

FAULTE DE MEDEI NE ET DE PHARMACI E
CHU HASSANI I - FES

MEMOIRE DE FIN DE SPECIALITE
NEPHROLOGIE

*L'histologie rénale peut-elle prédire l'évolution
de la fonction rénale après transplantation
hépatique?*

Dr Chakib MAAROUFI
Sous la direction de Pr NASSIM KAMAR
Validé par Pr Tarik SQALLI HOUSSAINI

Juin 2012

PLAN

I – Introduction :

II – Patients et méthodes :

II-1) Analyse histologique des biopsies rénales

II-2) Mesure de la clairance à l'inuline

II-3) Analyses Statistiques

III– Résultats :

III-1 Devenir des patients après la PBR

III-2) Fonction rénale de la transplantation hépatique jusqu'au dernier suivi

III-3) Evolution de la fonction rénale en fonction de du traitement immunosuppresseurs

III-4) Corrélation entre les lésions histologiques et la fonction rénale au dernier suivi

III-5) Facteurs prédictifs d'un débit de filtration glomérulaire $\geq 60\text{ml/min}$ au dernier suivi

III-6) Facteurs prédictifs d'une baisse du DFG entre PBR et le dernier suivi

IV – DISCUSSION :

IV-1) Evaluation de la fonction rénale chez les TH

IV-2) Histologie rénale

IV-3) Effet du Traitement immunosuppresseur sur la fonction rénale

IV-4) facteur de risque de la MRC chez les transplantés hépatiques

IV-5) IRC chez les TH

V– Conclusion :

VI – Bibliographies :

I – Introduction :

La dysfonction rénale après une greffe hépatique est une complication sérieuse. Environ 18% pour cent des transplantés hépatiques développent une IRC après 5 ans [1].

Depuis que le score MELD (Model for end-stage liver disease) qui prend en compte la créatinine plasmatique a été adoptée pour l'attribution des greffons hépatiques, le nombre de transplantés hépatiques ayant une insuffisance rénale ne cesse d'augmenter [2].

Après transplantation hépatique, l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine (ICN) a considérablement amélioré la survie des patients et des greffons. Toutefois, ces médicaments immunosuppresseurs sont néphrotoxiques [3,4]. De nombreuses études ont décrit une diminution progressive de la fonction rénale après transplantation hépatique [3,4]. De nombreux autres facteurs ont été associés à la survenue d'une insuffisance rénale chronique après transplantation hépatique. Il s'agit notamment de l'âge avancés des receveurs, l'insuffisance rénale aiguë en post greffe, le débit de filtration glomérulaire en pré-greffe, la présence d'un syndrome hépatorénal avant la greffe, l'hypertension artérielle, le diabète, et l'hépatite C [4].

Plusieurs équipes ont analysés l'histologie rénale chez les transplantés rénaux et ont montré que les lésions observés étaient complexes [5,6,7,8]. Récemment, nous avons évalué l'histologie rénale chez 99 transplantés hépatiques recevant des anti-calcineurines [8]. Une ponction biopsie rénale

(PBR) et une mesure de la clairance de l'inuline ont été effectués 60 ± 48 mois après la transplantation hépatique. Pour la première fois, l'analyse histologique a été réalisée selon les lésions élémentaires qui ont été décrites selon la classification de Banff 2005 [9]. De plus, la fibrose interstitielle a été quantifiée en utilisant une méthode automatisée précédemment décrite par Servais et al. [10]. L'analyse des biopsies rénales, a montré que le plus souvent les lésions étaient complexes multifactorielles et rarement spécifiques. En effet parmi les 99 transplantés hépatiques ayant bénéficié de la biopsie rénale seuls cinq patients avaient des lésions spécifiques :

néphropathie à IgA (n=1), glomérulonéphrite cryoglobulinémique (n=1), néphroangiosclérose (n=1), micro angiopathie thrombotique (n=1) et néphropathie tubulo-interstitielle chronique (n=1). Nous avons trouvé une corrélation inverse entre la clairance de l'inuline et le pourcentage de glomérulosclérose, le pourcentage des fibroses interstitielles obtenues par quantification informatisée, le score de fibrose interstitielle selon la classification de Banff (ci) et l'épaississement intimal (cv). Les facteurs indépendants prédictifs d'un taux de glomérulosclérose $\geq 50\%$ étaient le faible DFG 6 mois après la transplantation, l'utilisation de diurétiques et l'utilisation de statines. Les facteurs indépendants prédictifs d'un taux de fibrose interstitielle $> 20\%$ étaient une clairance basse de l'inuline lors de la PBR et une durée de traitement longue par ciclosporine (par rapport au tacrolimus) [8].

Le but de ce travail était d'évaluer dans cette même cohorte de patients transplantés hépatiques d'une part l'évolution de la fonction rénale à long-terme, et d'autre part de vérifier si les lésions histologiques rénales observées pouvaient prédire l'évolution de la fonction rénale à long-terme.

II – Patients et méthodes :

Entre Janvier 2006 et Décembre 2007, environ 300 patients transplantés hépatiques ont été suivis dans notre service. Dans l'étude initiale et dans cette étude de suivi, nous avons inclus 99 patients.

Nous avons exclus les patients ayant les critères suivants: une seconde transplantation hépatique, un débit de filtration glomérulaire (DFG) <15 ml/min (selon l'équation MDRD Modification of Diet in Renal Disease equation [11], l'utilisation des inhibiteurs de la mTOR au moment de la PBR, une rechute en cours d'un carcinome hépatocellulaire, l'inclusion dans un essai thérapeutique et l'absence de consentement éclairé (refus du patient).

L'âge moyen de nos patients aux moments de la greffe hépatique était de $51,6 \pm 10,4$ ans, Ils avaient une fonction hépatique normale. On note une prédominance masculine avec un sexe ratio à 2,09 (67 hommes et 32 femmes). Les étiologies de la transplantation dans notre population étaient dominées par la cirrhose alcoolique chez 41,4% (41 patients), l'hépatite virale chez 34,3% (34 patients), dont 28 infectés par le VHC et 6 infectées par le virus de l'hépatite B, on retrouve d'autres causes chez 24,2% des patients. Au moment de la transplantation, 46 patients (47%) avaient un carcinome

hépatocellulaire. La répartition des patients selon la classification de Child-Turcotte-Pugh était la suivante : 34 patients classés Child A, 20 patients classés Child B et 45 patients classés Child C. Un seul patient avait un syndrome hépato-rénale avant la greffe.

Les 99 patients ont bénéficié d'une ponction biopsie rénale et d'une mesure de la clairance de l'inuline 60 ± 48 mois après transplantation. Les principales caractéristiques des patients, les résultats des biopsies rénales et la fonction rénale au moment de la biopsie ont déjà été rapportés [8] et sont résumés dans le tableau 1.

Le délai entre la PBR et le dernier suivi était de 49 ± 11 mois. Le délai entre la transplantation hépatique et le dernier suivi était de 109 ± 48 mois (médiane 104).

