

Mémoire de Maîtrise en médecine No 2414

# Evaluation de la greffe rénale pédiatrique en 10 ans d'évolution (2003-2013)

## **Etudiant**

Cindy Graf

## **Tuteur**

Dr Hassib Chehade, PD & MER  
Unité de Néphrologie Pédiatrique, CHUV

## **Co-tuteur**

Prof. Manuel Pascual  
Centre de transplantation d'organes, CHUV

## **Expert**

Dr. François Cachat, PD  
Unité de Néphrologie Pédiatrique, CHUV et Berne

Lausanne, décembre 2015

# Abstract

## Introduction

L'insuffisance rénale terminale (IRT) est caractérisée par un taux de filtration glomérulaire (TFG) inférieur à < 15ml /min x1.73m<sup>2</sup>. Son incidence dans le monde varie en fonction du pays. La dysplasie rénale et les uropathies obstructives constituent les causes les plus fréquentes de l'IRT dans cette population pédiatrique. Le traitement de l'IRT chez l'enfant est la dialyse et/ou la greffe rénale. La transplantation rénale montre plus d'avantages dans la pratique et représente à ce jour, le traitement le plus adéquat à cette pathologie chez l'enfant.

## Buts

- De définir les principales étiologies menant à l'IRT.
- D'évaluer le taux de transplantation préemptive (sans recours à la dialyse avant la transplantation).
- D'analyser l'immunosuppression utilisée chez ces patients.
- De relever la compatibilité HLA donneur-receveur et l'apparition d'anticorps anti-HLA de novo au cours du suivi post-transplantation.
- De relever les principales complications médicales et chirurgicales (peropératoire et en post-transplantation) et leurs conséquences sur la transplantation.
- D'évaluer la croissance de ces patients au cours de la période de suivi post-transplantation.
- De relever l'évolution de la fonction rénale de ces patients entre le moment de la transplantation et la fin du suivi.
- D'évaluer la survie des patients et du greffon à court et à long terme.

## Méthodologie

Il s'agit d'une étude observationnelle qui analyse de manière rétrospective, une cohorte d'enfants greffés (n =24) entre 2003 et 2013, représentant l'ensemble des patients greffés pendant cette période en néphrologie pédiatrique au CHUV. Un certain nombre de paramètres ont été évalués pour chaque dossier. Des analyses statistiques ont ensuite été effectuées et ont été comparés aux paramètres issus de la littérature.

## Résultats et discussion

Entre 2003 et 2013 à Lausanne, le nombre d'enfants transplantés par année à Lausanne a augmenté avec une augmentation du nombre de donneurs vivants. Le taux de transplantation préemptive concerne surtout les dons vivants. Concernant la croissance, la totalité des patients dont on a pu suivre la croissance ont pu améliorer ou régulariser leur croissance avec des valeurs du TFG maintenues à > 60 ml /min per 1.73m<sup>2</sup> pour une majorité de patients. La survie des patients est bonne et s'accorde avec les résultats obtenus par d'autres centres. Concernant la survie des greffons, on observe une meilleure survie aujourd'hui qu'il y a une dizaine d'années.

## Conclusion

Le nombre d'enfants transplantés par année à Lausanne a augmenté, le taux de transplantation préemptive s'accorde avec les données de la littérature. Concernant la croissance, la totalité des patients dont on a pu suivre la croissance ont pu améliorer ou régulariser leur croissance. La survie des patients est bonne et s'accorde avec les résultats obtenus par d'autres centres. Concernant la survie des greffons, on observe une meilleure survie aujourd'hui qu'il y a une dizaine d'années.

3 mots-clés : rein-greffe-enfant

## Table des matières

1. Introduction.....	5
2. Objectifs du travail de Master .....	7
3. Méthodologie .....	8
Les paramètres associés au receveur et au donneur .....	8
Les informations relatives aux traitements immunosuppresseurs d'induction et de maintien .....	8
La prophylaxie anti-infectieuse et les complications infectieuses .....	9
Les complications chirurgicales peropératoires et médicales .....	9
Le retour à la dialyse .....	9
La survie des patients et des greffons .....	9
La croissance des enfants .....	9
La fonction rénale.....	9
4. Résultats.....	10
Etiologies .....	10
Caractéristiques des patients et des transplantations.....	11
Immunosuppression.....	13
Anticorps anti-HLA.....	15
La prophylaxie anti-CMV .....	16
Complications chirurgicales et médicales .....	17
Croissance.....	21
Fonction rénale.....	23
La survie des patients et des greffons .....	24
5. Discussion.....	27
Transplantation et traitement immunosuppresseur .....	28
Transplantation et rejet aigu.....	28

Transplantation et infection.....	29
Transplantation et croissance .....	29
Transplantation et fonction rénale .....	29
Transplantation et survie .....	29
6. Conclusion.....	31
7. Références.....	32

## 1. Introduction

La première transplantation rénale réussie au Monde fut en 1954 par l'Américain Joseph Murray à Boston, qui l'avait pratiqué sur des jumeaux monozygotes. Neuf ans plus tard se réalisa la première transplantation rénale en Suisse en 1963. La transplantation rénale chez un enfant représente une importante étape dans son parcours de vie et celui de sa famille. Depuis novembre 2011, 3 équipes en Suisse s'occupent d'effectuer ces transplantations: Lausanne, Zurich et Berne. Dans le cadre de cette nouvelle organisation nationale, l'unité de néphrologie pédiatrique de Lausanne a fondé en 2011 le groupe de transplantation rénale pédiatrique (GTRP), composé de différents spécialistes, permettant une prise en charge complète d'enfants avec une transplantation rénale.

La transplantation rénale est envisagée lorsque le taux de filtration glomérulaire (TFG) est inférieur à 15ml /min per 1.73m<sup>2</sup>, valeur qui caractérise l'insuffisance rénale terminale (IRT). L'incidence de l'IRT dans le monde varie en fonction du pays. En Suisse, dans la période de 1980 à 2008, « le registre pédiatrique suisse du rein » a recensé environ 11 nouveaux cas d'IRT par an dans la population pédiatrique jusqu'à l'âge de 18ans (1). Par rapport à la population adulte, l'étiologie de l'IRT menant à la transplantation ainsi que l'approche thérapeutique chez un enfant est différente. La dysplasie rénale et les uropathies obstructives constituent les causes les plus fréquentes de l'IRT dans cette population pédiatrique. Le traitement de l'IRT chez l'enfant est la dialyse (dialyse péritonéale ou hémodialyse) et/ou la transplantation. La transplantation rénale montre plus d'avantages dans la pratique et représente à ce jour, le traitement le plus adéquat à cette pathologie chez l'enfant. Les avantages de la transplantation par rapport à la dialyse sont les suivantes : une meilleure qualité de vie et un taux de survie augmenté. Le recours à la transplantation permet également d'éviter les complications issues de la dialyse comme la répercussion négative sur la croissance et sur le développement de l'enfant.

Pour la population pédiatrique, le greffon peut être issu d'un donneur vivant ou d'un donneur cadavérique dont le temps d'attente pour une transplantation est de 3 à 12 mois. Concernant le traitement immunosuppresseur, on note une évolution des traitements immunosuppresseurs durant ces 20 dernières années (2). Ce développement de nouveaux immunosuppresseurs et l'amélioration de la prise en charge post-transplantation ont permis de réduire le taux de rejet aigu et prolonger la survie du greffon et du patient. Il est actuellement important de trouver un compromis entre le taux de rejet aigu favorisé par un faible taux d'immunosuppression et la toxicité des immunosuppresseurs si ceux-ci sont donnés à forte dose. Le traitement immunosuppresseur comprend généralement :

- Un traitement d'induction qui est utilisé afin d'éviter l'activation des cellules T et qui est donné en préopératoire et post-opératoire précoce, période où le risque de rejet hyper-aigu est élevé.
- Un traitement de maintien, chargé de l'immunosuppression après la transplantation et qui est composé d'inhibiteurs de la calcineurine, d'un anti métabolite et d'un corticostéroïde.

L'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine (Ciclosporine et Tacrolimus) expliquent très probablement l'amélioration de la survie du greffon (3). Le choix de l'un ou de l'autre (Ciclosporine ou Tacrolimus) est variable en fonction des centres. Néanmoins, il apparaît que le Tacrolimus est majoritairement utilisé avec un taux de rejet moindre par rapport à la Ciclosporine. Ce traitement entraîne également moins des effets secondaires du point de vue

esthétique comparés à la Ciclosporine. Le Tacrolimus, selon le registre de données NAPRTCS (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies) en 2007, a été utilisé pour 65% des cas, contre seulement 11% pour la Ciclosporine (4). Concernant les corticoïdes, en raison des nombreux effets secondaires, il y a actuellement des essais dans le but de réduire l'utilisation de ce traitement en transplantation rénale (5).

Malgré les avantages de la transplantation sur la dialyse, une transplantation rénale est à risque de complications d'ordre chirurgical et/ou médical, en peropératoire et/ou dans la période post-transplantation. Ces complications peuvent, dans certains cas, aboutir à un retour en dialyse et à une re-transplantation. Concernant les complications en post-transplantation, il existe des complications immédiates (au cours de la première semaine post-transplantation), qui peuvent entraîner dans certains cas, un retour en dialyse. Ces complications sont les suivantes : le rejet hyper-aigu, la thrombose artérielle et veineuse, et l'ischémie du greffon. Il existe également d'autres complications, pouvant survenir dans les mois qui suivent la transplantation qui sont le rejet aigu (6% des cas), la toxicité aux anticalcineurines, la récurrence de la maladie de base, les infections, et la pyélonéphrite. Les années qui suivent la transplantation peuvent être marquées par des complications comme la néphropathie chronique d'allogreffe, la sclérose hypertensive, les infections virales et la toxicité aux anticalcineurines.

Concernant **la croissance** de ces enfants, les études montrent une amélioration de leur croissance post-transplantation (6). Une croissance de rattrapage est observée chez les enfants de moins de 5 ans qui subissent une transplantation. Après cet âge, ces patients ne peuvent que rarement bénéficier de la croissance de rattrapage bien que leur développement se fasse normalement. Les facteurs qui influencent la croissance de rattrapage sont les suivants : âge de la transplantation, la fonction rénale, le traitement par corticostéroïdes et l'origine de la transplantation.

