. Le MDRD6 peut être utilisé facilement en pratique clinique et est actuellement recommandé aux Etats unis dans l'évaluation de la fonction

rénale des patients cirrhotiques (Chen YW et al, World J Hepatol 2012). Par rapport au MDRD4, il intègre le dosage de l'albumine et de l'urée (en plus du sexe, de l'ethnie, de la créatininémie et de l'âge) et permet d'apporter une estimation précise de la fonction rénale malgré l'utilisation de la créatininémie. Cependant, elle tend à sous-estimer les DFG <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Francoz et al. Hepatology 2014). Dans notre cohorte, nous n'avons pas pu la tester dans ce sous-groupe car nous avons trop peu de patients (n=22). De plus, l'hyponatrémie, l'âge avancé, la perfusion d'albumine, l'ascite réfractaire ou l'augmentation de l'urée sur un saignement digestif sont des facteurs confondants et cette formule ne convient donc pas aux patients sévères. Enfin, si le dosage de la créatininémie est maintenant validé IDMS, la méthode de dosage de l'urée et surtout de l'albuminémie n'est pas précisée et il n'y a pas de calibrage international. Ceci peut en soi générer une imprécision inter centres. La formule CKD-EPI mixte a été validée en population générale mais n'est pas encore validé en pratique courante chez les cirrhotiques (Inker et al, N Engl J Med 2012). Dans notre cohorte, cette formule était aussi précise que le MDRD6 et n'était pas influencée par la sévérité de l'atteinte hépatique ou rénale. Un des facteurs limitants de son utilisation reste cependant l'accès au dosage de la cystatine C et, à moindre niveau, le coût de cet examen. Finalement, il est nécessaire de rappeler que toutes ces formules d'estimation ne peuvent s'appliquer qu'aux patients en état d'équilibre et ne sont donc pas adaptées aux patients dont le statut hémodynamique est instable ou qui présentent une IRA.

De nouvelles formules d'estimations ont été développées et sont actuellement en cours d'évaluation. Elles semblent intéressantes car elles ont été établies spécifiquement à partir d'une population de cirrhotiques. La formule GRAIL (Asrani SK et al, Hepatology 2019), utilise les mêmes variables que pour le MRDR6 mais semble plus précise pour les DFG <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Une autre formule a été établie à partir du dosage de la cystatine C combiné au dosage de la créatininémie (Cholongitas E et al, J Gastroenterol Hepatol. 2017) et semble être plus précise que le CKD EPI mixte mais reste à être évalué en pratique courante. La suite de ce travail est donc de tester le degré de précision, de quantifier le biais et la corrélation de ces nouvelles formules afin de déterminer si elles permettent d'apporter une plus-value par rapport aux formules déjà existantes.

En conclusion, en l'absence de recommandations françaises et au vu des résultats de notre étude, nous recommandons qu'en l'absence de mesure de la fonction rénale, son estimation précoce soit faite par la formule MRDR6 ou CKD EPI mixte pour tous les patients cirrhotiques, quel que soit le degré de la fonction rénale ou de la sévérité de l'atteinte hépatique. Il faut cependant bien noter que les valeurs prédictives individuelles de ces formules sont

nettement moins bonnes que celles observées dans la population générale. Ceci doit rendre prudent quant à l'usage de ces formules et incite à faire une mesure chez ces patients autant que possible. Par ailleurs, il serait intéressant d'intégrer la valeur de l'estimation du DFG selon MDRD6 ou CKD EPI mixte plutôt que le taux de créatininémie brut dans le score MELD afin de mieux apprécier la sévérité de l'atteinte rénale pour l'accès à la greffe hépatique.

- *Devenir de la fonction rénale en post greffe :*

Les patients cirrhotiques sont à haut risque d'insuffisance rénale. Dans notre cohorte, 7,7% ont présenté un SHR de type 1 avant la greffe. On sait que cet évènement est favorisé par des infections, des hémorragies ou par tout évènement perturbant l'hémodynamique rénale (Ginès P. et al, Nat Rev 2019). Cela contribue à la dégradation de la fonction rénale, qui est rapide et importante chez les patients cirrhotiques (-12ml/min/1.73m<sup>2</sup> dans un délai médian de 7,3 mois [3-14.4]) avec un risque élevé de nécessité de dialyse (4,3% de notre cohorte). Or, il a été montré que la durée de la dialyse en pré transplantation impacte négativement sur la fonction rénale post greffe (Northup et al., Liver transplant 2010). Il est donc nécessaire de prévenir ces complications afin de limiter au maximum la dégradation de la fonction rénale.

Dans notre étude, de nombreux patients ont développé une IRA (54%) ou ont nécessité une épuration extra rénale (10%) en post greffe. Ces chiffres sont concordants avec ceux de la littérature (>40% d'IRA et 5-11% d'hémodialyse) (Thongprayoon C et al, J Clin Med. 2019). Le taux de récupération a été de 87% dans notre cohorte, ce qui est acceptable aux vues des données de la littérature (60 à 80%) (Lin, Y.H., et al. Transplant Proc, 2012). Cependant, cela participe au développement d'une IRC post greffe. En effet, un quart de nos transplantés présentent une IRC à 1 an post transplantation et 35% à la fin du suivi. Ces chiffres sont élevés mais constants au vu des dernières études (30-40%) (Moreno, J.M., et al, Transplant Proc, 2003). Cependant, l'IRC impacte fortement la survie des patients en post greffe (Schmitz, V., et al., Clin Transplant, 2008). En effet, 85% des patients de notre cohorte sont décédés alors qu'ils présentaient une IRC, dont plus d'un tiers en stade 5. Il convient donc de dépister et de prévenir au mieux la survenue d'une insuffisance rénale en post greffe pour limiter la morbi-mortalité des patients transplantés et cela commence dès la période pré opératoire.

