



**HAL**  
open science

# Facteurs prédictifs de survenue d'une insuffisance rénale aigüe et chronique en post-transplantation hépatique : résultats d'une analyse de données rétrospectives au CHU de Nice

Audrey Charousset

## ► To cite this version:

Audrey Charousset. Facteurs prédictifs de survenue d'une insuffisance rénale aigüe et chronique en post-transplantation hépatique : résultats d'une analyse de données rétrospectives au CHU de Nice. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03369329

**HAL Id: dumas-03369329**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03369329>**

Submitted on 7 Oct 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2020-2021

---

**FACTEURS PREDICTIFS DE SURVENUE D'UNE INSUFFISANCE RENALE  
AIGÛE ET CHRONIQUE EN POST-TRANSPLANTATION HEPATIQUE :  
RESULTATS D'UNE ANALYSE DE DONNEES RETROSPECTIVES AU CHU  
DE NICE**

---

Thèse d'exercice de Médecine  
Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Médecine  
Soutenue et présentée publiquement le

**Vendredi 3 Septembre 2021 à 17h**

A la faculté de Médecine de Nice,

Par

**Audrey CHAROUSSET**

**Interne des hôpitaux de Nice**

Née le 13/09/1991 à Thann

Spécialité : Anesthésie-Réanimation

Devant les membres du jury composé de :

- Monsieur le Professeur ORBAN Jean-Christophe, **Président du jury**
- Monsieur le Professeur ANTY Rodolphe, **Assesseur**
- Monsieur le Professeur IANNELLI Antonio, **Assesseur**
- Monsieur le Dr PERUS Olivier, **Assesseur**
- Monsieur le Dr PLATTIER Rémi, **Directeur de Thèse**



**Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie**

**Pr. ALUNNI Véronique**

**Recherche**

**Pr. DELLAMONICA Jean**

**Etudiants**

**M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel



Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)



### Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

#### PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Physiologie (44.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRUCH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)



**Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice**

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)



### Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

#### MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

#### PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

#### PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

#### PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

#### MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)





## Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

### Constitution du jury en qualité de 4ème membre

#### Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLOGGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

#### M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	



### Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

#### PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

## Lexique

ACLF = Acute-on-Chronic Liver Failure = *défaillance hépatique aigüe sur hépatopathie chronique*

ACR = arrêt cardio-respiratoire

ALAT = Alanine Amino-Transferase

ASAT = Aspartat Amino-Transferase

ARA2 = antagoniste des récepteurs 2 de l'angiotensine

CGR = concentré de globules rouges

CHC = carcinome hépatocellulaire

CVVH = Continuous VeinoVeinous Hemofiltration = *hémofiltration veino-veineuse continue*

EAD = Early Allograft Dysfunction = *dysfonction précoce de greffon*

EER = épuration extra-rénale

KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes

HAA = Hépatite Alcoolique Aigüe

HIRI = lésions d'ischémie reperfusion hépatique

HOPE = Hypothermic Oxygenated Machine PERfusion = *perfusion hypothermique oxygénée par machine*

HTA = hypertension artérielle

IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion

IGS = Indice de Gravité Simplifié

INR = International Normalized Ratio

IRA = insuffisance rénale aigüe

IRC = insuffisance rénale chronique

MELD = Model for End-stage Liver Disease

MMF = Mycophenolate Mofetil

PSL = produits sanguins labiles

SDR = syndrome de reperfusion

SIRS = syndrome de réponse inflammatoire systémique

SRAA = système rénine angiotensine aldostérone

THO = transplantation hépatique orthotopique

VHB = virus de l'hépatite B

VHC = virus de l'hépatite C

VIH = virus de l'immunodéficience humaine

# Table des matières

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>12</b>
<b>MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>14</b>
Population de l'étude .....	14
Protocole de transplantation hépatique au CHU de Nice .....	15
Données recueillies.....	15
Analyse statistique .....	18
<b>RESULTATS .....</b>	<b>19</b>
<b>Facteurs liés à la survenue d'une insuffisance rénale aigüe post-THO.....</b>	<b>19</b>
<i>Facteurs liés aux receveurs .....</i>	19
<i>Facteurs liés aux donneurs.....</i>	21
<i>Facteurs liés à la prise en charge peropératoire .....</i>	22
<i>Facteurs liés à la prise en charge postopératoire précoce .....</i>	24
<i>Analyse multivariée.....</i>	25
<b>Survie des patients et évolution vers une insuffisance rénale chronique à 6 mois .....</b>	<b>26</b>
<i>Analyse de la morbi-mortalité selon la survenue d'une insuffisance rénale aigüe postopératoire.....</i>	26
<i>Évolution vers une insuffisance rénale chronique à 6 mois et facteurs identifiés .....</i>	26
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>32</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>37</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>38</b>
<b>RESUME D'ARTICLE.....</b>	<b>40</b>
<b>Annexe 1 : Classification KDIGO de l'atteinte rénale aigüe .....</b>	<b>41</b>
<b>Annexe 2 : Protocole anesthésique pour THO .....</b>	<b>42</b>
<b>Annexe 3 : Score de CHILD PUGH.....</b>	<b>46</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>47</b>

## INTRODUCTION

Depuis la réalisation de la première greffe hépatique en 1967 (1), de nombreux progrès ont été réalisés avec une amélioration constante de la survie des patients, en particulier sur les dernières décennies. Selon le rapport de l'Agence de la Biomédecine (2), 1356 greffes hépatiques ont été réalisées sur le territoire français en 2019, avec une survie à cinq ans estimée à 75% pour la période de 2007 à 2018. Le nombre de patients inscrits sur liste active est en progression lente de 6% par an, pour un taux de greffe qui évolue de 2,3%, principalement dû au développement du prélèvement sur donneur décédé avec un protocole Maastricht III (ouvert depuis 2015).

La transplantation hépatique orthotopique reste une intervention à haut risque, avec de nombreuses complications à court, moyen et long terme. L'insuffisance rénale aigüe est une complication postopératoire fréquente, avec une incidence estimée entre 12 et 64% (3). Cette variabilité est expliquée en partie par l'absence de mesure fiable et reproductible de la fonction rénale, entraînant une hétérogénéité de définitions utilisées dans la littérature. La sévérité peut aller de la simple augmentation de la créatininémie à la défaillance nécessitant une épuration extra-rénale (EER), dont le recours est estimé à 20% en post-opératoire immédiat de transplantation hépatique (4).

L'atteinte rénale aigüe en postopératoire immédiat est un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité, qu'elle soit sévère (5) ou non (6). En transplantation hépatique, elle est associée à une survie moins bonne du greffon ainsi que celle du patient, à court et long terme (3,7). Elle est associée à une augmentation de la durée de séjour, entraînant un coût plus élevé (7) et participe au développement d'une insuffisance rénale chronique (8,9).

Le caractère multifactoriel de l'insuffisance rénale aigüe en post-transplantation hépatique a été évoqué à plusieurs reprises dans la littérature (10). Bien que de nombreux facteurs ont été identifiés récemment, leurs impacts respectifs sur la fonction rénale demeurent imprécis. Entre autres, de nombreux phénomènes pourvoyeurs d'instabilité hémodynamique peropératoire sont connus, comme les pertes sanguines prévenues par une stratégie transfusionnelle, ou encore les clampages vasculaires, pour lesquels la technique du Piggy-Back a été développée. Cette dernière consiste en une anastomose cavo-cave latérale permettant un clampage partiel de la veine cave inférieure (11). Par rapport à la technique conventionnelle, elle a permis la diminution de l'incidence d'une atteinte rénale sévère en post-transplantation hépatique (12).

Parmi les facteurs moins reconnus, on retrouve le syndrome de reperfusion (SDR), décrit pour la première fois en 1987 (13) comme un collapsus cardiovasculaire survenant après le déclampage, dont les mécanismes sous-jacents sont encore mal élucidés à ce jour. Son implication dans le développement d'une insuffisance rénale aiguë postopératoire a été évoquée par Umbro et al. dans une revue de 2016 (14), mais cette dernière demeure controversée à ce jour (15).

D'après Leithead et al. (16), les lésions d'ischémie reperfusion hépatique (HIRI) joueraient un rôle prépondérant dans le développement de l'insuffisance rénale aiguë en post-transplantation hépatique, par le biais d'une réponse inflammatoire, même dans le cas de donneurs en état de mort encéphalique. Le syndrome de reperfusion a été évoqué récemment comme une manifestation précoce de cette réponse inflammatoire (17). Dans une étude rétrospective plus récente portant sur 386 patients, Tokodai et al. retrouvent l'association entre les lésions d'ischémie reperfusion hépatique et l'insuffisance rénale aiguë, sans retrouver cependant d'association avec le syndrome de reperfusion. Les autres facteurs associés étaient la stéatose du greffon et le temps d'ischémie froide (15).

L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë en postopératoire de transplantation hépatique reste élevée, avec des stratégies préventives et curatives actuelles insuffisantes. Elles mettent en évidence la complexité du phénomène et la nécessité d'approfondir la compréhension ainsi que la physiopathologie de la survenue de cet évènement. Cependant, la littérature dans ce domaine est pauvre et principalement composée d'études rétrospectives, les études prospectives étant difficiles à mettre en place compte tenu d'une hétérogénéité des classifications présentes (3). L'émission récente de recommandations formalisées d'experts en 2015, reposant sur les critères KDIGO (*annexe 1*) qui sont une synthèse des classifications RIFLE et AKIN, est une première étape vers l'homogénéisation des données (18). En dépit d'une bonne corrélation entre la sévérité de l'IRA et le pronostic, la définition comporte ses propres limites, se basant sur des critères « fonctionnels » avec des marqueurs peu spécifiques de la fonction rénale. A l'heure actuelle, peu d'études utilisent la classification selon KDIGO et la recherche de biomarqueurs plus fiables et spécifiques est en cours (10).

De ce fait, l'objectif de notre travail est de définir si ces facteurs controversés peuvent être impliqués dans le développement de l'insuffisance rénale aiguë selon les critères KDIGO, mais aussi dans l'évolution vers une maladie rénale chronique pour les patients transplantés hépatiques au sein du CHU de Nice.

## MATERIEL ET METHODES

Nous avons mené une étude descriptive rétrospective observationnelle au sein du service de réanimation médico-chirurgicale et transplantation hépatique du CHU de Nice, durant la période de janvier 2013 à décembre 2020.

L'étude a été enregistrée au registre interne des études du CHU de Nice sous la référence n°313 par la référente de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) (Mme HUYNH-VAN Elizabeth) après information auprès de la déléguée à la protection des données personnelles du groupe hospitalier territorial des Alpes-Maritimes. Toutes les données recueillies ont été anonymisées et centralisées sur un fichier unique protégé.

Dans un objectif d'homogénéisation des données, la période d'inclusion a été définie par la mise en service en réanimation et au bloc opératoire du dossier médical informatisé Métavison® en 2013, afin de garantir la disponibilité et l'exhaustivité des données.

### Population de l'étude

Les patients inclus devaient avoir plus de 18 ans et avoir bénéficié d'une transplantation hépatique orthotopique au CHU de Nice. Le greffon pouvait provenir d'un donneur en mort encéphalique ou d'un donneur décédé d'arrêt cardiaque issu d'un protocole Maastricht 3.

Les critères de non-inclusion pour l'analyse comprenaient :

- Age inférieur à 18 ans
- Grossesse
- Greffe multi-organes
- Retransplantation en urgence
- Foie splité ou de donneur vivant

## Protocole de transplantation hépatique au CHU de Nice

Après allocation d'un greffon par l'Agence de Biomédecine se basant sur la liste active des patients à l'échelle nationale, ce dernier est validé par le chirurgien sénior préleveur en fonction des données cliniques et paracliniques du donneur, mais aussi de l'aspect peropératoire du greffon.

Le greffon est par la suite transféré du lieu de prélèvement vers le centre où aura lieu la transplantation, dans des conditions strictes d'asepsie. Il est conservé dans une solution réfrigérée (entre 0 et 4°C) sans précision de sa formulation (Wisconsin, Histidine-Tryptophane-Kétoglutarate, Institut Gustave Lopez IGL-1®) dans le rapport médical

Le protocole anesthésique ainsi que les temps opératoires et leurs particularités sont détaillés dans l'*annexe 2*. La technique du Piggy-back était utilisée pour toutes les transplantations de l'étude. Une anastomose bilio-digestive pouvait être réalisée en fonction des contraintes chirurgicales.