Nous avons recueillis les données suivantes lors de la transplantation, à 6 mois post-greffe, lors de la PBR, puis à 1, 2, et 3 ans après la PBR et au dernier suivi : la créatinine plasmatique, le débit de filtration glomérulaire (selon la formule de MDRD), la microalbuminurie de 24h, la pression artérielle et le traitement antihypertenseur, la présence de diabète, les concentrations virales (si nécessaires). Pour les patients ayant nécessité une épuration extra-rénale au cours du suivi le DFG a été considéré comme étant à 5 ml /min. En cas de décès, nous avons considéré le DFG au dernier suivi comme celui le dernier obtenu avant le décès.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et les paramètres rénaux et histologiques lors de la biopsie rénale

VARIABLES	n=99
Temps entre TH et PBR (mois)	60 ± 48
IMC à la PBR	26 ± 4.5
Anti VHC positive	28%
Anti VHC positive/ARN positive	10%
Anti VHC positive/ARN positive sous interféron pégylé et ribavirine	5%
Antigène HBs positive	6%
ADN VHB positive	0%
Diabète sucré	2,3%
Durée du diabète sucré (en mois)	26 ± 30
Glycémie à jeun (mmol/l)	5.68 ± 1.42
Hypertension artérielle	72%
Durée de l'hypertension (mois)	57.7 ± 50.6
Pression artérielle systolique /diastolique mmHg	141 ± 16/79 ± 10
Traitement par diurétiques	24%
Traitement par IEC et/ou ARAII	38%
Durée du traitement par IEC et/ ou ARAII (mois)	52.7 ± 48.1
Traitement par statines	49%
Taux de prothrombine	87.4 ± 9.9
ASAT (UI/l)	31.6 ± 21.2
ALAT (UI/l)	33.8 ± 29
GGT (UI/l)	61.3 ± 81.3
PAL (UI/l)	207 ± 105
Bilirubine totale (µmol/l)	16 ± 11
Épisode de rejet aigue avant PBR	32%
Ciclosporine A après TH	31%
Tacrolimus après PBR	84%

Durée d'exposition aux ICN (mois)	59.6 ± 47.4
Durée d'exposition à la Ciclosporine (mois)	65.7 ± 55.7
Durée d'exposition au tacrolimus (mois)	46 ± 35
Ciclosporine	28%
Dose de la ciclosporine (mg/kg/j)	1.94 ± 0.62
Concentration à 2h de la ciclosporine	497 ± 201
Tacrolimus	72%
Dose de tacrolimus (mg/kg/j)	0.04 ± 0.1
Dosage résiduel du tacrolimus (ng/ml)	7.4 ± 3.12
Acide mycophénolique	78%
Dose d'acide mycophénolique	18.15 ± 8.4
Corticoïdes	29%
Dose corticoïdes (mg/kg/j)	0.08 ± 0.065
Créatinine lors PBR	124 ± 40
DFG lors PBR MDRD	56.7 ± 17,01
Clairance à l'inuline (ml/min)	60,5 ± 22,6
Microalbuminurie /24h	35 ± 77 (0-482 mg/24h)
Hématurie Microscopique	10 %
% PAC	47 ± 21
aah	1,7 ± 0,98
ci	1,2 ± 1,05
ct	1,48 ± 0,787
cv	1,02 ± 0,9
mm	0,168 ± 0,49
ti	0,167 ± 0,431
NTA	13,8 ± 19,21
% fibrose	22,7 ± 10,6
% de patients ayant une fibrose >20%	56,4%

IMC: indice de masse corporelle , TH : transplantation hépatique , PBR : ponction biopsie rénale , VHC : virus de l'hépatite C , VHB : virus de l'hépatite B, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion , ARAlI : anti récepteurs de l'angiotensine II , ASAT : aspartate Aminotransférase , ALAT : Alanine aminotransférase , GGT : gamma glutamyl

transpeptidase , PAL : phosphatase alcaline, ICN : inhibiteurs de la calcineurines, DFG : débit de filtration glomérulaire, PAC : pains à cachetés, aah : épaissement artériolaires hyalins, ci : fibrose interstitielle ; ct : atrophie tubulaire ; cv : épaissement intimal, mm : prolifération mésangiale, ti : tubulite, NTA : nécrose tubulaire aigue.

II-1) Analyse histologique des biopsies rénales :

Toutes les PBR ont été examinés par un seul pathologiste (le Dr C.Guilbeau-Frugier). Les biopsies examinées au microscope ont été fixées dans une solution de Bouin, inclus dans la paraffine, coupées en sections de 2 μ m et colorées avec le trichrome de Masson. Toutes les biopsies comportaient plus de 10 glomérules et au moins deux sections artérielles. Toutes les biopsies ont été cotées selon la classification de Banff 2005 [9]. Nous avons déterminé les pourcentages de glomérules scléreux (GS) et de la nécrose tubulaire aiguë (NTA). Par ailleurs, le pourcentage de fibrose interstitielle (FI) a été calculé en utilisant une méthode de quantification automatique informatisé, comme précédemment décrit par Servais et al. [10]. Une étude d'immunofluorescence habituelle a été effectuée en utilisant des anticorps polyclonaux d'IgA, IgG, IgM, la fibrine, l'albumine, C3, C4 et C1q. on n'a pas noté de complications propres liées à la biopsie durant notre étude.

II-2) Mesure de la clairance à l'inuline :

La procédure utilisée pour mesurer clairance de l'inuline a été décrite précédemment [12]. Les concentrations plasmatiques et urinaires de l'inuline ont été déterminées en utilisant un spectrophotomètre Novaspec II (Pharmacia Biotech , Cambridge, Royaume-Uni).

II-3) Analyses Statistiques :

Les résultats sont présentés en moyenne $\pm$ déviation standard ou médiane. Les variables qualitatives ont été comparées en utilisant le test de chi2 ou le test exact de Fischer. Les variables quantitatives ont été comparées par le t-test de Student. Une valeur $P < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Des corrélations ont été recherchées en utilisant le test de Spearman. Nous avons déterminé les paramètres qui ont été associés à un DFG < 60 ml/min au dernier suivi et ceux associés à une baisse du DFG entre la biopsie rénale et le dernier suivi par une analyse univariée puis multivariée. Toutes les variables qui différaient cliniquement et statistiquement ($p < 0,05$) ont été incluses dans le modèle de régression logistique.

III- Résultats :

III-1 Devenir des patients après la PBR :

Au cours du suivi, 9 patients sont décédés. Deux patients sont décédés d'une récurrence d'un carcinome hépatocellulaire. Quatre patients sont décédés dans les suites de cancers pulmonaire ou ORL. Deux patients dont un qui nécessitait une épuration extra-rénale 3 mois auparavant sont décédés d'un choc septique. Un autre patient, ayant nécessité une épuration extra-rénale 17 mois auparavant, est décédé d'une cause cardio-vasculaire. Le délai moyen entre la TH et le décès était de 98 ± 53 mois. Le délai entre la PBR et le décès était de 29 ± 13 mois.

Entre la PBR et le dernier suivi, 5% des patients ont développé un diabète, 8% sont devenus hypertendus. Le nombre de patients recevant des IEC et/ou

inhibiteurs de l'ARAI est passé de 3% lors de la PBR à 60% au dernier suivi ($p=0,0003$). Parmi les patients ayant une hépatite virale C, le pourcentage de patients ayant une hépatite répliquante était de 10% lors de la PBR et 14% au dernier suivi. 5% de ces patients recevaient un traitement antiviral C lors de la PBR contre 3% au dernier suivi.

III-2) Fonction rénale de la transplantation hépatique jusqu'au dernier suivi :

Avant la TH, un seul patient avait un syndrome hépatorénal, et 11 patients avaient une ascite (11%). Dans la période post transplantation immédiate, cinq patients (5%) ont nécessité une épuration extra-rénale. Lors de la transplantation hépatique, la fonction rénale était définie par une créatinine plasmatique à $82,2 \pm 27,4 \mu\text{mol/L}$. Le DFG était à $92 \pm 33 \text{ ml/min}$. Au moment de la PBR, la moyenne de la créatinine plasmatique était de $124 \pm 40 \mu\text{mol/L}$, le DFG (selon le MDRD) était de $57 \pm 17 \text{ ml/min}$. La Clairance de l'inuline était de $60,5 \pm 22,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. La Clairance de l'inuline et le DFG mesuré selon l'équation MDRD ont été fortement corrélés ($r^2 = 0,47$, $p < 0,0001$).

Au cours du suivi, trois patients ont été mis sous hémodialyse intermittente. Les délais entre la transplantation hépatique et la mise sous HD étaient de 20, 115 et 120 mois. Les délais entre la PBR et le début de l'épuration extra-rénale étaient de 7, 16 et 45 mois.