## 2. Objectifs du travail de Master

Le but de ce travail est d'évaluer de manière rétrospective les transplantations rénales pédiatriques effectuées au CHUV à Lausanne entre 2003 et 2013 et d'effectuer une comparaison entre les résultats obtenus et ceux publiés par *Cachat et al.* pour ce même centre de transplantation rénale entre 1971 et 1998. Certains résultats ont également été comparés aux données actuelles provenant d'autres études. Pour mener à bien cette évaluation, il s'agissait:

- De définir les principales étiologies menant à l'IRT.
- D'évaluer le taux de transplantation préemptive (sans recours à la dialyse avant la transplantation).
- D'analyser l'immunosuppression utilisée chez ces patients.
- De relever la compatibilité HLA donneur-receveur et l'apparition d'anticorps anti-HLA de novo au cours du suivi post-transplantation.
- De relever les principales complications médicales et chirurgicales (peropératoire et en post-transplantation) et leurs conséquences sur la transplantation.
- D'évaluer la croissance de ces patients au cours de la période de suivi post-transplantation.
- De relever l'évolution de la fonction rénale de ces patients entre le moment de la transplantation et la fin du suivi.
- D'évaluer la survie des patients et du greffon à court et à long terme.

### 3. Méthodologie

Il s'agit d'une étude observationnelle qui analyse de manière rétrospective, une cohorte d'enfants greffés (n =24) entre 2003 et 2013, représentant l'ensemble des patients greffés pendant cette période en néphrologie pédiatrique au CHUV. Cette étude est réalisée par le biais de saisie de données cliniques récoltées à partir de dossiers médicaux et infirmiers et de la plateforme informatique Archimède (contenant les archives des dossiers médicaux, chirurgicaux et infirmiers des patients). Un certain nombre de paramètres ont été évalués pour chaque dossier pendant la période post-transplantation et jusqu'à la date de l'inclusion dans l'étude. Enfin, nous avons comparé les résultats de l'analyse de ces paramètres avec les résultats publiés de l'étude rétrospective *de Cachat et al.* (7) pour les enfants greffés au CHUV entre 1971 et 1998. Nous avons aussi comparé nos résultats avec les résultats d'analyses de transplantations de plusieurs centres internationaux basés en Turquie (8) au Portugal (9) et à Tawain (10). Dans ce travail, les données de chaque paramètre ont été prises puis analysées à 1 an et à la fin du suivi. Les résultats sont illustrés principalement en moyenne  $\pm$  écart-type, médiane avec intervalle de confiance et en pourcentage. Les paramètres suivants ont été analysés :

#### Les paramètres associés au receveur et au donneur

Pour le **receveur** : l'âge à la transplantation, le sexe, le diagnostic menant à l'insuffisance rénale terminale, le nombre de transplantation dont le patient a bénéficié, la séroconstellation pour le CMV et l'EBV, la durée en dialyse, le nombre de transplantation préemptive parmi la totalité des patients, la durée entre le diagnostic d'insuffisance rénale terminale et la transplantation, le temps d'ischémie froide du greffon et la présence d'anticorps anti antigène d'histocompatibilité (anti-HLA) DSA (allo-anticorps spécifiques des antigènes du donneur) et non DSA en pré et en post-transplantation.

Pour le **donneur** : l'origine de la transplantation, l'âge du donneur et la séroconstellation pour le CMV et l'EBV.

#### Les informations relatives aux traitements immunosuppresseurs d'induction et de maintien

Ils ont été récoltés à partir d'informations provenant de la base de données des greffés du CHUV. Le protocole de transplantation au CHUV comprend le traitement immunosuppresseur suivant :

- Un traitement de la phase d'induction tel que le **Simulect® (Basiliximab)**, un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'IL2, donné à raison de 10 mg (enfants de moins de 35 kg) ou 20 mg (enfants de 35 kg ou plus) i.v, sur 30 min, 2 h avant l'intervention et à J4. Il existe également la **Thymoglobuline®**, un anticorps polyclonal anti-thymocyte, administré sur une voie veineuse centrale ou une fistule artérioveineuse à raison de 1 mg/kg/j en intra-opératoire, puis selon le protocole, qui est donné au patient hyperimmunisé (panel reactive antibody (PRA) >80%).
- Pendant la phase d'induction et pour un traitement d'entretien, le patient recevra également un inhibiteur des anticalcineurines (**Ciclosporine ou Prograf®**), un inhibiteur sélectif de la synthèse des purines ou un anti-métabolite (**Cellcept®**), et des **corticoïdes** à dose dégressive. A noter qu'un patient de moins de 12 ans ou ayant un risque normal (première transplantation, PRA négatif) aura de la Ciclosporine en première intention, alors qu'un patient ayant  $\geq$  12 ans ou ayant un profil à haut risque (deuxième transplantation, sensibilisation PRA >50%) recevra théoriquement du Prograf® (Tacrolimus).

### La prophylaxie anti-infectieuse et les complications infectieuses

La prophylaxie concerne surtout le CMV. Selon le protocole de transplantation du CHUV, une prophylaxie par **Valaciclovir (Valtrex®)** en cas de séroconstellation D-/R-, à raison de 250 mg 2x/j si >35 kg ou 1x/j si < 35 kg pendant 6 mois ou par **Valganciclovir (Valcyte®)** pour la séroconstellation D+/R+, D+/R- ou D-/R+, à raison de 15-19 mg/kg 1x/j pendant 6 mois est introduite. Les complications infectieuses (CMV, EBV, BK) ont été déterminées par le monitoring au moyen de la technique PCR et par les symptômes cliniques.

### Les complications chirurgicales peropératoires et médicales

Les informations concernant les complications ont été relevées dans la première année et la période entre > 1an et la fin du suivi post-transplantation. Le rejet a été diagnostiqué sur la base de la biopsie.

### Le retour à la dialyse

La perte du greffon mène au retour en dialyse. Les informations ont été récoltées depuis les dossiers des patients.

### La survie des patients et des greffons

Les informations ont été récoltées depuis les dossiers des patients.

### La croissance des enfants

Elle a été suivie en collectant les données de taille au moment de la transplantation, à 1 an et à la fin du suivi. Nous avons ensuite reporté ces valeurs sur les courbes de croissance standardisées en Suisse.

### La fonction rénale

Elle est représentée par le taux de créatinine et le TFG. Les valeurs de créatinine ainsi que les valeurs des paramètres nécessaires au calcul du TFG ont été récoltées à 3 mois, 1 année et en fin de suivi post-transplantation. Le TFG est calculé en utilisant deux formules différentes :

- La **formule quadratique**, adaptée à l'âge pédiatrique (0-18 ans) (11) et qui dépend de l'âge, de la taille (en cm) et de la créatinine (en  $\mu\text{mol/l}$ ). Les valeurs du TFG sont ensuite interprétées en utilisant la classification de KDOQI<sup>1</sup>(12).
- La formule **CKD-EPI**<sup>2</sup>, adaptée à l'âge adulte (>18 ans) et qui permet de calculer le TFG (13).

<sup>1</sup> Kidney Disease Outcome Quality Initiative

<sup>2</sup> Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

## 4. Résultats

### *Etiologies*

Les étiologies les plus fréquentes qui ont amené à l'insuffisance rénale terminale puis à la transplantation sont la Néphronophtise, la glomérulosclérose focale et segmentaire et le syndrome hémolytique et urémique, avec une fréquence de 18% pour chacune des pathologies (voir figure 1).

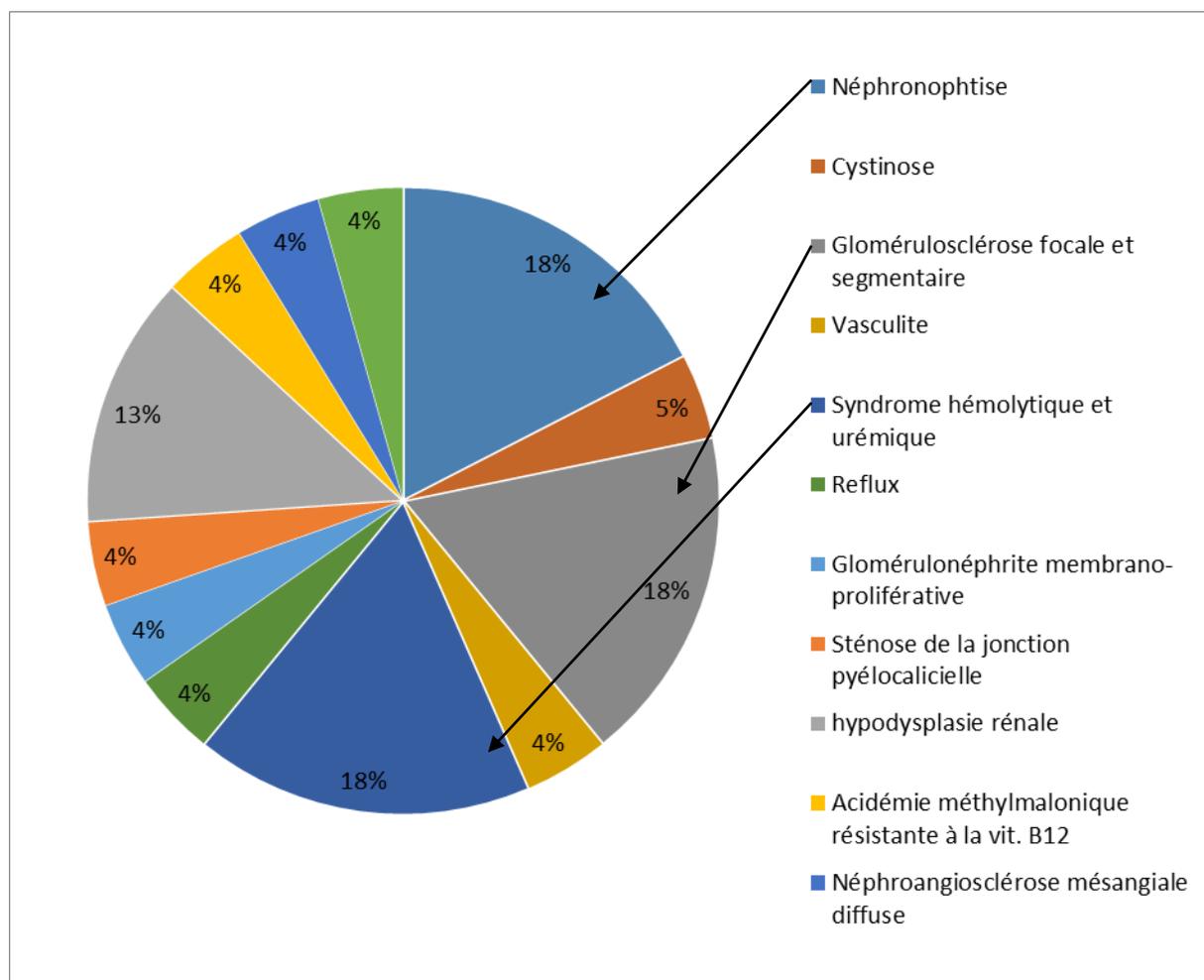


Figure 1: Etiologies de l'insuffisance rénale terminale menant à la transplantation (n=24)

### Caractéristiques des patients et des transplantations

24 patients, comprenant 14 garçons et 10 filles ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen de ces patients au moment de la transplantation est de  $13.2 \pm 5.36$  ans. Par an, le nombre d'enfant greffé s'élèverait en moyenne à 2.4 enfants/an. 22 patients (91.7%) ont bénéficié de leur toute première transplantation alors que 2 patients (8.33%) se faisaient transplantés pour la seconde fois.