- *Facteurs de risque associés à une IRC à un an post greffe.*

Les facteurs de risques impactant sur la fonction rénale en post transplantation hépatique sont nombreux et multifactoriels. Tous les facteurs de risques identifiés dans la littérature n'ont

cependant pas été confirmés dans notre étude. La sévérité de l'atteinte hépatique a été identifiée dans d'autres travaux comme un facteur de risque d'IRC en post greffe (Sharma, P. et al. *Am J Transplant*, 2011), mais ce paramètre n'a pas été retrouvé dans notre étude. Il en est de même pour la sévérité de l'atteinte rénale dans les cirrhoses secondaires au VHC (Mendizabal M. et al, *J Viral Hepat.* 2017) ou secondaires à une NASH (Calmus Y et al, *J Hepatol* 2012). Le fait que nous n'ayons pas retrouvé ces différences dans notre étude est probablement lié aux faibles effectifs dans ces sous-groupes de patients (n=33 et n=135 respectivement).

Le risque d'IRC post greffe est directement corrélé à la sévérité et à la durée de l'insuffisance rénale en pré greffe (Burra, P., et al, *Dig Liver Dis*, 2009). Dans notre cohorte, la valeur du DFG mesuré en pré greffe et le fait d'avoir un DFG mesuré  $<90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ont été identifiés comme facteurs de risque d'IRC à 1 an post greffe. En effet, même si leur DFG peut s'améliorer après greffe, ces patients restent à haut risque d'IRC en post transplantation (Sanchez, E.Q., et al, *Transplantation*, 2010). De même, le fait de présenter un SHR de type 2 impacte sur le devenir de la fonction rénale à long terme, probablement en raison du développement de lésions de fibrose tubulo-interstitielle. Mais de manière plus discrète mais tout aussi importante, nous avons pu montrer dans notre étude que les patients présentant un tableau d'hypovolémie efficace à la biologie mais sans retentissement sur la fonction rénale, sont également à risque de développer une IRC à 1 an post greffe. Il convient donc de déterminer avec précision la fonction rénale de tous les patients en projet de greffe hépatique avec précision afin de dépister les patients à risque en post transplantation hépatique.

Aucun facteur de risque per opératoire n'a été identifié dans notre étude, principalement lié au fait qu'il y avait beaucoup de données manquantes du fait du caractère rétrospectif de notre étude. Pour autant, il a été montré dans la littérature que le temps de clampage veineux, la technique chirurgicale (Brescia MD et al, *PLoS One*. 2015) et la qualité du greffon étaient déterminants pour le devenir de la fonction rénale en post greffe. Cependant, avec l'utilisation croissante de greffons de donneurs âgés et donc de moins bonne qualité, les patients greffés sont exposés à un surrisque d'IRC (de Boer JD et al, *Transplantation*. 2017). Concernant les facteurs de risque en post opératoire, la nécessité d'une épuration extra rénale a déjà été identifiée comme pourvoyeuse d'IRC à long terme (Contreras, G., et al, *J Am Soc Nephrol*. 2002). Cependant, dans notre cohorte, la durée de l'hémodialyse ne semble pas influencer le devenir de la fonction rénale. La durée d'hospitalisation est un facteur de risque indépendant d'IRC en post greffe dans notre étude. Pour autant, ce paramètre est plutôt le reflet du cumul des comorbidités du patient plus qu'un véritable facteur de risque à part entière (Rana A. et al, *Clin Transplant*. 2017).

Il existe donc de nombreux facteurs de risque exposant à un risque d'IRC à un an post greffe. De nombreux facteurs sont cependant non modifiables (âge, hépatopathie, comorbidité cardiovasculaires). Il convient donc de pouvoir identifier en pré greffe les patients à risque et de surveiller les indicateurs de risque d'IRC en post opératoire précoce. En effet, la créatininémie en post greffe précoce (J5) est associée dans notre étude et dans la littérature à un surrisque d'IRC (Guitard, J., et al. *Ren Fail*, 2006). Nous avons également montré que le taux de créatininémie à J15 et la créatininémie le jour de la greffe étaient des indicateurs de risque indépendants d'IRC en post greffe. Certaines équipes ont mis au point des formules de prédiction du risque d'IRC en post transplantation hépatique. L'équipe d'Israni et al a développé une formule complète mais incluant un grand nombre de variables, ce qui limite son utilisation (Israni, A.K., et al., *Am J Transplant*, 2013). En parallèle, l'équipe de Sharma et al propose le calcul d'un Indice de Risque Rénal (RRI) qui permet de prédire le risque d'insuffisance rénale terminale en post greffe (Sharma, P., et al., *Am Soc Nephrol*, 2013). Cette formule est cependant peu utilisée au quotidien et doit encore être validée en pratique courante.

La réalisation d'une greffe combinée foie-rein doit être envisagée pour les patients ayant une atteinte rénale sévère. Pour autant, certains derniers travaux ne montrent pas de bénéfices francs à la réalisation d'une double greffe (Locke JE et al, *Transplantation*. 2008). Dans notre étude, la transplantation foie-rein a été identifiée comme facteur de risque d'IRC en post greffe. La question se pose plutôt de réaliser une greffe rénale à distance ou décalée de 48h, car elle semble être moins pourvoyeuse de morbidité en permettant une meilleure conservation de la fonction rénale (Ekser B et al, *Ann Surg*. 2017). Enfin, le choix du protocole d'immunosuppression n'est pas associé à une différence d'évolution de la fonction rénale dans notre étude mais de nombreux travaux ont montré que l'utilisation d'anticalcineurines était pourvoyeuse de néphrotoxicité à long terme. Il convient donc de discuter pour les patients à risque d'IRC post greffe une épargne des anticalcineurines grâce à leur introduction retardée après traitement d'induction (Trunečka P et al, *Am J Transplant*. 2015) et/ou à la conversion précoce aux inhibiteurs de mTor (Cillo U et al, *Liver Transpl*. 2019).

