

Insuffisance rénale et transplantation hépatique

Dr Sophie Chopinet

Assistante spécialiste - Chirurgie digestive

Hôpital Beaujon

CJN-16 mars 2019

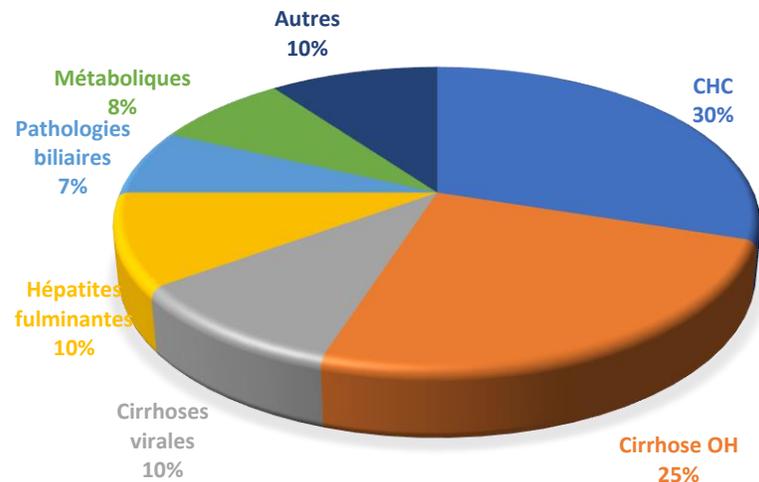
Introduction

Transplantation hépatique et fonction rénale

Principale indication de TH



Cirrhose



La dysfonction rénale (DR) est fréquente chez les patients avec cirrhose

IRA 23% cirrhotiques

IRC <1% cirrhotiques

La DR est un facteur pronostic majeur dans la cirrhose

La DR pré-TH impact survie receveur

La DR post-Th est associée à long terme à la survenue de mortalité tardive et d'évènements cardiovasculaires

Fonction rénale et cirrhose

Avant la TH

Pourquoi évaluer la fonction rénale ?

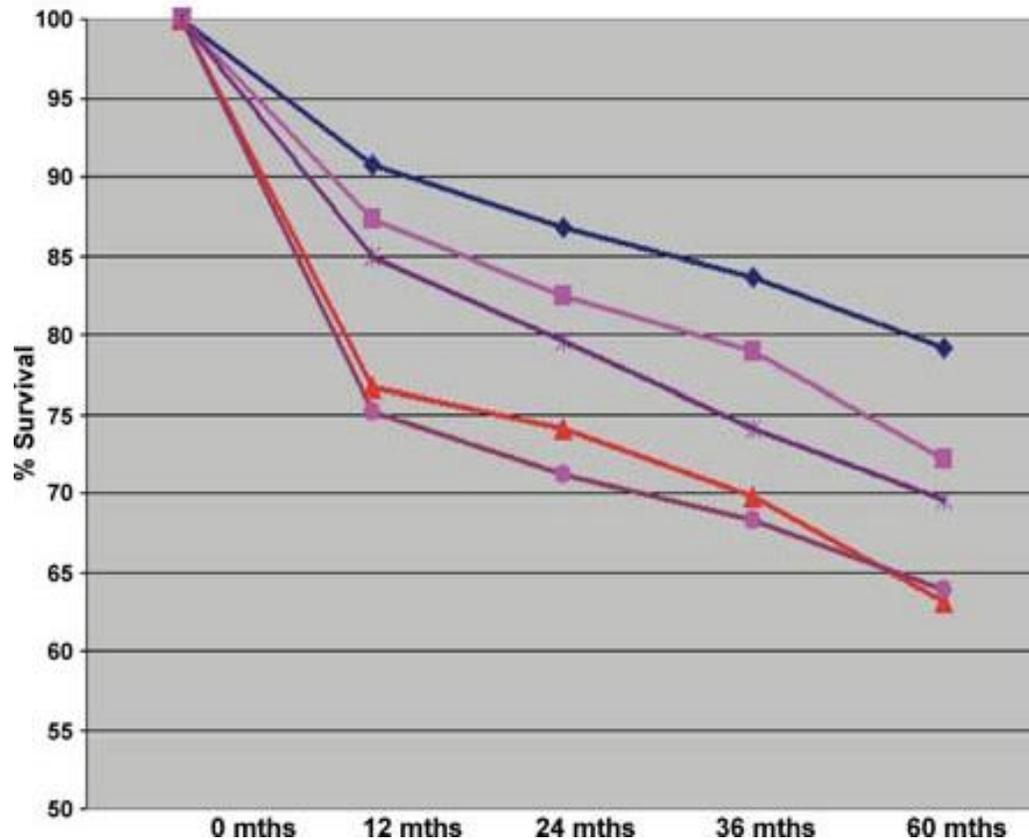
Comment évaluer la fonction rénale chez le patient cirrhotique?

Double greffe ou transplantation hépatique seule?

Fonction rénale avant TH

Impact sur la survie du receveur

Survie globale 5 ans après TH selon fonction rénale



Scr Pré-TH. **SG 5ans**

Scr 0-0.99. **79%**

Scr 1-1.99. **72%**

THR. **68%**

Scr > 2mg/dL **63%**

Dialyse **62.8%**

Table 1: Kaplan-Meier patient survival rates following OLTX in the United States, 4/27/1999–12/26/2004, by transplant type and pre-transplant renal function status

Group	Number of transplants	12 (%)	24 (%)	36 (%)	p-Value
a DDLTA, no RRT	23070	88.4	83.9	80.6	0.081
b KLTX, no RRT	258	88.0	81.1	73.1	
c DDLTA, with RRT	1103	75.16	71.2	68.3	0.0003
d KLTX, with RRT	632	83.6	79.0	74.8	
e DDLTA, no RRT, Creat ≥ 2	2190	79.7	74.1	69.8	0.177
f KLTX, no RRT, Creat ≥ 2	208	86.1	79.4	69.9	

DDLTA = deceased donor liver transplant alone.

KLTX = combined kidney liver transplant.

RRT = renal replacement therapy.

Creat = preoperative serum creatinine (mg/dL).

a versus c, $p < 0.0001$.

b versus d, $p = 0.8015$.

Survie moins bonne à 5ans après TH isolée et Dialyse ou Créat > 2mg/dL pré-TH

Introduction

Fonction rénale avant la TH

Apparition du MELD (2002) impact de la fonction rénale

Bilirubine-Créatinine-INR

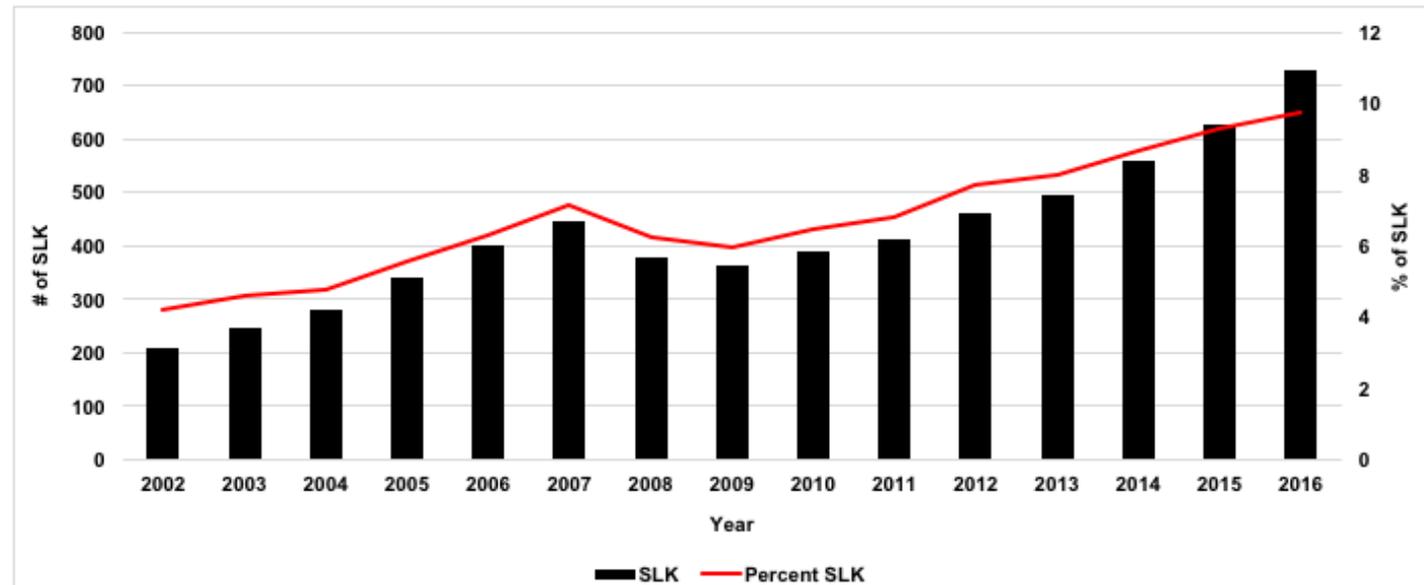
$$\text{MELD} = 9.57 * \text{Log}(\text{Creat}) + 3.78 * \text{Log}(\text{Bilirubine}) + 1.12 * \text{Log}(\text{INR}) + 6.43$$

	Bilirubine ($\mu\text{mol/L}$)	INR	Créatinine ($\mu\text{mol/L}$)	MELD	Espérance de vie (mois)
Cas 1	60	1.7	64	14	11
Cas 2	60	1.7	115	20	9
Cas 3	60	1.7	186	24	6.5
Cas 4	60	1.7	Dialysé	31	4

Fonction rénale avant TH

Impact du score MELD

- Depuis MELD
- Augmentation du nombre de double greffe
 - 135 en 2001 à 439 en 2007
- THR 7% TH USA



Fonction rénale avant TH

Pourquoi l'évaluer?

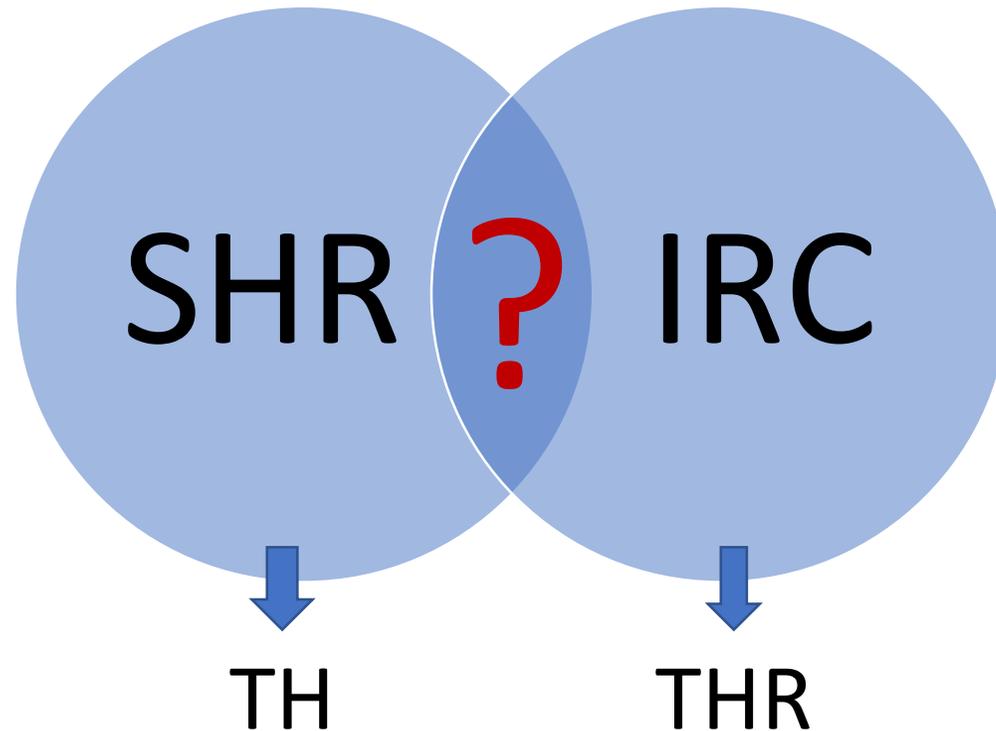
Facteur pronostic majeur
chez le cirrhotique

Dépistage précoce

Traitement adapté

Sélectionner patients

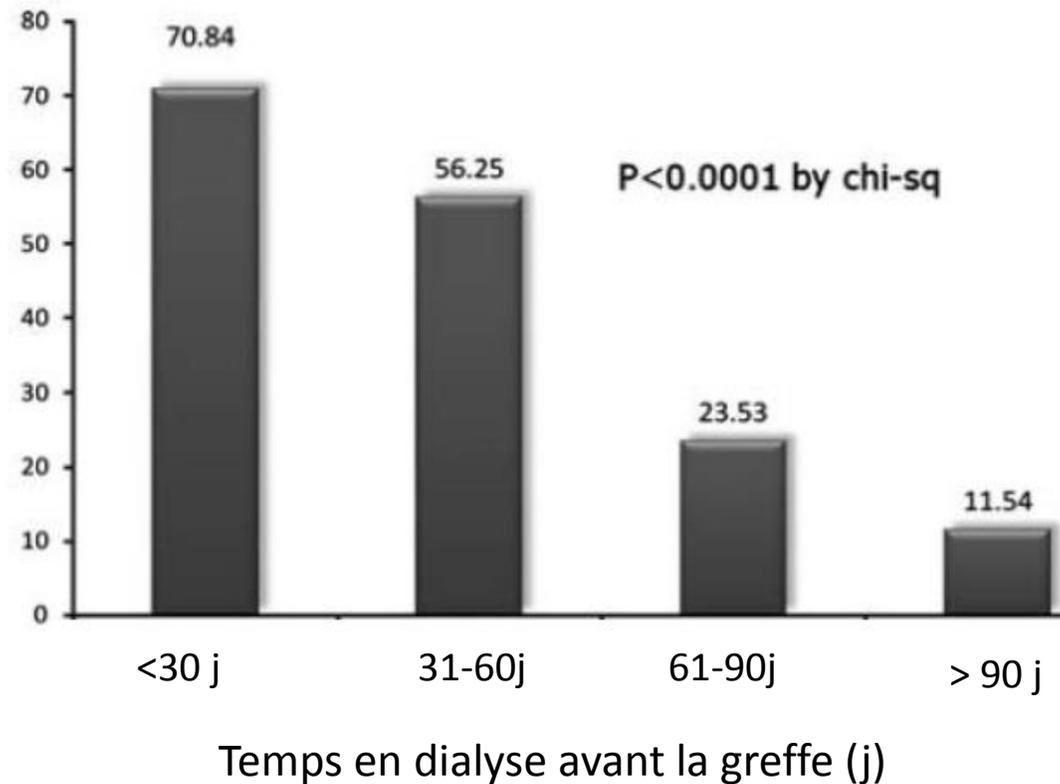
- Récupération fonction rénale post-th
- Greffe combinée
- Pénurie de greffon



Fonction rénale avant TH

Récupération fonction rénale?