7/24 patients ont pu bénéficier d'une transplantation préemptive (3 patients entre 2003 et 2009 et 4 patients entre 2009 et 2013) ce qui représente un taux de transplantation préemptive pendant toute la période de suivi de 29.17% (voir tableau 1). Les transplantations préemptives intéressaient pour 71.5% des dons vivants et pour 28.5% des dons provenant de donneurs cadavériques.

Sexe	Garçons	n=14	58.33%
Nombre (n) et pourcentage	Filles	n=10	41.66%
Age à la transplantation	Moyenne (DS)	13.2 (5.36)	
Poids au moment de la transplantation (Kg)	Moyenne (DS)	40 (20)	
Taille au moment de la transplantation (cm)	Moyenne (DS)	142.7 (29.1)	
Groupe sanguin	A	n= 10	41.7%
Nombre (n) et pourcentage	B	n= 3	12.5%
	O	n= 11	45.8%
	AB	n= 0	0%
Première transplantation		n= 22	91.7%
Deuxième transplantation		n= 2	8.33%
Nombre (n) et pourcentage			
Transplantation préemptive	2003-2009	n= 3	12.5%
	2009-2013	n= 4	16.67%
	Total	n= 7	29.17%
Nombre (n) et pourcentage			

Tableau 1 : Caractéristiques de base des patients et de la transplantation (n=24)

Le temps moyen entre le diagnostic d'IRT et la transplantation est de 11 mois  $\pm$  10.45 mois.

Pour les patients qui ont eu recours à la dialyse avant la transplantation, la durée entre le diagnostic d'IRT et la transplantation a été en moyenne de  $15.4 \pm 9.75$  mois.

Concernant l'origine du greffon, le nombre de dons cadavériques équivaut au nombre de dons vivants pour cette cohorte de patients, 12 et 12 respectivement.

Dans le cas des dons vivants, la majorité de ces dons proviennent des parents de l'enfant et les mères des patients représentent 58.3% des dons vivants.

Dans le cas des dons cadavériques, le temps d'attente moyen des patients entre la mise sous liste d'attente pour une transplantation et l'intervention en elle-même, est en moyenne de  $4.86 \pm 3.4$  mois, avec un intervalle allant de quelques jours à 13 mois.

Concernant le donneur, l'âge moyen de tous les donneurs est de 36 ans  $\pm 10.9$  ans avec un âge moyen des donneurs cadavériques de 30 ans  $\pm 10.9$  ans avec un intervalle entre 13 et 49 ans. L'âge moyen des donneurs vivants est de 42.4 ans  $\pm 5.6$  ans avec un intervalle entre 34 et 53 ans.

En ce qui concerne la séroconstellation CMV-EBV au moment de la transplantation, 41.7% des receveurs sont séropositifs (R+) pour le CMV, et le quart des patients (25%) présentent une séroconstellation à haut risque (D+/R-) nécessitant une prophylaxie anti-CMV. En ce qui concerne l'EBV, il y a une séropositivité (R+) chez les trois-quarts des receveurs (75%) avec une séroconstellation à haut risque (D+/R-) chez 20.8% des receveurs au moment de la transplantation (voir tableau 2).

Durée entre le diagnostic de l'IRT et la transplantation	Moyenne (mois) (DS)	11.10(10.45)	
	Intervalle	0.13-35	
Durée de la dialyse	Moyenne (mois) (DS)	15.40 (9.75)	
	Intervalle	0.3-35	
Donneur cadavérique		n=12	50%
Nombre (n) et pourcentage			
Donneur vivant	Total	n=12	50%
Nombre (n) et pourcentage	Mère	n=7	58.3%
	Père	n=3	25%
	Autre	n=2	16.7%
Age du donneur (ans)	Moyenne (DS)	36.8 (10.9)	
Constellation CMV	D+/R+	n=6	25%
Nombre (n) et pourcentage	D+/R-	n=6	25%
	D-/R+	n=4	16.7%
	D-/R-	n=8	33.3%
Constellation EBV	D+/R+	n=18	75%
Nombre (n) et pourcentage	D+/R-	n=5	20.8%
	D-/R+	n=0	0%
	D-/R-	n=1	4.17%

Tableau 2: Caractéristiques des patients et des transplantations (n=24)

### Immunosuppression

22/24 patients (91.66%) ont reçu du Simulect en traitement d'induction. Une patiente sur 24 a été mise sous Thymoglobuline (patiente hyperimmunisée) et une patiente n'a pas reçu de traitement d'induction (voir tableau 3).

TTT d' induction	Nombre	%
Simulect	22	91.66
Thymoglobuline	1	4.17
Aucun	1	4.17

Tableau 3: Traitement d'induction (n=24)

**A la sortie de l'hôpital** 17/24 patients (70.8%) bénéficient d'un régime d'immunosuppression de maintien composé de Tacrolimus (Tac) - Mycophénolate mophétil (MMF) et Prednisone (P) à dose dégressive. Le traitement de maintien composé de Ciclosporine(Cs) - MMF - Prednisone a été instauré dès le début de la prise en charge chez 5/24 patients (20.83%). L'Azathioprine a été utilisé par 2/24 patients (8.3%), en association avec le Tacrolimus et la Prednisone. (voir figure 2).

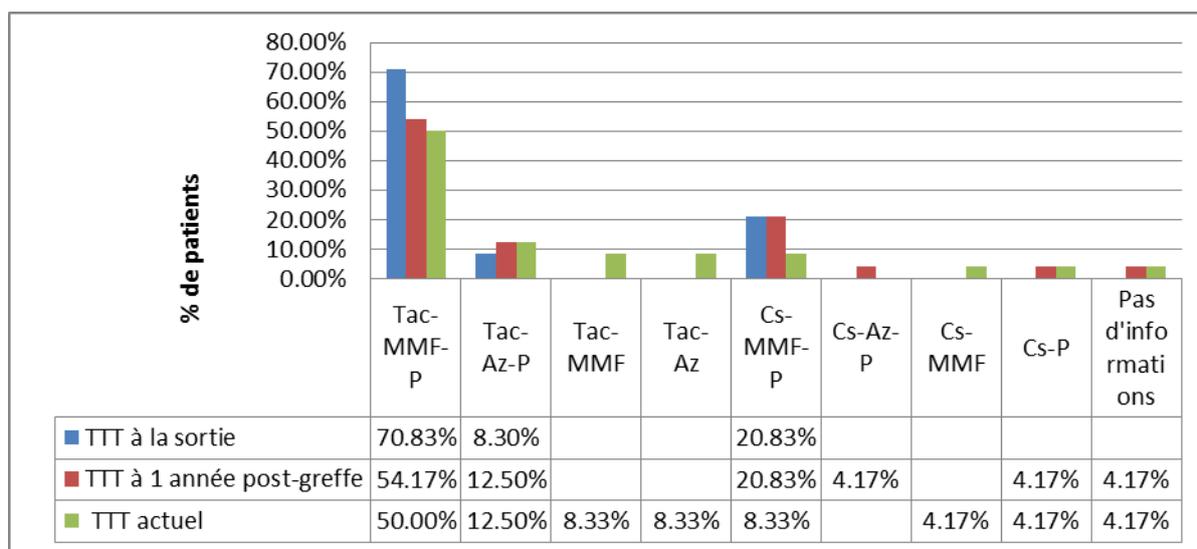


Figure 2 : Régime d'immunosuppression de maintien (n=24)

A 1 an, 5/24 patients (20.8%) ont subi un changement dans leur traitement immunosuppresseur. Les raisons qui ont motivé le changement de traitement sont énumérées au tableau 4.

<u>Nombre de patient</u>	<u>Cause du changement de TTT</u>
3/24	Le <b>MMF</b> a été <b>remplacé</b> par de l' <b>Azathioprine</b> en raison de: - troubles digestifs
2/24	Le <b>Tacrolimus</b> a été <b>remplacé</b> par la <b>Ciclosporine</b> en raison de : - récurrence de la maladie initiale (Glomérulosclérose focale et segmentaire) - néphrite à BK-virus
1/24	Pas d'informations sur le TTT à un an de ce patient

Tableau 4: Raisons du changement de TTT immunosuppresseur de maintien à 1 an post-transplantation (n=24)

A 1 an, on note une augmentation de l'utilisation de la Ciclosporine et de l'Azathioprine de l'ordre de 8% avec une diminution de l'utilisation du Tacrolimus de 12%, du MMF de 12%. Pourtant, on note toujours une prédominance de l'utilisation du Tacrolimus. Ces variations de pourcentage relevées à 1 an proviennent de la différence entre les pourcentages obtenus à la sortie de la transplantation et ceux obtenus à 1 an post-transplantation (voir tableau 5).

<b>TTT immunosuppresseur</b>	Sortie de la transplantation	1 an post-transplantation	Fin de suivi
Tacrolimus	79% →	66.70% ↓12.3%	79.16% ↑12.46%
Ciclosporine	21% →	29% ↑8%	17% ↓12%
MMF (Mycophénolate mofétil)	87% →	75% ↓12%	71% ↓4%
Azathioprine	8% →	16.67% ↑8.67%	21% ↑4.33%

Tableau 5: Régime d'immunosuppression de maintien (n=24)

**Entre la première année post-transplantation et la fin de suivi**, 5/24 patients ont subi un changement dans leur traitement immunosuppresseur. Les raisons qui ont motivé le changement de traitement sont énumérées au tableau 5. L'hyperplasie gingivale semble être la raison principale au changement Ciclosporine-Tacrolimus après quelques années de traitement de Ciclosporine (voir tableau 6).

