



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Greffe combinée foie-rein : description de la cohorte lilloise de
1989 à nos jours

Présentée et soutenue publiquement le 20 juin à 16h
au Pôle Formation
Par Anne Grunenwald

JURY

Président :

Monsieur le Professeur NOEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur DHARANCY

Monsieur le Professeur HAZZAN

Monsieur le Professeur PRUVOT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur PROVOT

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

« Je me passionnai pour cette science trop proche de nous pour n'être pas incertaine, sujette à l'engouement et à l'erreur mais sans cesse rectifiée par le contact de l'immédiat et du nu. »

(Hadrien, à propos de la médecine)

Mémoires d'Hadrien

Marguerite Yourcenar

Liste des abréviations

AGT	Glyoxylate AminoTransferase
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ATCD	Antécédents
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CHC	Carcinome hépato-cellulaire
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé
DFGm	Débit de filtration glomérulaire mesuré
EBV	Ebstein Barr Virus
EU	Etats-Unis
FIAT	Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire
GEM	Glomérulonéphrite extra-membraneuse
GN	Glomérulonéphrite
GNMP	Glomérulonéphrite membrano-proliférative
HD	Hémodialyse
HHV6	Human Herpes Virus 6
HTA	Hypertension artérielle
IHC	Insuffisance hépato-cellulaire
IR	Insuffisance rénale
IRA	Insuffisance rénale aigue
MAT	Microangiopathie thrombotique
MELD	Model For End-Stage Liver Disease
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
ND	Néphropathie diabétique
NTI	Néphropathie tubulo-interstitielle
NTIC	Néphropathie tubulo-interstitielle chronique
PBR	Ponction Biopsie Rénale
PKRAD	Polykystose Rénale Autosomique Dominante
RFG	Retard de fonction du greffon

SAM	Syndrome d'activation macrophagique
SHR	Syndrome hépato rénal
SHU	Syndrome hémolytique et urémique
SHUa	Syndrome hémolytique et urémique atypique
UNOS	United Network for Organ Sharing
VHB	Virus hépatite B
VHC	Virus hépatite C

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières	13
Table des illustrations	1
Résumé	1
Introduction	2
I. Enjeu vital ou enjeu de confort ?	2
II. Les enjeux chirurgicaux.....	3
A. Une brève histoire de greffe	3
B. Une ou deux équipes chirurgicales.....	3
III. Un large spectre d'indications	4
A. Indications historiques et néphrologiques.....	4
1. Hyperoxalurie primitive	4
2. Polykystose Rénale Autosomique Dominante et Recessive	5
3. Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa).....	6
B. Indications hépatiques hétérogènes	7
1. L'atteinte rénale est une conséquence de l'atteinte hépatique.....	7
2. Les atteintes rénales et hépatiques sont indépendantes.....	7
3. L'atteinte rénale est une conséquence de la toxicité d'une première greffe.....	8
C. Les difficultés du diagnostic rénal chez le patient cirrhotique.....	8
1. Difficultés d'évaluation de la fonction rénale : Créatinine ou DFG ?.....	8
2. Quelle durée d'insuffisance rénale aiguë ou d'hémodialyse aiguë avant une indication de greffe combinée ?.....	9
3. Le problème du syndrome hépatorénal	10
4. Difficultés liées aux biopsies rénales	11
IV. Un enjeu de santé publique.....	11
A. Les règles d'attribution en France	12
B. Règles d'attribution aux Etats Unis.....	12
V. Enjeu de résultats.....	13
A. Résultats des greffes combinées.....	13
1. Survie globale et survie des greffons : intérêt des études de registre	13
2. Données épidémiologiques autres : intérêt des études de cohorte	13
B. La question immunologique.....	14
C. Les difficultés du suivi.....	15
Objectif de l'étude	16
Matériels et méthodes	17
I. Population.....	17
II. Extraction des données	17
III. Indication de la greffe	17
IV. Paramètres étudiés	18
A. Données démographiques du receveur.....	18
B. Données démographiques du donneur	18
C. Données d'inscription sur liste de greffe.....	18
a) rénales :.....	18
b) hépatiques.....	18
D. Données de l'hospitalisation de greffe.....	19

E. Suivi de greffe	19
V. Analyses statistiques	19
Résultats	21
I. Caractéristiques de la population	21
II. Caractérisation de l'atteinte rénale pré greffe.....	22
A. Transplantation rénale préemptive	22
B. Patients dialysés.....	23
C. Diagnostic.....	23
III. Caractéristiques de la greffe combinée	24
A. Incidence de la greffe combinée	24
B. Description des caractéristiques des patients à la greffe	25
IV. Survie globale des patients	26
V. Survie hépatique des patients	27
VI. Fonction rénale post-transplantation.....	28
VII. Immunosuppression.....	30
A. Description du traitement immunosuppresseur	30
B. Toxicité de l'immunosuppression.....	30
VIII. Complications.....	31
A. Complications chirurgicales	31
B. Complications cardio-vasculaires	31
C. Complications infectieuses.....	32
1. Infections bactériennes	32
2. Infections virales	33
3. Infections fongiques ou parasitaires	33
D. Complications néoplasiques.....	33
E. Complications cutanées.....	34
IX. Résultats immunologiques de la greffe	34
X. Caractérisation de l'atteinte post transplantation	35
Discussion	38
I. Comparaison des populations	38
II. Données de survie globale, hépatique et rénale	38
A. Survie globale	38
B. Survie hépatique.....	40
C. Survie rénale	40
III. Complications.....	41
A. Cardio-vasculaire.....	41
B. Immunologiques	42
C. Infectieuses	42
D. Néoplasiques.....	42
E. Chirurgicales.....	43
IV. Facteurs influençant la survie rénale.....	43
A. Donneurs	43
B. Durée d'ischémie froide faible	44
C. Faible durée d'attente sur liste de transplantation	45
D. Immuno-protection liée à la greffe hépatique	45
E. Insuffisance Rénale Aigue	46
V. La greffe combinée est-elle vraiment supérieure à la greffe foie seule ?	48
VI. Amélioration de l'attribution des greffons rénaux.....	50
A. Dilemme éthique.....	50
B. Amélioration de la sélection des patients candidats à la greffe combinée au niveau national.....	51
C. Optimisation au niveau local des indications.....	52

VII. Forces et faiblesses de notre étude	54
Conclusion	55
Références bibliographiques	56
Annexes	68
Annexe 1 : Critères d'éligibilité rénale pour une greffe combinée chez un patient sur liste de greffe hépatique, adapté du groupe de travail de l'UNOS-OPTN pour l'allocation des greffes combinées (2016).....	68
Annexe 2 : Paramètres pré-transplantation des patients de la cohorte lilloise de 1989 à 2015	69
Annexe 3 : Données de survie des patients de la cohorte lilloise	71
Annexe 4 : Prise en charge des complications chirurgicales	73
Annexe 5 : Données des ponctions biopsies rénales des patients	74
Annexe 6 : Score d'évaluation du risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale après transplantation hépatique (à réaliser le jour de la greffe) : Israni et al. American Journal of Transplantation 2013, Predicting end-stage renal disease after liver transplant (137)	77
Annexe 7 : Arbre décisionnel concernant la greffe combinée en cas d'insuffisance rénale aigue chez un patient sur liste d'attente pour une transplantation hépatique. : Francoz et al. Journal of Hepatology 2016 Kidney Biomarkers in Cirrhosis (137).....	78
Annexe 8 : Mesures de prévention de la survenue d'une insuffisance rénale aigue chez le patient en attente d'une transplantation hépatique O'Leary et al. American Journal of Transplantation 2016 Protecting the kidney in liver transplant candidates Practice-Based Recommendations from the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice.....	79
Annexe 9 Classification de Banff d'après Laure Hélène Noel, Atlas de pathologie rénale, 2008, Médecine-Sciences, Flammarion.....	80

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1 : Description des caractéristiques épidémiologiques pré-greffe de la cohorte de patients et comparaison de ces caractéristiques entre le groupe d'indication hépatique et rénale.....	21
Graphique 1 : Comparaison des diagnostic rénaux en % de patients présumés (et déclarés) avec les diagnostics rénaux prouvés	24
Graphique 2 : Évolution de l'incidence de la greffe combinée au cours du temps .	25
Tableau 2 : Description des caractéristiques des patients de la cohorte au moment de la greffe et comparaison de ces caractéristiques entre le groupe d'indication hépatique et rénale.....	25
Graphique 3 : Courbe de survie de type Kaplan Meier en mois de l'ensemble des patients de la cohorte	26
Graphique 4 : Comparaison des courbes de survie de type Kaplan Meier en mois entre les groupes d'indication hépatique et néphrologique.....	27
Graphique 5 : Bilirubinémie totale (mg/l) (B) et Phosphatases alcalines (UI/l) (A) à 1 mois (M1) et 1 an (M12) de la transplantation	28
Tableau 3 : Description des paramètres à la greffe de l'ensemble des patients de la cohorte et comparaison des groupes d'indication hépatique ou néphrologique.....	28
Graphique 6 : Comparaison des courbe de survie censurée pour les décès de type Kaplan Meier en mois entre les groupes d'indication hépatique et néphrologique..	29
Graphique 7 : DFG estimé des patients par groupe.....	29
Tableau 4 : Description des traitements immunosuppresseurs reçus par l'ensemble des patients de la cohorte et comparaison des groupes d'indication hépatique ou néphrologique.....	30
Graphique 8 : Pourcentage de patients ayant présenté en post transplantation une complication néoplasique, cardiovasculaire, chirurgicale, infectieuse ou cutanée.	31
Graphique 9 : Infections post transplantation : proportion des types de microorganisme impliqués.....	32

Graphique 10 : Localisation des infections bactériennes post-transplantation de la cohorte.....	33
Tableau 5 : Caractéristiques histologiques d'après la classification de Banff.....	35
Graphique 11 : Indications des Ponctions Biopsies Rénales après greffe combinée	36
Graphique 12 : Résultats des Ponctions Biopsies Rénales après greffe combinée quel que soit le motif de PBR.....	36
Tableau 6 : Survie globale dans la littérature après greffe combinée foie-rein et comparaison à la cohorte lilloise.....	39
Tableau 7 : Survie des greffons rénaux dans la littérature après greffe combinée foie-rein, caractérisée par la survie sans dialyse, et comparaison à la cohorte lilloise...	40
Graphique 12 : Droite représentant le mieux par régression linéaire l'âge du donneur de chaque greffe combinée foie-rein de la cohorte lilloise en fonction de l'année de transplantation.....	44
Tableau 8 : Différences de résultats dans la littérature comparant les transplantation de foie seuls et combiné à un rein, concernant la supériorité de la survie hépatique et globale dans les études lors d'une greffe combinée	48

RÉSUMÉ

La greffe combinée foie et rein est une prise en charge rare de deux défaillances d'organes qui peuvent être indépendantes ou conséquences l'une de l'autre. L'hétérogénéité des indications rend difficile toute interprétation des résultats des larges études de cohorte en vue de l'appliquer à un cas particulier. Cependant, savoir poser une indication adaptée en particulier dans les cas d'insuffisance rénale aiguë chez des patients en attente d'une greffe hépatique est un véritable enjeu éthique car les données récentes de la littérature suggèrent une récupération rénale fréquente en post-transplantation. Nous avons réalisé une analyse rétrospective, monocentrique et descriptive des données épidémiologiques hépatiques et rénales de tous les patients adultes ayant bénéficié d'une greffe combinée au CHRU entre 1989 et 2015 afin de décrire et comparer les indications néphrologique et hépatique de greffe combinée. 47 patients, opérés par une seule et même équipe chirurgicale, ont été inclus comportant 23 indications de greffe combinée portées par des néphrologues (gp1) et 24 indications portées par des hépatologues (gp2). La survie globale à 1 an (84,7%), 3 ans (77,2%) et 5 ans (74,5%) était comparable à celle retrouvée dans la littérature et la différence entre les deux groupes était non significative. La survie rénale à 1 an, 3 ans et 5 ans était acceptable lorsqu'on compare aux résultats de la littérature mais plus faible que la survie rénale après greffe de rein seul en France, sans différence significative entre les 2 groupes. Notre travail présente la plus grosse cohorte mono-centrique de greffe combinée en France. L'âge bas des donneurs, la faible durée d'attente sur liste, le nombre d'insuffisance rénale aiguë contrastait avec ces résultats rénaux mitigés et incite donc, pour éviter d'utiliser par excès des greffons rénaux d'excellent pronostic dans le contexte de pénurie de greffon, à sélectionner plus précisément les patients candidats à cette double greffe. Ce travail nous amène à proposer plus systématiquement la réalisation de mesure du DFG, de ponction biopsie rénale par voie transjugulaire et l'utilisation de différents outils diagnostiques pour optimiser la sélection des patients pour une telle indication dans un souci d'épargne des greffons.

INTRODUCTION

La greffe combinée rein et foie est une prise en charge rare impliquant chirurgiens, hépatologues et néphrologues pour pallier deux atteintes d'organe liées ou non. Cette activité répond néanmoins à de nombreux enjeux chirurgicaux et médicaux.

I. Enjeu vital ou enjeu de confort ?

La greffe hépatique est, le plus souvent, un geste vital destiné à guérir une pathologie mortelle dans les 5 ans (cirrhose, carcinome hépatocellulaire ou fibrose/hypertension portale non cirrhotique) car en dehors de certaines techniques d'épuration assez marginales, il n'existe pas de moyen de remplacer la fonction hépatique. Contrairement au foie, l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale (associées à des règles hygiéno-diététiques et un traitement adapté) permet de survivre plusieurs années sans rein. Cependant, cette greffe rénale dite « fonctionnelle » a très tôt montré sa supériorité à la dialyse (même intensive) en terme de survie (y compris en cas de retransplantation) (1–4). Devant la mortalité sur liste d'attente de transplantation, la greffe préemptive a été proposée comme une alternative intéressante pour limiter la mortalité à long terme (5–8). L'option d'une greffe rénale préemptive combinée à une transplantation hépatique est particulièrement séduisante puisque l'insuffisance rénale pré greffe est un facteur de risque de mortalité post transplantation (9,10). De plus, la greffe hépatique est associée à une incidence importante d'évolution post transplantation vers l'insuffisance rénale chronique (jusqu'à 35%) voire terminale (9-10% des patients), notamment en cas de diabète, d'infection post opératoire sévère ou d'attente prolongée sur liste d'attente de greffe (11–14). Un nouveau score pronostic intégrant la fonction rénale est donc venu compléter le score de Child-Pugh (seul outil pronostic pendant une trentaine d'années), le score de MELD (Model For End-Stage Liver Disease), rapidement utilisé pour la priorisation des greffes. L'utilisation de ce nouveau score a focalisé l'attention des transplantateurs sur le rein, modifiant leurs attitudes diagnostiques et thérapeutiques incitant par exemple à la réalisation de greffes combinées hépatiques

et rénales préemptives dans l'idée d'améliorer la survie des candidats à une greffe hépatique porteurs d'une insuffisance rénale chronique. L'efficacité en terme de survie (globale ou de greffon) d'une telle prise en charge n'a cependant pas été prouvée à ce jour.

II. Les enjeux chirurgicaux

A. Une brève histoire de greffe

Remplacer un organe défaillant est depuis longtemps un objectif prioritaire en chirurgie. En 1952 avant les premières dialyses, le Professeur Jean Hamburger réalise la première greffe rénale, à partir d'un donneur vivant apparenté, ayant permis la survie du patient pendant 3 semaines. Quelques années plus tard, en 1963, aux États-Unis, le Professeur Thomas Starzl réalise les premières greffes hépatiques aux résultats désastreux. En 1968, le Docteur Henri Clot et le Professeur Henri Garnier réalisent la première greffe hépatique en France. Mais c'est seulement avec la découverte de la ciclosporine dans les années 70 et de son association avec la corticothérapie dans les années 80 qu'on pût parler de résultats à long terme des greffes hépatiques et rénales. C'est donc assez tôt dans l'histoire de la greffe hépatique qu'a lieu la première greffe combinée en 1983 par le Dr Raimund Magreiter. (15)

B. Une ou deux équipes chirurgicales

La réalisation d'une greffe combinée est complexe car elle nécessite le plus souvent l'intervention de deux équipes chirurgicales (urologique et hépatique). Dans notre travail, une seule et même équipe a greffé les patients depuis la première greffe en 1989. C'est d'ailleurs une des particularités de notre travail. La durée du bloc opératoire est une de ses principales difficultés que ce soit humainement, pour les chirurgiens, médicalement, pour les anesthésistes et même fonctionnellement, pour le rein. En effet, la complexité de la greffe combinée est davantage liée à la pathologie et l'anatomie spécifiques du patient (adhérences, collatéralité liée à l'hypertension portale, volume du foie, repères anatomiques, longueur de l'artère et de la veine, de l'uretère, des voies biliaires utilisables pour anastomoses etc.) qu'à des difficultés liées au caractère proprement combiné de la greffe, en dehors de la

durée opératoire. Les anesthésistes sont confrontés également aux difficultés que présente une chirurgie longue notamment en terme de stabilité hémodynamique mais aussi en raison des risques liés à l'anhépathie (même de durée limitée). Enfin, pour des raisons de tolérance de l'ischémie froide hépatique, le temps opératoire rénal suit systématiquement la greffe hépatique. La durée d'ischémie froide rénale est donc en partie dépendante de la durée du temps opératoire hépatique. Or cette durée est associée à un risque de retard de fonction du greffon (16) et peut être même avoir un impact sur la survie globale(17).

III. Un large spectre d'indications

L'indication de la greffe combinée a beaucoup évolué au fil du temps. Les indications princeps sont aujourd'hui une composante assez mineure des patients bénéficiant d'une greffe combinée.

A. Indications historiques et néphrologiques

Historiquement les premières indications étaient des pathologies génétiques touchant à la fois le rein et le foie comme les maladies métaboliques et la polykystose hépato-rénale. Ces maladies métaboliques peuvent être séparées entre celles ayant une histologie hépatique normale pour lesquelles la greffe fait office de thérapie génique (hyperoxalurie primitive, syndrome hémolytique et urémique avec déficit en facteur H, acidémie méthylmalonique, amyloïdose familiale avec polyneuropathie...) et celles ayant une atteinte hépatique histologique pour lesquelles la transplantation est indiquée en raison des complications hépatiques, insuffisance hépato-cellulaire ou carcinome hépato-cellulaire (CHC), (Tyrosinémie de type 1, Glycogénose de type 1, déficit en alpha1 antitrypsine) (18). Nous étudierons ici plus en détail les 3 indications pour lesquelles le plus grand nombre de greffes combinées a été réalisé.

1. Hyperoxalurie primitive

C'est l'indication typique de greffe combinée et la première indication de greffe pédiatrique en France et aux États-Unis (19,20). Le premier article portant sur les résultats de greffe combinée dans d'autres indications date d'ailleurs de 1993 (21). En effet, cette pathologie autosomique récessive rare, liée à un déficit en une enzyme hépatique, la glyoxylate aminotransferase (AGT), est responsable d'une

augmentation de la synthèse d'oxalate. Or l'oxalate de calcium est insoluble dans les urines et donc responsable de la précocité des symptômes urinaires avec l'apparition de calculs rénaux et d'une insuffisance rénale chronique dès l'âge de 5-6 ans en moyenne. L'association d'un excès de production et d'un défaut d'excrétion urinaire d'oxalate est responsable d'une saturation de la concentration d'oxalate plasmatique et d'un stockage, appelé oxalose, sous forme de dépôts d'oxalate dans d'autres organes, responsable d'atteintes osseuses, cardiaques, vasculaires, cutanées, neurologiques, articulaires et cutanées potentiellement mortelles (22,23). Avant le stade d'insuffisance rénale terminale, le traitement est préventif et consiste en l'association d'une hydratation, d'inhibiteur de la précipitation d'oxalate de calcium (citrate (24) et pyrophosphate) et chez les patients sensibles, un traitement par pyridoxine (vitamine B6, cofacteur de l'ATG). En cas d'arrivée au stade terminal, l'hémodialyse est insuffisante pour épurer, même en cas de séances intensives, l'oxalate synthétisé par le foie, et est donc responsable d'une augmentation des stocks d'oxalate. Elle ne peut donc être proposée qu'en traitement d'attente dont la durée doit être la plus courte possible (25). Le traitement de choix est donc la transplantation. L'efficacité de la greffe rénale seule est limitée et bien inférieure à celle de la greffe combinée foie rein qui est aujourd'hui le traitement de référence (26,27). Les cas de greffe hépatique seule préemptive suggèrent également de bons résultats (28–30) mais posent la question éthique du stade d'insuffisance rénale où elle doit être proposée (31). La présence d'une oxalose (aggravée par la durée de dialyse) est responsable d'une mobilisation des stocks d'oxalate et donc d'une hyperoxalurie prolongée même après transplantation hépatique (32,33). Ce type de patients nécessite donc une prévention agressive de la formation de nouveaux dépôts post transplantation.

2. Polykystose Rénale Autosomique Dominante et Recessive

Ces deux ciliopathies présentent des caractéristiques bien distinctes mais sont une des principales indications de greffe combinée notamment pédiatrique (34). La polykystose autosomique récessive est une pathologie rare (1/20000) de découverte pédiatrique avec 75% de décès anténatal et une évolution vers l'insuffisance rénale terminale vers l'âge de 4 ans. Des atteintes extrarénales y sont associées comme l'hypoplasie pulmonaire et une fibrose hépatique congénitale systématique parfois associée à une maladie de Caroli (35). Quelques cas de greffes combinées ont été

décrits dans ce contexte mais la rareté de la pathologie rend toute étude comparative difficile à mettre en œuvre (36). La polykystose rénale autosomique dominante est une pathologie plus fréquente (1/1000) caractérisée également par l'accumulation de kystes rénaux (mais aussi hépatiques, des vésicules séminales, du pancréas etc) survenant plus tardivement dans la vie, responsable de la survenue d'une Hypertension Artérielle (HTA) et d'une insuffisance rénale. Différentes complications peuvent émailler l'histoire rénale comme les hémorragies intrakystiques ou les infections liées aux kystes (infections intrakystiques pyélonéphrites obstructives etc.). Les kystes hépatiques, localisation extra rénale la plus fréquente, sont le plus souvent asymptomatiques mais peuvent, en raison de leur nombre et volume, être responsables d'une part d'une dénutrition et d'une pesanteur liées à leur volume et d'autre part, de complications liées à la compression portale, cave ou biliaire. La PKRAD ne se limite pas à la présence de kystes, il existe également des atteintes vasculaires (anévrismes notamment intracrâniens grevés d'une forte morbi-mortalité), cardiaques (prolapsus mitral) et diverticulose colique (37). Si l'indication de greffe rénale suit le degré d'insuffisance rénale, la greffe hépatique et à fortiori, la greffe combinée, restent d'indication rare, en seconde ligne après la fenestration chirurgicale des kystes. Elle est réservée aux patients ayant un retentissement fonctionnel sévère, une hypertension portale, des infections récidivantes de kystes hépatiques ou une dénutrition (38–40) et peut poser le problème éthique d'une greffe de confort dans le contexte de pénurie de greffons hépatiques. Les complications des kystes et leur volume peuvent indiquer une néphrectomie pré, per ou post transplantation.

3. Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)

Le SHU est un tableau clinique associant insuffisance rénale aigue vasculaire, hémolyse mécanique et thrombopénie. Il peut être typique et lié à une infection par une bactérie sécrétrice d'entérotoxine, dans ce contexte infectieux, la greffe combinée ne se discute pas. En revanche sa forme dite atypique, est liée à des anomalies innées ou acquises de la régulation du complément, ensemble de protéines synthétisées en grande partie par le foie. Jusqu'à l'utilisation récente d'un anticorps anti C5 qui a révolutionné la prise en charge de cette pathologie, l'évolution se faisait par poussée quasi systématiquement vers l'insuffisance rénale terminale. La récurrence de la pathologie après transplantation rénale était très fréquente

notamment lors de mutations des facteurs régulateurs H et I (tout comme en cas d'anticorps anti facteur H circulants) occasionnant des pertes de greffon rapides. Dans ce contexte de perte de greffon rapide, l'idée d'une greffe combinée reposait sur la capacité théorique du greffon hépatique à restaurer les taux de facteurs du complément circulants (notamment facteur H mais aussi B, I et C3). Cette prise en charge, associée à un traitement par Plasma Frais Congelé pour apporter les facteurs circulants nécessaires en péri-opératoire, a permis une survie rénale et globale satisfaisante de quelques patients, néanmoins grevée de plusieurs décès post transplantation. Depuis l'utilisation de l'Eculizumab en 2010-2011(41–43), l'efficacité de cet anticorps pour le traitement des poussées et son faible taux d'effets indésirables (notamment grâce à la prévention du risque d'infection à méningocoque) a rendu obsolète la greffe combinée dans cette indication.