## CONCLUSION

Ce travail effectué à partir de la cohorte toulousaine d'insuffisants hépatiques en attente de transplantation a permis de montrer que l'insuffisance rénale joue un rôle central et crucial dans le devenir des patients cirrhotiques et des patients transplantés hépatiques. Elle est fréquente, d'origine multifactorielle et elle impacte fortement la morbi-mortalité de ces patients. Il convient donc de correctement la dépister, idéalement en la mesurant quand c'est possible ou en utilisant l'estimateur le plus pertinent (CKD EPI mixte, MDRD6). Cela permet de la prendre en charge afin de limiter au mieux sa dégradation. Il convient de plus d'identifier l'ensemble des facteurs pré, per et post opératoire associés au risque d'IRC au long cours. Ainsi, ces informations permettent de stratifier le niveau de risque d'IRC pour chaque patient et de déterminer de manière individuelle, un protocole d'immunosuppression, les critères de qualité exigés pour le greffon et un protocole chirurgical adapté en amont de la greffe afin de prévenir au mieux l'apparition d'une IRC.

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Toulouse - Purpan



Didier CARRIÉ

Pr Dominique CHAUMONT  
Département d'Hépatologie et Transplantation Hépatique  
1, Avenue de la Biologie - 31054 TOULOUSE Cedex 9  
Tél 05 61 33 23 23  
M. CHAUMONT  
24 sept 2019

## ANNEXES

**Annexe 1 : Caractéristiques générales des patients lors du bilan réalisé en vue d'une transplantation hépatique. Moyenne +/- écarts type ou Médiane (Q1-Q3) ou n (%).**

Caractéristiques cliniques des patients lors de la mesure du DFG	Tous n = 470	Transplantés n = 286 (61)	Non transplantés n = 184 (39)	p
<b>Patients :</b>				
Age (années)	<b>58 ±10</b>	<b>57 ± 10</b>	<b>58 ± 9</b>	<b>0.017</b>
Homme	378 (80)	229 (80)	149 (81)	ns
<b>Facteurs de risque cardiovasculaires</b>				
PAS (mmHg)	123±20	123±19	124±22	ns
PAD, (mmHg)	70±12	70±12	69±12	ns
Hypertension	104 (22)	70 (24)	34 (19)	0.16
Diabète	140 (30)	92 (32)	48 (27)	0.18
Dyslipidémie	40 (9)	26 (9)	14 (8)	0.61
IMC, kg/m <sup>2</sup>	26.4±4.8	26.5±4.8	26.3±4.9	ns
IMC > 35 kg/m <sup>2</sup>	20 (4)	12 (4)	8 (4)	0.99
Tabagisme actif	38 (8)	20 (7)	18 (10)	0.3
Antécédents cardiovasculaires	47 (10)	27 (10)	20 (11)	0.64
AOMI	8 (1,7)	5 (1,7)	3 (1,6)	0.99
CMI	17 (3,6)	9 (3,1)	8 (4,3)	0.61
CMH	4 (0,8)	1 (0,3)	3 (1,6)	0.3
Autres	17 (3,6)	12 (4,2)	5 (1,8)	0.46
<b>Antécédents urologiques :</b>	<b>65 (14)</b>	<b>32(12)</b>	<b>33(18)</b>	<b>0.04</b>
Colique néphrétique	28 (5,9)	13 (4,5)	15 (8,1)	0.11
Prostatite/pyélonéphrite	10 (2,1)	7 (2,4)	3 (1,6)	0.74
Cancer urologique	7 (1,4)	4 (1,4)	3 (1,6)	0.99
Rétention aiguë d'urine	5 (1)	3 (1)	2 (0,7)	0.99
Autres	16 (3,4)	8 (2,8)	8 (4,3)	0.44
<b>Maladie hépatique initiale :</b>				
Hépatite virale	164 (35)	94 (33)	70 (39)	0.77
Réplicante	<b>110 (67)</b>	<b>57 (61)</b>	<b>53 (76)</b>	<b>0.03</b>
Hépatite B	30 (18)	16 (17)	14 (19)	0.44
Guérie	7 (23)	5 (31)	2 (1)	0.71
Hépatite C	135 (82)	78 (83)	57 (81)	0.40
Guérie	18 (13)	13 (17)	5 (8,8)	0.46
Autres	8 (4,8)	7 (7)	1 (0,5)	0.16
VIH	7 (1.5)	1 (0.3)	6 (1,4)	0.07
Alcool	<b>266 (56)</b>	<b>145 (51)</b>	<b>121 (66)</b>	<b>0.002</b>
NASH	33 (7)	19 (7)	14 (8)	0.71
Hémochromatose	4 (1)	3 (1)	1 (0,5)	0.99
Auto-immune	<b>42 (9)</b>	<b>35 (12)</b>	<b>7 (4)</b>	<b>0.0015</b>
Amylose à transthyrétine	7 (1)	4 (1,2)	3 (2)	0.99
Carcinome hépatocellulaire	232 (50)	136 (48)	96 (53)	0.34
Cholangiocarcinome	6 (1)	5 (2)	1 (0,5)	0.41
Autres	30 (7)	20 (8)	10 (5)	0.56
Greffe hépatique antérieure	6 (1)	5 (1,7)	1 (0,5)	0.41
<b>Sévérité de l'atteinte hépatique :</b>				
Ascite réfractaire	118 (25)	70 (24)	48 (26)	0.74
Encéphalopathie	5 (1)	2 (0,7)	3 (1,6)	0.38
TIPS	24 (5)	14 (4,9)	10 (5,4)	0.83
Rupture de VO	68 (14.5)	42 (14.7)	26 (14)	0.89

PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; AOMI : artériopathie des membres inférieurs ; CMI : cardiomyopathie ischémique ; CMH : cardiomyopathie hypertrophique ; NASH : Stéato-hépatite non alcoolique ; TIPS : shunt intra hépatique par voie transjugulaire ; VO : varice oesophagienne. ( $p < 0,05$ )