### Données recueillies

Pour chaque patient inclus, étaient recueillies à partir du dossier médical informatisé (Clinicom®, Métavision®, Cristal®) les informations suivantes :

#### - Statut du receveur :

- Données démographiques : âge, sexe, Indice de Masse Corporelle (IMC) calculé selon la taille et le poids renseignés sur la consultation d'anesthésie
- Indication de transplantation hépatique
- Évaluation préopératoire
  - Score de Child-Pugh (*annexe 3*) dans le cadre d'une hépatopathie chronique
  - Comorbidités : cardiopathie/ diabète insulino-requérant ou non/ insuffisance rénale chronique avec ou sans dialyse chronique
  - Traitement personnel par bêtabloquant/ diurétique/ Metformine/ IEC/ ARA2
  - Habitudes toxiques (tabagisme, exogénose)
  - Statut virologique pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
  - Données du bilan biologique à J0, avec calcul du score MELD *selon la formule*  $(3,78 \times \ln(\text{Bilirubine en mg/dL}) + 9,57 \times \ln(\text{Créatinine en mg/dL}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 6.43)$



- Défaillance et/ou suppléance d'organe préopératoire :
  - hémodynamique avec recours aux catécholamines,
  - insuffisance rénale aigüe selon les critères KDIGO, avec recours ou non à l'épuration extra-rénale (EER),
  - respiratoire ou neurologique avec recours à la ventilation mécanique,
  - hépatique avec suppléance hépatique par dialyse à l'Albumine (système MARS®)

#### - Statut du donneur et du greffon

- Données démographiques : âge, sexe, IMC
- Antécédents et facteurs de risques cardiovasculaires : diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie, cardiopathie, tabagisme, exogénose
- Données anthropométriques avec l'indice de surface corporelle du donneur sur le receveur ou Body Surface Area Index (BSAi), *calculé selon la formule  $((\text{Poids en kg})^{0,425} \times (\text{Taille en cm})^{0,725} \times 0,007184)$  ; Normal-for-size pour un BSA Index compris entre 0,6 et 1,4. (19)*
- Donor Risk Index, *calculé selon les variables suivantes : âge et taille du donneur, cause du décès (anoxie, accident vasculaire cérébral ou autre), origine ethnique, décès après cœur arrêté ou non ; foie partagé ou non ; allocation régionale ou nationale ; durée du temps d'ischémie froide. (20)*
- Arrêt cardiaque et durée
- Présence d'une insuffisance rénale, d'une cytolyse hépatique ou d'une cholestase
- Lactatémie préopératoire
- Résultats de l'examen anatomopathologique avec analyse de la stéatose hépatique micro ou macro-vacuolaire (avec sa proportion)

#### - Données peropératoires

- Technique chirurgicale : anastomose biliaire termino-terminale ou bilio-digestive
- Durée de l'intervention chirurgicale
- Temps d'ischémie froide, *défini par le délai entre le clampage aortique du donneur et la sortie de la glace du greffon au cours de la TH en phase d'anhépatie, durant lequel le greffon non perfusé est privé d'oxygène et préservé par un soluté réfrigéré*
- Temps d'ischémie chaude, *défini par le délai entre la sortie de la glace du greffon et la revascularisation après déclampage cavo-porte*
- Durée d'anhépatie : *phase entre l'explantation du foie natif et la reperfusion du greffon*
- Pertes sanguines peropératoires et gestion de l'hémorragie avec transfusion de produits sanguins labiles

- Évacuation d'ascite et sa quantité, et compensation par perfusion d'albumine 20%
- Présence d'un SDR, *défini selon Aggarwal comme la diminution de la pression artérielle moyenne (PAM) d'au moins 30% de sa valeur en fin de phase d'anhépatie, pendant au moins une minute, au cours des cinq minutes suivant la revascularisation du greffon hépatique.* (13)
- Remplissage vasculaire par cristalloïdes et/ou colloïdes
- Recours aux diurétiques

#### - Devenir en réanimation, complications post-opératoires et morbi-mortalité

- Indice de Gravité Simplifié II (IGS II)
- Durée de séjour en réanimation
- Mortalité en réanimation et à 6 mois
- Défaillance circulatoire et état de choc, *défini par le recours à une catécholamine*
- Insuffisance rénale aigüe, définie selon les critères KDIGO par rapport à J0
- Nécessité d'une épuration extra-rénale
- Réalisation d'une imagerie scannographique avec injection de produit de contraste dans les sept jours post opératoires
- Présence d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), *défini par la présence d'au moins deux des trois critères parmi les suivants : hyperleucocytose >12G/l ou leucopénie <4G/l ou comportant >10% de globules blancs immatures ; tachycardie >90bpm ; polypnée >20/min ou PaCO<sub>2</sub> <32mmHg ; température >38°C ou <36°C.*
- Survenue d'une HIRI et sa sévérité, *définie par un pic d'ASAT supérieur à 2500UI/l dans les 72h postopératoires (>5000UI/l si sévère).* (15)
- Durée de ventilation mécanique
- Diagnostic d'infection nosocomiale au cours du séjour en réanimation
- Non-fonction primaire du greffon, *définie par une fonction initiale inefficace du greffon nécessitant une retransplantation ou entraînant le décès dans les sept jours suivant la procédure initiale, sans qu'aucune autre cause d'échec de greffe ne soit identifiée.*
- Dysfonction précoce du greffon, *définie par une augmentation dans les sept premiers jours postopératoires des transaminases (ALAT ou ASAT) > 2000 UI/L, de la bilirubinémie > 171 µmol/L et/ou d'un INR > 1,6.* (21)
- Re-transplantation hépatique
- Insuffisance rénale chronique à 6 mois, *basée sur un dosage de la créatininémie et clairance de la créatinine selon CKD-EPI <60mL/min/1,73m<sup>2</sup> persistant sur plus de 3 mois*
- Protocole d'immunosuppression et molécules utilisées

## Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel en ligne *Pvalue.io* pour l'analyse univariée, ainsi que du logiciel *Statview 5.0* pour l'analyse multivariée.

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne et de leur déviation standard (DS) si leur distribution est normale, ou sous forme de médiane et de leurs 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles (écart interquartile (EI)) si leur distribution n'est pas gaussienne. Les variables catégorielles sont présentées sous formes de pourcentages.

Un test t de Welch était utilisé pour la comparaison des variables quantitatives et un test du Chi2 pour la comparaison des variables catégorielles. Un test de U Mann et Whitney était utilisé pour la comparaison de variables quantitatives de distribution non gaussienne. Les différences étaient considérées comme significatives lorsque la valeur de  $p$  était  $< 0.05$ .

Une régression logistique multiple a ensuite été réalisée pour tester le caractère indépendant des variables associées à la survenue d'une insuffisance rénale aigüe ainsi qu'au développement d'une insuffisance rénale chronique à 6 mois, en analyse univariée avec  $p < 0.05$  et cliniquement pertinentes. Les Odds ratio (OR) sont présentés avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

## RESULTATS

Au total, ce sont **133** transplantations hépatiques durant la période étudiée qui ont été incluses dans l'étude, toutes causes confondues. Quatre greffes multi-organes et quatre re-transplantations en urgence n'ont pas été incluses dans l'analyse.

### Facteurs liés à la survenue d'une insuffisance rénale aigüe post-THO

#### *Facteurs liés aux receveurs*

Les caractéristiques démographiques et clinico-biologiques de la population étudiée sont résumées dans le **tableau 1**. Un tiers des patients présentait une obésité. Il n'y avait pas de patient dialysé chronique au sein de la population de receveurs. Les variables étaient comparables entre les groupes, excepté le score de MELD calculé à J0 où les patients du groupe IRA (+) avaient un score significativement plus élevé ( $25 \pm 12$  vs  $17 \pm 10$ ,  $p < 0,001$ ). Un score de CHILD A est davantage représenté chez les patients du groupe IRA (-) en analyse univariée (36% vs 18%), sans que la différence ne soit statistiquement significative ( $p = 0,073$ ).

Une insuffisance rénale aigüe, définie selon les critères de KDIGO, est survenue dans 50% des cas ( $n=66/133$ ) en post opératoire. Les différents stades étaient répartis comme suit : 16% avaient un stade 1 ( $n = 21$ ), 6,8% un stade 2 ( $n=9$ ) et 27% avaient un stade 3 ( $n=36$ ). Les patients qui présentaient une défaillance préopératoire avec nécessité de suppléance, peu importe l'organe concerné, avaient plus de risque de développer une insuffisance rénale aigüe en postopératoire.

Il y a significativement plus de patients traités au long cours par IEC/ARA2 dans le groupe IRA (-) (6,1% vs 19%,  $p = 0,021$ ). Les autres traitements au long cours, notamment la metformine, ne sont pas significativement associés à la survenue d'une insuffisance rénale aigüe en postopératoire en analyse univariée. On observe une utilisation de diurétiques plus importante dans le groupe IRA (+), bien que la différence ne soit pas statistiquement significative (47% vs 31%,  $p = 0,065$ ), tout comme la présence d'une ascite réfractaire (29% vs 16%,  $p = 0,088$ ).

La répartition des indications de greffe selon la survenue d'une insuffisance rénale aigüe en postopératoire est colligée dans le **tableau 2**.

	<b>Total (n = 133)</b>	<b>IRA + (n = 66)</b>	<b>IRA – (n=67)</b>	<b>p</b>
<b>Age moyen, années</b>	55 (± 10)	54 (± 10)	55 (± 11)	0,6
<b>Sexe masculin, n (%)</b>	105 (79%)	51 (77%)	54 (81%)	0,64
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	27 (± 5)	27 (± 5)	27 (± 5)	0,7
<b>Comorbidités, n (%)</b>				
<b>Cardiopathie</b>	17 (13%)	7 (11%)	10 (15%)	0,46
<b>Coronaropathie</b>	4 (3%)	2 (3%)	2 (3%)	1
<b>HTA</b>	37 (28%)	17 (26%)	20 (30%)	0,6
<b>Diabète,</b>	28 (21%)	13 (20%)	15 (22%)	0,7
<b>dont insulinorequérance</b>	16 (12%)	8 (12%)	8 (12%)	0,97
<b>IRC</b>	6 (4,5%)	4 (6,1%)	2 (3%)	0,44
<b>VIH</b>	8 (6%)	5 (7,6%)	3 (4,5%)	0,49
<b>Tabagisme</b>	72 (54%)	31 (47%)	41 (61%)	0,1
<b>Ascite réfractaire</b>	30 (23%)	19 (29%)	11 (16%)	0,088
<b>Traitements, n (%)</b>				
<b>Metformine</b>	8 (6%)	3 (4,5%)	5 (7,5%)	0,72
<b>Diurétiques</b>	52 (39%)	31 (47%)	21 (31%)	0,065
<b>IEC/ARAZ</b>	17 (13%)	4 (6,1%)	13 (19%)	0,021
<b>Bêtabloquant</b>	28 (21%)	15 (23%)	13 (19%)	0,64
<b>Score de CHILD</b>				
<b>A</b>	36 (27%)	12 (18%)	24 (36%)	0,073
<b>B</b>	34 (26%)	19 (29%)	15 (22%)	
<b>C</b>	63 (47%)	35 (53%)	28 (42%)	
<b>Données biologiques</b>				
<b>Créatininémie à J0, µmol/L</b>	91 (± 54)	115 (± 59)	71 (± 39)	<0,001
<b>MELD à J0</b>	21 (± 12)	25 (± 12)	17 (± 10)	<0,001
<b>Défaillance préexistante, n (%)</b>				
<b>IRA,</b>	31 (23%)	29 (44%)	2 (3%)	<0,001
<b>dont EER</b>	16 (12%)	16 (24%)	0 (0%)	<0,001
<b>Hémodynamique</b>	22 (17%)	19 (29%)	3 (4,5%)	<0,001
<b>Ventilatoire</b>	21 (16%)	16 (24%)	5 (7,5%)	<0,01
<b>Encéphalopathie</b>	44 (33%)	28 (42%)	16 (24%)	0,023
<b>MARS</b>	10 (7,5%)	10 (15%)	0 (0%)	< 0,001

**Tableau 1** : caractéristiques démographiques et clinico-biologiques de la population de receveurs

Les groupes différaient de manière significative selon l'étiologie indiquant la greffe, comme la cirrhose VHC associée à la moindre survenue d'une insuffisance rénale aigüe en analyse univariée (46% vs 21%,  $p < 0,01$ ), ou dans le cadre d'un carcinome hépatocellulaire (67% vs 38%,  $p < 0,001$ ). A l'opposé, les patients greffés dans le cadre d'une ACLF (26% vs 7,5%,  $p < 0,01$ ), d'une hépatite alcoolique aigüe (11% vs 1,5%,  $p = 0,033$ ) ou d'une re-transplantation (11% vs 1,5%,  $p = 0,033$ ) étaient associés à une plus grande survenue d'insuffisance rénale aigüe post-opératoire en analyse univariée.