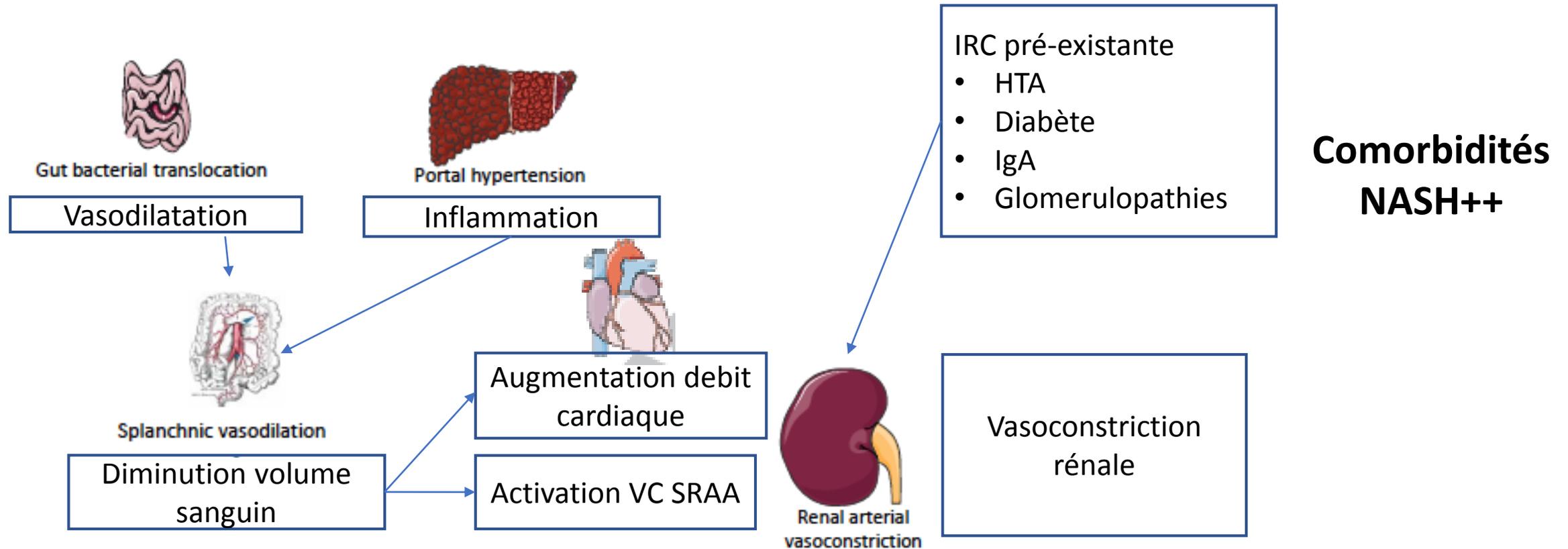
Récupération de la
fonction rénale
Après TH



+ Temps en dialyse
augmente
- récupération après TH

Fonction rénale avant TH

Physiopathologie chez le cirrhotique



➔ **Dysfonction rénale chez le cirrhotique physiopathologie complexe et multifactorielle**

Etiologie des atteintes rénales

Dans la cirrhose

IRA

2/3 Pré-rénal

1/3 intra-rénal

< 1% obstructif

Pré-rénal:

1/3 non-réponse au remplissage

SHR

Diagnostic	Etiologies	
Infections		ILA Infection sévère
IR hypovolémie		Diarrhée, Hémorragie digestive Diurétiques
SHR		
Atteinte rénale intrinsèque	Atteinte tubulo-interstitielle	Médicamenteux (IS, paracétamol) Toxines (bilirubine, agents contrastes) Infections
	Atteinte glomérulaire	Hépatite A, B, C IgA (OH, HCV)
Atteinte chronique		HTA, Diabète

Fonction rénale avant TH

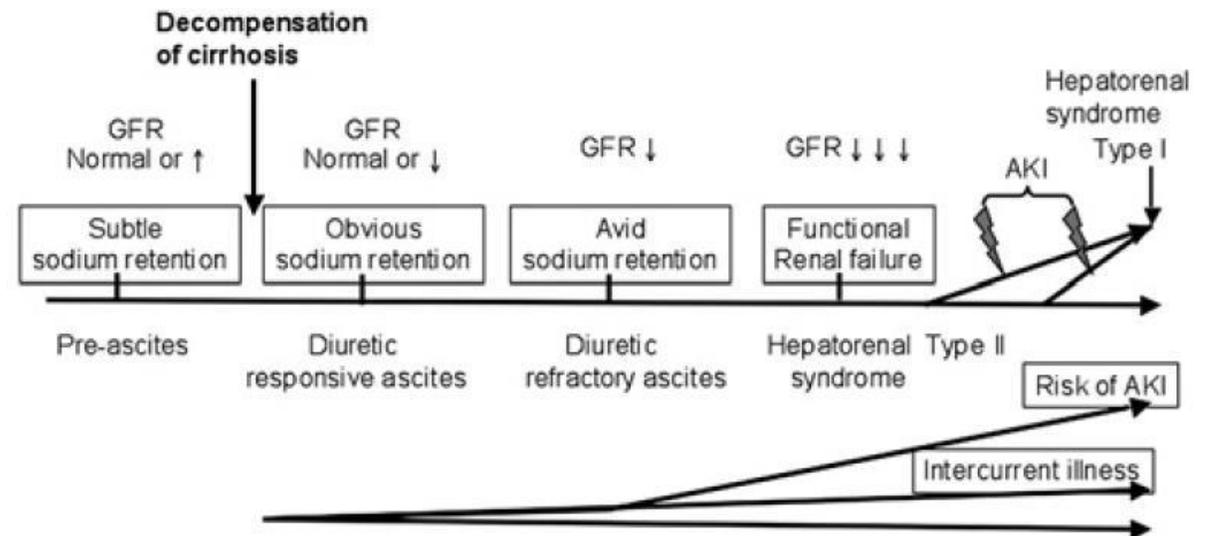
Physiopathologie chez le cirrhotique

Fonction rénale est un facteur pronostic important chez le cirrhotique

50% de survie à 1mois et 20% à 6 mois

Dysfonction rénale fréquente chez le cirrhotique aigue ou chronique

- IRA : fonctionnelle ≠ NTA
- Continuum entre IRA et IRC
- Comorbidités (NASH)



Fonction rénale et cirrhose

Avant la TH

Comment évaluer la fonction rénale chez le patient cirrhotique?

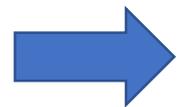
Fonction rénale et cirrhose

Comment l'évaluer?

Marqueurs indirects de la fonction rénale= biais chez le cirrhotique

- Créatinine plasmatique (dénutrition)
- FE_{NA} (diurétiques) pas associé augmentation mortalité
- FE_{Uree} (< 35%)
- Diurèse (rétention sodée, diurétique)
- Protéinurie (dénutrition)

Pas de bon marqueurs pronostiques

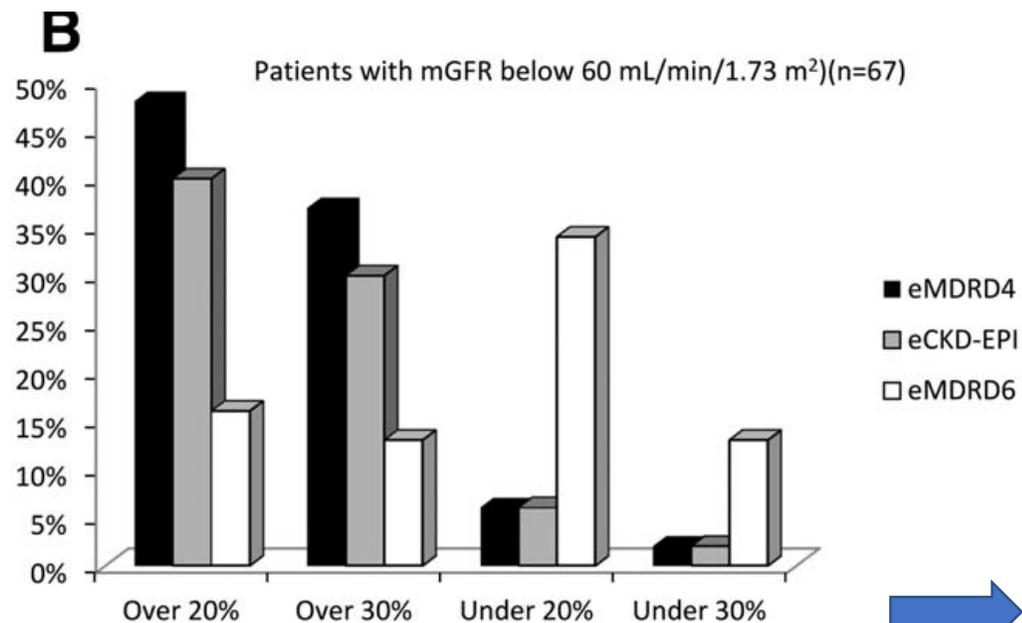


Marqueurs habituels ne sont pas spécifiques et peu sensibles

Fonction rénale et cirrhose

Comment l'évaluer?