**Annexe 2 : Paramètres biologiques des patients lors de la réalisation de la mesure du DFG à l'inuline. Moyenne +/- écarts type ou Médiane (Q1-Q3) ou n (%).**

Caractéristiques biologiques des patients lors de la mesure du DFG	Tous n = 470	Transplantés n = 286 (61)	Non transplantés n = 184 (39)	p
<b>Sévérité de l'atteinte hépatique</b>				
<b>Score de CHILD</b>	8.5±2.6	8.5±2.6	8.5±2.6	ns
A	143 (30)	92 (32)	51 (28)	ns
B	141 (30)	78 (27)	62 (34)	ns
C	186 (40)	116 (41)	71 (38)	ns
<b>Score de MELD</b>	12.9±6.2	13.0±6.3	12.8±6.1	ns
≤ 15	<b>305 (65)</b>	<b>196 (69)</b>	<b>109 (59)</b>	<b>0.05</b>
> 15	<b>166 (35)</b>	<b>90 (31)</b>	<b>76 (41)</b>	<b>0.04</b>
Bilirubine totale, µmol/L	36.5 [19-75]	36,5 [18-83]	36 [19-66]	ns
Bilirubine libre, µmol/L	22 [12-42]	23 [12-53.5]	21 [12-32.5]	ns
Prothrombine, %	62 [46-76]	62 [44-77]	62 ([7-74]	ns
INR	1.4 [1.2-1.8]	1.4 [1.2-1.8]	1.4 [1.2-1.7]	ns
Albumine plasmatique, g/L	31±6	31±6	31±6	ns
<b>Paramètres plasmatiques :</b>				
Sodium, mmol/L	134.5±5.5	134.2±5.6	134.9±5.3	ns
Osmolalité, mmol/kg	285±11	285±11	284±10	ns
Potassium, mmol/L	3.9±0.5	3.9±0.5	3.9±0.5	ns
Chlore, mmol/L	101±5	101±5	101±5	ns
Bicarbonate, mmol/L	25±3	25±3	25±3	ns
Calcium total, mmol/L	2.24±0.14	2.23±0.15	2.24±0.14	ns
Phosphore, mmol/L	1.02±0.19	1.03±0.18	1.01±0.20	ns
Acide urique, µmol/L	<b>310±111</b>	<b>320±120</b>	<b>294±93</b>	<b>&lt;0.001</b>
Glucose, mmol/L	<b>7.1±3.1</b>	<b>7.4±3.3</b>	<b>6.8±2.6</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Paramètres urinaires :</b>				
Sodium, mmol/24h	49 [27-77]	52 [26-77]	47 [28-77]	ns
FeNa+, %	23 [15-42]	23 [15-40]	26 [17-45]	ns
Hypovolémie efficace sans retentissement rénal	70 (14.9)	31 (10.6)	31 (16.9)	ns

MELD : model for end stage liver disease ; FeNa+ : fraction excretion du sodium ; MRC : maladie rénale chronique.

**Annexe 3. Descriptif des atteintes rénales présentes lors de la mesure du DFG des patients en attente de greffe hépatique. Moyenne +/- écarts type ou Médiane (Q1-Q3) ou n (%).**

Atteintes rénales préalables à la mesure du DGF	Tous n=470	Transplantés n=286	Non transplantés n=184	p
<b>Fonction rénale :</b>				
DFGm, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	82.5±28.5	82.8±29.1	83.5±27.6	ns
< 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> (n,%)	97 (20,6)	62 (21.7)	35 (19)	0.55
< 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> (n,%)	22 (4,7)	14 (4,9)	8 (4,3)	0.82
Protéinurie/créatininurie, mg/g	<b>108 [63-185]</b>	<b>110 [61-191]</b>	<b>107 [69-178]</b>	<b>0.033</b>
Albuminurie/créatininurie, mg/g (n=381)	5.0 [1.7-12.2]	5 [1-12.4]	5.0 [2.0-12.0]	ns
Albuminurie > 30 mg/g (n,%)	56 (12)	34 (14.9)	22 (14.1)	ns
> 300 mg/g (n,%)	18 (3,8)	12 (5.2)	6 (3.8)	0.8
Cystatinurie/créatininurie µg/mmol (n=255)	9.5 [6.3-12.4]	9 [6.0-12.7]	10.0 [7.0-12.0]	ns
<b>Lésions à la biopsie rénale (n,%) :</b>	10 (2,1)	9 (3,1)	1(0,5)	ns
GNMP	4	3	1	
IgA	3	3	0	
Néphroangiosclérose	2	2	0	
Néphropathie diabétique	1	1	0	
HSF	1	1	0	
LGM	1	1	0	
Autres	2	2	0	
<b>Antériorité d'IRA selon les KDIGO :</b>	106/407 (26)	59/251 (25)	47/156 (30)	0.16
Stade 1 (n,%)	48 (11,8)	29 (11,6)	29 (18,6)	0.08
Stade 2 (n,%)	27 (6,6)	13 (5,2)	14 (9)	0.22
Stade 3 (n,%)	21 (5,1)	17 (6,8)	4 (2,5)	0.07

DFGm : débit de filtration glomérulaire mesuré ; GNMP : glomérulonéphrite membranoproliférative ; IgA : néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA ; HSF : hyalinose segmentaire et focale ; LGM : lésions glomérulaires minimes ; IRA : insuffisance rénale aiguë.

**Annexe 4 : Définitions des atteintes rénales selon l'ADQI et l'ICA.** IRA : insuffisance rénale aiguë ; IRC : insuffisance rénale chronique ; MRC : maladie rénale chronique ; SHR : syndrome hépatorénal.