L'évolution de la créatinine plasmatique après transplantation hépatique est présentée dans la (Figure1). La créatinine sérique a augmenté de $82,2 \pm 27,4 \mu\text{mol/l}$ lors de la transplantation à $114 \pm 35 \mu\text{mol/L}$ 6 mois après la greffe

($p < 0,0001$), 124 ± 40 $\mu\text{mol/L}$ lors de la PBR ($p < 0,0001$ par rapport à lors de la transplantation et $p = 0,03$ par rapport à M6 post-transplantation) et à 135 ± 92 $\mu\text{mol/L}$ lors du dernier suivi ($p < 0,0001$ par rapport à la transplantation et $p = \text{ns}$ par rapport à lors de la PBR). Le DFG a baissé de 92 ± 33 ml/min lors de la TH à 63 ± 19 ml/min 6 mois post-transplantation ($p < 0,0001$), 57 ± 17 ml/min lors de la PBR ($p < 0,0001$ par rapport à lors de la transplantation et $p = 0,004$ par rapport à M6 post-transplantation) et 54 ± 24 ml/min au dernier suivi ($p < 0,0001$ par rapport à la transplantation et $p = \text{ns}$ par rapport à lors de la PBR) (Figure 2). Entre la PBR et le dernier suivi, le DFG s'est amélioré chez 52 patients en moyenne de 13 ± 10 mL/min, alors qu'il s'est dégradé chez les 47 autres patients en moyenne de $20 \pm 15,5$ ml/min.

Figure1 : Evolution de la fonction rénale après transplantation hépatique

Créatinine
Plasmatique
($\mu\text{mol/l}$)

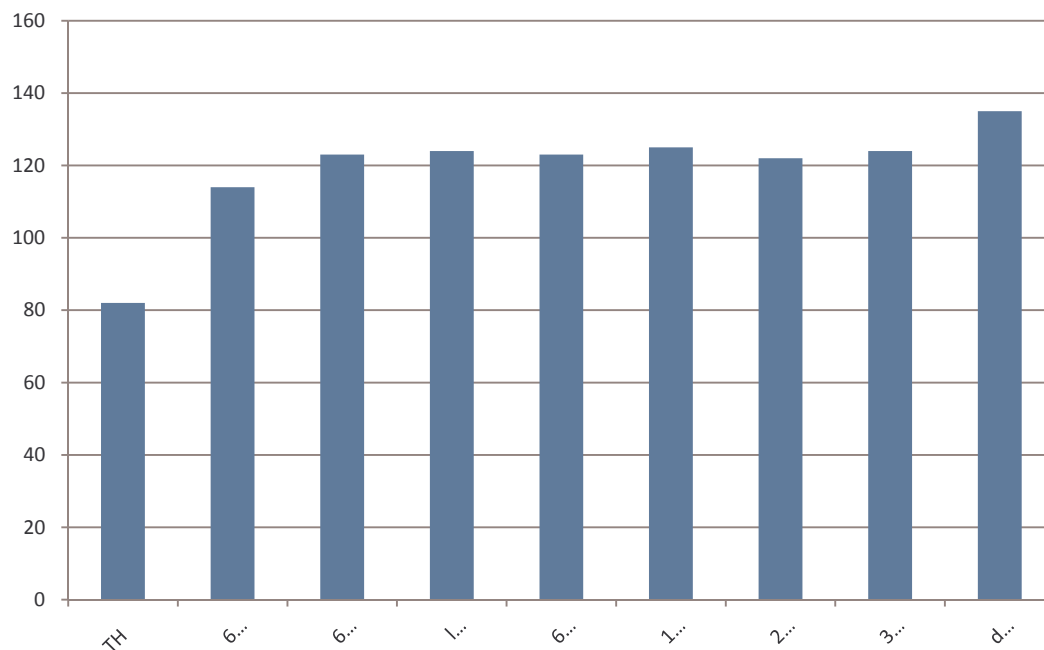
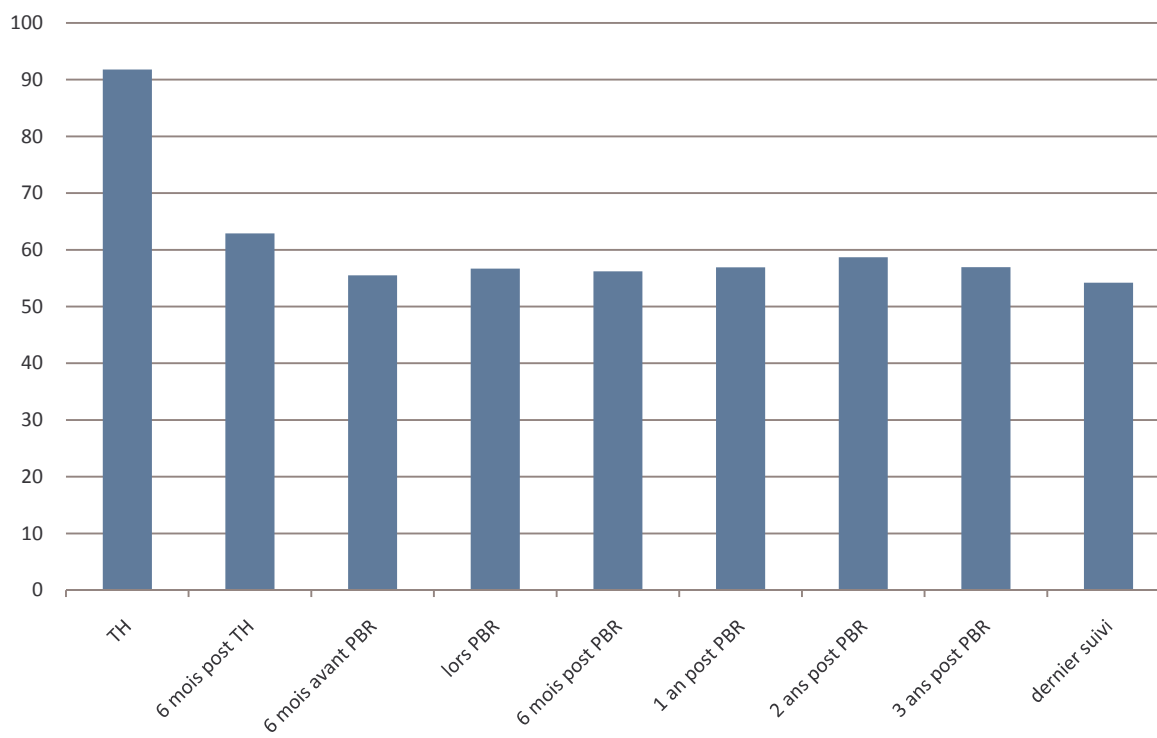


Figure2 : Evolution de la clairance de créatinine après transplantation hépatique

CC (ml/min)



En se Basant sur le DFG mesurée selon la formule de MDRD, et en utilisant la classification KDIGO (the Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives/Kidney Disease:Improving Global Outcomes classification) [13,14]. Au moment de la transplantation, 50% avaient un stade 1 de la maladie rénale chronique (≥ 90 ml/min), 33% étaient au stade 2 (60–89 ml/min), 17% étaient au stade 3 (30–59 ml/min) et aucun n'avait de stade 4 (15–29 ml / min) ou 5 (<15 ml / min). Lors de la PBR et en comparaison au moment de la greffe hépatique 3%, 42%, 52%, 2%, et 1% des patient présentés respectivement les stades 1, 2, 3, 4 et 5 de la maladie rénale chronique selon la même classification de KDIGO ($P < 0,0001$). Lors du dernier suivi, 9% avaient un stade 1 de la maladie rénale chronique selon la classification KDIGO, et 32%, 43%, 8% et 7% avaient respectivement les stades 2, 3, 4 et 5 (Stade KDIGO : TH vs. PBR vs. Dernier suivi: $p < 0,0001$) (voir tableau 2).