<u>Nombre de patient</u>	<u>Cause du changement de TTT</u>
4/24	La <b>Ciclosporine</b> a été <b>remplacée</b> par le <b>Tacrolimus</b> en raison de: - hyperplasie gingivale.
1/24	Le <b>Tacrolimus</b> a été <b>remplacé</b> par la <b>Ciclosporine</b> en raison de: - rejet sévère sur fond de néphropathie chronique d'allogreffe.
1/24	Le <b>MMF</b> a été <b>remplacé</b> par l' <b>Azathioprine</b> en raison de : - raison inconnue.

Tableau 6: Causes du changement de traitement immunosuppresseur de maintien entre >1an et la fin de suivi (n=24)

On constate durant cette période une ré-augmentation de l'utilisation du Tacrolimus de 12% environ avec une diminution de la Ciclosporine de 12%. On remarque que l'utilisation du MMF continue à diminuer (diminution de 4%) et on note également que l'utilisation de l'Azathioprine continue d'augmenter avec une augmentation de 4.3% par rapport au taux d'utilisation à 1 an. Ces variations de pourcentage relevées à la fin du suivi proviennent de la différence entre les pourcentages obtenus à 1 an post-transplantation et ceux obtenus à la fin du suivi (voir tableau 5).

#### Anticorps anti-HLA

**Au moment de la transplantation**, la totalité des patients qui ont été greffés pour la première fois (22/24 enfants) ne présentait pas d'anticorps anti-HLA alors que parmi les patients greffés pour la deuxième fois (2/24), 1 patient possédait des Ac anti-HLA DSA et les 2 patients possédaient des Ac anti-HLA non DSA (voir figure 3). Les Ac anti-HLA chez ces deux patients sont apparus à 8 mois et à 2.2 ans pré-transplantation.

Des cross match ont été effectués chez nos 24 enfants soit par la technique de lymphocytotoxicité et parfois par lymphocytotoxicité et cytométrie de flux. On note l'absence de cross-match détecté positif en pré-transplantation.

Le nombre moyen de match dans cette cohorte est de  $4.13 \pm 1.48$  avec un intervalle entre 2 et 7.

**Après la transplantation**, des Ac anti-HLA (DSA et non DSA) de novo ont été trouvés chez 8/24 enfants. Ces 8 enfants avaient tous été transplantés pour la première fois. Parmi ces 8 enfants, 6 enfants ont présenté des Ac-HLA DSA de novo et 8 enfants ont présenté des Ac anti-HLA non DSA de novo (voir figure 3). Parmi ces 8 patients, 2 patients ont eu des anticorps pendant la première année post-transplantation et 6 patients ont eu des anticorps au-delà de la première année post-transplantation.

La date moyenne d'apparition de ces anticorps de novo est de  $2.9 \pm 2.03$  ans. L'âge moyen des patients autour duquel sont apparus les anticorps est de  $18.38 \text{ ans} \pm 3.75 \text{ ans}$ .

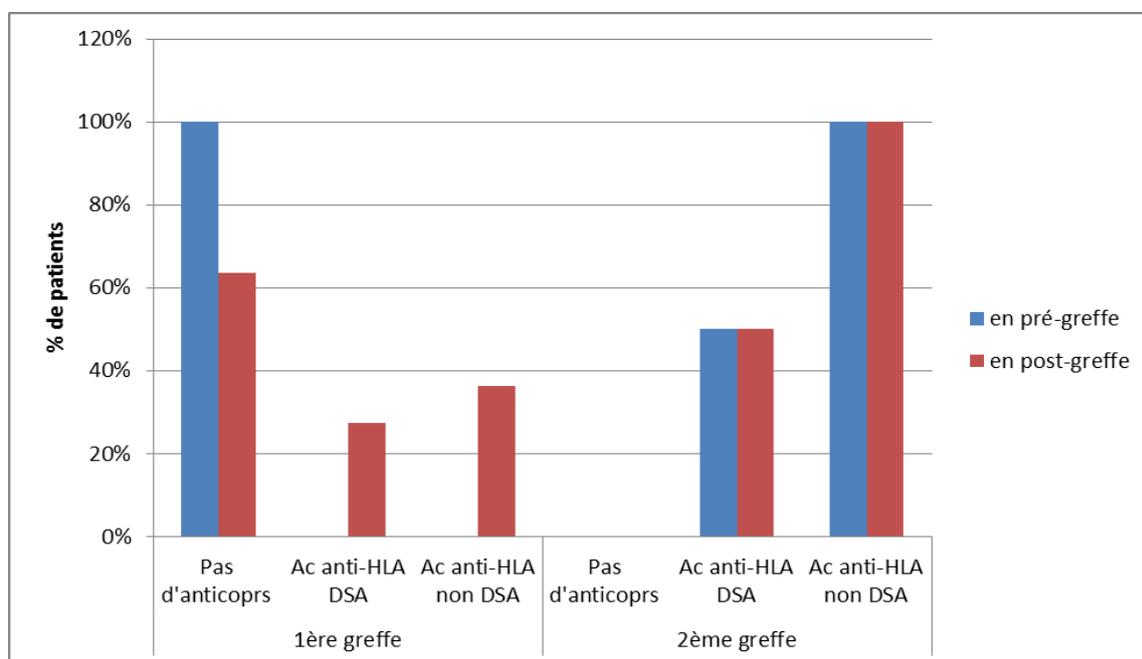


Figure 3: Anticorps anti-HLA DSA et non DSA en pré-transplantation et en post-transplantation (n=24)

### La prophylaxie anti-CMV

8/24 patients étaient séronégatifs pour le CMV avec un donneur séronégatif (D-/R-) au moment de la transplantation. Parmi eux, 7 patients ont eu une prophylaxie de Valacyclovir. Le traitement d'un des 7 patients a été arrêté quelques jours après la transplantation dans un contexte de tests hépatiques augmentés. Le 8<sup>ème</sup> patient n'a pas bénéficié de Valacyclovir pour des raisons inconnues. 16/24 patients (dont 6 patients de constellation CMV D+/R+, 6 patients de constellation D+/R- et 4 patients de constellation CMV D-/R+) ont reçu une prophylaxie de Valgancyclovir en traitement post-transplantation.

### Complications chirurgicales et médicales

Dans la grande majorité des cas (21/24 patients), l'intervention chirurgicale s'est déroulée sans complication peropératoire. Les complications chirurgicales peropératoires, survenues chez 3 patients, ont tous faits l'objet d'une reprise chirurgicale. Ces complications sont:

1. Une hémorragie massive sur saignement veineux avec hématome compressif autour du greffon
2. Un flux vasculaire déficient du greffon en raison d'une compression d'une artère rénale
3. Une petite hémorragie sur le dos du rein avec blessure profonde de l'uretère

Concernant les complications médicales à **1 an post-transplantation**, la complication la plus fréquente est l'hypertension artérielle de novo ou persistante après la transplantation. Elle a été relevée chez 79% des patients. Un traitement antihypertenseur a été introduit par la suite chez la totalité de ces patients. La complication la plus fréquente après l'HTA à 1 an est la nécrose-tubulaire aiguë (relevée dans 38% des cas) et le rejet aigu dans 33% des cas. La pyélonéphrite, elle, représente 13% des cas (6 pyélonéphrites pour 3 patients). D'autres complications, tels que la microangiopathie thrombotique sur inhibiteur de la calcineurine chez 2 patients et la découverte d'un écarteur dans l'abdomen post-chirurgie (avec reprise chirurgicale) chez 1/24 patient, ont été décrit.

Concernant les complications médicales **au-delà de la première année et jusqu'à la fin du suivi**, la complication la plus fréquente est la pyélonéphrite, trouvée dans près d'un quart des cas (21%), suivi du zona, de la néphropathie chronique d'allogreffe et de la nécrose tubulaire aiguë (17% chacun). On note également deux cas de diabète cortico-induits et nécessitant une insulinothérapie pendant toute la durée du suivi. Aucune HTA de novo ou persistante après la transplantation n'a été diagnostiquée au-delà de la première année. (voir tableau 7).

Concernant **les rejets aigus et chroniques (néphropathies chronique d'allogreffe)** survenus au cours du suivi post-transplantation:

- **A un an**, 11 épisodes de rejet aigu chez 8 patients ont été décrits. Parmi ces 11 rejets, 9 sont des rejets cellulaires (appartenant à 6 patients sur 8), 1 rejet est mixte et 1 humoral. 3 épisodes de rejet se sont produits sur dons vivants et 8 sur dons cadavériques. Il n'y a eu aucune néphropathie chronique d'allogreffe diagnostiquée à un an.

- **Au-delà de la première année et jusqu'à la fin du suivi**, 4 rejets aigus chez 3 patients ont été observés. Parmi ces 4 rejets, 3 rejets sont cellulaires et 1 mixte. Tous ces rejets se sont produits sur don cadavérique. Enfin, 4 néphropathies chroniques d'allogreffe ont été diagnostiquées.

Au total, 37.5% des patients (9/24 patients) ont présenté un rejet aigu et 17% ont présenté une néphropathie chronique d'allogreffe durant la durée du suivi post-transplantation (5.2 ans) (voir tableau 7).

	1 an		> 1an	
	Nombre	%	Nombre	%
Toxicité aux anti-calcineurines prouvé par biopsie	1/24	4%	3/24	13%
Pyélonéphrite	3/24	13%	5/24	21%
Nécrose tubulaire aiguë	9/24	38%	4/24	17%
Rejet aigu	8/24	33.3%	3/24	13%
Néphropathie chronique d'allogreffe	0/24	0%	4/24	17%
Zona			4/24	17%
Diabète cortico-induit	1/24	4%	1/24	4%
HTA	19/24	79%		
Récidive de la maladie initiale	1/24	4%	1/24	4%
Sténose du tiers distal de l'uretère	1/24	4%		

Tableau 7: Complications médicales au cours de la première année post-transplantation et entre > 1an et la fin du suivi (n=24)

Certains patients ont également eu des complications de type infectieux durant le suivi post-transplantation. Les complications infectieuses les plus fréquemment retrouvées chez ces patients sont les suivantes:

### 1. Infection/ virémie à CMV

**A 1an**, 4/24 (17%) des enfants sous prophylaxie de Valacyclovir ou Valgancyclovir ont eu 6 virémies à CMV (voir figure 4).

**Au-delà de la première année post-transplantation et jusqu'à la fin du suivi**, 12 virémies ont été relevés sur 7/24 (29%) patients. Parmi eux, 1 patient n'a pas bénéficié de la prophylaxie et 14.3% présentaient une séroconstellation à risque (D+/R-). On ne déplore pas de maladie à CMV pendant la durée du suivi post-transplantation (voir figure 4).

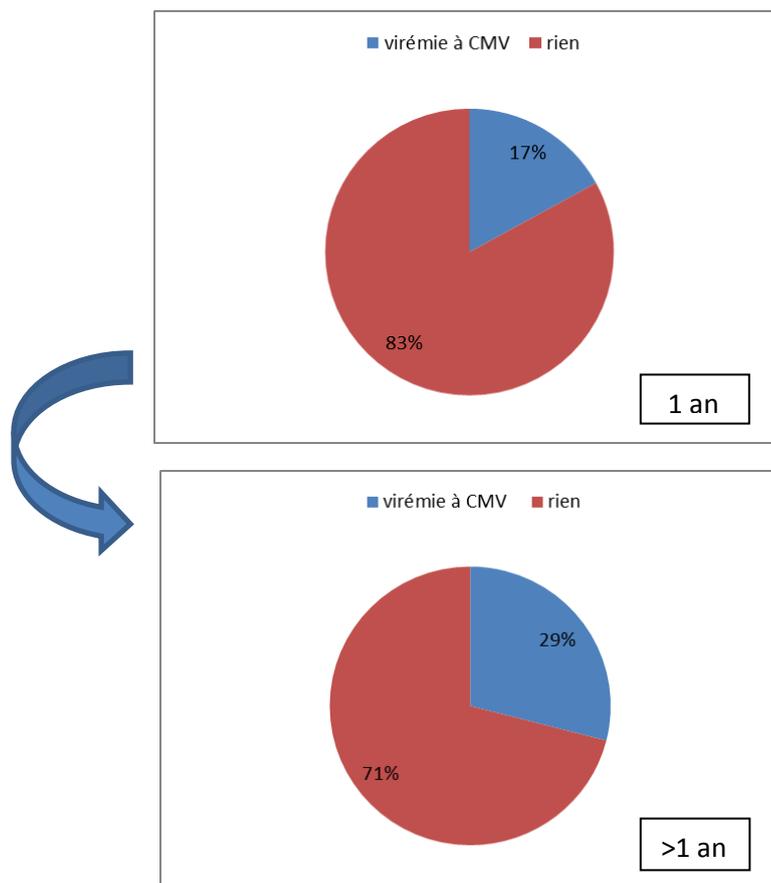


Figure 4: Pourcentage des virémies à CMV survenu au cours du suivi post-transplantation (n=24)

## 2. Infection/ virémie à BK-virus

**A 1 an**, on note que 7 patients ont eu 8 virémies à BK-virus. Parmi eux, 2 patients ont présenté une néphrite à BK-virus prouvée par biopsie, ce qui a nécessité une baisse du traitement d'immunosuppression (voir figure 5).

**Au-delà de la première année post-transplantation et jusqu'à la fin du suivi**, le pourcentage de virémie ainsi que celui de la néphrite à BK-virus ont tendance à diminuer. En effet, 5 patients ont présenté 13 virémies. Parmi ces 5 patients, 1 patient présenté une néphrite à BK-virus prouvée par biopsie (voir figure 5).

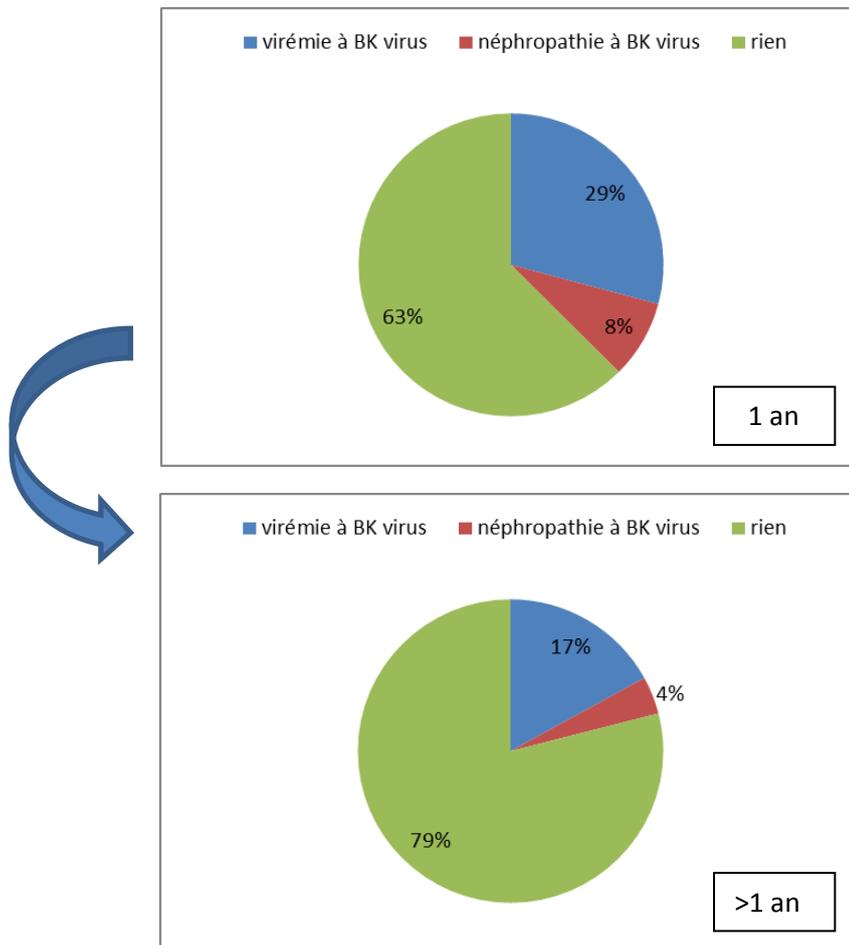


Figure 5: Pourcentage des virémies et des néphropathies à BK-virus survenu au cours du suivi post-transplantation (n=24)

### 3. Infection/ virémie à EBV

**A 1 an**, le tiers des patients (8/24) a présenté 12 virémies à EBV. **Au-delà de 1 an et jusqu'à la fin du suivi**, il y a eu 16 virémies pour 6 patients (voir figure 6).

Aucune maladie à EBV ni PTLD (post-transplant lymphoproliferative disorder) n'ont été trouvés chez ces patients pendant toute la période de suivi post-transplantation (voir figure 6).

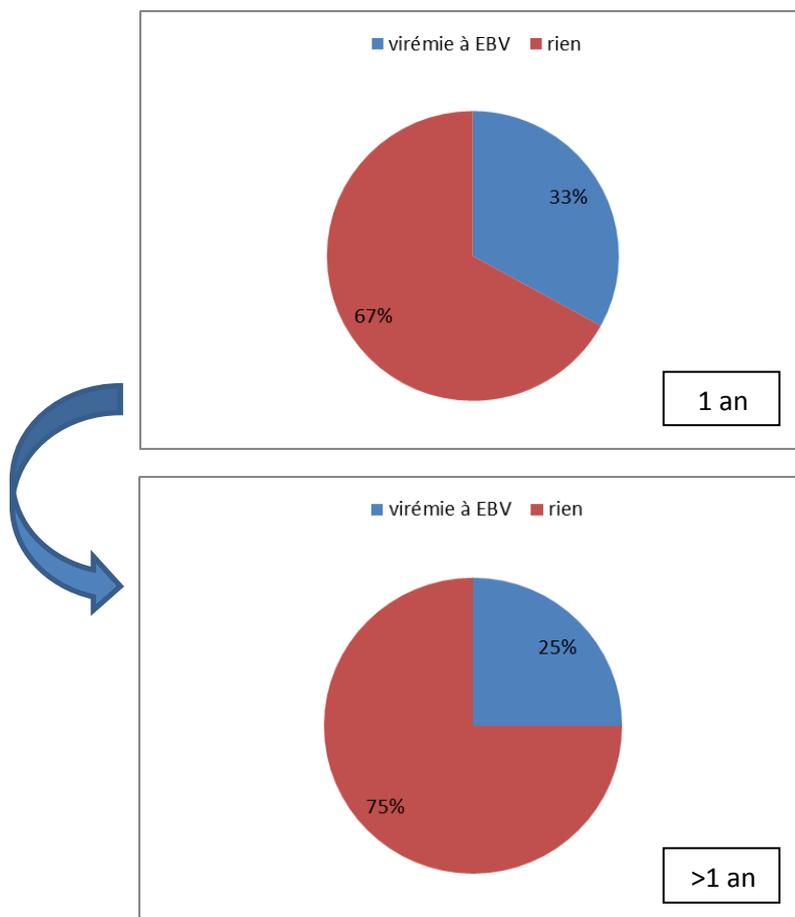


Figure 6: Pourcentage des virémies à EBV survenue au cours du suivi post-transplantation (n=24)

### Croissance

Parmi les 23 patients, 6 patients ont été transplantés entre 17 et 20 ans, ce qui correspond à la fin de l'âge de croissance. Parmi ces 6 patients, une patiente avait été traitée par hormone de croissance avant la transplantation. En ce qui concerne le reste de la cohorte, (17 patients), 53% des patients ont suivi leur couloir des percentiles depuis le début de la transplantation et ce jusqu'à la fin du suivi post-transplantation. Parmi eux, 1 patient avait bénéficié d'un traitement par hormone de croissance avant la transplantation. Il est cependant à noter que le traitement a été suspendu transitoirement après la transplantation. 8/17 (47%) patients ont amélioré leur croissance avec parmi eux, 2 patients ayant bénéficié du traitement par hormone de croissance avant la transplantation (le traitement a été arrêté pour un patient 3 mois après la transplantation puis remis par la suite tandis que l'autre patient a continué son traitement sans interruption après la transplantation). Aucun patient ne présentait de cassure de la courbe de croissance en fin de suivi (voir figure 7).

N.B: Nous ne pouvons pas suivre la croissance du 24ème patient de la cohorte, en raison d'un manque d'informations.