	<b>Total (n = 133)</b>	<b>IRA + (n = 66)</b>	<b>IRA – (n=67)</b>	<b>p</b>
<b>Cirrhose, n (%)</b>	117 (88%)	60 (91%)	57 (85%)	0,3
OH	68 (51%)	35 (53%)	33 (49%)	0,66
VHC	45 (34%)	14 (21%)	31 (46%)	<0,01
Biliaire	12 (9%)	8 (12%)	4 (6%)	0,22
VHB	11 (8,3%)	4 (6,1%)	7 (10%)	0,36
NASH	8 (6%)	4 (6%)	4 (6%)	1
<b>CHC, n (%)</b>	70 (53%)	25 (38%)	45 (67%)	<0,001
<b>ACLF, n (%)</b>	22 (17%)	17 (26%)	5 (7,5%)	<0,01
<b>Hépatite fulminante, n (%)</b>	12 (9%)	6 (9%)	6 (9%)	0,98
<b>Hépatite alcoolique aigüe, n (%)</b>	8 (6%)	7 (11%)	1 (1,5%)	0,033
<b>Re-transplantation, n (%)</b>	8 (6%)	7 (11%)	1 (1,5%)	0,033
<b>Auto-immun, n (%)</b>	7 (5,3%)	5 (7,6%)	2 (3%)	0,27

Tableau 2 : répartition des indications de greffe au sein de la population de receveurs

### *Facteurs liés aux donneurs*

Concernant les caractéristiques des donneurs et des greffons, elles sont résumées dans le **tableau 3**. La majorité des greffons provenait d'un donneur en état de mort encéphalique, dont l'origine est vasculaire dans 67% des cas. Deux greffons étaient issus d'un protocole Maastricht 3.

Les deux groupes étaient comparables sur l'ensemble des critères. Une tendance non statistiquement significative est observée concernant l'arrêt cardiaque du donneur chez les patients receveurs IRA (+) (32% vs 18%,  $p = 0,063$ ). La durée de l'arrêt cardiorespiratoire n'était pas significativement différente entre les groupes ( $7.62 \pm 15.1$  min vs  $4.21 (\pm 11.4)$ ,  $p = 0,14$ ).

Aucune stéatose n'est retrouvée à l'examen histologique chez 42% des donneurs, sans association retrouvée avec l'insuffisance rénale aigüe chez les receveurs ( $p = 0,84$ ). La présence d'une stéatose, qu'elle soit micro- ou macrovacuolaire, n'est pas significativement associée à l'insuffisance rénale aigüe (respectivement  $p = 0,85$  et  $p = 0,76$ ). Cependant, le degré de stéatose macrovacuolaire y est significativement associé avec une tendance à une évolution plus favorable lorsque la stéatose est <10% ( $p = 0,019$ ). On constate également une différence significative entre la cytolyse hépatique du donneur et les receveurs IRA (+) (27% vs 13%,  $p = 0,047$ ).

	Total (n = 133)	IRA + (n = 66)	IRA – (n = 67)	p
Age moyen, années	57 (± 18)	55 (± 18)	59 (± 18)	0,13
Sexe masculin, n (%)	71 (53%)	37 (56%)	34 (51%)	0,54
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25 (± 4)	25 (± 4)	24 (± 4)	0,78
Donor Risk Index	1,8 (± 0,4)	1,8 (± 0,4)	1,8 (± 0,4)	0,39
Index BSA	0,95 (± 0,12)	0,96 (± 0,14)	0,93 (± 0,10)	0,24
<b>Comorbidités, n (%)</b>				
Exogénose	28 (21%)	15 (23%)	13 (19%)	0,64
Tabagisme	64 (48%)	36 (55%)	28 (42%)	0,14
HTA	39 (29%)	18 (27%)	21 (31%)	0,61
Cardiopathie	20 (15%)	8 (12%)	12 (18%)	0,35
Diabète	8 (6%)	5 (7,6%)	3 (4,5%)	0,49
Hypercholestérolémie	27 (20%)	15 (23%)	12 (18%)	0,49
ACR, n (%)	33 (25%)	21 (32%)	12 (18%)	0,063
Noradrénaline, n (%)	112 (84%)	58 (88%)	54 (81%)	0,25
<b>Stéatose macrovacuolaire, n (%)</b>				
<10%	16 (41%)	6 (30%)	10 (53%)	0,019
10-20%	15 (38%)	8 (40%)	7 (37%)	
20-30%	6 (15%)	6 (30%)	0 (0%)	
>30%	2 (5,1%)	0 (0%)	2 (11%)	
Stéatose microvacuolaire, n (%)	60 (46%)	29 (45%)	31 (47%)	0,85
<b>Données biologiques</b>				
Lactate, mmol/L	1,8 (± 1,2)	2,0 (± 1,4)	1,6 (± 1,0)	0,073
Créatininémie, µmol/L	94 (± 79)	104 (± 97)	84 (± 55)	0,14
IRA, n (%)	42 (32%)	25 (38%)	17 (25%)	0,12
Cytolyse hépatique, n (%)	27 (20%)	18 (27%)	9 (13%)	0,047
Cholestase hépatique, n (%)	23 (17%)	14 (21%)	9 (13%)	0,24

Tableau 3 : caractéristiques démographiques et clinico-biologiques des donneurs et des greffons

#### *Facteurs liés à la prise en charge peropératoire*

Les caractéristiques liées à l'intervention sont résumées dans le **tableau 4**. Une anastomose bilio-digestive a été réalisée chez 11% des patients (n=14/133), sans association retrouvée avec une insuffisance rénale aigüe (p=0,55). En analyse univariée, la durée totale de la chirurgie et le volume de saignement per opératoire, et en conséquent la stratégie transfusionnelle, sont significativement associés à l'insuffisance rénale aigüe (respectivement p < 0,001 et p = 0,015).

Les temps d'ischémie froide et chaude étaient comparables entre les deux groupes et n'étaient pas statistiquement associés avec l'insuffisance rénale aigüe postopératoire (respectivement p = 0,22 et p = 0,51).

Une instabilité hémodynamique peropératoire était présente chez un patient sur deux (n=66/133), notamment dans le groupe IRA (+) (61% vs 39%, p = 0,012). Les patients du groupe IRA (+) étaient plus nombreux à avoir un support vasopresseur, que ce soit avant ou après déclampage (respectivement 53% vs 34% (n=58) et 61% vs 43% (n=69)) et cela de façon significative (respectivement p = 0,03 et p = 0,046). Un syndrome de reperfusion est retrouvé chez 41% des patients, avec une différence statistiquement significative entre les groupes (53% vs 30%, p <0,001).

Concernant le remplissage vasculaire par cristalloïdes, la moyenne est à 4,8L (+/- 1,5), sans association statistiquement significative avec l'insuffisance rénale aigüe (p = 0,61). Les colloïdes, utilisés chez seulement 7 patients, n'étaient pas significativement associés avec l'insuffisance rénale aigüe (p=1 pour l'hydroxyéthylamidon et p=0,62 pour la Gélofusine).

La présence d'une ascite peropératoire ainsi que la compensation par albumine 20% étaient significativement associées à la survenue d'une insuffisance rénale aigüe en postopératoire en analyse univariée (respectivement p = 0,046 et p <0,001).

	<b>Total (n = 133)</b>	<b>IRA + (n = 66)</b>	<b>IRA – (n = 67)</b>	<b>p</b>
<b>Temps opératoires, min</b>				
<b>Durée de la chirurgie</b>	440 (± 79)	465 (± 78)	415 (±72)	<0,001
<b>Temps ischémie froide</b>	418 (± 118)	431 (± 111)	405 (± 124)	0,22
<b>Temps ischémie chaude</b>	52 (± 35)	54 (± 39)	50 (± 31)	0,51
<b>Durée d'anhépatie</b>	87 (± 41)	87 (± 46)	88 (± 35)	0,86
<b>Pertes sanguines, mL</b>	1182 (± 1527)	1519 (± 2031)	855 (± 641)	0,015
<b>PSL utilisés, n (%)</b>				
<b>CGR</b>	2 (± 3)	3 (± 3)	2 (± 2)	<0.01
<b>PFC</b>	2 (± 2)	2 (± 2)	1 (± 2)	0.051
<b>CPA</b>	1 (± 1)	1 (± 1)	0 (± 1)	0,011
<b>Cell saver, mL</b>	229 (± 476)	362 (± 635)	100 (± 157)	<0,01
<b>Clottafact, g</b>	1,5 (± 2,0)	2,0 (± 2,0)	1,5 (± 2,0)	0,14
<b>Acide tranexamique, n (%)</b>	27 (20%)	19 (29%)	8 (12%)	0,016
<b>Ascite, n (%)</b>				
<b>Absence</b>	58 (44%)	22 (33%)	36 (55%)	
<b>Faible (&lt;1L)</b>	13 (9,8%)	6 (9,1%)	7 (11%)	0,046
<b>Moyenne</b>	35 (27%)	20 (30%)	15 (23%)	
<b>Grande (&gt;5L)</b>	26 (20%)	18 (27%)	8 (12%)	
<b>Albumine 20%, mL</b>	123 (± 167)	180 (± 194)	67,2 (± 112)	<0,001
<b>Instabilité hémodynamique, n (%)</b>	66 (50%)	40 (61%)	26 (39%)	0,012
<b>Support par Noradrénaline, n (%)</b>	69 (52%)	40 (61%)	29 (43%)	0,046
<b>Syndrome de reperfusion, n (%)</b>	55 (41%)	35 (53%)	20 (30%)	<0,01

Tableau 4 : durée des temps opératoires et analyse des données peropératoires



Du furosémide était utilisé en peropératoire pour 33% des patients ( $n = 44/133$ ), avec une posologie moyenne de  $12,4 \pm 28,6$  mg. On ne retrouve pas de différence significative sur la survenue d'une insuffisance rénale aigüe en postopératoire (respectivement 32% vs 34%,  $p = 0,76$  et  $14,5 \pm 36,7$ mg vs  $10,3 \pm 17,4$ mg,  $p = 0,41$ ).

#### *Facteurs liés à la prise en charge postopératoire précoce*

Les caractéristiques liées au postopératoire immédiat en surveillance continue sont résumées dans le **tableau 5**. L'insuffisance rénale aigüe est survenue de manière précoce, comme le reflète la créatininémie dès l'arrivée dans le service. Le recours à l'épuration extra-rénale par CVVH a été nécessaire pour 31 patients, soit 23% de la population de receveurs.

	<b>Total (n = 133)</b>	<b>IRA + (n = 66)</b>	<b>IRA – (n = 67)</b>	<b>p</b>
<b>IGS II</b>	44 ( $\pm 16$ )	51 ( $\pm 16$ )	38 ( $\pm 13$ )	< 0,001
<b>Vasopresseur à l'arrivée, n (%)</b>	81 (61%)	51 (77%)	30 (45%)	< 0,001
<b>Noradrénaline, <math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}</math></b>	0,39 ( $\pm 0,71$ )	0,67 ( $\pm 0,90$ )	0,12 ( $\pm 0,22$ )	<0,001
<b>PSL, n</b>				
<b>CGR</b>	4 ( $\pm 6$ )	7 ( $\pm 7$ )	1 ( $\pm 2$ )	<0,001
<b>PFC</b>	2 ( $\pm 3$ )	3 ( $\pm 4$ )	1 ( $\pm 1$ )	<0,001
<b>CPA</b>	1 ( $\pm 2$ )	2 ( $\pm 2$ )	1 ( $\pm 1$ )	<0,001
<b>Fibrinogène, g</b>	1 ( $\pm 2,5$ )	1,5 ( $\pm 3$ )	0,5 ( $\pm 1$ )	<0,01
<b>Biologie à l'entrée</b>				
<b>Lactate, mmol/L</b>	3,5 ( $\pm 3,6$ )	4,3 ( $\pm 4,7$ )	2,8 ( $\pm 1,6$ )	0,021
<b>Fibrinogénémie, g/L</b>	1,85 ( $\pm 0,89$ )	1,66 ( $\pm 0,87$ )	2,04 ( $\pm 0,88$ )	0,016
<b>Créatininémie, <math>\mu\text{mol}/\text{L}</math></b>	101 ( $\pm 53$ )	128 ( $\pm 56$ )	75 ( $\pm 33$ )	<0,001
<b>Évènements, n (%)</b>				
<b>Sepsis</b>	45 (34%)	34 (53%)	11 (16%)	<0,001
<b>SIRS &lt;72h</b>	87 (65%)	50 (76%)	37 (55%)	0,013
<b>HIRI</b>	29 (22%)	18 (27%)	11 (16%)	0,13
<b>Forme sévère</b>	13 (12%)	10 (18%)	3 (5,4%)	0,042
<b>Dysfonction précoce de greffon</b>	11 (8,3%)	10 (15%)	1 (1,5%)	<0,01
<b>Non fonction primaire du greffon</b>	12 (9%)	11 (17%)	1 (1,5%)	<0,01
<b>TDM injecté &lt;J7</b>	41 (31%)	24 (36%)	17 (25%)	0,17
<b>Immunosuppression, n (%)</b>				
<b>Basiliximab</b>	46 (35%)	26 (39%)	20 (30%)	0,25
<b>MMF</b>	112 (84%)	49 (74%)	63 (94%)	<0,01
<b>Ciclosporine</b>	7 (5,3%)	5 (7,6%)	2 (3%)	0,27
<b>Tacrolimus introduit après J5</b>	40 (30%)	22 (33%)	18 (27%)	0,42
<b>Mycafungine, n (%)</b>	47 (35%)	31 (47%)	16 (24%)	<0,01

**Tableau 5** : analyse des données de morbidité et néphrotoxiques potentiels en surveillance continue post opératoire

En postopératoire immédiat, les patients du groupe IRA (+) étaient plus graves, avec un score IGS2 plus élevé dans les 48h qui suivent l'admission ( $51 \pm 16$  vs  $38 \pm 13$ ,  $p < 0,001$ ). L'instabilité hémodynamique ainsi que le recours à une stratégie transfusionnelle étaient également plus importants dans ce groupe.