Comparaison DFG et eDFG (eMDRD4-eMDRD6-eCKD-EPI)
N=300 cirrhotiques



DFG mesuré (CI de l'iohexol)

MDRD6

Moins de surestimation

Mais plus de sous-estimation dans le groupe mDFG < 60 mL/min



MDRD-6 equation recommandée Guidelines US

Définition dans la cirrhose

Diagnostic	Définition
AKI	Scr \geq 50% Baseline Scr \geq 0.3 mg/dl < 48h SHR 1 forme spécifique AKI
CKD	DFG \leq 60 mL/min > 3 mois MDRD-6 SHR 2 forme spécifique
Acute on chronic	Scr \geq 50% Baseline Scr \geq 0.3 mg/dl < 48h chez un patient DFG \leq 60 mL/min > 3 mois MDRD-6

Définition dans la cirrhose

	AKI définition	Baseline Scr	AKI Serum Creatinine Criteria		
			1	2	3
KDIGO (2012)	SCr \geq 0.3 mg/dL 48h SCr \geq 1.5 x baseline 7j	First SCr measured	\geq 0.3 mg/dl 48h \geq 1.5-2 x baseline	2-3 x baseline	3 x baseline SCr > 4mg/dl Avec augmentation >0.5mg/dL Dialyse
Patients avec cirrhose					
ICA (2015)	SCr \geq 0.3 mg/dL 48h Scr \geq 50% baseline 7j	SCr dans 3 mois Si plusieurs valeurs, celle proche de l'admission	\geq 0.3 mg/dl 48h \geq 1.5-2 x baseline	2-3 x baseline	3 x baseline SCr > 4mg/dl Avec augmentation >0.3md/dL Dialyse

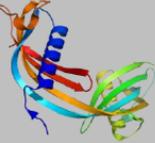
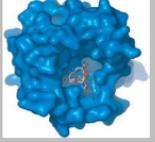
Fonction rénale et cirrhose

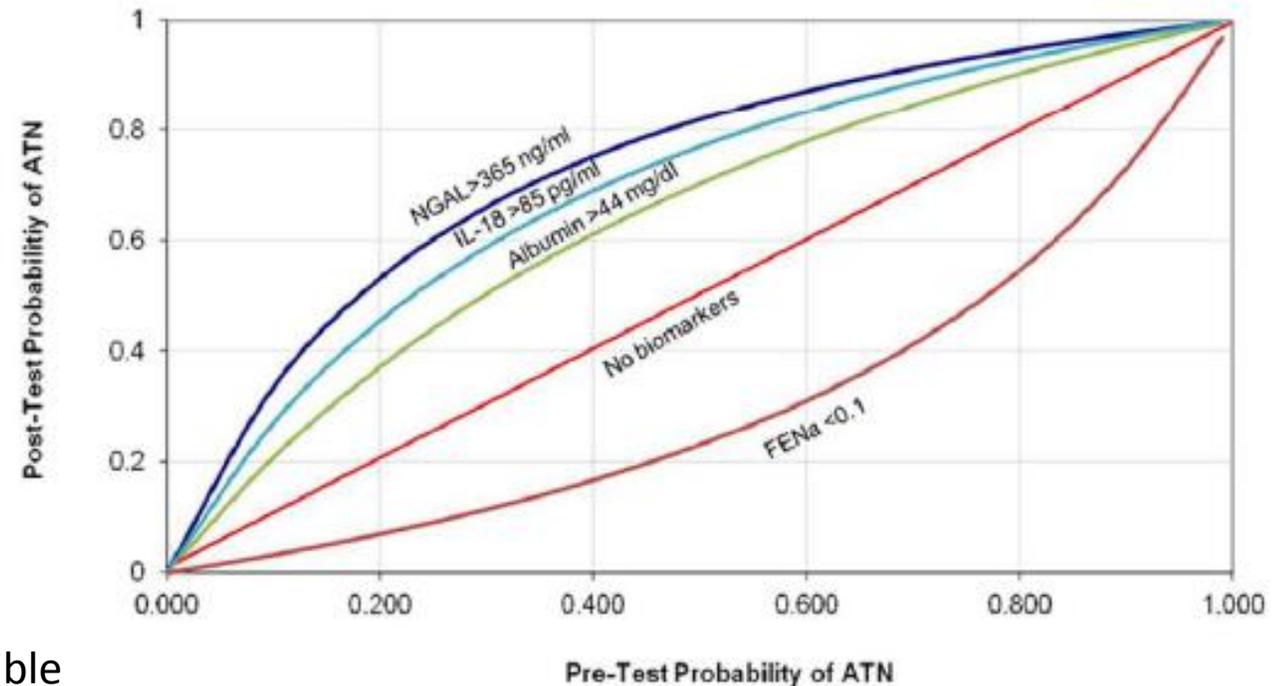
SHR ou NTA?

	SHR	Pathologie intra-rénale
Physiopathologie	HTP VD splanchnique diminution volume sanguin efficace et VC rénale	Lésions tubulaires, nécrose facteurs extérieurs. Glomérulopathies
Facteurs de risques	Cirrhose décompensée	Sepsis, ischémie rénale, toxicité médicamenteuse
Urinaire	NAU < 20mEq FE NA < 1%	NA U > 40mEq FE NA > 2% Proteinurie, HU
Histologie	Normal	Lésions tubulaires glomérulaires
Réponse aux VC	60-70%	aucune
Récupération après TH	Oui Sauf SHR prolongé ou dialyse	

Fonction rénale et cirrhose

Biomarqueurs

Marqueur	caractéristiques	Rein	Délai	confondants
Cystatine C Sang +urine Néphélométrie 	13kda Inhibe Cysteine protease Produite par cellules nucléées à taux constant Non influencé par sexe, muscle, hydratation	Librement filtré Réabsorbé par TP Pas de sécrétion tubulaire Marqueur de filtration glomérulaire	12-24h	Inflammation Néoplasie Mal thyroïde Corticoïdes Tabac
NGAL Sang+urine ELISA 	25kda Lipocaline-2 Liée à gelatinase neutrophiles Présente dans tissus ou induite par lésions épithéliales	Librement filtrée Réabsorption complète par cellules tubulaires proximales Produite par segments distaux	2-4h	Sepsis Néoplasie IRC Pancréatite Infection urinaire



AUC 0-56-0.79

Pas de preuve suffisantes pour être appliqué

But : détecter **précocement** dysfonction rénale irréversible possible
 Biais avec marqueurs habituels
 Cystine C, NGAL, IL-18, KIM1, FBAP, MiRNA
 mieux sélectionner les patients pour THR

Fonction rénale avant TH

Biopsie rénale

Gold standard

Troubles de la coagulation chez le cirrhotique

Etude 44 Patients en liste de TH avec
dysfonction rénale

Permet de distinguer HRS-AKI et NTA-HRS
traitement différent

Mauvaise corrélation DGG et lésions
histologiques

Permet d'éviter THR N=27 (61%) dont 5
dialyse

Complications 30% (n=13) dont 5
embolisations

Table 2: Kidney biopsy findings in 44 liver transplant candidates with renal failure

Histological finding ¹	Number (%)
Glomerulonephritis	31 (71)
IgAN	20 (45)
MPGN	6 (14)
Diabetic nephropathy	5 (11)
FSGS	4 (9)
ATN/injury	18 (41)
Advanced IF	12 (27)
Advanced gGS	7 (16)

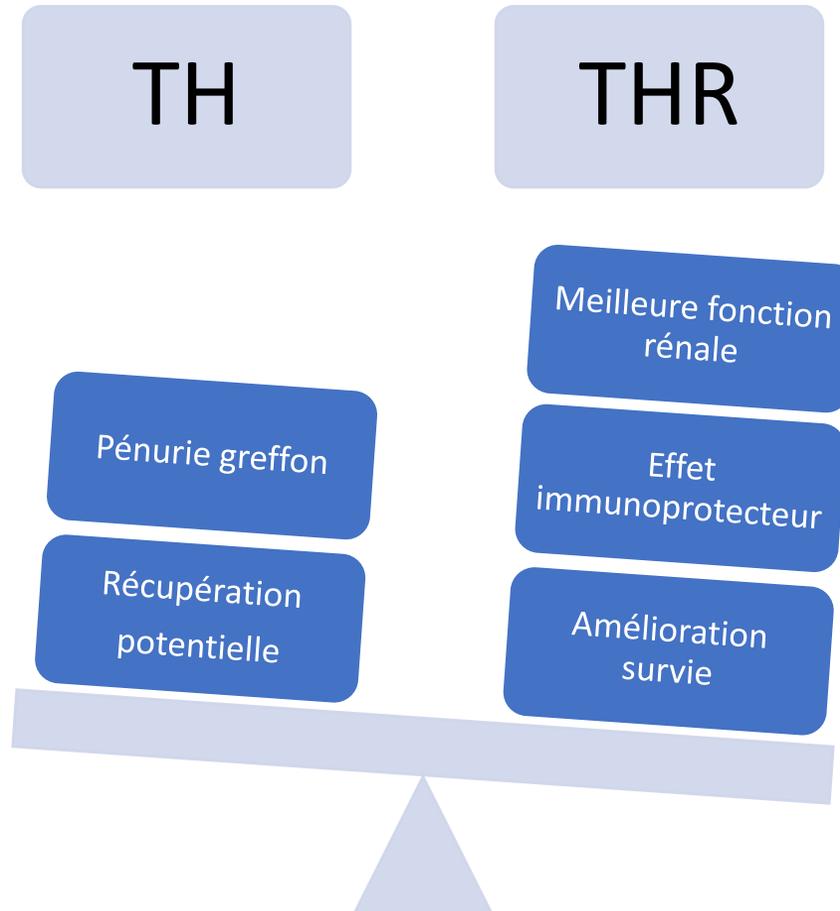
IgAN = IgA nephropathy; MPGN = membranoproliferative glomerulonephritis; FSGS = focal segmental glomerulosclerosis.