Tableau 2 : évolution du stade de la maladie rénale chronique selon la classification K-DIGO

Stade K-DIGO	Lors TH	Lors de la PBR	Lors du DS
Stade 1	50	3	9
Stade 2	33	42	32
Stade 3	17	52	43
Stade 4	0	2	8
Stade 5	0	1	7

TH : transplantation hépatique, PBR : ponction biopsie rénale, DS : dernier suivie

III-3) Evolution de la fonction rénale en fonction de du traitement immunosuppresseurs.

Entre la transplantation et la PBR, tous les patients inclus dans cette étude recevaient un traitement par ICN. Après la PBR et jusqu'au dernier suivi, 86 patients sur 99 (86%) ont reçu un traitement à base d'ICN. Des changements de type d'ICN ont été effectués dans 7 cas : dans 6 cas la ciclosporine a été remplacée par le tacrolimus, et dans un cas le tacrolimus a été remplacé par la ciclosporine. Pour les 86 patients ayant reçu exclusivement des ICN après la transplantation, le DFG était de 57 ± 18 ml/min lors de la PBR et de 54 ± 24 ml/min au dernier suivi ($p=ns$).

Les 13 patients restants (13%) ont bénéficié d'un remplacement de l'ICN par un inhibiteur de la mTOR. Le DFG était de $55 \pm 11,5$ ml/min lors de la PBR et de 54 ± 25 ml/min au dernier suivi ($p=ns$).

III-4) Corrélation entre les lésions histologiques et la fonction rénale au dernier suivi

Il y a une corrélation entre le pourcentage de glomérulosclérose, la fibrose interstitielle (ci), l'atrophie tubulaire (ct), l'épaississement intimal (cv) ou la fibrose interstitielle mesurée de façon automatisée et le DFG lors de la PBR et au dernier suivi.

En revanche, il n'a pas été trouvé de corrélations entre ces paramètres et l'évolution de la fonction rénale entre la PBR et le dernier suivi (Tableau 3).

Tableau 3 : Corrélation entre les paramètres histologiques et la fonction rénale

	DFG lors PBR	DGF lors dernier suivi	Variation DFG entre PBR et dernier suivi
% glomérulosclérose	r = -0,29, p=0,004	r = -0,29, p=0,004	ns
ci	r = -0,31, p=0,002	r = -0,31, p=0,002	ns
ct	r = -0,32, p=0,001	r = -0,32, p=0,001	ns
cv	r = -0,33, p=0,002	r = -0,33, p=0,002	ns
% fibrose interstitielle automatisée	r = -0,25, p=0,005	r = -0,34, p=0,001	ns

% : pourcentage ; ci : fibrose interstitielle ; ct : atrophie tubulaire ; cv : épaissement intimal, DFG : débit de filtration glomérulaire, PBR : ponction biopsie rénale

Les DGF lors PBR et au dernier suivi étaient significativement plus bas chez les patients ayant un pourcentage de glomérulosclérose $> 50\%$ (par rapport à ceux ayant un pourcentage de glomérulosclérose $\leq 50\%$), ceux ayant un score ci > 1 (par rapport à ceux ayant un score ci ≤ 1), ceux ayant un score ct > 1 (par rapport à ceux ayant un score ct ≤ 1), ceux ayant un score cv < 1 (par rapport à ceux ayant un score cv ≤ 1), et ceux ayant une fibrose interstitielle mesurée de façon automatisée (par rapport à ceux ayant une fibrose interstitielle mesurée de façon automatisée $\leq 20\%$) (Tableau 4).

Tableau 4 : Débit de filtration glomérulaire lors de la biopsie rénale et du dernier suivi en fonction des lésions histologiques élémentaires

	DFG lors biopsie rénale (mL/min)	DFG lors dernier suivi (mL/min)
% glomérulosclérose		
- > 50%	51±14	48±23
- ≤ 50%	62±18	60±23
Valeur p	0,002	0,01
ci		
- >1	50±16	47±23
- ≤ 1	60±17	59±23
Valeur p	0,004	0,015
ct		
- >1	50±16	46±23
- ≤ 1	60±16	59±23
Valeur p	0,003	0,008
cv		
- >1	54±16	50±21
- ≤ 1	65±16	65±26
Valeur p	0,008	0,004
% FI (mesure automatisée)		
- > 20%	51±14	48±21
- ≤ 20%	64±18	64±23
Valeur p	0,0002	0,0007

%, pourcentage, ci : fibrose interstitielle, ct : atrophie tubulaire, cv : épaissement intimal, FI : fibrose interstitielle,

III-5) Facteurs prédictifs d'un débit de filtration glomérulaire $\geq$ 60ml/min au dernier suivi :

Tous les paramètres recueillis lors de la transplantation, lors de la biopsie rénale et au cours du suivi ont été analysés. Les résultats significatifs obtenus par l'analyse univariée sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Analyse univariée pour les facteurs prédictifs d'un débit de filtration glomérulaire < 60ml/min au dernier suivie

	DFG < 60 DS (N=58)	DFG $\geq$ 60 DS N=41)	p
Sexe H/F	36/22	31/10	NS
Hépatopathie : Alcool /hépatite/autre	25/18/15	16/16/9	NS
CHC lors TH O/N	25/32	20/21	NS
Ascite lors TH O/N	9/49	2/37	NS
Syndrome Hépatorénal	1/57	0/39	NS
Child A/B/C	18/13/27	16/7/18	NS
Dialyse post-TH O/N	4/54	1/40	NS
KDIGO lors TH1/2/3/4/5	27/19/12/0/0	22/14/5/0/0	NS
VHC+ ARN+ O/N	7/51	7/34	NS
DFG M6 post TH	72 $\pm$ 18	56 $\pm$ 17	<0,0001
DFG 1 an avant PBR	68 $\pm$ 16	54 $\pm$ 19	0,0003
VHC traité O/N	2/56	1/40	NS
Ribavirine O/N	1/57	1/40	NS
VHB répliquant O/N	0/58	0/41	NS
Diabète lors PBR O/N	18/40	17/24	NS
Diabète de novo post PBR O/N	3/55	2/39	NS
HTA dernier suivie O/N	4/54	4/37	NS
Ttt HTA au dernier suivie O/N	50/8	31/10	NS
IEC au dernier suivie O/N	14/44	10/31	NS
Sartans au dernier suivie O/N	23/35	15/26	NS
Statine au dernier suivie O/N	31/21	26/15	NS
Exposition ciclo. post TH O/N	16/42	15/26	NS
Exposition tacro. post TH O/N	51/7	37/4	NS

Ciclosporine dernier suivie O/N	7/51	6/35	NS
Tacrolimus dernier suivie O/N	40/18	30/11	NS
MPA dernier suivie O/N	52/6	39/2	NS
mTOR dernier suivie O/N	9/49	2/39	NS
Switch Tacrolimus /CsA	0/58	1/40	NS
Switch CsA/Tacrolimus	3/55	3/38	NS
Switch ICN/mTor	8/50	5/36	NS
% PAC > 50% O/N	24/24	16/25	NS
ci>1 O/N	26/32	11/30	NS
ct> 1 O/N	26/32	10/31	0,06
cv>1 O/N	40/9	17/20	0,001
% fibrose > 20%	36/18	17/23	0,02
DFG M6 post TH	72±18	56±17	<0,0001
Créatinine 1 an avant PBR	104±21	125±37	0,001
DFG 1 an avant PBR	68±16	54±19	0,0003
Créatinine M6 avant PBR	110±29	131±29	0,0006
DFG M6 avant PBR	64±17	49±21	<0,0001
Créatinine PBR	111±31	134±43	0,005
DFG PBR	65±16	51±16	<0,0001
Clairance à l'inuline PBR	70±24	52±17	0,0008
Créatinine M6 post PBR	109±38	134±35	0,0015
DFG M6 post PBR	67±20	48±13	<0,0001
Créatinine 1 an post PBR	106±40	139±50	0,0009
DFG 1 an post PBR	69±20	47±13	<0,0001
Créatinine 2 ans post PBR	99±20	138±57	<0,0001
DFG 2 ans post PBR	73±14	48±15	<0,0001
Créatinine 3 ans post PBR	100±20	145±54	<0,0001
DFG 3 ans post PBR	72±14	45±15	<0,0001
Hémoglobine dernier suivie	12,6±1,8	13,9±1,3	0,0002
PAL dernier suivie	288±290	183±123	0,04
Ci	1,14±1,07	0,9±0,97	0,02
Ct	1,65±0,8	1,24±0,7	0,001
Cv	1,26±0,86	0,7±0,9	0,004
% fibrose	0,25±0,1	0,2±0,1	0,02