Le sepsis ainsi que le SIRS survenant dans les trois premiers jours étaient davantage présents chez les patients du groupe IRA (+) (respectivement 53% vs 16%,  $p < 0,01$  et 76% vs 55%,  $p = 0,013$ ). En revanche, aucune association statistiquement significative n'est retrouvée entre les HIRI et l'IRA (27% dans le groupe IRA (+) vs 16% ;  $p = 0,013$ ), sauf en cas de forme sévère où une différence statistiquement significative est objectivée (18% vs 5,4%,  $p = 0,042$ ).

La réalisation d'une tomodensitométrie avec injection de produit de contraste dans la première semaine n'était pas associée de façon significative à la survenue d'une insuffisance rénale aiguë ( $p = 0,17$ ).

Concernant le protocole d'immunosuppression, 35% des patients ont reçu du Basiliximab pour épargne rénale, et 33% avaient une introduction retardée du Tacrolimus au-delà des cinq premiers jours postopératoires. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (respectivement  $p = 0,25$  et  $p = 0,42$ ). Le MMF était moins utilisé chez les patients du groupe IRA (+), et ce de manière significative (74% vs 94%,  $p < 0,01$ ).

Enfin, l'utilisation d'une prophylaxie fongique par Mycafungine était statistiquement plus importante dans le groupe IRA (+) (47% vs 24%,  $p < 0,01$ ).

### *Analyse multivariée*

Après régression logistique multiple, les facteurs associés de manière indépendante à la survenue d'une insuffisance rénale aiguë en postopératoire de transplantation hépatique sont : la durée totale de la chirurgie avec un OR à 1,01 ([1,01 – 1,02] ;  $p < 0,01$ ), la transfusion de CGR en postopératoire avec un OR à 1,56 ([1,27 – 1,96] ;  $p < 0,01$ ) et la compensation peropératoire par albumine 20% avec un OR à 1,004 ([1,001– 1,007] ;  $p = 0,02$ ).

On retrouve notamment l'association entre le syndrome de reperfusion et l'insuffisance rénale aiguë avec un OR à 2,51 [0,98– 6,43], cependant à la limite de la significativité ( $p = 0,055$ ).

## Survie des patients et évolution vers une insuffisance rénale chronique à 6 mois

### *Analyse de la morbi-mortalité selon la survenue d'une insuffisance rénale aigüe postopératoire*

Les caractéristiques liées à la survie du patient en fonction de la présence ou non d'une insuffisance rénale aigüe en postopératoire précoce de transplantation hépatique sont résumées dans le **tableau 6**. La mortalité est significativement plus importante dans le groupe IRA (+) et survient de façon plus précoce. Les durées de séjour et de ventilation mécanique sont significativement augmentées dans le groupe de patients IRA (+), avec une extubation en moyenne à J3 par rapport aux patients IRA (-) dont l'extubation avait lieu en général le jour de l'intervention ( $p < 0,01$ ).

	<b>Total (n = 133)</b>	<b>IRA + (n = 66)</b>	<b>IRA – (n = 67)</b>	<b>p</b>
<b>Décès</b>				
<b>En réanimation, n (%)</b>	15 (11%)	12 (18%)	3 (4,5%)	0,012
<b>A 6 mois, n (%)</b>	17 (13%)	13 (20%)	4 (6,2%)	0,021
<b>Délai médian, j</b>	93 [19 ; 624]	36 [2 ; 312]	303 [89 ; 861]	0,02
<b>Durée de séjour en réanimation, j</b>	11 ( $\pm$ 11)	15 ( $\pm$ 14)	7 ( $\pm$ 6)	<0,001
<b>Durée de ventilation mécanique, h</b>	72 ( $\pm$ 187)	123 ( $\pm$ 254)	21 ( $\pm$ 39)	<0,01
<b>Replantation en urgence, n (%)</b>	6 (4,5%)	4 (6,1%)	2 (3%)	0,44
<b>Fonction rénale à 6 mois (n=106)</b>				
<b>Diagnostic d'IRC, n (%)</b>	26 (25%)	20 (38%)	6 (11%)	<0,01
<b>Créatininémie, <math>\mu\text{mol/L}</math></b>	104 ( $\pm$ 61)	123 ( $\pm$ 76)	86 ( $\pm$ 31)	<0,01

**Tableau 6** : survie des receveurs selon la survenue d'une insuffisance rénale aigüe en post opératoire

### *Évolution vers une insuffisance rénale chronique à 6 mois et facteurs identifiés*

Au total dans les six mois qui ont suivi la transplantation hépatique, sur les 133 patients inclus initialement, 17 étaient décédés, 10 ont été perdus de vue et 26/106 (25%) patients ont évolué vers une insuffisance rénale chronique. Seulement 6 patients (4,5%) avaient un diagnostic d'insuffisance rénale chronique en préopératoire. Les facteurs de risques recherchés chez les patients receveurs sont résumés dans le **tableau 7**.

Les deux groupes ne montraient aucune différence statistiquement significative en analyse univariée, en dehors de la présence d'une ascite réfractaire (42% vs 16%,  $p < 0,01$ ) et de l'étiologie auto-immune à l'origine de la greffe (15% vs 1,2%,  $p = 0,012$ ). Enfin, le tabagisme était moins important dans le groupe IRC (+) (35% vs 61%,  $p = 0,018$ ).

	<b>Total (n = 106)</b>	<b>IRC + (n = 26)</b>	<b>IRC – (n = 80)</b>	<b>p</b>
<b>Age moyen, années</b>	56 [51 ; 62]	59 [54 ; 64]	56 [50 ; 61]	0,18
<b>Sexe masculin, n (%)</b>	84 (79%)	22 (85%)	62 (78%)	0,44
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	26 [23 ; 30]	26 [24 ; 31]	25 [23 ; 30]	0,63
<b>Comorbidités, n (%)</b>				
<b>Cardiopathie</b>	15 (13%)	5 (19%)	10 (12%)	0,52
<b>Coronaropathie</b>	3 (3%)	2 (7,7%)	1 (1,3%)	0,15
<b>HTA</b>	32 (28%)	8 (31%)	24 (30%)	0,94
<b>Diabète,</b>	21 (21%)	6 (23%)	15 (19%)	0,63
<b>dont insulinorequérance</b>	10 (12%)	4 (15%)	6 (7,5%)	0,26
<b>IRC</b>	6 (4,5%)	5 (19%)	1 (1,2%)	<0,01
<b>VIH</b>	7 (6%)	4 (15%)	3 (3,8%)	0,06
<b>Tabagisme</b>	58 (54%)	9 (35%)	49 (61%)	0,018
<b>Ascite réfractaire</b>	24 (23%)	11 (42%)	13 (16%)	<0,01
<b>Traitements, n (%)</b>				
<b>Metformine</b>	7 (6%)	0 (0%)	7 (8,8%)	0,19
<b>Diurétiques</b>	43 (39%)	9 (35%)	34 (42%)	0,48
<b>IEC/ARA2</b>	15 (14%)	4 (15%)	11 (14%)	1
<b>Bêtabloquant</b>	23 (22%)	8 (31%)	15 (19%)	0,2
<b>Score de CHILD</b>				
<b>A</b>	31 (29%)	4 (15%)	27 (34%)	
<b>B</b>	28 (26,4%)	8 (31%)	20 (25%)	0,2
<b>C</b>	47 (44%)	14 (54%)	33 (41%)	
<b>Données biologiques</b>				
<b>Créatininémie à J0, µmol/L</b>	77 [62 ; 95]	116 [80 ; 152]	72 [55 ; 84]	<0,001
<b>MELD à J0</b>	20 [10 ; 30]	21 [16 ; 29]	17 [9 ; 29]	0,27
<b>Indications de greffe, n (%)</b>				
<b>Cirrhose</b>	95 (90%)	25 (96%)	70 (88%)	0,29
<b>OH</b>	58 (55%)	13 (50%)	45 (56%)	0,58
<b>VHC</b>	34 (32%)	6 (23%)	28 (35%)	0,26
<b>Biliaire</b>	7 (6,6%)	1 (3,8%)	6 (7,5%)	1
<b>VHB</b>	8 (7,5%)	2 (7,7%)	6 (7,5%)	1
<b>NASH</b>	7 (6,6%)	3 (12%)	4 (5%)	0,36
<b>CHC</b>	55 (52%)	14 (54%)	41 (51%)	0,82
<b>ACLF</b>	17 (16%)	6 (23%)	11 (14%)	0,35
<b>Hépatite fulminante</b>	8 (7,5%)	2 (7,7%)	6 (7,5%)	1
<b>Hépatite alcoolique aigüe</b>	6 (5,6%)	1 (3,8%)	5 (6,2%)	1
<b>Re-transplantation</b>	4 (3,8%)	2 (7,7%)	2 (2,5%)	0,25
<b>Auto-immun</b>	5 (4,7%)	4 (15%)	1 (1,2%)	0,012
<b>Wilson</b>	2 (1,9%)	0 (0%)	2 (2,5%)	1

Tableau 7 : caractéristiques démographiques et clinico-biologiques de la population de receveurs

Au niveau biologique, la créatininémie à J0 était plus élevée chez les patients IRC (+) (116 [80 ; 152] vs 72 [55 ; 84],  $p < 0,001$ ). En revanche, le score de MELD était similaire entre les deux groupes (21 [16 ; 29] vs 17 [9 ; 29],  $p = 0,27$ ) et aucune défaillance préopératoire autre que rénale ne ressort de façon significative.

Les caractéristiques liées aux donneurs et aux greffons sont résumés dans le **tableau 8**. Les patients du groupe IRC (+) ont une tendance à être plus jeunes (50 [32 ; 66] vs 59 [49 ; 74],  $p = 0,054$ ), avec un Donor Risk Index significativement plus bas (1.4 [1.3; 2.0] vs 1.9 [1.6 ; 2.1],  $p = 0,016$ ) mais un taux de lactate plus important (1.8 [1.3; 2.8] vs 1.3 [1.0; 1.8],  $p < 0,01$ ). Il n'y a pas d'autre différence statistiquement significative entre les groupes, notamment concernant la stéatose ou encore la fonction rénale du donneur.