¹More than one finding was present in 28 patients.

- > 40% glomerulosclérose
- > 30% Fibrose interstitielle
- > 2 mois de dialyse

Greffe Foie-Rein

Dysfonction rénale



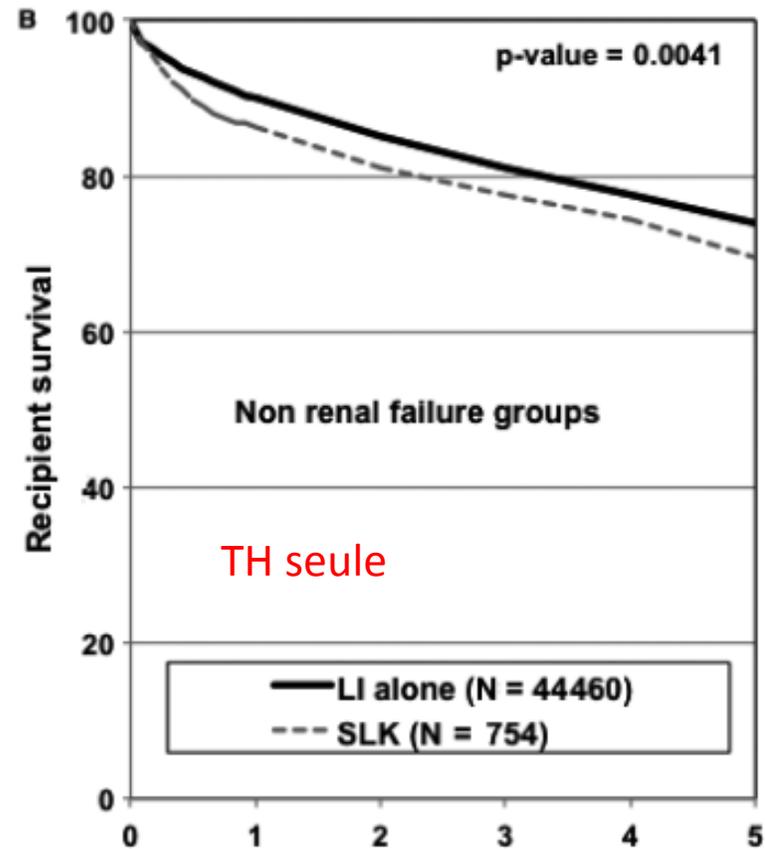
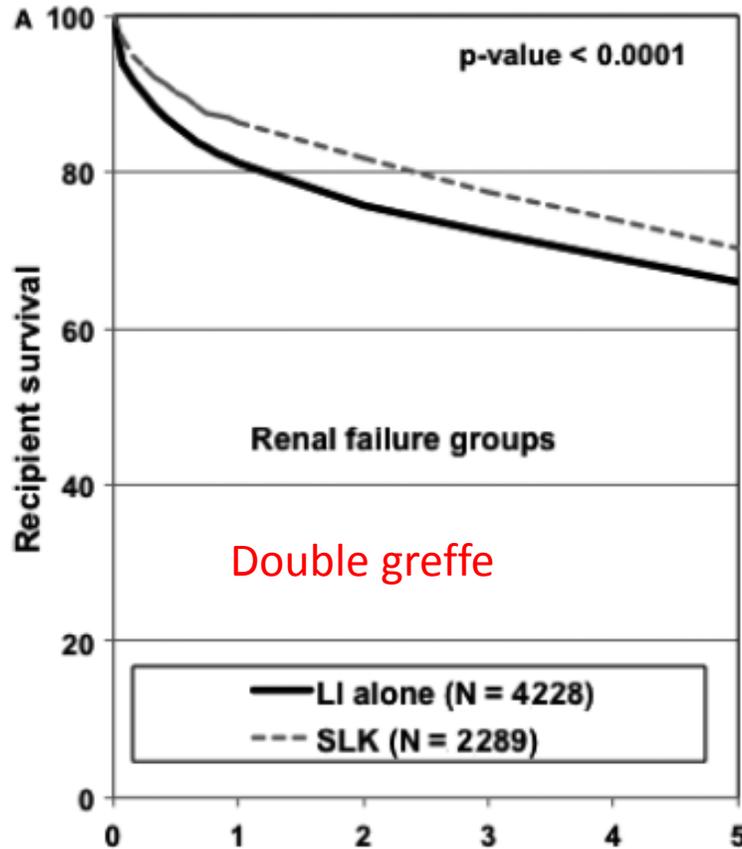
Greffe foie-rein

Pour Qui?

Pénurie
d'organe



Sélectionner au
mieux les
patients qui vont
récupérer une
fonction rénale
normale après TH



Greffe Foie-rein

Indication

Indications greffe combinée Foie-rein

Maladie rénale chronique « kidney pulling liver »

IRCT avec cirrhose

IRCT hyperoxalurie

Polykystose rénale avec IRCT et PKH

Maladie hépatique chronique « liver pulling kidney »

Maladie hépatique et IRC

Maladie hépatique et IRA



HTP? Mesure gradient
pression > 10mmHg

Indications Greffe Foie-rein

« Liver pulling kidney »

Diagnostic	Eligibilité pour THR
IRC DFG \leq 60 mL/min > 90j	Au moins 1 Dialyse DFG < 30 à l'inscription DFG < 30 sur liste d'attente
IRA	Au moins 1 critère pdt 6 sem Dialyse 1x/sem DFG < 25 mL/min 1/sem
Métabolique	Hyperoxalurie HUS Amyloïde systémique non-neuropathique familiale acidurie Methylmalonic

Fonction rénale avant TH

Points-clés

- Dysfonction rénale chez cirrhotique est **fréquente** et doit être évaluée
- Permet le diagnostic, **traitement adapté**
- Poser les indications de TH ou THR
- Distinction entre SHR et NTA est complexe chez ces patients
- Marqueurs classiques **surestiment** le fonction rénale
- **Biomarqueurs** précoces sont prometteurs chez cirrhotique pour affiner l'évaluation mais **manquent de preuve**

Et après la TH?

IRC après TH 40 à 50 % à 1 an, >50 % à 5 ans, 15% Dialyse

IRA pré-TH est un facteur de risque de IRC post-TH → **NTA+++**

Augmentation mortalité tardive et d'évènements cardio-vasculaires

Facteurs de risque d'IR après TH peropératoire et postopératoire

remplacement cave, diurétiques, TIF, % de stéatose, anticalcineurine

Que peut-on améliorer pendant et après la transplantation?

Thomas E. Starzl

1926-2017

1963



Published in final edited form as:
Surg Gynecol Obstet. 1963 December ; 117: 659–676.