CHC: carcinome hépatocellulaire, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, MPA : Acide mycophénolique, mTOR : mammalian target of rapamycin, ICN : inhibiteurs de la calcineurines , PAC : pains à cachetés, PAL : phosphatase alcaline, ci : fibrose interstitielle, ct : atrophie tubulaire, cv : fibrose intinale vasculaire

Les variables suivantes ont été incluses dans le modèle pour l'analyse multivariée : le DFG à 6 mois post-transplantation, les scores ci, ct, cv et le pourcentage de fibrose interstitielle mesurée automatiquement lors de la biopsie rénale. Seul un DFG élevé à 6 mois après la transplantation hépatique (OR=1,04, IC_{95%} : 1,01–1,07, p=0,007) et un score cv faible (OR=0,55, IC_{95%} : 0,31–0,97, p=0,04) ont été identifié comme des facteurs prédictif indépendant pour un débit de filtration glomérulaire > 60 ml/min au dernier suivie.

III-6) Facteurs prédictifs d'une baisse du DFG entre PBR et le dernier suivi :

Tous les paramètres recueillis lors de la transplantation, lors de la biopsie rénale et au cours du suivi ont été analysés. Les résultats significatifs obtenus par l'analyse univariée sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Analyse univariée pour les facteurs prédictifs d'une baisse du DFG entre la biopsie rénale et le dernier suivi

	Baisse DFG N=47	Amélioration DFG N=52	p
Créatinine M6 post TH ($\mu\text{mol/L}$)	106 $\pm$ 24	120 $\pm$ 41	0,051
Clairance inuline lors PBR (ml/min/1,73m ²)	66,7 $\pm$ 25	55 $\pm$ 19	0,03
IMC der suivi (Kg/m ²)	24,5 $\pm$ 4,2	26,4 $\pm$ 4,5	0,03
Triglycérides (mmol/L)	1,45 $\pm$ 0,7	1,8 $\pm$ 0,7	0,01
Nécrose tubulaire aiguë lors PBR (%)	20,7 $\pm$ 22 15 (0-80)	7,8 $\pm$ 14 0 (0-60)	0,009

DFG : débit de filtration glomérulaire, IMC : indice de masse corporelle, NTA : nécrose tubulaire aiguë, PBR : ponction biopsie rénale.

Tous ces paramètres ont été inclus dans le modèle pour l'analyse multivariée. L'analyse multivariée a montré qu'une clairance de l'inuline élevée (OR=1,03, IC_{95%}: 1,002–1,06, p=0,03), un pourcentage élevé de nécrose tubulaire aigu sur la PBR (OR=1,06, IC_{95%}: 1,02–1,09, p=0,003), et un index de masse corporelle bas (OR=0,87, IC_{95%}: 0,76–0,99, p=0,046) étaient des facteurs indépendants associés à une baisse du DFG entre la PBR et le dernier suivi.

IV – DISCUSSION :

Après transplantation hépatique, la survenue d'insuffisance rénale chronique est fréquente. L'analyse anatomo-pathologique des biopsies rénales réalisées chez des transplantés hépatiques montrent l'existence de lésions complexes et d'origine multifactorielle. Le but de ce travail était d'évaluer dans cette population si des lésions rénales élémentaires observées sur des biopsies rénales réalisées près de 5 ans après la greffe hépatique pouvaient prédire l'évolution de la fonction rénale à long-terme. Nous observons que le DFG chute fortement au cours des six premiers mois suivant la greffe. Par la suite, au cours des 9 années en moyenne de suivi (109 ± 48 mois), la baisse du DFG est beaucoup plus faible. Le DFG à 6 mois post-greffe et un score cv élevé selon la classification de Banff à la PBR sont les seuls facteurs prédictifs indépendants associé à un DFG <60 ml/min au dernier suivi (médiane à 104 mois). Enfin les facteurs prédictifs d'une chute du DFG entre la PBR et le dernier suivi étaient une meilleure clairance de l'inuline lors de la PBR, un BMI moins élevé au dernier suivi, et la présence importante de signes de nécrose tubulaire aiguë sur la PBR.

IV-1) Evaluation de la fonction rénale chez les TH :

Les candidats à une greffe hépatique ont souvent une faible masse musculaire et, par conséquent, une créatinine plasmatique plus basse. Par conséquent, la créatinine sérique est un mauvais marqueur de la fonction rénale car elle est souvent sous-estimée [15].

Une méta-analyse ayant inclus 193 patients atteints de cirrhose a montré que le DFG estimé par la formule de MDRD est surestimé par rapport à la clairance de l'inuline en moyenne de 13 ml/ mn/1,73 m² [16]. Cette surestimation est majorée chez les patients ayant les DFG les plus bas. [16].

De même, avant la transplantation, Gonwa et al. ont montré que lorsque les équations d'estimation sont comparés à la mesure du DFG par la clairance de iothalamate (I125), seuls 66% des estimations se situent dans les 30% des valeurs mesurées de DFG [17]. La mesure de la cystatine C semble être intéressante chez les patients présentant une maladie hépatique ou cardiaque [18,19]. En effet, Ling et coll. ont montré que le taux de cystatine C permettait de mieux prédire l'insuffisance rénale aiguë en post greffe hépatique que la créatinine sérique [20].

Dans notre travail, nous avons trouvé que la clairance de l'inuline et le DFG calculé selon le MDRD ont été fortement corrélés ($r^2 = 0,47$, $p < 0,0001$).

IV-2) Histologie rénale :

Peu d'études concernant l'histologie rénale avant et après transplantation hépatique ont été publiés.

McGuirere et coll. ont rapporté une étude monocentrique, intéressants 30 patients candidats pour une transplantation hépatique pour une cirrhose post-VHC et qui ont bénéficié d'une biopsie rénale au moment de la transplantation [21]. Parmi ces patients, 10 avaient une créatinine sérique normale, un sédiment urinaire normal et sans protéinurie quantitative mesurée positive. Pour cinq autres, la seule anomalie rénale a été d'un niveau de créatinine sérique élevée.

Vingt-cinq patients présentaient une glomérulonéphrite à complexe immun dont 12 glomérulonéphrites membranoprolifératives (MPGN), 7 néphropathies à IgA, et 6 glomérulonéphrites. Un seul patient avait un rein normal et aucun patient n'avait une cryoglobuline dans le sang ou les reins. Cette étude démontre que chez des patients ayant une cirrhose post-VHC et candidat à une transplantation hépatique des glomérulonéphrites cliniquement silencieuses existent.

Des PBR par voie transjugulaire ont été réalisées chez 44 candidats à une greffe hépatique ayant insuffisance rénale d'étiologie indéterminée et un DFG <40 ml/min/1,73 m² (n = 37) ou en dialyse (n = 7). Ils ont trouvés des lésions de glomérulonéphrite dans 71% des cas, une néphropathie à IgA dans 45%, une GNMP dans 14% des cas, des lésions de néphropathie diabétique dans 11% des cas, des lésions d'HSF dans 9% des cas, une NTA dans 41%, une FI avancée dans 27 % des cas, et finalement une GS avancé dans 16% des cas [22]. Ce qui souligne encore une fois la complexité des lésions histologiques qui sont d'origine multifactorielles.

