

Faculté de médecine et médecine dentaire

Toxicité du tacrolimus chez les patients hospitalisés aux soins intensifs après transplantation hépatique

Auteur : Maxime VEKEMANS
Promoteur : Dr Ludovic GERARD
Lecteur·rices : Pr Françoise SMETS, Dr Eliano BONACCORSI RIANI,
Dr Jean-Baptiste MESLAND
Année académique 2023-2024 : Master en médecine à finalité spécialisée

Remerciements

Je voudrais exprimer ma gratitude envers tous ceux qui ont participé et apporté leur aide à la réalisation de ce mémoire. Cette expérience a été extrêmement enrichissante pour moi, mais elle n'aurait certainement pas été possible sans le soutien de chacun d'entre vous.

En tout premier, je voudrais remercier sincèrement le docteur Ludovic Gerard qui m'a guidé en tant que promoteur pour ce travail. Il a été un challenger exigeant, mais toujours constructif, de mon travail et de mes progrès. Son attention bienveillante, sa patience et sa grande disponibilité ont grandement contribué à la réussite de ce projet.

Je tiens également à remercier le docteur Camille Lepas pour ses conseils avisés et sa lecture attentive, Laure Boukkhelifa et Louis Vekemans pour leur relecture des parties rédigées en Anglais.

Enfin, je voudrais remercier Amélie, ma famille et mes amis pour leur soutien inconditionnel.

Table des matières

1	<i>Abréviations</i>	5
2	<i>Introduction</i>	6
2.1	La transplantation hépatique	6
2.2	L'immunosuppression post transplantation hépatique	6
2.3	Le Tacrolimus (TAC)	7
2.3.1	Pharmacologie.....	7
2.3.2	Pharmacocinétique.....	8
2.3.3	Toxicité	10
2.4	Insuffisance rénale aiguë post-transplantation	12
2.5	Encéphalopathie post-transplantation	13
2.6	Objectifs	13
3	<i>Matériel et méthode</i>	14
3.1	Patients	14
3.2	Données récoltées	14
3.2.1	Données pré-opératoires.....	14
3.2.2	Données per-opératoires.....	14
3.2.3	Données post-opératoires	15
3.3	Définition des groupes	15
3.4	Méthodes statistiques	16
4	<i>Résultats</i>	17
4.1	Insuffisance rénale aiguë	17
4.1.1	Caractéristiques des patients avec et sans insuffisance rénale aiguë	17
4.1.2	Résultats concernant l'insuffisance rénale aiguë	18
4.1.3	Analyse multivariée des variables associées ou non à l'insuffisance rénale aiguë.....	19
4.1.4	Courbe de survie post transplantation hépatique selon la présence ou non d'une insuffisance rénale aiguë.....	20
4.2	Encéphalopathie	21
4.2.1	Caractéristiques des patients avec et sans encéphalopathie.....	21
4.2.2	Résultats concernant l'encéphalopathie.....	22
4.2.3	Analyse multivariée sur l'encéphalopathie.....	23
4.2.4	Courbe de survie post transplantation hépatique selon la présence ou non d'une encéphalopathie	24
4.3	Tacrolimus	24
4.3.1	Courbe de survie post transplantation hépatique en fonction de la concentration sanguine de tacrolimus.....	24
4.3.2	Relation entre l'insuffisance rénale aiguë et le Tacrolimus	25
4.3.3	Relation entre l'encéphalopathie et le Tacrolimus.....	26
5	<i>Discussion</i>	29
5.1	Insuffisance rénale aiguë	29
5.1.1	MELD	29
5.1.2	Volumes de globules rouges et de cristalloïdes administrés.....	30
5.1.3	Temps opératoire et durée d'ischémie.....	31
5.2	Encéphalopathie	31

5.2.1	L'insuffisance rénale aiguë.....	31
5.2.2	Durée de la transplantation hépatique.....	32
5.2.3	MELD	32
5.3	Tacrolimus	32
5.4	Limites	34
5.5	Projections.....	34
6	Conclusion	36
7	Bibliographie.....	37

1 Abréviations

BHE = barrière hémato-encéphalique

DBD = don d'organe par mort cérébrale

DCD = Don d'organe par mort circulatoire

DFG = débit de filtration glomérulaire

DFG = Débot de filtration glomérulaire

DOVI = don d'organe par un donneur vivant

FNTA = facteur nucléaire des cellules T activées

GR = Globule rouge

IR = insuffisance rénale

IRA = Insuffisance rénale aiguë

IRC = Insuffisance rénale chronique

LIR = lésions d'ischémie-reperfusion

SNC = Système nerveux central

TAC = Tacrolimus

TH = Transplantation hépatique

TRR = Traitement de remplacement rénal

USI = Unité de soins intensifs

2 Introduction

2.1 La transplantation hépatique

En 2021, 268 greffes de foie ont été réalisées en Belgique (1).

La première indication de greffe est le carcinome hépatocellulaire (30% des patients transplantés en France), suivie de la cirrhose alcoolique et la stéato-hépatite non alcoolique (NASH). Notons que les cirrhoses causées par les hépatites virales B et C nécessitent de moins en moins de transplantation, et ce grâce à l'efficacité de nouveaux traitements. A côté des hépatopathies chroniques, les hépatites fulminantes, d'étiologie médicamenteuse ou le plus souvent virale, nécessitent fréquemment une transplantation hépatique en urgence au vu de la détérioration brutale et irréversible de la fonction hépatique (2).

Les indications de greffe pédiatrique ne seront pas abordées dans cette étude.

La transplantation peut être réalisée à partir de greffons provenant d'un donneur vivant (LDLT) ou d'un donneur décédé (DDLT). Étant donné le peu de greffons en provenance de donneurs décédés disponibles, la LDLT s'est développée afin de réduire les décès sur liste d'attente (3).

La LDLT a plusieurs avantages, le premier étant que la transplantation peut être programmée. Une méta-analyse réalisée en 2020 a comparé la survie des patients et du greffon, le MELD, le temps d'attente, les complications techniques et les infections postopératoires en fonction de LDLT et DDLT. La LDLT a été associée à une mortalité plus faible à 1, 3 et 5 ans après la transplantation, à une survie du greffon similaire, à un MELD plus faible au moment de la transplantation, à un temps d'attente plus court et à un risque de rejet plus faible, avec un risque plus élevé de complications biliaires (4). Bien que cette étude laisse penser que la LDLT a de meilleurs résultats que la DDLT, la LDLT reste peu pratiquée en Belgique. 21 LDLT sont réalisés contre 247 DDLT en 2021 dans les pays membre de l'eurotransplant (1). Cela peut s'expliquer par la difficulté à transplanter une partie de foie (3).

2.2 L'immunosuppression post transplantation hépatique

Afin de limiter les rejets, des immunosuppresseurs sont administrés aux patients bénéficiant d'une greffe hépatique, et ce, afin de contrer la réponse immunitaire de l'organisme face aux cellules du greffon, considérées comme extérieures à l'organisme.

Le protocole standard d'immunosuppression est constitué d'une association d'anticalcineurine, de mycophénolate mofétil (acide mycophénolique) et de corticoïdes (2). Son principe est de bloquer

la réponse immunitaire contre le greffon en intervenant à différents niveaux de la chaîne de réponse immunitaire. Ainsi, les anticalcineurines inhibent la production de cytokines telles que l'IL-2. Les corticoïdes quant à eux bloquent l'IL-1 et l'IL-6. Enfin, le micophénolate mofétil empêche l'entrée en cycle cellulaire. Ces trois immunosuppresseurs agissent ainsi de manière synergique (2). Récemment, des protocoles d'immunosuppression « réduite » après transplantation hépatique, constitués d'une monothérapie par anticalcineurines, ont montré une efficacité similaire aux protocoles conventionnels quant au taux de rejet post-transplantation hépatique. Ils sont de plus en plus largement adoptés (5).

On retrouve sur le marché deux molécules d'anticalcineurines : le tacrolimus (TAC) et la ciclosporine.

Étant donné la meilleure efficacité du TAC en cas de rejet aigu ou en cas de début de rejet chronique par rapport à la ciclosporine (6), il est actuellement considéré comme l'anti-rejet de première ligne.

Le choix entre ces deux anticalcineurines est également guidé par le risque de complications métaboliques. En effet, les deux molécules sont connues pour causer une hyperlipidémie et un diabète de novo. L'hyperlipidémie est plus courante avec la ciclosporine (67% versus 26% pour le TAC un an après une greffe rénale) (2). Concernant le diabète de novo, plusieurs facteurs de risque tels que l'âge, une antériorité génétique familiale de diabète, la population noire ou hispanique, ont été identifiés. Mais le risque de développer un diabète de novo est majoré également par la prise de TAC (2).

Les deux médicaments ont également des effets secondaires esthétiques : l'hirsutisme et l'hypertrophie gingivale pour la ciclosporine et l'alopecie pour le TAC.

Nous allons nous intéresser dans cette recherche clinique au TAC dans le cas particulier de la transplantation hépatique (TH).

2.3 Le Tacrolimus (TAC)

Le TAC est un immunosuppresseur de type anticalcineurine. Sa réponse pharmacologique présente une importante variabilité interindividuelle, ce qui le rend difficile à équilibrer (7).

2.3.1 Pharmacologie

Le TAC est une lactone macrolide qui agit par inhibition de la protéine phosphatase calcineurine dans les cellules T cytotoxiques.

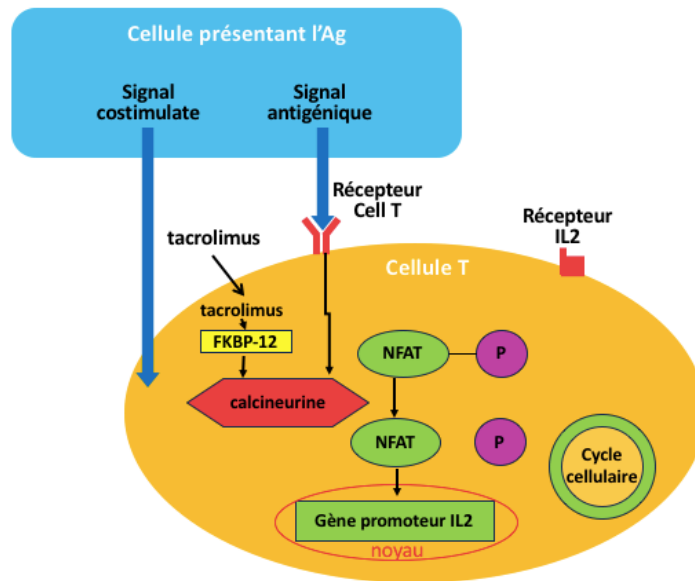


Illustration 1. Mécanisme pharmacologique principal du TAC (8)
 AG : anti-gène, NFAT : facteur nucléaire des cellules T activées, IL2 : interleukines 2, FKVP-12 : immunophiline, P : phosphate

Sans TAC, les cellules du greffon, présentant des antigènes, sont reconnues par les lymphocytes T. La liaison de l'antigène au récepteur de surface des cellules T entraîne alors un influx d'ions calcium, qui va permettre l'activation de la calcineurine. Une fois activée, la calcineurine déphosphoryle le facteur nucléaire des cellules T activées (NFAT), ce qui déclenche sa translocation dans le noyau et la transcription de gènes dépendant du NFAT, y compris les cytokines (comme l'IL-2), ce qui favorise la prolifération des cellules T (9).

Comme le montre l'illustration ci-dessus, le TAC inhibe l'activation des lymphocytes T et la transcription des gènes des cytokines, dont celui de l'IL-2. L'évènement principal est la formation d'un complexe entre le TAC et l'immunophiline (FKBP-12). Celui-ci se lie à la calcineurine, ce qui permet d'inhiber son activité phosphatase. Grâce à cette liaison, la déphosphorylation de NFAT est bloquée. L'étape cruciale de la transcription nucléaire de l'IL-2 et d'autres gènes de cytokines dérivées des cellules T ne peut alors avoir lieu (10).

2.3.2 Pharmacocinétique

Dans le contexte d'une transplantation, le TAC est généralement administré deux fois par jour (9). Il présente une biodisponibilité relativement faible variant de 6 à 23 %, avec une variabilité significative de l'absorption et du métabolisme entre les individus (11).

Pour maintenir les taux sanguins de TAC dans les plages thérapeutiques définies, les concentrations sanguines minimales sont mesurées dans la pratique clinique (10). Cette surveillance

thérapeutique est essentielle, car des concentrations trop faibles dans le sang total peuvent accroître le risque de rejet aigu, tandis que des concentrations élevées peuvent entraîner certaines toxicités (12). Les concentrations cibles varient souvent selon le type de transplantation et le temps écoulé depuis la transplantation.

La variabilité interindividuelle des taux plasmatiques de TAC peut être attribuée à plusieurs facteurs, comme détaillé ci-dessous (10).

2.3.2.1 Absorption

Le TAC est disponible sous forme orale ou intraveineuse. Lorsqu'il est administré par voie orale, il est absorbé le long du tractus intestinal jusqu'à l'intestin distal. Le métabolisme par les isoenzymes CYP3A4 intestinaux et l'élimination par transport actif par la glycoprotéine P ABCB1 sont des processus importants influençant l'absorption du TAC.

En effet, la partie supérieure de l'intestin grêle est le principal site de métabolisme du premier passage médié par le CYP3A4 chez l'homme (13).

La glycoprotéine P ABCB1, quant à elle, diminue les concentrations intracellulaires ou sanguines de TAC, grâce à une élimination active du médicament absorbé dans la lumière intestinale et à une régulation de l'accès aux enzymes CYP3A4 (14).

La bile ne semble pas être essentielle à l'absorption du TAC (15).

2.3.2.2 Distribution

Le TAC présente une forte affinité pour les érythrocytes, ce qui se traduit par un rapport de distribution des concentrations entre le sang total et le plasma variant de 10:1 à 30:1 (16). Il est largement distribué dans divers organes, notamment les poumons, la rate, le cœur, les reins, le pancréas, le cerveau, les muscles et le foie (17). Chez les patients transplantés rénaux et hépatiques recevant du TAC par voie intraveineuse, le volume de distribution respectif (calculé sur la base des concentrations dans le sang total) était de 1,41 et 0,85 L/kg. (10)

2.3.2.3 Métabolisme et élimination

Le TAC est principalement métabolisé au niveau hépatique. Moins de 5 % de la substance active reste sous sa forme inchangée dans la bile, l'urine et les selles dans les 48 heures suivant l'administration par voie orale ou intraveineuse (18).

Sur base des données de concentration sanguine, le TAC est considéré comme un médicament à faible clairance, avec une clairance équivalente à environ 3% du débit sanguin hépatique. Après sa métabolisation, plus de 95 % du médicament est éliminé par voie biliaire, principalement sous forme de métabolites, tandis que 2,4 % sont excrétés par voie urinaire, également sous forme de métabolites.

Bien que le métabolisme hépatique soit prédominant, le médicament est également métabolisé au niveau de la muqueuse intestinale. Ce processus est médié par les isoformes 3A4 et 3A5 du cytochrome P450 (10).

2.3.3 Toxicité

L'utilisation du TAC en tant qu'immunosuppresseur a marqué une avancée majeure dans le domaine de la transplantation, avec d'excellents résultats à court terme (19). Cependant, ce médicament présente des inconvénients notables. En plus de sa grande variabilité interindividuelle, il est associé à une toxicité à plusieurs niveaux. Parmi celles-ci, on peut citer en particulier la néphrotoxicité, qu'elle soit aiguë ou chronique, les altérations du métabolisme du glucose et les atteintes neurologiques (20) (19) .

Le profil de toxicité complique la prise en charge du patient et est lié à un pronostic clinique moins favorable (21) (22) (19).

2.3.3.1 Néphrotoxicité

Le TAC induit des modifications au niveau de l'hémodynamique rénale, entraînant une diminution rapide du débit de filtration glomérulaire (DFG), qui peut initialement être réversible en réduisant la dose ou en arrêtant complètement la prise (23). Néanmoins, en l'absence d'une interruption précoce du médicament, les dommages histologiques deviennent irréversibles, entraînant une diminution permanente du DFG. Cette situation est attribuable à des changements structurels, comprenant l'atrophie tubulaire, la fibrose interstitielle, la glomérulosclérose et l'artériopathie (23).

La sévérité de la néphrotoxicité semble être dose dépendante (24) mais n'est pas complètement évitable (19). Elle découle d'une augmentation de la production de substances vasoconstricteurs et d'une diminution des substances vasodilatatrices. Ce déséquilibre contribue à la réduction du flux sanguin rénal et à la thrombose glomérulaire (25).

Le TAC intervient par différents mécanismes :

- Augmentation de la sécrétion d'endothéline (26).
- Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone : initialement par un effet direct du TAC sur les cellules juxtaglomérulaires, pouvant parfois conduire à une hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire (16).
- Altération de l'équilibre entre les agents vasoconstricteurs et vasodilatateurs issus du métabolisme de l'acide arachidonique par la Cyclooxygénase-2 (COX-2). Le TAC exerce une action répressive sur l'expression rénale de la COX-2. Cela entraîne des effets indésirables similaires à ceux observés avec les anti-inflammatoires inhibiteurs de la COX-2, tels que l'hyperkaliémie, la rétention sodée et l'hypertension artérielle (26).

D'autres facteurs sont impliqués dans le risque de néphrotoxicité lié au TAC: les lésions rénales préexistantes dues au diabète, l'hypertension artérielle et l'hépatite C (23).

2.3.3.2 Neurotoxicité

La neurotoxicité du TAC est décrite dans la littérature sans que sa physiopathologie ait pu être identifiée avec certitude (27). Plusieurs hypothèses ont été émises.

La première est que l'un des facteurs impliqués dans la pathogenèse est l'œdème vasogénique causé par la constriction des capillaires cérébraux, qui peut être lié à la concentration maximale de TAC (28).

La deuxième est que la calcineurine représente plus de 1% des protéines totales du cerveau, avec une concentration particulièrement élevée dans les oligodendrocytes. Le TAC aurait donc un effet toxique sur ces cellules gliales (27).

Les conséquences de la détérioration du système nerveux central induite par le TAC sont hétérogènes selon les individus. Le spectre peut aller de la perception par le patient de tremblements, de nervosité et de difficultés à se concentrer ou à s'endormir, jusqu'à des stades avancés avec des troubles comportementaux sévères, une altération du niveau de conscience, voir l'apparition de convulsions et d'un coma (21).

La littérature quant à l'importance de la dose de TAC dans la neurotoxicité est ambiguë car les doses utilisées dans les anciennes études sont supérieures à notre étude (29) (21). Ceci est la raison pour laquelle nous avons décidé de refaire les études pour vérifier la neurotoxicité du TAC à des concentrations cibles comprises entre 5 et 8 ng/ml.

2.4 Insuffisance rénale aiguë post-transplantation

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une des complications majeures de la transplantation qui augmente la morbidité, la mortalité ainsi que la durée du séjour à l'unité de soins intensifs (USI) (29). L'IRA peut se compliquer d'une insuffisance rénale chronique (30), il est donc important d'en prévenir sa survenue.

L'IRA est définie par les critères d'AKIN ou les critères de KDIGO. Les critères KDIGO sont soit une augmentation de la créatinine sérique d'au moins 0,3 mg/dL en 48h, soit une augmentation de la créatinine sérique de 1,5 fois par rapport à sa valeur de base dans les 7 jours, soit une diurèse inférieure à 0,5ml/kg en plus de six heures (31). Les critères AKIN sont une augmentation de la créatinine sérique d'au moins 0,3 mg/dL en 48h et/ou une augmentation de la créatinine sérique de 1,5 fois par rapport à sa valeur de base dans les 48 heures (31). Les critères KDIGO se distinguent des critères AKIN par l'utilisation d'une valeur de référence pour l'augmentation de la créatinine sérique, définie comme une augmentation d'au moins 1,5 fois par rapport à la valeur la plus basse observée au cours des 7 jours précédents (31). Les critères KDIGO incluent la diurèse contrairement aux critères AKIN (31). Les critères KDIGO sont équivalents aux critères AKIN pour définir l'IRA (31).

Critère	KDIGO	AKIN
Augmentation de la créatinine sérique	Augmentation de $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$) en 48 heures OU augmentation de $\geq 1,5$ à 1,9 fois le taux de référence en 7 jours	Augmentation de $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$) OU augmentation de $\geq 50\%$ du taux de base
Diminution du débit urinaire	$< 0,5$ mL/kg/h pendant ≥ 6 heures	-
Durée de la condition	7 jours	48 heures

Tableau 1. Comparaison des critères AKIN des critères KDIGO définissant l'IRA (31).

Il existe des facteurs de risque pré-opératoires, per-opératoires et post-opératoires relevés dans différentes études. Ceux-ci comprennent notamment le syndrome hépatorénal, le syndrome respiratoire aiguë et l'obésité, l'hypotension, l'instabilité hémodynamique, la perte sanguine et la transfusion de globule rouge, la technique chirurgicale ainsi que la prise de médicaments néphrotoxiques dont notamment le TAC (30) (32) (33).

Cependant, ces études n'utilisent pas toutes les mêmes critères pour définir l'IRA (32). De plus, les cohortes étudiées ne sont pas aussi grandes que celle étudiée dans notre étude. Aussi, les protocoles d'immunosuppression ne sont pas identiques et n'utilisent pas les mêmes intervalles thérapeutiques que ceux que nous avons utilisés dans notre étude (33). Ce sont les raisons pour lesquelles nous avons décidé de déterminer à nouveau les facteurs de risque de l'IRA dans notre cohorte.

2.5 Encéphalopathie post-transplantation

L'encéphalopathie est une complication post-TH qui survient la plupart du temps au cours du premier mois suivant la transplantation (34). Elle augmente considérablement le risque de morbidité et de mortalité (20) et la durée du séjour hospitalier (20). Il est donc important de prévenir sa survenue.

L'encéphalopathie est définie comme un dysfonctionnement cérébral global ou diffus qui peut se présenter par une confusion, une agitation, une altération de l'état de conscience, des convulsions, une psychose, des symptômes focaux ou un coma (20).

Plusieurs études ont tenté de déterminer les facteurs de risques associés au développement d'une encéphalopathie post-transplantation hépatique. Les protocoles d'immunosuppression au sein de ces études ne sont pas similaires à celui étudié dans notre cohorte. En effet, les doses de TAC administrées sont plus élevées que dans notre étude (33)(1). La cohorte de certaines études était nettement inférieure à la nôtre (35). Ce sont les raisons pour lesquelles nous avons décidé de déterminer à nouveau les facteurs de risque de l'encéphalopathie au sein d'une grande cohorte, monocentrique, dont le management est homogène.

Les facteurs de risque défini dans les anciennes études sont : l'encéphalopathie hépatique pré-TH, le taux de sodium pré-TH, l'âge du donneur, la durée de l'intervention chirurgicale de plus de 7 heures et l'hyponatrémie (1). Bien que la concentration sanguine de TAC soit considérée comme un facteur de risque postopératoire dans certaines études (20), son rôle n'est pas encore unanimement établi (34).

2.6 Objectifs

L'hypothèse de ce travail est que les taux circulants de TAC en post-transplantation hépatique sont associés à la survenue d'une IRA aiguë et d'une encéphalopathie en post-transplantation. Nous examinerons également les facteurs de risque associés à l'IRA et à l'encéphalopathie dans notre étude et les comparerons avec les données de la littérature.

3 Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective réalisée aux soins intensifs des Cliniques Universitaires Saint-Luc sur des patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique.

3.1 Patients

412 patients ont bénéficié d'une transplantation hépatique aux Cliniques universitaires Saint-Luc entre 2007 et 2020.

Les patients ayant été transplantés avec des greffons de donneurs vivants et décédés ont été inclus. Les patients décédés durant le temps de l'étude ont été inclus dans l'étude. Toutes les étiologies d'insuffisance hépatiques ont été incluses.

Les patients de moins de 18 ans ont été exclus. Les patients dont les données n'ont pas été correctement enregistrées dans le dossier informatisé ont été exclus.

Le suivi des patients commence dès leur admission dans le service des soins intensifs, après la transplantation hépatique, et se termine lorsque le patient quitte l'hôpital. Les données relevées sont résumées ci-dessous. Elles peuvent être séparées entre données pré-, per- et post-opératoires.

3.2 Données récoltées

3.2.1 Données pré-opératoires

Les principales données pré-opératoires relevées sont les données démographiques, les principaux antécédents, l'étiologie de l'hépatopathie, les scores de sévérité (CHILD et MELD), le délai d'attente avant la greffe, le score UNOS, les dernières valeurs biologiques pertinentes (créatinine, GFR, INR, albumine, bilirubine directe et totale). La présence ou non d'une IR pré-existante et le type de transplantation (LDLT ou DDLT) font également partie des données relevées.

3.2.2 Données per-opératoires

Les données per-opératoires relevées sont les suivantes : technique opératoire et durée de l'intervention, présence ou non d'ascite, type d'antibiotique(s) et d'immunosuppresseur(s)

administrés. On a relevé la quantité de sang perdu et de sang transfusé, la quantité de sang récupéré par le cell saver, la quantité de plaquettes transfusées. Les quantités administrées de géloplasma, d'hibumine 5%, d'albumine humaine 5%, d'éphédrine, de mannitol 20%, de glucose 5%, de NaCl 0,9% et de plasmalyte au cours de la transplantation ont également été relevées. On a aussi noté si on avait administré au patient de l'adrénaline, de la noradrénaline, de l'éphédrine. Enfin, on a relevé la durée d'ischémie (chaude, froide et totale) et la durée de la phase anhépatique.

3.2.3 Données post-opératoires

Les principales données post-opératoires collectées comprennent la durée d'hospitalisation à l'USI, la durée d'hospitalisation totale, la durée d'intubation, la nécessité de dialyse, la présence de complications. On a aussi noté si le patient avait été dialysé, sa diurèse, la quantité d'ascite collecté. Le taux de créatinine, le GFR et le taux de TAC dans le sang ainsi que la dose de TAC administrée au patient ont été relevés chaque jour durant le séjour aux soins intensifs. Pour chaque jour d'hospitalisation, les concentrations de TAC en vallée au Jour J ont été rapportées à la dose totale administrée au jour J-1, pour calculer les rapports CO/D.

3.3 Définition des groupes

L'IRA est définie selon les critères AKIN qui se basent sur l'évolution de la créatinine sérique. Les données relatives au débit urinaire et les mesures de créatinine sérique ont été collectées chaque jour dans le dossier médical informatisé des patients.

L'encéphalopathie est définie sur base d'un diagnostic à postériori basé sur la lettre médicale de sortie des soins intensifs (présente/absente). Elle a été définie par la présence d'un ou plusieurs des signes suivants : somnolence, confusion, hallucination, trouble du comportement, convulsion, flapping, ou coma.

L'étude a été réalisée après l'approbation par le comité d'éthique hospitalo-facultaire de l'UCLouvain et de la clinique universitaire Saint-Luc, numéro 2023/24 octobre/424.

3.4 Méthodes statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS 21 (logiciel SPSS [IBM Corp. 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY, USA : IBM Corp]) et les graphiques ont été tracés à l'aide de Graphpad Prism 10.3 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). Les valeurs ont été exprimées en moyenne (+/- écart-type) pour les valeurs continues et en nombre (par pourcentage du groupe) pour les variables qualitatives. Les données ont été soumises au test de normalité de Kolmogorov-Smirnov et au test de Bartlett pour l'homogénéité de la variance.

Nous avons comparé les variables cliniques et démographiques entre les patients avec et sans IRA (ou entre les patients avec et sans encéphalopathie), en utilisant le test du chi-carré et le test T non apparié pour les données quantitatives, respectivement. Les tendances temporelles des concentrations minimales de TAC ont été comparées entre les groupes (IRA vs pas d'IRA et encéphalopathie vs pas d'encéphalopathie) en utilisant des modèles linéaires mixtes généralisés avec le groupe comme facteur fixe et le temps comme facteur aléatoire répété. Les courbes de survie ont été générées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier et comparées à l'aide du test du log-rank. Afin de déterminer les facteurs influençant la survenue d'une IRA ou d'une encéphalopathie, un modèle d'analyse de régression multivariable a été construit comme suit : toutes les variables significatives dans l'analyse univariée ont été introduites dans une régression logistique multivariée avec une procédure d'élimination à rebours, basée sur le rapport de vraisemblance. Les résultats ont été exprimés en odd-ratio (OR) avec des intervalles de confiance à 95 % [IC95]. Tous les tests étaient bilatéraux, le seuil de signification étant fixé à 0,05.

4 Résultats

4.1 Insuffisance rénale aiguë

4.1.1 Caractéristiques des patients avec et sans insuffisance rénale aiguë

	Tous les patients (n=412)	Pas d'IRA (n=273)	IRA(n=139)	p
Age, Année	54.1 ± 13.1	54.1 ± 13.5	54 ± 12.4	0.89
Homme, n (%)	293 (71.3)	190 (69.9)	103 (74.1)	0.22
BMI (kg/m ²), moyenne (écart type)	26.5 ± 5.3	26.1 ± 4.9	27 ± 5.9	0.132
Hypertension, n (%)	146 (37.2)	92 (35.1)	54 (41.2)	0.14
Tabac, n (%)	205 (49.8)	141 (51.6)	64 (46)	0.17
Diabète, n (%)	109 (26.8)	69 (25.7)	40 (29.2)	0.26
Transplantation hépatique précédente, n (%)	39 (9.5)	24 (8.8)	15 (10.8)	0.31
IR avant TH, n (%)	93 (22.6)	47 (17.2)	46 (33.3)	<0.0001
Créatinine sérique avant TH (mg/dl)	1.18 ± 2.5	1.04 ± 0.78	1.47 ± 4.1	0.08
DFG avant TH (ml/min/1.73m ²)	84.5 ± 36.9	88.2 ± 36	77.3 ± 37.7	0.004
Indication TH				
Stéatose hépatique	144 (35)	91 (33.3)	53 (38.1)	0.19
Virus	96 (23.3)	70 (25.6)	26 (18.7)	0.072
Cancer	49 (11.9)	36 (13.2)	13 (9.4)	0.16
Auto-immunité	9 (2.2)	4 (1.5)	5 (3.6)	0.15
Biliaire	29 (7)	19 (7)	10 (7.2)	0.54
Polykystose	20 (4.9)	15 (5.5)	5 (3.6)	0.28
Autre	130 (31.6)	87 (32)	43 (31)	0.46
Score MELD (n=387)	15.7 ± 8.7	13.8 ± 7.5	19.3 ± 9.8	<0.0001
Score Child-Pugh (n=273)	7.6 ± 2.6	7.01 ± 2.3	8.7 ± 2.7	<0.0001
Classification de Child-Pugh, n (%)				
A	144 (35)	111 (40.7)	33 (23.7)	<0.0001
B	81 (19.7)	55 (20.1)	26 (18.7)	0.42
C	48 (11.7)	18 (6.6)	30 (21.6)	<0.0001
Catégorie de donneur				
DCD	128 (33)	85 (33.2)	43 (32.6)	
DBD	219 (56.4)	142 (55.5)	77 (58.3)	
DOVI	39 (10.1)	28 (10.9)	11 (8.3)	
ALDAPT	1 (0.3)	1 (0.4)	0	
Durée de TH (min)	553 ± 163	535 ± 150	587 ± 181	0.003
Durée d'ischémie froide (min)	471 ± 189	467 ± 191	479 ± 184	0.54
Durée d'ischémie chaude (min)	44.1 ± 13.7	42.5 ± 13.3	47.1 ± 13.9	0.002
Vasopresseurs per-opératoires	311 (83.6)	198 (81.1)	113 (88.3)	0.051
Transfusion de GR	176 (48)	92 (37.2)	84 (67.7)	<0.0001
Volume de GR transfusé (ml)	484 ± 851	312 ± 562	815 ± 1164	<0.0001
Volume de cristalloïdes administré (ml)	3217 ± 1684	3018 ± 1454	3596 ± 2003	0.002
Volume de colloïdes administré (ml)	2046 ± 1470	1905 ± 1324	2319 ± 1689	0.01

Tableau 1. Caractéristiques à l'admission à l'USI et lors de la transplantation hépatique pour 412 patients, avec ou sans IRA, dans les 30 jours suivant la transplantation hépatique (AKIN).

ALDAPT : Associating Living Donor Left Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation and Right Portal vein ligation for Total Staged Hepatectomy, BMI : body mass index, DBD : don d'organe suite à la mort cérébrale, DCD : don d'organe suite à une mort circulatoire, DFG : débit de filtration glomérulaire, DOVI : don d'organe par un donneur vivant, GR : globules rouges, IR : insuffisance rénale, IRA : insuffisance rénale aiguë, TH : transplantation hépatique, USI : unité de soins intensifs.

Notre étude comptait 293 hommes et 119 femmes d'un âge moyen de $54,1 \pm 13,1$ ans ayant subi une transplantation hépatique. Les autres informations cliniques détaillées figurent dans le tableau 1. Parmi ces patients, 139 ont développé une IRA

L'analyse des caractéristiques des patients avec ou sans IRA dans les 30 jours suivant la transplantation hépatique, détaillée dans le tableau 1, nous permet de constater que le groupe de patients présentant une IRA présentait plus fréquemment une insuffisance rénale chronique pré-opératoire ($p < 0,0001$).

De plus, les patients présentant une IRA avaient, en pré-transplantation hépatique, un DFG significativement plus bas ($p = 0,004$) et des scores MELD et Child-Pugh significativement plus élevés (respectivement $p < 0,0001$ et $p < 0,001$).

Enfin, les groupe de patients ayant développé une IRA a subi des interventions de durée significativement plus longue ($p = 0,003$), des durées d'ischémie chaude significativement plus longs ($p = 0,002$), et a eu une administration significativement plus élevée en nombre et en volume de GR pendant la transplantation (respectivement $p < 0,0001$ et $p < 0,0001$), ainsi qu'en volumes de cristalloïdes ($p = 0,002$) et de colloïdes ($p = 0,01$).

4.1.2 Résultats concernant l'insuffisance rénale aigüe

	Tous les patients (n=412)	Pas d'IRA (n=273)	IRA (n=139)	p
EER, n (%)	56 (13.6)	7 (2.6)	49 (35.3)	<0.0001
Encéphalopathie, n (%)	55 (13.3)	19 (7)	36 (25.9)	<0.0001
Concentration maximale en vallée en TAC (ng/ml)	12.3 ± 4.7	12.5 ± 4.4	11.7 ± 5.3	0.09
Jour où la concentration en TAC est maximale en vallée post TH (jour)	9.4 ± 7	9.7 ± 6.9	8.9 ± 7.2	0.26
Durée de la concentration de TAC hors des plages cibles (jours)				
10-15 ng/ml	1.9 ± 2.4	2.2 ± 2.5	1.42 ± 1.95	0.002
15-20 ng/ml	0.3 ± 0.8	0.34 ± 0.7	0.35 ± 0.9	0.89
>20 ng/ml	0.08 ± 0.31	0.08 ± 0.28	0.1 ± 0.4	0.47
Durée du séjour à l'USI (jours)	4.16 ± 7.5	1.8 ± 2.6	6.9 ± 9.4	<0.0001
Mortalité à 30 jours post-TH, n (%)	25 (6.1)	8 (2.9)	17 (12.2)	<0.0001
Mortalité à l'USI, n (%)	21 (5.1)	4 (1.5)	17 (12.2)	<0.0001

Tableau 2. Résultats et concentrations de Tacrolimus pour 412 patients, avec ou sans IRA dans les 30 jours suivant la TH.
EER : épuration extra-rénale, TH : transplantation hépatique, TAC : tacrolimus USI : unité de soins intensifs.

Les patients ayant présenté une IRA en post-opératoire ont plus fréquemment dû subir une épuration extra-rénale (35,3% vs 2,6%, $p < 0,0001$) et ont plus fréquemment présenté une encéphalopathie (25,9% vs 7% $p < 0,0001$). Par ailleurs, la durée de séjour à l'USI (6,9 jours vs 1,8 jours,

p<0,0001) et la mortalité (12,2% vs 2,9%, p<0,0001) étaient significativement plus élevées chez les patients qui ont développé une IRA.

La concentration maximale en vallée de TAC n'était pas différente entre les deux groupes. En revanche, les patients ayant présenté une IRA ont été moins exposés à une plage de concentration de TAC > 10 ng/ml.

4.1.3 Analyse multivariée des variables associées ou non à l'insuffisance rénale aiguë

Variables	Univariée			Multivariée		
	Odd Ratio	IC 95	p	Adjusted odd Ratio	IC 95	p
Age	0.99	0.97-1.03	0.90	0.99	0.97-1.02	0.90
IRC avant TH	1.44	0.73-2.9	0.30	1.44	0.72-2.87	0.32
MELD Score	1.04	1.005-1.09	0.028	1.05	1.009-1.09	0.016
Child Pugh Catégorie C	2.13	0.93-4.89	0.075	2.19	0.96-5	0.064
Durée de TH (min)	0.99	0.99-1.001	0.59	1.00	0.99-1.001	0.60
Durée d'ischémie chaude (min)	1.027	1.004-1.05	0.021	1.026	1.003-1.05	0.024
Volume de GR transfusé durant la TH (L)	1.59	1.03-2.45	0.036	1.60	1.11-2.31	0.013
Volume de cristalloïde administré (L)	1.26	1.06-1.48	0.007	1.26	1.08-1.48	0.004
Concentration maximum en vallée en TAC (ng/ml)	1	0.93-1.07	0.99	1.00	0.93-1.07	0.99

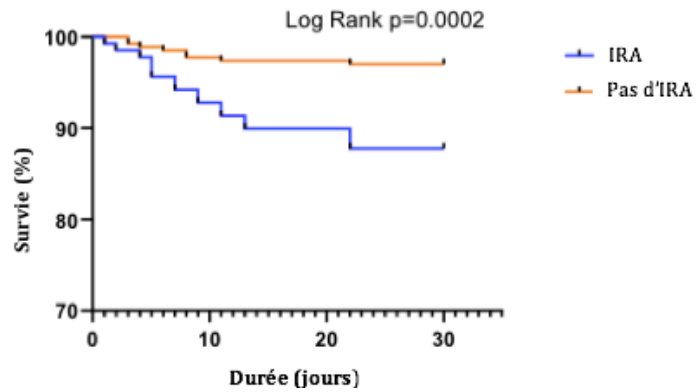
Tableau 3. Analyse de régression multivariée des variables associées à l'insuffisance rénale aiguë (AKIN) après transplantation hépatique (139 patients/412).

GR : globules rouges, IRC : insuffisance rénale chronique, TH : transplantation hépatique, TAC : tacrolimus

Nous avons entrepris une analyse de régression univariée et multivariée pour identifier les variables associées à un épisode d'IRA selon les critères AKIN survenant après une TH.

Les résultats de notre analyse sont résumés dans le tableau 3. Ces derniers indiquent que le score MELD (p = 0,016), la durée d'ischémie chaude (p = 0,024), le volume de globules rouges transfusé pendant la transplantation (p = 0,013) et le volume de cristalloïde administré (p = 0,004) étaient significativement associés à l'IRA post-TH en analyse multivariée. Cependant, ni l'IRC avant la transplantation hépatique (p = 0,32), ni la catégorie Child Pugh C (p = 0,064), ni la durée de la transplantation hépatique (p = 0,60), ni la concentration maximale en vallée en TAC (p = 0,99) n'ont montré une association significative avec l'IRA post-TH dans notre modèle multivarié.

4.1.4 Courbe de survie post transplantation hépatique selon la présence ou non d'une insuffisance rénale aiguë



Graphique 1. Courbes de survie des patients ayant développé une IRA ou non post transplantation hépatique selon les critères KDIGO.

Comme le montre le graphique 1, les patients ayant développé une IRA présentent une mortalité à 30 jours significativement plus importante (log rank $p = 0,002$).

4.2 Encéphalopathie

4.2.1 Caractéristiques des patients avec et sans encéphalopathie

	Tous les patients (n=412)	Pas d'encéphalopathie (n=357)	Encéphalopathie (n=55)	p
Age, Année	54.1 ± 13.1	54 ± 13	54.6 ± 10.3	0.74
Homme, n (%)	293 (71.3)	254 (71.3)	39 (70.9)	0.53
BMI (kg/m ²), moyenne (écart type)	26.5 ± 5.3	26.4 ± 5.3	26.9 ± 4.8	0.51
Hypertension, n (%)	146 (37.2)	127 (37.4)	19 (35.8)	0.48
Tabac, n (%)	205 (49.8)	181 (50.7)	24 (43.6)	0.20
Diabète, n (%)	109 (26.8)	94 (26.8)	15 (27.3)	0.53
Transplantation hépatique précédente, n (%)	39 (9.5)	29 (8.1)	10 (18.2)	0.023
IR avant TH, n (%)	93 (22.6)	72 (20.2)	21 (38.3)	0.004
Créatinine sérique avant TH (mg/dl)	1.18 ± 2.5	1.18 ± 2.6	1.19 ± 0.56	0.97
DFG avant TH (ml/min/1.73m ²)	84.5 ± 36.9	86.5 ± 37	72 ± 30.7	0.007
Indication TH				
Steatose hépatique	144 (35)	125 (35)	19 (34.5)	0.54
Virus	96 (23.3)	85 (23.8)	11 (20)	0.33
Cancer	49 (11.9)	41 (11.5)	8 (14.5)	0.32
Auto immunité	9 (2.2)	7 (2)	2 (3.6)	0.34
Biliaire	29 (7)	25 (7)	4 (7.3)	0.56
Polykystose	20 (4.9)	18 (5)	2 (3.6)	0.49
autre	130 (31.6)	115 (32.3)	15 (27.3)	0.28
Score MELD (n=387)	15.7 ± 8.7	15.2 ± 8.5	18.6 ± 9.3	0.014
Score Child-Pugh (n=273)	7.6 ± 2.6	7.4 ± 2.5	8.7 ± 2.7	0.001
Classification de Child-Pugh, n (%)				0.039
A	144 (35)	131 (36.7)	13 (23.6)	
B	81 (19.7)	67 (18.8)	14 (25.5)	
C	48 (11.7)	37 (10.4)	11 (20)	
Catégorie de donneur				0.21
DCD	128 (33)	107 (31.7)	21 (42)	
DBD	219 (56.4)	198 (58.2)	21 (42)	
DOVI	39 (10.1)	31 (9.2)	8 (16)	
ALDAPT	1 (0.3)	1 (0.3)	0	
Durée de TH (min)	553 ± 163	539 ± 148	639 ± 219	<0.0001
Durée d'ischémie froide (min)	471 ± 189	471 ± 183	472 ± 225	0.96
Durée d'ischémie chaude (min)	44.1 ± 13.7	43.8 ± 14	15.9 ± 11.1	0.30
vasopresseurs per-opératoires	311 (83.6)	270 (83.1)	41 (87.2)	0.31
Transfusion de GR	176 (48)	147 (45.8)	29 (63)	0.02
Volume de GR transfusé (ml)	484 ± 851	433 ± 754	844 ± 1310	0.002
Volume de cristalloïde administré (ml)	3217 ± 1684	3209 ± 1699	3270 ± 1586	0.81
Volume de colloïde administré (ml)	2046 ± 1470	2005 ± 1412	2320 ± 1806	0.26

Tableau 4. Caractéristiques à l'admission à l'USI et lors de la transplantation hépatique pour 412 patients, avec ou sans encéphalopathie dans les 30 jours après la transplantation hépatique. ALDAPT : Associating Living Donor Left Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation and Right Portal vein ligation for Total Staged Hepatectomy, BMI : body mass index, DBD : don d'organe suite à la mort cérébrale, DCD : don d'organe suite à une mort circulatoire, DFG : débit de filtration glomérulaire, DOVI : don d'organe par un donneur vivant, GR : globules rouges, IR : insuffisance rénale, IRA : insuffisance rénale aiguë, TH : transplantation hépatique, USI : unité de soins intensifs.

La population étudiée pour l'encéphalopathie est la même que la population de l'IRA, à savoir que l'âge moyen est de 54,1 ± 13.1 ans. Les autres informations cliniques détaillées figurent dans le tableau 4. Notre étude comptabilisait 55 patients ayant développé une encéphalopathie post TH.

L'analyse des caractéristiques des patients avec ou sans encéphalopathie dans les 30 jours suivant la transplantation hépatique, détaillée dans le tableau 4, nous montre que les patients ayant développé une encéphalopathie avaient déjà subi de manière significativement plus importante une transplantation hépatique précédente (p = 0,023).

De plus, le groupe de patients ayant développé une encéphalopathie présentait de manière significativement plus importante une IRC pré-TH (P=0,004) ainsi qu'un DFG pré-TH (p = 0,007) et des scores de MELD (p = 0,014) et de Child-Pugh (p = 0,001) significativement plus élevés.

Enfin, les patients ayant développé une encéphalopathie avaient subi une intervention significativement plus longue (p < 0,0001) et avaient reçu un nombre et volume de transfusion de GR durant la transplantation significativement plus élevés (respectivement p = 0,02 et p = 0,002).

4.2.2 Résultats concernant l'encéphalopathie

	Tous les patients (n=412)	Pas d'encéphalopathie (n=357)	Encéphalopathie (n=55)	p
EER, n (%)	56 (13.6)	33 (9.2)	23 (41.8)	<0.0001
IRA (jour 1-30, KDIGO)	219 (53.2)	174 (48.7)	45 (81.8)	<0.0001
IRA (jour 1-30, AKIN)	139 (33.7)	103 (28.9)	36 (65.5)	<0.0001
Concentration maximale en TAC (ng/ml)	12.3 ± 4.7	12.4 ± 4.8	11.3 ± 4.3	0.10
Jour où la concentration en TAC est maximale en vallée post TH (jour)	9.4 ± 7	9.5 ± 6.9	8.9 ± 7.9	0.57
Durée de la concentration de TAC hors des plages cibles (jours)				
10-15 ng/ml	1.9 ± 2.4	1.9 ± 2.3	1.9 ± 2.6	1
15-20 ng/ml	0.3 ± 0.8	0.35 ± 0.8	0.29 ± 0.7	0.58
>20 ng/m	0.08 ± 0.31	0.09 ± 0.31	0.05 ± 0.3	0.44
Durée du séjour à l'USI (jours)	4.16 ± 7.5	3.7 ± 7	9.4 ± 9.7	<0.001
Mortalité à 30 jours post-TH, n (%)	25 (6.1)	14 (3.9)	11 (20)	<0.001
Mortalité à l'USI, n (%)	21 (5.1)	13 (3.6)	8 (14.5)	0.003

Tableau 5. Résultats et concentrations de Tacrolimus pour 412 patients, avec ou sans encéphalopathie dans les 30 jours suivant la transplantation hépatique (AKIN).

EER : épuration extra-rénale, TH : transplantation hépatique, TAC : tacrolimus, USI : unité de soins intensifs.

Les patients ayant présenté une encéphalopathie post-opératoire ont plus fréquemment dû subir une épuration extra-rénale (41,8% vs 9,2%, p<0,0001).

De plus, l'incidence d'IRA selon les critères KDIGO et AKIN était plus élevée chez les patients avec encéphalopathie (81,8% et 65,5% respectivement p <0,0001).

Cependant, les concentrations maximales en vallée de TAC sont similaires dans les deux groupes ($p = 0,10$).

Concernant les résultats cliniques, la durée du séjour en unité de soins intensifs (USI) était significativement plus longue chez les patients présentant une encéphalopathie (9,4 jours vs 3,7 jours, $p < 0,001$). La mortalité globale à 30 jours post-TH (20% vs 3,9%, $p < 0,001$) ainsi que la mortalité à l'USI à 30 jours post-TH (14,5% vs 3,6%, $p = 0,003$) étaient significativement plus élevées dans le groupe de patients ayant développé une encéphalopathie.

4.2.3 Analyse multivariée sur l'encéphalopathie.

Variables	Univariée			Multivariée		
	Odd Ratio	IC 95	p	Adjusted odd Ratio	IC 95	P
Homme	0.79	0.33-1.92	0.61	0.80	0.33-1.93	0.62
Age	0.99	0.96-1.02	0.53	0.99	0.961-1.02	0.52
MELD Score	1.007	0.957-1.06	0.79	1.007	0.96-1.06	0.80
Child Pugh Catégorie C	1.28	0.445-3.68	0.65	1.33	0.53-3.35	0.54
Durée de TH (min)	1.002	1.001-1.005	0.022	1.003	1.001-1.005	0.005
Volume de GR transfusé durant la TH (L)	1.00	1.00-1.00	0.6	1.00	1.00-1.01	0.26
IRA post TH	3.62	1.45-9.1	0.006	3.96	1.65-9.5	0.002
Concentration maximale en vallée en TAC (ng/ml)	0.96	0.88-1.06	0.48	0.97	0.88-1.06	0.51

Tableau 6. Analyse de régression multivariée des variables associées à l'encéphalopathie dans les 30 jours suivant la transplantation hépatique (55 patients sur 412).

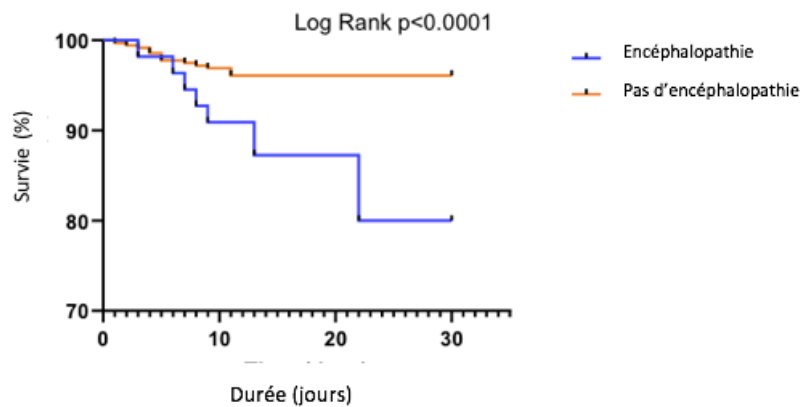
Nous avons entrepris une analyse univariée et multivariée pour examiner les variables associées à une l'encéphalopathie dans les 30 jours suivant la TH, dont les résultats sont repris dans le tableau 6.

Ceux-ci indiquent que la durée de la TH ($p = 0,022$), la survenue d'une IRA post-TH ($p,006$) étaient significativement associés à l'encéphalopathie en analyse univariée.

Cependant, ni le sexe, ni l'âge, ni le score MELD, ni la catégorie Child Pugh C, ni le volume de globules rouges transfusé pendant la transplantation, ni la concentration maximale en vallée de TAC ont montré une association significative avec l'IRA post-TH dans notre modèle univarié.

Dans l'analyse multivariée, après ajustement pour d'autres variables, la durée de la TH ($p = 0,005$) et la survenue d'une IRA post-TH ($p = 0,002$) sont restées significativement associées à l'encéphalopathie.

4.2.4 Courbe de survie post transplantation hépatique selon la présence ou non d'une encéphalopathie

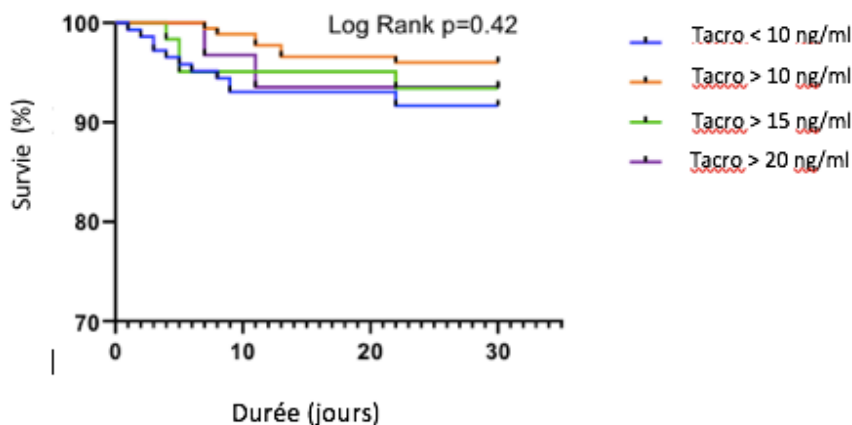


Graphique 2. Courbe de survie en fonction de la présence ou non d'encéphalopathie pour les 30 jours post transplantation hépatique.

Comme le montre le graphique 2, le développement d'une encéphalopathie post-transplantation hépatique exerce un impact significatif sur la survie des patients à 30 jours (log-rank $p < 0,0001$).

4.3 Tacrolimus

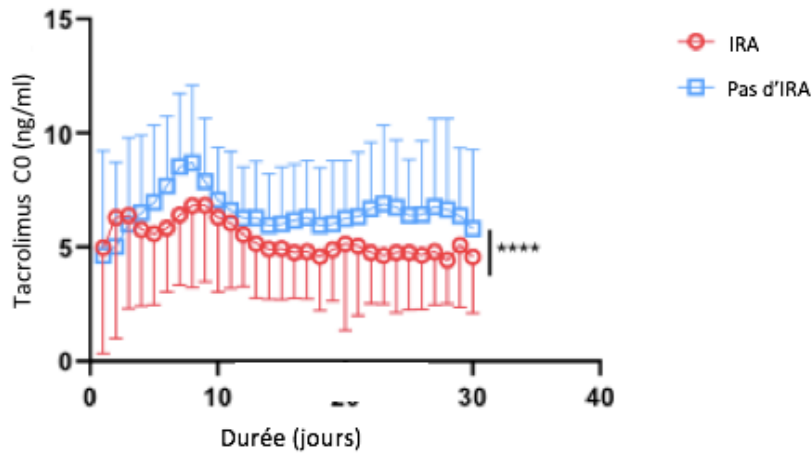
4.3.1 Courbe de survie post transplantation hépatique en fonction de la concentration sanguine de tacrolimus



Graphique 3. Courbe de survie pour les 30 jours post transplantation hépatique en fonction de la concentration sanguine de Tacrolimus

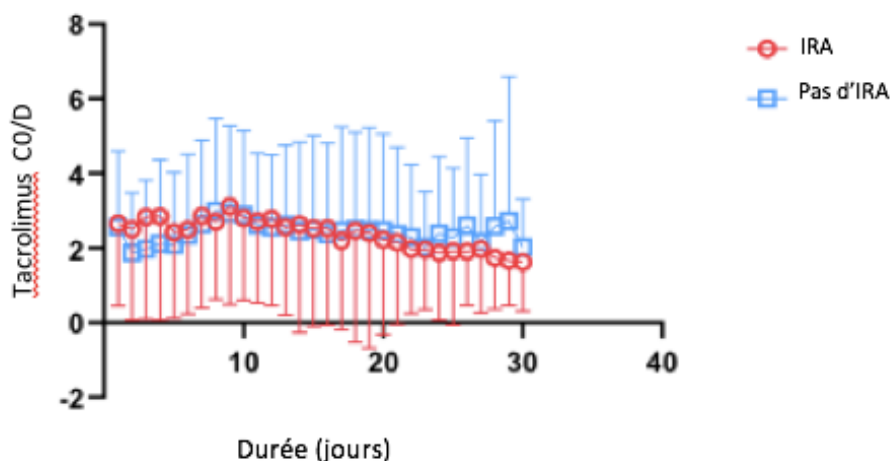
Comme le montre le graphique 3, l'analyse Log-Rank démontre aucun lien significatif entre la mortalité et la concentration plasmatique de TAC (log rank $p = 0,42$).

4.3.2 Relation entre l'insuffisance rénale aiguë et le Tacrolimus



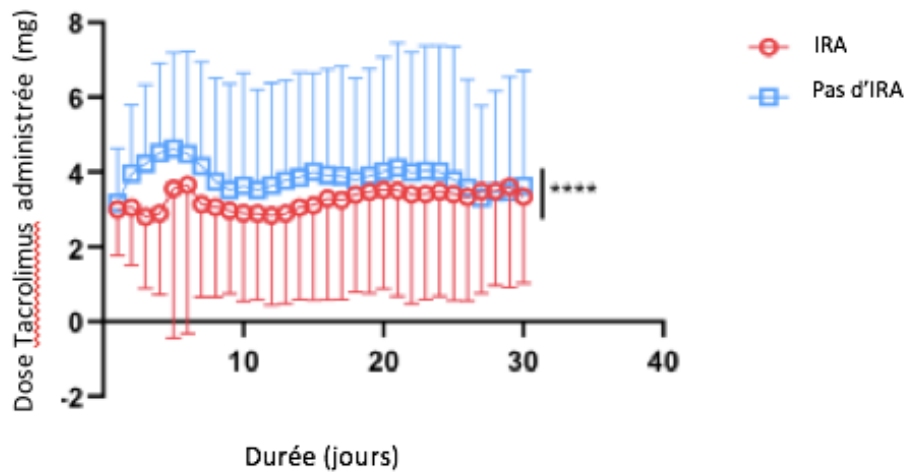
Graphique 4. Évolution de la concentration de Tacrolimus en vallée en fonction du développement d'insuffisance rénale aiguë sur les 30 jours post transplantation hépatique
Légende : **** : intervalle de confiance

Comme le montre le graphique 4, l'évolution de la concentration sanguine de TAC entre le J1 et le J30 post opératoire est significativement différent entre les patients ayant développé une IRA et les patients qui n'en ont pas développé. De façon surprenante, les concentrations sanguines sont plus basses dans le groupe qui a développé une IRA. L'analyse de la courbe nous montre également qu'un pic de concentration est observé au 8^{ème} jour pour les 2 groupes, et que les concentrations diminuent ensuite.



Graphique 5. Rapport du taux de tacrolimus sanguin sur la dose de tacrolimus administrée en fonction de l'insuffisance rénale aiguë sur les 30 jours post transplantation hépatique

Comme observé dans le graphique 5, Il n'y a pas de différence statistiquement significative dans Le rapport C0/D, reflet indirect du métabolisme du TAC chez les patients ayant développé ou non une IRA.

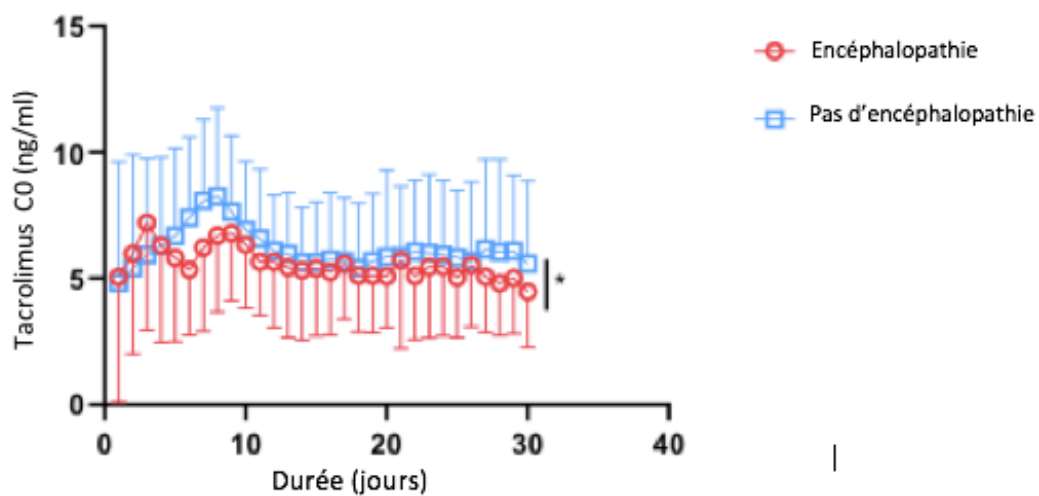


Graphique 6. Dose Tacrolimus administrée en fonction de l'insuffisance rénale aiguë sur les 30 jours post transplantation hépatique

Légende : **** : intervalle de confiance

Dans le graphique 6, on peut observer que les doses de TAC administrées au groupe de patients ayant développé une IRA sont légèrement inférieures durant les 25 premiers jours par rapport au groupe qui ne développe pas d'IRA.

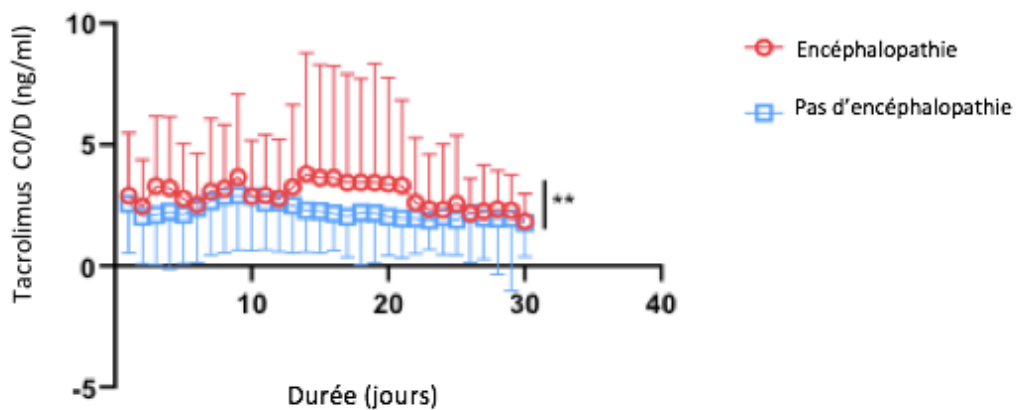
4.3.3 Relation entre l'encéphalopathie et le Tacrolimus



Graphique 7. Taux de TAC sanguin moyen par jour en fonction de l'encéphalopathie sur les 30 jours post transplantation hépatique (légende : * : intervalle de confiance)

Comme le montre le graphique 7, la concentration sanguine de TAC entre le J1 et le J30 post opératoire est significativement différente entre les patients ayant développé une encéphalopathie et les patients qui n'en ont pas développé.

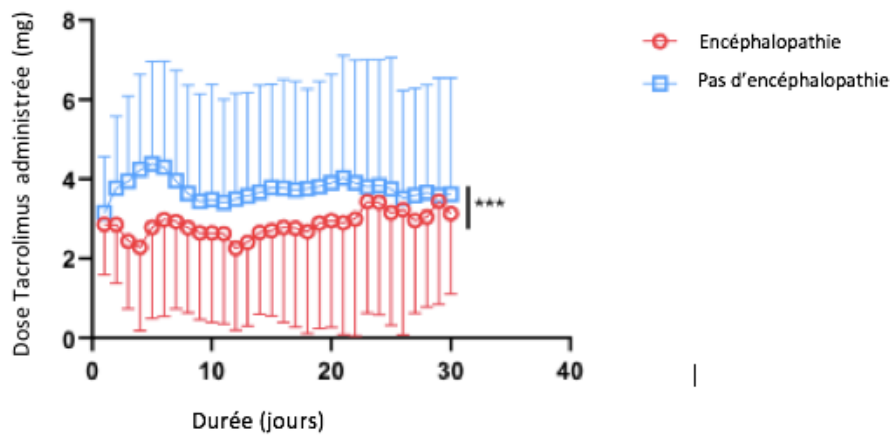
L'analyse de la courbe nous montre que la concentration sanguine est plus élevée du J1 au J3 dans le groupe de patient ayant pas développé d'encéphalopathie. Ensuite, du J4 au J30, la concentration sanguine de TAC est plus faible dans le groupe ayant présenté une encéphalopathie. Un pic de concentration est observé au 3^e et au 9^e jour pour les patients ayant développé l'encéphalopathie. Dans le groupe de patients n'ayant pas développé d'encéphalopathie, un seul pic de concentration est observé au 8^{ème} jour.



Graphique 8. Rapport du taux de Tacrolimus sanguin sur la dose de Tacrolimus administrée en fonction de l'encéphalopathie sur les 30 jours post transplantation hépatique

Légende : ** : intervalle de confiance

De façon surprenante, l'évolution des rapports CO/D est différente entre les groupes, avec des différences de métabolisation du TAC qui semblent plus marquées entre le J13 et le J22, comme le montre le graphique 8.



Graphique 9. Dose Tacrolimus administrée en fonction de l'encéphalopathie sur les 30 jours post transplantation hépatique

Légende : * : intervalle de confiance**

On observe dans le graphique 9 que les doses de TAC administrées aux patients qui développent une encéphalopathie sont inférieures par rapport aux patients qui ne développent pas d'encéphalopathie.

5 Discussion

Notre étude rétrospective a révélé que la prévalence de l'IRA post-transplantation était de 33%. La mortalité à J30 et la durée de séjour à l'USI étaient significativement plus importantes dans le groupe ayant développé une IRA. Nous avons remarqué l'absence d'association entre la survenue d'une IRA et la concentration sanguine de TAC. En revanche, le score MELD, le volume de globule rouge et de cristaalloïdes administrés pendant la TH et la durée d'ischémie chaude sont des facteurs associés à l'IRA en analyse multivariée.

La prévalence de l'encéphalopathie post-transplantation hépatique était quant à elle de 13%. La mortalité à J30 et la durée de séjour à l'USI étaient significativement plus importantes dans le groupe ayant développé une encéphalopathie. Nous avons remarqué l'absence d'association entre la survenue d'une encéphalopathie et la concentration sanguine de TAC. Cependant, l'IRA et le temps opératoire sont des facteurs associés à l'IRA en analyse multivariée.

La suite de ce travail aura pour objectif d'expliquer ses résultats, et de les comparer à la littérature existante.

5.1 Insuffisance rénale aiguë

L'IRA est une complication qu'a développée 33% des patients dans notre étude. Cela est inférieur à la moyenne des études qui décrivent une prévalence comprise entre 40 et 64 % (33)(36)(37)(32). Cependant, ces différentes études n'ont pas utilisé les mêmes critères de définition de l'IRA, ce qui peut expliquer la divergence au niveau des résultats. En effet, certaines ont utilisé le score KDIGO (36), (37), (32) alors que Zhu & al ont préféré utiliser le score AKIN (33), comme au sein de notre étude.

L'IRA était associée à une mortalité de 20% dans notre cohorte. Le taux de mortalité associé au développement d'une IRA post-TH est variable dans les différentes études. Elles semblent cependant toutes démontrer une mortalité significativement plus élevée par rapport à un groupe contrôle n'ayant pas développé d'IRA post-TH (37)(38).

5.1.1 MELD

Le score MELD est une évaluation standard de la sévérité des maladies hépatiques, fournissant des prédictions sur la mortalité à trois mois et la sévérité de la pathologie du foie. Il est le score de

référence pour la hiérarchisation des patients sur liste d'attente pour une transplantation hépatique, selon le principe de priorité aux patients les plus gravement atteints (40). Les individus ayant un score MELD de 15 ou plus sont considérés comme éligibles pour être inscrits sur cette liste (40).

Le score MELD comprend comme variables le taux de créatinine sérique, l'INR et le taux de bilirubine sérique.

Dans notre étude, on retrouve que le score MELD est corrélé au risque de développer une IRA post-TH (33,36).

Un score de MELD élevé indique une hépatopathie cirrhotique sévère. Or, des études ont démontré qu'une cirrhose sévère était associée à l'apparition d'un dysfonctionnement rénal (41) et ce dysfonctionnement rénal a à son tour était associé à un plus haut risque de développement d'IRA post-TH (29).

5.1.2 Volumes de globules rouges et de cristalloïdes administrés

L'incidence du dysfonctionnement rénal pendant la phase postopératoire immédiate est fréquemment associée à des altérations hémodynamiques survenues au cours de la période peropératoire (36)(42)(39).

Dans notre étude, il a été observé que le volume de transfusion de GR constituait un facteur significativement associé au développement de l'IRA post-TH, tout comme le volume de cristalloïde administré. Ceci peut s'expliquer de différentes façons.

Premièrement, des volumes de transfusion de GR et d'administration de cristalloïdes élevés sont le reflet d'une instabilité hémodynamique peropératoire. Cette instabilité peut être causée par une hémorragie consécutive à une saignée ou à des anomalies de la coagulation durant la transplantation, ainsi qu'à l'hypotension à la suite de la reperfusion du greffon (36). Cette instabilité hémodynamique diminue la perfusion rénale, ce qui se traduit par une diminution du débit glomérulaire. Cela peut conduire à des zones d'hypoperfusion et de micro-ischémie dans le rein (43), jouant un rôle dans le développement et la propagation de l'IRA.

Deuxièmement, la transfusion sanguine pendant la période peropératoire peut exacerber les lésions d'ischémie-reperfusion en perturbant la circulation sanguine. (42)

5.1.3 Temps opératoire et durée d'ischémie

Il convient de souligner que dans notre étude, une durée d'ischémie chaude prolongée a été identifiée comme un facteur prédisposant à l'IRA post-TH, et ce, contrairement à la durée d'ischémie froide et au temps opératoire total.

L'ischémie chaude est la période pendant laquelle le foie est temporairement privé de circulation sanguine et donc d'oxygène, impliquant une ischémie. Durant cette période, l'organe est à température ambiante. Un délai d'ischémie chaude prolongé aggrave les lésions d'ischémie et de reperfusion hépatiques, induisant la libération massive de cytokines pro-inflammatoires par le greffon, telles que l'interleukine-6 et le facteur de nécrose tumorale. Cette libération cytokinique déclenche une réponse inflammatoire et des dommages cellulaires subséquents, notamment des lésions tubulaires rénales, augmentant ainsi le risque de développement d'une IRA (32).

L'ischémie froide, quant à elle, implique le placement de l'organe en hypothermie dans un conteneur isotherme afin d'en diminuer le métabolisme (44). Ceci permet de limiter les lésions d'ischémie.

5.2 Encéphalopathie

L'encéphalopathie est une complication qu'a développé 13 % de nos patients en post-TH. Ce pourcentage est comparable à l'incidence rapporté dans la littérature qui est d'environ 10 à 47% (45).

La mortalité liée à cette complication a atteint 20% dans notre étude, c'est un résultat qui est également comparable à ce que l'on retrouve dans la littérature avec une fourchette qui varie entre 16,3% et 26,1%.(46)

5.2.1 L'insuffisance rénale aiguë

l'IRA est identifiée comme un facteur de risque significatif de l'encéphalopathie, en accord avec la littérature existante (32). En cas d'IRA, une accumulation de neurotoxines se produit (47). Cette accumulation entraîne un déséquilibre entre les neurotransmetteurs inhibiteurs et excitateurs, une dégénérescence neuronale et une inflammation vasculaire (47). De plus, la perturbation de la barrière hémato-encéphalique en cas d'IRA (48) facilite l'accès des neurotoxines au cerveau. Ces perturbation entraînent les signes cliniques de l'encéphalopathie.

5.2.2 Durée de la transplantation hépatique

Notre étude a révélé que la durée de l'intervention était significativement associée au développement d'une encéphalopathie avec un OR à 1.003. Ce résultat est en accord avec la littérature. Selon Tric & all, l'intervention chirurgicale n'est pas en elle-même le principal déclencheur du dysfonctionnement cognitif post-TH (49). Zhang & all démontrent que, pendant le clampage de la veine porte, la réduction du débit cardiaque et de la pression artérielle entraînent la production de grandes quantités de lactate et la libération d'AST (32). Ce lactate serait d'origine cérébrale, ce qui soutient la thèse que le cerveau souffre d'une sorte d'hypoxie cytopathique : un état avec un métabolisme anaérobie en dépit d'un apport suffisant d'oxygène (50). Lors d'une durée augmentée de la TH, la libération de cytokines est plus importante et peut contribuer au dysfonctionnement cérébral, ce qui expose ces patients à un risque plus élevé d'encéphalopathie (34). Ceci reste une hypothèse et devrait être exploré dans une autre étude.

5.2.3 MELD

Le MELD score, utilisé en clinique pour évaluer la gravité de l'insuffisance hépatique en pré-TH semble avoir une corrélation avec la survenue de l'encéphalopathie pré-TH (51). Ceci est dû en partie à la difficulté de l'élimination de l'ammoniaque.

Cependant, le MELD-Score n'a pas d'impact sur le développement de l'encéphalopathie post-TH d'après notre étude. Ce résultat est en accord avec Balderramo & al(35). Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'en post-TH, avec un nouveau foie, les métabolites peuvent métaboliser et être éliminés. Mais aucune étude n'a à présent pu confirmer cette hypothèse, qui pourrait également s'appliquer au score de Child-Pugh de classe C.

Cependant, certains résultats de la littérature ne sont pas en accord avec nos résultats. En effet, Mellado a démontré que les troubles neurologiques étaient plus fréquents chez les patients classés Child-Pugh B et C, sans toutefois spécifier l'impact pour l'encéphalopathie (46).

5.3 Tacrolimus

Dans notre cohorte, la concentration en vallée du TAC n'est pas liée la mortalité dans les 30 jours post-TH. A l'heure actuelle, aucune étude n'a mentionné que la concentration plasmatique de TAC avait un impact sur la mortalité durant les 30 premiers jours (29) (39) (52) (53).

En analysant les courbes de concentration en vallée de TAC et des doses administrées de TAC en fonction de l'IRA, on remarque qu'elles sont similaires durant les trois premiers jours. Ensuite la concentration en vallée de TAC et la dose administrée est diminuée pour le groupe qui développe une IRA. Cette diminution s'explique par la prévention de la néphrotoxicité du TAC voulu par l'USI, pour éviter l'évolution en IRC (54). Souto-Rodríguez a prouvé que la dysfonction rénale du TAC a une composante d'altération fonctionnelle réversible tant que la dose de TAC était diminuée (52).

Les résultats de notre étude nous font pourtant observer que le TAC ne serait pas un facteur prédictif de l'IRA à 30 jours post-TH. Ces résultats sont contradictoires par rapport à ce que l'on peut retrouver dans la littérature. Plusieurs études ont en effet démontré que le TAC était un facteur prédictif de la survenue d'IRA en post-TH (39) (52). Cette divergence de résultats peut s'expliquer par la différence de concentrations de TAC administrées. Très peu de ces études ont utilisé des concentrations minimales comme dans notre étude avec des taux de TAC cible entre 5 et 8 ng/ml. Ciria & al ont également utilisé un protocole d'immunosuppression minimale. Ils ont démontré, similairement à notre étude, que la dose de TAC n'avait pas d'impact clairement défini sur l'IRA (29). Nacif & al ainsi que Souto-Rodríguez & al ont observé que les patients ayant des concentrations de TAC allant jusqu'à 10 ng/ml présentaient moins de complications précoces (53) et des taux d'IRC réduit de moitié à un an (55).

La courbe concentration du TAC divisé par la dose administrée est similaire entre le groupe avec IRA et le groupe sans IRA ce qui suggère que la pharmacocinétique du TAC est la même dans les deux groupes.

La concentration en vallée de TAC est légèrement supérieure dans le groupe qui développe l'encéphalopathie durant les 3 premiers jours. Cependant, cette augmentation n'est pas assez significative que pour mettre en cause la concentration de TAC comme facteur prédictif de l'encéphalopathie. Ce résultat est comparable à l'étude de Souto-Rodríguez & al qui n'a pas trouvé de relation entre le niveau moyen ou le pic de concentration de TAC et l'encéphalopathie (27).

Certaines recherches ont néanmoins suggéré que le TAC pourrait être impliqué dans l'apparition de l'encéphalopathie. Fu notamment, souligne que l'immunosuppression à haute dose pourrait accroître le risque de complications neurologiques (45). Cependant, aucune étude n'a jusqu'à présent apporté de preuve définitive à cet égard (56). Il est, par précaution, recommandé de diminuer les doses administrées de TAC en cas de d'encéphalopathie afin de diminuer le risque de neurotoxicité (54).

Dans notre recherche, nous observons une diminution de la dose de TAC administrée aux patients à partir du 4^{ème} jour. Cependant, nous n'avons pas relevé dans notre étude le jour de

l'apparition de l'encéphalopathie, et il est donc difficile d'interpréter cette diminution de dose administrée comme une conséquence de la neurotoxicité.

Cependant, étant donné que nous avons observé que l'IRA était un facteur prédictif de l'encéphalopathie. La diminution de dose de TAC observée pourrait donc être liée à la diminution préventive préconisée en cas de néphrotoxicité.

La courbe de concentration du TAC divisé par la dose administrée est similaire entre le J1 et le J13 puis le rapport est légèrement supérieur pour le groupe qui développe une encéphalopathie. Si on compare ce graphique avec le graphique de mortalité de l'encéphalopathie, on remarque qu'il y a aussi un grand bond entre le J13 et le J21. On peut supposer que le métabolisme du TAC est altéré de façon transitoire dans le groupe de patients avec une encéphalopathie. Nous n'avons pas trouvé d'explication à cette observation.

5.4 Limites

Dans notre étude rétrospective sur les facteurs de risque l'IRA et l'encéphalopathie, certaines limitations sont importantes à prendre en considération.

Malgré nos ajustements pour les facteurs de risque de l'IRA et de l'encéphalopathie connus, d'autres variables non mesurées pourraient avoir influencé nos résultats. Les erreurs de documentation ou les incohérences dans les dossiers médicaux sont également des préoccupations. Enfin, l'étude rétrospective ne permet pas de tirer des conclusions causales. Malgré ces limites, notre étude fournit des informations importantes sur les facteurs de risque de l'encéphalopathie et de l'IRA, soulignant la nécessité d'études prospectives pour confirmer nos résultats et mieux comprendre les mécanismes sous-jacents.

5.5 Projections

Au terme de ce mémoire, il semblerait intéressant de proposer des perspectives.

Premièrement, notre étude a observé que les faibles concentrations en vallée en TAC n'étaient pas prédictives de l'apparition d'une IRA et de l'encéphalopathie à court terme post-TH (30 jours). Afin de vérifier cette hypothèse, il serait intéressant de proposer une étude prospective qui compare 2 groupes avec une concentration en vallée de TAC différente afin de vérifier notre observation.

Deuxièmement, il est intéressant de noter que notre étude sur l'encéphalopathie n'a pas identifié de nombreux facteurs de risque. Par conséquent, il pourrait être pertinent d'incorporer de

nouveaux outils d'évaluation de la fonction cérébrale, tels que la tomographie par émission de positrons et l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique, dans notre étude afin d'approfondir notre compréhension de l'encéphalopathie. Ces techniques d'imagerie pourraient fournir des informations plus détaillées sur les altérations cérébrales associées à cette condition et aider à identifier de nouveaux marqueurs de risque.

Troisièmement, comme les pertes sanguines per-opératoires et la durée d'intervention sont significativement associées à l'IRA d'une part et à l'encéphalopathie d'autre part, des techniques chirurgicales optimisées pourraient contribuer à diminuer les complications post-opératoires

6 Conclusion

L'objectif de ce mémoire était de déterminer si la concentration en TAC était un facteur prédisposant indépendant de l'IRA et/ou de l'encéphalopathie développées après une transplantation hépatique à travers une étude rétrospective.

Nous avons déterminé tous les facteurs prédisposants indépendants de l'IRA et de l'encéphalopathie développés en post transplantation hépatique sur une population de 412 patients opérés aux Cliniques Universitaires Saint Luc durant les 30 jours post-opératoires.

Tout d'abord, notre étude a révélé que l'IRA était associée de façon significative au MELD score, la durée d'ischémie chaude, le volume de globule rouge transfusé et le volume de cristalloïde transfusé. En revanche, l'IRA n'est pas significativement associée avec l'insuffisance rénale chronique pré-transplantation hépatique, l'âge, la catégorie C du score de Child-Pugh et la durée de la transplantation hépatique. Nous avons également démontré que l'IRA était associée à une mortalité plus élevée.

Ensuite, nos résultats ont montré que l'encéphalopathie était en lien avec la durée de la chirurgie de transplantation hépatique et l'IRA développée en post-transplantation hépatique. Cependant, l'encéphalopathie n'a pas de lien direct avec le genre, l'âge, le score de MELD, la catégorie C du score de Child-Pugh, la volume de globule rouge transfusé. La mortalité est augmentée chez les patients qui développent une encéphalopathie.

Enfin, nous avons remarqué que le taux de concentration plasmatique en vallée du TAC n'était ni un facteur de risque de développer une IRA, ni un facteur de risque de développer une encéphalopathie. La mortalité n'est pas influencée par la concentration moyenne de TAC.

Notre étude a des limitations, notamment la dépendance aux données médicales des dossiers des patients, les ajustements pour les facteurs connus et le risque de biais de sélection.

Notre analyse indique que des faibles concentrations de TAC ne semblent pas avoir de neurotoxicité ni de néphrotoxicité à court terme, mais son potentiel neurotoxique et néphrotoxique à moyen ou long terme justifie une étude rétrospective ou prospective sur une durée de plus de 30 jours pour évaluer ces effets.

7 Bibliographie

1. Annual-Report-2021_LR.pdf [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2022/06/Annual-Report-2021_LR.pdf
2. La transplantation hépatique [Internet]. AFEF - Société Française d'Hépatologie. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/la-maladie/les-traitements/la-transplantation-hepatique/>
3. Shah SA, Levy GA, Adcock LD, Gallagher G, Grant DR. Adult-to-adult living donor liver transplantation. *Can J Gastroenterol*. mai 2006;20(5):339-43.
4. Meta-analysis and meta-regression of outcomes for adult living donor liver transplantation versus deceased donor liver transplantation - Barbetta - 2021 - American Journal of Transplantation - Wiley Online Library [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.proxy.bib.ucl.ac.be:2443/doi/full/10.1111/ajt.16440>
5. Lerut J, Mathys J, Verbaandert C, Talpe S, Ciccarelli O, Lemaire J, et al. Tacrolimus Monotherapy in Liver Transplantation: One-Year Results of a Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Annals of Surgery*. 2008;248(6):956.
6. Cholongitas E, Shusang V, Germani G, Tsochatzis E, Raimondo ML, Marelli L, et al. Long-term follow-up of immunosuppressive monotherapy in liver transplantation: tacrolimus and microemulsified cyclosporin. *Clinical Transplantation*. 2011;25(4):614-24.
7. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet*. déc 1995;29(6):404-30.
8. Anticalcineurines [Internet]. [cité 30 mars 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticalcineurines?highlight=WyJhbnRpY2FsY2luZXVyaW5lcyJd>
9. Biddle K, Ahmed SH. Tacrolimus. *Practical Diabetes*. 2019;36(1):33-5.
10. Capron A. Progress in tacrolimus monitoring in organ transplantation : a multidisciplinary approach [Internet]. UCL - Université Catholique de Louvain; 2010 [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: <https://dial-uclouvain-be.proxy.bib.ucl.ac.be:2443/pr/boreal/object/boreal:32190>
11. Antignac M, Barrou B, Farinotti R, Lechat P, Urien S. Population pharmacokinetics and bioavailability of tacrolimus in kidney transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. déc 2007;64(6):750-7.
12. Tron C, Woillard JB, Houssel-Debry P, David V, Jezequel C, Rayar M, et al. Pharmacogenetic—Whole blood and intracellular pharmacokinetic—Pharmacodynamic (PG-PK2-PD) relationship of tacrolimus in liver transplant recipients. *PLoS One*. 12 mars 2020;15(3):e0230195.
13. Nishi K, Ishii T, Wada M, Amae S, Sano N, Nio M, et al. The colon displays an absorptive capacity of tacrolimus. *Transplantation Proceedings*. 1 mars 2004;36(2):364-6.
14. Tsunashima D, Kawamura A, Murakami M, Sawamoto T, Undre N, Brown M, et al. Assessment of Tacrolimus Absorption From the Human Intestinal Tract: Open-Label, Randomized, 4-Way Crossover Study. *Clinical Therapeutics*. 1 mai 2014;36(5):748-59.
15. Degraeve A, Moudio Ebosse Timba MS, Haufroid V, Chaib Eddour D, Mourad M, Bindels LB, et al. Predictors of tacrolimus pharmacokinetic variability: current evidences and future perspectives. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2020;16(9):769.
16. Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D. Tacrolimus. *Drugs*. 1 oct 1993;46(4):746-94.
17. Marfo K, Altshuler J, Lu A. Tacrolimus Pharmacokinetic and Pharmacogenomic Differences between Adults and Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Pharmaceutics*. 9 sept 2010;2(3):291-9.
18. Firdaous I, Verbeeck RK, Hassoun A, Langrehr JM, Wallemacq P. Excretion of tacrolimus glucuronides in human bile. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 1997;22(3):217.
19. Randhawa PS, Starzl TE, Demetris AJ. Tacrolimus (FK506)-Associated Renal Pathology. *Adv Anat Pathol*. juill 1997;4(4):265-76.
20. Mousavi Ahmadian K, Serra Cabañas N, Cordoba Herrera C, Fayos de Arizon L, Perez Mir M, Guirado Perich L, et al. Assessment of Tacrolimus Neurotoxicity Measured by Retinal OCT.

Transplantation Proceedings. 1 janv 2022;54(1):80-6.

21. Alissa DA, Alkortas D, Alesbayel M, Almasuood RA, Aburas W, Altamimi T, et al. Tacrolimus-Induced Neurotoxicity in Early Post-Liver Transplant Saudi Patients: Incidence and Risk Factors. *Ann Transplant*. 17 mai 2022;27:e935938-1-e935938-9.
22. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. févr 2009;4(2):481-508.
23. Fioretto P, Najafian B, Sutherland DER, Mauer M. Tacrolimus and Cyclosporine Nephrotoxicity in Native Kidneys of Pancreas Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. janv 2011;6(1):101-6.
24. Sallustio BC, Noll BD, Hu R, Barratt DT, Tuke J, Coller JK, et al. Tacrolimus dose, blood concentrations and acute nephrotoxicity, but not CYP3A5/ABCB1 genetics, are associated with allograft tacrolimus concentrations in renal transplant recipients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;87(10):3901-9.
25. Nephro and neurotoxicity of calcineurin inhibitors and mechanisms of rejections: A review on tacrolimus and cyclosporin in organ transplantation - PMC [Internet]. [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.bib.ucl.ac.be:2443/pmc/articles/PMC3886167/>
26. Glowacki F. Susceptibilité individuelle à la néphrotoxicité du Tacrolimus après transplantation rénale. :133.
27. Lier F, Piguet V, Desmeules J, Dayer P, Stoller R. Neurotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine et analogues. *Med Hyg*. 10 avr 2002;2387:744-8.
28. Souto-Rodríguez R, Molina-Pérez E, Castroagudín JF, Fernández Pérez A, Otero-Antón E, Tomé Martínez de Rituerto S, et al. Differences in the Incidence and Clinical Evolution of Early Neurotoxicity After Liver Transplantation Based on Tacrolimus Formulation Used in the Immunosuppressive Induction Protocol. *Transplantation Proceedings*. 1 nov 2014;46(9):3117-20.
29. Wu G, Weng FL, Balaraman V. Tacrolimus-induced encephalopathy and polyneuropathy in a renal transplant recipient. *BMJ Case Rep*. 5 déc 2013;2013:bcr2013201099.
30. Ciria R, Gómez-Luque I, Cortés M, Khorsandi SE, Ayllón MD, Rodríguez-Perálvarez M, et al. Interaction between tacrolimus, MELD score and acute kidney injury after liver transplantation. Analysis on a large contemporary bicenter meld-era series. *Clinical Transplantation*. 2020;34(9):e13890.
31. Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi MF, Bashir K. Acute Kidney Injury. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 27 mars 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441896/>
32. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney International*. 1 janv 2015;87(1):62-73.
33. Zhang D, Liu Z, Feng Bi J, Liu H, Gao Y. Risk Factors for the Incidence and Severity of Acute Kidney Injury After Liver Transplantation. *Turk J Gastroenterol*. 1 janv 2021;32(1):82-7.
34. Zhu M, Li Y, Xia Q, Wang S, Qiu Y, Che M, et al. Strong Impact of Acute Kidney Injury on Survival After Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 1 nov 2010;42(9):3634-8.
35. Balderramo D, Prieto J, Cárdenas A, Navasa M. Hepatic encephalopathy and post-transplant hyponatremia predict early calcineurin inhibitor-induced neurotoxicity after liver transplantation. *Transplant International*. 2011;24(8):812-9.
36. Sotil EU, Gottstein J, Ayala E, Randolph C, Blei AT. Impact of preoperative overt hepatic encephalopathy on neurocognitive function after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2009;15(2):184-92.
37. Cheng Y, Wei GQ, Cai QC, Jiang Y, Wu AP. Prognostic Value of Model for End-Stage Liver Disease Incorporating with Serum Sodium Score for Development of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation. *Chin Med J (Engl)*. 5 juin 2018;131(11):1314-20.
38. Zongyi Y, Baifeng L, Funian Z, Hao L, Xin W. Risk factors of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation in China. *Sci Rep*. 30 janv 2017;7:41555.
39. Barreto AGC, Elizabeth F. Daher MD, Junior GBS, Garcia JHP, Magalhães CBA, Lima JMC, et al. Risk factors for acute kidney injury and 30-day mortality after liver transplantation. *Annals of Hepatology*. 1 sept 2015;14(5):688-94.

40. Smoter P, Nyckowski P, Grat M, Patkowski W, Zieniewicz K, Wronka K, et al. Risk Factors of Acute Renal Failure After Orthotopic Liver Transplantation: Single-center Experience. *Transplantation Proceedings*. 1 oct 2014;46(8):2786-9.
41. Ni K, Li C, Qian Y, Sun X, Zhan Y, Zeng T, et al. MELD Score Reflects the Mood, Sleep, and Daily Living Ability in Liver Transplantation Candidates: A Descriptive Study. *Ann Transplant*. 1 déc 2020;25:e926857-1-e926857-9.
42. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *Journal of Hepatology*. 1 oct 2019;71(4):811-22.
43. Bao B, Wang W, Wang Y, Chen Q. A prediction score model and survival analysis of acute kidney injury following orthotopic liver transplantation in adults. *Annals of Palliative Medicine*. juin 2021;10(6):6168179-6166179.
44. Ostermann M, Liu K. Pathophysiology of AKI. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 1 sept 2017;31(3):305-14.
45. Favreau F, Giraud S, Bon D, Chatauret N, Thuillier R, Hauet T. L'ischémie reperfusion - Acteur essentiel du devenir du greffon rénal. *Med Sci (Paris)*. 1 févr 2013;29(2):183-8.
46. Fu KA, DiNorcia J, Sher L, Velani SA, Akhtar S, Kalayjian LA, et al. Predictive Factors of Neurological Complications and One-Month Mortality after Liver Transplantation. *Front Neurol*. 17 déc 2014;5:275.
47. Mellado P, Peredo P, Valenzuela R, Arrese M, Pérez RM, Domínguez P, et al. Neurological complications following a liver transplantation: Experience from a Chilean center. *Revista médica de Chile*. oct 2008;136(10):1255-63.
48. Olano CG, Akram SM, Bhatt H. Uremic Encephalopathy. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564327/>
49. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, Lathia JD, Pletnikov M, Sun Z, et al. Acute Kidney Injury Leads to Inflammation and Functional Changes in the Brain. *J Am Soc Nephrol*. juill 2008;19(7):1360-70.
50. Tryc AB, Pflugrad H, Goldbecker A, Barg-Hock H, Strassburg CP, Hecker H, et al. New-onset cognitive dysfunction impairs the quality of life in patients after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2014;20(7):807-14.
51. Bjerring PN, Gluud LL, Larsen FS. Cerebral Blood Flow and Metabolism in Hepatic Encephalopathy—A Meta-Analysis. *J Clin Exp Hepatol*. sept 2018;8(3):286-93.
52. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics | Pharmacology Journal | Wiley Online Library [Internet]*. [cité 23 mars 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.proxy.bib.uclouvain.be:2443/doi/full/10.1111/apt.13721>
53. Dumortier J, Guillaud O, Pittau G, Salandre J, Adham M, Scoazec JY, et al. Introduction of Mycophenolate Mofetil in Maintenance Liver Transplant Recipients: What Can We Expect? Results of a 10-Year Experience. *Transplantation Proceedings*. 1 sept 2010;42(7):2602-6.
54. Nacif LS, David AI, Pinheiro RS, Diniz MA, Andraus W, Junior RJC, et al. An analysis of tacrolimus-related complications in the first 30 days after liver transplantation. *Clinics (Sao Paulo)*. nov 2014;69(11):745-9.
55. *advagraf-epar-product-information_fr.pdf [Internet]*. [cité 23 mars 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/advagraf-epar-product-information_fr.pdf
56. Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, García-Caparrós C, O'Beirne J, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 1 déc 2013;59(6):1193-9.
57. Lening C, Agopian VG, Busuttill RW, Liebeskind DS. Incidence, Etiology, and Outcomes of Altered Mental Status in the Perioperative Setting of Liver Transplantation. *Neurohospitalist*. juill 2018;8(3):124-8.

Utilisation de l'intelligence artificielle ChatGPT version 3.5 gratuite pour la révision et l'amélioration de la production textuelle

Résumé : toxicité du Tacrolimus chez les patients hospitalisés aux soins intensifs après transplantation hépatique.

Introduction : La transplantation hépatique est vitale pour traiter les maladies hépatiques avancées. Après la greffe, l'immunosuppression est nécessaire pour prévenir le rejet du greffon, avec le tacrolimus comme médicament clé. Cependant, le tacrolimus présente une variabilité interindividuelle dans sa réponse pharmacologique et des risques de toxicité. Ces risques comprennent des complications graves telles que l'encéphalopathie et l'insuffisance rénale aiguë, qui peuvent affecter la qualité de vie et le pronostic des patients transplantés hépatiques. Par conséquent, l'étude vise à examiner les facteurs de risque de l'insuffisance rénale aiguë et de l'encéphalopathie tout en accordant une attention particulière au rôle du tacrolimus afin de réduire le risque de complications chez ces patients.

Matériel et méthode : Les données analysées dans cette étude rétrospective proviennent des logiciels QCare et Médical Explorer, contenant les résultats biologiques de 412 patients, âgés de 9 à 73 ans, suivis en post-transplantation hépatique entre J0 et J30 ou jusqu'à leur sortie de l'hôpital. Les séjours en soins intensifs ont été effectués aux Cliniques Universitaires Saint-Luc entre avril 2008 et mai 2020. Les données ont été recueillies et organisées grâce au logiciel Excel, avec les calculs de formules réalisés également via ce même logiciel. L'insuffisance rénale aiguë a été évaluée selon les critères AKIN, tandis que l'encéphalopathie a été identifiée à partir des lettres de sortie post-transplantation hépatique.

Résultats : Nous avons effectué une analyse multivariée sur les facteurs de risque de l'insuffisance rénale aiguë. Le MELD score (OR 1.05, IC95 1.009-1.09, p 0.016), le temps d'ischémie chaude (OR 1.026, IC95 1.003-1.05, p 0.024), le volume de GR transfusé (OR 1.60, IC95 1.11-2.31, p 0.013) et le volume de cristalloïde administré (OR 1.26, IC95 1.08-1.48, p 0.004) sont des facteurs indépendants de l'insuffisance rénale aiguë contrairement au tacrolimus (OR 1.00, IC95 0.93-1.07, p 0.99). Nous avons ensuite fait la même chose pour l'encéphalopathie. Le temps opératoire (OR 1,003, IC95 1,001-1,005, P=0,005) et l'insuffisance rénale aiguë (OR 3,96, IC95 1,65-9,5, p=0,002) sont des facteurs de risques contrairement à la concentration en vallée de tacrolimus (OR 0,97, IC95 0,88-1,06, p=0,51). Enfin, nous avons démontré que la concentration en vallée de tacrolimus (P=0,42) n'influçait pas la mortalité contrairement à l'encéphalopathie (p<0,0001) et l'insuffisance rénale aiguë (p=0,0002).

Conclusion : Les faibles concentrations de tacrolimus ne semblent pas être un facteur de risque pour l'insuffisance rénale aiguë et l'encephalopathie. Bien que le tacrolimus à faible concentration semble sûr à court terme, son potentiel à moyen ou long terme nécessite une étude prolongée.

Summary: Toxicity of tacrolimus in Intensive Care Unit Patients After Liver Transplantation

Introduction: Liver transplantation is vital for treating advanced liver diseases. Following transplantation, immunosuppression is necessary to prevent graft rejection, with tacrolimus being a key medication. However, tacrolimus exhibits interindividual variability in its pharmacological response and carries risks of toxicity. These risks include serious complications such as hepatic encephalopathy and acute kidney injury, which can impact the quality of life and prognosis of liver transplant recipients. Therefore, the study aims to examine the risk factors for acute kidney injury and encephalopathy while focusing particularly on the role of tacrolimus in mitigating complications in these patients.

Materials and Methods: In this retrospective study, data were collected from QCare and Medical Explorer software, encompassing biological results of 412 patients aged 9 to 73 years. These patients were monitored post-liver transplantation from J0 to J30 or until discharge from the hospital. Intensive care stays were conducted at Cliniques Universitaires Saint-Luc between April 2008 and May 2020. Data were collected and structured using Excel software, including formula calculations. Acute kidney injury was evaluated according to AKIN criteria, while encephalopathy was identified from discharge letters post-liver transplantation.

Results: We conducted a multivariate analysis on risk factors for acute kidney injury. The MELD score (OR 1.05, CI95 1.009-1.09, p 0.016), warm ischemia time (OR 1.026, CI95 1.003-1.05, p 0.024), transfused red blood cell volume (OR 1.60, CI95 1.11-2.31, p 0.013), and administered crystalloid volume (OR 1.26, CI95 1.08-1.48, p 0.004) are independent factors for acute kidney injury unlike tacrolimus (OR 1.00, CI95 0.93-1.07, p 0.99). A similar analysis was conducted for encephalopathy. Operating time (OR 1.003, CI95 1.001-1.005, p=0.005) and acute kidney injury (OR 3.96, CI95 1.65-9.5, p=0.002) were risk factors unlike tacrolimus (OR 0.97, CI95 0.88-1.06, p=0.51). Finally, we demonstrated that tacrolimus concentration did not influence mortality compared to encephalopathy (p<0,0001) and acute kidney injury (p=0,0002).

Conclusion: Tacrolimus does not seem to increase the risk of acute kidney injury and encephalopathy. While it appears safe in the short term, its potential effects over the medium to long term require further extensive study.