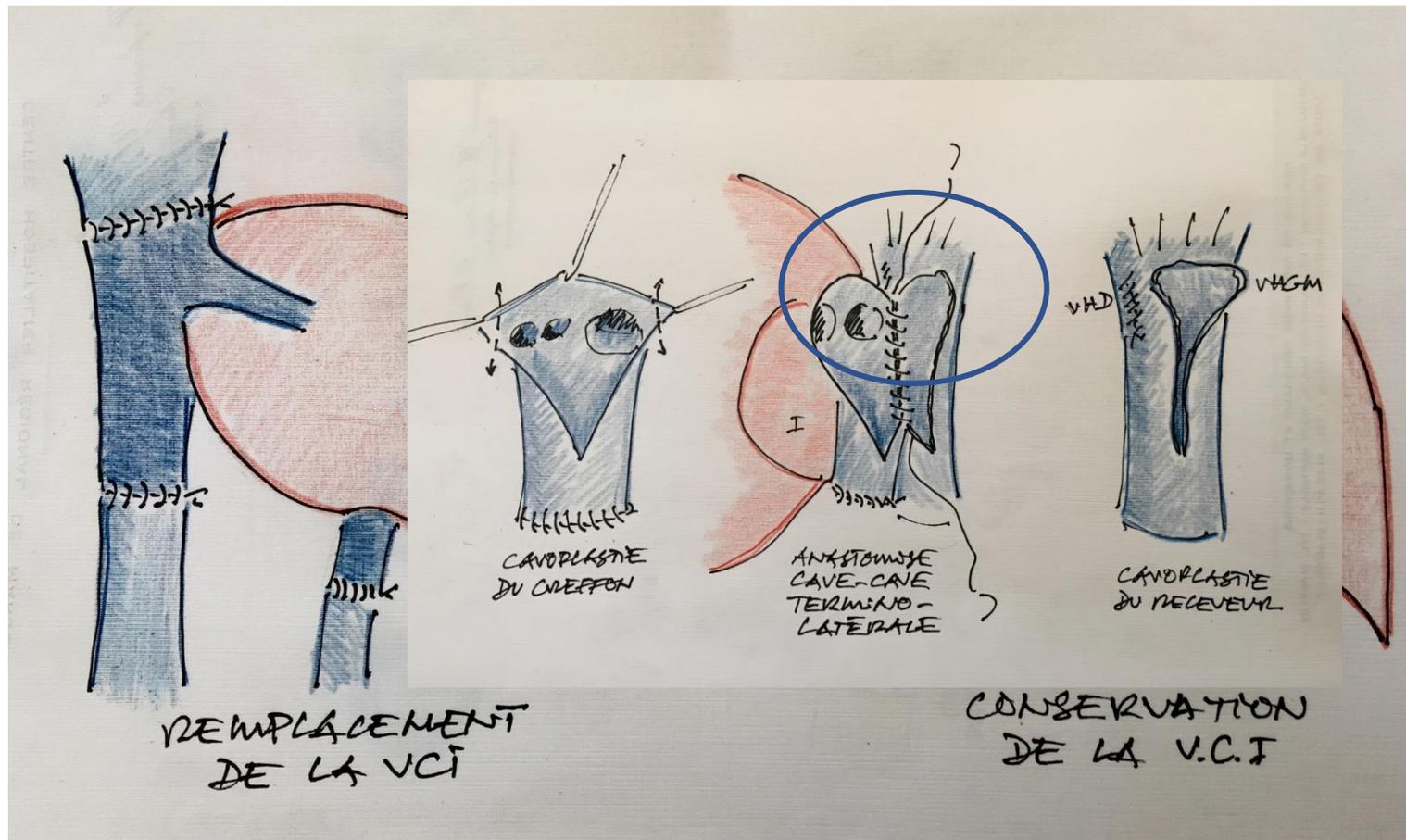
"Tom" Starzl, le "pape" mondial de la transplantation hépatique qu'il tentera, le premier, sur un être humain, le 1^{er} mars 1963.

HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS

T. E. STARZL, M.D., F.A.C.S., T. L. MARCHIORO, M.D., K. N. VON KAULLA, M.D., G. HERMANN, M.D., R. S. BRITAIN, M.D., and W. R. WADDELL, M.D., F.A.C.S.
Denver, Colorado

Pendant la Transplantation hépatique

Conservation VCI



Piggy-back

Limiter le clampage de la VCI pour préserver la fonction rénale

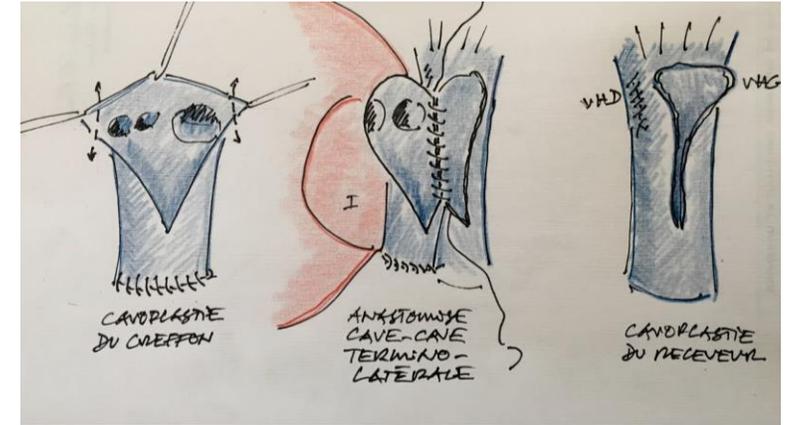
Pendant la Transplantation hépatique

Conservation VCI

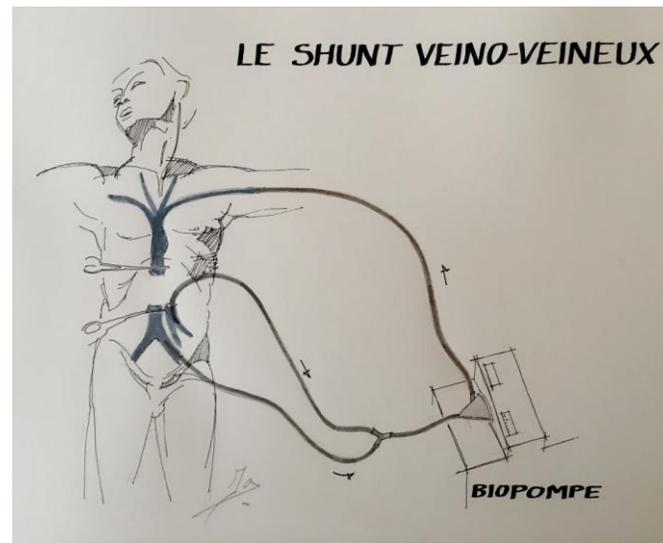


Anastomose porto-cave

Limiter clampage cave



Piggy-back



Limite les variations hémodynamique
Limite l'engorgement des reins
Utilisation d'un by-pass

Pendant la Transplantation hépatique

Facteurs de néphrotoxicité per et postopératoire

Facteurs chez le donneur

- Greffons de plus en plus marginaux
- Age, stéatose

Facteurs de risque peropératoire

- Ischémie froide, ischémie chaude
- **Syndrome de reperfusion** hypotension (baisse PAM de 30 pdt 1 min) dans les 5 min suivant le déclampage
- Polytransfusion associée à la difficulté technique de l'explantation
 - HTP, thrombose porte, Re-transplantation



Pendant la Transplantation hépatique

Facteurs de néphrotoxicité per et postopératoire

Définition

Une diminution de la pression artérielle moyenne > 30% pendant au moins 1 minute pendant les 5 minutes suivant le déclampage

- Pb hémodynamique mais également cascade de réaction inflammatoire IL-6 et TNF alpha
- Conséquence sur le rein : lésion tubulaires

Pendant la Transplantation hépatique

Syndrome de reperfusion

Etude rétrospective unicentrique

De septembre 2013 à avril 2016

145 transplantations hépatiques (TH) orthotopiques

Recueil prospectif des données et analyse rétrospective

Critères d'exclusion

Re-transplantation précoce

Split

Transplantation foie-rein

Analyse de l'impact du SR

Mortalité à 90j

Perte du greffon à 6 mois, décès receveur 6 mois , 1 an
défaillance rénale postopératoire

Caractéristiques de la population

	N=145
Age receveur	54 (18-68)
BMI	25 (17-37)
MELD	21 (6-40)
Age donneur	54 (19-84)
Age > 75 ans	14 (10)
Syndrome de reperfusion	35 (25)
Remplacement cave	10 (7)

Impact sur la survie du greffon

	SR (n=35)	SR (n=110)	P
Clavien \geq 3	18 (53)	35 (34)	0.050
Non fonction primaire	4 (10)	1 (1)	0.008
Défaillance rénale post-opératoire	24 (68)	49 (47)	0.022
EAD	9 (25)	25 (24)	0.634
Mortalité 90j	5 (15)	3 (3)	0.016
Perte greffon 6 mois	8 (23)	6 (6)	0.001
Mortalité 6 mois	5 (15)	4 (4)	0.016
Perte greffon 1 an	8 (23)	6 (8)	0.001
Mortalité 1 an	6 (17)	4 (6)	0.006

Suites opératoires

Comment prévenir SR?