O'Riordan et coll. ont mené une étude monocentrique prospective dans une cohorte de 2100 patients transplantés hépatiques [6]. Parmi ceux-ci, 23 patients ont bénéficiés d'une PBR pour une dégradation rapide de la fonction rénale ou une protéinurie importante. Il a été observé des signes de néphroangiosclérose dans 44% des cas, des signes de toxicité aux ICN dans 48% des cas, une néphropathie à IgA dans 9% des cas, une GNMP dans 17% des cas, une nécrose tubulaire aiguë dans 4% des cas, une glomérulonéphrite à croissants extra capillaire dans 4% des cas et une néphropathie diabétique dans 9% des cas.

Pillebout et coll. ont effectué des biopsies rénales chez 26 patients transplantés hépatiques qui avaient une insuffisance rénale chronique (DFG allant de 5 à 69 ml/min) à $4,8 \pm 0,7$ ans post-transplantation [5]. La FI a été estimé à $45 \pm 3\%$, et le pourcentage de SG était de $45 \pm 4\%$. Ils ont observé des lésions vasculaires dans 65% des cas, des lésions tubulo-interstitielles dans 61% des cas, des signes de microangiopathie thrombotique dans 50% des cas, des signes de néphrotoxicité des ICN dans 46% des cas, des lésions de néphropathie diabétiques dans 34% des cas et des lésions de hyalinose segmentaire et focale dans 34% des cas. Des lésions glomérulaires ont été également observées chez les patients infectés par le VHC [5].

Kim et al. ont rapporté les résultats de biopsies rénales réalisées chez 81 patients transplantés hépatiques qui avaient soit un niveau de créatinine sérique $\geq 1,5$ mg / dl ou une protéinurie positive [23]. Toutes les biopsies rénales contenaient des anomalies artérielles et glomérulaire, avec des atteintes tubulo-interstitielle chez 53% des patients, une glomérulopathie primitive dans 46% des cas et 16% seulement de signes de toxicité aux ICN. Dans cette étude, il n'a pas été observé de cas de GNMP associés au VHC [23].

Les 99 patients inclus dans notre étude initiale ont bénéficié d'une PBR à 5 ± 4 ans post-transplantation hépatique. Aucun d'entre eux n'avait une maladie rénale chronique sévère. Seuls cinq patients (5%) présentaient des caractéristiques spécifiques des maladies du rein: une néphropathie à IgA, une GNMP cryoglobulinémique, une néphroangiosclérose, une MAT et une néphrite tubulo-interstitielle. Dans la présente étude, seuls 10% des patients étaient séropositifs pour le VHC ARN positif, et la moitié recevaient une

thérapie antivirale. Une GNMP cryoglobulinémique liée au VHC a été observée chez un seul patient. Un autre patient traité par l'interféron α pour une infection à VHC avait des signes histologiques de MAT, similaires aux résultats de Pillebout [5]. Cette relation est moins établie en cas d'infection par le VHB. Dans une petite série comportant 9 patients transplantés hépatique pour cirrhose post VHB ayant eu une PBR, aucun patient ne présentait une glomérulopathie à complexes immuns (GEM ou GNMP) caractérisant l'infection par le VHB [24].

Schwarz et al. [25] ont rapporté les résultats de 105 biopsies rénales effectuées chez 101 receveurs de greffe non rénale (14 greffés de moelle osseuse, 41 transplantés hépatiques, 30 transplantés pulmonaires, et 20 transplantés cardiaques). Les principales indications des PBR étaient : une insuffisance rénale aiguë prolongée (9%), une augmentation de la créatinine (83%), une protéinurie significative (22%), et une IR avant une deuxième greffe (9%). Les résultats histologiques retrouvés étaient en majorité non spécifiques et étaient liés surtout à des lésions de néphroangiosclérose, des signes de toxicité des ICN [notamment chez des transplantés hépatiques (21%) ou après greffe de moelle osseuse (29%)], des signes de microangiopathie thrombotique ont été retrouvés d'une façon significativement élevée dans 10% des cas.

Du fait de la complexité des lésions histologiques, nous avons évalué les lésions élémentaires rénales en utilisant la classification de Banff. Les pourcentages moyens de nécrose tubulaire aiguë et la SG étaient de 47 ± 21 et $13,8 \pm 19,2\%$, respectivement. Le pourcentage de FI, calculé par la

quantification informatisée, a été de $22,7 \pm 10,6\%$. Selon la classification de Banff, les proportions de patients avec des FI (ci), une atrophie tubulaire (ct) et un épaississement intimal fibreux (cv) > 1 étaient de 37,4, 36,4 et 34,4% respectivement. Il y avait une forte corrélation entre la FI calculé par la quantification informatisée et la FI estimée par la classification de Banff ($r^2 = 0,51$, $p < 0,0001$).

Et le fait le plus important c'est que seul un faible DFG à 6 mois après la transplantation hépatique et un score cv > 1 ont été identifiés comme des facteurs prédictifs indépendants pour une clairance de créatinine (MDRD) < 60 ml / min/1.73 m² au dernier suivi, ce qui sous-entend que l'histologie rénale peut prédire en quelque sorte l'évolution de la fonction rénale à long terme.

IV-3) Effet du Traitement immunosuppresseur sur la fonction rénale :

La toxicité des inhibiteurs de la calcineurine (cyclosporine et tacrolimus) est une des principales causes de la maladie rénale chronique post-transplantation [26]. Les données sont contradictoires quant à savoir si la néphrotoxicité chronique chez les greffés du foie est plus fréquente avec la cyclosporine ou le tacrolimus [27,28]. Il a été évoqué que le tacrolimus serait moins néphrotoxique après greffe hépatique [29].

Ceci peut être lié à une vasoconstriction rénale moindre avec le tacrolimus qu'avec la cyclosporine [30]. La CysA est responsable d'une augmentation

de la transcription des récepteurs de l'angiotensine II responsable de cette vasoconstriction [31].

Pour limiter la toxicité des ICN, plusieurs pistes ont été utilisées [32, 33,34].

- Majoration des doses de MMF : La néphrotoxicité Cyclosporine induite peut être responsable d'une IR irréversible, la réduction de l'exposition à la cyclosporine par l'addition et la majoration des doses de mycophénolate mofétil peut entraîner à long terme une amélioration de la fonction rénale [35]. D'autre étude démontre l'efficacité à moyen et long terme du MMF, associée à des faibles doses d'ICN dans la réduction de la néphrotoxicité chez les receveurs d'un transplant hépatique [6,36].
- Utilisation d'un inhibiteur de la mTOR comme le sirolimus: Dans une petite série rétrospective contrôlée comparant 79 patients convertis en immunosuppression à base de sirolimus et 100 sujets témoins sous ICN, ils ont montrés que la conversion au sirolimus ne protège pas contre la dysfonction rénale [37].
- Protocoles d'épargnes en ICN : Plusieurs stratégies d'épargne aux anticalcineurines ont été proposées, y compris la réduction ou le retrait complet de celui-ci et l'utilisation des traitements d'induction par anticorps pour retarder l'initiation de la thérapie à la calcineurine [38]. Dans une étude rétrospective récente [39] étudiant l'effet d'une induction par le basiliximab sur la fonction rénale à long terme chez les transplantés hépatique (229 patients : 102 patients avec

basiliximab, 127 groupe control avec régime à base d'ICN), la survie et la fonction rénale à un an étaient comparable entre les deux groupes.

- Ciclosporine vs tacrolimus : Une réduction de la dose de ciclosporine n'améliore pas forcément la fonction rénale, mais peut minimiser la progression de la maladie. La substitution par du tacrolimus n'est pas une alternative car elle est associée à un degré similaire de néphrotoxicité [40]. L'une des meilleures hypothèses sur ce sujet peut être tirée d'une étude randomisée menée en Irlande [41] concernant 606 receveurs d'un premier transplant hépatique, comparant le prograf vs ciclosporine, ou ils ne trouvent pas de différence significative entre les deux groupes en termes de dysfonction rénale à 6 et 12 mois.
- Stabilisation des lésions histologiques spontanée au long court ? : Une autre étude a évalué les changements de la fonction rénale chez 432 patients transplantés hépatiques maintenus sous tacrolimus pendant une moyenne de $3,7 \pm 2,0$ ans [42]. Le DFG estimé baisse de plus de 30 % après de greffe chez 36 % des patients. Après un déclin initial au cours des six premiers mois post-transplantation, la moyenne de DFG est restée stable pour la durée du suivi.

Les résultats de notre étude rejoignent celle de la littérature générale :

- A court terme : Une valeur faible de DFG mesuré par l'inuline au moment de la PBR et le faite de recevoir un traitement par CsA, plutôt que le tacrolimus, ont été des facteurs indépendants associés à une FI > 20%.

- A long terme : 86% de nos patients ont bénéficiés d'un traitement à base d'ACN durant toute la durée du suivie. Des conversions thérapeutiques ont été effectués dans 7 cas : 6 cas de remplacement de la ciclosporine par du tacrolimus, et un cas de remplacement du tacrolimus par la ciclosporine. La différence de DFG lors de la PBR et lors du dernier suivie entre les deux groupes n'été pas significative. Un switch ICN par un inhibiteur de la mTOR a été réalisé chez 13% des patients, sans que la variation du DFG entre la PBR et lors du dernier suivie ne soit significative.

IV-4) facteur de risque de la MRC chez les transplantés hépatiques :

En plus de la néphrotoxicité des ICN, un certain nombre d'autres facteurs semblent être incriminé dans le déclin de la fonction rénale après transplantation hépatique. Il s'agit notamment de la fonction rénale avant la greffe, le régime spécifique d'immunosuppresseurs, la présence de comorbidités (en particulier le diabète, l'hypertension et l'infection au VHC), l'âge, et les problèmes chirurgicaux [1].

Dans une étude monocentrique rétrospective, intéressant 1173 transplantations hépatiques visant l'identification des variables prédictive de la survenue d'une dysfonction rénale chronique [29]. Seule la CYCLOSPORINE A est retrouvé comme un facteur de risque indépendant de l'évolution de la MRC chez cette population. Aucune corrélation avec l'âge, le sexe, le rejet ou le diabète n'a été trouvé.

PARAMESH et ces collaborateurs ont menés une étude rétrospective auprès de 1602 greffés hépatique [43] avec une médiane de suivi de 5,8 ans pour déterminer les facteurs qui pourraient prédire le développement d'une IRCT. Le taux de créatinine sérique à 1 an, la CYCLOSPORINE comme immunosuppresseur, et la présence d'un diabète pré-transplantation sont des facteurs prédictifs indépendants pour le développement d'une l'IRCT retrouvé par cette étude.

Dans la présente étude, nous avons cherché des facteurs prédictifs d'un DFG $< 60 \text{ ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$:

- A court terme : seul un faible DFG à 6 mois post-transplantation a été identifiée comme un facteur prédictif indépendant pour une clairance de l'inuline de $< 60 \text{ ml} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$.
- A long terme : un faible DFG à 6 mois après la transplantation hépatique et un score cv > 1 ont été identifié comme des facteurs prédictif indépendant pour une clairance de créatinine (MDRD) $< 60 \text{ ml} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$ au dernier suivie.

Ainsi notre étude montre d'une part l'intérêt de l'évaluation des critères histologiques sur l'identification de probables facteurs de risques potentiels, qui peuvent contribuer à la progression de la MRC, et d'autre part que l'histologie peut prédire à long terme le déclin du DFG pour les patients qui ont un score cv > 1 .

Le sexe féminin, l'âge, la protéinurie positive avant TH, un DFG faible à 1an post TH et une augmentation de la créatinine sérique à 6 mois ont été associés à la progression de l'IRC dans la série d'O'RIORDA. Le recours à une deuxième transplantation hépatique, le DFG $< 30 \text{ ml} / \text{min}$, et la survenu

d'insuffisance hépatique fulminante ont été associés à une moins bonne survie de ces patients [44].

Les facteurs indépendants associés à une baisse du DFG entre la PBR et le dernier suivi retrouvés chez nos patients sont au nombre de trois. Un pourcentage élevé de nécrose tubulaire aiguë sur la PBR, une clairance de l'inuline élevée, et un index de masse corporelle bas.

La présence de tous ces facteurs peut ainsi identifier des sous-groupes à risque pour lesquels la conversion ou les protocoles d'épargne en immunosuppression peuvent avoir des effets bénéfiques sur la fonction rénale à long terme.

IV-5) IRC chez les TH :

D'une façon générale l'analyse du registre scientifique des receveurs d'organes comportant le poumon, le cœur-poumon, le foie et l'intestin faite par OJO et ses collaborateurs à partir d'une cohorte de 69,321 patients [1], nous montrent que la maladie rénale chronique (définie par un $\text{DFG} \leq 29 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) intéressent 16,5% après une médiane de 36 mois. Le risque à 5 ans de développer une MRC varie selon le type d'organe greffé : 6.9% pour les greffes cœur-poumon, 10.9% pour les greffes du cœur et 18,1% pour les greffes du foie. Parmi ceux-ci 28.9% développent une IRCT nécessitant la mise sous hémodialyse ou la transplantation rénale.

Dans une revue récente rétrospective de 1151 adultes recevant pour une première fois un transplant hépatique. Et après une année de suivi ils ont noté que 7%, 34%, 56%, 3% et 1% des patients étaient au stade 1, 2, 3, 4 et 5

respectivement de l'IRC selon la classification KDIGO. L'incidence de la progression vers un stade plus avancé d'IRC été de 28%, 40% et 53% à 3, 5 et 10 ans. L'incidence de l'IRCT globale était de 2,6%, 7,5%, et 18% à 5, 10 et 20 ans respectivement [3].

Dans notre étude comme dans la littérature la fonction rénale c'est caractérisée par un déclin progressif noté au fil des années, avec des valeurs de DFG lors de la TH à $91,8 \pm 32,7$ ml/min/1.73 m² et un DFG à $54,2 \pm 23,8$ ml/min/1.73 m² lors du dernier suivie (DFG TH vs. DFG PBR: $p < 0,0001$). En ce qui concerne la progression de l'IRC on a noté lors du dernier suivie (109 ± 48 mois) que : 9% avaient un stade 1 de la MRC selon la classification K-DIGO, et 32%, 43%, 8% et 7% avaient respectivement les stades 2, 3,4 et 5 (Stade K-DIGO : TH vs. PBR vs. Dernier Suivi: $p < 0,0001$). L'évolution vers une IRCT nécessitant le recours à l'hémodialyse intermittente a été noté chez trois de nos patients (3%), avec des délais respectifs entre TH et mise en HD de 20, 115 et 120 mois respectivement. Ce qui montre comme la plupart des écrits sur ce sujet que la MRC est susceptible de progresser à un rythme rapide chez cette population.

Les estimations suivantes ont été faites dans une étude qui a été le cadre d'une conférence de consensus international en 2009, 25 à 50 % des patients greffés hépatiques développent des insuffisances rénales aiguës tandis que 30 à 90 % développe une maladie rénale chronique. Le risque de recours à la dialyse est d'environ 2 à 5 % par année après une transplantation hépatique [45]. La transplantation rénale offre une meilleure survie par rapport à la dialyse chez les receveurs de transplante hépatique qui présente une IRCT [46].