Définitions selon l'ADQI et l'ICA	
<b>IRA</b>	Élévation de la créatininémie > 26,5 µmol/L en moins de 48 heures Ou Elévation de la créatininémie ≥50 % par rapport à la valeur de base < sept jours
<b>Classification</b>	<u>Stade 1</u> : élévation de la créatininémie > 26,5 µmol/L ou >1,5-2 fois par rapport à la valeur de base <u>Stade 2</u> : élévation de la créatininémie >2-3 fois par rapport à la valeur de base <u>Stade 3</u> : élévation de la créatininémie >3 fois par rapport à la valeur de base ou créatininémie >353,6 µmol/L associée à une élévation > 26,5 µmol/L ou nécessité d'épuration extrarénale
<b>IRC</b>	DFG <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> pendant plus de trois mois (MDRD-6) ou atteinte rénale définie par des anomalies histologiques, un sédiment urinaire anormal ou une imagerie pathologique pendant plus de 3 mois.
<b>SHR</b>	Cirrhose avec ascite Créatinine plasmatique >133 mol/L Absence d'amélioration du taux de créatinine plasmatique (qui reste >133 mol/L) après interruption des diurétiques d'au moins deux jours et expansion volémique par albumine (1 g/kg/j jusqu'à 100 g/j) Absence d'état de choc Pas de traitement néphrotoxique récent ou en cours Pas d'atteinte rénale organique (protéinurie <0,5 g/j, pas d'hématurie, échographie rénale normale)
<b>type 1</b>	Doublement de la créatinine plasmatique (qui doit être supérieure à 226 mol/L) en moins de deux semaines
<b>type 2</b>	niveau de créatinine plasmatique compris entre 133 et 226 µmol/L, stable ou d'aggravation lente, sur plus de deux semaines.

**Annexe 5 : Différentes formules d'estimation utilisées en pratique courante en population générale.**

Estimateurs	Formules
MDRD4	$175 \times (\text{créatininémie en mg/dl})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times k \text{ (ethnie)}$
MDRD6	$170 \times (\text{créatininémie en mg/dl})^{-0,999} \times (\text{âge})^{-0,176} \times (0,742 \text{ si femme}) \times k \text{ (ethnie)} \times (\text{urémie en mg/dL})^{-0,17} \times (\text{albumine en g/dL})^{0,318}$
CKD EPI créatinine	$141 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{SCr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}} \times 1,018 \text{ [si femme]} \times 1,159 \text{ [si afro-américain]}$ avec S <sub>Cr</sub> (créatininémie) en mg/dL, κ = 0.7 (femme) ou 0.9 (homme), α = -0.329 (femme) or -0.411 (homme)
CKD EPI cystatine	$133 \times \min(\text{Scys}/0,8, 1)^{-0,499} \times \max(\text{Scys}/0,8, 1)^{-1,328} \times 0,996^{\text{Age}} \times 0,932 \text{ [si femme]}$ Avec S <sub>cys</sub> (cystatine C sanguine) en mg/l
CKD EPI mixte	$135 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{SCr}/\kappa, 1)^{-0,601} \times \min(\text{Scys}/0,8, 1)^{-0,375} \times \max(\text{Scys}/0,8, 1)^{0,711} \times 0,995^{\text{Age}} \times 0,969 \text{ [si femme]} \times 1,08 \text{ [si afro-américain]}$ avec S <sub>Cr</sub> (créatininémie) en mg/dL, S <sub>cys</sub> (cystatine C sanguine) en mg/l, κ = 0.7 (femme) ou 0.9 (homme), α = -0.248 (femme) ou -0.207 (homme)

**Annexe 6. Performance des différentes formules d'estimation du DFG selon le score de CHILD.**

	<b>CKD-EPI Créatinine</b>	<b>CKD-EPI Cystatine</b>	<b>CKD-EPI combiné</b>	<b>MDRD 4</b>	<b>MDRD 6</b>
<b>CHILD A (n=143) ; DFGm : 88.4 ± 22.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>					
<b>DFGe</b> ml/min/1,73m <sup>2</sup>	<b>95.1 ± 17.7</b>	<b>65.5 ± 19.2</b>	<b>84.3 ± 21.2</b>	<b>102.2 ± 26.7</b>	<b>85.4 ± 22.3</b>
<b>Biais</b> 95% LOA	6.6 (-24.1, 37.4)	-22.5 (-67.0, 22)	-3.6 (-35.7, 28.4)	13.8 (-30.5, 58.1)	-3.0 (-42.8, 36.8)
<b>Corrélation 95%</b> IC	0.71 (0.62-0.78)	0.42 (0.25-0.57)	0.72 (0.62-0.81)	0.59 (0.46-0.68)	0.58 (0.46-0.68)
<b>Précision 10% %</b>	46.5	14.2	40.6	39.6	32.6
<b>Précision 30% %</b>	84.7	55.7	88.7	75.0	89.6
<b>CHILD B (n=141) ; DFGm : 83.1 ± 30.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>					
<b>DFGe</b> ml/min/1,73m <sup>2</sup>	<b>98.3 ± 22.6</b>	<b>58.6 ± 17.1</b>	<b>81.2 ± 23.1</b>	<b>109.3 ± 34.5</b>	<b>86.3 ± 28.3</b>
<b>Biais</b> 95% LOA	15.2 (-22.5, 52.9)	-24.7 (-75.7, 26.4)	-2.1 (-36.3, 32.2)	26.3 (-19.2, 71.7)	3.2 (-35.6, 42.1)
<b>Corrélation 95%</b> IC	0.77 (0.69-0.83)	0.53 (0.38-0.65)	0.82 (0.75-0.88)	0.75 (0.67-0.82)	0.77 (0.69-0.83)
<b>Précision 10% %</b>	27.0	15.2	39.0	17.0	35.5
<b>Précision 30% %</b>	61.7	52.4	88.6	44.0	82.3
<b>CHILD C (n=186) ; DFGm : 77.4 ± 30.7 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>					
<b>DFGe</b> ml/min/1,73m <sup>2</sup>	<b>97.4 ± 22.2</b>	<b>51.1 ± 16.7</b>	<b>72.9 ± 23.8</b>	<b>105.7 ± 36.3</b>	<b>80.4 ± 28.3</b>
<b>Biais</b> 95% LOA	20 (-19.8, 59.7)	-22.6 (-71.4, 26.2)	-0.8 (-35.9, 34.3)	28.3 (-25.4, 81.9)	3.0 (-41.5, 47.4)
<b>Corrélation 95%</b> IC	0.75 (0.68-0.81)	0.58 (0.47-0.68)	0.81 (0.75-0.86)	0.68 (0.59-0.75)	0.71 (0.63-0.77)
<b>Précision 10% %</b>	21.5	14.8	33.6	13.4	34.9
<b>Précision 30% %</b>	48.9	45.6	77.9	40.3	78.0