	Total (n = 106)	IRC + (n = 26)	IRC – (n = 80)	<i>p</i>
<b>Age moyen, années</b>	59 [47 ; 72]	50 [32 ; 66]	59 [49 ; 74]	0,054
<b>Sexe masculin, n (%)</b>	56 (53%)	15 (58%)	41 (51%)	0,57
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	24 [22 ; 27]	24 [22 ; 27]	24 [22 ; 27]	0,42
<b>Donor Risk Index</b>	1.8 [1.4; 2.1]	1.4 [1.3; 2.0]	1.9 [1.6 ; 2.1]	0,016
<b>Index BSA</b>	0.94 [0.87; 1.01]	0.93 [0.89; 1,00]	0.93 [0.86 ; 1.01]	0,99
<b>Comorbidités, n (%)</b>				
<b>Exogénose</b>	22 (21%)	6 (23%)	16 (20%)	0,74
<b>Tabagisme</b>	49 (46%)	14 (54%)	35 (44%)	0,37
<b>HTA</b>	34 (32%)	6 (23%)	28 (35%)	0,26
<b>Cardiopathie</b>	16 (20%)	1 (3,8%)	15 (19%)	0,11
<b>Diabète</b>	6 (5,6%)	2 (7,7%)	4 (5%)	0,63
<b>Hypercholestérolémie</b>	23 (22%)	4 (15%)	19 (24%)	0,37
<b>ACR, n (%)</b>	28 (25%)	7 (27%)	21 (26%)	0,95
<b>Noradrénaline, n (%)</b>	88 (83%)	24 (92%)	64 (80%)	0,23
<b>Stéatose macrovacuolaire, n (%)</b>	30 (28%)	7 (27%)	23 (29%)	0,8
<b>&lt;10%</b>	13 (12%)	2 (29%)	11 (48%)	
<b>10-20%</b>	10 (9,4%)	2 (29%)	8 (35%)	0,46
<b>20-30%</b>	5 (4,7%)	2 (29%)	3 (13%)	
<b>&gt;30%</b>	2 (1,9%)	1 (14%)	1 (4,3%)	
<b>Stéatose microvacuolaire, n (%)</b>	48 (45%)	14 (54%)	34 (44%)	0,36
<b>Données biologiques</b>				
<b>Lactate, mmol/L</b>	1.4 [1.1; 2.2]	1.8 [1.3; 2.8]	1.3 [1.0; 1.8]	<0,01
<b>Créatininémie, μmol/L</b>	73 [56 ; 104]	69 [45 ; 97]	74 [58 ; 108]	0,32
<b>IRA, n (%)</b>	35 (33%)	7 (27%)	28 (35%)	0,45
<b>Cytolyse hépatique, n (%)</b>	24 (23%)	7 (27%)	17 (21%)	0,55
<b>Cholestase hépatique, n (%)</b>	19 (18%)	6 (23%)	13 (16%)	0,56

**Tableau 8** : caractéristiques démographiques et clinico-biologiques des donneurs et des greffons

Les caractéristiques liées à la prise en charge peropératoire sont résumées dans le **tableau 9**. Elles étaient similaires entre les deux groupes, excepté pour le temps d'ischémie chaude qui était significativement augmenté de 20 minutes dans le groupe IRC (+) (60.0 [40.8; 75.0] vs 40.0 [30.0; 49.2],  $p < 0,001$ ). Les patients du groupe IRC (+) avaient reçu davantage de culots globulaires (2 [0 ; 4] vs 1 [0 ; 2],  $p = 0,03$ ), alors que les patients du groupe IRC (-) avaient une tendance à recevoir davantage d'autotransfusion (120mL [0 ; 315] vs 0 [0 ; 175],  $p = 0,051$ ). Contrairement à l'insuffisance rénale aigüe, le syndrome de reperfusion n'est pas associé à la survenue d'une insuffisance rénale chronique (38% vs 41%,  $p = 0,8$ ).

	<b>Total (n = 106)</b>	<b>IRC + (n = 26)</b>	<b>IRC – (n = 80)</b>	<b>p</b>
<b>Temps opératoires, min</b>				
<b>Durée de la chirurgie</b>	430 [390 ; 480]	462 [382 ; 480]	420 [374 ; 480]	0.22
<b>Temps d'ischémie froide</b>	420 [345 ; 495]	415 [371 ; 489]	420 [349 ; 495]	0.95
<b>Temps d'ischémie chaude</b>	43.0 [30.5; 60.0]	60.0 [40.8; 75.0]	40.0 [30.0; 49.2]	<0.001
<b>Durée d'anhépatie</b>	80.0 [60.0; 106]	94.5 [66.8; 118]	76.5 [59.0; 100]	0.083
<b>Pertes sanguines, mL</b>	800 [500 ; 1400]	800 [500 ; 1100]	800 [500 ; 1300]	0.52
<b>PSL utilisés, n</b>				
<b>CGR</b>	1 [0 ; 2]	2 [0 ; 4]	1 [0 ; 2]	0.03
<b>PFC</b>	2 [0 ; 3]	2 [0 ; 2]	0 [0 ; 3]	0,85
<b>CPA</b>	3 [0 ; 1]	0 [0 ; 1]	0 [0 ; 1]	0,36
<b>Cell saver, mL</b>	68 [0 ; 310]	0 [0 ; 175]	120 [0 ; 315]	0.051
<b>Fibrinogène, g</b>	0 [0 ; 3]	0 [0 ; 3]	0 [0 ; 3]	0.86
<b>Acide tranexamique, n (%)</b>	18 (17%)	6 (23%)	12 (15%)	0.37
<b>Ascite, n (%)</b>				
<b>Absence</b>	47 (44%)	10 (38%)	37 (46%)	
<b>Faible (&lt;1L)</b>	10 (9,8%)	4 (15%)	6 (7.5%)	
<b>Moyenne</b>	30 (27%)	4 (15%)	26 (32%)	0.074
<b>Grande (&gt;5L)</b>	19 (20%)	8 (31%)	11 (14%)	
<b>Albumine 20%, mL</b>	0 [0 ; 200]	50 [0 ; 375]	0 [0 ; 200]	0.22
<b>Instabilité hémodynamique, n (%)</b>	54 (50%)	10 (38%)	44 (55%)	0.14
<b>Support par Noradrénaline, n (%)</b>	58 (52%)	10 (38%)	33 (41%)	0.31
<b>Syndrome de reperfusion, n (%)</b>	43 (41%)	10 (38%)	33 (41%)	0.8

**Tableau 9** : analyse des données peropératoires et durée des temps opératoires

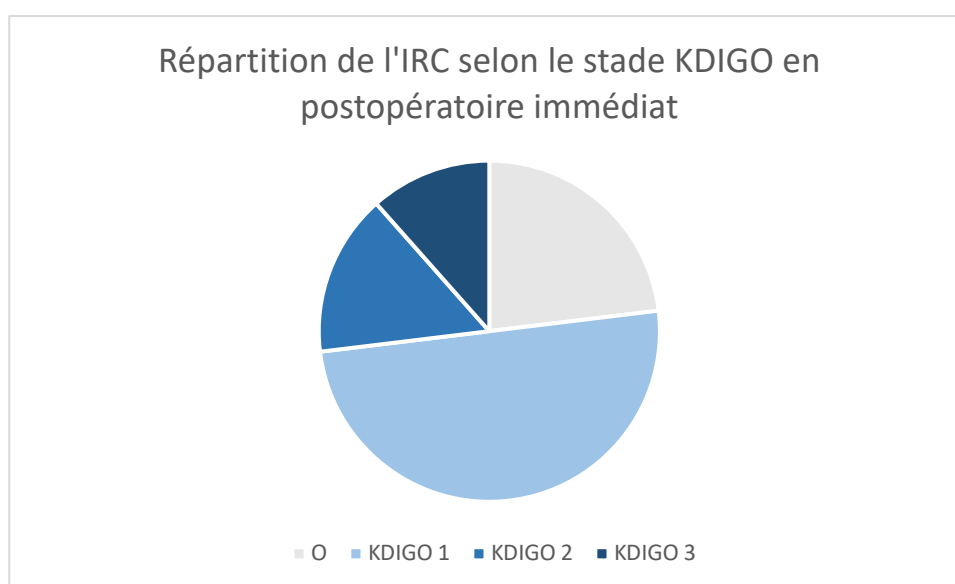
Concernant les données en postopératoire immédiat, qui sont colligées dans le **tableau 10**, les caractéristiques étaient similaires entre les groupes, notamment sur le sepsis et l'instabilité hémodynamique. Le score de gravité dans les 48 premières heures d'admission était cependant moins élevé dans le groupe IRC (+), avec une médiane à 37 versus 45 ( $p = 0,09$ ). Le MMF était également

moins utilisé dans le groupe de patients IRC (+) de manière significative en analyse univariée (69% vs 92%,  $p < 0,01$ ). La survenue de HIRI, même sévère, n'est pas associée de manière significative à l'évolution d'une insuffisance rénale chronique à 6 mois ( $p = 0,77$ ).

	Total (n = 106)	IRC + (n = 26)	IRC – (n = 80)	<i>p</i>
<b>IGS II</b>	43 [32 ; 56]	37 [30 ; 48]	45 [31 ; 55]	0.09
<b>Vasopresseur à l'arrivée, n (%)</b>	63 (61%)	13 (50%)	50 (62%)	0.26
<b>Noradrénaline, <math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}</math></b>	0.10 [0,00 ; 0.50]	0.04 [0,00 ; 0.35]	0.10 [0,00 ; 0.36]	0.46
<b>PSL, n</b>				
<b>CGR</b>	2 [0 ; 5]	2 [0 ; 3]	1 [0 ; 5]	1
<b>PFC</b>	0 [0 ; 2]	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 1]	0.35
<b>CPA</b>	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0]	0.69
<b>Fibrinogène, g</b>	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0]	0.55
<b>Biologie à l'entrée</b>				
<b>Lactate, mmol/L</b>	2.5 [1.7 ; 3.9]	2.2 [1.6 ; 3.4]	2.5 [1.7 ; 3.9]	0.35
<b>Fibrinogénémie, g/l</b>	1.6 [1.3 ; 2.3]	1.8 [1.3 ; 2.2]	1.6 [1.3 ; 2.4]	0.82
<b>Créatininémie, <math>\mu\text{mol}/\text{l}</math></b>	84 [66 ; 121]	114 [71 ; 145]	79 [60 ; 107]	0.029
<b>Évènements, n (%)</b>				
<b>Stade KDIGO</b>				
<b>1</b>	20 (19%)	13 (50%)	7 (8,8%)	
<b>2</b>	9 (9%)	4 (15%)	5 (6,2%)	<0,001
<b>3</b>	23 (22%)	3 (12%)	20 (25%)	
<b>CVVH</b>	19 (18%)	3 (12%)	16 (20%)	0.39
<b>Sepsis</b>	35 (34%)	8 (31%)	27 (34%)	0.78
<b>SIRS &lt;72h</b>	65 (65%)	18 (69%)	47 (59%)	0.34
<b>HIRI</b>	18 (22%)	5 (19%)	13 (16%)	0.77
<b>Forme sévère</b>	7 (12%)	2 (11%)	5 (7.2%)	0.64
<b>Dysfonction précoce de greffon</b>	4 (8,3%)	0 (0%)	4 (5%)	0.57
<b>Non fonction primaire du greffon</b>	4 (9%)	0 (0%)	4 (5%)	0.57
<b>TDM injecté &lt;J7</b>	32 (31%)	6 (23%)	26 (32%)	0.36
<b>Immunosuppression, n (%)</b>				
<b>Basiliximab</b>	39 (35%)	10 (38%)	29 (36%)	0.84
<b>MMF</b>	92 (84%)	18 (69%)	74 (92%)	<0.01
<b>Ciclosporine</b>	5 (5,3%)	3 (12%)	2 (2.5%)	0.094
<b>Tacrolimus introduit après J5</b>	35 (30%)	9 (35%)	26 (32%)	0.84
<b>Mycafungine, n (%)</b>	43 (35%)	12 (46%)	31 (39%)	0.5

Tableau 10: analyse des données de morbidité post opératoire et néphrotoxiques potentiels en surveillance continue postopératoire

La créatininémie à l'arrivée est augmentée de manière significative dans le groupe IRC (+), avec une médiane à 114  $\mu\text{mol/L}$  versus 79  $\mu\text{mol/L}$  ( $p = 0,029$ ). Au total, 49% des receveurs à 6 mois avaient eu une insuffisance rénale aigüe en postopératoire de transplantation hépatique ( $n = 52/106$ ). Parmi eux, 20 patients ont évolué vers une insuffisance rénale chronique ( $p < 0,01$ ). Sur les 23 patients survivants à 6 mois qui ont développé une atteinte KDIGO 3 en postopératoire immédiat, 20 n'ont pas évolué vers une atteinte rénale chronique à 6 mois. A l'opposé, la moitié des patients du groupe IRC (+) avaient une atteinte KDIGO 1 et 6 patients n'avaient pas développé d'insuffisance rénale aigüe en postopératoire immédiat, comme le témoigne la **figure 1** ( $p < 0,01$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le recours à la CVVH ( $p = 0,39$ ).



**Figure 1** : répartition de l'insuffisance rénale chronique selon la sévérité de l'insuffisance rénale aigüe postopératoire ( $n = 26$ ).

En analyse multivariée, après régression logistique multiple, les facteurs associés de manière indépendante au développement d'une insuffisance rénale chronique à 6 mois de la transplantation hépatique sont l'insuffisance rénale aigüe en postopératoire immédiat, avec un OR à 4,15 ([1,37 – 12,56],  $p = 0,012$ ), et le temps d'ischémie chaude avec un OR à 1,02 ([1,01 – 1,03],  $p = 0,004$ ). Le traitement immunosuppresseur par MMF est y également associé de manière indépendante avec un OR à 0,2 ([0,05 – 0,72],  $p = 0,014$ ).



## DISCUSSION

Dans notre étude, la survenue d'une insuffisance rénale aigüe en postopératoire de transplantation hépatique orthotopique a concerné un patient sur deux. Nous avons inclus les indications de transplantation en super urgence et les défaillances préopératoires, dont 12% de patients sous EER, ce qui peut augmenter l'incidence en postopératoire. Elle est malgré tout comparable à d'autres études rétrospectives retrouvées dans la littérature (8,22), tout comme le recours à l'épuration extra-rénale en postopératoire (23).