B. Indications hépatiques hétérogènes

En dehors de ces pathologies, où le foie est greffé en raison de la pathologie rénale, les autres patients présentaient tous une défaillance hépatique avérée. Ces indications sont très hétérogènes. Trois cas de figures peuvent se retrouver :

1. L'atteinte rénale est une conséquence de l'atteinte hépatique.

En effet, de nombreuses pathologies hépatiques peuvent se compliquer d'une insuffisance rénale organique. Toute cirrhose d'abord peut se compliquer d'une glomérulonéphrite à dépôts d'IgA, particulièrement dans un contexte de cirrhose alcoolique. Les cirrhoses d'origine virales peuvent se compliquer d'une insuffisance rénale vasculaire liée à une périartérite noueuse ou de glomérulonéphrite extra-membraneuse et membrano-proliférative (GNMP) pour le VHB et de vascularites cryoglobulinémiques ou de GNMP pour le VHC. Enfin, le traitement de certaines pathologies notamment la maladie de Wilson par D-pénicillamine peut également entraîner une glomérulonéphrite extra membraneuse secondaire. Le syndrome hépato rénal et l'insuffisance rénale chronique qui en découlent dans le contexte d'une cirrhose évoluée seront rediscutés par la suite.

2. Les atteintes rénales et hépatiques sont indépendantes.

Il s'agit des cas où le patient a deux pathologies simultanées non liées entre elles : une cirrhose évoluée ou un carcinome hépatocellulaire avec une indication de

transplantation hépatique, d'une part, et une insuffisance rénale quelconque en soit l'étiologie en dehors des contextes précédemment cités, d'autre part.

3. L'atteinte rénale est une conséquence de la toxicité d'une première greffe.

La toxicité rénale des traitements immunosuppresseurs notamment au long cours est un des facteurs de risque majeurs d'arrivée ou de retour en hémodialyse. Il existe bien sûr quelques exceptions à cette classification, notamment en ce qui concerne les patients pour qui le diagnostic hépatique ou rénal n'a pas été formellement établi.

C. Les difficultés du diagnostic rénal chez le patient cirrhotique

Au cours de la cirrhose évoluée, 20% des patients hospitalisés (44–46) développent une insuffisance rénale aiguë qui se définit par une augmentation du dosage de la créatinine de 3mg/l en 48h ou une majoration de 50% de sa valeur initiale en 48h (AKIN (47)) ou qu'on suppose être survenue pendant les 7 jours précédents (48). Ces épisodes d'insuffisance rénale sont dans près de 70% d'origine prérénale (46), c'est à dire associés à un profil fonctionnel avec natriurèse verrouillée (<20mmol/24h), ce qui concerne l'insuffisance rénale fonctionnelle et, typiquement, le syndrome hépato rénal. Cette prédominance ne doit pour autant pas minimiser l'importance (32%) des insuffisances rénales organiques ou « intra-rénale » (notamment la nécrose tubulaire aiguë en terme de fréquence). Cependant, chez le cirrhotique évolué, l'évaluation de la fonction rénale et le diagnostic de son atteinte rénale présentent plusieurs obstacles alors que la survie semble dépendre du type d'atteinte rénale (notamment avec un meilleur pronostic vital pour les patients porteurs d'une glomérulonéphrite) (49) et la récupération post transplantation, du type d'atteinte rénale.

1. Difficultés d'évaluation de la fonction rénale : Créatinine ou DFG ?

Le dosage de créatinine plasmatique, marqueur endogène utilisé en routine pour évaluer de manière non invasive la fonction rénale des patients car simple, accessible et économique, doit être soumis à réserves dans le contexte de cirrhose (50,51). En effet, son utilisation dans l'évaluation de la fonction rénale repose sur le présupposé qu'il est produit de manière stable quand le poids reste constant. Or

dans les cirrhoses évoluées, la production de créatinine est diminuée (dans le contexte de la dénutrition avec notamment fonte de la masse musculaire, favorisée par les épisodes de décompensation, et en raison de la diminution de synthèse de créatine par le foie cirrhotique) (52) et son excrétion rénale augmentée. De plus, les valeurs élevées de bilirubinémie peuvent interagir avec le dosage de créatinine en spectrophotométrie (53). L'ensemble de ces biais est responsable d'une surestimation fréquente de la fonction rénale avec une créatinine faussement basse. Les formules élaborées pour estimer le Débit de Filtration glomérulaire à partir des valeurs de la créatinine surestiment toutes le DGF que ce soit la clairance de créatinine (UV/P) (54,55), la formule de Cockcroft et Gault ou la formule Modification of Diet in Renal Disease (56–59). La mesure de référence est donc l'estimation du DFG par la clairance à l'inuline ou au iohexol/iothalamate mais cette évaluation ne peut être réalisée en routine et le dosage de la créatinine reste malheureusement la méthode de mesure la plus utilisée. Pour pallier cette difficulté, une étude recommande l'utilisation de formules à partir de la cystatine C (ne permettant pas de remplacer les méthodes de référence mais peut être plus abordable en pratique de routine) (59).

2. Quelle durée d'insuffisance rénale aiguë ou d'hémodialyse aiguë avant une indication de greffe combinée ?

Les atteintes rénales des patients présentant une cirrhose évoluée sont de gravité très variable et peuvent nécessiter une prise en charge en hémodialyse. Afin d'évaluer si une greffe combinée devait être envisagée, de nombreuses études se sont intéressées à l'impact de la durée de l'hémodialyse pré transplantation hépatique sur la fonction rénale post transplantation hépatique et l'ont identifié comme un facteur pronostic péjoratif (60,61). De même, l'évolution de l'insuffisance rénale post transplantation hépatique seule semble dépendre non seulement de la sévérité et du type d'atteinte rénale préalable mais également de la durée d'insuffisance rénale (62,63). Les recommandations actuelles suggèrent une durée d'insuffisance rénale ou de prise en charge en hémodialyse de plus de 6 semaines, mais il existe peu de données documentant cette attitude (64–66).

3. Le problème du syndrome hépatorénal

Le syndrome hépato rénal est une complication grave de la cirrhose évoluée liée à l'association d'une anomalie de la régulation hémodynamique (hypovolémie intravasculaire liée à la vasodilatation splanchnique responsable d'une vasoconstriction rénale) et à des facteurs précipitants liés à la cirrhose (hémorragie digestive, infection de liquide d'ascite etc...). Il se définit :

- chez un patient présentant une cirrhose avec ascite
- par une élévation de la créatinine >15mg/L,
- sans anomalie du sédiment urinaire (protéinurie <500mg/24h, hématurie <50/mm³) ni anomalie échographique,
- en l'absence de choc ou de traitement néphrotoxique récent
- sans amélioration après arrêt des traitements diurétiques pendant 2 jours et expansion volémique avec de l'albumine

On décrit 2 présentations cliniques :

- Le Syndrome Hépato Rénal de type 1 se définit par un doublement du niveau de créatinine pour atteindre une valeur >25mg/l ou une diminution de 50% de la clairance de créatinine par 24h jusqu'à un niveau <20ml/min en moins de 2 semaines.
- Le Syndrome Hépato Rénal de type 2, d'évolution plus lente, se définit par une ascension de la créatinine modérée pour atteindre au moins 15mg/L

En l'absence de transplantation hépatique pour le syndrome hépatorénal de type 1, le pronostic de ces patients est sombre à court terme. Compte tenu du caractère non organique du syndrome hépatorénal (67), on constate une franche amélioration de la fonction rénale post transplantation hépatique (68), avec une récupération même après 4 semaines de prise en charge en hémodialyse (61). Le pronostic vital est également restauré à un an (comparable aux patients sans syndrome hépatorénal) (49). La survie rénale et globale est d'ailleurs meilleure que les patients présentant une nécrose tubulaire aigue pré greffe hépatique à 1 an et 5 ans avec davantage d'insuffisances rénales chroniques à 5 ans en cas de nécrose tubulaire aigue pré transplantation (64). Le syndrome hépatorénal est donc une excellente indication de greffe hépatique seule.

4. Difficultés liées aux biopsies rénales

Compte tenu des troubles de l'hémostase liés à l'hypertension portale responsable d'une thrombopénie et à l'insuffisance hépatocellulaire responsable d'un défaut en facteurs circulants de la coagulation avec notamment un TP bas et à l'hypertension portale, la ponction biopsie rénale transcutanée est rarement réalisable chez les patients présentant une cirrhose évoluée. Or le diagnostic histologique et notamment la présence d'une glomérulosclérose de 30% des glomérules ou d'une fibrose intéressant plus de 30% de la cortical a déjà été évoqué comme un argument permettant d'indiquer une greffe combinée(69). La réalisation d'une biopsie rénale passe donc le plus souvent par une technique transjugulaire nécessitant un opérateur formé et un centre suffisamment important pour minimiser les risques inhérents au manque de pratique.

IV. Un enjeu de santé publique

Bien sûr, la greffe combinée foie-rein n'est pas, compte tenu de sa rareté, un des plus gros enjeux économiques en transplantation. Elle ne concerne en France qu'une cinquantaine de patients par année : 63 en 2014 pour 3232 greffes rénales et 1280 greffes hépatiques soit respectivement 1,95% et 4,92% des greffes. Cette activité est néanmoins en nette augmentation puisqu'entre 2013 et 2014, le nombre de greffe combinée foie-rein a augmenté de 43% (70). Le véritable enjeu de Santé Publique de la greffe combinée est de permettre une attribution juste des greffons hépatiques et rénaux qui sont une ressource rare. L'allocation des greffons doit permettre une équité entre les potentiels receveurs similaires. En même temps, elle doit assurer une certaine discrimination positive afin de réduire l'écart entre le cas général et les cas présentant des risques particuliers (degré d'immunisation pouvant être responsable d'une durée prolongée d'attente sur liste, pronostic vital engagé). Cette équité peut entrer en contradiction avec l'efficacité de cette répartition (par exemple : un organe greffé dans un contexte d'urgence vital peut avoir une durée de vie plus courte que celle espérée dans un contexte hors urgence) et les règles d'allocation des greffons sont donc constamment remaniées pour être en même temps les plus équitables et les plus efficaces. La combinaison de deux greffes d'organes ajoute un degré de complexité à cette allocation.

A. Les règles d'attribution en France

Jusqu'en 2009, les greffes foie-rein faisaient l'objet d'une priorité régionale au même titre que d'autres greffes combinées. Depuis février 2009, date de la prise en compte de l'insuffisance dans le score de MELD, cette priorité n'existe plus et le greffon rénal suit automatiquement le greffon hépatique dans l'ordre du score du foie. Ce score, en dehors du cas des super urgences s'appuie de manière variable en fonction du type d'indication (cirrhose et/ou tumeur, maladie hépatique non cirrhotique et retransplantation) sur le score de MELD et la durée d'attente sur liste de greffe (70).

B. Règles d'attribution aux Etats Unis

Les nombreuses tentatives d'harmonisation de la répartition des greffes combinées aux Etats Unis en raison du caractère complexe de la répartition d'organe dans ce système mixte (constitué d'une agence nationale d'allocation UNOS (United Network for Organ Sharing) et d'agences régionales) soulignent bien cet enjeu de santé publique. Les greffes multiorganes sont toujours actuellement systématiquement priorisées par rapport aux greffes d'organes seuls. Les tentatives d'harmonisation se sont donc, depuis 2006, d'abord portées sur la définition de critères pour proposer un rein lorsqu'une indication de greffe hépatique était posée afin d'éviter un excès d'indication de greffe combinées qui rendaient systématiquement le patient prioritaire. Les derniers critères d'éligibilité médicale à une greffe combinée foie rein sont présentés dans le tableau 1. Récemment, l'UNOS tente de réformer le caractère prioritaire de l'allocation des greffes multiorganes afin de permettre aux receveurs d'organes seuls (notamment de rein seul chez les hyperimmunisés) de recevoir les « meilleurs greffons » possibles en terme immunologique mais également en terme de pronostic du greffon. Cependant l'impact de telles mesures reste à évaluer car dans une étude de 2012, moins de 50% des centres reconnaissent suivre les recommandations d'éligibilité rénale à la greffe combinée (71).

V. Enjeu de résultats

A. Résultats des greffes combinées

Plus de 33 ans après la première greffe combinée, le suivi des patients permet d'avoir des données épidémiologiques à long terme. Nous nous concentrerons sur les résultats de la greffe combinée chez l'adulte.

1. Survie globale et survie des greffons : intérêt des études de registre

Compte tenu du faible nombre de greffes combinées par centre, les données comparatives en terme de survie sont issues principalement de la même base de donnée américaine UNOS/OPTN. La plupart des études excluent les greffes pédiatriques, les résultats ci-dessous reflètent donc l'activité de greffe chez l'adulte. La survie globale est meilleure chez les patient greffés d'un rein seul en comparaison à une greffe combinée foie et rein à 1 an et persiste à 10 ans, comme attendu compte tenu de la morbi-mortalité associée à cette lourde prise en charge chirurgicale. La greffe combinée n'est pas associée à une surmortalité en comparaison à la greffe hépatique seule (72–74). Plusieurs études ont même mis en évidence une meilleure survie globale et hépatique (75,76). Cependant, ces résultats semblaient surtout vrais en cas de prise en charge prégreffe en hémodialyse (72,77,78). Cependant le bénéfice rénal à long terme reste débattu puisque la proportion de patients en stade 4 et 5 d'insuffisance rénale est similaire chez ces patients greffés rein-foie ou d'un foie seul (79). De même, l'intérêt d'une greffe combinée comparée à une greffe hépatique seule dans le cadre d'une insuffisance rénale de courte durée reste controversée (76) avec peut-être même une surmortalité (non significative) chez les patients ne présentant pas de défaillance rénale (DFG >25ml/min ou dialyse <2 mois) (74).

2. Données épidémiologiques autres : intérêt des études de cohorte

Compte tenu de la rareté de la greffe combinée foie-rein, il n'existe pas en dehors de ces études de registres, de cohortes reprenant plus de 100 patients. Or les résultats des études de registre reflètent uniquement l'activité de greffe aux États-Unis et son système d'allocation. De plus, les données concernant la fonction rénale

y sont très parcellaires. Les études mono ou multicentrique même portant sur des petits effectifs sont donc informatives. La survie globale notamment est variable avec de fourchettes allant de 77 et 85% à 1 ans, 73 et 82% à 3 ans. La survie rénale à 1 an varie entre 77% et 92%. La première cause de greffe hépatique était une cirrhose VHC sauf au Danemark où la principale indication était métabolique (amyloïde). La première cause de greffe rénale était glomérulaire sauf au Danemark (néphropathie amyloïde). La première cause de mortalité était septique suivie par les causes cardiovasculaires. Le taux de rejet aigu rénal variait entre 4.2% et 13% et de rejet hépatique 31.6 et 32.3% (80–83).

B. La question immunologique

Au cours d'une greffe rénale, la présence d'anticorps anti HLA préformés spécifiques du donneur (ou Donor Specific Antigen, DSA) est responsable chez le receveur d'un rejet médié par le complément dans un délai de quelques minutes, appelé rejet hyperaigu. Ce phénomène est prévenu par l'analyse des compatibilités HLA entre donneur et receveur et par la réalisation d'un crossmatch en lymphotoxocité le jour de l'appel de greffe. En greffe hépatique, en revanche, un cross match positif en lymphocytotoxicité (lorsqu'il est connu a posteriori), n'est pas associé à la survenue d'un rejet hyperaigu et peut se négativer après transplantation (68,84,85). Le greffon hépatique semble donc être moins susceptible à la cytotoxicité des DSA. Dans un modèle animal, un rôle protecteur de la greffe d'un foie concernant la survenue d'un rejet lors d'une transplantation d'un rein du même donneur avait été suggéré dès 1970 (86). Chez l'homme, plusieurs greffes de rein associées à un foie provenant du même donneur n'ont pas entraîné de rejet hyperaigu malgré la positivité du crossmatch en lymphocytotoxicité (87). La greffe hépatique semble donc capable d'induire une certaine protection s'exerçant sur le rein. Néanmoins, cette protection contre le rejet hyperaigu rénal est inconstante (88,89). De plus, la positivité d'un crossmatch en cytotoxicité avant une greffe hépatique semble être associée à un mauvais pronostic global et hépatique (90) et pourrait participer à la dysfonction précoce <90 jours des greffons hépatiques (40 % des patients cross match positif avec une dysfonction précoce du greffon présentaient rétrospectivement un rejet aigu humoral) (91). Dans le cadre de la greffe combinée, une étude retrouvait une surmortalité à long terme et une moins bonne survie rénale en cas de cross match positif même s'il ne contre-indique pas la

greffe (92). En revanche, indépendamment du cross match, la survie du greffon rénal sans rejet (à noter, il s'agit d'un critère composite tenant compte de la survie jusqu'au premier épisode de rejet, aigu ou chronique, ou jusqu'au retour en dialyse, difficile à interpréter) est meilleure chez les patients ayant bénéficié d'une greffe combinée foie-rein comparé à un rein seul (93) et même au rein controlatéral (94). Dans une étude comparant des greffés combinée foie rein et des greffés rein seul appariés, l'incidence de rejet aigu était beaucoup plus faible en cas de greffe combinée (4.2% vs 32.6%) (80). A long terme, deux études suggèrent une réduction des lésions liées au rejet chronique cellulaire et médié par les anticorps dans le contexte de la greffe combinée (95).

C. Les difficultés du suivi

La participation de nombreux acteurs (anesthésistes-réanimateurs, chirurgiens, hépatologues, néphrologues) dans l'organisation d'une greffe combinée est responsable de difficultés de suivi. En effet, la multiplication des consultations de suivi est certes un avantage mais peut être l'occasion d'une perte d'information entre les différents acteurs de santé. De plus, l'accès aux données de l'Agence de la Biomédecine ne permet pas aux néphrologues d'accéder aux données concernant le foie et inversement. Enfin, pour les patients cirrhotiques greffés de manière préemptive, l'absence d'information préalable par un néphrologue concernant le suivi spécifique est responsable d'une faible adhésion à ce suivi.

OBJECTIF DE L'ÉTUDE

L'objectif de l'étude était de décrire la cohorte des greffes combinées en terme de survie des greffons, de survie des patients, d'indication de la greffe et de morbi-mortalité. Nous avons arbitrairement comparé deux groupes en fonction du spécialiste qui indiquait cette greffe. Soit une indication rénale indiscutable menant à une greffe de foie associée (gp1) soit une indication hépatique indiscutable menant à une greffe de rein combinée (gp2).

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une analyse rétrospective, observationnelle, monocentrique, des patients ayant reçu une greffe combinée rein et foie au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille. Le logiciel Epidata a permis l'élaboration d'un questionnaire et le recueil des données. Le but de ce travail était de décrire la population de ces patients greffés mais également de comparer les résultats des patients greffés pour une indication plutôt hépatique ou rénale.

I. Population

L'ensemble des patients de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une greffe combinée, c'est à dire dans le même temps opératoire, foie et rein au CHRU de Lille entre le 03/03/1989 (1^{ère} greffe combinée au CHRU) et le 31/12/15 ont été inclus.

II. Extraction des données

Les données étaient d'abord recueillies sur le site de l'Agence de la biomédecine, à partir des données de foie et des données de rein. Ces données étaient complétées par l'utilisation du logiciel Sillage utilisé au CHRU de Lille. En raison de certaines contradictions ou lacunes dans ces dossiers, l'intégralité des données péri opératoires a été vérifiée dans les dossiers « papiers » de greffe hépatique. De même l'intégralité des données de complications a été confrontée à celles du logiciel « Prométhée » dont le recueil est effectué par des Attachés de Recherche Clinique dédiés au CHRU de Lille afin de limiter les biais de recueil.

III. Indication de la greffe

Afin d'établir nos deux sous-populations « greffe combinée d'indication hépatique » et « greffe combinée d'indication rénale », nous avons utilisé les données anamnestiques des patients suivant ces principes : en premier lieu, s'il s'agissait d'une retransplantation d'organe, l'indication néphrologique ou hépatique

s'accordait à la localisation de la première greffe. Parmi les patients restants, ceux qui étaient hémodialysés depuis plus de 6 mois ou atteints d'une pathologie génétique de type polykystose, hyperoxalurie primitive, glycogénose de type 1 étaient considérés comme d'indication rénale. Parmi les patients restants, ceux porteurs d'un CHC ou d'une cirrhose Child C étaient d'emblée considérés comme d'indication hépatique. Pour les autres patients, l'historique des courriers d'hospitalisation dans « Sillage » permettait de savoir si c'était la greffe hépatique ou rénale qui était envisagée en premier lieu.

IV. Paramètres étudiés

A. Données démographiques du receveur

Les paramètres en terme de poids, âge, antécédents (HTA, diabète, greffe), sérologie CMV et typage HLA ont été recueillis.

B. Données démographiques du donneur

Les paramètres en terme d'âge, diagnostic (vasculaire/non vasculaire), sérologie CMV, typage HLA ont été recueillis.

C. Données d'inscription sur liste de greffe

En plus de la durée d'attente sur liste de greffe, les données rénales et hépatiques ont été collectées.

a) rénales :

Le diagnostic, s'il était connu, a été recueilli, de même que son caractère prouvé histologiquement ou non. Le statut rénal concernant l'hémodialyse avant greffe, la durée d'hémodialyse avant greffe ou la fonction rénale avant greffe évaluée par la créatininémie, le DFG estimé selon la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), le DFG mesuré par méthode de référence au Iohexol, la protéinurie (g/l) et les données d'une éventuelle précédente greffe rénale ont également été recueillis.

b) hépatiques

Le diagnostic principal et les diagnostics secondaires hépatiques ont été recueillis ainsi que les éléments nécessaires au calcul des scores de Child Pugh et le score de

MELD (score calculé à partir de 2001). Les données d'une éventuelle précédente greffe hépatique ont également été recueillies.

D. Données de l'hospitalisation de greffe

Les données d'ischémie froide rénale et hépatique, d'ischémie tiède rénale, le retard de fonction du greffon, la durée de dialyse post opératoire, la durée d'hospitalisation et le traitement d'induction ont été recueillis.

E. Suivi de greffe

Les paramètres suivants ont été recueillis : fonction rénale (créatinine et DFG estimé par MDRD) et hépatique (ALAT, ASAT, GGT, PAL exprimé en nombre de fois la normale N) à 1, 6, 12 mois, 3 ans, 5 ans, 10 ans et lors du dernier suivi. Les survies rénales, hépatiques et globales étaient colligées. Les complications chirurgicales (voies biliaires, anastomose vasculaires, hématome, voies urinaires, péritonite, abcès, lymphocèle, éventration, occlusion), infectieuses (bactérienne, virale, fongique, protozoaire, caractère récidivant pour virus, localisation pour bactérienne), vasculaires (HTA, diabète, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, troubles du rythme supraventriculaire, artérite des membres inférieurs ou mésentérique, insuffisance cardiaque), néoplasiques (cancer solides, hémopathies, dysplasie de haut grade), cutanées (cancers cutanés hors mélanome) ont été collectées par type et délai.

Les résultats anatomo-pathologiques des différentes biopsies rénales et leur caractère systématique ou non ont été recueillis. Les mises en évidence de rejet (aigu ou chronique et la prise en charge en découlant), de la récurrence rénale ou hépatique de la pathologie initiale étaient répertoriées. Les épisodes de rejet aigu cellulaire ou humoral et leur prise en charge, le traitement immunosuppresseur et les événements ayant motivé sa modification ont également été recueillis.

V. Analyses statistiques

Le logiciel R et son interface RStudio ont été utilisés pour la réalisation des analyses statistiques. Les données descriptives quantitatives ont été présentées, si

leur distribution pouvait être considérée comme normale, par leur moyenne et leur écart type, et sinon par une médiane et l'interquartile entre le 1^{er} et 3^{ème} quartile. Les données qualitatives ont été présentées en valeur absolue et en pourcentage de la population étudiée. Les tests statistiques choisis tenaient compte de l'indépendance des 2 échantillons de population. Concernant les données quantitatives, la distribution normale de chaque groupe a été évaluée par un test de Shapiro Wilk. Si cette distribution était normale, un test de Fischer permettait de vérifier l'homoscédasticité des échantillons afin de réaliser un test t de Student (éventuellement corrigé si les variances n'étaient pas égales à l'aide d'une correction de Welch). Si cette distribution ne suivait pas une loi normale, un test non paramétrique de Mann et Whitney était utilisé. Pour les données qualitatives, un test du χ^2 était réalisé pour comparer les grands effectifs (>5) et un test exact de Fischer pour les petits effectifs. La survie actuarielle globale et du greffon rénal censuré pour les décès des patients a été décrite à l'aide d'une courbe de Kaplan Meier. Les courbes de survies ont été comparées par un test de log rank.

RÉSULTATS

I. Caractéristiques de la population

47 patients ont été greffés entre 1989 et décembre 2015 dont 23 indiquées par un hépatologue et 24 indiquées par un néphrologue. Les caractéristiques de ces 2 deux groupes de patients sont décrites dans le Tableau 1 et les données de chaque patient sont détaillées dans l'Annexe 2.

	n	Hépatologique 23 patients	Néphrologique 24 patients	p	Total
Durée de suivi (m)	47	60.0 [26.5-92.5]	54.0 [16.8-155]	0.489	60 [19-112]
Age du receveur	47	48.3±13.7	44,8±13,7	0,384	46,5±13,7
Sexe masculin receveur	47	16 (69.6%)	14 (58.3%)	0.619	30 (64%)
Poids (kg)	47	69.3±16.2	65.1±18.9	0.409	67,2±17,5
Numéro de transplantation hépatique (%)	1	17 (73%)	24 (100%)	0,009	41 (87%)
	2	6 (27%)	0 (0%)		6 (13%)
Numéro de transplantation rénale (%)	1	23 (100%)	18 (75%)	0,022	41 (87%)
	2	0 (0%)	6 (25%)		6 (13%)
HTA prégreffe	47	9 (39.1%)	15 (62.5%)	0,190	24 (51%)
Diabète prégreffe	47	7 (30.4%)	3 (12.5%)	0.168	10 (21%)
Patient cirrhotique	47	21 (91.3%)	15 (62.5%)	0,047	36 (77%)
HD avant greffe	47	6 (26.1%)	24 (100%)	<0,001	30 (64%)
Durée HD avant greffe (m) n=27	30	1 [0.92-1]	25.5 [9.75-61.0]	0.002	17,5 [4-54]
Créatininémie avant greffe (mg/l)	18	24.6±12.2			24,6±12,2
MDRD avant greffe (ml/min)	18	36.1±19.0			36.1±19.0
Protéinurie (g/L)	13	0.40 [0.10-1.29]			0.40[0.10-1.29]
Durée attente sur liste (m)	47	2 [0-4]	6.50 [2-15.8]	0.007	3 [1-7]
Diagnostic rénal	Rejet rénal chronique d'une précédente greffe	0 (0%)	3 (12.5%)	0,003	3 (6%)
	Néphropathie diabétique	4 (17.4%)	1 (4.17%)		5 (11%)
	Néphropathie à IgA	5 (21.7%)	2 (8.33%)		7 (15%)
	Glomérulonéphrite non IgA	2 (8.70%)	3 (12.5%)		5 (11%)
	NTIA	2 (8.70%)	0 (0%)		2 (4%)
	Toxique	6 (26.1%)	0 (0%)		6 (13%)
	Hyperoxalurie	0 (0%)	5 (20.8%)		5 (11%)
	PKRAD	2 (8.70%)	5 (20.8%)		7 (15%)
	Autre connu	2 (8.70%)	4 (16.7%)		6 (26.1%)
	Inconnu	0 (0%)	1 (4.17%)		1 (2%)

		n	Hépatologique 23 patients	Néphrologique 24 patients	p	Total
Diagnostic hépatique	Rejet hépatique	47	6 (26.1%)	0 (0%)	0,004	6 (13%)
	Cirrhose virale		1 (4.35%)	3 (12.5%)		4 (9%)
	Cirrhose OH		6 (26.1%)	5 (20.8%)		11 (23%)
	CHC		6 (26.1%)	1 (4.17%)		7 (15%)
	Hyperoxalurie primitive		0 (0%)	5 (20.8%)		5 (11%)
	PKRAD		2 (8.70%)	5 (20.8%)		7 (15%)
	Génétique autre		2 (8.70%)	4 (16.7%)		6 (13%)
	Inconnu		0 (0.00%)	1 (4.17%)		1 (2%)
MELD à l'inscription		40	24.2±10.8	25.2±4.62	0.686	24.7±8,5
Child	A	31	4 (25.0%)	7 (46.7%)	0,319	11 (35%)
	B		8 (50.0%)	7 (46.7%)		15 (48%)
	C		4 (25.0%)	1 (6.67%)		5 (16%)
Statut immunitaire	Non immunisé	47	18 (78.3%)	10 (41.7%)	0,05	28
	Immunisé		2 (8.70%)	12 (50.0%)		14
	Hyperimmunisé		3 (13.0%)	2 (8.33%)		5

Tableau 1 : Description des caractéristiques épidémiologiques pré-greffe de la cohorte de patients et comparaison de ces caractéristiques entre le groupe d'indication hépatique et rénale.

II. Caractérisation de l'atteinte rénale pré greffe

A. Transplantation rénale préemptive

Parmi les 47 patients, 18 patients soit 38,3% ont été greffés de manière préemptive, tous indiqués par l'hépatologue (l'un d'entre eux a bénéficié d'une unique séance de dialyse pour une hyperkaliémie le jour de la greffe). 12 (66,7%) ont vu un néphrologue lors d'une consultation dédiée et 4 (22,2%) ont bénéficié d'une mesure du DFG par une méthode de référence de clairance à l'inuline ou au iothalamate. La greffe rénale avait été écartée initialement pour l'un d'eux (P32) en raison du caractère très limité de l'insuffisance rénale (DFGm 82ml/min) puis reproposée lors que le DFG estimé était à 66,2ml/min. Les trois autres patients présentaient un DFG mesuré diminué d'en moyenne 11,3 ml/min par rapport au DFG estimé. La créatinine moyenne pré greffe était de 24,6 mg/l (+/-12,2mg/l) et le DFG estimé moyen de 36,1 +/- 19 ml/min pour une protéinurie moyenne de 1,1 +/- 1,4 g/l.

B. Patients dialysés

29 patients soit 61,7% ont été dialysés avant greffe pendant en moyenne 40,9 mois avec une médiane de 17,5 mois. 1 des patients greffé en préemptif a été dialysé le jour de l'appel de greffe. 13 de ces patients (44,8%) ont été dialysés pendant moins d'un an. 4 patients avaient bénéficié d'une tentative de Dialyse Péritonéale avant greffe (pour évacuation d'ascite notamment).

C. Diagnostic

Parmi les 31 patients ayant une atteinte rénale d'origine ni génétique ni malformative, 10 (32,2%) ont bénéficié d'une Ponction Biopsie Rénale (PBR) prégreffe. Parmi les 18 patients greffés de manière préemptive, 14 avaient une atteinte rénale qui n'était ni d'origine ni génétique, ni d'origine malformative. 4 d'entre eux ont été biopsiés (28,6%). Les différences entre diagnostic prouvé et diagnostic présumé lors de l'inscription sur liste sont rapportées dans le graphique 1.

Dans l'histoire de la maladie rénale, on retrouvait une suspicion déclarée de syndrome hépatorénal chez 6 des patients dont aucun n'a été biopsié. La moitié a été greffée de manière préemptive. L'un d'eux dans un contexte polymalformatif avec acidose tubulaire majeure (P 5). Les deux autres ont été greffés dans le cadre d'une suspicion de néphropathie à IgA (et pour l'un de cryoglobulinémie), avec une protéinurie de rang glomérulaire (>1g/l) (P27 et 28). Parmi les 3 autres patients, P35, P37 et P40

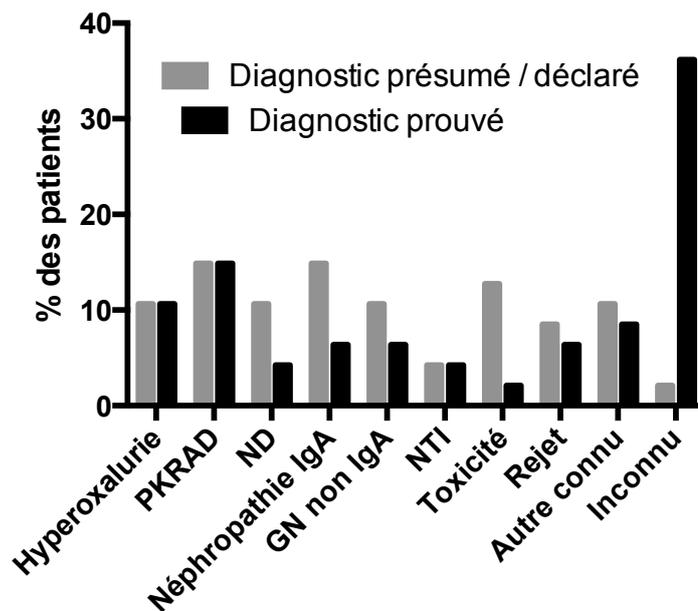
- P35 a été dialysé pendant 5 mois

- P37 a été dialysé pendant 11 jours. Il s'agissait d'une retransplantation hépatique sur rejet aigu. La créatininémie 3 mois avant la greffe été mesurée à 13mg/l soit un DFGe à 45ml/min.

- P40 a été dialysé pendant 18 jours dans un contexte de pyélonéphrite. Deux mois avant la greffe, la créatininémie était évaluée à 21mg/l stabilisée depuis la suspicion de syndrome hépato-rénal (2 mois auparavant) soit un DFG estimé à 25ml/min.

En dehors des cas où un syndrome hépato-rénal était suspecté, 4 patients ont été dialysés pour des durées inférieures à 6 semaines

- P9 a été dialysé 1 fois le jour de l'appel de greffe dans un contexte d'hyperkaliémie
- P10 a été dialysé pendant 27 jours
- P22 a été dialysé 15 jours dans un contexte de rejet aigu cortico résistant sur rejet chronique, la créatininémie 1 mois avant greffe était mesurée à 13mg/l soit un DFGe à 43ml/min.
- P23 a été dialysé 33 jours dans le contexte d'une néphropathie à IgA biopsiée connue depuis 4 ans.

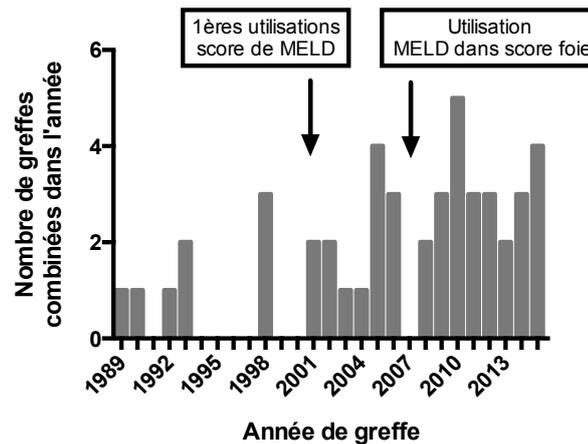


Graphique 1 : Comparaison des diagnostics rénaux en % de patients présumés (et déclarés) avec les diagnostics rénaux prouvés (étiologie génétique, malformative ou résultats de PBR). ND : Néphropathie diabétique ; NTI : Néphropathie tubulo-interstitielle ; PKRAD : Polykystose Rénale Autosomique Dominante ; Toxicité : toxicité médicamenteuse)

III. Caractéristiques de la greffe combinée

A. Incidence de la greffe combinée

L'incidence de la greffe combinée dans la cohorte lilloise a fortement augmenté après l'élaboration du score pronostic de MELD (Graphique 2).



Graphique 2 : Évolution de l'incidence de la greffe combinée au cours du temps

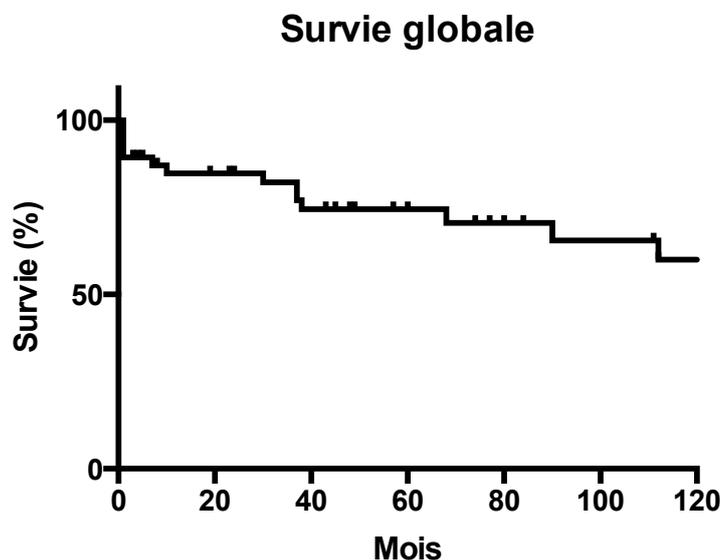
B. Description des caractéristiques des patients à la greffe

	n	Hépatologique gp1=23 patients	Néphrologique gp2 = 24 patients	p	Total
Age du donneur	47	32.3±10.5	36.1±16.4	0,340	34,2±13,8
Cause décès donneur	Vasculaire	13 (56.5%)	13 (56.5%)	1	26(56,5%)
		10 (43.5%)	10 (43.5%)		20 (43,5%)
Couple CMV	D-/R-	7 (30.4%)	4 (16.7%)	0,709	11 (23.4%)
	D-/R+	7 (30.4%)	7 (29.2%)		14 (29.8%)
	D+/R-	4 (17.4%)	6 (25.0%)		10 (21.3%)
	D+/R+	5 (21,7%)	7 (29,2%)		12 (25,5%)
Ischémie froide foie (min)	46	536±144	549±171	0,783	543±157
Ischémie froide rein (min)	47	941±238	910±201	0,628	925±218
Ischémie tiède rein (min)		65.0 [55.0-145]	77.5 [58.8-93.8]	0,795	72,5 [55,75-113,75]
Nombre Mismatch classe I	1	1 (4.35%)	0 (0%)	0,628	1 (2,1%)
	2	2 (8.70%)	5 (20.8%)		7 (14,9%)
	3	13 (56.5%)	12 (50.0%)		25 (53,2%)
	4	7 (30.4%)	7 (29.2%)		14 (29,8%)
Nombre mismatch classe II DR	0	1 (4.35%)	1 (4.17%)	1	2 (4,3%)
	1	8 (34.8%)	8 (33.3%)		16 (34%)
	2	14 (60.9%)	15 (62.5%)		29 (61,7)
Nombre mismatch classe II DP	1	14 (70.0%)	10 (66.7%)	0,414	24 (68,6%)
	2	6 (30.0%)	5 (33.3%)		11 (31,4%)
Crossmatch	Négatif	18 (78.3%)	21 (91.3%)	9,414	39 (84,8%)
	Positif	5 (21.7%)	2 (8.70%)		7 (15,2%)
Durée d'hospitalisation en greffe	47	24.0 [18.0-29.0]	27.5 [20.8-36.0]	0,147	26[19-34]

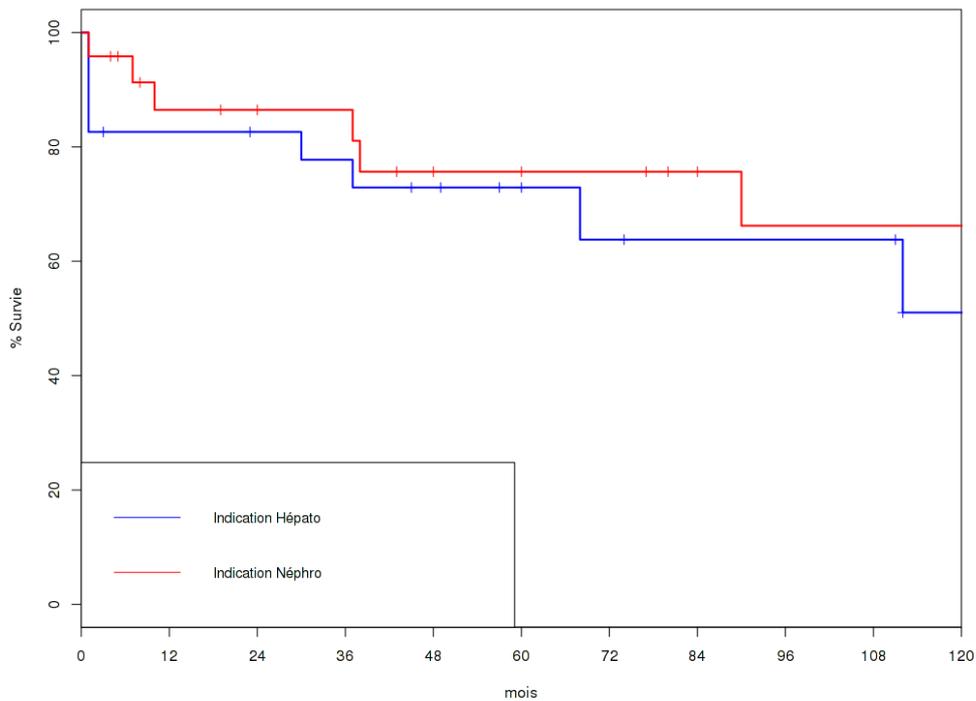
Tableau 2 : Description des caractéristiques des patients de la cohorte au moment de la greffe et comparaison de ces caractéristiques entre le groupe d'indication hépatique et rénale.

IV. Survie globale des patients

La survie globale des patients à 1 an était de 84,7% (82,6% gp 1 et 86,5% gp2), à 3 ans de 82,1% (77,7 vs 86,4%), à 5 ans de 74,4% (72,9 vs 75,7%) et à 10 ans de 60% (51% vs 66%). Parmi les 16 patients décédés au cours du suivi, 8 sont morts d'une complication infectieuse (50%), 3 d'une complication cardio-vasculaire (18,75%), 2 d'une complication néoplasique (12,5%) et 3 sont décédés de manière inattendue à domicile (Graphiques 3 et 4). Parmi les 6 patients décédés pendant la première année de greffe, 1 est mort dans un contexte d'AVC, 4 dans un contexte septique (1 fongique, 1 viral avec syndrome d'activation macrophagique, 2 bactériens) et 1 dans un contexte de défaillance multiviscérale avec nécrose du foie. Parmi eux, on comptait 2 patients bénéficiant d'une 2^{ème} greffe hépatique et 1 autre présentant une cirrhose Child C. Parmi eux 3 patients étaient greffés rénaux en préemptif. Les données de survie sont détaillées dans l'annexe 3.



Graphique 3 : Courbe de survie de type Kaplan Meier en mois de l'ensemble des patients de la cohorte



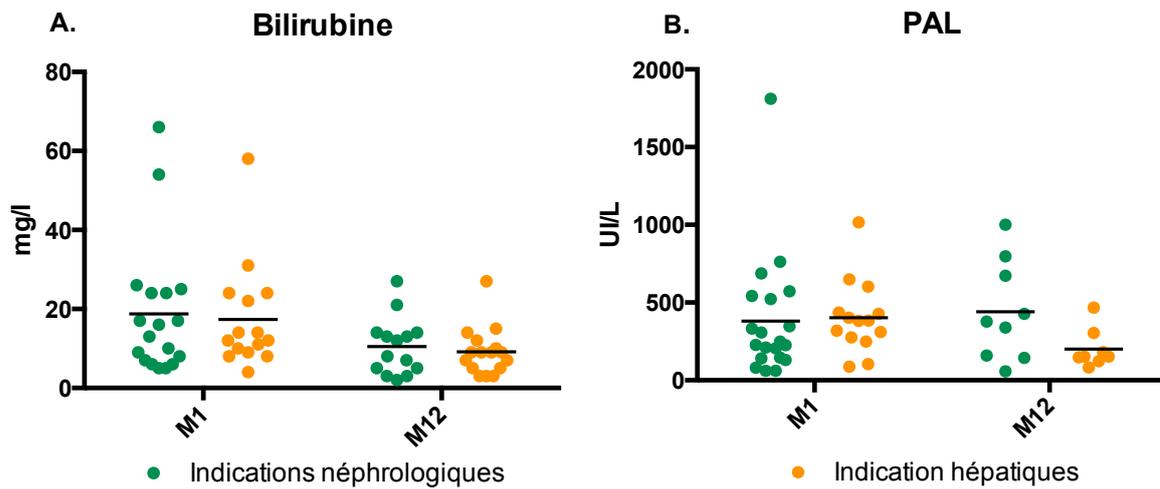
Graphique 4 : Comparaison des courbes de survie de type Kaplan Meier en mois entre les groupes d'indication hépatique et néphrologique (log rank : $p=0,158$)

V. Survie hépatique des patients

Seul le premier patient greffé a perdu son greffon hépatique dans un contexte de défaillance multi-viscérale. Aucun des patients n'a dû être retransplanté en raison d'une dysfonction hépatique. La survie hépatique, censurée pour les décès, à 1, 3, 5 et 10 ans est donc stable à 97,5%.

5 patients ont présenté une récurrence d'hépatite virale à un délai médian de 5 mois [3-28]. 2 patients greffés dans un contexte de cirrhose éthylique ont récidivé leur consommation à 37 et 63 mois (dont un a évolué vers la cirrhose de nouveau).

Les données hépatiques au cours du temps sont représentées dans le graphique 5.



Graphique 5 : Bilirubinémie totale (mg/l) (A) et Phosphatases alcalines (UI/l) (B) à 1 mois (M1) et 1 an (M12) de la transplantation (aucune différence significative).

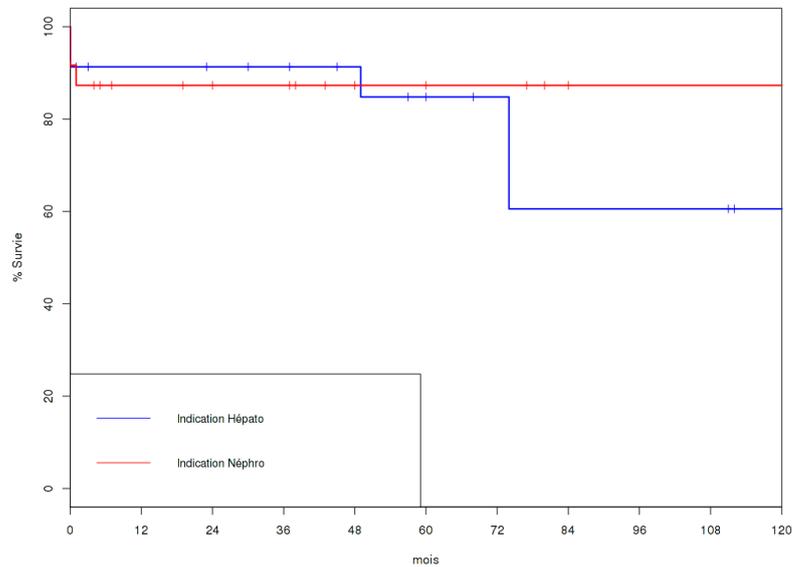
VI. Fonction rénale post-transplantation

Le tableau 3 présente les paramètres décrivant la fonction rénale en terme de retard du greffon, défini par une dialyse pendant les 7 premiers jours de la greffe, durée d'hospitalisation en greffe et de dialyse.

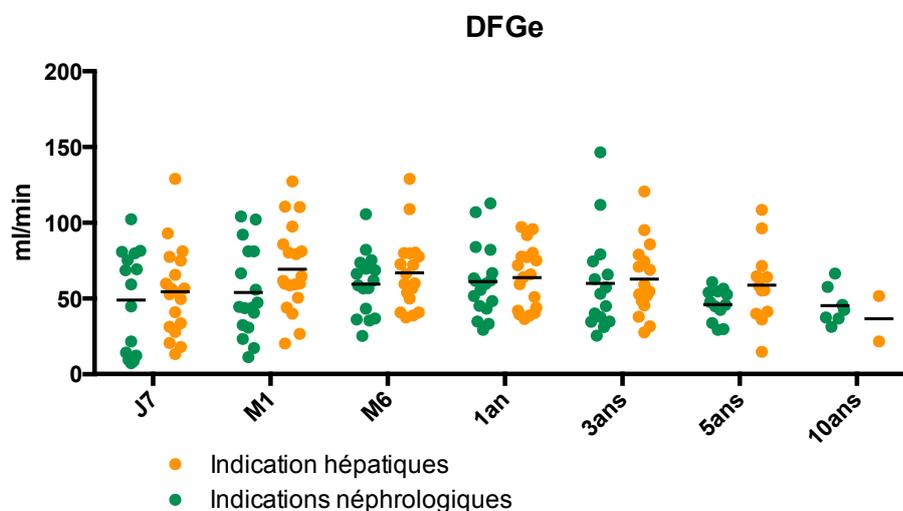
	n	Hépatique gp1=23 patients	Néphrologique gp2 = 24 patients	p	Total
Retard de fonction du greffon	47	3 (13%)	10 (41,7%)	0,062	13 (27,7%)
Dialyse pendant l'hospitalisation de greffe	47	4 (17.4%)	13 (54.2%)	0,02	17 (36,1%)
Impossibilité d'arrêter la dialyse	17	2 (8,7%)	2 (8,3%)	0,583	4 (22,2%)
Durée dialyse post greffe (j)	14	24.5 [15.5-29.2]	15.0 [4.25-26.0]	0,620	17,5 [4.25-28.5]
Durée hospitalisation greffe (j)	47	24.0 [18.0-29.0]	27.5 [20.8-36.0]	0,147	26 [19,0-34,0]
Protéinurie à 1 an (g/l)	47	0.12 [0.00-0.19]	0.08 [0.00-0.19]	0.365	0,1[0.00-0.19]

Tableau 3 : Description des paramètres à la greffe de l'ensemble des patients de la cohorte et comparaison des groupes d'indication hépatique ou néphrologique.

La survie rénale censurée pour les décès des patients à 1 an était de 89,4%, à 3 ans de 89,3%, à 5 ans de 85,1% et à 10 ans de 69,6%. La survie rénale non censurée pour les décès des patients était à 1 an de 82,6%, à 3 ans de 77,7%, à 5 ans de 67,6% et à 10 ans de 51%. La comparaison des survies rénales des groupes d'indication hépatique et rénale est représentée sur le graphique 6. La comparaison des créatininémies et DFG estimés est représentée dans le graphique 7 (non significatif).



Graphique 6 : Comparaison des courbes de survie censurée pour les décès de type Kaplan Meier en mois entre les groupes d'indication hépatique et néphrologique (log rank : $p=0,177$)



Graphique 7 : DFG estimé par la formule MDRD des patients à 7 jours (J7), 1 mois (M1), 3 mois (M3), 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans (aucune différence significative).

VII. Immunosuppression

A. Description du traitement immunosuppresseur

Le traitement immunosuppresseur reçu par les patients de la cohorte est décrit dans le tableau 4.

	n	Hépatologique gp1=23 patients	Néphrologique gp2 = 24 patients	P	Total
Induction	Aucun	2 (8.70%)	1 (4.17%)	0,970	3 (6,4%)
	SAL	6 (26.1%)	10 (41.7%)	0,413	16 (34%)
	Anti IL2	15 (65.2%)	13 (54,2%)	0,447	28 (59,6%)
	dont Basliliximab	15 (65.2%)	10 (41.7%)	0,108	25 (53,2%)
	Daclizumab	0 (0.00%)	3 (12.5%)	0,234	3 (6,4%)
Corticoides après 7 jours	47	22 (95.7%)	24 (100%)	0,489	46 (97,9%)
Anticalcineurine (à J0 de la greffe)	dont	23 (100%)	23 (95.8%)	1	46 (97,9%)
	Ciclosporine	15 (65.2%)	12 (52.2%)	0,549	27 (57,4%)
	Tacrolimus	8 (34.8%)	11 (47.8%)		19 (40,4%)
MMF	47	20 (87.0%)	18 (75.0%)	1	38 (80,9%)
Azathioprine	47	3 (13.0%)	7 (29,2%)	0,286	10 (21,2%)
Inhibiteur de mTOR	47	5 (21.7%)	4 (16.7%)	0,724	9 (19,1%)

Tableau 4 Description des traitements immunosuppresseurs reçus par l'ensemble des patients de la cohorte et comparaison des groupes d'indication hépatique ou néphrologique.

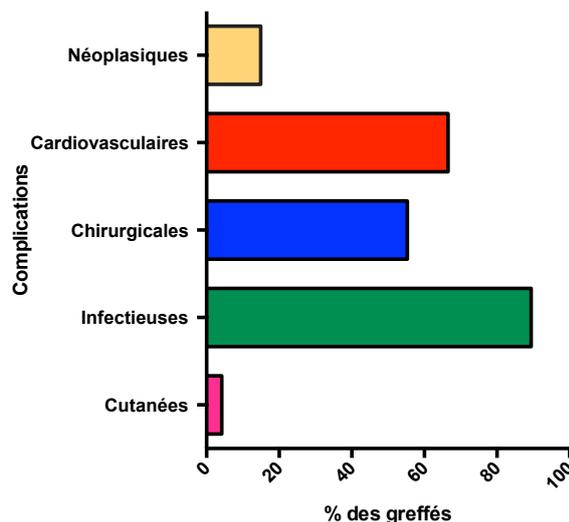
B. Toxicité de l'immunosuppression

18 patients (38,3%) ont présenté une toxicité rénale des anticalcineurines authentifiée par la biopsie rénale dont 10 une toxicité aiguë, ayant mené à la diminution des doses d'anticalcineurines. 5 (10,6%) patients ont présenté une toxicité digestive au MMF. 6 patients (12,8%) ont présenté une toxicité hématologique du MMF et 1 patient (2,1%) de l'azathioprine. 2 patients (4,2%) ont présenté une toxicité neurologique de la ciclosporine. Enfin, sous everolimus, un patient a présenté des

lésions histologiques rénales de micro angiopathie thrombotique (2,1%) et un patient a présenté une aptose invalidante (2,1%).

VIII. Complications

La proportion des patients de la cohorte ayant présenté une complication néoplasique (incluant cancers solides, hémopathies et mélanome), cardiovasculaire, chirurgicale, infectieuse (bactérienne, virale, fongique ou protozoaire) ou cutanée (cancers cutanés à l'exception du mélanome) est représentée dans le graphique 8.



Graphique 8 : Pourcentage de patients ayant présenté en post transplantation une complication néoplasique, cardiovasculaire, chirurgicale, infectieuse ou cutanée.

A. Complications chirurgicales

26 patients (55,3%) ont présenté 46 complications chirurgicales à une médiane de 29 jours dont 26 pendant le premier mois (53,1%) et 40 pendant la première année (81,6%). 8,5% des patients ont présenté une sténose biliaire, 8,5% ont présenté un reflux vésico urétéral. La description de ces complications et leur prise en charge est décrite en Annexe 4.

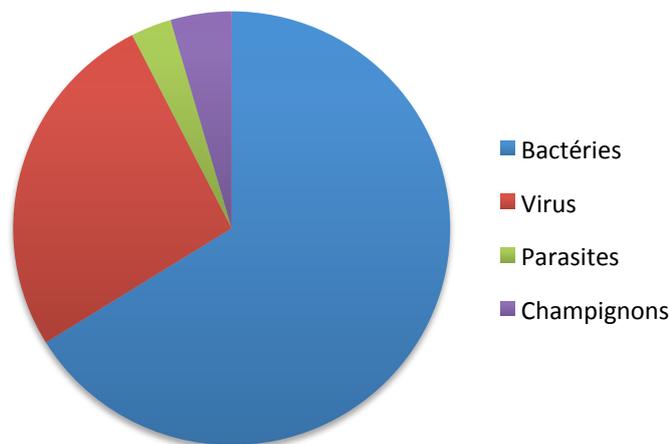
B. Complications cardio-vasculaires

30 patients (66,5%) ont présenté 56 évènements cardiovasculaires après leur greffe avec une médiane de survenue de 28 mois. Parmi eux : 9 épisodes d'AVC chez 8 patients (17% des patients) avec une médiane de 30 mois, 4 épisodes d'IDM

(8,5%) médiane de 54,5 mois, 5 prises en charge pour AOMI (10,6%) à 22 mois de médiane, 4 prises en charge pour décompensation cardiaque (8,5%) à une médiane de 20 mois, 9 épisodes de troubles du rythme paroxystique chez 6 patients sans ATCD de trouble du rythme (10,2%) à une médiane de 12 mois, 7 épisodes thrombotiques (14,0% des patients) à une médiane de 4 mois. On note également la survenue d'une HTA chez 15 patients sans antécédent de traitement pour une HTA (31,9%) à une médiane de 53 mois et d'un diabète chez 6 patients (12,8%) sans antécédent de diabète à une médiane de 15,5 mois.

C. Complications infectieuses.

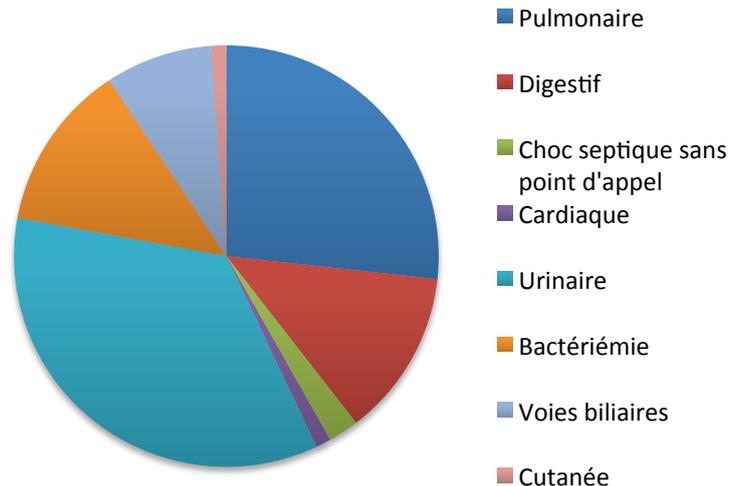
42 patients (89,4%) ont présenté 133 complications infectieuses avec une médiane de 5 mois recensées au CHRU de Lille. 11 patients soit 23% ont présenté une infection de liquide de greffon. Leur répartition par type de microorganisme est décrite dans le graphique 9.



Graphique 9 : Infections post transplantation : proportion des types de microorganisme impliqués (n=133)

1. Infections bactériennes

88 infections bactériennes ont été décrites chez 28 patients avec une médiane de survenue de 20 mois. 18,2% des infections bactériennes survenaient dans le premier mois post greffe et 46,6% dans la première année. La localisation de ces infections est décrite dans le graphique 10.



Graphique 10 : Localisation des infections bactériennes post-transplantation de la cohorte (n=88)

2. Infections virales

23 patients (48,9%) ont présenté 35 épisodes d'infection virale avec une médiane survenue d'1 mois, dont 40% dans le premier mois et 77,1% dans la première année. 21 patients ont présenté 26 (74,3%) épisodes d'infection à CMV à une médiane d'un mois dont 10 primo infectés. Sinon, on retrouve 1 cas d'infection à EBV (2,9%), 4 cas de réactivation VZV à type de zona (11,4%), 1 kératite à HSV (2,9%), 1 cas de réactivation HHV6 (2,9%) et 1 infection à enterovirus (2,9%).

3. Infections fongiques ou parasitaires

4 patients (8,5%) ont présentés 6 épisodes d'infection fongique survenus pour moitié pendant le premier mois et pour l'autre à distance (M18, 74, 96) à Aspergillus ou Candida. 1 patient (2,1%) a présenté 4 épisodes de cryptosporidiose digestive entre M8 et M35.

D. Complications néoplasiques

7 patients (14,9 %) ont présenté 9 complications néoplasiques dont 3 lymphomes EBV induits (dont une récurrence d'un lymphome prégreffe), 1 carcinome papillaire thyroïdien, 1 cancer du rein propre, 1 adénocarcinome de prostate, 1 néoplasie colique (adénocarcinome différencié) et 2 carcinomes urothéliaux dont un

métastasé au poumon. La médiane de survenue était de 36 mois. Un patient a présenté une gammopathie monoclonale 24 mois après la greffe. 2 autres ont présenté un adénome avec dysplasie de haut grade. L'incidence cumulée à 1 an était donc de 2,1% et à 3 ans de 13,9%.

E. Complications cutanées

2 patients (4,2%) ont présenté des tumeurs cutanées récidivantes à type de carcinome baso-cellulaire et spino-cellulaire récidivants.

IX. Résultats immunologiques de la greffe

Sur le plan immunologique, 19 patients soit 40% étaient immunisés avant greffe dont 5 soit 11% étaient hyperimmunisés. Parmi les 6 patients greffés hépatiques pour la deuxième fois, seul 1 des patients était préalablement immunisé (hyperimmunisé) alors que parmi les 6 patients préalablement greffés d'un rein, tous les patients étaient immunisés voire hyperimmunisés (2 patients). Sur les 46 résultats de crossmatch retrouvés, 7 étaient positifs de manière rétrospective à la greffe chez 4 patients immunisés (dont 3 hyperimmunisés) et 3 patients non immunisés préalablement à la greffe. 7 patients présentaient un DSA de novo au décours de la greffe avec un délai médian d'apparition de 4 ans. Parmi eux, 4 patients étaient immunisés préalablement à la greffe. Parmi les patients présentant un crossmatch positif au moment de la greffe, 2 ont présenté un rejet aigu humoral rénal à respectivement J10 et 30 mois de greffe. 4 patients (8,5%) ont présenté un rejet hépatique à une médiane de 65 jours dont 2 seulement ont été biopsiés.

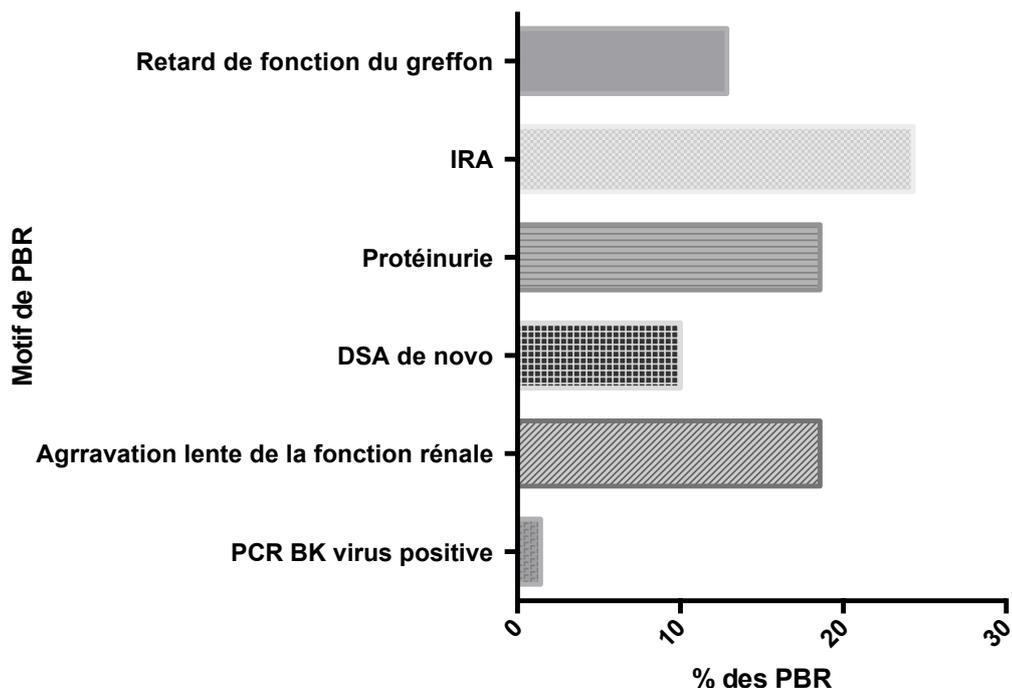
Sur le plan histologique, 2 rejets aigus cellulaires et 3 rejets aigus humoraux ont été décrits. Le détail histologique et le traitement proposé sont détaillés dans le tableau 5. Par ailleurs, 7 rejets borderline ont été décrits dont 1 seul a été traité comme un rejet cellulaire (en fonction du contexte clinique), représenté également tableau 5.

Patient	Histologiquement	Détails	Traitement	Délai
1	Cellulaire	rejet cellulaire (i,t), glomérules ischémiques, oxalose	SMD IV	M1
14	Borderline	Rejet borderline, infiltrat inflammatoire important, artériosclérose légère	SMD IV	M7
30	Humoral	cv1 C4d3 NTA sévère	SMD, EP, IgIV	J10
39	Humoral (+ borderline)	g1 t1 ptc1 ci1 ct1 cv2 ah1 c4d1	Pas car altération de l'état général	M30
41	Cellulaire	v1 isolé sur 2 artères, ptc1 cv2 ah2, NTA modérée	SMD IV	J16

Tableau 5 : Caractéristiques histologiques d'après la classification de Banff (annexe et traitement des différents rejets rénaux traités après greffe combinée (EP : Échanges Plasmatisques, IV : Intra Veineux, SMD : Solumédrol), classification de Banff en Annexe 9.

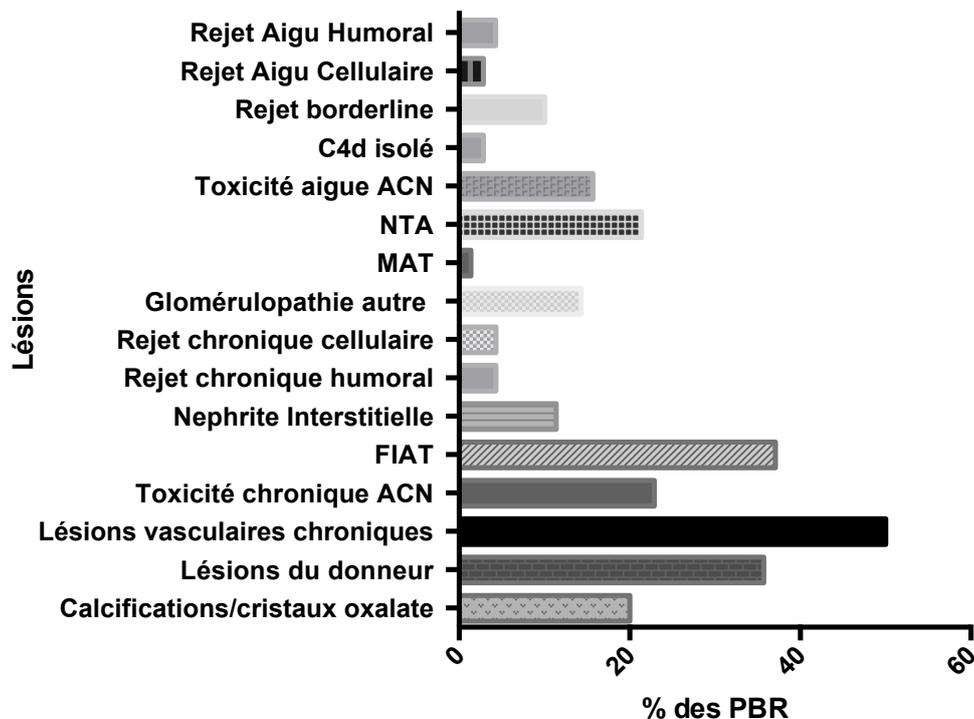
X. Caractérisation de l'atteinte post transplantation

70 biopsies ont été réalisées chez 36 patients à un délai médian de 12,5 mois. Les lésions retrouvées sur ces biopsies sont décrites sur le graphique 11.



Graphique 11 : Indications des Ponctions Biopsies Rénales après greffe combinée (DSA : Donor Specific Antibody, soit Anticorps Spécifiques du greffon ; IRA : Insuffisance rénale aigue)

16 biopsies ont été réalisées de manière systématique à 3 mois. Les autres biopsies pour cause étaient réalisées dans le contexte d'une insuffisance rénale aiguë, d'une protéinurie ou d'une altération lente de la fonction rénale. Un des patients (P25) a été biopsié dans le contexte d'une PCR positive à BK virus dans les urines à M12 sans mise en évidence histologique d'inclusion virale. Les lésions retrouvées sur ces biopsies sont décrites dans le graphique 12. Les lésions les plus fréquemment retrouvées étaient vasculaires chroniques (50% des biopsies), qui correspondaient notamment à des lésions du donneur (pour 71% d'entre elles) chez 15 patients (41,7% des patients biopsiés). La médiane de l'âge des donneurs de patients présentant des lésions vasculaires du donneur était d'ailleurs plus élevée (38 ans) qu'en l'absence de lésions du donneur (27,5 ans) sans atteindre la significativité. Par ailleurs, les lésions les plus fréquentes étaient la fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire (FIAT) (37,1%), la nécrose tubulaire aiguë (21,4%) et la toxicité chronique (22,9%) et aiguë (15,7%) des anticalcineurines. 4 biopsies retrouvaient des dépôts mésangiaux d'IgA chez 3 patients greffés pour suspicion (sans biopsie diagnostique) de néphropathie à IgA (P10), suspicion de purpura et la toxicité chronique (22,9%) et



Graphique 12 : Résultats des Ponctions Biopsies Rénales après greffe combinée quelque soit le motif de PBR. (ACN : Anti-calcineurines ; FIAT : Fibrose Interstitielle et Atrophie Tubulaire ; MAT : microangiopathie thrombotique ; NTA : nécrose tubulaire aiguë)

aigue (15,7%) des anticalcineurines. 4 biopsies retrouvaient des dépôts mésangiaux d'IgA chez 3 patients greffés pour suspicion (sans biopsie diagnostique) de néphropathie à IgA (P10), suspicion de purpura rhumatoïde (P12) et hyperoxalurie primitive (dépôts d'IgA de novo) (P11). Les lésions de rejet chronique à médiation humorale et cellulaire étaient retrouvées sur 3 biopsies chacune (4,2%). Un patient présentait des lésions de microangiopathie thrombotique (MAT) sous évérolimus ayant motivé l'arrêt du traitement. Des microcalcifications ou des dépôts d'oxalate étaient retrouvés sur respectivement 2 et 12 biopsies (dont 9 étaient des récurrences d'oxalose rénale et 3 en dehors de tout contexte d'hyperoxalurie). Les résultats de chaque biopsie sont détaillés dans l'Annexe 5.

DISCUSSION

I. Comparaison des populations

Les deux groupes d'indication hépatique (gp1) et rénale (gp2) présentaient des différences significatives en ce qui concerne le diagnostic hépatique et néphrologique et la proportion de patients cirrhotiques. Cette différence était attendue compte tenu de certaines indications spécifiques à chaque spécialité. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de différence de gravité sur le plan hépatique entre les 2 groupes : les scores de MELD étaient similaires (24 vs 25) et bien que le score de Child Pugh chez les patients greffés pour cirrhose semble plus élevé dans le groupe d'indication hépatique, cette différence n'atteignait pas la significativité. Par contre, les patients d'indication néphrologique étaient tous dialysés et depuis plus longtemps que ceux d'indication hépatique. Ceci reflète d'abord l'importance pondérale de l'insuffisance rénale dans le score de MELD. Par ailleurs, la gravité de la maladie hépatique des patients indiqués par un néphrologue était plus importante que celles à laquelle nous nous attendions. Il est à noter qu'au cours du recueil, plusieurs score de MELD ont été retrouvés surévalués en raison de l'utilisation des valeurs de la créatininémie chez les patients dialysés, ce qui peut participer à un biais de sélection des patients pour une greffe combinée foie-rein en cas d'indication hépatique.

II. Données de survie globale, hépatique et rénale

A. Survie globale

Cette étude décrit les résultats des 47 greffes réalisées au CHRU de Lille et compare pour la première fois les résultats des greffes indiquées par les hépatologues et néphrologues. La survie globale est similaire à la survie globale après greffe hépatique en France (84,5% à 1 an, 72,9% à 5 ans et 62,2% à 10 ans) et inférieure à celle de la greffe rénale (97% à 1 an, 89-92% à 5ans et 81-84% à 10 ans) (70). En

comparaison avec la littérature, la survie globale était similaire à 1 an et 10 ans et supérieure à celle de la littérature à 3 et 5 ans. Le tableau 6 réalise une revue de la littérature concernant la survie globale des patients adultes après greffe combinée (≥ 15 patients). La comparaison des deux groupes ne retrouvait pas de différence significative en terme de survie entre les indications hépatiques et rénales.

Premier auteur	Survie globale (%)				Nombre greffe Combinée	Lieu de l'étude
	1an	3ans	5ans	10ans		
Jeyarajah 1997 (96)		78,6(2a)	48,1		29	EU
Demirci 2003 (97)	73,7	73,7	64,1		38	Allemagne
Creput 2003 (80)	85	82(2a)			45	France
Ruiz 2006 (61)	76	72	70		99	EU (Los Angeles)
Mosconi, 2006 (98)	86	86	86		15	Italie (Bologne)
Locke 2008 (78)	85		69,6		1036	EU
Schmitt 2009 (72)	79,3° 81*				251	EU
Chava 2010 (81)	77		73,7	73,7	39	GB (Londres)
Hanish 2010 (99)	97				37	EU (Winsconsin)
Ruiz 2010 (82)	82	73	62		72	EU (Dallas)
Ma 2011 (100)	76,5				17	Chine
Zhu 2011 (101)	80				15	Chine
Fong 2012 (76)	84,5				1501	EU
Martin 2012 (73)	81,8	71,7	64,1	46,5	2327	EU
Hibi 2012 (102)	77	66	64		74	EU (Miami)
Levitski 2012 (103)	81,9				127	EU (Chicago)
Haad 2013 (104)	91		51	40	34	Espagne
Alhamad 2014 (105)	81,1	72	64,6		3026	EU
Veras 2014 (83)	68,8		57,3	53,7	16	Brésil
Brennan 2015 (79)	91,2				68	EU (Los Angeles)
Catalano 2015 (107)	94			86	37	Italie (Turin)
Nilles 2015 (106)	86,4		78	74	179	EU (Chicago)
Taner 2015 (95)	91,5				82	EU (Rochester)
Choudhury, 2016 (109)			66		1998	EU
Doyle, 2016 (108)	92,3		73,3		52	EU (Washington)
Cohorte lilloise	84,7	82,1	74,4	60	47	France(Lille)

Tableau 6 : Survie globale dans la littérature après greffe combinée foie-rein et comparaison à la cohorte lilloise (° : Hémodialyse, * : pas d'hémodialyse)

B. Survie hépatique

La survie hépatique censurée pour les décès dans notre cohorte était excellente. Celle non censurée pour les décès était strictement superposable à la survie globale puisque la seule perte de greffon hépatique a entraîné le décès. La survie hépatique de notre cohorte était donc comparable à celle de la littérature non censurée pour les décès où elle varie entre 68 et 92,1 % à 1 an et 41 et 81,6 % à 5 ans.

C. Survie rénale

Concernant la survie rénale, nous n'avons pas mis en évidence de différence concernant les groupes d'indications néphrologique et hépatique. De même nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant la créatininémie, le DFG estimé, la protéinurie à 1 an, après greffe. En France, les données de l'agence de la biomédecine sur la survie de greffon sont rapportées non censurées pour le décès. Nos survies rénales non censurées pour les décès sont moins bonnes que les durées de survie de greffon (certes 83% à 1 an dans notre cohorte vs

Premier auteur	DC	Survie rénale (%)				n	Lieu de l'étude
		1an	3ans	5ans	10ans		
Creput 2003 (80)	?	85				45	
Simpson 2006 (94)	oui	91	86			1136	EU
Mosconi, 2006 (98)	oui	100	100	100		15	Italie
Locke 2008 (78)	non	77				1036	EU
Chava 2010 (81)	?	77		70	70	39	GB (Londres)
Hanish 2010 (99)	?	91	76	76		37	EU (Winsconsin)
Ruiz 2010 (82)	?	76	67	56		72	EU (Dallas)
Mindikoglu 2010 (75)	?	88		80	77	17	Chine
Hibi 2012 (102)	oui	84	81	81		74	EU (Miami)
Levitski 2012 (103)	?	74				127	EU (Chicago)
Alhamad 2014 (105)	oui	97	95	93		3026	EU
Choudhury, 2016 (108)	non			64		1998	EU
Cohorte lilloise	Oui	89	89	85	70	47	France (Lille)
	Non	83	81	68	51		

Tableau 7 : Survie des greffons rénaux dans la littérature après greffe combinée foie-rein, caractérisée par la survie sans dialyse, et comparaison à la cohorte lilloise (DC : Death Censored soit Survie rénale censurée pour les décès) ; ? : non précisé dans les matériels et méthodes ; n : nombre de greffes combinées foie-rein dans l'étude)

91,3% en France, 68 % vs 79,5% à 5 ans et 51% vs 62,5% à 10 ans) (70). Il est cependant délicat de comparer ces données car la mortalité en transplantation rénale est beaucoup plus faible qu'en greffe hépatique, jouant fortement sur le paramètre « survie rénale non censurée pour les décès » comme en témoigne nos résultats nettement plus satisfaisant de survie censurée pour les décès (89% à 1 an, 85% à 5 ans et 70% à 10 ans). La comparabilité aux autres études est donc plus difficile compte tenu de l'hétérogénéité ou l'absence de données concernant les calculs statistiques (survie censurée pour le décès ou non, survie censurée pour le rejet etc...) (Tableau 7).

III. Complications

Les données concernant les complications post transplantation des greffes combinées sont quasi inexistantes dans la littérature. Les données de cette cohorte sont donc comparées aux cohortes de transplantation rein ou foie seul.

A. Cardio-vasculaire

Si la prévalence de l'hypertension artérielle chez le greffé rénal était traditionnellement estimée entre 60 et 80%, des études récentes suggèrent une prévalence plus élevée de l'ordre de 90,5% (110). Or l'HTA du patient greffé rénal est associée à un risque augmenté de perte du greffon rénal (111). La prévalence de l'HTA n'atteint pas ces valeurs dans notre cohorte puisque 51% des patients étaient hypertendus en pré greffe et 31,9% ont développé une HTA en post transplantation soit un maximum de 83% en admettant que tous les patients hypertendus en prégreffe le soient resté. Cependant, les Mesures Ambulatoires de Pression Artérielle ne sont pas systématiques et la prévalence de l'HTA notamment nocturne pourrait être sous-estimée (111).

Dans notre cohorte la mortalité cardiovasculaire était remarquablement faible (18,75%) en comparaison avec la littérature de greffe rénale seule (31% (112) à 42% (113)). Cependant cette proportion peut être sous-estimée par l'importance relative des décès d'étiologie inconnue à domicile (potentiellement cardiovasculaires). Par ailleurs, un taux de décès d'origine vasculaire similaire (16,7%) a été décrit dans le cadre de la greffe combinée foie-rein (82).

Concernant, les complications à type de trouble du rythme, elles sont survenues uniquement chez des patients cirrhotiques dans notre cohorte. Elles peuvent rentrer dans le cadre d'une cardiomyopathie du cirrhotique (114).

B. Immunologiques

Le taux de rejet aigu rénaux de notre cohorte de 10,6% était dans la moyenne de celui retrouvé dans la littérature des greffes combinées foie-rein variant entre 4,2% et 26 % (61,80–82,94,102). Toutes les études comparant greffe combinée et greffe rénale seule retrouvaient moins de rejet aigus rénaux en cas de greffe combinée (94,98,99,115). En revanche, le taux de rejet hépatique (alors même que nous avons inclus des rejets non prouvés histologiquement) était nettement inférieur à celui retrouvé dans la littérature des greffes combinées (23 à 34%) (61,81,115). Compte tenu du faible nombre de rejet dans notre série, nous n'avons pu étudier les facteurs de risque de survenue de ces rejets.

C. Infectieuses

L'incidence de complications infectieuse est élevée dans notre cohorte (89,5%) en comparaison à la seule cohorte de greffe combinée foie rein ayant publié cette donnée (73,3%, (80) bien que la durée moyenne de suivi soit similaire. Cependant, les épisodes viraux ne sont pas mentionnés donc peut-être pas pris en compte. La mortalité d'origine infectieuse de notre cohorte est dans la moyenne de celles retrouvées dans la littérature (entre 33,3% (82) et 75% (80)).

D. Néoplasiques

Au cours de la greffe rénale et hépatique, l'incidence de néoplasie est augmentée (116,117). Le taux d'incidence globale était plus faible que celui retrouvé dans la littérature pour la greffe de rein (118) et la greffe hépatique (116) mais pour une durée de suivi moins longue. Pour pouvoir comparer l'incidence de cancer aux données de la littérature, il aurait été nécessaire de calculer les scores d'incidence standardisée rapportés à l'âge et au sexe des patients. Ces données n'ont pas été calculées dans notre travail. Un des patients a présenté à 7 mois de la greffe un carcinome papillaire de la thyroïde. A posteriori, un nodule thyroïdien avait été

découvert de manière fortuite en bilan pré-transplantation. Cet exemple souligne l'importance d'obtenir les résultats complets du bilan d'extension à la greffe même en cas de découverte d'un nodule thyroïdien fortuit, sans présumer de sa bénignité.

E. Chirurgicales

Dans notre série, aucun patient n'est décédé pour un motif chirurgical. Aucun n'a présenté de thrombose de l'artère hépatique, complication grave et non exceptionnelle.

Le nombre de complications chirurgicales décrites peut paraître élevée en comparaison au nombre de patients mais cette appellation regroupe les complications précoces et tardives (notamment les reflux vésico-urétéraux et les complications mécaniques) quelle que soit la prise en charge dont elles aient été suivies. Par ailleurs, le taux de sténose d'origine biliaire était plus faible que dans la littérature (8,5 vs 15-16% (119)), tout comme la survenue d'un reflux vesico-urétéral (8,5% vs 10 à 80% (120,121)).

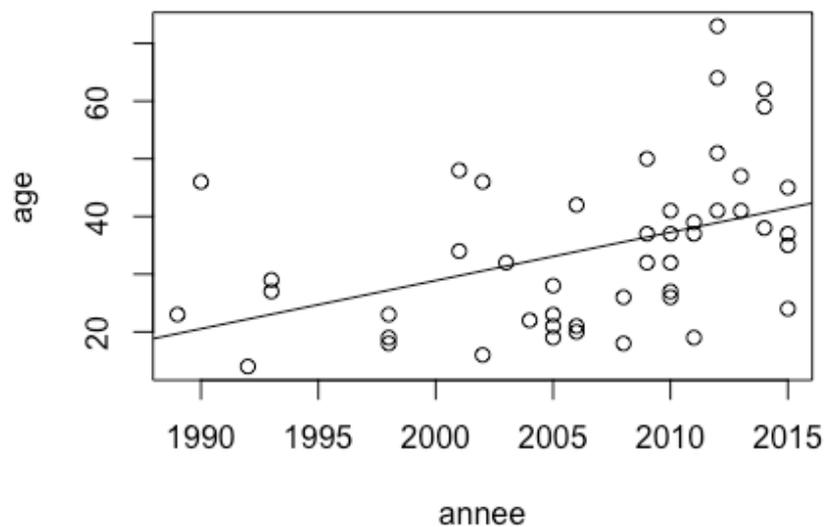
1 greffon rénal a été perdu sur une thrombose immédiate de l'artère du greffon, il s'agissait du patient ayant eu la plus longue ischémie tiède de la série (220 minutes).

IV. Facteurs influençant la survie rénale

A. Donneurs

L'âge des donneurs était remarquablement bas avec une moyenne de 34 ans (alors qu'en 2014, en France, les donneurs adultes de moins de 30 ans représentaient 5% seulement des greffons). Cet âge moyen est tout à fait comparable à la littérature de la greffe combinée et toujours inférieur à l'âge des donneurs pour une transplantation foie ou rein seul. Bien sûr, l'âge n'est pas le seul marqueur de qualité d'un greffon. Un score pronostic de greffon rénal a été élaboré afin d'optimiser l'attribution des greffons : le Kidney Donor Pronostic Index (KDPI) établi en fonction de l'âge, du BMI, du statut VHC, des antécédents d'hypertension, de diabète, de l'origine ethnique, du motif de décès et de la créatininémie. Nous n'avons pas calculé ce score pronostique pour nos patients mais cet outil permet de s'assurer que l'effet observé sur la survie n'est pas imputable au greffon. Compte

tenu de l'âge de nos donneurs et de l'absence de donneur de critères étendus, les résultats attendus de ce score dans notre cohorte seraient bas. On note cependant, dans notre cohorte, une tendance à la hausse très nette de l'âge du donneur (Graphique 12) au cours du temps, parallèle à celle observée pour les reins seuls en France, mettant en évidence que les greffes combinées ne sont pas épargnées par la pénurie de greffon.



Graphique 12 : Droite représentant le mieux par régression linéaire l'âge du donneur de chaque greffe combinée foie-rein de la cohorte lilloise en fonction de l'année de transplantation

B. Durée d'ischémie froide faible

Le temps d'ischémie froide est un élément important de la survie rénale en greffe puisque qu'il est un facteur de risque de retard de fonction du greffon et de morbi-mortalité à long terme(17,122). Les durées moyennes d'ischémie froide rénale sont plutôt plus longues que celles retrouvées dans la littérature des greffes combinées : 8,6h à 14h (80,94,102,105,106). De même, les durées d'ischémie froide hépatique étaient plutôt plus longues que dans la littérature : 5,2h et 7,2h (61,78,76,83,94,102,105,106). Cependant, en comparaison avec les données de l'ABM en 2014, les temps moyens d'ischémie froide rénale étaient nettement plus faibles que ceux des reins seuls en France en 2014 (17h malgré une constante

amélioration) et ceci alors même que le temps hépatique précède le temps rénal. Ceci suggère donc, qu'avec une optimisation logistique, la durée d'ischémie froide rénale pourrait être réduite en France d'au moins 2h.

C. Faible durée d'attente sur liste de transplantation

La médiane d'attente de transplantation de notre cohorte (3 mois) très inférieure à celle nationale d'attente de greffe de rein (17,9 mois pour les patients sur liste active, en l'absence de Contre-Indication Temporaire) peut être un autre élément explicatif. En greffe hépatique, les données d'attente ne sont pas données en médiane par l'agence de la biomédecine mais 30% des patients inscrits sur liste sont greffés à 3 mois et 72% de ces patients à 6 mois (3% étant encore sur liste d'attente et 25% sortis de la liste), ce qui suggère une médiane d'attente un peu supérieure à 3 mois. Bien sûr, une partie de la différence observée sur le temps d'attente du greffon rénal peut s'expliquer par le choix arbitraire de la date d'inscription hépatique pour calculer la durée d'attente sur liste mais en réalité, rares étaient les patients préalablement inscrits pour rein seul avant l'inscription pour greffe combinée. Ces résultats montrent donc, comme attendu, une chance plus élevée d'avoir un bon greffon rapidement en cas d'inscription sur liste de transplantation combinée foie-rein. Or dès 3-4 mois, l'attente sur liste de transplantation est associée à une surmortalité en comparaison à la dialyse (123).

D. Immuno-protection liée à la greffe hépatique

Dans le cadre de la greffe combinée, le taux de survenue d'un rejet aigu cellulaire ou humoral rénal est diminué en comparaison à la greffe de rein seule (93–95). De même, elle est associée à une diminution de l'incidence du rejet chronique en termes de glomérulopathie d'allogreffe et de rejet cellulaire (94,124). Elle a été associée à une diminution de la perte de greffon (93,124) suggérant donc que cette immuno-protection conférée par la greffe hépatique pourrait donc contribuer à expliquer les excellentes survies rénales des patients. Cependant un article récent comparant la survie des reins greffés dans le cadre d'une greffe combinée foie-rein au rein controlatéral met en évidence au contraire une meilleure survie rénale en cas de greffe rénale seule, alors que cette différence n'est pas observée si les reins seuls

sont comparés à des greffes combinée cœur-rein (109). Le rôle de cette « immunoprotection » sur la survie rénale reste donc à caractériser.

E. Insuffisance Rénale Aigue

Dans le cadre de la cirrhose évoluée, de nombreux patients présentent une insuffisance rénale aigue ou rapidement progressive en pré-transplantation menant parfois jusqu'à la prise en charge en hémodialyse dans l'attente de la greffe. Ces insuffisances rénales sont susceptibles de récupérer en post transplantation hépatique : le syndrome hépato-rénal en est l'exemple emblématique déconseillant la greffe combinée (sauf en cas de dialyse pendant plus de 4 mois).

Cependant, deux autres types d'atteintes rénales posent question dans le contexte de la greffe combinée pour cirrhose évoluée : la nécrose tubulaire aigue et la toxicité des anticalcineurines en cas de 2^{ème} greffe. En effet, les modifications hémodynamiques sous-jacentes au syndrome hépatorénal (vasoconstriction rénale, vasodilatation splanchnique) sont responsables d'une susceptibilité accrue à la nécrose tubulaire aigue notamment en cas d'hypovolémie relative ou de sepsis. Si, chez l'individu sain, la fonction rénale récupère le plus souvent presque ad integrum, la persistance du déséquilibre hémodynamique chez le patient cirrhotique décompensé limite fortement sa capacité de récupération. Cependant à la levée de la vasoconstriction rénale, ces lésions rénales organiques peuvent théoriquement récupérer même après plusieurs semaines de dialyse. En réanimation notamment, il a été constaté que certains patients toujours dialysés à la sortie, ne récupéraient que quelques mois plus tard, bien au-delà des 6 semaines théoriques d'une nécrose tubulaire aigue (125).

Concernant la toxicité des anticalcineurines, c'est l'étiologie qui a été retenue chez les 6 patients ayant bénéficié préalablement d'une greffe de foie seul. La toxicité des anticalcineurines est responsable d'une toxicité tubulaire aigue réversible - se traduisant par la vacuolisation des cellules tubulaires (126) très similaire histologiquement à la néphrose osmotique liée à l'utilisation en soins intensifs de solutés de remplissage de type hydroxyethylamidon – et une toxicité chronique irréversible, d'apparition lente, vasculaire (hyalinose artériolaire), tubulaire (FIAT) ou glomérulaire (hyalinose segmentaire et focale). Parmi ces 6 patients, 5 présentaient

une aggravation rapide de la fonction rénale, incompatible avec une toxicité chronique. 1 seul de ces patients (P26) a été biopsié 15 jours avant la greffe et présentait une microvacuolisation de rares tubes (le compte rendu mentionne : « toxicité aigüe des anticalcineurines ? d'un Produit de Contraste Iodé ? ») et une nécrose tubulaire aigue étendue. A posteriori, l'indication rénale de cette greffe est donc discutable. Ces remarques doivent nous pousser à remettre en cause systématiquement le diagnostic de toxicité des anticalcineurines surtout en contexte aigu avant de proposer un greffon rénal à ces patients par une exploration rénale diagnostique

Plus généralement, des données de scintigraphie ont mis en évidence la capacité de récupération rénale des reins natifs à l'aide de différents traceurs : Tc 99 DMSA (127,128) puis Tc99 MAG3 (129) et Tc99 DTPA (103), en mesurant la fonction rénale relative des reins natifs. Si cette récupération semblait initialement modérée, elle était sous-estimée par le différentiel de profondeur rein greffé / reins natifs. Plusieurs équipes se sont attachées à mettre en évidence des facteurs pronostics de récupération rénale et à les comparer aux recommandations UNOS ne réussissant qu'à mettre en défaut la sensibilité et la spécificité de ces critères pour prédire la récupération rénale (103,130,131). Il est donc possible qu'une partie des bons résultats de la survie rénale de notre cohorte soit liée à la récupération par les reins natifs d'une insuffisance rénale aigue.

Au total, malgré des facteurs influençant favorablement la survie rénale l'âge très bas des donneurs, la durée d'ischémie froide très basse par rapport à la moyenne française, le faible délai d'attente sur liste de greffe, l'immuno-protection potentielle conférée par la greffe combinée hépatique et la récupération probable d'une fonction par les reins natifs chez une partie de nos patients, la survie rénale de nos patients n'était pas meilleure que dans la moyenne nationale.

V. La greffe combinée est-elle vraiment supérieure à la greffe foie seule ?

Comme décrit précédemment, plusieurs articles ont mis en évidence une meilleure survie après greffe hépatique combinée qu'après greffe hépatique mais variables en fonction du caractère dialysé ou non (72,75–78). Cette diversité est représentée dans le tableau 8. La mortalité cardiovasculaire semble, par exemple, être plus importante après greffe de foie seule chez les patients d'indication théorique pour une greffe combinée (132) et l'insuffisance rénale peut être impliquée dans cet effet observé puisqu'elle est associée à l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Deux études comparant notamment la greffe combinée aux greffes hépatique puis rénale consécutives ont mis en évidence un net bénéfice de la greffe combinée sur la survie de la greffe combinée. Cependant, ces deux études présentent certaines limites notamment en terme de données manquantes (âge des donneurs, hémodialyse avant greffe (73)) et de facteurs confondants notables pouvaient être identifiés (temps d'ischémie froide (73,94) 12h vs 20h, âge des donneurs (94), créatinine < 20mg/l dans plus de 75% des cas pour la greffe de rein chez un

Premier auteur	HD		IR sans HD		Tous statuts confondus		Particularités de l'étude
	Globale	Hépat.	Globale	Hépat.	Globale	Hépat.	
Amélioration survie si greffe combinée ?							
Gonwa 2006 (77)	Oui		Non		Non		IR = Créat>20mg/l
Locke 2008 (78)	Oui (si>3m)	Oui (si>3m)			Non	Non	
Schmitt 2009 (72)	Oui	Oui	Non	Non			IR = Créat>25mg/l
Mindikoglu 2010 (75)					Oui	Oui	Population de départ : DFG<60ml/min
Martin 2012 (73)					Non	Oui	
Fong 2012 (76)	Non	Oui (si <1m)	Non	Oui	Oui	Oui	IR = Créat>25mg/l
Sharma 2015 (66)	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	IR = Créat>20mg/l

Tableau 8 : Différences de résultats dans la littérature comparant les transplantations de foie seul et combiné à un rein, concernant la supériorité de la survie hépatique et globale dans les études lors d'une greffe combinée (HD : hémodialyse ; IR : Insuffisance rénale ; Créat : créatininémie)

transplanté hépatique – posant la question de l'indication d'une telle transplantation (73)). En revanche, l'impact de la qualité des greffons reçus sur le bénéfice observé entre transplantation foie seule et foie combinée avec n'avait jamais été évalué jusqu'au travail de Sharma et al (66). Dans cette étude la greffe combinée en comparaison à une greffe foie seule, après appariement sur le KDPI, ne conférait pas d'avantage de survie chez les patients en dialyse. La même étude retrouvait certes, en l'absence de dialyse, un avantage de survie significatif mais de signification clinique limitée : 3,7 mois à 5 ans. L'interprétation de l'ensemble de ces données doit être nuancé en raison des biais de confusion inévitables liés aux différences entre les populations de greffés combinés et de greffés foie seul, malgré l'appariement sur le degré de dysfonction rénale (133).

Une autre manière d'approcher le problème est donc d'étudier la récupération rénale chez les patients greffés d'un foie seul. Une étude a évalué à 68 % le nombre de patients récupérant une fonction rénale alors qu'ils étaient dialysés avant transplantation hépatique (60). La récupération rénale était certes associée à la durée de dialyse (70,2% si <30 jours et 11,5% > 90 jours) et à une différence de survie significative. Par contre, la survie n'était pas significativement associée à la durée de dialyse pré greffe. L'enjeu principal est donc d'établir quels sont les types d'atteinte rénale des patients qui récupèrent en cas de greffe hépatique seule. Or, pour mettre ces diagnostics en évidence, les études se heurtent aux problèmes des biais de registre, notamment UNOS, qui précisent peu le type d'atteinte rénale (plus de 40% des patients classés comme atteinte rénale « autre » dans la base UNOS de greffe combinée). De plus, le diagnostic rénal des patients greffés d'un foie seul n'est pas répertorié dans la base de donnée foie seule aux USA (133), ni dans le fichier de l'Agence de la Biomédecine en France. Dans les cas où les reins ne récupèrent pas, la greffe combinée est donc probablement supérieure à la greffe hépatique seule mais l'identification a priori de ces cas reste un enjeu majeur. L'étude de Hmoud et al. montre en effet que seuls 5% des patients greffés d'un foie seul alors qu'ils étaient sur liste pour une greffe combinée ont eu les critères pour une transplantation rénale dans l'année qui a suivi la greffe combinée(132).

VI. Amélioration de l'attribution des greffons rénaux

Le différentiel entre la qualité de la prise en charge des greffés hépatiques en terme d'âge du donneur, de durée d'ischémie froide, de durée d'attente sur liste d'une part et la survie rénale plutôt inférieure suggèrent que nous donnons de de « trop bons » greffons rénaux à des patients indiqués pour une greffe hépatique pour un résultat qui n'est pas meilleur sur le plan rénal. Ceci pose de vrais problèmes éthiques et terme d'équité et d'efficience que nous devons essayer de résoudre par une optimisation de l'attribution des greffons à l'échelle nationale mais surtout une sélection plus précise des patients à l'échelle locale.

A. Dilemme éthique

Depuis l'utilisation du score de MELD, le fréquence de greffe combinée a été multipliée par 3 (134). Cependant, l'ensemble des données présentées précédemment notamment

- le caractère discutable du bénéfice de survie d'une transplantation combinée en comparaison à une transplantation hépatique seule,
- le cout en terme de « bon greffon » de l'activité de greffe combinée, associé donc à une inégalité des chances entre un patient en attente d'un rein seul ou d'un rein combiné à un foie,
- la survie rénale peut être inférieure en cas de greffe combinée hépatique à celle du rein controlatéral,
- la mortalité post transplantation combinée supérieure à la mortalité après greffe rénale seule,
- le contexte de pénurie de greffon,

soulèvent de vrais questions éthiques, très débattues dans la littérature dont l'article de Chang (135) est un exemple emblématique du malaise qu'il suscite. En effet, il décrit à l'aide d'un modèle de simulation l'impact sur la survie qu'aurait une modification de l'attribution des greffons rénaux pour des greffés combinés en vue de favoriser les greffes rénales seules. Il est en effet éthiquement indéfendable de choisir de privilégier certains patients au détriment d'autres. Cependant, les questions sont plus complexes : ne perdons nous pas aujourd'hui des greffons rénaux en greffant des patients ayant un pronostic vital trop faible (et qui mourraient

donc avec ou sans transplantation rénale) ? Ne privilégions nous pas aujourd'hui les patients greffés combinés au détriment des autres en terme de bons greffons et d'accessibilité à la greffe ? Ne greffons nous pas en combiné des patients pas assez graves sur le plan hépatique (comme le traduisent certains scores de MELD faibles), engendrant une prise de risque vital ? Nous donnons nous tous les moyens nécessaires pour nous assurer qu'une greffe rénale combinée est vraiment nécessaire ? Que penser de la greffe rénale préemptive chez ces patients ? Ces questions ne sont pas nouvelles puisqu'il y a près de 10 ans, elles étaient déjà évoquées dans la littérature (78,134). A ces questions complexes et sans réponse évidente à ce jour, différentes attitudes pratiques sont proposées au niveau national et local.