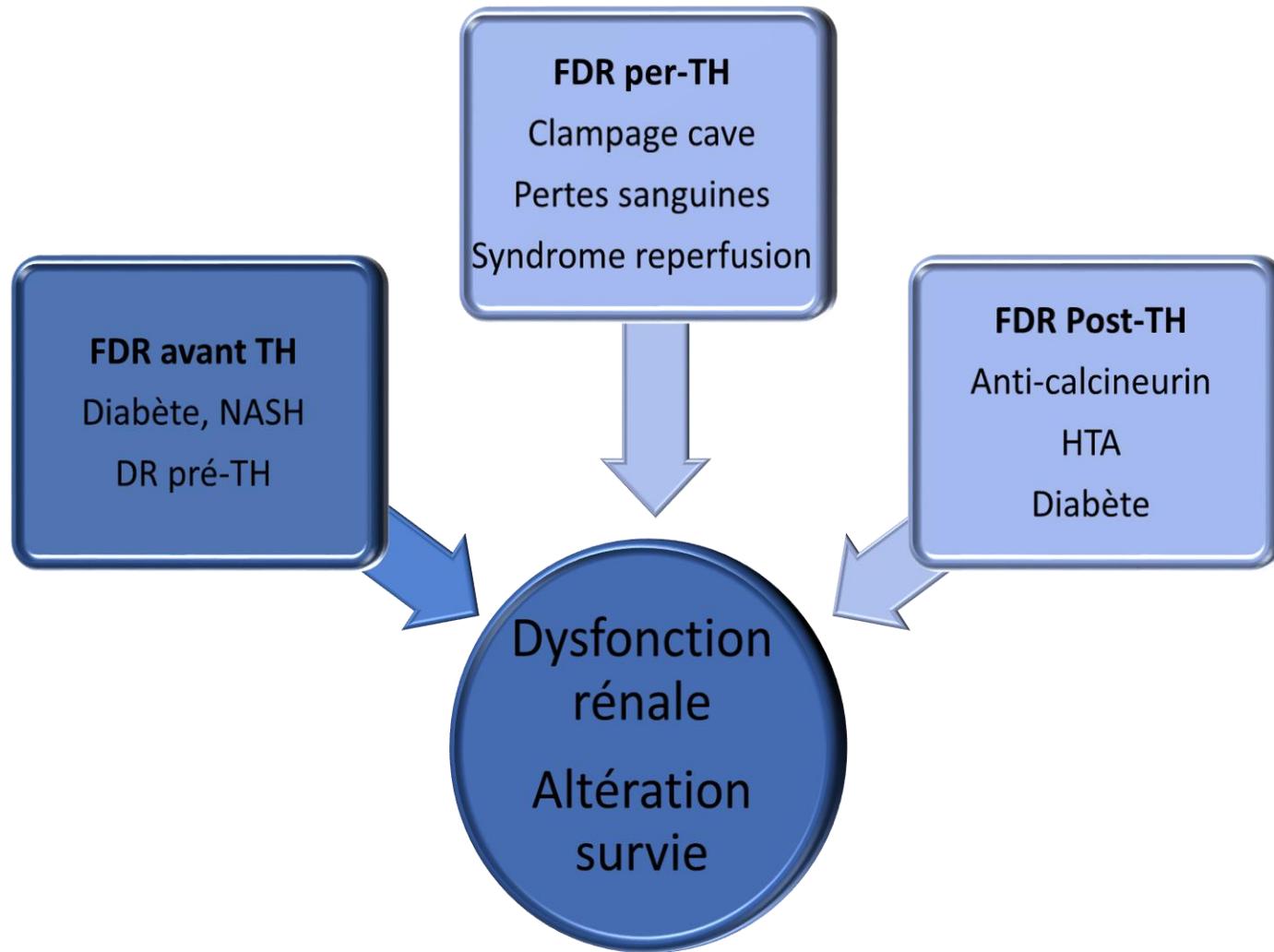
- Aucun traitement
- Piggy-back technique avec préservation de la veine cave
- Limiter Ischémie froide et chaude
- Diminution des transfusions, pré-conditionnement
- Machines à perfusion?

Fonction rénale après TH

- Immunosuppresseur
 - Anticalcineurine et fonction rénale
 - Introduction retardée
 - Dose dépendant
- Basiliximab introduction Tacrolimus J5 amélioration fonction rénale
- Inhibiteur de mTor : introduction 1mois (everolimus)
 - Amélioration du DGF dans le groupe EVR vs TAC
- HTA, Diabète
 - Augmentation des indications de NASH