Parmi les données analysées en préopératoire, une créatininémie ainsi qu'un score de MELD plus élevés étaient retrouvés dans le groupe IRA (+) en analyse univariée. Il n'y a pas eu d'association mise en évidence pour les autres comorbidités, notamment le diabète. L'atteinte rénale est fortement intriquée avec l'atteinte hépatique selon des mécanismes différents en fonction de l'étiologie : le syndrome hépatorénal chez le cirrhotique au stade terminal, ou bien le syndrome de défaillance multi-viscérale lors de l'hépatite fulminante ou des états de choc hémorragique ou septique évoluant vers une nécrose tubulaire aigüe dont la récupération de la fonction rénale est aléatoire (24). Le score de MELD fait partie intégrante du score Foie pour l'attribution des greffons hépatiques par l'Agence de Biomédecine depuis 2007 (25) et son association avec l'IRA postopératoire est retrouvée à plusieurs reprises dans la littérature (3,10). Lorsque les composantes sont prises isolément, c'est l'INR qui semble y être associé, laissant suggérer que la sévérité de l'atteinte hépatique est plus impliquée que la créatininémie préopératoire (26).

Le traitement par antagoniste du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est actuellement utilisé pour ralentir la progression d'une IRC (27), ce qui peut expliquer notre résultat en analyse univariée et l'absence de significativité statistique chez les patients suivis pour un diabète/HTA et/ou IRC. Ce facteur n'est pas retrouvé en analyse multivariée, mais seulement 17 patients avaient ce traitement au long cours dans notre étude.

Concernant les indications de greffe, une association avec l'IRA est retrouvée pour l'hépatite alcoolique aigüe (introduite dans le thésaurus en 2016), l'ACLF et la re-transplantation. Par ailleurs, la cirrhose NASH y est également retrouvée associée au sein de cohortes américaines (10), mais le nombre de patients pour ces catégories est trop faible au sein de notre population pour mettre en évidence une réelle significativité à ce stade. Elles méritent une attention particulière dans les années à venir compte tenu d'une tendance à une augmentation de leur incidence (2). A l'opposé, les patients

transplantés dans le cadre d'un CHC et/ou d'une cirrhose VHC, qui est l'hépatopathie chronique la plus pourvoyeuse de CHC, sont associés à un moindre risque de développer une IRA en postopératoire. Ce fait pourrait être lié à une sélection des patients avec un score de MELD plus bas, le score Foie prenant en compte d'autres paramètres comme la taille de la tumeur et la survie prévisible pour l'indication de transplantation hépatique (28).

Un des principaux résultats de notre étude concerne le syndrome de reperfusion (SDR), qui ressort comme un facteur déterminant se surajoutant aux pertes sanguines et à l'instabilité hémodynamique peropératoire. Il tend à être indépendamment associé à une insuffisance rénale aiguë, avec un OR à 2,5. Compte tenu d'un  $p$  à 0,05, nos résultats doivent être interprétés avec prudence. Il n'y a pas d'association directe retrouvée avec l'évolution vers une IRC à 6 mois.

Malgré tout, nos résultats sont en accord avec d'autres études rétrospectives (29,30). Une relation dose-effet a même été mise en évidence dans l'étude de Kalisvaart et al. en 2017 (17). On y retrouve également une bonne corrélation avec le pic d'ASAT en postopératoire, ce qui en ferait un marqueur précoce de HIRI. Cet effet a été mis en évidence alors que les patients atteints de défaillance hépatique aiguë et d'IRA dans la semaine qui précédait la THO étaient exclus de l'étude. Dans une étude rétrospective récente portant sur des donneurs vivants, le syndrome de reperfusion est également associé de manière indépendante à la survenue d'une IRA postopératoire (31). Ce fait souligne la physiopathologie complexe, qui n'impliquerait pas que le relargage de substances toxiques secondaires aux lésions d'hypoxie tissulaire à l'origine du collapsus cardiovasculaire, pourtant minimisé par un greffon issu de donneur vivant. La participation de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-alpha ou l'interleukine 6 est évoquée, ces dernières provoquant elles-mêmes des lésions tubulaires rénales (32,33).

De manière générale, le syndrome de reperfusion a un impact négatif sur la survie à court terme du patient, avec une durée de séjour en réanimation et une durée de ventilation mécanique augmentées (29). Son impact sur la mortalité et à long terme reste méconnu, cependant son association avec une atteinte rénale aiguë entraînerait une morbi-mortalité non négligeable. Son incidence reste élevée, de l'ordre de 41% dans notre étude, malgré les mesures de prévention mises en place en peropératoire, avec un protocole anesthésique bien appliqué par l'ensemble de l'équipe. Nous avons utilisé la définition d'Aggarwal et al., la plus consensuelle à l'heure actuelle (13).

Plusieurs facteurs de risque ont été évoqués dans la littérature, cependant aucune stratégie pharmacologique n'a à ce jour montré de manière robuste la diminution de l'incidence du SDR ni de bénéfique en termes de morbi-mortalité (33). Dans une étude de Paugam-Burtz et al. portant sur 75

patients cirrhotiques et sans précision sur le type de donneurs, le temps d'ischémie froide est un facteur associé au syndrome de reperfusion, lui-même significativement associé à une atteinte rénale sévère (30). Ce facteur est également retrouvé dans l'étude de Tokodai et al. sur des donneurs décédés de mort encéphalique, qui ne retrouve pas d'association entre le SDR et l'IRA postopératoire (15). Kalisvaart et al. retrouvaient également une association entre le temps d'ischémie froide et l'IRA, mais aussi avec le temps d'ischémie chaude (17). Or dans notre étude, le temps d'ischémie froide comme le temps d'ischémie chaude étaient similaires entre les deux groupes. Seule la durée totale de la chirurgie est retrouvée associée à une augmentation de l'insuffisance rénale aiguë postopératoire mais avec un OR cliniquement non pertinent, remettant ainsi en question l'impact isolé de ces facteurs sur l'évolution post opératoire.

Bien que Tokodai et al. n'aient pas mis en évidence d'association entre le SDR et l'IRA postopératoire, les HIRI sont indépendamment retrouvées comme facteur associé à une IRA postopératoire avec un OR à 2,85. La stéatose macrovacuolaire y est associée, mais pas à une IRA. L'étude de Leithead et al. en 2012 objectivait une corrélation entre le degré de stéatose du donneur (>30%) et le pic d'ASAT, dont ce dernier était indépendamment associé à la survenue d'une IRA, avec des greffons issus de donneurs en état de mort encéphalique. Cependant le SDR n'était pas recherché dans l'étude (16). Dans notre étude, l'atteinte sévère des HIRI (> 5000UI) a été retrouvée associée à une IRA en analyse univariée seulement, et on objective une tendance non significative à une association entre le degré de stéatose macrovacuolaire et l'IRA. Bien que l'effet soit peu significatif et ce, malgré un Donor Risk Index moyen dans notre étude plus élevé (1,8 vs 1,45 dans l'étude de Leithead et al.), nos résultats sont quand même en faveur des découvertes récentes. D'autres études sont nécessaires pour préciser le lien entre les HIRI et le SDR ainsi que la physiopathologie, afin de mieux prévenir l'IRA postopératoire.

Compte tenu du contexte actuel de pénurie d'organe, l'utilisation de critères des donneurs élargis avec greffons marginaux est amenée à s'étendre (2). On doit s'attendre à une augmentation de l'incidence du SDR et de l'IRA dans les années à venir, avec des durées d'ischémie qui se prolongent (14,34). Une des perspectives concerne notamment le développement des machines de perfusion, hypothermiques ou normothermiques (35). L'étude de Patrono et al. objective une diminution significative de l'incidence du PRS, mais aussi de l'IRA au stade 2 et 3 auprès de 25 patients ayant bénéficié du HOPE (36). L'étude PERPHO objectivait également une amélioration du débit de filtration glomérulaire dans le groupe « HOPE » composé de 25 patients (37). Ces résultats semblent prometteurs mais restent dans le cadre de projets de recherche clinique. Au total, 56 greffons ont été perfusés en hypothermie oxygénée ces deux dernières années, dont 19 en 2019 (2).

Parmi les autres facteurs peropératoire associés à l'IRA, on retrouve en analyse multivariée la compensation par albumine 20% secondaire à l'évacuation d'ascite, avec un OR peu significatif. Ce résultat est probablement en rapport avec une atteinte cirrhotique sévère associée à une hypertension portale importante, qui augmente le risque hémorragique peropératoire lors de la phase d'hépatectomie, ainsi qu'au syndrome hépatorénal (7,32). La physiopathologie du patient cirrhotique est particulière avec une tendance plus marquée à la dénutrition et une diurèse modifiée par les diurétiques, ce qui entraîne une sous-estimation de la mesure de la créatininémie. De plus, une hyperbilirubinémie associée peut être à l'origine d'interactions lors de l'analyse en laboratoire (10). L'évaluation de la fonction rénale est rendue difficile chez ces patients, pour lesquels une classification KDIGO modifiée ne prenant pas en compte la diurèse est actuellement recommandée (38). Dans ce contexte, l'utilisation de marqueurs spécifiques précoces pourrait être intéressante mais au stade expérimental à ce jour (7).

Enfin, aucun des autres néphrotoxiques retrouvés dans la littérature n'est ressorti dans notre étude compte tenu des mesures de néphroprotection comme le protocole d'immunosuppression déjà en application dans le service, ou encore l'utilisation limitée des colloïdes (10). Néanmoins, la transfusion de concentrés globulaires en postopératoire est associée de manière indépendante à l'IRA postopératoire, pour un OR à 1,56 ( $p < 0,01$ ). Elle serait responsable d'un état pro-inflammatoire avec une concentration d'hémoglobine libre et de fer dans la circulation qui sont néphrotoxiques, prouvé en chirurgie cardiaque, d'où la nécessité d'une stratégie d'épargne transfusionnelle (32,39).

Un autre point souligné par nos résultats, concerne l'utilisation du furosémide en peropératoire. Bien qu'il ne soit pas associé à une insuffisance rénale aiguë dans notre étude, nous pouvons constater qu'un tiers des patients en a reçu au cours de l'intervention, dans l'objectif de diminuer la pression veineuse ventrale et ainsi limiter les pertes sanguines (11). Son effet sur l'épargne transfusionnelle n'ayant pas été mise en évidence, il est important de rappeler qu'il reste un agent néphrotoxique pour lequel la vigilance est de mise, faute de données formelles. Une stratégie de restriction des apports hydriques semble être une alternative plus prometteuse, mais la littérature reste pauvre dans ce domaine (40).

Par ailleurs, notre attention doit également se porter sur la prophylaxie fongique par Mycafungine. Bien qu'il soit moins néphrotoxique que les autres antifongiques (41), l'Agence de la Biomédecine notifie dans son rapport une augmentation des indications en super-urgence et peut entraîner une augmentation de l'incidence des critères rencontrés pour la prophylaxie fongique en péri-opératoire de THO (2).

L'évolution vers une insuffisance rénale chronique dès 6 mois après la transplantation hépatique ne concerne que 26 patients dans notre étude. Elle est pourtant indépendamment associée à l'insuffisance rénale aigüe postopératoire avec un OR à 4,5 ( $p = 0,012$ ). Cependant, l'atteinte rénale aigüe était non sévère dans la moitié des cas, contrairement à ce qui est retrouvé dans la littérature où c'est une atteinte sévère et notamment sa récupération dans la semaine qui suit la THO qui sont associées à l'évolution vers une IRC (22,42). L'atteinte sévère est liée à une mortalité précoce élevée sur les patients en défaillance multiviscérale inclus dans notre étude, avec 17 patients décédés à 6 mois dont 15 en réanimation avec un délai médian d'un mois, ce qui peut expliquer ce résultat contradictoire majoré par le faible nombre de patients. Néanmoins, on objective des patients qui ont évolué vers une insuffisance rénale chronique sans atteinte rénale en postopératoire immédiat. Le temps d'ischémie chaude, de l'ordre de 60 minutes dans le groupe IRC (+) versus 40 minutes pour le groupe IRC (-), est une variable indépendamment associée au développement d'une IRC à 6 mois, avec un OR à 1,02. Ce résultat n'a pas été retrouvé dans d'autres études, mais suggère l'existence d'autres mécanismes contribuant au développement de la maladie rénale chronique en post-transplantation hépatique.