B. Amélioration de la sélection des patients candidats à la greffe combinée au niveau national

L'objectif principal étant de restaurer une équité d'accès à la greffe, l'organisme OPTN met en ce moment en place de nouvelles directives pour l'attribution des greffons (74). Cependant, les échecs passés pour améliorer ces disparités (notamment à l'introduction du score KDPI pour optimiser l'appariement donneur/receveur en 2014 qui s'est finalement traduit par une attribution de 21% des meilleurs greffons à la greffe combinée (136)) et les critiques déjà formulées sur cette réforme non encore appliquée (137) laissent présager qu'un certain nombre de mesures locales ou nationales seront encore à prendre pour réussir à permettre une réelle équité d'accès à la greffe. L'homogénéisation des pratiques inter-centres (69,71), l'optimisation du recueil de données rénales dans les bases de données (133), la conduction d'études prospectives et la publication des résultats de larges cohortes, notamment non américaines (pour limiter le biais de publication) sont des exemples pratiques de ce qui pourrait permettre au niveau national d'améliorer la compréhension des choix de santé publique à poser pour favoriser une attribution équitable.

C. Optimisation au niveau local des indications

Notre étude de cohorte suggérait un suivi rénal difficile et insuffisant. En effet, les consultations dédiées avant greffe par un néphrologue étaient rares (même si un avis était systématiquement pris) notamment pour les patients ayant rapidement aggravé leur fonction rénale ou greffés dans un contexte d'urgence, ne permettant pas toujours d'avoir un délai suffisant pour programmer une consultation. Ce défaut d'information pré-greffe a occasionné chez plusieurs patients des difficultés d'observance de leur suivi rénal, certains rencontrant un néphrologue pour la première fois après transplantation et n'ayant pas été éduqués à la prise en charge d'une maladie rénale chronique. Confirmant ces difficultés de suivi rénal, il existait une forte discordance entre les bases de données notamment rénale et hépatique de l'Agence de Biomédecine. Ceci doit inviter à renforcer la collaboration entre néphrologue et hépatologue pour la prise en charge du patient.

D'autre part, compte tenu des difficultés de l'évaluation de la fonction rénale chez un patient cirrhotique, et compte tenu des variations observées dans notre cohorte entre les quelques DFG mesuré et DFG estimé, l'évaluation de la fonction rénale par une méthode de référence (clairance à l'inuline, au iothalamate ou au iohexol) doit donc être systématiquement proposée quand une greffe combinée préemptive est discutée afin de pouvoir s'assurer que la gravité de l'insuffisance rénale justifie cette prise en charge. L'introduction d'une mesure estimée qui semble plus fiable par CKD-EPI cystatine pourrait également être proposée car plus facilement réalisable en routine pour le suivi quotidien de la fonction rénale chez les patients décompensés. Cependant, à ce jour, ce dosage n'est pas réalisé chez l'adulte au CHRU.

Sur le plan diagnostique, le néphrologue a un rôle de choix pour inciter à la réalisation d'une ponction biopsie rénale chez ces patients quel que soit le contexte clinique. La ponction biopsie rénale transjugulaire est une alternative à la biopsie transcutanée ne présentant pas de risque supérieur et qui peut être réalisée dans des conditions de sécurité acceptables en cas de troubles de la coagulation, d'ascite importante ou autre complication d'origine hépatique. Dans une revue de la littérature de 2005 sur la biopsie transjugulaire, Veyrier et al décrivent que les risques les plus importants sont l'hématome périrénal, le plus souvent modéré car limité par la

graisse péri-rénale, et l'hématurie, qui n'a que rarement nécessité, dans la littérature, une transfusion. Ces événements hémorragiques peuvent être significativement limités par l'utilisation d'aiguilles courtes, en aspiration pendant toute la procédure, sans répéter les tentatives au même endroit et en acceptant d'avoir des fragments de plus petite taille. En effet de nombreux articles s'accordent à prouver que les différences entre diagnostic présumé et diagnostic réel après biopsie rénale sont importantes et le faible taux de récurrence de néphropathie à IgA pourtant fréquente dans la littérature, dans notre cohorte, pourrait suggérer que l'atteinte rénale de patients définies comme probable néphropathie à IgA ne l'étaient pas toujours.

Par ailleurs différents outils peuvent nous permettre d'améliorer la sélection des patients indiqués pour la greffe combinée avec en premier lieu les indications formulées par l'UNOS/OPTN (annexe 1) en 2016. A posteriori (les recommandations ayant évolué régulièrement ces dernières années, il n'aurait bien sûr pas été possible de les suivre avant), au moins 14 patients (30%) ne rentrent pas dans ces recommandations (notamment dialyse < 6 semaines ou DFG estimé (ou mesuré si le patient en avait bénéficié) >25ml/min). Pourtant, certains auteurs jugent cette définition trop laxiste risquant de mener à un excès de greffes combinées (137). En plus de ces recommandations, différents arbres diagnostics et score pronostics ont été proposés. Nous en retiendrons 2 :

- le score de risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale en post transplantation hépatique (Annexe 6) d'Israni (138) qui permet d'identifier les patients les plus à risque,

- un arbre diagnostique (139) utilisant les nouveaux biomarqueurs d'insuffisance rénale aiguë, non utilisés en pratique mais dont le dosage n'est pas biaisé par la cirrhose (TIMP-1, IL18, ostéopontine...) et qui pourraient être les outils diagnostiques de demain (140) (Annexe 7).

Enfin, comme le rappellent les dernières recommandations de la Société Américaine de Transplantation hépatique, les mesures de prévention de l'insuffisance rénale aiguë sont une partie essentielle de la prise en charge de ces patients puisque sa survenue en elle-même est un facteur pronostic péjoratif de survie (140). (Annexe 8)

VII. Forces et faiblesses de notre étude

Ce travail présente les biais liés au caractère monocentrique d'une étude : faible nombre de patient, culture de transplantation spécifique au centre pouvant être un facteur limitant à la généralisation des données. Cependant, il vient contrebalancer le biais de publication observé dans la littérature de la greffe combinée retrouvant une prédominance nette d'articles utilisant la base de données UNOS et donc les mêmes données de patients. De plus le caractère monocentrique a permis de garantir un suivi optimal des patients (aucun perdu de vu). Le faible nombre de patient, qui limite fortement les statistiques réalisables, par manque de puissance, a cependant permis un recueil approfondi concernant les résultats rénaux et des complications d'une part et de limiter les biais d'erreur liés aux bases de données en les confrontant aux données des dossiers cliniques.

Notre étude présente également les biais liés à un recueil rétrospectif, de plus sur une longue durée, occasionnant perte de données et changement des pratiques (notamment en terme d'immunosuppression, de suivi des patients, d'outils diagnostiques comme pour les anticorps anti HLA). Nous avons cherché à minimiser le biais du recueil en croisant nos données de registres avec les données de dossier papier. Il est notable qu'un nombre conséquent de données de l'Agence de la Biomédecine était discordantes avec les données retrouvées dans le dossier papier (notamment la feuille d'anesthésie).

CONCLUSION

En conclusion, nous n'avons pas mis en évidence de différence de survie globale et rénale entre les patients d'indication rénale et hépatique et ces résultats se trouvaient dans la moyenne de ceux fournis par la littérature. Ces deux groupes présentaient peu de différences épidémiologiques en dehors des diagnostics rénaux et hépatiques et de la durée d'hémodialyse, notamment pas de différence significative concernant les scores pronostics hépatiques.

La survie globale était comparable à celle des greffes hépatiques en France et les survies rénale et hépatique censurées pour les décès étaient comparables à celles retrouvées dans la littérature.

L'absence de bénéfice rénal significatif chez des patients avec de meilleurs greffons rénaux transplantés plus tôt et plus vite chez des patients dont près d'1/3 ne remplissent pas les critères actuels théoriques de greffe combinée doit nous interroger sur l'intérêt d'être plus strict dans notre sélection des patients.

Cette observation doit nous amener à renforcer la collaboration entre néphrologue et hépatologue, à réaliser systématiquement une mesure du DFG par une méthode de référence, inciter également par principe une biopsie rénale, si nécessaire par voie transjugulaire et accroître les mesures préventives de survenue d'une insuffisance rénale aigue.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA*. 15 sept 1993;270(11):1339-43.
2. Oniscu GC. Impact of Cadaveric Renal Transplantation on Survival in Patients Listed for Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 27 avr 2005;16(6):1859-65.
3. Tennankore KK, Kim SJ, Baer HJ, Chan CT. Survival and Hospitalization for Intensive Home Hemodialysis Compared with Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 1 sept 2014;25(9):2113-20.
4. McDonald SP, Russ GR. Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand, 1991–2001. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(12):2212–2219.
5. Meier-Kriesche H-U, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int*. 2000;58(3):1311–1317.
6. Meier-Kriesche H-U, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: A Paired Donor Kidney Analysis¹. *Transplantation*. 2002;74(10):1377–1381.
7. Cosio FG, Almir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML, et al. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int*. mars 1998;53(3):767-72.
8. Keith DS. Preemptive deceased donor kidney transplant not associated with patient survival benefit in minority kidney transplant recipients: Preemptive deceased donor kidney transplant in minorities. *Clin Transplant*. janv 2012;26(1):82-6.
9. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation*. 15 févr 1995;59(3):361-5.
10. Nair S. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. mai 2002;35(5):1179-85.
11. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, Kim-Schluger L, Altaca G, Guarrera JV, et al. Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. *Transplantation*. 15 mars 2000;69(5):781-9.

12. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End-Stage Renal Disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: Risk of Development and Treatment. *Transplantation*. 2001;72(12):1934–1939.
13. Cohen AJ, Stegall MD, Rosen CB, Wiesner RH, Leung N, Kremers WK, et al. Chronic renal dysfunction late after liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. oct 2002;8(10):916-21.
14. Pawarode A. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. juill 2003;9(7):741-7.
15. Margreiter R, Kramar R, Huber C, Steiner E, Niederwieser D, Judmaier G, et al. Combined liver and kidney transplantation. *Lancet Lond Engl*. 12 mai 1984;1(8385):1077-8.
16. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *The Lancet*. 2004;364(9447):1814–1827.
17. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int*. 2014;
18. Cochat P, Collard L. Transplantation combinée doie-rein dans les maladies héréditaires métaboliques. *Courr Transplant*. sept 2003;III(3):157-61.
19. Calinescu AM, Wildhaber BE, Poncet A, Toso C, McLin VA. Outcomes of Combined Liver-Kidney Transplantation in Children: Analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients: Pediatric Combined Liver-Kidney Transplant. *Am J Transplant*. déc 2014;14(12):2861-8.
20. Duclaux-Loras R, Bacchetta J, Berthiller J, Rivet C, Demède D, Javouhey E, et al. Pediatric combined liver–kidney transplantation: a single-center experience of 18 cases. *Pediatr Nephrol*. 8 avr 2016;
21. Shaked A, Thompson M, Wilkinson AH, Nuesse B, el-Khoury GF, Rosenthal JT, et al. The role of combined liver/kidney transplantation in end-stage hepato-renal disease. *Am Surg*. sept 1993;59(9):606-9.
22. Cochat P, Deloraine A, Rotily M, Olive F, Liponski I, Deries N. Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. *Société de Néphrologie and the Société de Néphrologie Pédiatrique*. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1995;10 Suppl 8:3-7.
23. Cochat P, Liutkus A, Fargue S, Basmaison O, Ranchin B, Rolland M-O. Primary hyperoxaluria type 1: still challenging! *Pediatr Nephrol*. août 2006;21(8):1075-81.
24. Leumann E, Hoppe B, Neuhaus T, Blau N. Efficacy of oral citrate administration in primary hyperoxaluria. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1995;10 Suppl 8:14-6.

25. Hoppe B, Graf D, Offner G, Latta K, Byrd DJ, Michalk D, et al. Oxalate elimination via hemodialysis or peritoneal dialysis in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. août 1996;10(4):488-92.
26. Jamieson NV. A 20-Year Experience of Combined Liver/Kidney Transplantation for Primary Hyperoxaluria (PH1): The European PH1 Transplant Registry Experience 1984 to 2004. *Am J Nephrol*. 2005;25(3):282-9.
27. Compagnon P, Metzler P, Samuel D, Camus C, Niaudet P, Durrbach A, et al. Long-term results of combined liver-kidney transplantation for Primary Hyperoxaluria Type 1: The French experience: Transplantation in Primary Hyperoxaluria. *Liver Transpl* [Internet]. sept 2014 [cité 1 mai 2016]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.24009>
28. Jamieson NV, Jamieson KA. Primary Hyperoxaluria Type 1: Gene Therapy by Liver Transplantation: Transplantation. mai 2009;87(9):1273-4.
29. Brinkert F, Ganschow R, Helmke K, Harps E, Fischer L, Nashan B, et al. Transplantation Procedures in Children With Primary Hyperoxaluria Type 1: Outcome and Longitudinal Growth: Transplantation. mai 2009;87(9):1415-21.
30. Perera MTPR, Sharif K, Lloyd C, Foster K, Hulton SA, Mirza DF, et al. Pre-emptive liver transplantation for primary hyperoxaluria (PH-I) arrests long-term renal function deterioration. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. janv 2011;26(1):354-9.
31. Cochat P, Groothoff J. Primary hyperoxaluria type 1: practical and ethical issues. *Pediatr Nephrol*. déc 2013;28(12):2273-81.
32. Ruder H, Otto G, Schutgens RB, Querfeld U, Wanders RJ, Herzog KH, et al. Excessive urinary oxalate excretion after combined renal and hepatic transplantation for correction of hyperoxaluria type 1. *Eur J Pediatr*. nov 1990;150(1):56-8.
33. Monico C. Combined liver-kidney and kidney-alone transplantation in primary hyperoxaluria. *Liver Transpl*. nov 2001;7(11):954-63.
34. Ranawaka R, Lloyd C, McKiernan PJ, Hulton SA, Sharif K, Milford DV. Combined liver and kidney transplantation in children: analysis of renal graft outcome. *Pediatr Nephrol*. 22 avr 2016;
35. Büscher R, Büscher AK, Weber S, Mohr J, Hegen B, Vester U, et al. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): kidney-related and non-kidney-related phenotypes. *Pediatr Nephrol*. oct 2014;29(10):1915-25.
36. De Kerckhove L, De Meyer M, Verbaandert C, Mourad M, Sokal E, Goffette P, et al. The place of liver transplantation in Caroli's disease and syndrome. *Transpl Int*. mai 2006;19(5):381-8.
37. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Lancet*. 2007;369(9569):1287–1301.

38. Swenson K, Seu P, Kinkhabwala M, Maggard M, Martin P, Goss J, et al. Liver transplantation for adult polycystic liver disease. *Hepatology*. 1998;28(2):412–415.
39. Pirenne J, Aerts R, Yoong K, Gunson B, Koshiha T, Fourneau I, et al. Liver transplantation for polycystic liver disease. *Liver Transpl*. mars 2001;7(3):238-45.
40. Drenth JPH, Chrispijn M, Nagorney DM, Kamath PS, Torres VE. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease1. *Hepatology*. déc 2010;52(6):2223-30.
41. Saland JM, Ruggenenti P, Remuzzi G, and the Consensus Study Group. Liver-Kidney Transplantation to Cure Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 1 mai 2009;20(5):940-9.
42. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:60.
43. Zuber J, Le Quintrec M, Morris H, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Legendre C. Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. *Transplant Rev*. oct 2013;27(4):117-25.
44. Hampel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2206–2210.
45. Wu C-C, Yeung L-K, Tsai W-S, Tseng C-F, Chu P, Huang T-Y, et al. Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis. *Clin Nephrol*. janv 2006;65(1):28-33.
46. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. déc 2008;48(6):2064-77.
47. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11(2):R31.
48. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*. avr 2015;62(4):968-74.
49. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol*. 2012;56(4):810–818.
50. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1279–1290.
51. Rognant N, Lemoine S. Evaluation of renal function in patients with cirrhosis: where are we now? *World J Gastroenterol*. 14 mars 2014;20(10):2533-41.

52. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: Problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis.* févr 2003;41(2):269-78.
53. Beyne P, Lettéron P, Hervé C, Rouillet JB, Delacoux E. Bilirubin interference with determination of creatinine, lactate, phosphorus, and uric acid on Beckman Synchron CX7. *Clin Chem.* juin 1996;42(6 Pt 1):988-90.
54. Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med.* 24 janv 1994;154(2):201-5.
55. Proulx NL, Akbari A, Garg AX, Rostom A, Jaffey J, Clark HD. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1 août 2005;20(8):1617-22.
56. Skluzacek PA, Szewc RG, Nolan CR, Riley DJ, Lee S, Pergola PE. Prediction of GFR in liver transplant candidates. *Am J Kidney Dis.* déc 2003;42(6):1169-76.
57. Gonwa TA, Jennings L, Mai ML, Stark PC, Levey AS, Klintmalm GB. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: Evaluation of current equations. *Liver Transpl.* févr 2004;10(2):301-9.
58. MacAulay J, Thompson K, Kiberd BA, Barnes DC, Peltekian KM, others. Serum creatinine in patients with advanced liver disease is of limited value for identification of moderate renal dysfunction: are the equations for estimating renal function better? *Can J Gastroenterol.* 2006;20(8):521–526.
59. De Souza V, Hadj-Aissa A, Dolomanova O, Rabilloud M, Rognant N, Lemoine S, et al. Creatinine-versus cystatine C-based equations in assessing the renal function of candidates for liver transplantation with cirrhosis. *Hepatology.* 2014;59(4):1522–1531.
60. Northup PG, Argo CK, Bakhru MR, Schmitt TM, Berg CL, Rosner MH. Pretransplant predictors of recovery of renal function after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010;(16):440-6.
61. Ruiz R, Kunitake H, Wilkinson AH, Danovitch GM, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Long-term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single center. *Arch Surg Chic Ill 1960.* août 2006;141(8):735-741-742.
62. Bahirwani R, Campbell MS, Siropaides T, Markmann J, Olthoff K, Shaked A, et al. Transplantation: Impact of pretransplant renal insufficiency. *Liver Transpl.* mai 2008;14(5):665-71.
63. Campbell MS, Kotlyar DS, Brensinger CM, Lewis JD, Shetty K, Bloom RD, et al. Renal function after orthotopic liver transplantation is predicted by duration of pretransplantation creatinine elevation. *Liver Transpl.* sept 2005;11(9):1048-55.
64. Nadim MK, Genyk YS, Tokin C, Fieber J, Ananthapanyasut W, Ye W, et al. Impact of the etiology of acute kidney injury on outcomes following liver

transplantation: acute tubular necrosis versus hepatorenal syndrome. *Liver Transpl.* mai 2012;18(5):539-48.

65. Karvellas CJ, Durand F, Nadim MK. Acute Kidney Injury in Cirrhosis. *Crit Care Clin.* oct 2015;31(4):737-50.

66. Sharma P, Shu X, Schaubel DE, Sung RS, Magee JC. Propensity score-based survival benefit of simultaneous liver-kidney transplant over liver transplant alone for recipients with pretransplant renal dysfunction: SLKT versus LT alone with pre-LT renal dysfunction. *Liver Transpl.* janv 2016;22(1):71-9.

67. Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, Adams DF, Chalmers TC, Abrams HL, et al. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med.* août 1970;49(2):175-85.

68. Iwatsuki S, Iwaki Y, Kano T, Klintmalm G, Koep LJ, Weil R, et al. Successful liver transplantation from crossmatch-positive donors. In: *Transplantation proceedings*. NIH Public Access; 1981. p. 286.

69. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2008;8(11):2243-51.

70. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2014 [Internet]. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/organes/06-rein/synthese.htm>

71. Nadim MK, Davis CL, Sung R, Kellum JA, Genyk YS. Simultaneous Liver-Kidney Transplantation: A Survey of US Transplant Centers: SLK Practice in US Transplant Centers. *Am J Transplant.* nov 2012;12(11):3119-27.

72. Schmitt TM, Kumer SC, Al-Osaimi A, Shah N, Argo CK, Berg C, et al. Combined liver-kidney and liver transplantation in patients with renal failure outcomes in the MELD era. *Transpl Int.* sept 2009;22(9):876-83.

73. Martin EF, Huang J, Xiang Q, Klein JP, Bajaj J, Saeian K. Recipient survival and graft survival are not diminished by simultaneous liver-kidney transplantation: An analysis of the united network for organ sharing database. *Liver Transpl.* août 2012;18(8):914-29.

74. Formica RN, Aeder M, Boyle G, Kucheryavaya A, Stewart D, Hirose R, et al. Simultaneous Liver-Kidney Allocation Policy: A Proposal to Optimize Appropriate Utilization of Scarce Resources. *Am J Transplant.* mars 2016;16(3):758-66.

75. Mindikoglu AL, Raufman JP, Seliger SL, Howell CD, Magder LS. Simultaneous Liver-Kidney Versus Liver Transplantation Alone in Patients with End-Stage Liver Disease and Kidney Dysfunction Not on Dialysis. *Transplant Proc.* sept 2011;43(7):2669-77.

76. Fong T-L, Khemichian S, Shah T, Hutchinson IV, Cho YW. Combined Liver-Kidney Transplantation Is Preferable to Liver Transplant Alone for Cirrhotic Patients With Renal Failure: *Transplant J.* août 2012;94(4):411-6.
77. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued Influence of Preoperative Renal Function on Outcome of Orthotopic Liver Transplant (OLT) in the US: Where Will MELD Lead Us? *Am J Transplant.* nov 2006;6(11):2651-9.
78. Locke JE, Warren DS, Singer AL, Segev DL, Simpkins CE, Maley WR, et al. Declining Outcomes in Simultaneous Liver-Kidney Transplantation in the MELD Era: Ineffective Usage of Renal Allografts: *Transplantation.* avr 2008;85(7):935-42.
79. Brennan TV, Lunsford KE, Vagefi PA, Bostrom A, Ma M, Feng S. Renal outcomes of simultaneous liver-kidney transplantation compared to liver transplant alone for candidates with renal dysfunction. *Clin Transplant.* janv 2015;29(1):34-43.
80. Creput C, Durrbach A, Samuel D, Eschwege P, Amor M, Kriaa F, et al. Incidence of renal and liver rejection and patient survival rate following combined liver and kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3(3):348–356.
81. Chava SP, Singh B, Stangou A, Battula N, Bowles M, O’Grady J, et al. Simultaneous combined liver and kidney transplantation: a single center experience: Combined liver and kidney transplantation. *Clin Transplant.* 9 sept 2009;24(3):E62-8.
82. Ruiz R, Jennings LW, Kim P, Tomiyama K, Chinnakotla S, Fischbach BV, et al. Indications for combined liver and kidney transplantation: propositions after a 23-yr experience: Indications for combined liver/kidney transplant. *Clin Transplant.* nov 2010;24(6):807-11.
83. Veras FJ de O, Coelho GR, Feitosa-Neto BA, Cerqueira JBG, Garcia RCFG, Garcia JHP. Combined liver-kidney transplantation: experience at a Brazilian university hospital. *Arq Bras Cir Dig ABCD Braz Arch Dig Surg.* mars 2014;27(1):53-5.
84. Gordon RD, Fung JJ, Markus B, Fox I, Iwatsuki S, Esquivel CO, et al. The antibody crossmatch in liver transplantation. *Surgery.* 1986;100(4):705.
85. Moore SB, Wiesner RH, Perkins JD, Nagorney DM, Sterioff S, Krom RA. A positive lymphocyte cross-match and major histocompatibility complex mismatching do not predict early rejection of liver transplants in patients treated with cyclosporine. *Transplant Proc.* févr 1987;19(1 Pt 3):2390-1.
86. Simpson K, Bunch D, Amemiya H, Boehmig H, Wilson C, Dixon F, et al. Humoral antibodies and coagulation mechanisms in the accelerated or hyperacute rejection of renal homografts in sensitized canine recipients. *Surgery.* 1970;68(1):77.
87. Fung J, Makowka L, Tzakis A, Klintmalm G, Duquesnoy R, Gordon R, et al. Combined liver-kidney transplantation: analysis of patients with preformed lymphocytotoxic antibodies. In: *Transplantation proceedings.* NIH Public Access; 1988. p. 88.

88. Starzl TE, Demetris AJ, Todo S, Kang Y, Tzakis A, Duquesnoy R, et al. Evidence for hyperacute rejection of human liver grafts: the case of the canary kidneys. *Clin Transplant*. 1989;3:37.
89. Eid A, Moore SB, Wiesner RH, DeGoey SR, Nielson A, Krom RA. Evidence that the liver does not always protect the kidney from hyperacute rejection in combined liver-kidney transplantation across a positive lymphocyte crossmatch. *Transplantation*. août 1990;50(2):331-4.
90. Takaya S, Bronsther O, Iwaki Y, Nakamura K, Abu-Elmagd K, Yagihashi A, et al. The adverse impact on liver transplantation of using positive cytotoxic crossmatch donors. *Transplantation*. févr 1992;53(2):400-6.
91. O'Leary JG, Kaneku H, Demetris AJ, Marr JD, Shiller SM, Susskind BM, et al. Antibody-mediated rejection as a contributor to previously unexplained early liver allograft loss: Antibody-Mediated Liver Transplant Rejection. *Liver Transpl*. févr 2014;20(2):218-27.
92. Saidman SL, Duquesnoy RJ, Demetris AJ, McCauley J, Ramos H, Mazariegos G, et al. Combined liver-kidney transplantation and the effect of preformed lymphocytotoxic antibodies. *Transpl Immunol*. 1994;2(1):61-7.
93. Fong T-L, Bunnapradist S, Jordan SC, Selby RR, Cho YW. Analysis of the United Network for Organ Sharing database comparing renal allografts and patient survival in combined liver-kidney transplantation with the contralateral allografts in kidney alone or kidney-pancreas transplantation. *Transplantation*. 27 juill 2003;76(2):348-53.
94. Simpson N, Cho YW, Cicciarelli JC, Selby RR, Fong T-L. Comparison of Renal Allograft Outcomes in Combined Liver-Kidney Transplantation Versus Subsequent Kidney Transplantation in Liver Transplant Recipients: Analysis of UNOS Database. *Transplantation*. nov 2006;82(10):1298-303.
95. Taner T, Heimbach JK, Rosen CB, Nyberg SL, Park WD, Stegall MD. Decreased chronic cellular and antibody-mediated injury in the kidney following simultaneous liver-kidney transplantation. *Kidney Int*. 23 janv 2016;
96. Jeyarajah DR, McBride M, Klintmalm GB, Gonwa TA. Combined liver-kidney transplantation: what are the indications? *Transplantation*. 27 oct 1997;64(8):1091-6.
97. Demirci G, Becker T, Nyibata M, Lueck R, Bektas H, Lehner F, et al. Results of combined and sequential liver-kidney transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. oct 2003;9(10):1067-78.
98. Mosconi G, Scolari MP, Feliciangeli G, D'Arcangelo GL, Buscaroli A, D'Addio F, et al. Combined Liver-Kidney Transplantation—S. Orsola Experience: Nephrological Aspects. *Transplant Proc*. mai 2006;38(4):1122-4.
99. Hanish SI, Samaniego M, Mezrich JD, Foley DP, Levenson GE, Lorentzen DF, et al. Outcomes of Simultaneous Liver/Kidney Transplants Are Equivalent to Kidney Transplant Alone: A Preliminary Report. *Transplantation*. juill 2010;90(1):52-60.

100. Ma Y, Wang G, He X, Li Q, Li J, Zhu X, et al. Simultaneous liver and kidney transplantation: analysis of a single-center experience. *Chin Med J (Engl)*. 20 mai 2010;123(10):1259-63.
101. Zhu X-F, He X-S, Chen G-H, Chen L-Z, Wang C-X, Huang J-F. Combined liver and kidney transplantation in Guangzhou, China. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT*. déc 2007;6(6):585-9.
102. Hibi T, Sageshima J, Molina E, Ciancio G, Nishida S, Chen L, et al. Predisposing Factors of Diminished Survival in Simultaneous Liver/Kidney Transplantation: Prognostic Indicators of SLKT. *Am J Transplant*. nov 2012;12(11):2966-73.
103. Levitsky J, Baker T, Ahya SN, Levin ML, Friedewald J, Gallon L, et al. Outcomes and Native Renal Recovery Following Simultaneous Liver-Kidney Transplantation: Assessment of SLK Outcomes. *Am J Transplant*. nov 2012;12(11):2949-57.
104. Haad CR, Rodriguez-Benot A, Martinez-Vaquera S, Navarro-Cabello MD, Aguera-Morales ML, Ruiz de Mier MVP, et al. Combined Liver-Kidney Transplantation: Survey of a Single Center in Spain. *Transplant Proc*. déc 2013;45(10):3640-3.
105. Alhamad T, Spatz C, Uemura T, Lehman E, Farooq U. The Outcomes of Simultaneous Liver and Kidney Transplantation Using Donation After Cardiac Death Organs: Transplantation. *Transplantation*. déc 2014;98(11):1190-8.
106. Nilles KM, Krupp J, Lapin B, Sustento-Reodica N, Gallon L, Levitsky J. Incidence and impact of rejection following simultaneous liver-kidney transplantation. *J Hepatol*. 2015;62(2):340–345.
107. Catalano G, Tandoi F, Mazza E, Simonato F, Tognarelli G, Biancone L, et al. Simultaneous Liver–Kidney Transplantation in Adults: A Single-center Experience Comparing Results With Isolated Liver Transplantation. *Transplant Proc*. sept 2015;47(7):2156-8.
108. Doyle MM, Subramanian V, Vachharajani N, Maynard E, Shenoy S, Wellen JR, et al. Results of Simultaneous Liver and Kidney Transplantation: A Single-Center Review. *J Am Coll Surg*. 18 avr 2016;
109. Choudhury RA, Reese PP, Goldberg DS, Bloom RD, Sawinski DL, Abt PL. A Paired Kidney Analysis of Multiorgan Transplantation: Implications for Allograft Survival. *Transplantation*. mars 2016;1.
110. Fernando V, Vincent P, Ilan S, Valérie G, Sylvie D, Georges M, et al. Prevalence and Risk Factors of Noncontrolled and Resistant Arterial Hypertension in Renal Transplant Recipients: Transplantation. *Transplantation*. mai 2015;99(5):1016-22.
111. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Collaborative Transplant Study*. *Kidney Int*. janv 1998;53(1):217-22.

112. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A, et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* janv 2014;63(1, Supplement):A7.
113. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in Cardiovascular Death After Kidney Transplantation: Transplantation. *avr 2010;89(7):851-7.*
114. Zaky A, Lang JD, Treggiari M. Towards a better characterization of cirrhosis-associated cardiomyopathy? *J Hepatol.* 2013;59(1):192–193.
115. Becker T. Results of combined and sequential liver-kidney transplantation. *Liver Transpl.* oct 2003;9(10):1067-78.
116. Schrem H, Kurok M, Kaltenborn A, Vogel A, Walter U, Zachau L, et al. Incidence and long-term risk of de novo malignancies after liver transplantation with implications for prevention and detection. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* nov 2013;19(11):1252-61.
117. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after Kidney Transplantation in the United States. *Am J Transplant.* juin 2004;4(6):905-13.
118. Cheung CY, Lam MF, Chu KH, Chow KM, Tsang KY, Yuen SK, et al. Malignancies After Kidney Transplantation: Hong Kong Renal Registry: Malignancy After Kidney Transplantation. *Am J Transplant.* nov 2012;12(11):3039-46.
119. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary Complications After Liver Transplantation: Old Problems and New Challenges. *Am J Transplant.* 1 févr 2013;13(2):253-65.
120. Inoue T, Satoh S, Saito M, Numakura K, Tsuruta H, Obara T, et al. Correlations between pretransplant dialysis duration, bladder capacity, and prevalence of vesicoureteral reflux to the graft. *Transplantation.* 15 août 2011;92(3):311-5.
121. Akiki A, Boissier R, Delaporte V, Maurin C, Gaillet S, Karsenty G, et al. Endoscopic Treatment of Symptomatic Vesicoureteral Reflux after Renal Transplantation. *J Urol.* janv 2015;193(1):225-9.
122. Irish WD, Ilesley JN, Schnitzler MA, Feng S, Brennan DC. A Risk Prediction Model for Delayed Graft Function in the Current Era of Deceased Donor Renal Transplantation: DGF Risk Calculator. *Am J Transplant.* 27 sept 2010;10(10):2279-86.
123. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 2 déc 1999;341(23):1725-30.
124. Taner T, Stegall MD, Heimbach JK. Antibody-mediated rejection in liver transplantation: Current controversies and future directions: Antibody-Mediated Rejection in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* mai 2014;20(5):514-27.

125. Allegretti AS, Steele DJR, David-Kasdan JA, Bajwa E, Niles JL, Bhan I. Continuous renal replacement therapy outcomes in acute kidney injury and end-stage renal disease: a cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17(3):R109.
126. Naesens M, Lerut E, Damme BV, Vanrenterghem Y, Kuypers DRJ. Tacrolimus exposure and evolution of renal allograft histology in the first year after transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* sept 2007;7(9):2114-23.
127. Mosconi G, Scolari MP, Feliciangeli G, D'Addio F, D'Arcangelo GL, Cappuccilli ML, et al. Nephrological Indications in Combined Liver-Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* mai 2006;38(4):1086-8.
128. Mosconi G, Panicali L, Persici E, Conte D, Cappuccilli ML, Cuna V, et al. Native Kidney Function After Renal Transplantation Combined With Other Solid Organs in Preemptive Patients. *Transplant Proc.* mai 2010;42(4):1017-20.
129. Palmer MR, Donohoe KJ, Francis JM, A Mandelbrot D. Evaluation of relative renal function for patients who had undergone simultaneous liver-kidney transplants using Tc-99m-MAG3 scintigraphy with attenuation correction from anatomical images and SPECT/CT. *Nucl Med Commun.* août 2011;32(8):738-44.
130. Francis JM, Palmer MR, Donohoe K, Curry M, Johnson SR, Karp SJ, et al. Evaluation of Native Kidney Recovery After Simultaneous Liver-Kidney Transplantation: Transplantation. *Transplantation.* mars 2012;93(5):530-5.
131. Vagefi PA, Qian JJ, Carlson DM, Aparici CM, Hirose R, Vincenti F, et al. Native renal function after combined liver-kidney transplant for type 1 hepatorenal syndrome: initial report on the use of postoperative Technetium-99 m-mercaptoacetyltriglycine scans. *Transpl Int.* mai 2013;26(5):471-6.
132. Hmoud B, Kuo Y-F, Wiesner RH, Singal AK. Outcomes of Liver Transplantation Alone After Listing for Simultaneous Kidney: Comparison to Simultaneous Liver Kidney Transplantation. *Transplantation.* avr 2015;99(4):823-8.
133. Nadim MK, Sung RS, Davis CL, Andreoni KA, Biggins SW, Danovitch GM, et al. Simultaneous Liver-Kidney Transplantation Summit: Current State and Future Directions: Simultaneous Liver-Kidney Transplantation. *Am J Transplant.* nov 2012;12(11):2901-8.
134. Davis CL, Feng S, Sung R, Wong F, Goodrich NP, Melton LB, et al. Simultaneous Liver-Kidney Transplantation: Evaluation to Decision Making. *Am J Transplant.* juill 2007;7(7):1702-9.
135. Chang Y, Gallon L, Shetty K, Chang Y, Jay C, Levitsky J, et al. Simulation modeling of the impact of proposed new simultaneous liver and kidney transplantation policies. *Transplantation.* févr 2015;99(2):424-30.
136. Martin MS, Hagan ME, Granger DK. Current organ allocation disadvantages kidney alone recipients over combined organ recipients. *Am J Surg.* mars 2016;211(3):525-8.

137. Wadei HM, Gonwa TA, Taner CB. Simultaneous liver kidney transplant (SLK) allocation policy change proposal: Is it really a smart move? *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 29 avr 2016;
138. Israni AK, Xiong H, Liu J, Salkowski N, Trotter JF, Snyder JJ, et al. Predicting End-Stage Renal Disease After Liver Transplant. *Am J Transplant.* 2013;13(7):1782–1792.
139. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney Biomarkers in Cirrhosis. *J Hepatol.* 26 mai 2016;
140. O’Leary JG, Levitsky J, Wong F, Nadim MK, Charlton M, Kim WR. Protecting the kidney in liver transplant candidates Practice-Based Recommendations from the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice. *Am J Transplant* [Internet]. mars 2016 [cité 4 juin 2016]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.13790>
141. Noël L-H. Atlas de pathologie rénale. Médecine Sciences Publications; 2008. 1011 p.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères d'éligibilité rénale pour une greffe combinée chez un patient sur liste de greffe hépatique, adapté du groupe de travail de l'UNOS-OPTN pour l'allocation des greffes combinées (2016)

Critères d'éligibilité	Conditions
Insuffisance rénale chronique avec DFG <60ml/kg pendant plus de 90 jours	1) Dialyse en centre/ à domicile débutée en raison de l'arrivée au stade d'insuffisance rénale terminale 2) DFG (mesuré, estimé par formule ou clairance de créatinine) \leq 35 mL au moment de l'inscription
Insuffisance rénale aigue soutenue	1) Dialyse \geq 6semaines 2) DFG (mesuré, estimé par formule ou clairance de créatinine) \leq 25 mL pour au moins 6 semaines consécutives au moment de l'inscription 3) Combinaison des critères 1 et 2 \geq 6 semaines
Pathologie métabolique	Hyperoxalurie SHU atypique avec mutation du facteur H ou éventuellement I Amyloïdose systémique familiale non neuropathique Acidurie methylmalonique

Annexe 2 : Paramètres pré-transplantation des patients de la cohorte lilloise de 1989 à 2015

Patient	Indication	Sexe	Age	ATCD HTA	ATCD diabète	ATCD greffe	Diagnostic 1 ^{ère} greffe	Dialyse prégreffe	DFGe	Diagnostic rénal	PBR	Diagnostic hépatique
1	Néphro	M	21	non	non			oui		Hyperoxalurie primitive		Hyperoxalurie
2	Néphro	F	27	non	non			oui		Hyperoxalurie primitive		Hyperoxalurie
3	Néphro	F	29	non	non			oui		Hyperoxalurie primitive		Hyperoxalurie
4	Néphro	M	32	oui	non	Rein		oui		Hyperoxalurie primitive		Hyperoxalurie
5	Hépat	M	22	non	non			non	44,6	Dysplasie kystique		Génétique
6	Néphro	M	45	oui	non	Rein	Glomérulonéphrite indéterminée	oui		Rejet chronique		CHC, VHB
7	Néphro	F	47	non	non	Rein	GNMP de type II	oui		Rejet chronique		VHC
8	Néphro	F	18	oui	non			oui		Glycogénose		Glycogénose
9	Hépat	M	27	non	non	Foie	Maladie de Wilson	oui (x1)	21,1	Toxicité ciclosporine		Rejet chronique, VHC, suppuration
10	Néphro	M	47	non	non			oui		IgA		OH
11	Néphro	M	36	oui	non			oui		Hyperoxalurie primitive		Hyperoxalurie
12	Hépat	M	23	non	non			non	88,5	Purpura rhumatoïde		Mucoviscidose
13	Néphro	M	31	non	non	Rein	Inconnue	oui		Rejet chronique	oui	Cirrhose congénitale
14	Hépat	M	52	non	non			non	33,5	IgA		CHC, VHB, OH
15	Hépat	M	63	oui	oui			non	43,6	Diabète	oui	VHC
16	Hépat	M	49	non	oui			non	42,9	Diabète	oui	OH
17	Hépat	F	49	oui	non			non	22,4	PKRA		PKRA (Budd Chiari)
18	Néphro	M	57	oui	oui			oui		NAS, diabète, IgA ?		OH
19	Hépat	F	48	non	non			non	34,7	NTIC, IgA	oui	OH
20	Hépat	M	44	non	non			non	19,6	IgA	oui	OH
21	Hépat	M	61	non	non			oui		IgA	oui	CHC, OH
22	Hépat	M	46	non	oui	Foie	Cirrhose OH	oui		Toxicité ACN		rejet
23	Néphro	F	36	oui	non			oui		Néphropathie IgA	oui	OH
24	Néphro	M	51	oui	non			oui		Glomérulonéphrite indéterminée	oui	VHC
25	Néphro	F	56	oui	non			oui		GNMP de type I	oui	OH
26	Hépat	M	66	non	non	Foie	Cirrhose OH	oui		Toxicité ACN		rejet
27	Hépat	M	46	non	non			non	23,2	IgA, cryoglobuline ?		CHC, OH
28	Hépat	M	61	oui	non			non	12,3	IgA		OH

29	Néphro	M	57	non	non	Rein	Purpura rhumatoïde	oui		Rejet chronique	Inconnu
30	Hépat	F	51	non	non			non	26,4	Obstacle	OH
31	Hépat	M	51	oui	oui			non	42,6	IgA ou NAS	CHC, VHC, OH
32	Hépat	F	36	non	non			non	66,2	PKRA	PKRA (dénutrition)
33	Hépat	F	29	non	non	Foie	Atrésie des voies biliaires	non	47,2	Toxicité ACN	Rejet, cholangite ischémique
34	Néphro	F	49	oui	non			oui		PKRA	PKRA (dénutrition)
35	Néphro	F	51	non	non			oui		PKRA	PKRA (dénutrition)
36	Hépat	F	54	oui	oui	Foie	Cirrhose OH	oui		Toxicité ACN	Rejet aigu
37	Néphro	M	58	oui	non			oui		inconnue	VHC
38	Hépat	M	39	oui	non	Foie	Hépatite Alcoolique Aigue	non	28,1	Toxicité ACN	Rejet chronique
39	Hépat	F	63	oui	oui			oui		Diabète	CHC, OH
40	Néphro	F	52	oui	non			oui		PKRA	PKRA (dénutrition)
41	Hépat	M	67	oui	oui			non	40,3	Diabète ou NAS	CHC, NASH
42	Néphro	M	62	oui	oui			oui		Diabète	OH
43	Néphro	M	63	oui	non			oui		PKRA	PKRA (Budd Chiari ?)
44	Néphro	M	54	oui	oui	Rein-Pancréas	Diabète	oui		Rejet chronique	Fibrose congénitale
45	Néphro	F	63	oui	non			oui		PKRA	PKRA (Budd Chiari)
46	Néphro	M	32	non	non			oui		Uropathie congénitale	Fibrose congénitale
47	Hépat	M	63	oui	non			non	12,3	Tubulo-interstitiel	oui OH

Annexe 3 : Données de survie des patients de la cohorte lilloise

Patient	Indication	Sexe	Age	Année de greffe	Décès	Motif du décès	Durée de survie (mois)	Arrêt de fonction du greffon rénal	Durée survie Rénale (mois)
1	Néphro	M	21	1989	oui	Choc septique avec DMV, Nécrose foie	7	non	7
2	Néphro	F	27	1990	oui	Choc septique	90	oui	1
3	Néphro	F	29	1992	non		277	oui	193
4	Néphro	M	32	1993	non		279	oui	164
5	Hépat	M	22	1993	oui	AVC Hémorragique	0	non	1
6	Néphro	M	45	1998	non		204	non	204
7	Néphro	F	47	1998	non		210	non	210
8	Néphro	F	18	1998	oui	Lymphome thoracique EBV	37	non	37
9	Hépat	M	27	2001	non		168	oui	74
10	Néphro	M	47	2001	non		169	non	169
11	Néphro	M	36	2002	non		155	oui	155
12	Hépat	M	23	2002	oui	Septicémie à Pseudomonas	157	oui	122
13	Néphro	M	31	2003	non		156	non	156
14	Hépat	M	52	2004	oui	Pneumopathie d'inhalation	126	non	126
15	Hépat	M	63	2005	non		112	non	112
16	Hépat	M	49	2005	oui	A domicile	68	non	68
17	Hépat	F	49	2005	oui	Réactivation HHV6 SAM	1	non	1
18	Néphro	M	57	2005	oui	A domicile	38	non	38
19	Hépat	F	48	2006	oui	AVC hémorragique	112	non	112
20	Hépat	M	44	2006	non		111	non	111
21	Hépat	M	61	2006	oui	LNH	37	non	37
22	Hépat	M	46	2008	non		74	oui	74
23	Néphro	F	36	2008	non		84	non	84
24	Néphro	M	51	2009	non		80	non	80
25	Néphro	F	56	2009	non		77	non	77
26	Hépat	M	66	2009	oui	Aspergillose et candidose invasive	1	oui	0
27	Hépat	M	46	2010	non		49	oui	49
28	Hépat	M	61	2010	non		60	non	60
29	Néphro	M	57	2010	non		60	non	60
30	Hépat	F	51	2010	non		60	non	60

31	Hépat	M	51	2010	non		60	non	60
32	Hépat	F	36	2011	non		60	non	60
33	Hépat	F	29	2011	non		57	non	57
34	Néphro	F	49	2011	non		48	non	48
35	Néphro	F	51	2012	oui	Pleuro-pneumopathie, pneumothorax, tamponnade	1	oui	0
36	Hépat	F	54	2012	non		45	non	45
37	Néphro	M	58	2012	non		43	non	43
38	Hépat	M	39	2012	oui	Pneumopathie à Pseudomonas	1	oui	0
39	Hépat	F	63	2013	oui	AVC hémorragique	30	non	30
40	Néphro	F	52	2013	non		24	non	24
41	Hépat	M	67	2014	non		23	non	23
42	Néphro	M	62	2014	oui	A domicile	10	non	0
43	Néphro	M	63	2014	non		19	non	19
44	Néphro	M	54	2015	non		8	oui	0
45	Néphro	F	63	2015	non		5	non	5
46	Néphro	M	32	2015	non		4	non	4
47	Hépat	M	63	2015	non		3	non	3

Annexe 4 : Prise en charge des complications chirurgicales

P	Diagnostic et prise en charge	Délai
1	Drainage hémopéritoine Pose d'un drain de Kehr pour fuite biliaire	J8 M3
2	Reprise pour drainage hémopéritoine	J2
7	Drainage percutané d'un lymphocèle Pose stent pour sténose biliaire anastomotique	J15 M8
8	Reprise pour sténose voies biliaires	J20
12	Reprise pour occlusion sur ascite cloisonnée Embolisation artère splénique pour thrombopénie réfractaire	J17 J20
14	Caillotage	J7
15	Surveillance d'un hématome sous capsulaire Drainage dirigé d'une fistule biliaire Cure d'éventration	J11 M3 M42
16	Surveillance d'un hématome comprimant le hile	J2
18	Surveillance ascite cloisonnée Pose de stent pour sténose porte Réalisation d'un shunt de Leveen pour sténose porte	M1 M13 M21
22	Pose d'un drain pour sténose biliaire anastomotique	M16
24	Anticoagulation d'une thrombose porte partielle Dilatation au ballonnet x3 pour récurrence sténose biliaire anastomotique Dilatation au ballonnet pour récurrence sténose biliaire anastomotique Surveillance hématome pelvien	M17 M22 M85 J16
27	Pose de pyélostomie pour urinome Réanastomose pyelo-urétérale pour sténose urétérale Reprise pour cholépéritoine	M2 M8 M4
29	Surveillance fuite biliaire Macroplastique pour reflux vésico-urétéral	J16 M40
32	Reprise pour cholépéritoine Macroplastique plastique pour reflux vésico-urétéral	M2 M10
33	Surveillance d'un hématome Drainage radiologique d'un abcès	J28 M1
34	Reprise chirurgicale pour reflux vésico-urétéral	M46
37	Pyélostomie pour sténose du bas uretère Reprise pour hématome iliaque Réanastomose pyelo-urétérale pour reflux vésico-urétéral	J27 J29 M5
38	Choc hémorragique peropératoire	J0
41	Reprise hématome de la loge rénale Abcès périrénal	J1 M2
42	Reprise pour péritonite compliquant un abcès de la loge rénale Détransplantation pour abcès loge rénale	J15 M3
43	Reprise immédiate pour choc hémorragique peropératoire sur plaie veine cave Surveillance d'un lymphocèle	J0 J5
44	Détransplantation rénale immédiate pour thrombose artère du greffon Suture plaie du grêle per opératoire	J0 J0
45	Reprise sur fistule entéro-cutanée avec suture grêle Drainage d'un abcès de paroi	J18 J24
46	Pontage per opératoire Aorto-mésentérique supérieure et anastomose veineuse	J0
47	Drainage dirigé d'une fistule biliaire Reprise pour cholépéritoine	J11 M3

Annexe 5 : Données des ponctions biopsies rénales des patients

ATCD HTA	ATCD diabète	Dialyse prégreffe	Score de Banff	Indication
1	0	Néphrite tubulaire aiguë, oxalose		RFG
1	1	Rejet cellulaire, glomérules ischémiques, oxalose		RFG
1	6	Amélioration très légère cristaux, toxicité ACN, pas de rejet		RFG
2	29	NTA focale sévère, glomérules ischémiques, dépôts de cristaux d'oxalate		IRA
2	30	NTA légère, cristaux d'oxalate de calcium		IRA
2	32	NTA sévère, cylindres, cristaux oxalate, discret infiltrat inflammatoire		Systématique
3	119	Néphrite interstitielle chronique		Aggravation fonction rénale
3	196	Lésions de type borderline, Calcifications tubulaires, FIAT grade I	ct1ci1t2cv1	Aggravation fonction rénale, Protéinurie
4	33	Toxicité ACN, dépôts d'oxalate, infiltrat inflammatoire lymphoïde, fibrose intersituelle		IRA
4	167	Rares cristaux d'oxalate		Aggravation fonction rénale
4	185	FIAT grade 2, cristaux d'oxalate	ct2ci2cv1	
7	147	FIAT grade 1, toxicité chronique ACN, artériosclérose et artériolosclérose	ci1ct2cv1ah3C4d0	DSA
9	71	Toxicité chronique ACN, HSF, Atrophie tubulaire, Fibrose Interstitielle modérée	ct2cv1ah3ci2fi1	Aggravation fonction rénale
9	71	MAT, toxicité chronique ACN, microvacuolisation tubes, HSF	i3ct3ah3	Aggravation fonction rénale
10	15	Dysfonction chronique : toxicité chronique des ACN et rejet chronique (lésions artériolaires), néphropathie chronique,		Aggravation fonction rénale
10	135	Toxicité chronique ACN, dépôts mésangiaux IgA +	ci1ct1cv1ah3	
11	1	Toxicité chronique ACN, oxalose, néphrite tubulaire aiguë		RFG
11	22	Épaississement mésangial modéré avec Dépôts modérés, fibrose modérée, infiltrat inflammatoire modéré, Hyalinose Artériolaire, néphropathie d'allogreffe		Aggravation fonction rénale, Protéinurie
11	143	HSF, dépôts mésangiaux d'IgA, épaississement mésangial, FIAT I, artériopathie chronique d'allogreffe, rejet chronique à médiation cellulaire T (II), pas de cristaux		Protéinurie sous Rapamune
11	149	Rejet chronique à médiation humorale, toxicité chronique ACN, Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA, glomérulopathie d'allogreffe	g1mm2cg2ci3ct3cv2ah3c4d3	
12	113	Dépôts mésangiaux d'IgA, dépôts d'oxalate, granulomes géantocellulaires, infiltrat inflammatoire	mm3ci2ct2cv2ah2	Protéinurie
13	26	Normal		Aggravation fonction

				rénale
14	6	Infiltrat inflammatoire abondant, rejet borderline	Cv2	IRA
15	5	Normale		Systématique
19	51	Toxicité chronique ACN, FIAT II, artériolosclérose	ci3ct3cv2ah2	Aggravation fonction rénale
21	4	Lésions glomérulite et épaissement mésangial légers, capillarite péri tubulaire légère, léger infiltrat inflammatoire, vaisseaux normaux		Systématique
22	19	NTA marquée, cristaux oxalate exceptionnels, ischémie glomérulaire, rejet borderline	t2	IRA, protéinurie
22	43	Toxicité chronique ACN, FIAT II	ci2,ct2,cv1,ah2	DSA
22	58	Toxicité chronique ACN, FIAT II, HSF	ci2ct2,ah3cv1	Aggravation fonction rénale, Protéinurie
22	5	Discrètes lésions artériolosclérose	t1cv1,	Systématique
23	42	NTA modérée microvacuolisation tubulaire légère, toxicité chronique ACN, MAT artériolaire ++, infiltrat lymphocytaire abondant	ci3ct3cv2ah1	IRA, suspicion MAT
23	7	Toxicité chronique ACN	ci1ct1t1ah1	Systématique
24	49	Dépôts C4d isolés, artériolosclérose	ci2ct2cv1c4d3	DSA
24	53	Rejet aigu humoral, NTA légère, infiltrat inflammatoire avec follicules lymphoïdes	ptc1ci1ct1ah1cv1C4d3	IRA, DSA
24	69	Dépôts mésangiaux IgM polyclonales sans doubles contours	g1mm2ci1ct1	DSA, protéinurie
24	6	Lésions borderline, FIAT 1, artériolosclérose légère	ci2t2ct2cv1c4d3	Systématique
25	16	Dépôts mésangiaux IgG fins isolés sans doubles contours	mm1	Protéinurie, PCR Bk virus+
25	3	Normale		Systématique
27	11	Microvacuolisation tubes légère, toxicité chronique ACN, hyalinose artériolaire	ci2ct2cv1ah1	IRA
27	14	Rejet borderline, artériolosclérose	i1t2ci1ct1cv1ah1	IRA
27	46	NTA sévère, microvacuolisation tubulaire modérée, toxicité chronique ACN sévère, artériolosclérose/artériolosclérose, HSF sur un glomérule, lésion artérielle de rejet chronique à médiation cellulaire, infiltrat inflammatoire global	mm2ci3ct3cv2ah3	IRA
27	46	HSF sur 1 glomérule, fibrose interstitielle	ti2mm1ci3ct3cv2ah2	
29	0	NTA légère, microvacuolisation tubulaire légère, artériolosclérose légère	cv1	Suspicion rejet aigu
29	4	Normale		Systématique
30	0	NTA, rejet humoral, artériolosclérose	cv1C4d3	RFG
30	3	Dépôts C4d isolés, microvacuolisation tubulaire	cv1c4d1	Systématique
31	2	NTA, très légère microvacuolisation tubulaire, artériolosclérose, cylindres biliaires	cv2	IRA
32	4	g1t1 isolé	g1t1	Systématique
33	1	Normale		IRA
33	29	Lésions borderline, FIAT1-2, glomérules ischémiques	i1t1ci1ct1	Protéinurie, contexte accouchement

34	4	Toxicité chronique ACN, rejet borderline, mais peut être infectieux	i1t1ci1ct1ah1	Systématique
36	2	Arteriosclérose et artériolosclérose marquée, fibrose interstitielle marquée en IF	cv2ah3	IRA, protéinurie
37	1	NTA marquée, artériolosclérose, cylindres biliaires	Ci1ct1cv1	RFG
37	15	Rejet borderline, microvacuolisation tubulaire, inflammation interstitielle abondante	t1ptc1ci3ct3cv2ah1	Aggravation fonction rénale
39	1	Artériolosclérose, NTA, microvacuolisation tubulaire, rares cristaux oxalose	cv1	DSA
39	27	HSF sur un glomérule, g1 sur un glomérule	ci1ct1ah1	AFR
39	29	Rejet aigu à médiation humorale et rejet borderline	g1t1ptc1ci1ct1cv2ah1c4d1	IRA, DSA
39	3	Normale		Systématique
40	4	Artériolosclérose et artériolosclérose, Calcification tubulaires	Ci1ct1cv1ah1	Systématique
41	6	Rejet Aigu Cellulaire Ia, NTAmoérée, artériolosclérose et artériolosclérose	v1ptc1cv2ah2	IRA
41	6	microvacuolisation tubulaire, calcification tubulaire, glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA, HSF, artériolosclérose et artériolosclérose	mm3cg1ci2ct2cv1ah1	Systématique
42	0	NTA, artériolosclérose, artériolosclérose	ci3ct3cv2ah2	RFG
42	1	NTA sévère, microvacuolisation tubulaire, toxicité chronique ACN, foyer néphrite Interstitielle Aigue, cristaux tubulaires	ti1ci2ct2cv3ah2	RFG
42	2	Toxicité chronique ACN, arteriosclerose	ci3ct3cv3ah1	RFG
43	5	Calcifications tubulaires, glomerulite sur 1 glomérule, fusion des pedicelles	g1ah1	Protéinurie
43	14	Toxicité chronique ACN, artériolosclérose	ci1ct1cv1ah2	Aggravation fonction rénale
45	0	NTA sévère, artériolosclérose	cv2ah3	IRA
45	3	Artériolosclérose et artériolosclérose, 30% tubes atrophiques, 2 cristaux oxalate de calcium	mm1ci2ct1cv2ah2ti1	Systématique
46	1	NTA, artériolosclérose	ah1	IRA
47	3	Toxicité chronique ACN, artériolosclérose et artériolosclérose, infiltrat interstitiel en bande	i1t1ci1ct1cv2ah2	Systématique

IRA : Insuffisance rénale aiguë ; RFG : retard de fonction du greffon ; AFR : Aggravation fonction rénale (lente, chronique), DSA : apparition de novo d'un Donor Specific Antibody

Annexe 6 : Score d'évaluation du risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale après transplantation hépatique (à réaliser le jour de la greffe) : Israni et al. American Journal of Transplantation 2013, Predicting end-stage renal disease after liver transplant (138)

Table 2: Model for predicting ESRD within 6 months posttransplant, prediction made at time of transplant

Variables	Estimate	HR (95% CI)	P
Recipient age in years	0.02	1.02 (1.01–1.02)	0.0011
History of diabetes			
Yes (ref: no history)	0.39	1.48 (1.24–1.77)	<0.0001
Unknown (ref: no history)	–0.37	0.69 (0.34–1.39)	0.3001
Dialysis within prior week (ref: no)	0.82	2.26 (1.8–2.84)	<0.0001
Malignancy			
Yes (ref: no malignancy)	–1.10	0.33 (0.17–0.65)	0.0011
Unknown (ref: no malignancy)	–0.77	0.46 (0.22–0.98)	0.0447
Liver donor risk index	0.30	1.34 (1.13–1.6)	0.001
Ln serum creatinine	1.28	3.58 (3.09–4.15)	<0.0001
Recipient BMI	0.03	1.03 (1.02–1.05)	<0.0001

Parameter estimate can be used to estimate the probability of ESRD at 6 months posttransplant as: $1 - 0.9888^{e^{x\beta_1}}$ where $x\beta_1 = 0.02 \times \text{recipient age} + (0.39 \text{ if history of diabetes}) - (0.37 \text{ if unknown history of diabetes}) + (0.82 \text{ if on dialysis within prior week}) - (1.10 \text{ if malignancy}) - (0.77 \text{ if unknown malignancy}) + 0.30 \times \text{liver donor risk index} + 1.28 \times \text{Ln}(\text{serum creatinine}) + 0.03 \times \text{recipient BMI} - 2.65$.

Example patient 1: age 53 years, no history of diabetes, not on dialysis within prior week, unknown malignancy, donor risk index 1.39, serum creatinine 0.9, BMI 26.04, so $x\beta_1 = (0.02 \times 53) + 0 + 0 - 0.77 + (0.30 \times 1.39) + [1.28 \times \text{Ln}(0.9)] + (0.03 \times 26.04) - 2.65 = -1.30$ and 6 m ESRD probability = $1 - 0.9888^{-1.30} = 0.306\%$, which is located at approximately 5% percentile risk on Figure 4A.

Example patient 2: age 57 years, history of diabetes, not on dialysis within prior week, no malignancy, donor risk index 2.36, serum creatinine 2.2, BMI 32.54, so $x\beta_1 = (0.02 \times 57) + 0.39 + 0 + 0 + (0.30 \times 2.36) + [1.28 \times \text{Ln}(2.2)] + (0.03 \times 32.54) - 2.65 = 1.57$ and 6 m ESRD probability = $1 - 0.9888^{1.57} = 5.3\%$, which is located at approximately 95% percentile risk on Figure 4A.

BMI, body mass index; CI, confidence interval; ESRD, end-stage renal disease; HR, hazard ratio; Ln, natural log.

Table 3: Model for predicting ESRD between 6 months and 5 years posttransplant, prediction made at time of transplant

Variables	Estimate	HR (95% CI)	P
History of diabetes			
Yes (ref: no history)	1.00	2.73 (2.37–3.14)	<0.0001
Unknown (ref: no history)	0.68	1.97 (1.38–2.83)	0.0002
Hepatitis C positive status	0.39	1.48 (1.29–1.7)	<0.0001
Race			
African American (ref: white)	0.66	1.94 (1.6–2.35)	<0.0001
Other (ref: white)	0.23	1.25 (1.05–1.49)	0.0109
Ln albumin	–0.65	0.52 (0.39–0.71)	<0.0001
Ln bilirubin ¹ (<0)	0	1	Reference
Ln bilirubin (≥0 and <2)	–0.52	0.59 (0.53–0.67)	<0.0001
Ln bilirubin (≥2)	0.08	1.08 (0.90–1.31)	0.4238
Ln serum creatinine ¹ (<0.6)	2.03	7.58 (5.92–9.71)	<0.0001
Ln serum creatinine (≥0.6 and <1.2)	–0.40	0.67 (0.43–1.06)	0.0818
Ln serum creatinine (≥1.2)	0	1	Reference

Parameter estimate can be used to estimate the probability of ESRD between 6 months and 5 years posttransplant as: $1 - 0.9766^{e^{x\beta_2}}$ where $x\beta_2 = (1 \text{ if history of diabetes}) + (0.68 \text{ if unknown history of diabetes}) + (0.39 \text{ if Hepatitis C positive status}) + (0.66 \text{ if African American}) + (0.23 \text{ if other race}) - 0.65 \times \text{Ln}(\text{albumin}) - [0.52 \times \text{Ln}(\text{bilirubin}) \text{ if } 0 \leq \text{Ln}(\text{bilirubin}) < 2] + [0.08 \times \text{Ln}(\text{bilirubin}) - 1.2 \text{ if } \text{Ln}(\text{bilirubin}) \geq 2] + [2.03 \times \text{Ln}(\text{serum creatinine}) \text{ if } \text{Ln}(\text{serum creatinine}) < 0.6] - [0.40 \times \text{Ln}(\text{serum creatinine}) - 1.46 \text{ if } 0.6 \leq \text{Ln}(\text{serum creatinine}) < 1.2] + [0.98 \text{ if } \text{Ln}(\text{serum creatinine}) \geq 1.2] + 0.7$.

Example patient 1: no history of diabetes, positive HCV serology, white, albumin 2.3, bilirubin 7.4 (Ln bilirubin 2), serum creatinine 0.6 (Ln serum creatinine –0.51), so $x\beta_2 = 0 + 0.39 + 0 - [0.65 \times \text{Ln}(2.3)] + (0.08 \times 2) - 1.2 + [2.03 \times (-0.51)] + 0.7 = -1.53$ and 6m-5 yr ESRD probability = $1 - 0.9766^{-1.53} = 0.511\%$, which is located at approximately 5% percentile risk on Figure 6A.

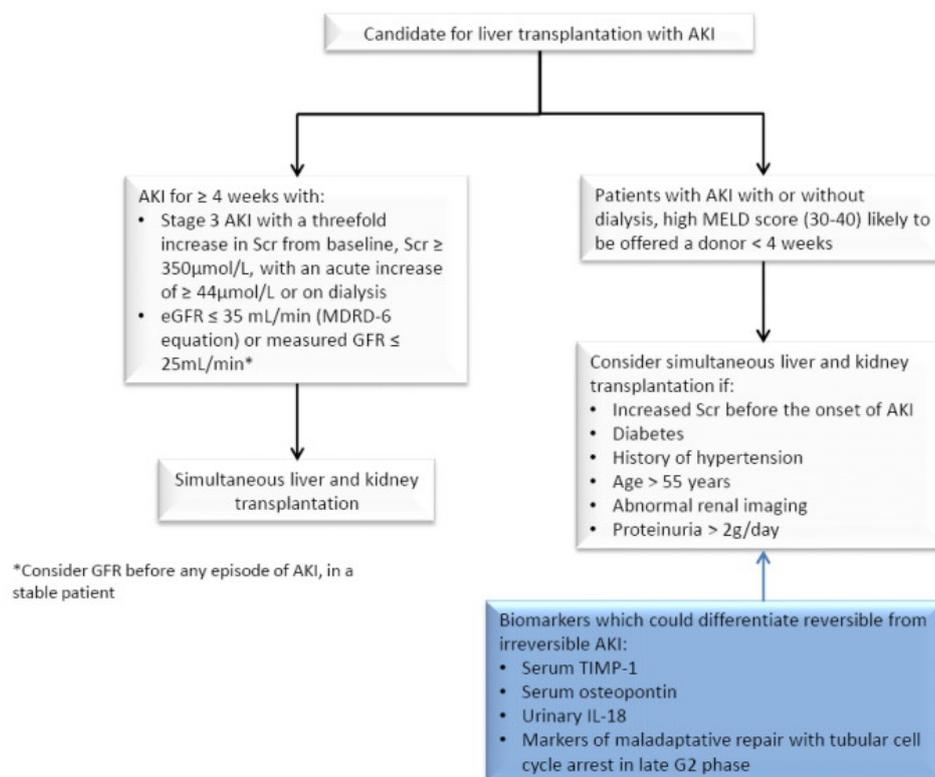
Example patient 2: no history of diabetes, positive HCV serology, African American, albumin 2.85, bilirubin 3.4 (Ln bilirubin 1.22), serum creatinine 1.75 (Ln serum creatinine 0.56), so $x\beta_2 = 0 + 0.39 + 0.66 - [0.65 \times \text{Ln}(2.85)] - (0.52 \times 1.22) + (2.03 \times 0.56) + 0.7 = 1.57$ and 6m-5 yr ESRD probability = $1 - 0.9766^{1.57} = 10.76\%$, which is located at approximately 95% percentile risk on Figure 6A.

The probability of ESRD between liver transplant and 5 years posttransplant can be calculated as: $0.9888^{e^{x\beta_1}} (1 - 0.9766^{e^{x\beta_2}})$.

CI, confidence interval; ESRD, end-stage renal disease; HCV, hepatitis C virus positive status; HR, hazard ratio; Ln, natural log.

¹Natural logs of bilirubin and serum creatinine are fitted with linear splines.

Annexe 7 : Arbre décisionnel concernant la greffe combinée en cas d'insuffisance rénale aiguë chez un patient sur liste d'attente pour une transplantation hépatique. : Francoz et al. Journal of Hepatology 2016 Kidney Biomarkers in Cirrhosis (139)



AKI, insuffisance rénale aiguë; Scr, créatininémie ; GFR, débit de filtration glomérulaire ; eGFR, débit de filtration glomérulaire estimé

Annexe 8 : Mesures de prévention de la survenue d'une insuffisance rénale aiguë chez le patient en attente d'une transplantation hépatique O'Leary et al. American Journal of Transplantation 2016 Protecting the kidney in liver transplant candidates Practice-Based Recommendations from the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice (140)

Table 2: Prevention of AKI in patients with cirrhosis

Risk factors	Preventive strategies
Hepatorenal syndrome development	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotic prophylaxis following gastrointestinal bleeding for 7 days (grade 1A) • Albumin infusion during large-volume paracentesis (>5 L, 6–8 g/L of ascitic fluid removed) (grade 1A) • Secondary and primary SBP prophylaxis with daily antibiotics, preferably norfloxacin (grade 1B) • Early recognition and treatment of SBP with antibiotics and IV albumin at the dose of 1.5 g/kg of body weight at the time of diagnosis of SBP and 1 g/kg of body weight on the third day of treatment (grade 1B) • Judicious use of diuretics • Avoid dehydration with lactulose use
Exposure to nephrotoxic medications (e.g. NSAIDs, aminoglycosides, amphotericin, vancomycin)	<ul style="list-style-type: none"> • Close monitoring of drug toxicity and early recognition of drug-induced AKI and discontinuation of offending agent if possible (grade 1A) • Use lipid formulations of amphotericin B rather than conventional formulations of amphotericin B (grade 2A) • Use azole antifungal agents and/or the echinocandins rather than conventional amphotericin B, if equal therapeutic efficacy can be assumed (grade 1A)
Radicontrast exposure	<ul style="list-style-type: none"> • Avoid nephrotoxic medications whenever possible • Consider alternative imaging methods or avoidance of IV contrast if possible • Use low or iso-osmolar agents with lowest volume possible (grade 1B) • Optimize fluid status prior to administration of IV contrast with IV normal saline or IV bicarbonate (grade 1A)
Hemodynamic instability	<ul style="list-style-type: none"> • Consider N-acetylcysteine use in combination with IV hydration (grade 2D) • Increase mean arterial pressure in setting of shock to >65 mmHg (grade 1C) • Use of protocol-based management of hemodynamic and oxygenation parameters (grade 2C) • Optimal fluid resuscitation with crystalloids or colloids (grade 2B) • Vasopressors in patients with persistent hypotension (grade 1C), consider norepinephrine as first line (grade 2D)

AKI, acute kidney injury; IV, intravenous; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; SBP, spontaneous bacterial peritonitis.

AKI, insuffisance rénale aiguë; IV, intraveineux ; NSAID, anti-inflammatoire non stéroïdien ; SBP : péritonite bactérienne spontanée

Annexe 9 Classification de Banff d'après Laure Hélène Noel, Atlas de pathologie rénale, 2008, Médecine-Sciences, Flammarion (141)

<p>Glomérulite (« g »)</p> <ul style="list-style-type: none"> • g0 : pas de glomérulite • g1 : glomérulite dans < 25% des glomérules • g2 : glomérulite segmentaire ou globale dans 25 à 75% des glomérules • g3 : glomérulite majoritairement globale dans > 75% des glomérules
<p>Infiltrat inflammatoire mononucléé (« i »)</p> <ul style="list-style-type: none"> • i0 : peu ou pas d'infiltrat interstitiel (<10% du parenchyme non fibreux) • i1 : 10 à 25% du parenchyme • i2 : 26 à 50% du parenchyme • i3 : > 50% du parenchyme <p>* Indique la présence de plus de 5 à 10 % de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles ou de plasmocytes</p>
<p>Inflammation totale (« ti »)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ti0 : absence d'inflammation ou inflammation non significative <10% du parenchyme fibreux et non fibreux • ti1 : 10 à 25% du parenchyme • ti2 : 26 à 50% du parenchyme • ti3 : > 50% du parenchyme
<p>Tubulite (« t »)</p> <ul style="list-style-type: none"> • t0 : pas de lymphocyte en exocytose dans les tubes • t1 : plusieurs foyers de tubes présentant de 1 à 4 lymphocytes par section tubulaire • t2 : plusieurs foyers de tubes présentant de 5 à 10 lymphocytes par section tubulaire • t3 : plusieurs foyers de tubes présentant >10 lymphocytes par section tubulaire ou au moins 2 foyers de destruction de la membrane basale tubulaire associés à un infiltrat interstitiel « i2/i3 » et à des lésions de tubulite « t2 » dans une autre partie de la biopsie
<p>Artérite intinale (« v »)</p> <ul style="list-style-type: none"> • v0 : pas d'artérite • v1 : artérite intinale légère à modérée au niveau d' au moins une section artérielle • v2 : artérite intinale sévère avec réduction > 25% de la lumière vasculaire d'au moins une section artérielle • v3 : artérite transmurale et/ou nécrose fibrinoïde de la média
<p>Capillarite péri tubulaire (« cpt »)</p> <ul style="list-style-type: none"> • cpt0 : <10% des capillaires péri tubulaires présentant plus de 3 éléments • cpt1 : ≥ 10% des capillaires péri tubulaires, avec 3 à 4 cellules inflammatoires • cpt2 : ≥ 10% des capillaires péri tubulaires, avec 5 à 10 cellules inflammatoires • cpt3 : ≥ 10% des capillaires péri tubulaires, avec >10 cellules inflammatoires
<p>Glomérulopathie d'allogreffe (« cg »)</p> <ul style="list-style-type: none"> • cg0 : pas de glomérulopathie : doubles contours de <10% des anses capillaires • cg1 : doubles contours de <25% des anses capillaires du glomérule le plus atteint • cg2 : doubles contours dans 26 à 50% des anses capillaires du glomérule le plus atteint • cg3 : doubles contours dans >50% des anses capillaires du glomérule le plus atteint
<p>Fibrose interstitielle (« ci »)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ci0 : fibrose interstitielle jusqu'à 5% du cortex • ci1 : fibrose interstitielle dans 6 à 25% du cortex • ci2 : fibrose interstitielle dans 26 à 50% du cortex • ci3 : fibrose interstitielle dans > 50% du cortex
<p>Atrophie tubulaire (« ct »)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ct0 : absence d'atrophie tubulaire • ct1 : atrophie tubulaire ≤ 25% du cortex • ct2 : atrophie tubulaire intéressant entre 26 et 50% du cortex • ct3 : atrophie tubulaire > 50% du cortex
<p>Endartérite fibreuse (« cv »)</p> <ul style="list-style-type: none"> • cv0 : absence d'endartérite fibreuse • cv1 : Endartérite fibreuse réduisant la lumière vasculaire de < 25% • cv2 : Endartérite fibreuse réduisant la lumière vasculaire de <25 à 50% • cv3 : Endartérite fibreuse réduisant la lumière vasculaire de >50%
<p>Hyperplasie mésangiale (« mm »)</p> <ul style="list-style-type: none"> • mm0 : pas d'hyperplasie mésangiale • mm1 : hyperplasie mésangiale (au moins modérée) dans moins de 25% des glomérules • mm2 : hyperplasie mésangiale (au moins modérée) dans moins de 25% des glomérules • mm3 : hyperplasie mésangiale (au moins modérée) dans moins de 25% des glomérules
<p>Hyalinose artériolaire (« ah »)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ah0 : Pas de hyalinose artériolaire • ah1 : Hyalinose artériolaire léger à modéré, d'au moins une artériole • ah2 : Hyalinose artériolaire modéré à sévère, d'au moins une artériole • ah3 : Hyalinose sévère de nombreuses artérioles
<p>Augmentation de la matrice mésangiale</p> <ul style="list-style-type: none"> • C4d0 : négatif – 0 % • C4d1 : minime – 1 à 10% • C4d2 : positif focal – 10 à 50% • C4d3 : positif diffus - > 50%