V– Conclusion :

En résumé, notre étude qui s'est intéressé à l'histologie rénale dans le cadre de la transplantation hépatique, confirme que les lésions rénales chez cette population sont complexes et multifactorielles, Il est impossible de les attribuer à une seule pathologie. La maladie rénale chronique se développe fréquemment après transplantation hépatique et il est important d'identifier et de corriger les facteurs de risque qui affectent négativement la fonction rénale. L'histologie rénale constitue un outil incontournable pour mieux comprendre les différents mécanismes intriqués dans la MRC et permet au-delà de prendre des mesures thérapeutiques décisifs. L'histologie du rein peut prédire l'évolution de la fonction rénale à long terme comme prouvé par cette étude qui trouve une grande corrélation entre un score cv > 1 et une baisse du DFG à moins de 60 ml / min/1.73 m², après une moyenne de 3 ans de suivi. Finalement la gestion attentive de la fonction rénale est nécessaire aux différents moments après une transplantation hépatique, une attention particulière doit être accordée à l'adaptation des protocoles d'immunosuppression et à la gestion des facteurs de risques de progression d'une néphropathie chronique (HTA, diabète..).

VI – Bibliographies:

- (1) Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *NEJM* 2003; 349:931.
- (2) Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, et al. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant* 2006; 6:2651.
- (3) LaMattina JC, Foley DP, Mezbach JD et al. Chronic Kidney Disease Stage Progression in Liver Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 1851–1857, August, 2011.
- (4) Guitard J, Ribes D, Kamar N et al. Predictive Factors for Chronic Renal Failure One Year after Orthotopic Liver Transplantation. 2006, Vol. 28, No. 5, Pages 419–425.
- (5) Pillebout E, Nochy D, Hill G et al. Renal histopathological lesions after orthotopic liver transplantation (OLT). *Am J Transplant* 2005; 5: 1120–1129.
- (6) O’Riordan A, Dutt N, Cairns H et al Renal biopsy in liver transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 2276–2282.
- (7) Kim JY, Akalin E, Dikman S et al. The variable pathology of kidney disease after liver transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 215–221.
- (8) Kamar N, Guilbeau-Frugier C, Servais A et al Kidney histology and function in liver transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 1 of 7.
- (9) Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al. Banff ’05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy (‘CAN’). *Am J Transplant* 2007; 7: 518–526.

- (10) Servais A, Meas Yedid V, Buchler M et al. Quantification of interstitial fibrosis by image analysis on routine renal biopsy in patients receiving cyclosporine. *Transplantation* 2007; 84: 1595–1601.
- (11) Levey AS, Greene T, Kusek JW et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A0828.
- (12) Kamar N, Allard J, Ribes D et al. Assessment of glomerular and tubular functions in renal transplant patients receiving cyclosporine A in combination with either sirolimus or everolimus. *Clin Nephrol* 2005; 63: 80–86.
- (13) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089–2100.
- (14) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39: S1–266.
- (15) Bloom RD, Reese PP. Chronic kidney disease after nonrenal solidorgan transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3031–3041
- (16) Proulx NL, Akbari A, Garg AX, et al. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1617.
- (17) Gonwa TA, Jennings L, Mai ML et al. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver Transpl* 2004; 10: 301–309.

- (18) Orlando R, Mussap M, Plebani M, et al. Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. Clin Chem 2002; 48:850.
- (19) Artunc FH, Fischer IU, Risler T et al. Improved estimation of GFR by serum cystatin C in patients undergoing cardiac catheterization. Int J Cardiol 2005; 102:173.
- (20) Ling Q, Xu X, Li J et al. Chen. Alternative Definition of Acute Kidney Injury Following Liver Transplantation: Based on Serum Creatinine and Cystatin C Levels .Transplantation Proceedings, 39, 3257–3260 (2007).
- (21) McGuire BM, Julian BA, Bynon JS et al. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. Ann Intern Med 2006; 144:735.
- (22) Wadeia H M, Geigerb X J et al. Kidney Allocation to Liver Transplant Candidates with Renal Failure of Undetermined Etiology: Role of Percutaneous Renal Biopsy. American Journal of Transplantation 2008; 8: 2618–2626
- (23) Kim JY, Akalin E, Dikman S et al. The variable pathology of kidney disease after liver transplantation. Transplantation 2010; 89: 215–221.
- (24) Lee JP, Heo NJ, Joo KW et al. Risk factors for consequent kidney impairment and differential impact of liver transplantation on renal function. Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 2772–2785.
- (25) Schwarz A, Haller H, Schmitt R et al. Biopsy–diagnosed renal disease in patients after transplantation of Other organs and tissues. American Journal of Transplantation 2010; 10: 2017–2025

- (26)Wilkinson AH, Cohen DJ et al. Renal failure in the recipients of nonrenal solid organ transplants. J Am Soc Nephrol 1999; 10:1136.
- (27)Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group.Lancet. 1994; 344(8920):423
- (28)A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. N Engl J Med. 1994;331(17):1110.
- (29)Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. Am J Transplant 2009; 9:327.
- (30)Klein IH, Abrahams A, van Ede T, et al. Different effects of tacrolimus and cyclosporine on renal hemodynamics and blood pressure in healthy subjects. Transplantation 2002; 73:732
- (31)Avdonin PV, Cottet-Maire F, Afanasjeva GV et al. Cyclosporine A up-regulates angiotensin II receptors and calcium responses in human vascular smooth muscle cells. Kidney Int 55: 2407-2414, 1999.
- (32)Lindelöw B, Bergh CH, Herlitz H, Waagstein F. Predictors and evolution of renal function during 9 years following heart transplantation. J Am Soc Nephrol 2000; 11:951.
- (33)Herlitz H, Lindelöw B. Renal failure following cardiac transplantation. Nephrol Dial Transplant 2000; 15:311.
- (34)Zietse R, Balk AH, Dorpel MA et al. Time course of the decline in renal function in cyclosporine-treated heart transplant recipients. Am J Nephrol 1994; 14:1.

- (35) Sanchez V, Delgado JF, Morales JM, et al. Chronic cyclosporine-induced nephrotoxicity in heart transplant patients: long-term benefits of treatment with mycophenolate mofetil and low-dose cyclosporine. *Transplant Proc* 2004; 36:2823.
- (36) Biselli M, Vitale G et al. Two yr mycophenolate mofetil plus low-dose calcineurin inhibitor for renal dysfunction after liver transplant. *Clin Transplant* 2009; 23: 191–198.
- (37) Campbell MS, Rai J, Kozin E et al. Effects of sirolimus vs. calcineurin inhibitors on renal dysfunction after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 2007; 21: 377–384.
- (38) Marotta, PJ et al. Renal-sparing protocols in liver transplantation. *Liver Transplant* 2009; 15(Suppl 2):S14.
- (39) Verna E C , Farrand ED et al. Basiliximab Induction and Delayed Calcineurin Inhibitor Initiation in Liver Transplant Recipients With Renal Insufficiency .*Transplantation* : Volume 91, Number 11, June 15, 2011.
- (40) Klintmalm GB, Gonwa TA et al. Nephrotoxicity associated with cyclosporine and FK506. *Liver Transpl Surg*. 1995;1(5 Suppl 1):11.
- (41) O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *The lancet*, Vol 360 • October 12, 2002.
- (42) Corman SL, Coley KC, Schonder KS. Effect of long-term tacrolimus immunosuppression on renal function in liver transplant recipients. *Pharmacotherapy* , 2006;26(10):1433.

- (43) Paramesh AS, Roayaie. Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease. Clin Transplant 2004; 18: 94-99.
- (44) O'Riordan A, Wong V, McCormick PA, et al. Chronic kidney disease post-liver transplantation. Nephrol Dial Transplant 2006; 21:2630.
- (45) Ojo AO. Scope of the problem and impact on outcomes. Liver Transplant 2009; 15 (Suppl 2): S1.
- (46) Srinivas TR, Stephany BR, Budev M, et al. An emerging population: Kidney transplant candidates who are placed on the waiting list after liver, heart, and lung transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 1881.