**Annexe 7 : Devenir des patients non transplantés. Médiane [Q1-Q3] ou n (%).**

<b>Patients non transplantés</b>	<b>n = 184</b>
<b>Durée de suivi (mois)</b>	15 [4.9-29.5]
<b>Fonction rénale à la fin du suivi (/175 )</b>	
Créatininémie à la fin du suivi (µmol/L)	76 [59.5 – 121]
DFGe à la fin du suivi (CKD EPI créatinine)	91 [54.5 – 107]
DFG < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	55 (31,4)
Stade 4	12 (6,8)
Stade 5	8 (4,5)
<b>Vivant à la fin du suivi :</b>	<b>111 (60.3)</b>
<b>Devenir :</b>	
Sur liste active	14 (12,6)
Amélioration du bilan hépatique	22 (19,8)
Pas de récurrence du CHC après traitement	2 (1,8)
Contre-indication à une greffe hépatique :	73 (65,7)
Néoplasie	10 (9)
Récurrence de CHC	39 (35,1)
Pas de sevrage alcoolique	6 (5,4)
Refus du patient	6 (5,4)
Troubles psychiatrique ou de compliance	3 (2,7)
Contre-indication médicale	9 (8,1)
<b>Décès :</b>	<b>73 (39,7)</b>
<b>Cause du décès :</b>	
CHC	23 (31,5)
Néoplasie	1 (1,4)
Infectieux	15 (20,5)
Choc hémorragique	12 (16,4)
Cardiovasculaire	4 (5,5)
Insuffisance hépato-cellulaire	3 (4,1)
Autres	2 (2,7)
Inconnue	13 (17,8)

*CHC : carcinome hépatocellulaire.*

## BIBLIOGRAPHIE

Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017.

Angeli, P., Ginès, P., Wong, F., Bernardi, M., Boyer, T.D., Gerbes, A., Moreau, R., Jalan, R., Sarin, S.K., Piano, S., et al. (2015). Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J. Hepatol.* 62, 968–974.

Asrani, S.K., Jennings, L.W., Trotter, J.F., Levitsky, J., Nadim, M.K., Kim, W.R., Gonzalez, S.A., Fischbach, B., Bahirwani, R., Emmett, M., et al. (2019). A Model for Glomerular Filtration Rate Assessment in Liver Disease (GRAIL) in the Presence of Renal Dysfunction. *Hepatology* 69, 1219–1230.

Brescia MD, Massarollo PC, Imakuma ES, Mies S. Prospective Randomized Trial Comparing Hepatic Venous Outflow and Renal Function after Conventional versus Piggyback Liver Transplantation. *PLoS One.* 2015 Jun 26;10(6):e0129923

Burra, P., et al. Factors influencing renal function after liver transplantation. Results from the MOST, an international observational study. *Dig Liver Dis.* 2009 May;41(5):350-6

Calmus, Y., Conti, F., Cluzel, P., Hill, G., Antoine, C., Scatton, O., Soubrane, O., Glotz, D., Pillebout, E., and Nochy, D. (2012). Prospective assessment of renal histopathological lesions in patients with end-stage liver disease: effects on long-term renal function after liver transplantation. *J. Hepatol.* 57, 572–576.

Chen YW, Chang CW, Chang CW, Wang TE, Wu CJ, Chen HH. Is an estimated glomerular filtration rate better than creatinine to be incorporated into the end-stage liver disease score? *World J Hepatol.* 2012 Nov 27;4(11):291-8

Cholongitas, E., Ioannidou, M., Goulis, I., Chalevas, P., Ntogramatzi, F., Athanasiadou, Z., Notopoulos, A., Alevroudis, M., Sinakos, E., and Akriviadis, E. (2017). Comparison of creatinine and cystatin formulae with 51 Chromium-ethylenediaminetetraacetic acid glomerular filtration rate in patients with decompensated cirrhosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 32, 191–198.

Cillo, U., et al., Very Early Introduction of Everolimus in De Novo Liver Transplantation: Results of a Multicenter, Prospective, Randomized Trial. *Liver Transpl.* 2019 Feb;25(2):242-251

Contreras, G., Garces, G., Quartin, A.A., Cely, C., LaGatta, M.A., Barreto, G.A., Roth, D., and Gomez, E. (2002). An epidemiologic study of early renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13, 228–233.

Cullaro, G., Verna, E.C., and Lai, J.C. (2019). Association Between Renal Function Pattern and Mortality in Patients with Cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*

De Boer JD, Blok JJ, Braat AE. Graft Quality and Prediction of Outcome After Liver Transplantation. *Transplantation*. 2017 Aug;101(8):e286.

Ekser, B., et al, A Novel Approach in Combined Liver and Kidney Transplantation With Long-term Outcomes. *Ann Surg*. 2017 May;265(5):1000-1008

Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Pre-transplant kidney function predicts chronic kidney disease after liver transplant: meta-analysis of observational studies. *Dig Dis Sci*. 2011 May;56(5):1282-9

Francoz, C., et al. Glomerular filtration rate equations for liver-kidney transplantation in patients with cirrhosis: validation of current recommendations. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1514-21.

Francoz, C., Nadim, M.K., and Durand, F. (2016). Kidney biomarkers in cirrhosis. *J. Hepatol*. 65, 809–824.

Gerhardt, T., et al. Creatinine-based glomerular filtration rate estimation in patients with liver disease: the new Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation is not better. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;23(11):969-73

Ginès, P., and Schrier, R.W. (2009). Renal failure in cirrhosis. *N. Engl. J. Med*. 361, 1279–1290.

Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Sep 13;4(1):23.

Giusto, M., et al. Chronic kidney disease after liver transplantation: pretransplantation risk factors and predictors during follow-up. *Transplantation*. 2013 May 15;95(9):1148-53

Guitard, J., et al. Predictive factors for chronic renal failure one year after orthotopic liver transplantation. *Ren Fail*. 2006;28(5):419-25

Hoek, F.J., Kemperman, F.A.W., and Krediet, R.T. (2003). A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol. Dial. Transplant*. 18, 2024–2031.

Inker, L.A., Schmid, C.H., Tighiouart, H., Eckfeldt, J.H., Feldman, H.I., Greene, T., Kusek, J.W., Manzi, J., Van Lente, F., Zhang, Y.L., et al. (2012). Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N. Engl. J. Med*. 367, 20–29.

Israni AK, Xiong H, Liu J, Salkowski N, Trotter JF, Snyder JJ, Kasiske BL. Predicting end-stage renal disease after liver transplant. *Am J Transplant*. 2013 Jul;13(7):1782-92

Kamath, P.S., Wiesner, R.H., Malinchoc, M., Kremers, W., Therneau, T.M., Kosberg, C.L., D'Amico, G., Dickson, E.R., and Kim, W.R. (2001). A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33, 464–470.

Levey, A.S., Bosch, J.P., Lewis, J.B., Greene, T., Rogers, N., and Roth, D. (1999). A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* *130*, 461–470.

Levey, A.S., Stevens, L.A., Schmid, C.H., Zhang, Y.L., Castro, A.F., Feldman, H.I., Kusek, J.W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., et al. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* *150*, 604–612.

Lin, Y.-H., Lin, C.-C., Wang, C.-C., Wang, S.-H., Liu, Y.-W., Yong, C.-C., Lin, T.-L., Li, W.-F., Concejero, A.M., and Chen, C.-L. (2012). The 4-week serum creatinine level predicts long-term renal dysfunction after adult living donor liver transplantation. *Transplant. Proc.* *44*, 772–775.

Locke, J.E., Warren, D.S., Singer, A.L., Segev, D.L., Simpkins, C.E., Maley, W.R., Montgomery, R.A., Danovitch, G., and Cameron, A.M. (2008). Declining outcomes in simultaneous liver-kidney transplantation in the MELD era: ineffective usage of renal allografts. *Transplantation* *85*, 935–942.

Mendizabal M, Reddy KR. Chronic hepatitis C and chronic kidney disease: Advances, limitations and uncharted territories. *J Viral Hepat.* 2017 Jun;24(6):442-453

Miller, B.F., Leaf, A., Mamby, A.R., Miller, Z. A comparison of the allantoin and inulin clearances for the measurement of filtration rate in the diseased human kidney. *J Clin Invest.* 1952 (3):314-6.

Moreno, J.M., Cuervas-Mons, V., Rubio, E., Pons, F., Herreros de T, A., Turrión, V.S., and Millán, I. (2003). Chronic renal dysfunction after liver transplantation in adult patients: prevalence, risk factors, and impact on mortality. *Transplant. Proc.* *35*, 1907–1908.

Mousseaux, C., Bouguerba, A., Ayed, S., Barchasz, J., Boukari, M., Goldgran-Toledano, D., Bornstain, C., and Vincent, F. (2016). Appréciation du débit de filtration glomérulaire et de la dysfonction rénale chez le cirrhotique. *Réanimation* *25*, 137–149.

Nadim, M.K., et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol.* 2016 Mar;64(3):717-35

Nishi, H., et al. Chronic renal outcome after living donor liver transplantation. *Clin Transplant.* 2013 Jan-Feb;27(1):90-7

Piano, S., Romano, A., Di Pascoli, M., and Angeli, P. (2017). Why and how to measure renal function in patients with liver disease. *Liver Int.* *37 Suppl 1*, 116–122.

Rana, A., Witte, E.D., Halazun, K.J., Sood, G.K., Mindikoglu, A.L., Sussman, N.L., Vierling, J.M., Kueht, M.L., Galvan, N.T.N., Cotton, R.T., et al. (2017). Liver transplant length of stay (LOS) index: A novel predictive score for hospital length of stay following liver transplantation. *Clin Transplant* *31*.

Russ KB, Stevens TM, Singal AK. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2015 Sep 28;3(3):195-204

Sanchez, E.Q., et al. Predicting renal failure after liver transplantation from measured glomerular filtration rate: review of up to 15 years of follow-up. *Transplantation*. 2010 Jan 27;89(2):232-5

Schmitz, V., Laudi, S., Moeckel, F., Puhl, G., Stockmann, M., Tran, Z.V., Kahl, A., Neumann, U., and Neuhaus, P. (2008). Chronic renal dysfunction following liver transplantation. *Clin Transplant* 22, 333–340.

Sharma, P., et al., Impact of MELD-based allocation on end-stage renal disease after liver transplantation. *Am J Transplant*, 2011. 11(11): p. 2372-8.

Sharma P, Goodrich NP, Schaubel DE, Guidinger MK, Merion RM. Patient-specific prediction of ESRD after liver transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Dec;24(12):2045-52

Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis*. 2003 Feb;41(2):269-78.

Singal, A.K., Jackson, B., Pereira, G.B., Russ, K.B., Fitzmorris, P.S., Kakati, D., Axley, P., Ravi, S., Seay, T., Ramachandra Rao, S.P., et al. (2018). Biomarkers of Renal Injury in Cirrhosis: Association with Acute Kidney Injury and Recovery after Liver Transplantation. *Nephron* 138, 1–12.