La morbidité liée à l'IRC en post-transplantation hépatique affecte la survie à long terme, d'autant plus que son incidence est sous-estimée car se basant sur la créatininémie mesurée à 3 mois d'intervalle (43). Le choix du recueil porté à 6 mois permet de limiter le nombre de perdus de vue, bien qu'il ait été impacté par le contexte actuel de la pandémie avec un recueil freiné par le report des consultations lié au confinement. Un recueil des IRC terminales avec leur morbi-mortalité élevée aurait été intéressant mais nécessite un suivi beaucoup plus long, sachant que le suivi médian des patients est en moyenne de 2 ans au CHU de Nice selon le rapport de l'Agence de la Biomédecine (2).

Le Mycophenolate Mofetil, prodrogue de l'acide mycophénolique agissant comme inhibiteur de la synthèse des purines, est davantage utilisé dans le groupe IRC (-) de manière significative, avec un OR à 0,2. Introduit depuis les années 90 sans preuve formelle de sa supériorité par rapport à l'azathioprine, il fait partie de la stratégie d'épargne des anticalcineurines. Sa principale contre-indication est la thrombopénie, souvent présente chez les patients cirrhotiques ou en défaillance multiviscérale, pouvant expliquer la différence significative entre les groupes. Ces résultats appuient cependant son caractère néphroprotecteur (44).

Notre étude présente cependant un certain nombre de limites inhérentes à la méthodologie.

Premièrement, il s'agit d'une étude monocentrique et française, ce qui rend difficile l'extrapolation des données à d'autres pays voire à d'autres centres.

Ensuite, bien que l'étude soit rétrospective, nous disposons d'un protocole standardisé en per- et postopératoire avec la technique chirurgicale du Piggyback utilisée pour tous les patients de l'étude. Nous disposons également d'une base de données fiables grâce à Métavision<sup>®</sup>, complétée et validée par les différents professionnels de santé formés et impliqués dans la prise en charge du patient. Ce logiciel permet de prendre en compte la diurèse horaire, permettant d'utiliser de façon fiable la définition du KDIGO qui est celle actuellement recommandée (hors patients cirrhotiques).

Enfin, le faible effectif malgré un recueil de données sur huit années contribue au manque de puissance et auraient pu influencer l'absence de différence significative sur certains facteurs. Afin de confirmer nos résultats et éclaircir les controverses des données de la littérature sur les facteurs de risque identifiés d'insuffisance rénale aigüe, d'autres travaux multicentriques de plus grande ampleur seraient nécessaires.

## CONCLUSION

L'atteinte rénale aigüe en postopératoire immédiat reste une complication fréquente dans les suites d'une transplantation hépatique orthotopique, en dépit des nombreux progrès réalisés sur les dernières décennies sur les mesures de néphroprotection en per- et en postopératoire. Elle est pourvoyeuse notamment d'insuffisance rénale chronique, même pour des atteintes peu sévères. Des mécanismes sous-jacents et spécifiques à la transplantation hépatiques restent encore méconnus et à explorer comme le syndrome de reperfusion et les lésions d'ischémie reperfusion hépatique, dont le lien entre les deux est à préciser. La prévention de ce type de lésions pourrait être prévenue par l'utilisation de machines de perfusion hépatique, qui semble être une technique prometteuse à l'ère d'utilisation de greffons marginaux compte tenu de la pénurie d'organes actuelle.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cinqualbre J. Histoire de la transplantation hépatique. *Ann Chir.* avr 2003;128(3):195-201.
2. RAMS\_Greffe\_Hepatique\_2019\_DEF.pdf.
3. O’Riordan A, Wong V, McQuillan R, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Acute Renal Disease, as Defined by the RIFLE Criteria, Post-Liver Transplantation. *Am J Transplant.* janv 2007;7(1):168-76.
4. Razonable RR, Findlay JY, O’Riordan A, Burroughs SG, Ghobrial RM, Agarwal B, et al. Critical care issues in patients after liver transplantation. *Liver Transpl.* mai 2011;17(5):511-27.
5. Metnitz PGH, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002;30(9):8.
6. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;6.
7. DellaVolpe J, Al-Khafaji A. Acute Kidney Injury Before and After Liver Transplant. *J Intensive Care Med.* sept 2019;34(9):687-95.
8. Hilmi IA, Damian D, Al-Khafaji A, Planinsic R, Boucek C, Sakai T, et al. Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: incidence, risk factors, and effects on patient and graft outcomes. *Br J Anaesth.* juin 2015;114(6):919-26.
9. on behalf of the Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16., Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* avr 2017;13(4):241-57.
10. de Haan JE, Hoorn EJ, de Geus HRH. Acute kidney injury after liver transplantation: Recent insights and future perspectives. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* avr 2017;31(2):161-9.
11. Restoux A, Paugam-Burtz C. Anesthésie-réanimation pour chirurgie hépatique et transplantation hépatique. 2019;21.
12. Brescia MDG, Massarollo PCB, Imakuma ES, Mies S. Prospective Randomized Trial Comparing Hepatic Venous Outflow and Renal Function after Conventional versus Piggyback Liver Transplantation. *PLOS ONE.* 2015;18.
13. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc.* août 1987;19(4 Suppl 3):54-5.
14. Umbro I, Tinti F, Scalera I, Evison F, Gunson B, Sharif A, et al. Acute kidney injury and post-reperfusion syndrome in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2016;22(42):9314.
15. Tokodai K, Lannsjö C, Kjaernet F, Romano A, Januszkiewicz A, Ericzon B, et al. Association of post-reperfusion syndrome and ischemia-reperfusion injury with acute kidney injury after liver transplantation. *Acta Anaesthesiol Scand.* juill 2020;64(6):742-50.
16. Leithead JA, Armstrong MJ, Corbett C, Andrew M, Kothari C, Gunson BK, et al. Hepatic ischemia reperfusion injury is associated with acute kidney injury following donation after brain death liver transplantation. *Transpl Int.* nov 2013;26(11):1116-25.
17. Kalisvaart M, de Haan JE, Hesselink DA, Polak WG, Hansen BE, IJzermans JNM, et al. The postreperfusion syndrome is associated with acute kidney injury following donation after brain death liver transplantation. *Transpl Int.* juill 2017;30(7):660-9.
18. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec’h C, et al. Insuffisance rénale aiguë en périopératoire et en réanimation (à l’exclusion des techniques d’épuration extrarénale). *Anesth Réanimation.* juin 2016;2(3):184-205.
19. Fukazawa K, Yamada Y, Gologorsky E, Arheart KL, Pretto EA. Hemodynamic recovery following postreperfusion syndrome in liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* août 2014;28(4):994-1002.
20. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index. *Am J Transplant.* 2006;6(4):783-90.
21. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 28 avr 2010;16(8):943-9.

22. Trinh E, Alam A, Tchervenkov J, Cantarovich M. Impact of acute kidney injury following liver transplantation on long-term outcomes. *Clin Transplant*. janv 2017;31(1):e12863.
23. Rahman S, Davidson BR, Mallett SV. Early acute kidney injury after liver transplantation: Predisposing factors and clinical implications. *World J Hepatol*. 2017;9(18):823.
24. Jagarlamudi N, Wong F. Acute kidney injury: prediction, prognostication and optimisation for liver transplant. *Hepatol Int*. mars 2020;14(2):167-79.
25. Guide du Score Foie. :31.
26. Romano TG, Schmidtbauer I, Silva FM de Q, Pompilio CE, D'Albuquerque LAC, Macedo E. Role of MELD Score and Serum Creatinine as Prognostic Tools for the Development of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation. Zimmerman M, éditeur. *PLoS ONE*. 23 mai 2013;8(5):e64089.
27. [guide\\_parcours\\_de\\_soins\\_mrc\\_web.pdf](#).
28. Duvoux C. Transplantation et carcinome hépatocellulaire. :8.
29. Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM, Sakai T, Nicolau-Raducu R, Damian D, et al. The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. avr 2008;14(4):504-8.
30. Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, Dahmani S, Sommacale D, Ramsay M, et al. Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: Outcome and predictors: Postreperfusion Syndrome. *Liver Transpl*. mai 2009;15(5):522-9.
31. Park MH, Shim HS, Kim WH, Kim H-J, Kim DJ, Lee S-H, et al. Clinical Risk Scoring Models for Prediction of Acute Kidney Injury after Living Donor Liver Transplantation: A Retrospective Observational Study. Stepkowski S, éditeur. *PLOS ONE*. 24 août 2015;10(8):e0136230.
32. Durand F, Francoz C, Asrani SK, Khemichian S, Pham TA, Sung RS, et al. Acute Kidney Injury After Liver Transplantation. *Transplantation*. oct 2018;102(10):1636-49.
33. Siniscalchi A. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1551.
34. Leithead JA, Tariciotti L, Gunson B, Holt A, Isaac J, Mirza DF, et al. Donation After Cardiac Death Liver Transplant Recipients Have an Increased Frequency of Acute Kidney Injury: DCD Liver Transplantation: Renal Outcomes. *Am J Transplant*. avr 2012;12(4):965-75.
35. Angelico R, Coussios C, Mergental H, Isaac JR, Iqbal A, Cilliers H, et al. Normothermic Machine Perfusion of Deceased Donor Liver Grafts Is Associated With Improved Postreperfusion Hemodynamics. *Transplant DIRECT*. 2016;8.
36. Patrono D, Surra A, Catalano G, Rizza G, Berchiolla P, Martini S, et al. Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion of Liver Grafts from Brain-Dead Donors. *Sci Rep*. déc 2019;9(1):9337.
37. Rayar M, Beaupaire J, Bajoux E, Hamonic S, Renard T, Locher C, et al. Hypothermic Oxygenated Perfusion Improves Extended Criteria Donor Liver Graft Function and Reduces Duration of Hospitalization Without Extra Cost: The PERPHO Study. *Liver Transpl*. mars 2021;27(3):349-62.
38. Paugam-Burtz C, Levesque E, Louvet A, Thabut D, Bureau C, Camus C, et al. LIVER FAILURE IN INTENSIVE CARE UNIT. :53.
39. Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. *Br J Anaesth*. déc 2012;109:i29-38.
40. Carrier FM, Chassé M, Wang HT, Aslanian P, Iorio S, Bilodeau M, et al. Restrictive fluid management strategies and outcomes in liver transplantation: a systematic review. *Can J Anesth Can Anesth*. janv 2020;67(1):109-27.
41. Saliba F, Pascher A, Cointault O, Laterre P-F, Cervera C, De Waele JJ, et al. Randomized Trial of Micafungin for the Prevention of Invasive Fungal Infection in High-Risk Liver Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 1 avr 2015;60(7):997-1006.
42. Kalisvaart M, Schlegel A, Trivedi PJ, Roberts K, Mirza DF, Perera T, et al. Chronic Kidney Disease After Liver Transplantation: Impact of Extended Criteria Grafts. *Liver Transpl*. juin 2019;25(6):922-33.
43. Allen AM, Kim WR, Therneau TM, Larson JJ, Heimbach JK, Rule AD. Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation – A time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate. *J Hepatol*. août 2014;61(2):286-92.
44. Maira TD. Immunosuppression in liver transplant. *Best Pract*. :10.



## RESUME D'ARTICLE

**TITRE** : FACTEURS PREDICTIFS DE SURVENUE D'UNE INSUFFISANCE RENALE AIGÛE ET CHRONIQUE EN POST-TRANSPLANTATION HEPATIQUE : RESULTATS D'UNE ANALYSE DE DONNEES RETROSPECTIVES AU CHU DE NICE

**INTRODUCTION** : L'atteinte rénale aigüe en post-transplantation hépatique est une complication fréquente et multifactorielle. Elle est responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité périopératoire, de la durée de séjour et des coûts. Son incidence est variable dans la littérature et des facteurs controversés sont impliqués, avec une morbi-mortalité liée à l'évolution vers une insuffisance rénale chronique.

**OBJECTIF** : Évaluer incidence de l'insuffisance rénale aigüe selon la définition KDIGO ainsi que l'insuffisance rénale chronique à 6 mois et identifier des facteurs prédictifs en postopératoire de transplantation hépatique orthotopique.

**MATERIEL ET METHODES** : Les patients transplantés hépatiques de 2013 à 2020 au CHU de Nice ont été inclus dans l'étude. Les données du receveur, du greffon et les données per- et postopératoires ont été recueillies de façon rétrospective au CHU de Nice, via le logiciel Metavision®.

**RESULTATS** : Sur les 133 patients inclus dans l'étude, l'incidence de l'insuffisance rénale aigüe est de 50%, avec recours à l'EER dans 23% des cas. L'IRA est associée une mortalité précoce, mais aussi à une augmentation de la durée de séjour en réanimation, de la durée de ventilation mécanique et des hospitalisations récidivantes. Parmi les facteurs de risque suspectés, le syndrome de reperfusion est retrouvé en analyse multivariée avec un OR à 2,5 ( $p = 0,05$ ). Une association entre une HIRI sévère et l'IRA est objectivée en analyse univariée. Au total, 26 patients sur 133 ont développé une insuffisance rénale chronique à 6 mois. L'IRA y est associée en analyse multivariée avec un OR à 4,15 ( $p = 0,012$ ) et ce, même pour un stade KDIGO 1 voire en l'absence d'IRA en postopératoire immédiat.