Conclusion



Polykystose hépato-rénale

Exemple TH orthotopique

Patiente de 59 ans

PKHR sans insuffisance rénale

Gêne fonctionnelle

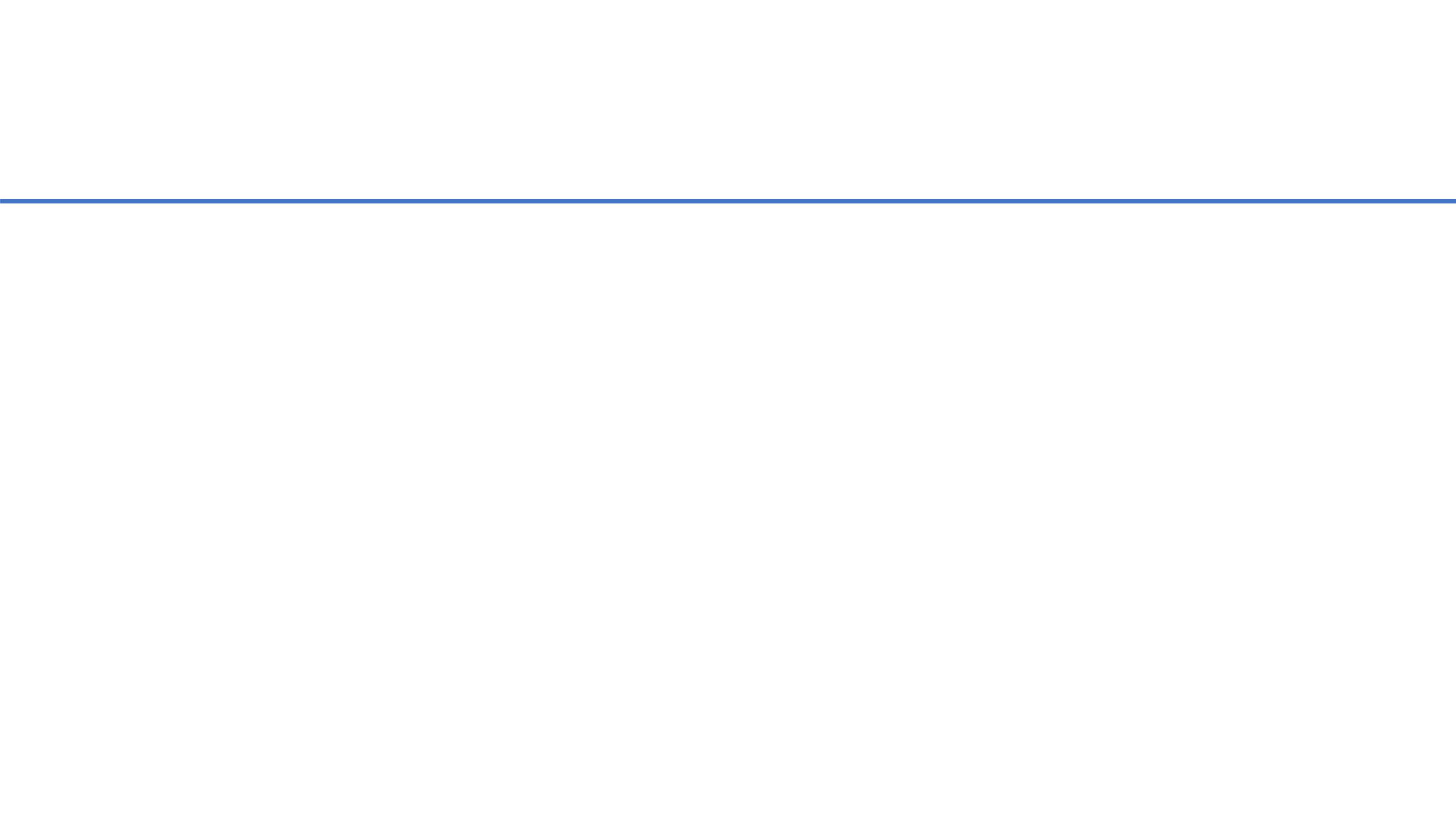
Difficulté alimentaire

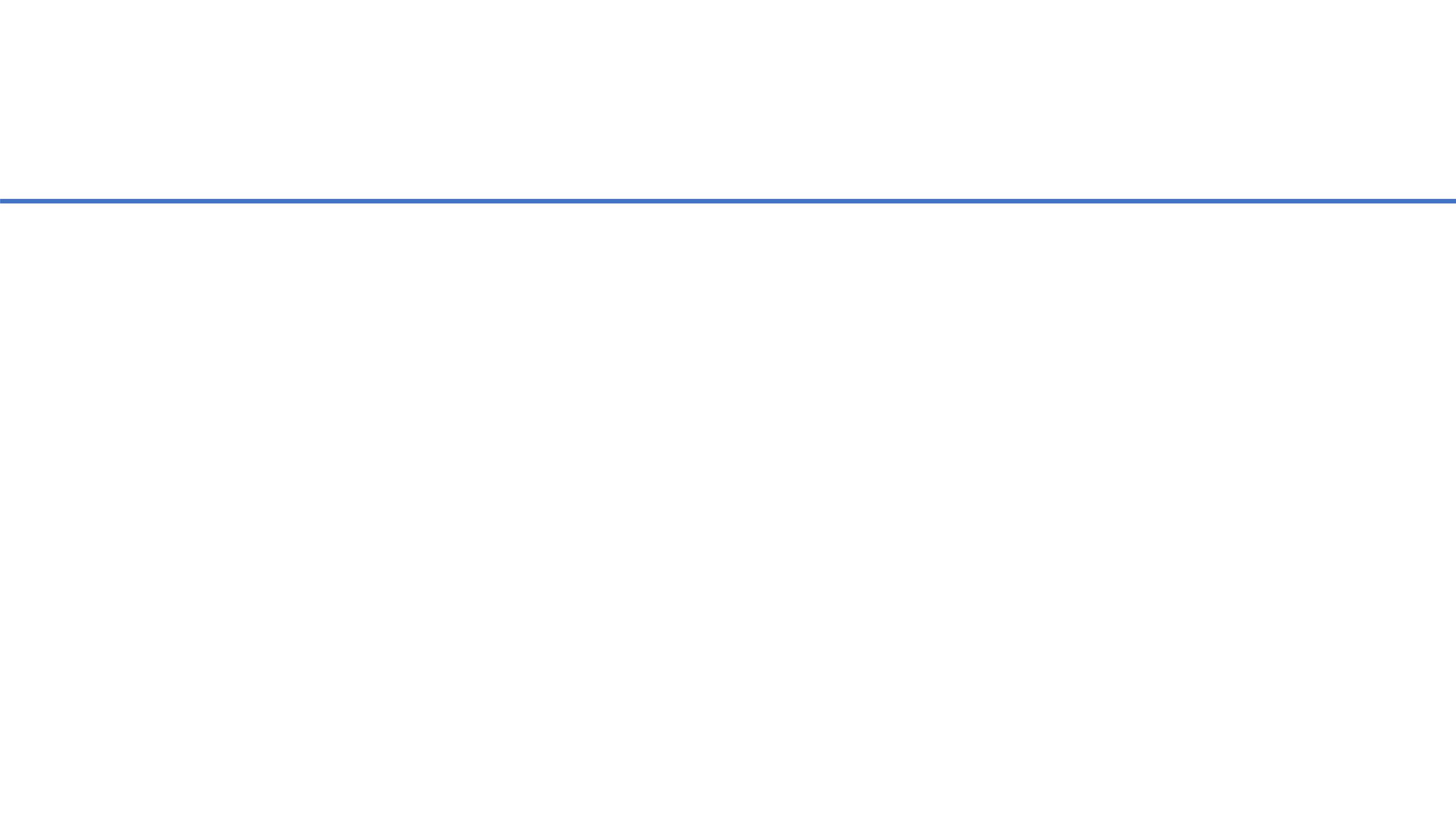
Douleurs abdominales

Altération majeure de la qualité de vie









Machines à perfusion hépatiques

Syndrome hépato-rénal

New diagnostic hepatorenal syndrome criteria in cirrhosis

- ▶ Cirrhosis with ascites.
- ▶ Serum creatinine $>133 \mu\text{mol/l}$ (1.5 mg/dl).
- ▶ No improvement of serum creatinine (decrease to a level of $\leq 133 \mu\text{mol/l}$) after at least 2 days with diuretic withdrawal and volume expansion with albumin. The recommended dose of albumin is 1 g/kg of body weight per day up to a maximum of 100 g/day.
- ▶ Absence of shock.
- ▶ No current or recent treatment with nephrotoxic drugs.
- ▶ Absence of parenchymal kidney disease as indicated by proteinuria $>500 \text{ mg/day}$, microhaematuria (>50 red blood cells per high power field) and/or abnormal renal ultrasonography.

Fonctionnel

Sans lésions structurelles histologiques

Récupération après TH seule

SHR prolongé association lésions

Double greffe?

Type I: IR sévère et d'installation rapide.

Clinique: IRA, hypotension, atteinte multiorganique

Facteur déclenchant dans 50-70% des cas.

HRS-AKI

Type II: IR d'installation lente, modérée et

Clinique: ascite réfractaire aux diurétiques.

Rarement un facteur déclenchant.

Essais immunosuppression

Table 4: Trials comparing CNIs-based immunosuppression to reduced-dose CNIs plus mTOR inhibitors with or without complete CNIs elimination.

Author	Year	N	Time to Randomization Post LT (months)	Treatment Arms	Follow-up (months)	Outcomes
Fischer ^{*158}	2012	203	1	CNI to EVR conversion CNI alone	12	- Improved GFR in the EVR group - No difference in rates of ACR
Abdelmalek ⁸⁴	2012	607	6-144	CNI to SRL conversion CNI alone	12	- No improvement in GFR with conversion to SRL - Higher ACR rates with SRL conversion
De Simone ¹⁹⁷ Saliba ¹⁶⁰ Fischer ¹⁵⁹	2012 2013 2015	719	1	EVR + reduced TAC EVR + TAC elimination TAC alone	12-36	- Improved GFR in EVR + reduced TAC arm after 12, ¹⁹⁷ 24 ¹⁶⁰ and 36 ¹⁵⁹ months - Higher rates of ACR in TAC elimination arm
Teperman ¹⁶⁵	2013	294	1-3	CNI to SRL conversion + MMF CNI + MMF	12	- Improved GFR in SRL + MMF arm - Higher ACR (but not graft loss, side-effects and discontinuation in SRL + MMF arm)
Asrani ¹⁶²	2014	222	Immediately	SRL + reduced TAC TAC alone	24	- No difference in GFR or ACR rates - Higher rates of graft loss, death, hepatic artery/portal vein thrombosis and sepsis higher in reduced TAC + SRL arm - Study terminated after 21 months due to imbalance in adverse event
Saliba ^{*161}	2017	188	1	EVR + MMF + reduced TAC (discontinued by week 4) TAC control + MMF	6	- Improved GFR in the EVR arm + TAC withdrawal - Mild to moderate ACR rates were similar in both groups

*Received basilixamab induction

mTOR: Mammalian target of rapamycin; GFR: Glomerular filtration rate; LT: Liver transplantation; CNI: Calcineurin inhibitor; EVR: Everolimus; MMF: Mycophenolate Mofetil; ACR: Acute cellular rejection; SRL: Sirolimus; TAC: Tacrolimus.