Stevens, L.A., et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int*. 2009 Mar;75(6):652-60.

Tanriover, B., et al. Analysis of kidney function and biopsy results in liver failure patients with renal dysfunction: a new look to combined liver kidney allocation in the post-MELD era. *Transplantation*. 2008 Dec 15;86(11):1548-53

Thongprayoon, C., Kaewput, W., Thamcharoen, N., Bathini, T., Watthanasuntorn, K., Lertjitbanjong, P., Sharma, K., Salim, S.A., Ungprasert, P., Wijarnpreecha, K., et al. (2019). Incidence and Impact of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *J Clin Med* 8.

Torre, A., et al. Creatinine Versus Cystatin C for Estimating GFR in Patients With Liver Cirrhosis. *Am J Kidney Dis*. 2016 Feb;67(2):342-4.

Trunečka, P., et al, Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients Receiving Different Prolonged-Release Tacrolimus Regimens-The DIAMOND Study. *Am J Transplant*. 2015 Jul;15(7):1843-54

Tsochatzis, E.A., Bosch, J., and Burroughs, A.K. (2014). Liver cirrhosis. *The Lancet* 383, 1749–1761.

Umbro, I., Tinti, F., Scalera, I., Evison, F., Gunson, B., Sharif, A., Ferguson, J., Muiesan, P., and Mitterhofer, A.P. (2016). Acute kidney injury and post-reperfusion syndrome in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 22, 9314–9323.

Wadei, H.M., Geiger, X.J., Cortese, C., Mai, M.L., Kramer, D.J., Rosser, B.G., Keaveny, A.P., Willingham, D.L., Ahsan, N., and Gonwa, T.A. (2008). Kidney allocation to liver transplant candidates with renal failure of undetermined etiology: role of percutaneous renal biopsy. *Am. J. Transplant.* 8, 2618–2626.

Wagener, G., et al., Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. 26(5): p. 1717-23.

Watt, K.D., et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant.* 2010 Jun;10(6):1420-7

Wong, F., Nadim, M.K., Kellum, J.A., Salerno, F., Bellomo, R., Gerbes, A., Angeli, P., Moreau, R., Davenport, A., Jalan, R., et al. (2011). Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 60, 702–709.

Wong, F., et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Outcomes in Cirrhosis. *Liver Transpl.* 2019 Jun;25(6):870-880

Zhu, M., Li, Y., Xia, Q., Wang, S., Qiu, Y., Che, M., Dai, H., Qian, J., Ni, Z., Axelsson, J., et al. (2010). Strong impact of acute kidney injury on survival after liver transplantation. *Transplant. Proc.* 42, 3634–3638.

## RESUME EN ANGLAIS

Renal function is a predictor of mortality in pre- and post-liver transplantation. Its estimate is however complex in the cirrhotic patient. The assessment of the GFR by measurement of the clearance of an exogenous tracer remains the gold standard method. However, it's not applicable in current practice. Our findings indicate that the MDRD6 and combined CKD-EPI estimation formulas are the most effective in predicting renal function in patients with hepatic insufficiency. In addition, because renal impairment is common in post-liver transplantation (LT), it is necessary to screen for all risk factors associated with chronic renal failure. In this study, the following factors were associated with eGFR <60ml/min/1.73m<sup>2</sup> at 1 year : measured GFR, age, hypertension, hepatorenal syndrome type 2, effective hypovolemia, albuminuria, transplantation in an emergency context and liver-kidney transplantation. In multivariate analysis, the independent factors associated with 1-year CKD were: serum creatinine levels on days 0 and 15 after transplantation and the duration of hospitalization. These findings enable to stratify the risk of post-transplant chronic kidney disease and to determine an individual transplant protocol (immunosuppression, graft quality, surgical technique) in order to better prevent the decrease in GFR.

**Transplantation hépatique et fonction rénale :  
méthodes d'évaluation en pré-greffe et devenir en post-greffe**  
*étude rétrospective de la cohorte toulousaine*

---

**RESUME EN FRANÇAIS :**

La fonction rénale est un facteur prédictif de mortalité en pré et post greffe hépatique. Son estimation est cependant complexe chez le patient cirrhotique. Le gold standard reste la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) par la clairance d'un traceur exogène mais cette méthode n'est pas applicable en pratique courante. Ce travail indique que les formules d'estimation MDRD6 et CKD EPI mixte sont les plus performantes pour prédire la fonction rénale des insuffisants hépatiques. Par ailleurs, parce que l'altération rénale est fréquente en post-transplantation hépatique (TH), il est nécessaire de dépister l'ensemble des facteurs de risque associés à une insuffisance rénale chronique (IRC). Dans cette étude, nous avons montré que la créatininémie du jour de la greffe et la durée d'hospitalisation étaient des facteurs de risque indépendants d'IRC à un an post greffe. De plus, de nombreux facteurs en pré greffe ont été associés à un surrisque d'IRC (âge, HTA, syndrome hépatorénal de type 2, hypovolémie efficace, albuminurie, greffe prioritaire, transplantation foie-rein et DFG mesuré). Cela permet ainsi de stratifier le risque d'IRC en post greffe pour chaque patient et de déterminer un protocole de greffe personnalisé (immunosuppression, qualité du greffon, technique chirurgicale) afin de prévenir au mieux la diminution du DFG.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Renal function of liver transplant : evaluation methods in pre-transplantation and outcomes after transplantation

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée Néphrologie

---

**MOTS-CLÉS :** cirrhose, estimation de la fonction rénale, transplantation hépatique, insuffisance rénale chronique, facteurs prédictifs d'insuffisance rénale en post greffe hépatique.

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

**DIRECTEURS DE THESE :** Dr Marion VALLET et Pr Nassim KAMAR