**CONCLUSION** : L'insuffisance rénale aigüe en post-transplantation hépatique reste une complication fréquente, avec une diminution de la survie à court terme et un risque de chronicisation qui se reflète à partir de 6 mois. L'incidence reste élevée en dépit des mesures de néphroprotection déjà en place, avec un impact du SDR et des HIRI à préciser dans un contexte d'élargissement des critères des donneurs pour pallier la pénurie d'organe.

## Annexe 1 : Classification KDIGO de l'atteinte rénale aiguë

Stade de gravité	Créatinine sérique	Débit urinaire
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- élévation <math>\geq 0,3</math> mg/dl (26.5 <math>\mu\text{mol/l}</math>) sur 48 heures</li> <li>- augmentation de 1,5 à 1,9 fois la valeur de base sur une période de 7 jours</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- oligurie <math>&lt; 0,5</math> ml/kg/h pendant 6 h à 12 h</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- élévation du taux de base de 2,0 à 2,9 fois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- oligurie <math>&lt; 0,5</math> ml/kg/h pendant plus de 12h</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- élévation <math>\geq 3</math> fois la valeur basale</li> <li>- élévation <math>\geq 4,0</math> mg/dl (<math>\geq 353,6</math> <math>\mu\text{mol/l}</math>) ou initiation de l'EER</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- oligurie <math>&lt; 0,3</math> ml/kg/h pendant plus de 24h</li> <li>- anurie pendant 12h</li> </ul>

## Annexe 2 : Protocole anesthésique pour THO

Mise à jour du 09/08/19. Drs PERUS, SOWKA, PLATTIER, SEVERAC

### Vérification du matériel :

- Protocole affiché en salle
- Défibrillateur, monitoring hémodynamique par analyse du contour de l'onde de pouls (Pulsioflex®) ou thermodilution transpulmonaire (PiCCO®) (cirrhose OH > 55 ans, fonction cardiaque altérée), Réchauffeur de soluté et transfuseur à grande vitesse (TGV), 2 réchauffeurs à air pulsé, Dispositif dosage hémoglobine capillaire type Hémocue®, récupérateur de sang type Cellsaver® (respect des contre-indications), curamètre.
- Drogues d'urgence : Éphédrine, Atropine, Néosynéphrine, Noradrénaline, Adrénaline (1 mg/mL, et 0,1 mg/mL), Gluconate de Calcium, Gamma-OH, Bicarbonate 4,2 %, Insuline rapide.

### Vérification données patient :

- Identitovigilance
- Commande de dérivés sanguins et disponibilité de la commande au dépôt de sang
- Groupe sanguin du receveur + Groupe sanguin donneur avec **contrôle ultime cross-match**
- Sérologies : VHB, VHC, CMV donneur & receveur

### Installation :

- **Déclubitus dorsale, Bras Droit le long du corps.**
- **VVP 18 G** minimum (ou mieux 14 ou 16 G) bras Gauche pour TGV + robinet urgence accessible. Si mauvais capital veineux, brancher le TGV sur la VVC.
- **VVC 3 voies** jugulaire interne droite ; G5% 60 mL/h avec Dial-a-Flow.
- **Cathéter artériel** radial gauche ; si PICCO : cathéter artériel fémoral spécifique, en position fémorale gauche.
- **Pulsioflex®, ou PiCCO®** selon état du patient (cirrhose OH > 55 ans, fonction cardiaque altérée).
- **Cell-Saver** branché sur le réchauffeur de perfusion.
- **Sonde nasogastrique siliconée** 16 ou 18G (à poser après transfusion plaquettaire et / ou PFC selon coagulation).
- **Indice Bispectral (BIS)** pour monitoring et titration de la profondeur de l'anesthésie
- **Couvertures chauffantes** aux pieds et à la tête du patient.

### Anesthésie :

- **Induction :**

**Induction en séquence rapide (ISR)** si estomac plein ou facteur de risque de gastroparésie, encéphalopathie, ascite de grande abondance non drainé.

**Hypnotique** : Propofol, Etomidate, Kétamine en fonction de la fonction cardiovasculaire du patient, de son état hémodynamique, du risque septique ou d'hypertension intracrânienne (HTIC) sur encéphalopathie hépatique.

**Morphinique** : Rémifentanil 50 µg/ml en AIVOC (métabolisme par estérase plasmatique extra-hépatique, pas de risque de surdosage en phase d'anhépatie), ou Sufentanil 2 µg/ml (AIVOC non fiable, réduire la cible en phase d'anhépatie).

**Curare** : - en cas d'ISR : Délai d'action court avec curare dépolarisant type Succinylcholine, ou curare stéroïdien type Rocuronium avec respect des contre-indications

- Sinon Atracurium (métabolisme extra-hépatique par voie de Hoffman)

- **Entretien :**

**Anesthésie par inhalation** : Halogénés (Desflurane ou Sévoflurane ; abandon de l'isoflurane et halothane avec potentiel hépatotoxique)

**Anesthésie totale intraveineuse** : Propofol IVSE en cas d'hépatite fulminante, d'encéphalopathie grade 3 ou 4 (coma) avec risque d'HTIC majoré

- **Ventilation mécanique :**

FiO<sub>2</sub> pour SpO<sub>2</sub> cible >95%, Vt 6-8ml/kg, objectif Pression plateau < 30 cmH<sub>2</sub>O, Pression expiratoire positive titrée > 5 cmH<sub>2</sub>O, manœuvre de recrutement alvéolaire à l'appréciation du clinicien.

- **Remplissage peropératoire :**

Apprécier selon le monitoring hémodynamique, correction d'une hypovolémie

**Objectifs de remplissage** : VTDI 700mL, δPP < 15%, diurèse ~ 50 mL/h.

Stratégie restrictive en phase d'hépatectomie (limiter la PVC et les pertes sanguines veineuse)

Stratégie libérale après revascularisation afin de corriger les troubles hydroélectrolytiques.

Solutés cristalloïdes balancés (Sérum salé isotonique, Ringer Lactate, Isofundine), solutés colloïdes (albumine 20%, gélatines fluides après évaluation de la balance bénéfique et risque d'altération de la fonction rénale).

- **Antibioprophylaxie :**

**Piperacilline 4g x 3, ou, si allergie, clindamycine 600 mg** (réduire les doses lors de la réinjection).

Germes cibles aérobies Gram positif (dont E.Faecalis sauf E.faecium, Staphylocoque), aérobies Gram négatif (dont Pseudomonas Aeruginosa), anaérobies. Durée prolongée jusqu'aux résultats de prélèvements per-opératoires.

**Antibiothérapie curative** si patient déjà traité.

- **Immunosuppression peropératoire :**

Vérification au préalable si inclusion ou non dans un protocole spécifique

Si non : **Solumédrol 5 mg/kg/12h en 60 min** (1 dose à l'induction, une dose en sortie de bloc).

- **Surveillance :**

Glycémie et hémoglobine capillaire / heure

Bilan sanguin complet (Gaz du sang, lactate, ionogramme, urée, créatinine, bilan hépatique, NFS,

Bilan de coagulation, fibrinogène) selon contexte hémorragique, au minimum en post-déclampage

- **Critères transfusionnel (post-déclampage) :** à adapter à la clinique

**Pas de CGR :** si Ht > 27%

**Pas de PFC :** si TP > 30%

**Pas de CPA :** si plaquettes > 50 G/L

**Fibrinogène >1,5g**

**Antifibrinolytique : Acide Tranexamique 1g :** non recommandé en systématique, si fibrinolyse objectivée ou hémorragie incontrôlée ou état de choc

- **Divers :**

**Carcinome Hépato-Cellulaire :** pas de récupération sanguine par le Cell-Saver avant la phase d'anhépatie, sauf en dernier recours si choc hémorragique

**Hépatite B (Ag Hbs +):** Immunoglobulines anti-Hbs 10 000 UI en phase d'anhépatie.

- **Dossier médical et rapport d'anesthésie**

Noter la durée et les horaires d'ischémie froide et chaude.

Noter l'heure du déclampage porte.

#### Temps opératoires :

- **Hépatectomie receveur + clampages vasculaires :**

Temps hémorragique avec transfusion éventuelle selon hémostase, culots globulaires lavés par le Cell-Saver.

Compensation de l'ascite par albumine 20% (100 mL pour 1L d'ascite) et des pertes insensibles.

- **Anhépatie et anastomoses vasculaires :**

Anticipation du déclampage et du syndrome de reperfusion :

Augmenter le remplissage vasculaire.

Éventuelle hyperventilation pour hypocapnie (20-25 mmHg)

Purge veine porte avant l'anastomose 100-200 mL récupérés

Prévention de l'hyperkaliémie par injection de Gamma-OH 2 ampoules

Si besoin Stabilisateur de membrane par injection de Gluconate de Calcium 2 ampoules

- **Déclampage vasculaire + anastomoses artérielle et biliaire :**

Identifier un syndrome de reperfusion, risque de troubles du rythme cardiaque, d'insuffisance myocardique, d'acidose métabolique.

Gluconate de Ca, Bicarbonate, vasoconstricteurs prêts.

Transfusion si nécessaire (fibrinolyse).

- **Réveil et Extubation**

En SSPI si patient normotherme, absence de défaillance d'organe et contrôle du bilan biologique en fin d'intervention

Transfert en réanimation sédaté en cas d'hépatite fulminante, ACLF, encéphalopathie ou autre défaillance d'organe préopératoire.

### Réanimation post-opératoire :

- **Analésie : Eviter le paracétamol en post opératoire immédiat**

Une douleur non calmée par les antalgiques classiques peut révéler une complication chirurgicale (hématome, fistule anastomotique vasculaire, biliaire ou digestive)

- **Immunosuppression** : Si absence de protocole spécifique :

▪ **Corticothérapie : Solumedrol IV** : 5 mg /kg x 2 à J0, puis 20 mg /j dès J+1.

▪ **Anticalcineurine** :

➤ **Tacrolimus** : en fonction de la clairance créatinine.

Débuter à 1 mg x 2 /j Per OS à J1

Posologie à atteindre à 0,1 mg/kg en 2 fois sur plusieurs jours pour tacrolémie cible 8-12µg/L

Galénique IV avec posologie divisée par 4-5 en cas de contre-indication de voie Per Os (syndrome occlusif)

➤ **Ciclosporine** : 8-10mg/kg en deux prises, à préférer si patient séropositif pour VIH

▪ **Antimétabolite : Mycophenolate Mofetil** : si plaquettes > 75 G/L, 0,5 - 1g x 2 /j

▪ **Basiliximab 20 mg** à J1 et J5 si insuffisance rénale ou syndrome hépatorénal

- **Si malade Ag Hbs + :**

▪ **Immunoglobulines anti-Hbs 10 000 UI /j pendant 6 jours**, puis 10 000 UI / semaine

▪ **Entécavir 0,5 mg x 1 /j à vie**

- **Prophylaxie CMV** : à débiter à J1

▪ **Si receveur et donneur CMV-** : pas de prophylaxie, transfusion par CGR CMV -.

▪ **Si receveur CMV- et donneur CMV+** : **Ganciclovir** 5 mg/kg x 2 /j IVL (60 min)

▪ **Si receveur CMV+ (idem si donneur CMV+ ou CMV-)** : **Valganciclovir** 900 mg PO 1 fois /j.

Posologie à adapter à la fonction rénale

- **Contrôle des anastomoses artérielle et veineuse par Echographie Doppler** et calcul de l'indice de Résistance à J0 et/ou J1

- **Prophylaxie infection à levures** par **Micafungine** 50mg/j pendant 3 semaines

Si présence de l'un des facteurs ci-dessous :

Intervention longue et compliquée, Antibiothérapie large spectre en pré opératoire, Anastomose choledoco-duodénale, Score de MELD > 30, Patient VIH+, Greffe combinée Foie Rein

- **Prophylaxie du Pneumocystis Carini** (efficace également contre la toxoplasmose)

**Bactrim** : 400/80 mg tous les 2 jours (tous les jours si patient VIH) A évoquer si traitement rejet aigu par bolus de corticoïdes

## Annexe 3 : Score de CHILD PUGH

<b>Score de Child Pugh<sup>1</sup></b>			
	<b>1 point</b>	<b>2 points</b>	<b>3 points</b>
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale ( $\mu\text{mol/l}$ )	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

© 2002 Flammarion Médecine-Sciences

Source : HAS

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*« En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate.*

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

*Je donnerai des soins gratuits aux indigents, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qu'il s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pairs.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »*