



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2022

N°

Diagnostic d'une maladie vasculaire porto-sinusoïdale dans la cohorte des 1517 patients greffés rénaux au CHU de Dijon entre 1985 et 2021.

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 26/08/2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Juliette ADENIS

Née le 03/06/1993

A Villeneuve d'Ascq

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2022

N°

Diagnostic d'une maladie vasculaire porto-sinusoïdale dans la cohorte des 1517 patients greffés rénaux au CHU de Dijon entre 1985 et 2021.

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 26/08/2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Juliette ADENIS
Née le 03/06/1993
A Villeneuve d'Ascq

Année Universitaire 2021-2022
au 1^{er} **Septembre 2021**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique

M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénérologie
(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)			
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
(Disponibilité du 16/11/2020 au 15/11/2021)			
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire

Mme Anne-Sophie	MARIET	Biostatistiques, informatique médicale
M. Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. Thomas	MOUILLOT	Physiologie
M. Alain	PUTOT	Gériatrie
Mme Claire	TINEL	Néphrologie
M. Antonio	VITOBELLO	Génétique
M. Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M. Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M. Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M. Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M. François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M. Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M. Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M. Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M. Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
M. Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M. Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/12/2021)
M. Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M. Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M. Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M. Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M. Jacques	BEURAIN	Neurochirurgie
------------	----------------	----------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M. Didier	CANNET	Médecine Générale
M. Clément	CHARRA	Médecine Générale
M. Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M. François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M. Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
Mme Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M. Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M. Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M. Rémi	DURAND	Médecine Générale
M. Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
----	----------	---------------------	---------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	CRANSAC	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur MANFREDI

Membres : Docteur Marianne LATOURNERIE
Professeur Sylvain MANFREDI
Docteur Anne MINELLO
Docteur Thomas MOUILLOT
Docteur Claire TINEL

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse :

A ma maître de thèse, Dr Anne MINELLO, pour votre patience et votre investissement dans ce sujet. Merci de m'avoir accompagné et épaulé jusqu'à l'achèvement final de ce travail.

Au Dr TINEL, pour avoir pris le temps de répondre à mes questions concernant la greffe rénale et pour votre gentillesse.

Au Dr LATOURNERIE pour m'avoir partagé votre savoir sur l'hépatologie et pour m'avoir encadré lors de mon dernier semestre en tant qu'interne à l'UMC.

Au Dr MOUILLOT, pour m'avoir appris les rudiments de la nutrition (dont l'importance cruciale du sélénium) entre plusieurs fous rires que je ne pourrai citer ici.

Au Pr MANFREDI, président du jury, pour avoir accepté de présider cette thèse à la dernière minute.

A ma famille :

A mes parents, Claude et Antoine, de m'avoir toujours soutenue aussi bien dans ce parcours universitaire, que dans la vie. Sans vous, les mauvais moments auraient été insoutenables et les bons n'auraient pas eu autant de saveurs. Vous avez largement contribué à ma réussite scolaire et à la finalisation de ces études médicales. Je vous aime et je vous serai éternellement reconnaissante.

A mon frère, Nicolas, qui est la personne que j'admire le plus. Tu m'inspires par ta modestie, ta bienveillance, ta persévérance, ta curiosité, et surtout ta sensibilité. On n'a jamais eu besoin de se voir tous les jours, pour savoir que l'on pouvait compter l'un sur l'autre. Merci de m'avoir aidé à gérer mes « petits » problèmes d'anxiété en D4, je ne te remercierai jamais assez. Je t'aime Nini.

A mes amis de Lille :

Maelle, mon fidèle crocks, d'un soutien infaillible. Tu fais partie des personnes à qui je porte une confiance sans limite, et dieu sait qu'il n'en existe pas beaucoup. Avec toi la vie est plus folle, plus colorée, plus vivante. On a tellement vécu de choses ensemble, plus délurées les unes que les autres (nos soirées rock'n'roll avec Franck de la Treille, nos multiples cuites, la fullmoon et nos chambres sans clim en Thaïlande, le fameux « by the way girl my name is Vishnou » au Népal et la fragmentation de crotte au Brésil...). Merci d'avoir été toujours là. Je nous imagine dans plusieurs

années, assises sur un banc, main dans la main, (limite entrain de léviter) à regarder les gens passer avec bienveillance et sagesse et être fières de tout ce que l'on a traversé.

Tiffanie, ma plus vieille amie. Tout a commencé avec un porte manteau volé, puis s'en est suivi de nombreux et précieux souvenirs depuis plus de 20 ans maintenant (le coin, les montages vidéo, nos skyblogs, le putois's club aka requin d'eau douce et putois d'eau de mer, la pelle arabe, la règle flex, la première année de médecine, l'externat, les dolomites...). Merci pour m'avoir fait oublier les périodes difficiles en m'ayant fait pleurer de rire à de multiples reprises. Mais merci aussi pour ta générosité, ta fidélité et ton honnêteté pour lesquelles j'ai trop souvent oublié de te remercier. On s'est vu grandir, devenir des adultes et accepter nos différences. A ce jour, je pense sincèrement avoir une part de toi, gravée en moi, et j'en suis très fière. Mon pilier, mon putois.

Cyrielle ou ChicaNegraDeMiCorazon. J'étais à 1000 lieux de m'imaginer qu'un ouragan gabonais apparaîtrait dans ma vie en P2. La claque : Une boule d'amour immensément drôle, attachante, confiante, inspirante et j'en passe. Tu es unique. Avec toi, il n'y a que des bons moments et surtout beaucoup de fous rires. Tu le sais, notre lien est indéfinissable, qui relève presque du lien familial. Quand je suis avec toi, rien ne peut m'atteindre, tellement je suis enveloppée de bonheur et d'amour. Tu m'as toujours poussé vers le haut et aidé à prendre confiance en moi. Je ne te remercierai jamais assez pour ça.

Victoire, ma vikou. Si j'ai pu tenir mentalement en 6^e année de médecine, c'est essentiellement (avec lulu) grâce à toi, avec nos sessions chez le prêtre Bernie. Je me rappelle de tous les rêves/projets que l'on s'imaginait après l'ECN, et on peut être fière d'en avoir accompli au moins un ensemble : L'Australie (et pas des moindres hein, avec lulu qui défonce le toit du camping-car, la chanson « red wine » avec les locaux bourrés de Darwin, l'arrêt inattendu à Tenant Creek). Passer du temps avec toi c'est comme vivre dans une série des années 2000 et c'est que du kiff! Merci d'être aussi rayonnante et délurée que douce et touchante. Tu es vraiment le parfait mélange entre Carrie Bradshaw et Samantha Jones. Ne change pas, tu es exceptionnelle.

Lucie, ma luuuuuul. Merci ma loupiote d'amour pour tous ces fous rires et ces moments mémorables ; parce que oui, défonce le toit du camping-car sur du Justin Bieber c'est inoubliable. Il y en a quand même des plus glorieux, comme notre voyage au Vietnam où ont été baptisés les grandes « Chanlate » et « Andenis », le Dour festival avec Darius, les révisions avec Vikou chez toi ou Bernie, le saut en parachute en Australie. Je te remercie pour ton naturel, ta spontanéité, ta joie de vivre, ton sourire mais aussi ta maladresse qui te rendent si attachante. Merci sincèrement de m'avoir accompagné pendant ces années de médecine.

Sophie, mon fofifonfek. Merci pour m'avoir poussé dans mes retranchements à plusieurs reprises et de m'avoir sortie de ma zone de confort. Je t'admire sincèrement pour ta curiosité et pour l'écoute

que tu as envers absolument tout le monde. Notre voyage à la Réunion était exceptionnel et j'espère qu'il y en aura encore pleins d'autres.

Charlotte ou Chowtime. Tu ne fais que confirmer cet adage, qui n'est pas vrai pour tout le monde : Loin des yeux près du cœur ? Même si la distance ne nous a pas permis de nous voir souvent, notre complicité n'a pas bougé d'un pouce, enfin surtout le fait de rire pour des trucs objectivement pas drôles comme Rogue (le mec du canyoning), LA rougail-saucisse, les danses hip-hop en plein milieu de Dijon... Cette complicité est aussi indescriptible que précieuse, et j'espère qu'elle continuera encore longtemps.

A mes amis de Dijon

Dounia, ma doudi, Jeanne (JEANNE !). Tu as été mon cadeau tombé du ciel en arrivant à Dijon. Je ne m'attendais pas à rencontrer quelqu'un d'aussi drôle, intelligente, douce, ouverte d'esprit, battante. J'aimerais que tu te voies comme je te vois : tu incarnes pour moi la femme moderne d'aujourd'hui, puissante et résiliente. Merci de n'avoir jamais été dans le jugement et de m'avoir soutenue pendant ces 4 années. Ce début d'amitié est déjà riche en rebondissement, j'ai hâte de voir ce que la suite nous réserve.

Géraldine, ma cousine Gégé, mon Togo, mon rocher. Une véritable institution dijonnaise. J'ai d'abord appris à te connaître par ton côté complètement déluré (le pet au casque est présent) puis par ton extrême sensibilité qui font de toi quelqu'un d'unique. Tu es riche en couleurs gégé : aussi beau que touchante mais également aussi pétillante qu'intelligente. Tu illumines la vie des gens par ta vitalité, ton humour et ta légèreté. Merci à l'internat de m'avoir permis de croiser ton chemin. A nous, Togo&Balto, les chiennes !

Quentin. Comme un duc de Bourgogne, tu en imposes par ta superbe et ta confiance en toi inégalable. Plus sérieusement, tu m'inspires par ta force de caractère et ton indépendance : Peu importe où tu vas, tu sais qui tu es ; la vie s'adaptera bien à toi de toute façon. Je pourrais parler avec toi pendant des heures pour refaire le monde et parler de nos rêves. Tu me fais l'effet que procurent ces longues balades sur les quais de Seine, un soir d'été ; tu me fais du bien quoi.

Artus et Benjamin, mes premiers colocataires. C'est l'occasion pour moi de vous remercier pour m'avoir supporté pendant plusieurs mois de cohabitation. C'est vrai que je n'ai pas toujours été tendre (en même temps c'était limite 3 assiettes et 3 couteaux pour un appartement), mais comme on dit, qui aime bien, châtie bien. Je dois beaucoup vous apprécier je crois... enfin moins quand vous me réveillez en hurlant comme des sagouins complètement bourrés à 8h du matin et que vous

m'obligez à vous crier dessus pour avoir un peu de tranquillité. Merci pour ces fous rires, votre gentillesse, votre autodérision et votre authenticité. Je vous kiffe.

Emma. Même si nous nous sommes éloignés ces derniers temps, ça ne change en rien tout l'estime que j'ai pour toi. Tu as su cultiver ton hypersensibilité et en faire une force ; la preuve en est avec ta décision de l'année dernière. Tu es quelqu'un de passionnée et de passionnante, je suis persuadée que tu iras très loin. J'espère que l'on se retrouvera cet automne autour d'un chai latte fumant avec un feu de cheminée crépitant et rassurant. Merci pour ces débats, ces longues discussions, ces fous rires, merci d'avoir été là.

A mes colocataires d'amour, Elisa et Cécile. L'été 2021 m'a fait la belle surprise de vous rencontrer et de partager avec vous beaucoup plus que le même toit. Merci pour ces rires, ces coups de gueule et ces coups de cœur. Merci de m'avoir soutenu pendant l'écriture de ce manuscrit.

A mes co-internes :

Merci aux filles de ma promo : Johanna, Valaurie, Cindy, Marie et Clémence pour ces 4 années de folie. Plus que d'avoir appris la gastro ensemble, on a ri, picolé, dansé, chanté, mangé, pleuré...Malgré nos différences, on a su s'entraider et se soutenir. Si je suis hépato-gastro-entérologue aujourd'hui, c'est en partie grâce à vous. Merci à Joji pour être la queen des bitches, à Valaurie pour tes danses sur Keen V, à Cindy pour être la queen tout court, à Marie pour tes hurlements dès que tu me vois débarquer dans ta chambre, à Clémence pour être toujours en vie après des gueules de bois de l'espace.

Merci à mes autres co-internes de gastro : Mathilde, Loic, Omaha, Julie, Charles, PJ, Coralie, David, Daphné, Clémentine, Marie, Emilie, Viktor, Romain, Sandy et Anaïs pour ces rires et votre soutien. Mention spéciale à Coco, Omaha et Venus de m'avoir permis de me libérer à plusieurs reprises pour bosser ma thèse. Merci au Dr Bienvenu Victor Dzamba, pour avoir animé nos conversations à l'internat plus d'une fois.

Merci à mes cointernes de Chalon : Manou, Doriane, Valentin, pour ce semestre chalonnais inoubliable.

A mes chefs :

D'HGE du CHU de Dijon : Merci en particulier à Laura pour avoir été patiente et m'avoir fait appris les bases de l'hépatologie. Merci à Maëva pour avoir cru en moi et pour m'avoir soutenu quand ça n'allait pas. Merci à Mélanie, Camille, Julie et Léa.

De réanimation hépatique de Paul Brousse à Paris : Philippe, Marc, Sophie, Marie-Amélie, Audrey, Edoardo, Audrey, Faouzi, d'avoir cru en moi et de m'avoir appris les rudiments de cette merveilleuse et riche spécialité qu'est l'hépatologie. Je vous en serai éternellement reconnaissante.

D'HGE du CH de Mâcon : Merci à Marie, Chantal et Fanny

D'HGE du CH de Chalon : Merci à Alain, Aurélie, Alina, Serge et Pascaline

A l'équipe paramédicale du CHU de Dijon

Aux IDE et ASH d'endoscopie du CHU de Dijon : Jocelyne, Agathe (je passerai le karcher dans tous les colons de la terre), Florian (futur soumis de la domina), Adeline (sorry pour les compresses), Mélanie, Léa, Christine, Marion, Angélique, Malgor, Naf. Vous étiez au top ! J'ai passé mon meilleur stage au CHU grâce à vous, ne changez pas !

Aux secrétaires d'endoscopie : Corinne et Magalie pour votre gentillesse, votre efficacité et votre joie de vivre.

Aux IDE et aux aides-soignantes d'HC : Hélène, Audrey, Diane, Mathilde...

Aux IDE et aides-soignantes de l'UMC : Marion, Pauline, Marine, Julie, Alexia...

Aux secrétaires de néphrologie, Véronique et Ariane, pour m'avoir permis d'accéder aux dossiers des patients greffés rénaux.

TABLE DES MATIERES

Introduction	16
I Généralités	16
II Les atteintes artérielles	17
III Les atteintes veineuses ou sinusoidales, hors maladies vasculaires porto-sinusoidales	17
IV La maladie vasculaire porto-sinusoidale (MVPS)	18
A. Définition.....	18
B. Physiopathologie	19
C. Epidémiologie.....	19
D. Approches diagnostiques	20
E. Histoire naturelle.....	21
Matériels et méthodes	22
I. Critères d'inclusion et d'exclusion	22
A. Critères d'inclusion des cas et des témoins du protocole « TRANVAS »	22
B. Critères d'exclusion des cas et des témoins du protocole « TRANVAS »	23
C. Patients suspects de MVPS.....	23
II Procédure d'inclusion et recueil des données	23
A. Recueil des cas et des patients suspects de MVPS	23
B. Recueil des témoins.....	24
Résultats.....	24
I Flow chart (représentation graphique, figure 10)	24
II Descriptifs des cas cliniques, des cas et des témoins	25
Discussion.....	33
ANNEXES	40
Tableau 1 : Critères demandés au DIM des patients suspects de MVPS.	40
Tableau 2 : Résumé des caractéristiques des cas atteints de MVPS.....	40
Tableau 3 : Résumé des caractéristiques des témoins.	42
Figure 1 : Lobule hépatique. <i>Illustration issue de la thèse intitulée « Development of a new microfluidic platform in order to study intestinal and hepatic first pass effects » de Thibault Bricks,2014.</i>	43
Figure 2 : Organisation sinusoidale	43
Figure 3 : Organisation du lobule hépatique en 3 zones. <i>D'après Martin et Rappaport</i>	44
Figure 4 : Facteurs de risques identifiés et prévalence des maladies vasculaire du foie de l'adulte. <i>Recommandations AFEF 2018 MVF. Journal John Libbey Eurotext.</i>	45

Figure 5 : Lésions vasculaires induites par les médicaments, les plantes médicinales et les agents industriels. <i>Recommandations AFEF 2018 MVF. Journal John Libbey Eurotext.</i>	46
Figure 6 : Maladies prédisposant à la MVPS. <i>Recommandations AFEF 2018 MVF. Journal John Libbey Eurotext.</i>	47
Figure 7 : Critères de « VALDIG » à prendre en compte pour le diagnostic de MVPS. <i>Recommandations AFEF 2018 MVF. Journal John Libbey Eurotext.</i>	48
Figure 8 : Coupes histologiques des signes spécifiques de MVPS. <i>The Lancet Gastroenterology hepatology, 2019.</i>	49
Figure 9 : Protocole « TRANSVAS ».....	50
Figure 10 : Flow Chart	54

Abréviations

AVK : Anti vitamine K

CIM : Classification internationale des maladies

CCAM : Classification commune des actes médicaux

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CMV : Cytomégalovirus

CRF : Case report form

DIM : Département d'information médicale

FOGD : Fibroscopie oeso-gastro-duodénale

HLA : Antigènes des leucocytes humains

HNR : Hyperplasie nodulaire régénérative

HTP : Hypertension portale

IMC : Index de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

JAK2 : Janus kinase 2

MVPS/MPS : Maladie vasculaire porto-sinusoïdale/ Maladie porto-sinusoïdale

PBH : Ponction biopsie hépatique

PBR : Ponction biopsie rénale

SOS : Syndrome d'obstruction sinusoïdale

TH : Transplantation hépatique

TR : Transplantation rénale

SBC : Syndrome de Budd chiari

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

VO : Varice oesophagienne

GGT : Gamma-glutamyl-transpeptidase

PAL : Phosphatase alcaline

ASAT : Aspartate aminotransférase

ALAT : Alanine aminotransférase

Introduction

I Généralités

Le foie est un organe central assurant des fonctions essentielles à l'homéostasie de l'organisme (synthèse, métabolisme, dégradation des médicaments et excrétion). Il est organisé en lobules schématiquement hexagonaux, avec un espace porte à chaque sommet (composé d'une branche de la veine porte, une branche de l'artère hépatique et un conduit biliaire interlobulaire bordé de cholangiocytes) et une veine centro-lobulaire en son centre. Entre les espaces portes et la veine centro-lobulaire, les travées d'hépatocytes sont séparées par les sinusoides, transportant un sang d'origine mixte(1) (*Cf figures 1 et 2*).

Les sinusoides sont bordés de cellules endothéliales et de cellules de Kupffer (histiocytes tissulaires). Entre les cellules endothéliales et les hépatocytes, se trouve l'espace de Disse, contenant les cellules étoilées du foie (rôle dans la fibrinogénèse hépatique et dans le stockage de la vitamine A). On peut définir dans le lobule hépatique 3 zones : la zone péri-portale ou zone 1 située au pourtour de l'espace porte, la zone médio-lobulaire ou zone 2 et la zone centro-lobulaire ou zone 3, située au pourtour de la veine centro-lobulaire (*Cf figure 3*).

Le système vasculaire hépatique se divise en système pré-hépatique, intra-hépatique et post-hépatique. Le système pré hépatique se compose du tronc porte assurant 80% du débit sanguin hépatique et de l'artère hépatique assurant 20% du débit sanguin et vascularisant exclusivement les voies biliaires. Le système post hépatique est composé de 3 veines sus-hépatiques se drainant dans la veine cave inférieure. Le système intrahépatique est composé de l'espace porte, des sinusoides, et de la veine centro-lobulaire.

Les maladies vasculaires hépatiques regroupent l'atteinte d'une de ces différentes structures vasculaires. Celles-ci représentent moins de 5/10 000 patients dans la population générale (2). Les facteurs de risque des maladies vasculaires du foie sont locaux, systémiques et/ou médicamenteux. Un facteur systémique est par ailleurs retrouvé dans plus de 50 % des cas et plusieurs de ceux-ci dans plus d'un tiers des cas. A noter qu'il existe une relative spécificité de site de thrombose en fonction du facteur pro-thrombotique pathogénique. Ainsi le syndrome myéloprolifératif est retrouvé chez 40 à 50% des patients présentant un syndrome de budd-chiari (SBC) et 10 à 15% des patients présentant une maladie vasculaire porto-sinusoidale (*Cf figures 4 et 5*) (1).

II Les atteintes artérielles

La diminution du flux de sang dans l'artère hépatique a pour conséquence une atteinte biliaire de type cholangite ischémique. Cette cholangite survient chez 20% des greffés hépatiques par thrombose de l'artère hépatique ou sténose de l'anastomose artérielle. Cette cholangite ischémique s'observe en dehors de la transplantation hépatique après un état de choc, une chimiothérapie intra-artérielle, une chimio-embolisation intraartérielle, une radiothérapie dans l'aire biliaire, une plaie artérielle au cours d'une cholécystectomie, mais aussi chez les patients suivis pour une maladie de Rendu Osler, un SIDA avancé, une vascularite systémique et une microangiopathie(1).

III Les atteintes veineuses ou sinusoidales, hors maladies vasculaires porto-sinusoidales

- Thrombose de la veine porte

Sa prévalence chez le patient non cirrhotique est de 3/100 000 habitants en Europe. Une affection prothrombotique générale et un facteur local sont mis en évidence chez environ 60 % et 30 % des patients respectivement. Plusieurs facteurs peuvent être mis en évidence chez un même patient mais dans un tiers des cas, aucune cause n'est identifiée. En l'absence de cause identifiée, une ponction biopsie hépatique permet d'identifier une maladie porto-sinusoidale chez 20 % des patients (1). En ce qui concerne la thrombose portale aigue du cirrhotique, sa prévalence est beaucoup plus importante car elle est de 11% (3). Le cavernome porte, ou thrombose chronique est dû à l'absence de reperméabilisation de la thrombose portale aigue après 6 mois d'évolution.

- Syndrome de Budd Chiari

Il est caractérisé par une obstruction du flux veineux hépatique dans l'espace vasculaire situé entre les veinules hépatiques et la jonction entre la veine cave inférieure et l'oreillette droite, excluant donc les causes d'amont (syndrome d'obstruction sinusoidale) et d'aval (causes cardiaques). Il résulte principalement d'un état thrombotique sous-jacent (1). Sa prévalence est de 4,04 cas par million d'habitants (4).

- Syndrome d'obstruction sinusoidale

Le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS), autrefois appelé « maladie veino-occlusive », correspond à la perte de l'intégrité de la paroi sinusoidale, caractérisée par l'obstruction

concentrique, non thrombotique, des sinusoides et de la lumière des veinules hépatiques, en l'absence de lésion primitive ou de thrombose des veines hépatiques.

C'est une atteinte de la zone 3 du lobule hépatique, centro-lobulaire (*cf figure 3*). Elle est due à une dissection de la paroi endothéliale par l'accumulation de métabolites toxiques, provoquant ainsi une diminution du flux sanguin, avec à terme, constitution de fibrose puis de nécrose centro-lobulaire responsable d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire (5).

Les facteurs de risques les plus connus sont la greffe de cellules souches hématopoïétiques et l'utilisation de certains médicaments comme l'azathioprine, l'endoxan, les alcaloïdes pyrolizidiniques, l'oxaliplatine. Son incidence est de 15% après greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (6). La biopsie hépatique n'est pas nécessaire pour poser le diagnostic, puisqu'il s'agit d'un diagnostic clinico- biologique dans un contexte particulier (5).

IV La maladie vasculaire porto-sinusoidale (MVPS)

A. Définition

La MVPS regroupe plusieurs maladies des petites vaisseaux du foie appelées d'un point de vue clinique, « hypertension portale intra-hépatique non cirrhotique » ou « hypertension portale idiopathique » et d'un point de vue histologique, « fibrose portale non cirrhotique » ou « cirrhose septale incomplète » (cirrhose macronodulaire avec des septas fins et incomplets délimitant des nodules de grande taille) ou « hyperplasie nodulaire régénérative » (transformation diffuse micronodulaire du parenchyme hépatique sans fibrose entre les nodules) ou « veinopathie portale oblitérante » (épaississement de l'intima avec rétrécissement de la lumière des branches portes intrahépatiques de gros, moyen ou petit calibre, en l'absence de cirrhose et de thrombose porte extrahépatique) ou « sclérose hépatoportale » (épaississement fibreux de la veine porte et de ses branches chez des malades avec hypertension portale non cirrhotique) (7). Il existe un chevauchement entre toutes ces maladies et à ce jour, il n'y a pas de conséquence pratique à les discriminer.

Elle correspond à une atteinte de la zone 1 et 2 du lobule hépatique, zones péri-portale et médio-lobulaire (*Cf figure 3*), et peut être responsable d'hypertension portale ou non, sans cirrhose prouvée.

La présence de facteurs de risques de maladies hépatiques (l'alcool, le syndrome métabolique, hépatites virales) n'est plus un critère d'exclusion si la biopsie hépatique révèle de signes spécifiques de MVPS. Les autres causes d'hypertension portale non cirrhotique, sont exclues du diagnostic (schistosomiase hépatique, sarcoïdose, SOS, fibrose hépatique congénitale). Dans 43 à 58%, la MVPS

est associée à une pathologie hématologique (comme un myélome, un syndrome myéloprolifératif ou myélodysplasique), dysimmunitaire (lupus érythémateux disséminé), prothrombotique (mutation du facteur II/V ou de la protéine C/S...), infectieuse (VIH, angiocholite à répétition), génétique (Syndrome de Turner, mucoviscidose) ou médicamenteuse (diadosine, oxaliplatine, azathioprine) (7)(Cf figure 6).

B. Physiopathologie

La veinopathie portale oblitérante serait la lésion originelle et serait liée à une agression endothéliale par divers mécanismes, dans la zone 1 et 2, soit dans la zone péri-portale et médio-lobulaire (cf figure 3). La veinopathie portale oblitérante est dans la plupart des cas antérieure à l'apparition d'hypertension portale. Elle induirait une atrophie hépatocellulaire dans les régions où le flux portal est réduit et une hyperplasie hépatocellulaire compensatrice dans les zones les mieux vascularisées, ce qui se traduirait par la survenue d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR). L'hypertension portale surviendrait plus fréquemment lorsqu'il existe une HNR ou une fibrose septale incomplète. Mais parfois, la physiopathologie n'est pas si simple puisque 60% des patients avec une veinopathie portale oblitérante et de l'hypertension portale n'ont pas d'HNR. Par ailleurs, l'HNR peut être présente chez les patients sans VPO, avec ou sans HTP, suggérant que d'autres facteurs, encore inconnus, jouent un rôle dans le développement de l'hypertension portale (8).

C. Epidémiologie

De par son regroupement de plusieurs entités, les données épidémiologiques de la MVPS sont mal connues. L'épidémiologie est cependant mieux connue pour l'HNR et l'hypertension portale non cirrhotique.

En France, la prévalence de l'HNR avec ou sans hypertension portale est de 4%. Elle est de 15% lorsqu'il existe des perturbations du bilan hépatique inexplicables (9).

La prévalence de l'hypertension portale non cirrhotique est plus élevée en Inde et au Japon, par rapport aux pays occidentaux. Sa répartition est elle aussi différente ; elle prédomine chez les hommes d'une quarantaine d'année dans les pays occidentaux alors qu'elle prédomine chez les femmes de 45-55 ans au Japon et chez les hommes de 25-35 ans en Inde, faisant suspecter l'implication de facteurs socioéconomiques (10–12).

D. Approches diagnostiques

Une MVPS doit être évoquée devant des signes d'hypertension portale sans cirrhose représentant 64% des cas de MVPS, une thrombose porte extra-hépatique représentant 22% des cas de MVPS et/ou une perturbation inexplicée du bilan hépatique à type de cholestase et/ou cytolysé sans insuffisance hépato-cellulaire associée, représentant 20% des cas de MVPS (13).

Plusieurs examens non invasifs aident au diagnostic de MVPS :

- L'imagerie hépatique en coupe (scanner ou IRM) qui retrouve plus fréquemment qu'en cas de cirrhose, une thrombose porte (aigüe ou chronique), un degré plus sévère d'hypertension portale, une atrophie du foie droit avec hypertrophie du lobe caudé, un rehaussement hétérogène du parenchyme hépatique au temps artériel et portal et une nodularité de la surface hépatique moins importante(14).
- L'élastométrie hépatique, au cours d'une MVPS avec hypertension portale, conclut à un score inférieur à celui d'une cirrhose avec hypertension portale. Une étude a montré que ce score était souvent inférieur à 10kPa en cas de MVPS et supérieure à 20kPa en cas de cirrhose(15).

L'examen de référence est la ponction de biopsie hépatique par voie transpariétale ou transjugulaire de bonne qualité (carotte d'au moins 20 mm de long comportant au moins 10 espaces portes). Les critères diagnostiques du « Vascular Liver Disease Group », « VALDIG » (cf figures 7 et 8), établis par le réseau européen des maladies vasculaires du foie, définissent le diagnostic de MVPS, par une des trois associations suivantes (1):

- l'absence de cirrhose sur une biopsie hépatique de bon calibre avec au moins un signe spécifique d'hypertension portale, comme des varices gastriques/œsophagiennes, un antécédent d'hémorragie digestive par hypertension portale et des collatérales porto-systémiques en imagerie.
- l'absence de cirrhose sur une biopsie hépatique de bon calibre avec au moins un signe histologique spécifique de MVPS comme une veinopathie portale oblitérante, une hyperplasie nodulaire régénérative, et une fibrose septale incomplète.
- l'absence de cirrhose sur une biopsie hépatique de bon calibre avec au moins un signe non spécifique d'hypertension portale comme une thrombopénie <150G/L, une ascite et rate > 13cm et au moins un signe histologique non spécifique de MVPS, comme des anomalies des espaces portes, une architecture lobulaire désorganisée, une dilatation sinusoidale non zonale et une fibrose péri-sinusoidale légère.

La biopsie par voie trans-jugulaire permet de mesurer le gradient porto-cave, qui en cas de MVPS, est inférieur à 10mmHg puisqu'il s'agit d'un blocage pré-sinusoïdal alors que dans la cirrhose, le gradient est plus élevé puisque le blocage est alors post sinusoïdal (1).

E. Histoire naturelle

L'histoire naturelle de la MVPS sans hypertension portale est mal connue. En revanche l'histoire naturelle de la MVPS avec hypertension portale l'est plus (1,16,17) :

- Environ 1 /3 des patients développent une ascite, dont la plupart au cours d'un évènement intercurrent. Sa présence témoigne d'un stade plus avancé de la maladie puisqu'elle était associée à un risque accru de décès.
- L'hémorragie digestive par rupture de varices est l'évènement clinique le plus fréquent, touchant près de la moitié des malades qui ne reçoivent pas de prophylaxie. Même lorsqu'une prophylaxie de la rupture de varices œsophagiennes (pour des grosses varices) est mise en place, le risque à 5 ans d'hémorragie digestive est de 25 %.
- L'encéphalopathie hépatique est une manifestation encore plus rare et elle est habituellement liée par des dérivations porto-systémiques de large calibre.
- Le syndrome hépato-pulmonaire pourrait toucher jusqu'à 10 % des malades.
- L'évolution vers une insuffisance hépatique avancée n'est pas habituelle, mais est possible.
- La thrombose porte est fréquente en cas de MVPS avec hypertension portale, touchant un tiers des malades à 5 ans.
- Contrairement à la cirrhose, la survenue d'un carcinome hépato-cellulaire est exceptionnelle en cas de MVPS, il n'est donc pas utile de proposer un dépistage carcinologique semestriel.

Au long terme, la survie à 10 ans des malades avec MVPS et hypertension portale est de 56 à 82 %. La mortalité est liée aux maladies extrahépatiques associées à la MVPS plutôt qu'aux complications de la maladie hépatique (1,17)

L'HNR, qui est l'entité la mieux connue des MVPS, représente 0,6% des indications de transplantation hépatique secondaire à de l'hypertension portale (18). La récurrence de l'HNR après TH semble rare (19–22).

Une forme de novo d'HNR post transplantation hépatique a été décrite, avec une prévalence d'environ 1 à 1,4% chez l'adulte et 8,2% chez l'enfant, ce qui amène à se poser la question de savoir s'il existe des MVPS dans d'autres transplantation d'organe que le foie(23,24). Ainsi de rares cas d'HNR de novo ont été rapportés dans des petites séries de 3 à 5 cas de transplantation rénale et de moelle osseuse (25–28). Lors d'une greffe de rein, la prévalence a ainsi été estimée à 0,5% (25). Il est

tout à fait possible que cette faible prévalence soit de fait sous-estimée dans la mesure où l'HNR peut être asymptomatique ou paucisymptomatique. On comprend par ailleurs que sur si peu de cas décrits, on ne peut qu'ignorer les facteurs prédisposant à ces MVPS post TR.

C'est pour cette raison que l'équipe d'hépatologie du CHU de Caen, dirigée par le Dr Isabelle OLLIVIER qui travaille en étroite collaboration avec le centre de référence des maladies vasculaires du foie à l'hôpital de Beaujon, a élaboré et mis en place une étude nationale cas-témoins « TRANSVAS » qui a pour objectif de définir les facteurs prédisposant à la survenue d'une MVPS chez les patients greffés rénaux.

L'objectif de mon travail a été d'identifier au sein de la cohorte de greffés rénaux du CHU de Dijon, les patients avec MVPS et de les intégrer dans l'étude nationale « TRANSVAS », coordonnée par l'équipe du CHU de Caen.

Matériels et méthodes

L'étude « TRANSVAS » est une étude nationale, cas-témoins, menée de janvier 2021 à mai 2022 au sein de 32 centres de transplantation rénale français et dont l'objectif est d'identifier les facteurs de risque liés à la survenue d'une MVPS chez les patients transplantés du rein.

Mon travail de thèse a consisté à identifier et à analyser rétrospectivement les cas, sujets atteints de MVPS, et leurs témoins, sans MVPS, parmi les patients greffés du rein au CHU de Dijon, selon les critères d'inclusion du protocole de l'étude « TRANSVAS » (*cf figure 9*).

Conformément à la réglementation en vigueur, les patients, dont les dossiers ont été ici étudiés, ne se sont pas opposés à l'utilisation de leurs données à des fins de recherche.

I. Critères d'inclusion et d'exclusion

A. Critères d'inclusion des cas et des témoins du protocole « TRANSVAS »

Les critères d'inclusion des cas correspondent à des patients greffés rénaux, âgés de plus de 18 ans, ayant une MVPS de Novo (diagnostiquée après la greffe de rein) avec ou sans hypertension portale selon les critères de VALDIG (*cf page 20*), réseau européen des maladies vasculaires du foie, diagnostiqués sur la période du 1er janvier 2000 au 31 décembre 2021.

Les critères d'inclusion des témoins correspondent à des patients greffés rénaux, âgés de plus de 18 ans, sans MVPS connue et n'ayant aucun argument pour une MVPS selon les critères de VALDIG,

réseau européen des maladies vasculaires du foie. Les témoins sont appariés aux cas selon l'ancienneté de la greffe, deux ans avant ou après la TR.

B. Critères d'exclusion des cas et des témoins du protocole « TRANSVAS »

Sont exclus :

- Les patients greffés rénaux avec un antécédent de transplantation d'un autre organe que le rein (foie, cœur, moelle osseuse et autres)
- Les patients ayant un antécédent de cirrhose ou de MVPS avant la greffe de rein. L'absence de cirrhose repose sur les déclarations de l'hépatologue ou du néphrologue inclueur à partir des arguments histologiques ou clinico-radiologiques disponibles dans le dossier du patient et l'absence de MVPS sur les critères de VALDIG.
- Les témoins présentant de façon durable et répétée les signes suivants : thrombopénie $\leq 150\ 000/\text{mm}^3$, anomalies des tests hépatiques (cytolyse ou cholestase), dysmorphie hépatique en imagerie, signes d'hypertension portale.

C. Patients suspects de MVPS

Il s'agit d'un groupe de patient non prévu dans « TRANSVAS » mais identifié lors de notre recueil. Ce 3^e groupe correspond à des patients greffés du rein ayant des signes d'hypertension portale inexpliqués, et/ou une perturbation du bilan hépatique inexpliquée et/ou une thrombose de la veine porte sans étiologie retrouvée, sans remplir les critères de « VALDIG ».

II Procédure d'inclusion et recueil des données

A. Recueil des cas et des patients suspects de MVPS

Le département d'information médicale (DIM) a été contacté pour identifier les patients greffés du rein pouvant répondre aux critères d'inclusion à l'aide des codes fournis par le protocole « TRANSVAS » : Z940 (greffe rénale), K768 (autres maladies précisées du foie), K758 (autres maladies inflammatoires précisées du foie) et K766 (hypertension portale).

Pour affiner la recherche, ont été ajoutés des codes DIM relatifs :

- A l'hypertension portale : R161-R162 (splénomégalie), D694-D695-D696 (thrombopénie), R18 (ascite), I81 (thrombose de la veine porte), I85 (varices œsophagiennes).
- Aux perturbations du bilan hépatique : R740 (anomalies du bilan hépatique), E806-E807-R17 (hyperbilirubinémie), K70* à K77*(autres diagnostics hépatiques).

- Aux actes réalisés : HLHH001-HLHB001-HLHJ003-HLHJ004-HLHJ005-HLHJ006-L192 (biopsie hépatique), HLQM002 (élastométrie hépatique).
- A la cirrhose : K700-K703 (cirrhose éthylique), K743 (cirrhose biliaire primitive), K744 (cirrhose biliaire secondaire), K745 (cirrhose biliaire sans précision), K746 (cirrhose sans précision).

Avec l'accord du Professeure Christiane Mousson, néphrologue au CHU de Dijon, j'ai pu ainsi spécifiquement travailler sur les dossiers des patients greffés du rein sélectionnés.

De fait, les dossiers des patients greffés rénaux ayant au moins un des critères demandés au DIM ont pu être étudiés. Si un signe de MVPS était trouvé dans un dossier, il était vérifié que ce signe ne préexistait pas avant la transplantation rénale, qu'il n'était pas transitoire et qu'il n'y avait pas d'autre cause pouvant l'expliquer (médicamenteuse, biliopancréatique, hématologique...). J'ai ainsi, en regardant de près ces dossiers, retrouvé des critères évocateurs de MVPS qui n'avaient pas été signalés par l'analyse du DIM.

Ce travail a permis d'identifier deux groupes de patients :

- Les patients atteints de MVPS correspondant aux cas répondant aux critères de VALDIG
- Les patients suspects de MVPS, ne répondant pas complètement aux critères de VALDIG.

B. Recueil des témoins

Les témoins ont été sélectionnés, avec l'aide du professeure Christiane Mousson parmi la cohorte des patients greffés rénaux du CHU de Dijon. Je me suis assurée que ces patients n'avaient pas de signes évocateurs d'hépatopathie chronique comme des signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale, une thrombopénie, et des perturbations du bilan hépatique. Ils devaient avoir au moins une imagerie hépatique après la TR afin de s'assurer qu'il n'y avait aucun signe évocateur de maladie chronique du foie.

Un témoin a été apparié à chaque cas selon l'ancienneté de la greffe dans les deux ans avant ou après la TR.

Résultats

I Flow chart (représentation graphique, figure 10)

1517 patients (moyenne d'âge de 47 ans) ont été greffés du rein au CHU de Dijon de janvier 1985 à décembre 2021.

Un des codes évocateurs de MVPS demandé au DIM était présent dans les dossiers de 159 patients. Vingt-trois patients des 159 ont été exclus devant des données manquantes ne permettant pas de poser le diagnostic de MVPS.

Trente-quatre patients sur les 136 restants présentaient au moins un des codes évocateurs de MVPS non expliqué par d'autres facteurs (médicamenteux, hématologique, biliaire, viral, cirrhose...). Parmi les 34 patients sur les 136 qui avaient un dossier complet, 26 avaient un signe d'hypertension portale inexpliqué, 1 une thrombose porte inexpliquée et 11 des perturbations inexpliquées du bilan hépatique.

Parmi les 34 dossiers, 26 n'étaient pas retenus car :

- 20 présentaient le code évocateur de MVPS de façon transitoire,
- 3 présentaient le code évocateur de MVPS avant la greffe rénale,
- Nous n'avons pas retrouvé de dossier pré-greffe de rein pour 3 patients.

Deux des 34 dossiers remplissaient les critères de VALDIG et 6 étaient suspects de MVPS, mais ne remplissaient pas tous les critères de VALDIG.

Le détail des critères des 6 patients suspects de MVPS sont retranscrits dans *le tableau 1* : 1 patient avait une perturbation du bilan hépatique inexpliquée persistante mais la ponction biopsie hépatique n'objectivait pas de lésions histologiques en faveur d'une MVPS ou d'une cirrhose et 5 patients avaient une thrombopénie inexpliquée persistante, sans qu'une ponction biopsie hépatique n'ait été faite.

II Descriptifs des cas cliniques, des cas et des témoins

Deux cas et 2 témoins ont été retenus après la révision des dossiers et sont détaillés ci-dessous (*cf tableaux 2 et 3*)

- **Cas numéro 1**

Il s'agissait d'une femme née le 7 août 1961, greffée du rein le 12 juin 1990 pour une glomérulopathie d'étiologie indéterminée pour laquelle le diagnostic a été posé en 1982 dans le cadre du bilan précédant la prise de contraception orale oestro-progestative. A l'âge de 6 ans, apparaissaient une protéinurie sans insuffisance rénale et à l'âge de 10 ans des douleurs abdominales, des œdèmes des membres inférieurs et une augmentation de la protéinurie faisant poser le diagnostic de protéinurie orthostatique associée à une cholécystite aiguë. Ont été diagnostiqués, respectivement en 1985 et en 1987, une hypertension artérielle et une hypotrophie rénale droite découverte au cours de l'urographie intraveineuse réalisée avant la cholécystectomie

pour coliques hépatiques récidivantes. Les séances d'hémodialyse ont été débutées le 31 octobre 1989.

La première transplantation rénale a eu lieu le 12 juin 1990, à l'âge de 28 ans, au CHU de Grenoble, 8 mois après le début de l'hémodialyse, avec un rein droit d'un donneur de sexe et d'âge inconnus, dont les caractéristiques étaient :

- Groupe sanguin donneur/receveur : O+/O+
- Typage HLA donneur/receveur : A2 A9 B5 B35 DR4 DR2 DQ1 DQ3 DRW53/ A23 A11 B44 B35 DR1 DR15 DQ5 DQ6
- Statut CMV : donneur négatif/receveur négatif
- Anticorps anti-HLA pré greffe du receveur négatif
- Cross-match négatif
- Temps d'ischémie froide : 38h30

Au moment de la greffe, les antécédents étaient une dyslipidémie non traitée, une hypertension artérielle traitée par FUROSEMIDE, une cholécystectomie, une appendicectomie et une artériopathie des membres inférieurs non traitée. Sa consommation éthylique était occasionnelle et son IMC était à 18kg/m². Aucun signe clinique (ictère, ascite, hépato-splénomégalie, encéphalopathie) ou biologique (thrombopénie, perturbation du bilan hépatique, TP bas, hyperbilirubinémie) n'était évocateur d'hépatopathie chronique le jour de la TR.

Aucune complication chirurgicale post TR n'était rapportée, et la fonction rénale était toujours altérée 14 jours après la TR avec une créatinine à 209µmol/l. Le traitement immunosuppresseur initial associait THYMOGLOBULINE (anticorps déplétant anti-lymphocytes T), CORTICOÏDES, CICLOSPORINE (inhibiteur de calcineurines) et AZATHIOPRINE (inhibiteur de purine). L'AZATHIOPRINE a été remplacé en juillet 1990 par de la MIZORIBINE (inhibiteur de purine) devant une bicytopenie, puis par le MYCOPHENOLATE MOTEFIL (inhibiteur de purine) en novembre 1997.

En octobre 1990, était décrit un rejet aigu cellulaire, non prouvé histologiquement, traité par METHYLPREDNISOLONE à la posologie de 15mg/kg/j pendant 3 jours puis 1mg/kg pendant 5 jours suivi d'une amélioration de la fonction rénale avec stabilisation de la créatinine autour de 175µmol/L et une clairance autour de 50 ml/min. En janvier 1994, était diagnostiqué un rejet chronique vasculaire devant la dégradation de la fonction rénale nécessitant une reprise de l'hémodialyse en janvier 2002 avec comme seul immunosuppresseur des corticoïdes.

La deuxième transplantation rénale a eu lieu le 25 juillet 2005 au CHU de Dijon, à l'aide d'un greffon rénal gauche d'un donneur de sexe masculin de 22 ans, dont les caractéristiques étaient:

- Groupe sanguin donneur/receveur : O-/O+

- Typage HLA donneur/receveur : A1 A0 B44 B0 DR1 DR2 DQ1 DQ0/ A23 A11 B44 B35 DR1 DR15 DQ5 DQ6
- Statut CMV : Donneur négatif/Receveur négatif
- Anticorps anti HLA pré greffe négatif, alors qu'ils s'étaient positivés plusieurs années après la première TR, sans être dirigés contre le greffon.
- Cross-match négatif
- Temps d'ischémie froide : 20h40

Aucun signe clinique ou biologique d'hépatopathie chronique n'était rapporté au moment de cette deuxième TR. L'échographie abdominale d'avril 2002, réalisée à titre systématique suite à la reprise de l'hémodialyse, n'objectivait pas de dysmorphie hépatique, ni d'ascite, ni d'anomalie vasculaire.

Aucune complication chirurgicale n'était décrite et la fonction rénale se corrigeait 15 jours après la TR, avec une créatinine à 79 μ mol/l.

Son traitement immunosuppresseur de sortie associait THYMOGLOBULINE, CORTICOÏDES, MYCOPHENOLATE MOTEFIL et TACROLIMUS (inhibiteur de calcineurine).

Une primo-infection à CMV était traitée par GANCICLOVIR en décembre 2005 et une néphrectomie gauche était faite en janvier 2006 pour le traitement d'un carcinome urothélial rénal gauche.

Le MYCOPHENOLATE MOTEFIL et le TACROLIMUS ont été arrêtés, respectivement, en juin et juillet 2011 devant une diarrhée chronique et une bicytopénie (anémie et thrombopénie), et remplacés par l'EVEROLIMUS (inhibiteur de mTor) et la CICLOSPORINE. L'EVEROLIMUS a été suspendu en juin 2012 devant la persistance de la bicytopénie. Les séances d'hémodialyse ont été reprises en novembre 2015 avec arrêt des immunosuppresseurs.

En 2006 apparaissaient, une thrombopénie à 110 G/L et une splénomégalie sans hépatomégalie ni dysmorphie hépatique avec un bilan hépatique non perturbé. En 2009 apparaissait une cholestase anictérique avec des GGT à 132 U/L et des PAL à 110 U/L avec un TP conservé. L'échographie hépatique de juin 2017 diagnostiquait une thrombose de la veine porte.

Le bilan de thrombophilie de 2017 associant une recherche de déficit en protéine C/S, un dosage de l'anti-thrombine, un dosage des anticorps anti-phospholipides et d'un variant JAK 2, était négatif.

L'évolution clinique, morphologique et histologique, objectivait :

- en 2019 : une dysmorphie hépatique avec une atrophie du foie droit, une hypertrophie du foie gauche, une hépato-splénomégalie, une circulation veineuse collatérale et une perméabilité des axes vasculaires au scanner de réévaluation, sans notion de signe clinique ou biologique d'insuffisance hépato-cellulaire.

- en avril 2020 : des varices œsophagiennes de grade III traitées en prophylaxie primaire par ligature des varices et PROPRANOLOL.
- en mai 2020 : l'absence de cirrhose ou de signe histologique de MVPS à la ponction de biopsie hépatique de bon calibre (12 espaces portes) réalisée par voie trans-jugulaire. La prise des pressions hépatique concluait à un gradient porto-systémique à 9 mmHg.
- en juin 2020 : un score d'élastométrie hépatique bas à 7,8kPa au fibroscan et un bilan de thrombophilie complet négatif (pas de variant JAK2, pas de variant CALRETICULINE, taux d'antithrombine normal, diminution des protéines C et S sous AVK, pas de mutation du facteur V de Leiden et II, pas d'hyperhomocystéinémie, anticorps antiphospholipides négatifs, pas d'anticoagulant circulant).

Après révision du dossier, devant la discrète thrombopénie, la splénomégalie, la cholestase anictérique, les varices œsophagiennes, la thrombose de la veine porte survenue en 2017 avec un bilan de thrombophilie négatif et l'absence de signe histologique de cirrhose à la PBH, le diagnostic de MVPS était retenu.

- [Cas numéro 2](#)

Il s'agissait d'un homme né le 30 décembre 1948, greffé du rein en novembre 1998, pour une glomérulopathie d'étiologie indéterminée. La maladie débutait en février 1997 par une altération de l'état général et par une dyspnée d'aggravation croissante pour aboutir à une insuffisance rénale terminale en juin 1997. L'artériographie rénale ne retrouvait pas d'atteinte vasculaire et le bilan immunologique étiologique de l'insuffisance rénal était négatif. La ponction de biopsie rénale concluait à une néphropathie glomérulaire à un stade avancé, avec une petite prolifération épithéliale, sans aucun dépôt en immunofluorescence. Les séances d'hémodialyse ont été débutées en juillet 1997.

La première transplantation rénale a eu lieu le 25 novembre 1998, 16 mois après le début de l'hémodialyse, avec un rein droit d'un donneur de 50 ans. Seule une hypertension artérielle était signalée au moment de la TR, traitée par LOXEN et LASILIX. Sa consommation éthylique était occasionnelle et son IMC était à 26kg/m².

Les caractéristiques de la transplantation rénale étaient :

- Groupe sanguin donneur/receveur : A+/A+
- Typage HLA donneur/receveur : A2 A32 B27 B44 DR4 DR11 DQ3/ A2 A30 B27 B44 DR1 DR11 DQ5 DQ7
- Statut CMV : donneur positif/receveur négatif
- Anticorps anti-HLA pré greffe du receveur négatifs

- Cross-match négatif
- Temps d'ischémie froide : 19 heures et 30 minutes

Avant la TR, aucun signe clinique ni biologique n'était évocateur d'hépatopathie chronique. En effet, il n'existait aucun signe d'insuffisance hépatocellulaire (ictère, encéphalopathie, TP bas) ni d'hypertension portale (ascite, splénomégalie, thrombopénie). Aucune complication chirurgicale n'était décrite mais la fonction rénale s'était dégradée en post opératoire immédiat avec une nécrose tubulaire aigue. La créatinine le jour de la sortie, soit à J15 de la TR, était à 180 μ mol/L.

Son traitement immunosuppresseur de sortie associait LYMPHOGLOBULINE (anticorps déplétants anti-lymphocytes T), AZATHIOPRINE, CORTICOÏDES et TACROLIMUS.

En décembre 1998, un rejet aigu cellulaire, confirmé à la ponction biopsie rénale, était traité par bolus de METHYLPREDNISOLONE, dont la posologie et la durée du traitement n'étaient pas détaillées dans le dossier. Une primo-infection à CMV était traitée par VALGANCICLOVIR, en février 1999. Une nouvelle ponction biopsie rénale était faite en décembre 1999 devant une dégradation progressive de la fonction rénale ; le diagnostic retenu était celui d'une néphropathie de l'allogreffe de grade I, ne correspondant pas à un rejet mais à une association de fibrose interstitielle, d'atrophie tubulaire et de glomérulosclérose.

En aout 2000 apparaissaient une cholestase anictérique (GGT 5,5NL, PAL 1,5N, bilirubine totale N), une thrombopénie à 44 G/L et une splénomégalie, pour lesquelles il n'était pas retrouvé de bilan étiologique d'hépatopathie chronique. L'échographie hépatique retrouvait un foie homogène, aux contours réguliers, sans anomalie des axes vasculaires.

L'évolution clinico-morphologique et biologique objectivait :

- En 2001 : une gastropathie d'hypertension portale sans varice œsophagienne à la gastroscopie et un foie de morphologie normale, sans ascite ni dilatation des voies biliaires avec des axes vasculaires perméables à l'échographie hépatique. La ponction biopsie hépatique concluait à une dilatation sinusoidale associée à une fibrose péri-portale, sans fibrose annulaire évocatrice de cirrhose, faisant évoquer dans un premier temps une hépatite médicamenteuse à l'AZATHIOPRINE, motivant un relais par du MYCOPHENOLATE MOTEFIL.
- En 2002 : une ascite faisant remplacer le TACROLIMUS par le SIROLIMUS (inhibiteur de mTOR)
- En 2003 : une fibrose des espaces portes, une fibrose péri-sinusoidale, irrégulièrement répartie, une dilatation sinusoidale et un infiltrat inflammatoire intra-portal et au niveau de

la lame bordante sur la nouvelle biopsie hépatique, motivée par la persistance de l'hypertension portale.

Le diagnostic de MVPS était retenu devant des signes non spécifiques d'hypertension portale et des signes histologiques non spécifiques de MVPS, sans cirrhose à la ponction de biopsie hépatique, selon les critères de VALDIG.

L'évolution clinico-biologique se faisait vers l'aggravation de l'insuffisance rénale et de l'hypertension portale, nécessitant un retour en hémodialyse avec néphrectomie du greffon en 2002 et arrêt des traitements immunosuppresseurs retenus comme imputables dans la survenue de l'hypertension portale.

La deuxième greffe rénale a eu lieu le 7 janvier 2006 avec un rein gauche d'un donneur de 44 ans de sexe inconnu, avec comme caractéristiques :

- Groupe sanguin donneur/receveur : A+/A+
- Typage HLA donneur/receveur : A2 A68 B35 B44 DR1 DR11 DQ1 DQ7/ A2 A30 B27 B44 DR1 DR11 DQ5 DQ7
- Statut CMV : donneur négatif/receveur positif
- Anticorps anti-HLA pré greffe du receveur négatifs, bien qu'il eût développé des anticorps dirigés contre le greffon en 2002, anti DR4 et DR11
- Cross-match négatif
- Temps d'ischémie froide : 15h30

Aucune complication chirurgicale n'était rapportée et la fonction rénale s'améliorait lentement avec une créatinine à 130 μ mol/L, 15 jours après la TR. Son traitement immunosuppresseur de sortie associait CORTICOÏDES, MYCOPHENOLATE MOTEFIL et CICLOSPORINE.

Les suites de greffe étaient marquées par un rejet aigu cellulaire en février 2006, prouvé à la PBR, traité par bolus de METHYLPREDNISOLONE, dont la posologie et la durée du traitement n'étaient pas détaillées dans le dossier, avec switch de la CICLOSPORINE par du TACROLIMUS, par une cholécystite en 2009 et par une tuberculose ganglionnaire cervicale en 2011. Le MYCOPHENOLATE MOTEFIL était remplacé par le MYFORTIC (anti-métabolite) en janvier 2007 devant une diarrhée chronique inexplicée.

Dans les suites de la deuxième TR, la thrombopénie s'était corrigée en 2007 mais la cholestase anictérique persistait avec une légère amélioration en 2010 (GGT à 3N et PAL 1,1N). La dernière imagerie hépatique d'octobre 2009 objectivait toujours la splénomégalie sans ascite.

Son décès, de cause indéterminée, était déclaré en avril 2016, soit 17ans et demi après la première TR.

- [Témoignage numéro 1](#)

Il s'agissait d'une femme née le 4 mai 1957, greffée du rein pour une hypoplasie segmentaire agglomérulaire bilatérale avec reflux vésico-urétéral.

Suivie depuis 1975 pour son insuffisance rénale chronique, elle bénéficiait d'une réimplantation urétéro-vésicale anti-reflux en 1976 sans amélioration sur la fonction rénale.

La première transplantation rénale a eu lieu le 6 juillet 1988, 10 mois après le début de la dialyse, avec un greffon d'un donneur de sexe et d'âge inconnu, dont les caractéristiques étaient :

- Groupe sanguin donneur/receveur : A+/A+
- Typage HLA donneur/receveur : A9 A29 B12 B27 DR5 DR7/ A24 A29 B49 B60 DR7 DR8 DQ2 DQ4
- Statut CMV : donneur inconnu/négatif
- Anticorps anti-HLA pré greffe du receveur positif de type anticorps anti A2 et anti B7
- Cross-match négatif
- Temps d'ischémie froide : 39h

Ses antécédents au moment de la TR, étaient une amygdalectomie, une hypertension artérielle non traitée et une obésité avec un IMC à 30kg/m². Aucun signe clinico-biologique d'hypertension portale (ascite, splénomégalie, thrombopénie), ou d'insuffisance hépatocellulaire (ictère ou encéphalopathie), n'était rapporté.

La fonction rénale se normalisait 15 jours après la TR. Son traitement immunosuppresseur associait THYMOGLOBULINE, CORTICOÏDES et AZATHIOPRINE.

Apparaissait en octobre 1988 un rejet aigu cellulaire, prouvé à la ponction biopsie rénale, traité par METHYLPREDNISOLONE, THYMOGLOBULINE et prescription de CICLOSPORINE. Un traitement par GANCICLOVIR était débuté pendant le traitement du rejet aigu, devant une primo-infection à CMV.

Devant la poursuite de la dégradation de la fonction rénale, la deuxième biopsie rénale était réalisée en janvier 1989 et retrouvait des lésions de rejet vasculaire associées à des lésions de rejet cellulaire interstitiel, motivant un deuxième traitement par METHYLPREDNISOLONE, sans efficacité. Les séances d'hémodialyse ont été reprises le 16 janvier 1990 suivies d'une transplantectomie le 21 juin 1990.

Les 16 années d'hémodialyse ont été marquées par une pleurésie droite, une parathyroïdectomie d'un adénome parathyroïdien et par l'apparition d'anticorps anti DR52 et anti B7, non dirigés contre le greffon.

La 2^e TR a eu lieu le 6 février 2006 d'un rein droit d'un donneur de sexe masculin de 18 ans, dont les caractéristiques étaient :

- Groupe sanguin donneur/receveur : A+/A+
- Typage HLA donneur/receveur : A1 A29 B8 B44 DR7 DR53 DQ2 / A24 A29 B49 B60 DR7 DR8 DQ2 DQ4
- Statut CMV : donneur positif/receveur négatif
- Anticorps anti-HLA pré greffe du receveur négatif
- Cross-match négatif
- Temps d'ischémie froide : 19h30

Aucune complication chirurgicale n'était rapportée et la fonction rénale se normalisait, 15 jours après la TR, avec une créatinine à 84 μ mol/l. Son traitement immunosuppresseur de sortie associait THYMOGLOBULINE, CORTICOÏDES, CICLOSPORINE et MYCOPHENOLATE MOTEFIL.

Les complications post TR étaient un diabète non insulino-dépendant précoce, un adénocarcinome du sein gauche en 2009 et un quadruple pontage coronarien suite à un NSTEMI en 2015. La CICLOSPORINE a été arrêtée au moment du diagnostic d'adénocarcinome mammaire en 2009 et le MYCOPHENOLATE MOTEFIL a été remplacé par de l'AZATHIOPRINE en mai 2018 devant une diarrhée chronique inexpliquée.

Aucun argument clinique ou biologique depuis la première TR à mai 2022 n'était en faveur d'une maladie vasculaire du foie. L'échographie hépatique de 2018, faite devant une altération de l'état général, retrouvait un foie de morphologie normale avec des axes vasculaires perméables.

- [Témoignage numéro 2](#)

Il s'agissait d'une femme née le 15 janvier 1948, greffée du rein pour une néphropathie interstitielle.

La transplantation rénale a eu lieu le 7 septembre 1997, 2 ans et 3 mois après le début de l'hémodialyse, avec un rein droit d'un donneur de 18 ans de sexe masculin, dont les caractéristiques étaient :

- Groupe sanguin donneur/receveur : A-/A+

- Typage HLA donneur/receveur : A2 A68 B27 B50 DR10 DR11 DQ1 DQ7/ A2 A24 B8 B27 DR11*02 DR11*01 DQ11 DQ7
- Statut CMV : donneur négatif/receveur positif
- Anticorps anti-HLA pré greffe du receveur négatif
- Cross-match négatif
- Temps d'ischémie froide : 18h25

Le seul antécédent connu au moment de la TR était une hypertension artérielle, non traitée. Aucun signe clinico-biologique d'hépatopathie chronique (signes d'hypertension portale ou d'insuffisance hépatocellulaire) n'était signalé.

Aucune complication chirurgicale suite à la TR n'était rapportée et la fonction rénale se normalisait 15 jours après la TR avec une créatinine à 44 μ mol/l.

Son traitement immunosuppresseur de sortie associait THYMOGLOBULINE, CORTICOÏDES et AZATHIOPRINE. Une réactivation à CMV était traitée par VALGANCICLOVIR, 18 jours après la TR.

Des anticorps dirigés contre le greffon, antiA68 et B50, apparaissaient en septembre 2015, sans signe histologique de rejet à la ponction biopsie rénale motivant l'introduction de TACROLIMUS.

Devant l'apparition de dépôts C4d (marqueur du rejet aigu humoral) à la ponction de biopsie rénale de contrôle d'avril 2016, sans autre signe de rejet actif, l'AZATHIOPRINE a été remplacé par le MYCOPHENOLATE MOTEFIL. L'AZATHIOPRINE a finalement été repris fin 2018 devant une diarrhée inexpliquée sous MYCOPHENOLATE MOTEFIL, puis une deuxième fois remplacé par le MYCOPHENOLATE MOTEFIL devant la persistance des anticorps dirigés contre le greffon.

Aucune perturbation du bilan hépatique ou thrombopénie n'était signalée depuis la TR jusqu'à avril 2022. L'IRM hépatique de 2020, réalisée devant la découverte fortuite de calculs dans les voies biliaires intrahépatiques, objectivait un foie de morphologie normale, sans signe d'hypertension portale.

Discussion

Dans notre série, 2 patients avec MVPS certaine et 6 patients avec MVPS possible ont été identifiés parmi les 1517 patients greffés du rein au CHU de Dijon de janvier 1985 à janvier 2021. Dans la littérature, l'HNR est rapportée avec une prévalence de 4% dans la population générale, 1 à 1,4% chez l'adulte après une TH et 0,5% après une TR, où une seule étude est disponible (9,23,25,29). La MVPS est une maladie mal connue des hépatologues et surtout des néphrologues, évoquée la

plupart du temps devant des signes d'hypertension portale sans cirrhose comme une thrombopénie, une ascite, des varices oesophagiennes, mais aussi devant une thrombose de la veine porte et des perturbations inexplicables du bilan hépatique (1). Son diagnostic est difficile, ce qui explique qu'elle est probablement sous diagnostiquée. Les signes clinico-biologiques évocateurs de MVPS sont peu spécifiques mais fréquents chez des patients transplantés du rein, polymédicamentés et exposés à de fréquentes infections virales.

Les données de la littérature rapportent 4 hypothèses étiologiques de MVPS chez les patients greffés d'organe.

Tout d'abord, une origine vasculaire qui repose sur des thromboses ou des sténoses artérielles ou veineuses hépatiques. Cette hypothèse est initialement rapportée chez les patients transplantés du foie suite à la description fréquente de sténose ou thrombose anastomotique vasculaire chez les patients ayant développé une MVPS de novo et devant sa réversibilité après levée de l'obstacle par angioplastie (23). De plus, les patients présentant une MVPS de novo post TH avec des signes d'hypertension portale avaient systématiquement des anomalies des flux vasculaires à l'échographie doppler hépatique (23). Cependant cet argument ne paraît pas suffisant, les anomalies des flux vasculaires pouvant être secondaires à la MVPS. Cette hypothèse semble moins transposable aux patients greffés du rein devant l'absence d'anastomose vasculaire hépatique. Néanmoins, il est possible que des facteurs pro-thrombotiques non identifiés avant la TR soient impliqués dans le développement de la MVPS. Dans notre étude, seul le « cas numéro 1 » a développé une thrombose de la veine porte après sa 2^e TR en 2017, soit 10 ans après l'apparition des premiers signes d'hypertension portale, rendant peu probable son implication dans la MVPS. Une obstruction chronique de la veine porte peut entraîner des remaniements hépatiques proches d'une MVPS, il est donc difficile de déterminer si la MVPS est la cause ou la conséquence de la thrombose de la veine porte.

Par ailleurs, les temps d'ischémie froide très longs supérieurs à 15 heures chez nos 2 cas, habituels chez les patients greffés du rein dans les années 80-90, pourraient avoir un impact sur la circulation systémique et indirectement sur la circulation portale, et donc jouer un rôle dans la genèse de la MVPS chez ces patients greffés du rein.

L'imputation d'une origine virale par infection à CMV est évoquée dans la littérature, où quelques cas de MVPS sont rapportés assez précocement après une hépatite à CMV chez des patients transplantés du rein (26). En effet, le CMV est un virus hépatotrope dont la primo-infection ou la réactivation est favorisée par l'immunosuppression imposée par la transplantation d'organe. Il est intéressant de constater que nos 2 patients ont développé leurs premiers signes de MVPS 1 an après la primo-infection à CMV.

Dans la littérature, des phénomènes immunologiques comme les rejets, sont également imputés dans la survenue de cette maladie vasculaire. Il existe trois types de rejet: le rejet hyperaigu humoral survenant dans les minutes suivant la TR, lié à la présence d'anticorps préformés dirigés contre les antigènes HLA présents sur l'endothélium vasculaire du greffon, le rejet aigu cellulaire lié à une infiltration du greffon rénal par des lymphocytes cytotoxiques responsables d'un infiltrat interstitiel et ciblant l'épithélium du greffon, le rejet aigu humoral lié à l'agression de l'endothélium du greffon par des anticorps dirigés contre les antigènes HLA du donneur, fréquemment associés à des dépôts du complément C4d le long des tubules à la PBR et pour finir le rejet chronique qui peut être à médiation cellulaire ou humoral, caractérisé par la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes HLA du donneur associé à des lésions glomérulaires. Ces rejets sont prévenus par une stratégie médicamenteuse immuno-suppressive qui associe un traitement d'induction et un traitement d'entretien. Le traitement d'induction repose sur des anticorps déplétant anti-lymphocytes T, comme les THYMOGLOBULINES et des anticorps bloquant anti-lymphocytes T comme le BASILIXIMAB. Le traitement d'entretien, associe quant à lui, un inhibiteur de la prolifération lymphocytaire (ou inhibiteurs des purines) comme l'AZATHIOPRINE ou le MYCOPHENOLATE MOTEFIL par inhibition de la synthèse d'ADN, un inhibiteur des calcineurines, comme la CICLOSPORINE ou le TACROLIMUS et les corticoïdes. Les inhibiteurs de mTor comme l'EVEROLIMUS peuvent être utilisés comme alternatives aux anti - calcineurines, pour limiter leurs effets secondaires notamment néphrotoxiques (30). Le rejet aigu humoral pourrait être impliqué dans la genèse de la MVPS après une TH, par des lésions endothéliales induites par les anticorps dirigés contre les antigènes HLA du donneur. Cette hypothèse paraît difficilement recevable dans les autres types de greffes que la TH, car ces anticorps sont spécifiques d'organes et se dirigent contre le greffon exclusivement. Dès lors on comprendrait difficilement des lésions hépatiques endothéliales en transplantation rénale. Aucune étude n'a pas pour l'instant établi un lien entre rejet humoral et MVPS dans un contexte de TR ou de TH ; seule une étude de 2019 menée chez les enfants transplantés du foie a montré que la majorité des patients avec une MVPS avait présenté un rejet aigu cellulaire (24). Dans notre étude, seul le « cas numéro 2 » a développé de façon éphémère des anticorps dirigés contre les antigènes HLA du greffon après la première TR, sans rejet humoral associé. Cependant, ils ont tous les deux présentés des rejets aigus cellulaires avant l'apparition des premiers signes de MVPS.

Enfin, la dernière hypothèse est l'étiologie médicamenteuse, qui est actuellement la plus solide et qui impute les inhibiteurs de purines, en particulier l'AZATHIOPRINE. En effet, la majorité des patients ayant présenté une HNR après TR ou TH, recevait de l'AZATHIOPRINE inclus systématiquement dans le traitement immunosuppresseur jusque dans les années 2010 (23,29). Par ailleurs, la plupart présentait une amélioration de la symptomatologie tant sur plan clinico-biologique qu'histologique à l'arrêt de l'AZATHIOPRINE particulièrement lorsque la fonction hépatique était préservée et que la durée du traitement par AZATHIOPRINE était courte (29). Cette hypothèse

présente l'avantage d'être commune à tous les types de greffe, cependant l'évolution favorable ou non à l'arrêt du traitement n'est pas parfaitement convaincante.

Dans notre étude, les 2 patients ont été greffés du rein une première fois dans les années 90 et ont tous les deux été traités par AZATHIOPRINE, traitement immunosuppresseur qui était toujours utilisé en première ligne à cette époque.

Il existe actuellement peu d'article, étudiant le lien entre MVPS et MYCOPHENOLATE MOTEFIL, qui est également un inhibiteur de purine utilisé en transplantation d'organe. Un seul cas clinique de 2019, écrit par l'équipe d'Eusébio et al, rapporte une amélioration de l'ascite liée à une cirrhose septale incomplète, classée MVPS, après arrêt du MYCOPHENOLATE MOTEFIL introduit après une transplantation rénale (27).

Dans cette étude, j'ai pu identifier 6 patients suspects de MVPS qui n'en n'avait pas tous les critères par manque d'examen complémentaires : 5 avaient une thrombopénie et 1 des perturbations du bilan hépatique. Seul le patient ayant présenté une perturbation du bilan hépatique avait bénéficié d'une ponction biopsie hépatique qui ne retrouvait pas de lésion histologique évocatrice de cirrhose ou de MVPS. Si le diagnostic de MVPS avait été suspecté, une fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) avec d'éventuels signes d'hypertensions portale aurait pu étayer ce diagnostic. Chez les 5 autres patients, une PBH et une FOGD auraient permis d'avoir des arguments en faveur ou non de ce diagnostic. Ces 6 dossiers devront être revus de façon approfondie avec organisation d'examen complémentaires (FOGD, PBH).

En conclusion, ce travail a consisté à rechercher les cas de MVPS parmi les 1517 patients greffés du rein au CHU de Dijon de janvier 1985 à décembre 2021 afin de les inclure dans le protocole national « TRANSVAS » visant à identifier les facteurs de risques de MVPS chez les patients greffés rénaux. Les critères de VALDIG (absence de cirrhose à la ponction biopsie hépatique associée soit à un signe spécifique d'hypertension portale soit à un signe histologique spécifique de MVPS soit à un signe non spécifique d'hypertension portale et à un signe non spécifique de MVPS) et/ou l'existence d'une thrombose de la veine porte et/ou les perturbations inexplicables du bilan hépatique ont permis d'identifier 2 cas certains de MVPS et 6 cas suspects parmi les 1517 dossiers. Les résultats de ce travail seront diffusés et permettront une meilleure connaissance des critères diagnostiques et des facteurs de risque de cette maladie hépatique, mal connue et donc sous diagnostiquée, par les hépatologues mais aussi par les néphrologues, avec pour objectif une prise en charge précoce de cette maladie chez les patients greffés rénaux, afin d'en prévenir les complications.

THESE SOUTENUE PAR Mme Juliette ADENIS

CONCLUSIONS


Ce travail a consisté à rechercher les cas de maladies vasculaires porto-sinusoïdales (MVPS) parmi les 1517 patients greffés du rein au CHU de Dijon de janvier 1985 à décembre 2021 afin de les inclure dans le protocole national « TRANSVAS » visant à identifier les facteurs de risques de MVPS chez les patients greffés rénaux. Les critères de VALDIG (absence de cirrhose à la ponction biopsie hépatique associée soit à un signe spécifique d’hypertension portale soit à un signe histologique spécifique de MVPS soit à un signe non spécifique d’hypertension portale et à un signe non spécifique de MVPS) et/ou l’existence d’une thrombose de la veine porte et/ou les perturbations inexplicables du bilan hépatique ont permis d’identifier 2 cas certains de MVPS et 6 cas suspects parmi les 1517 dossiers. Les résultats de ce travail seront diffusés et permettront une meilleure connaissance des critères diagnostiques et des facteurs de risque de cette maladie hépatique, mal connue et donc sous diagnostiquée, par les hépatologues mais aussi par les néphrologues, avec pour objectif une prise en charge précoce de cette maladie chez les patients greffés rénaux, afin d’en prévenir les complications.

Le président du jury

Pr S MANFRDI



Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 22 juillet 2022
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

REFERENCES

1. Debray D, Soret J, de FS, Raucourt ED. RECOMMANDATIONS AFEF 2018 MVF. 2018;25:21.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *Journal of Hepatology*. janv 2016;64(1):179-202.
3. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/la-thrombose-porte-du-cirrhotique-prevalence>
4. Ollivier-Hourmand I, Allaire M, Goutte N, Morello R, Chagneau-Derrode C, Gorla O, et al. The epidemiology of Budd-Chiari syndrome in France. *Dig Liver Dis*. sept 2018;50(9):931-7.
5. Nassereddine S, Alsubait S, Tabbara I. Sinusoidal Obstruction Syndrome (Veno-occlusive Disease) Following Hematopoietic Stem Cell Transplant: Insights and Therapeutic Advances. *Anticancer Res*. mai 2018;38(5):2597-605.
6. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. juill 2016;51(7):906-12.
7. De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J, et al. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. mai 2019;4(5):399-411.
8. Elkrief L, Rautou PE. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: the tip of the obliterative portal venopathies iceberg? *Liver Int*. mars 2016;36(3):325-7.
9. Barge S, Grando V, Nault JC, Broudin C, Beaugrand M, Ganne-Carrié N, et al. Prevalence and clinical significance of nodular regenerative hyperplasia in liver biopsies. *Liver Int*. juill 2016;36(7):1059-66.
10. Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, Casadevall N, Cadranet JF, Lebrec D, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut*. 1 août 2002;51(2):275-80.
11. Schouten JNL, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HLA. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology*. 2 sept 2011;54(3):1071-81.
12. Guido M, Sarcognato S, Sacchi D, Colloredo G. Pathology of idiopathic non-cirrhotic portal hypertension. *Virchows Arch*. juill 2018;473(1):23-31.
13. Cazals-Hatem D, Hillaire S, Rudler M, Plessier A, Paradis V, Condat B, et al. Obliterative portal venopathy: portal hypertension is not always present at diagnosis. *J Hepatol*. mars 2011;54(3):455-61.
14. Kang JH, Kim DH, Kim SY, Kang HJ, Lee JB, Kim KW, et al. Porto-sinusoidal vascular disease with portal hypertension versus liver cirrhosis: differences in imaging features on CT and hepatobiliary contrast-enhanced MRI. *Abdom Radiol (NY)*. mai 2021;46(5):1891-903.
15. Elkrief L, Lazareth M, Chevret S, Paradis V, Magaz M, Blaise L, et al. Liver Stiffness by Transient Elastography to Detect Porto-Sinusoidal Vascular Liver Disease With Portal Hypertension. *Hepatology*. juill 2021;74(1):364-78.

16. Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, et al. Idiopathic portal hypertension: Natural history and long-term outcome: SIRAMOLPIWAT ET AL. *Hepatology*. juin 2014;59(6):2276-85.
17. Schouten JNL, Nevens F, Hansen B, Laleman W, den Born M, Komuta M, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: results of a long-term cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. juin 2012;35(12):1424-33.
18. Meijer B, Simsek M, Blokzijl H, de Man RA, Coenraad MJ, Dijkstra G, et al. Nodular regenerative hyperplasia rarely leads to liver transplantation: A 20-year cohort study in all Dutch liver transplant units. *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(5):658-67.
19. Dumortier J, Bizollon T, Scoazec JY, Chevallier M, Bancel B, Berger F, et al. Orthotopic Liver Transplantation for Idiopathic Portal Hypertension: Indications and Outcome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1 avr 2001;36(4):417-22.
20. Manzia TM, Gravante G, Di Paolo D, Orlando G, Toti L, Bellini MI, et al. Liver transplantation for the treatment of nodular regenerative hyperplasia. *Digestive and Liver Disease*. déc 2011;43(12):929-34.
21. Krasinskas AM, Eghtesad B, Kamath PS, Demetris AJ, Abraham SC. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transpl*. juin 2005;11(6):627-34.
22. Sultanik P, Coilly A, Sebahg M, Antonini TM, Teicher E, Roche B, et al. Lengthy Follow-up After Liver Transplantation for Nodular Regenerative Hyperplasia in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients: Does the Disease Recur? *Transplantation*. 15 déc 2013;96(11):e79-81.
23. Devarbhavi H, Abraham S, Kamath PS. Significance of nodular regenerative hyperplasia occurring de novo following liver transplantation. *Liver Transpl*. nov 2007;13(11):1552-6.
24. González I, Lu HC, Ritter JH, Maluf HM, Dehner LP, He M. Clinicopathologic characteristics of de novo nodular regenerative hyperplasia in pediatric liver transplant. *Pediatr Transplant*. août 2019;23(5):e13471.
25. Morales JM, Prieto C, Colina F, Mestre MJ, Lopez I, Perez-Sola A, et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in renal transplantation. *Transplant Proc*. oct 1987;19(5):3694-6.
26. Buffet C, Cantarovitch M, Pelletier G, Fabre M, Martin E, Charpentier B, et al. Three cases of nodular regenerative hyperplasia of the liver following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1988;3(3):327-30.
27. Eusébio CP, Correia S, Silva F, Almeida M, Pedroso S, Martins LS, et al. Refractory ascites and graft dysfunction in early renal transplantation. *J Bras Nefrol*. déc 2019;41(4):570-4.
28. Snover DC, Weisdorf S, Bloomer J, McGlave P, Weisdorf D. Nodular regenerative hyperplasia of the liver following bone marrow transplantation. *Hepatology*. mars 1989;9(3):443-8.
29. Gane E, Portmann B, Saxena R, Wong P, Ramage J, Williams R. Nodular regenerative hyperplasia of the liver graft after liver transplantation. *Hepatology*. juill 1994;20(1 Pt 1):88-94.
30. 26-nephrologie_8e-edition_chap26.pdf [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/26-nephrologie_8e-edition_chap26.pdf

ANNEXES

Tableau 1 : Critères demandés au DIM des patients suspects de MVPS.

	Critère évocateur de MVPS	Biopsie hépatique
Patient 1	Bilan hépatique perturbé	Oui, normale
Patient 2	Thrombopénie	Non
Patient 3	Thrombopénie	Non
Patient 4	Thrombopénie	Non
Patient 5	Thrombopénie	Non
Patient 6	Thrombopénie	Non

Tableau 2 : Résumé des caractéristiques des cas atteints de MVPS.

	Cas numéro 1	Cas numéro 2
Cause de l'insuffisance rénale	Glomérulopathie d'étiologie indéterminée	Glomérulopathie d'étiologie indéterminée
Date des transplantations rénales	<u>Première TR</u> : 12/06/1990 <u>Deuxième TR</u> : 25/07/2005	<u>Première TR</u> : 25/11/1998 <u>Deuxième TR</u> : 07/01/2006
Compatibilité des groupes sanguins (donneur/receveur)	<u>Première TR</u> : O+/O+ <u>Deuxième TR</u> : O-/O+	<u>Première TR</u> : A+/A+ <u>Deuxième TR</u> : A+/A+
Compatibilité HLA (A-B-DR)	<u>Première TR</u> : 1/6 <u>Deuxième TR</u> : 2/6	<u>Première TR</u> : 4/6 <u>Deuxième TR</u> : 4/6
Crossmatch	Négatif	Négatif
Complication post opératoire précoce (< 7 jours)	<u>Première TR</u> : Non <u>Deuxième TR</u> : Non	<u>Première TR</u> : Nécrose tubulaire aigue <u>Deuxième TR</u> : Non
Rejets	<u>Première TR</u> : - Rejet cellulaire aigu en octobre 1990 - Rejet vasculaire chronique en janvier 1994	<u>Première TR</u> : Rejet cellulaire aigu en décembre 1998 <u>Deuxième TR</u> : Rejet cellulaire aigu en février 2006

	<u>Deuxième TR</u> : Aucun	
Anticorps dirigés contre le greffon	Non	Oui, sans rejet humoral associé, après la première TR
Infection CMV et rang de la greffe	Oui, après la deuxième TR	Oui, après la première TR
Rang de la greffe à la l'apparition des premiers signes de MVPS	2	1
Signe cliniques, biologiques et radiologiques évoquant une MVPS	Hépatosplénomégalie, thrombopénie, cholestase anictérique, ascite, varices oesophagiennes, thrombose de la veine porte	Hépatosplénomégalie, thrombopénie, cholestase anictérique, ascite
Immunosuppresseurs utilisés précédant l'apparition de la MVPS	THYMOGLOBULINE AZATHIOPRINE CORTICOIDES MIZORIBINE CICLOSPORINE MYCOPHENOLATE MOTEFIL TACROLIMUS EVEROLIMUS	LYMPHOGLOBULINE AZATHIOPRINE CORTICOIDES TACROLIMUS
Bilan de thrombophilie	Oui : négatif	Non réalisé, pas de thrombose de la veine porte
Ponction de biopsie hépatique (PBH)	Pas de lésion évocatrice de MVPS ou de cirrhose	- 1 ^{ère} PBH : dilatation sinusoidale, fibrose péri-portale, pas de fibrose annulaire - 2 ^e PBH : fibrose des espaces portes, fibrose péri-sinusoidale irrégulièrement répartie, dilatation sinusoidale et infiltrat inflammatoire intra-portal et de la lame bordante

Gradient porto-systémique	9 mmHg	Non mesuré
Elastométrie	7,8 kPa au fibroscanner	Non

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques des témoins.

	Témoïn 1	Témoïn 2
Cause de l'insuffisance rénale	Hypoplasie segmentaire aglomérulaire bilatérale avec reflux vésico-urétéral.	Néphropathie interstitielle
Date des transplantations rénales	<u>Première TR</u> : 06/07/1988 <u>Deuxième TR</u> : 06/02/2006	07/09/1997
Compatibilité des groupes sanguins (donneur/receveur)	<u>Première TR</u> : A+/A+ <u>Deuxième TR</u> : A+/A+	A-/A+
Compatibilité HLA (A-B-DR)	Première TR : 2/6 Deuxième TR : 2/6	2/6
Crossmatch	Négatif	Négatif
Complication post opératoire précoce (< 7 jours)	<u>Première TR</u> : Nécrose tubulaire aigu <u>Deuxième TR</u> : Aucune	Aucune
Rejets	<u>Première TR</u> : Rejet vasculaire chronique et rejet interstitiel en janvier 1989 <u>Deuxième TR</u> : Aucun	Non
Anticorps dirigés contre le greffon	Non	Oui, sans rejet associé
Infection CMV et rang de la greffe	Oui, après la première TR	Oui

Figure 1 : Lobule hépatique. *Illustration issue de la thèse intitulée « Development of a new microfluidic platform in order to study intestinal and hepatic first pass effects » de Thibault Bricks, 2014.*

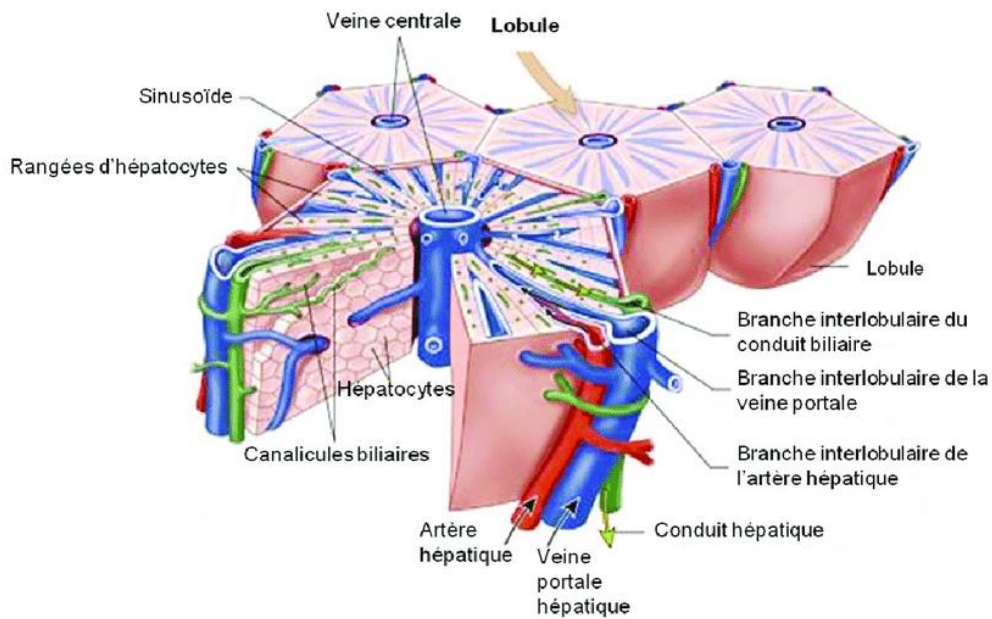


Figure 2 : Organisation sinusoidale. *Frevert U et al.*

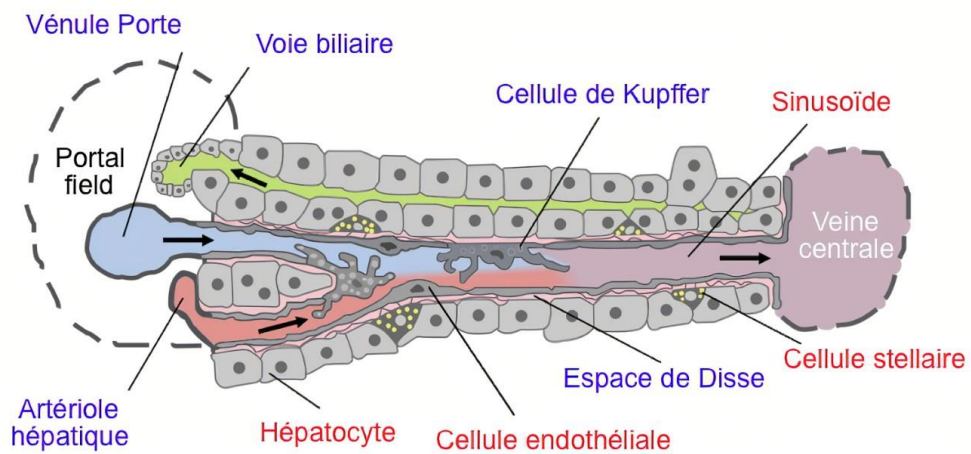


Figure 3 : Organisation du lobule hépatique en 3 zones. D'après Martin et Rappaport

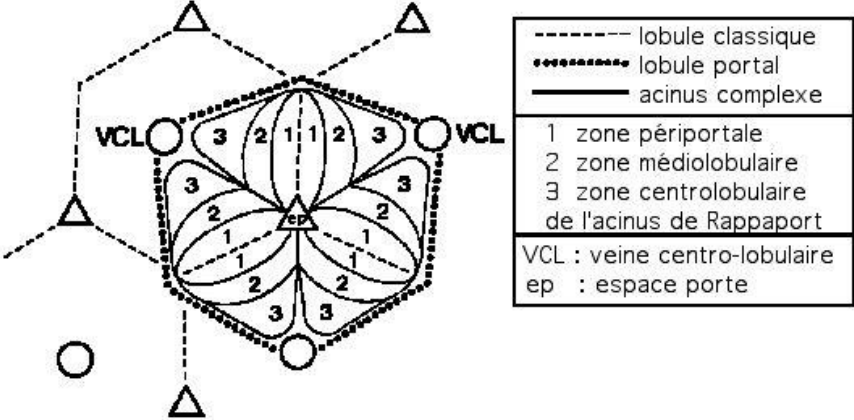


Figure 4 : Facteurs de risques identifiés et prévalence des maladies vasculaire du foie de l'adulte. *Recommandations AFEF 2018 MVF. Journal John Libbey Eurotext.*

Tableau 1. Facteurs de risque identifiés et prévalence dans les maladies vasculaires du foie de l'adulte.				
Facteurs de risque	SBC (%) [2]	Thrombose de la veine porte (%) [3]	MPS (%) [7]	Diagnostic
Syndrome myéloprolifératif	40-50	21-31	10-15	Mutations JAK2 V617F, CALR Rate > 16 cm et Plq > 250 × 10 ⁹ /L BOM
Syndrome des antiphospholipides	4-25	8-12	4-8	Anticorps antiphospholipides Anticorps anti-B2GP1 Anticoagulant lupique
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	0-4	0-2	NA	Deficit proteins GPI ancrées : CD55 et CD59
Maladie de Behçet	0-33	12-22	NA	Imagerie injectée cérébrale et thoracique, typage HLA, CRP
Mutation du facteur V Leiden	6-32	3-5	0	rPCA et mutation gène facteur V
Mutation du gène G202101 de la prothrombine	5-7	10-14	3	Mutation gène G202101 de la prothrombine
Déficit en protéine C	4-30	1	3	Activité diminuée/autres facteurs de coagulation
Déficit en protéine S	3-20	5	3	Activité diminuée/autres facteurs de coagulation
Déficit en antithrombine	3-23	2	0	Activité diminuée/autres facteurs de coagulation
Grossesse récente	6-12	6-30	3	Risque majeur 6 semaines post-partum
Contraception orale récente	6-60	44	NA	
Hyperhomocystéinémie	11-37	15-22	NA	Dosage homocystéinémie sérique
Maladie systémique	4	23	17	Anticorps transglutaminase
Cause locale	6	21	0	Imagerie injectée ± coloscopie et endoscopie digestive haute en particulier dans la thrombose porte aiguë
> 1 facteur de risque	45	50	5-15	

Figure 5 : Lésions vasculaires induites par les médicaments, les plantes médicinales et les agents industriels. *Recommandations AFEF 2018 MVF. Journal John Libbey Eurotext.*

Tableau 1. Lésions vasculaires induites par les médicaments, les plantes médicinales et les agents industriels.
Lésions de la veine porte et de ses branches
<i>Thrombose de la veine porte</i>
– Contraceptifs oraux par œstrogénostatifs
– Dérivés arsenicaux**
Lésions des artères hépatiques et de leurs branches
<i>Hyperplasie de l'intima</i>
– Contraceptifs oraux
<i>Angéite nécrosante</i>
– Méthamphétamine**, cocaïne**
Fibrose péri-sinusoidale
– Vitamine A
– Azathioprine
– 6-mercaptopurine
– Méthotrexate
– Dérivés arsenicaux
– Sulfate de cuivre
– Dioxyde de thorium
– Uréthane
Dilatation sinusoidale
– Contraceptifs oraux
– Azathioprine
– Acide chénodésoxycholique**
Pélieuse
– Stéroïdes androgéniques et anabolisants
– Azathioprine
– Dérivés arsenicaux
– Dioxyde de thorium
– Contraceptifs oraux**
– Corticostéroïdes**
– Médroxyprogestérone**
– Tamoxifène**
– Sulfate d'estrone**
Obstruction des petites veines sus-hépatiques syndrome d'obstruction sinusoidale
– Azathioprine
– 6-thioguanine
– 6-mercaptopurine

Figure 6 : Maladies prédisposant à la MVPS. *Recommandations AFEF 2018 MVF. Journal John*

Libbey Eurotext.

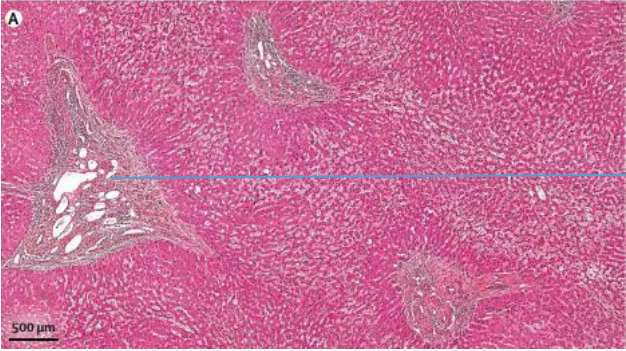
Maladies prothrombotiques	Maladies hématologiques	Maladies dysimmunitaires ou du système	Maladies infectieuses	Maladies congénitales	Iatrogénie
Mutation du gène du facteur II	Myélome multiple	Déficit immunitaire commun variable	VIH	Syndrome de Adam Oliver	Didanosine
Mutation du gène du facteur V	Maladie de <u>Waldenstrom</u>	Maladie de Basedow	Angiocholites à répétition (<u>anastomose biliodigestive</u>)	Syndrome de Turner	Azathioprine
Syndrome des anticorps antiphospholipides	Syndrome myélodysplasique	Polyarthrite <u>rhumatoïde</u>		Mutation des gènes des <u>télomérèse</u>	<u>6 thioguanine</u>
Déficit en protéine S	Syndrome myéloprolifératif	Syndrome de POEMS		Formes familiales	Arsenic
Déficit en protéine C	Maladie de Hodgkin	Lupus érythémateux disséminé		Mucoviscidose	
	Lymphome B marginal	Maladie de Wegener			
	Purpura idiopathique <u>thrombocytopénique</u>	Syndrome de Sharp			

Figure 7 : Critères de « VALDIG » à prendre en compte pour le diagnostic de MVPS.

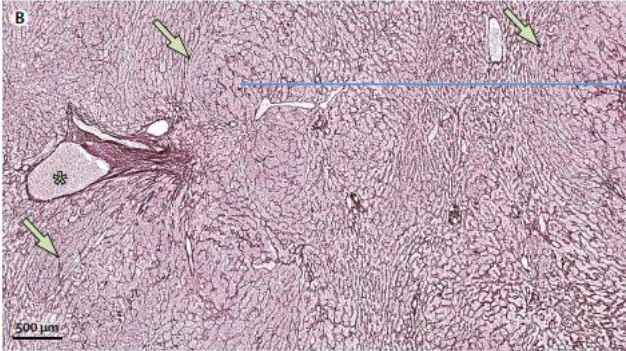
Recommandations AFEF 2018 MVF. Journal John Libbey Eurotext.

Tableau 2. Critères à prendre en compte pour le diagnostic de MVPS.		
	Signes d'hypertension portale	Signes histologiques spécifiques de MVPS
Spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> – Varices gastriques, œsophagiennes ou ectopiques – Hémorragie digestive par hypertension portale – Collatérales porto-systémiques en imagerie 	<ul style="list-style-type: none"> – Veinopathie portale oblitérante (épaississement de la paroi veineuse portale, occlusion de la lumière veineuse portale, disparition des veinules portes) – Hyperplasie nodulaire régénérative – Fibrose/cirrhose septale incomplète
Non spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> – Ascite – Taux de plaquettes < 150 000/mm³ – Taille de rate ≥ 13 cm dans le plus grand axe 	<ul style="list-style-type: none"> – Anomalies des espaces portes (multiplication, dilatation des artérioles, vaisseaux périportaux, vaisseaux aberrants) – Architectural désorganisée : distribution irrégulière des espaces portes et des veines centrolobulaires – Dilatation sinusoidale non zonale – Fibrose périnusoidale légère

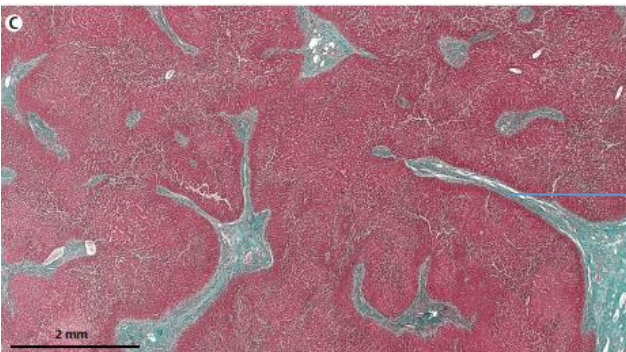
Figure 8 : Coupes histologiques des signes spécifiques de MVPS. *The Lancet Gastroenterology hepatology, 2019.*



Veinopathie portale oblitérante



Hyperplasie nodulaire régénérative



Fibrose septale incomplète

Figure 9 : Protocole « TRANSVAS »

Objectifs de l'étude :

- Objectif principal
 - Identifier les facteurs de risque liés significativement à la survenue d'une MVPS chez les transplantés rénaux
- Objectifs secondaires
 - Décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, et les profils évolutifs au cours de l'histoire naturelle de la MVPS chez les transplantés rénaux inclus dans l'étude
 - Comparer ces caractéristiques à celles d'un groupe de témoins atteints de MVPS non greffés

Critères de jugements

- Principal
 - Recherche et identification de facteurs de risque (suspectés et pour d'autres nouveaux) apparaissant liés significativement à la MVPS de Novo dans un groupe de patients transplantés rénaux ayant une MVPS avec ou sans hypertension portale (cas) par rapport à un groupe de patients transplantés rénaux sans MVPS (témoins).
- Secondaires
 - Caractéristiques cliniques et biologiques
 - Pourcentage des complications de la greffe rénale
 - Pourcentages des complications secondaires à l'hypertension portale (VO, ascite, hémorragie, encéphalopathie hépatique, transplantation hépatique, TIPS, dérivation porto-cave chirurgicale)
 - Survie

Originalité

Aucune cohorte de grande taille n'est disponible à ce jour pour comprendre les mécanismes qui conduisent les transplantés rénaux à développer une maladie vasculaire porto-sinusoïdale. Il nous paraît important de mieux connaître ces facteurs pour améliorer le pronostic des patients

Méthodologie

Etude multicentrique rétrospective observationnelle cas-témoins

Population à l'étude :

Patients à l'étude (Cas) : Transplantés rénaux de 18 ans ou plus ayant une MVPS de Novo (diagnostiquée après la greffe de rein) (TR+MVPS+) avec ou sans hypertension portale selon les critères de Valdig, réseau européen des maladies vasculaires du foie diagnostiquée sur la période du premier janvier 2000 à décembre 2021.

Témoins : Transplantés rénaux de 18 ans ou plus sans MVPS connue (TR+MVPS-) et n'ayant aucun argument pour une MVPS selon les critères de Valdig, réseau européen des maladies vasculaires du foie, appariés aux cas selon l'ancienneté de la greffe (± 2 ans) (1 témoin par cas).

Les cas et les témoins greffés du rein seront issus de tous les services de néphrologie/transplantation français. Les témoins seront sélectionnés si possible dans chaque centre ayant inclus un cas, mais en l'absence de témoin disponible dans le centre inclueur, ils seront sélectionnés parmi les patients du centre de Caen.

Critères d'exclusion :

- Cas et témoins transplantés d'un autre organe que le rein (foie, cœur, moelle osseuse, etc)
- Cas et témoins atteints de cirrhose ou ayant des arguments pour une cirrhose ou une MVPS selon les critères de Valdig, réseau européen des maladies vasculaires du foie (annexe 1) avant la greffe de rein (annexe 1)
- Témoins ayant une thrombopénie $\leq 150\ 000/\text{mm}^3$, ou des anomalies des tests hépatiques (cytolyse ou cholestase) ou une dysmorphie hépatique en imagerie ou des signes d'hypertension portale.

Procédure d'inclusion et Recueil des données

Patients (cas) dont le diagnostic de MVPS a été porté entre janvier 2000 et décembre 2021. Le recueil de données se fera de janvier 2021 à mai 2022 puis sera analysé par une interne étudiante en M2. Nous estimons que chaque centre devrait pouvoir identifier 2 cas au moins soit lors du suivi de consultation, soit sur une base de données, soit de mémoire, soit encore en interrogeant le DIM en croisant les codes Z940 (présence d'une greffe de rein) et K768, K758, K76.6 (Autres maladies précisées du foie, Autres maladies inflammatoires précisées du foie, et hypertension portale). Les témoins greffés du rein seront sélectionnés par l'investigateur et l'arc investigateur, parmi les patients greffés du rein suivis dans chaque centre investigateur respectif. En cas de difficulté à trouver des témoins dans un centre investigateur, ils pourront être sélectionnés parmi les patients suivis au CHU de Caen. Les centres potentiellement recruteurs de patients seront sollicités par mail (centres de transplantation rénale et service d'hépatogastroentérologie). Le nombre de centres de transplantation rénale en France est de 32. A raison de 2 patients par centre, on estime au minimum à 64 patients le nombre de sujets potentiellement susceptibles d'être inclus, et 128 le nombre de témoins greffés rénaux soit 192 patients greffés, plus 64 patients non greffés atteints de MVPS. Les données d'intérêt, rendues anonymes, seront relevées dans le dossier source des patients, et transmises à l'investigateur principal en format CRF électronique anonymisé (logiciel REDCap). Les données des témoins non greffés ayant une MVPS seront directement basculées de la base de données de l'hôpital Beaujon vers le logiciel REDCap. L'investigateur principal transcrira ces données dans un fichier Excel

Les facteurs de risque prothrombotiques imputables connus seront notés chaque fois qu'ils seront déclarés dans le dossier source, ou prélevés prospectivement si manquant chez les cas. L'existence d'autres facteurs couramment associés aux thromboses veineuses intrahépatiques mais pas classiquement à la MVPS sera recherchée et notifiée. En cas de doute diagnostique sur la MVPS chez les cas, les lames d'anatomopathologie hépatiques seront relues par un anatomopathologiste expert, avis entrant dans la prise en charge du soin courant. L'absence de cirrhose chez les cas et les témoins greffés du rein reposera sur les déclarations de l'hépatologue ou du néphrologue inclueur à partir des arguments histologiques ou clinico-radiologiques disponibles dans le dossier du patient. En cas de doute le néphrologue devra prendre l'avis de son homologue hépatologue. Chez les témoins greffés du rein en plus de l'absence d'argument pour une cirrhose, une MVPS, l'absence de dysmorphie hépatique et de signes d'hypertension portale sera vérifiée par le médecin inclueur sur une échographie abdominale datant de moins de 6 mois ou une imagerie abdominale injectée si elle existe ou si elle est indiquée dans le cadre du suivi courant du patient. En cas de difficultés à trouver des témoins liées à la fréquence des thrombopénies et anomalies des tests hépatiques d'origine notamment médicamenteuse chez les greffés rénaux, le diagnostic de MVPS devra être exclu par l'avis du binôme hépatologue qui sera pris pas le néphrologue. Au besoin une biopsie du foie sera réalisée si elle est indiquée. Les témoins greffés du rein seront appariés au cas selon l'ancienneté de la greffe (± 2 ans) (2 témoins pour 1 cas dans la mesure du possible). Si le témoin a été retransplanté du rein, les données débuteront à la première transplantation. Si plusieurs témoins sont possibles, on sélectionnera celui qui a été greffé à la date la plus proche de celle du cas. La date de début de suivi sera la date de la greffe de rein. Les témoins devront avoir une durée de suivi supérieure ou égale à celle du cas par rapport à la date de la greffe. Si la durée de suivi du témoin par rapport à la date de la greffe est supérieure à la durée de suivi du cas, le suivi du témoin sera censuré à droite de telle sorte que la durée de suivi du témoin soit égale mais pas supérieure à celle du cas par rapport à la date de la greffe. Si à contrario la durée de suivi du témoin (depuis sa greffe) est inférieure à celle du cas (depuis sa greffe), le suivi du témoin sera censuré à droite à la date du diagnostic de MVPS chez le cas, l'objectif étant d'avoir un suivi du témoin au moins aussi long que celui qui a été nécessaire à l'apparition de la MVPS chez le cas.

Statistiques

Nombre de sujets :

Le nombre de sujets repose sur la capacité d'inclusion du nombre de cas. Comme il est précisé, il est envisagé un minimum de deux cas par centre, auxquels seront appariés un témoin sur l'ancienneté de la greffe à ± 2 ans. Le temps nécessaire à la constitution de la base de données correspondra à une période d'inclusion allant de janvier 2021 à mai 2022. Le nombre de centres de transplantation rénale en France est de 32. A raison de 2 patients par centre, on estime au minimum à 64 patients TR+ MVPS+ le nombre de cas potentiellement susceptibles d'être inclus, et donc à 64 le nombre de témoins TR+ MVPS-.

Analyse des données :

Les données seront présentées sous forme de moyenne \pm un écart-type, ou de pourcentage suivant la nature quantitative ou qualitative des variables. Les effectifs ainsi que les intervalles de confiance à 95% (IC95) seront mentionnés. Des tableaux et graphiques permettront une présentation synthétique des résultats. Pour répondre à l'objectif principal, le recherche de FDR se fera entre les

deux groupes TR+MVPS+ et TR+MVPS- à l'aide d'une régression logistique conditionnelle uni-variée. Les facteurs significatifs avec un degré de signification inférieur ou égal à 15% seront ensuite introduit dans un modèle logit de régression conditionnel multi-variée selon une procédure pas à pas descendante afin de mieux contrôler l'effet éventuels de facteurs de confusion. L'interprétation de la validité du modèle logit multivarié reposera les critères permettant de juger de la qualité des coefficients d'ajustement liés au choix des variables retenues (R2 de Cox et Snell de Nagelkerke ou par le critère d'information d'Akaike par exemple) et aux coefficients d'ajustement du modèle logit conditionnel (Estrella, Cragg-Uher etc.).

Les analyses descriptives et inférentielles seront réalisées pour les autres objectifs secondaires :

- Caractéristiques cliniques et biologiques
- Pourcentage des complications de la greffe rénale
- Pourcentages des complications secondaires à l'hypertension portale (VO, ascite, hémorragie, encéphalopathie hépatique, transplantation hépatique, TIPS, dérivation porto-cave chirurgicale)
- Survie (courbe de Kaplan-Meier)

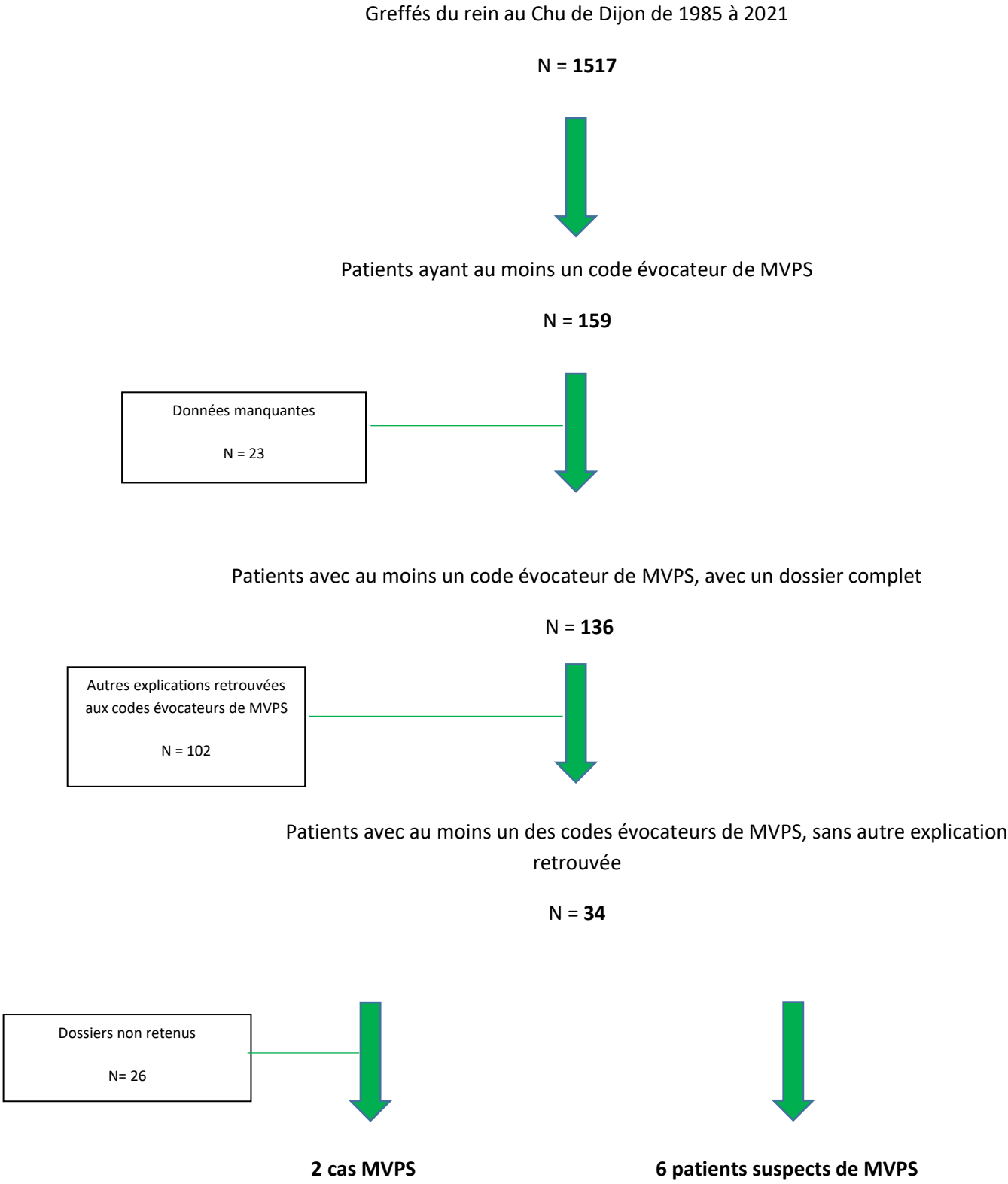
Les analyses des données faisant intervenir le temps (comme la survie, ou de taux d'incidence par exemple) ne pourront se faire qu'au sein de chaque groupe et non par comparaison entre les groupes car il n'est pas envisageable de calculer des taux d'incidence dans le cadre d'études cas-témoins en faisant intervenir des calculs de ratios comprenant des cas et des témoins).

Tous les tests seront effectués en bilatéral et une valeur du degré de signification p.

Protection des données et considérations éthiques

Le protocole sera soumis à l'avis éclairé du Comité d'éthique de la recherche en santé (CLERS) en 2020 Une information écrite sera délivrée aux patients à l'inclusion par l'arc d'investigation et l'investigateur de chaque centre, prévoyant l'exploitation des données clinicobiologiques. La non opposition des patients sera tracée dans le dossier clinique. Ce projet de recherche ne correspond pas à une « Recherche Biomédicale » au sens de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (loi n° 2004-806 du 9 août 2004 ainsi que de l'article R. 1121- 1 du décret n° 2006-477 du 26/04/2006). La mise en œuvre d'un traitement automatisé de données ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé sera soumise à l'avis d'un Comité Consultatif sur le Traitement d'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS), et a l'autorisation de la Commission Informatique et des Libertés (CNIL) en 2020.

Figure 10 : Flow Chart



TITRE DE LA THESE : Diagnostic d'une maladie vasculaire porto-sinusoïdale dans la cohorte des 1517 patients greffés rénaux au CHU de Dijon entre 1985 et 2021.

AUTEUR : ADENIS JULIETTE

RESUME :

Objectif : Identification des patients avec MVPS au sein de la cohorte des 1517 greffés rénaux du CHU de Dijon. Ce travail s'intègre dans une étude nationale, « TRANSVAS », coordonnée par l'équipe d'hépatologie du CHU de Caen sous l'égide du centre de référence des maladies vasculaires du foie de l'hôpital de Beaujon, qui a pour objectif de définir les facteurs de risque de MVPS chez les patients greffés du rein.

Méthodes : Les patients atteints de MVPS ont été identifiés, à l'aide du DIM (département d'information médicale) dans la cohorte des 1517 patients greffés du rein au CHU de Dijon de janvier 1985 à décembre 2021, en appliquant les critères diagnostiques de « VALDIG » correspondant à l'absence de cirrhose à la ponction biopsie hépatique avec soit un signe spécifique d'hypertension portale, soit un signe spécifique histologique de MVPS, soit un signe non spécifique d'hypertension portale et un signe histologique non spécifique de MVPS. Les cas de MVPS identifiés ont été inclus dans l'étude « TRANSVAS ».

Résultats : Deux cas de MVPS et six patients suspects d'être atteints ont été identifiés parmi les 1517 transplantés du rein au CHU de Dijon. Les 2 cas présentaient une cholestase anictérique associée pour l'un deux à des signes d'hypertension portale spécifiques et pour l'autre à des signes d'hypertension portale non spécifiques. Aucun de ces 2 cas ne présentait de lésion histologique de cirrhose ; seul un des deux cas avait des signes histologiques non spécifiques de MVPS. Cependant, parmi les dossiers revus, 6 patients étaient suspects de MVPS ; 5 présentaient une thrombopénie inexpliquée et un, une cholestase anictérique inexpliquée avec une ponction biopsie hépatique n'objectivant aucune anomalie.

Conclusions : Deux patients atteints de MVPS et 6 suspects d'être atteint de cette maladie hépatique vasculaire ont été identifiés parmi les 1517 patients greffés du rein au CHU de Dijon de 1985 à 2021. Ce travail permettra d'implémenter l'étude nationale « TRANSVAS », dont les résultats aideront à mieux connaître cette maladie et ses facteurs de risque afin d'en faire le diagnostic et de proposer un suivi adapté le plus précocement possible. Un bilan complémentaire sera nécessaire chez les 6 patients pour lesquels cette maladie est suspectée. Il s'agit de la 1^{ère} étude s'intéressant aux lésions vasculaires du foie chez les patients greffés du rein. La prise en charge de ces patients nécessitera une étroite collaboration entre néphrologues et hépatologues.

Mots-clés : MVPS, TRANSVAS, VALDIG



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine