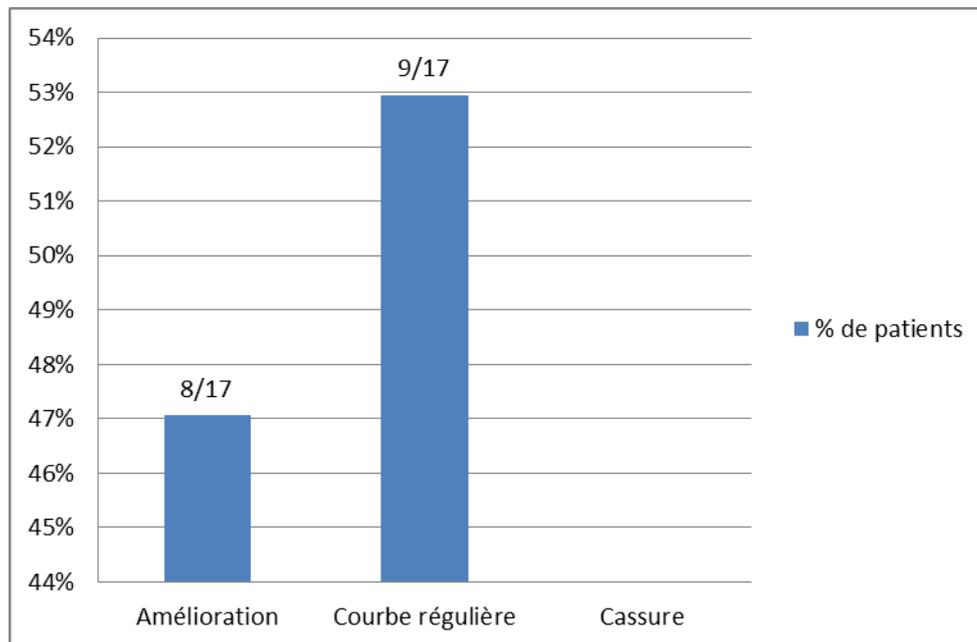


Figure 7: Evolution globale de la croissance entre le moment de la transplantation et la fin du suivi (n=17)

**Avant la transplantation**, 5/23 (22%) patients se trouvaient au percentile <3 et 2 patients parmi eux avaient été traités aux hormones de croissance avant la transplantation. 13/23 (56%) des patients se trouvaient entre les percentiles 3 et 50 et parmi eux, 2 patients avaient bénéficié d'un traitement par hormone de croissance avant la transplantation.

**A 1an**, on observe que 2 patients qui se situaient préalablement au percentile < 3 au moment de la transplantation, se situent entre les percentiles P3-50 (2 patients traités par hormone de croissance). Un patient a atteint le percentile 97.

**A la fin du suivi**, on note une augmentation des patients se trouvant dans le percentile 50-97 (voir figure 8).

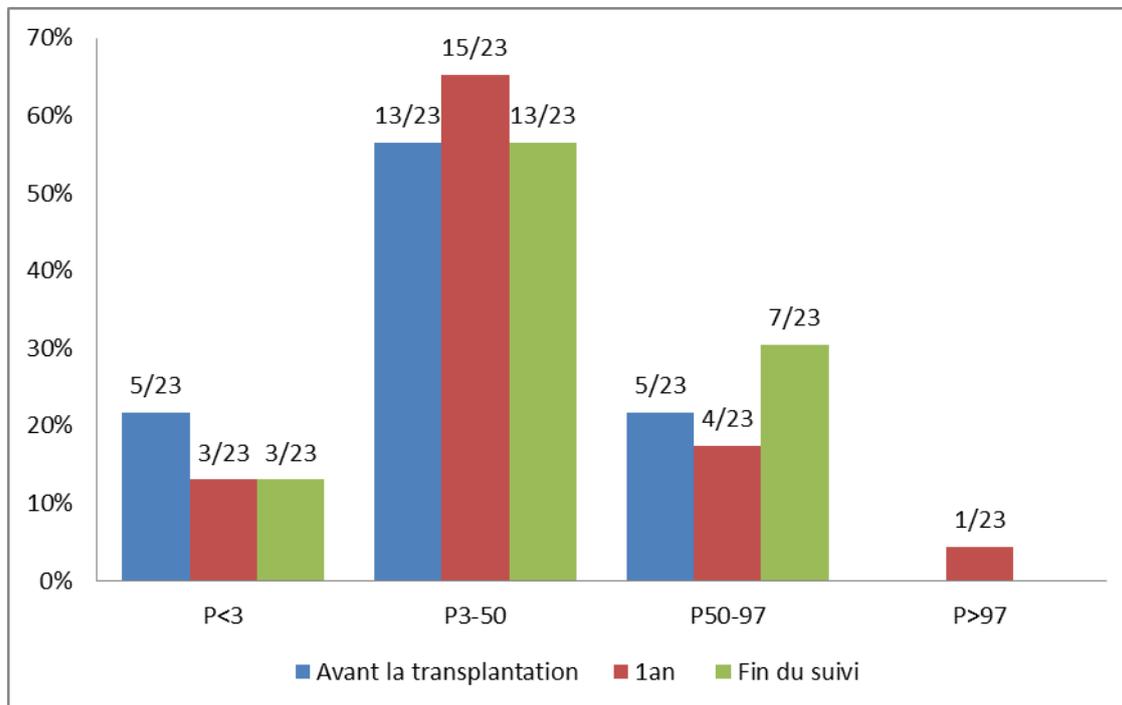


Figure 8: Localisation des patients sur les courbes de percentile avant la transplantation, à 1an et en fin de suivi (n=23)

### Fonction rénale

**A 3 mois**, la moyenne de la créatinine et du TFG sont de  $114 \pm 65 \mu\text{mol/l}$  et  $64 \pm 29 \text{ ml/min per } 1.73\text{m}^2$  respectivement (voir tableau 11).

**A 1 an**, la valeur moyenne de la créatinine équivaut à la valeur à 3 mois post-transplantation avec  $113 \pm 56 \mu\text{mol/l}$  et le TFG équivaut également à la valeur trouvée à 3 mois post-transplantation avec  $67 \pm 28 \text{ ml/min per } 1.73\text{m}^2$  (voir tableau 11).

**A la fin du suivi**, la moyenne de la créatinine a augmentée à  $216 \pm 307 \mu\text{mol/l}$  et le TFG a diminué à  $59 \pm 30 \text{ ml/min per } 1.73\text{m}^2$  par rapport aux valeurs à 3 mois et à 1 année post-transplantation (voir tableau 11).

Nous pouvons constater que, à l'intérieur de chaque classe de stade d'insuffisance rénale chronique (selon la classification de KDOQI), le nombre de patients ne change pas beaucoup. En effet, on peut noter qu'environ 60% des patients ont une fonction rénale se situant au-dessus de  $60 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$  et ce pourcentage n'a pas évolué à 3 mois, à 1 an et en fin de suivi post-transplantation. De l'autre côté, 13.6% des patients ont un TFG de moins de  $29 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$  et ce pourcentage n'a également pas évolué au cours du temps (voir tableau 12).

		3 mois	A 1an	En fin de suivi
<b>Créatinine (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	Moyenne(DS)	114 (65)	113 (56)	216 (307)
	Médiane	99	114.5	114.5
	Intervalle	26-284	50-247	54-1386
<b>TFG (ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>)</b>	Moyenne(DS)	64 (29)	67 (28)	59 (30)
	Médiane	68.98	61.62	63.3
	Intervalle	0-111.7	23.07-134.4	0-131.4

Tableau 11: Fonction rénale à 3 mois, 1 an et en fin de suivi post-transplantation (n=22)

TFG (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	< 29	30-59	> 60
A 3 mois	3/22	4/22	15/22
A 1 an	2/22	7/22	13/22
En fin de suivi	4/22	5/22	13/22

Tableau 12: Nombre de patients et variabilité du TFG (Classification KDOQI) avec le temps: A 3 mois, 1 an et en fin de suivi post-transplantation (n=22)

N.B: La fonction rénale de deux patients ne peut être calculée en raison d'un manque d'informations.

#### La survie des patients et des greffons

On observe une excellente **survie des patients** à 1 an (100%) et à la fin du suivi (96%). Le suivi a duré en moyenne 5.2 ans (extrêmes: 2 mois - 10 ans). Un patient est décédé environ deux ans après la transplantation d'une complication infectieuse.

**La survie des greffons** dans la cohorte analysée est de 96% à 1 an. A la fin du suivi, on note une survie du greffon diminuée à 79%. Si l'on sépare la survie des greffons de patients ayant eu au moins un rejet (cellulaire et/ou humoral), on obtient à la fin du suivi un taux de survie des greffons avec rejet de 60% et une survie des greffons sans rejet de 93%.

5/24 patients (21%) sont retournés en dialyse après la transplantation (1/24 patient dans la première année qui a suivi la transplantation et 4/24 patients au-delà de la première année). Les causes de perte du greffon menant au retour en dialyse sont les suivants:

	<u>Cause de perte de greffon et retour en dialyse</u>
Patient n° 1	Mauvaise fonction du greffon suite à hémorragie massive, nécrose tubulaire aiguë sévère, nécrose corticale
Patient n° 2	Récidive de la maladie initiale (hyalinose focale et segmentaire)
Patient n° 3	Néphropathie chronique d'allogreffe
Patient n° 4	Néphropathie chronique d'allogreffe sur non compliance au traitement immunosuppresseur
Patient n° 5	Rejet cellulaire aigu et néphropathie chronique d'allogreffe avec non compliance au traitement immunosuppresseur

Tous les 5 patients sont de sexe masculin et parmi eux, 4 patients avaient un âge au moment de la transplantation, se situant autour de 15-18 ans. Trois patients avaient pour diagnostic une glomérulosclérose focale et segmentaire. Tous les 5 ont été greffés pour la 1ère fois et sont tous passés par la dialyse avant la transplantation. 3/5 greffons étaient issus de dons cadavériques.

Comparaison de nos résultats avec les résultats de 1971 à 1998:

Les résultats de notre cohorte sont comparés aux résultats de la cohorte Lausannoise des greffés entre 1971 et 1987 et entre 1988 et 1998 (voir tableau 13). Nous constatons un nombre de garçons greffés augmenté, une augmentation du nombre de transplantations rénales par année ainsi qu'une augmentation du nombre de donneurs vivants. Nous constatons une diminution de la durée entre le diagnostic d'IRT et la transplantation (voir tableau 13). Ces constatations sont discutées de manière plus détaillée dans la partie "discussion".

	<b><u>Cohorte 1971-1987 (n=14)</u></b>	<b><u>Cohorte 1988-1998 (n=13)</u></b>	<b><u>Cohorte 2003-2013 (n=24)</u></b>
<b>Rapport garçon/fille</b>	0.75	0.62	1.41
<b>Nombre d'enfants greffés/an</b>	0.875	1	2.4
<b>2<sup>ème</sup> greffe</b>	5	0	2
<b>Rapport don vivant/don cadavérique</b>	0.16	0.85	1
<b>Age minimum au moment du diagnostic d'IRT (années)</b>	7.9	1	1.9
<b>Age minimum au moment de la transplantation (années)</b>	8.3	2.3	2.3
<b>Durée entre le diagnostic d'IRT et transplantation (années)</b>	2.4	1.8	0.92
<b>Survie des patients (%)</b>	78	100	96
<b>Survie des greffons (%)</b>	71.4	92	79.16

Tableau 13: Evolution des transplantations rénales et comparaison des données actuelles aux résultats publiés par *Cachat et al.*

## 5. Discussion

Concernant l'étiologie de l'IRT dans notre cohorte Lausannoise, les uropathies obstructives, ont tendance à diminuer au cours du temps. En effet, *Cachat et al.* décrivait un pourcentage passant de 35.7% entre 1971 et 1987 à 15.4% entre 1988 et 1998 au profit des causes glomérulaires (7). Ce pourcentage est de 8.33% dans notre cohorte entre 2003 et 2013. La raison de cette amélioration est très probablement liée à la détection et la prise en charge rapide et précoce des uropathies malformatives.

La proportion de garçons greffés à Lausanne a évolué dans le temps. Si on comptait une légère majorité de filles selon *Cachat et al.* entre 1971 et 1998 (7), on compte aujourd'hui une légère majorité de garçons (58.6%), ce qui correspond aux données internationales. En effet, le registre NAPRTCS de 2010 a recensé environ 60% de garçons et 40% de filles, principalement en raison de l'augmentation du nombre des mâles présentant des anomalies congénitales du rein et des voies urinaires (14). De même, *Kavaz et al.* et *Po-Cheng Huang et al.* font également état d'une très discrète majorité de garçons dans leurs études (8,10).

On note que, par rapport aux années 1971 à 1998, le nombre d'enfants transplantés par année à Lausanne a augmenté. En effet, les chiffres à Lausanne entre 1971 et 1987 étaient de 0.875 enfant/an et entre 1988 et 1998 de 1 enfant par an (7). Aujourd'hui, 2.4 enfant/an sont greffés à Lausanne. A Genève, nous rapportons 17 enfants transplantés rénale entre 2003 et 2013 (1.7 enfants/an). Parmi eux, 3 patients ont subi une greffe combinée (foie et rein). En Suisse romande, la greffe combinée (foie et rein) chez l'enfant se fait à Genève.

A Lausanne, le taux de transplantation préemptive s'accorde avec les données de la littérature avec 29% de transplantation préemptive et concerne surtout les dons vivants à 71%. En effet, d'après le registre NAPRTCS de 2010, on recense un taux de transplantation préemptive d'environ 24%, qui concerne en majorité des dons vivants (14). Les données de la littérature font également état d'un taux de transplantation préemptive allant de 8.3 à 36%. 7 patients ont bénéficié de transplantations préemptives, ce qui a permis d'éviter le recours à la dialyse qui, selon la littérature, augmente la survie du greffon en comparaison avec la survie d'une transplantation avec dialyse au préalable. D'ailleurs, selon une étude rétrospective de la "United States Renal Data System", la transplantation préemptive provenant soit de donneurs décédés ou vivants représenterait un risque d'échec de transplantation et de mortalité divisé par deux en comparaison avec les transplantations post-dialyse (15).

Dans notre cohorte Lausannoise, le plus petit patient greffé entre 2003 et 2013 était âgé de 27 mois. Selon *Guido et al.*, les prémisses pour une transplantation réussie sont un poids corporel de plus de 10 kg et un âge de plus de 2 ans (16). Néanmoins, une transplantation à < 1 an et d'un poids de < 5-10 kg reste réalisable. En effet, une équipe Australienne avait greffé un nourrisson à l'âge de 1 mois (17). En France, une équipe a cependant déclaré que le taux d'enfants de moins de 1 an se faisant transplanter a tendance à diminuer avec, entre janvier 2004 et juillet 2010, 0.5% d'enfants transplantés qui avaient moins de 1 an. La cause est une survie d'autant moins bonne et des complications plus fréquentes, notamment la thrombose vasculaire (18).

La durée entre le diagnostic de l'IRT et la transplantation à Lausanne a évolué de manière considérable au cours du temps avec une diminution considérable de cette durée. *Cachat et al.* faisait état d'une durée de 28 mois entre 1971-1987 et 20 mois entre 1988-1998 à Lausanne (7). Actuellement, la durée est de 11 mois.

La proportion de dons vivants par rapport aux dons cadavériques ne cesse de croître au cours du temps. Entre 1971 et 1987, *Cachat et al.* décrivait que les dons vivants représentent la minorité des transplantations avec 14%. Cependant, le taux de dons vivants a tendance à augmenter avec 46% de dons vivants entre 1988 et 1998 (7). *Branco et al.* relatait un taux de dons vivant de 16% à la même période que *Cachat et al.* (1984) (9). Aujourd'hui, le taux de dons vivants représente la moitié des transplantations à Lausanne et la majorité des dons vivants provient de la famille du patient. Les résultats de *Kavaz et al.* et *Po-Cheng Huang et al.* révèlent également une nette majorité de dons vivants (81% et 60% respectivement) (8,10). Cette tendance augmentée résulte des complications liées à la mise en place d'une dialyse et également de l'augmentation de la survie des greffons dans une transplantation préemptive (15).

L'âge moyen du donneur est de 36 ans avec un âge moyen des donneurs cadavériques de 30 ans (avec un intervalle entre 13 et 49 ans) et un âge moyen des donneurs vivants de 42.4 ans (avec un intervalle entre 34 et 53 ans). Ces chiffres s'accordent avec les résultats de *Po-Cheng Huang et al.* (10).

#### Transplantation et traitement immunosuppresseur

L'évolution au niveau du type des traitements immunosuppresseurs utilisés à Lausanne et en comparaison avec la cohorte de *Cachat et al.* est très grande. En effet, on peut remarquer qu'entre 1971 et 1987, les patients ne bénéficiaient pas d'inhibiteurs de la calcineurine comme traitement immunosuppresseur. Ils ont reçu à 100% de l'Azathioprine et la Prednisone à dose dégressive, ce qui ne semblait pas être un traitement suffisant. En effet, *Cachat et al.* rapporte un grand nombre de rejet et une survie pauvre des patients à cette période. Entre 1988 et 1998, la Ciclosporine a été ajoutée au protocole de transplantation en plus de l'Azathioprine et de la Prednisone à dose dégressive, ce qui a permis de diminuer considérablement le rejet et d'augmenter la survie. Le seul patient ayant eu un rejet dans cette période-là n'avait pas d'Azathioprine, ce qui représente moins d'immunosuppression favorisant le rejet (7). Actuellement à Lausanne, la majorité des greffés reçoivent la combinaison Tacrolimus-MMF et Prednisone à dose dégressive en première intention. Ces patients répondaient aux critères indiquant un traitement par Tacrolimus selon le protocole des greffés du CHUV. La minorité des patients de la cohorte ont bénéficié de la combinaison Ciclosporine- MMF- Prednisone.

Durant le suivi, l'utilisation du MMF diminue de 16% et l'utilisation de l'Azathioprine augmente de 13%. Les raisons de ce remplacement sont les effets secondaires du MMF à long terme (surtout des troubles digestifs).

#### Transplantation et rejet aigu

Le taux de rejet aigu (rejet cellulaire + rejet humoral) a diminué de manière considérable au cours de ces 20 dernières années. Les chiffres de 2003-2007, selon le NAPRTCS de 2008 pour le rejet aigu sont 9% pour les donneurs vivants et 18% pour les donneurs décédés, contre 54% et 69% à la fin des années 80 (19). A Lausanne, l'évolution du taux de rejet aigu des greffons provenant d'un donneur vivant ou d'un donneur cadavérique est similaire à celle rapportée par le registre NAPRTCS. En effet, on observe un taux de rejet aigu de 12.5% (3/24 patients) pour les dons vivants et de 25% (6/24 patients) pour les dons cadavériques. Ces derniers chiffres

résultent surtout d'une mauvaise compliance médicamenteuse observée surtout chez les adolescents.

#### Transplantation et infection

Concernant le CMV, l'article de *Kavaz et al.* déclare que les maladies à CMV représentent une grande cause de mortalité et de morbidité (8). En ce qui concerne les maladies à CMV à Lausanne, on ne déplore pas de maladie à CMV pendant la durée du suivi post-transplantation et cela, depuis 1971(7). Ce résultat démontre probablement l'utilité de la prophylaxie anti-CMV et des contrôles réguliers par PCR adoptés par le CHUV pour ensuite prendre des mesures dès le stade de la virémie.

Concernant la PTLD (post-transplant lymphoproliferative disorder), un lymphome malin a été reporté comme complication dans l'article de *Cachat et al.*, qui a été la cause d'un décès (7). *Kavaz et al.* déclare que la PTLD représente une grande cause de mortalité et de morbidité (8). Dans notre cohorte lausannoise, on ne déplore aucune maladie à EBV ni de PTLD pendant toute la période de suivi post-transplantation.

#### Transplantation et croissance

Dans notre cohorte lausannoise, on observe que la totalité des patients dont on a pu suivre la croissance a pu améliorer ou régulariser sa croissance pendant la période de suivi post-transplantation. Les raisons sont multiples et sont probablement liées à une bonne fonction rénale globale chez ces patients. *Hokken-Koelega et al.* (20) a démontré une relation négative entre la TFG < 50ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> et la croissance de rattrapage. A Lausanne, la totalité des patients de moins de 5 ans avait une fonction rénale de >50 ml/min per 1.73m<sup>2</sup> tout au long du suivi post-transplantation, ce qui a probablement contribué à la croissance favorable de ces patients. En effet, ils ont tous amélioré leur croissance grâce à la croissance de rattrapage.

Dans la littérature, il est constaté que le don vivant favorise une meilleure croissance que le don cadavérique (21). A Lausanne, parmi les 8 patients ayant amélioré leur croissance au cours du suivi post-greffe, 6/8 (75%) ont reçu un rein provenant d'un donneur vivant.

#### Transplantation et fonction rénale

Les valeurs du TFG pour une majorité des patients dans notre cohorte se sont maintenues à > 60 ml /min per 1.73m<sup>2</sup> au cours du suivi post-transplantation. Dans l'article de *Cachat et al.*, le TFG du rein est meilleure quand le rein greffé provient d'un donneur pédiatrique plutôt que d'un donneur adulte (7). Dans notre cohorte lausannoise, il n'y a eu que 2 transplantations issues de donneurs d'âge pédiatrique. La conclusion est donc difficile au vu du très petit nombre de patients dans notre cohorte, dont le don provient d'un donneur d'âge pédiatrique.

#### Transplantation et survie

Dans notre cohorte, la survie des patients est bonne et reste stable. En effet, *Cachat et al.* rapporte une survie des patients entre 1971-1987 de 78%. Entre les années 1988 à 1998, la survie était de 100% (7). Dans notre cohorte Lausannoise, on observe une excellente survie des patients à 1 an (100%) et à la fin du suivi (96%) (1 décès survenu sur complications infectieuses). *Po-Cheng Huang et al.* présente également près de 100% de survie des patients dans son étude, dont la période de suivi moyenne était de 49 mois ± 33 mois (10).

Concernant la survie des greffons, *Cachat et al.* rapporte que la survie des greffons entre 1971-1987, où le traitement par anti-calcineurine n'avait pas été reçu, était catastrophique avec 71.4%

des enfants qui sont retournés en dialyse et qui ont perdu leur greffon en raison de rejet chronique pour 60% d'entre eux (7). Une autre cause était la récurrence aigüe d'un FSGS qui représente, selon *Chavers et al.*, la 4<sup>ème</sup> cause de perte du greffon (22). La survie s'est améliorée ensuite avec 92% de survie entre 1988-1998, période où la Cyclosporine avait été introduite (7). La survie obtenue avec la cohorte entre 2003 et 2013 ne change pas depuis avec l'utilisation du Tacrolimus et est de 96% jusqu'à la première année post-transplantation. On constate que la survie des greffons à Lausanne est bonne autant chez les jeunes enfants que les enfants plus âgés et on observe un taux de survie du greffon de 79% à la fin du suivi. Cette diminution à long terme de la survie du greffon est due dans 60 % des cas aux néphropathies chroniques d'allogreffe qui sont causées dans les 2/3 des cas par une non-compliance des patients dont la tranche d'âge se situe entre 16 et 18 ans. Des études montrent que des adolescents qui doivent se prendre en charge eux-mêmes concernant la prise de leurs traitements immunosuppresseurs, n'ont pas une bonne compliance et par conséquent, le risque de perte de greffon augmente, ce qui constitue un grand problème (23). Cette problématique a motivé la mise en place d'une consultation de transition. Cette consultation, introduite initialement à Zurich en 2003, a pour but d'assurer le passage des soins pédiatriques aux soins adultes de manière progressive (sur plusieurs années) et en plusieurs étapes, incluant notamment la collaboration avec le patient et sa famille par une information claire sur le processus de transition et l'individualisation du plan de transition, pour une prise en charge optimale des adolescents. Cette prise en charge est assurée à Lausanne par le groupe multidisciplinaire de transplantation rénale pédiatrique (GTRP), une équipe de professionnels composée notamment de médecins, d'infirmières, de pédopsychiatres, de psychologues et de diététiciennes, ayant une formation de gestion des adolescents et des jeunes adultes et ayant des connaissances concernant les maladies pédiatriques. Ce programme de transition a montré une diminution impressionnante du nombre de rejets dus à la non-observance thérapeutique et un grand effet sur la perte des greffons (2).

Les taux de survie du greffon à Lausanne sont proches des résultats obtenus par *Po-Cheng Huang et al.*, qui présente une survie des greffons à 12 et 36 mois de 92% et 82.14% avec une immunosuppression similaire au Tacrolimus, Cyclosporine, MMF et Prednisone (10). La cause principale de retour en dialyse/perte de greffon n'a donc pas changé au cours du temps à Lausanne et reste principalement la néphropathie chronique d'allogreffe. Cependant la survie des greffons est meilleure aujourd'hui qu'il y a une dizaine d'années. La NAPRTCS de 2010 relate que la survie à 5 ans du greffon avec une transplantation provenant d'un donneur vivant est supérieure (80%) à celle du greffon avec une transplantation provenant d'un donneur décédé (60%) (14). A Lausanne, la survie des greffons issus du don vivant est de 83.3% contre 75% avec des greffons issus du don cadavérique à 5 ans de suivi environ. Ces résultats seraient donc légèrement meilleurs que les résultats du NAPRTCS. Dans notre cohorte, parmi les patients retournés en dialyse, les 60% possédait un greffon provenant d'un donneur décédé.

## 6. Conclusion

En résumé, entre 2003 et 2013 à Lausanne, le nombre d'enfants transplantés par année à Lausanne a augmenté avec une augmentation de garçons greffés ainsi qu'une augmentation du nombre de donneurs vivants. En effet, le don vivant représente la moitié des transplantations à Lausanne et la majorité des dons vivants provient de la famille du patient. Le taux de transplantation préemptive s'accorde avec les données de la littérature et concerne surtout les dons vivants. La durée entre le diagnostic de l'IRT et la transplantation à Lausanne a diminué.

La combinaison Tacrolimus, MMF et Prednisone à dose dégressive est le traitement immunosuppresseur de maintien le plus utilisé en post-transplantation. On ne déplore pas de maladie à CMV, ni de maladie à EBV ni de PTLD.

La totalité des patients dont on a pu suivre la croissance ont pu améliorer ou régulariser leur croissance pendant la période de suivi post-transplantation avec des valeurs du TFG maintenues à  $> 60 \text{ ml /min per } 1.73\text{m}^2$  pour une majorité de patients au cours du suivi post-transplantation. La survie des patients est bonne et s'accorde avec les résultats obtenus par d'autres centres. Concernant la survie des greffons, on observe une meilleure survie aujourd'hui qu'il y a une dizaine d'années. La cause principale de retour en dialyse/perte de greffon n'a pas changé au cours du temps et reste principalement la néphropathie chronique d'allogreffe. Dans notre cohorte, le retour en dialyse et la perte de greffon sont dus à 60% aux néphropathies chroniques d'allogreffe, qui sont causées dans 2/3 des cas par une non compliance des patients dont la tranche d'âge se situe entre 16 et 18 ans. On peut cependant noter que la survie des greffons à Lausanne est bonne autant chez les jeunes enfants que les enfants plus âgés. A l'adolescence, ces patients sont pris en charge par une équipe multidisciplinaire qui assure de manière progressive (sur plusieurs années) la transition des soins pédiatriques aux soins adultes par la mise en place d'un programme de transition en plusieurs étapes.

## 7. Références

1. Maurer E, Kuehni CE, Leumann EP, Neuhaus TJ, Laube GF, et le Groupe de travail de la Société Suisse de Néphrologie pédiatrique (SAPN). Le registre pédiatrique suisse du rein. *Paediatrica* 2011, 22: 27-29.
2. Chehade H, Parvex P, Venetz JP, Hadaya K, Typaldou SA, Villard E, Vogeleisen C, Pilon N, Cachat F, Pascual M. Transition en transplantation rénale. *Rev Med Suisse* 2015;456-460
3. Colombani PM, Dunn SP, Harmon WE, Magee JC, McDiarmid SV, Spray TL. Pediatric transplantation. *Am J Transplant*. 2003; 4:53.
4. NAPRTCS 2008 annual report. <https://web.emmes.com/study/ped/index.htm>.
5. Sutherland S, Li L, Concepcion W, Salvatierra O, Sarwal MM. Steroid-free immunosuppression in pediatric renal transplantation: rationale for and outcomes following conversion to steroid based therapy. *Transplantation* 2009;87:1744.
6. Tejani A, Fine R, Alexander S, Harmon W, Stablein D. Factors predictive of sustained growth in children after renal transplantation. The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Pediatr*. 1993;122(3):397-402
7. Cachat F, Mosimann F, Guignard JP. Pediatric renal transplantation: Experience in Lausanne 1971 to 1998. *Schweiz Med Wochenschr*. 1999 ;129(36):1280-6.
8. Kavaz A, Özçakar ZB, Bulum B, Tüzüner A, Keven K, Şengül Ş, Ekim M, Yalçinkaya F. Pediatric renal transplantation: a single center experience. *Transplant Proc*. 2013;45(3):917-8.
9. Branco F, Almeida F, Cavadas V, Ribeiro S, Osório L, Rocha A, Ramos M, Martins L, Dias L, Castro-Henriques A, Mota C, Reis A, Fraga A. Pediatric kidney transplantation: a single center experience with 134 procedures. *Transplant Proc*. 2013;45(3):1057-9.
10. Huang P-C, Yang CY, Lee CY, Yeh CC, Lai IR, Tsau YK, Hu RH, Tsai MK, Lee PH. Pediatric renal transplantation: results and prognostic factors. *Asian J Surg*. 2013;36(2):53-7.
11. Chehade H, Cachat F, Parvex P, Girardin E. Formule Quadratique : une nouveauté pédiatrique et pratique pour estimer le taux de filtration glomérulaire. *Rev Med Suisse* 2014;108-109
12. Willi-Robatel C, Livio F, Buclin T, Senn L, Zanetti G, Marchetti O. Agents anti-infectieux et fonction rénale : vers des posologies sur mesure ?. *Rev Med Suisse* 2012;894-900
13. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-612
14. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS): 2010 Annual report. Rockville, MD. Available from: <http://www.naprtcs.org>.

15. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1358-1364.
16. Guido F. Laube, Zurich. Transition chez les adolescents transplantés rénaux; *Paediatrica* 2014, vol 25, no2, 7-9.
17. Uddin GM, Hodson EM. Renal transplantation: experience in Australia. *Indian J Pediatr.* 2004;71(2):137-40.
18. Ranchin B, Demede D, Javouhey E, Basmaison O, Cejka JC, Bertholet-Thomas A, Hameury F, Martin X, Cochat P, Badet L. Kidney transplantation in childhood: from millimeter to centimeters. *Nephrol Ther.* 2011;7(7):604-7
19. NAPRTCS: 2008 Annual Report, Rockville, MD, EMMES, 2008. Available at: <https://web.emmes.com/study/ped/announce.htm>
20. Hokken-Koelega AC, Van Zaal MA, de Ridder MA, Wolff ED, De Jong MC, Donckerwolcke RA, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Growth after renal transplantation in prepubertal children: impact of various treatment modalities. *Pediatr Res.* 1994;35(3) : 367-71.
21. Pape L, Ehrich JH, Zivicnjak M, Offner G. Growth in children after kidney transplantation with living related donor graft or cadaveric graft. *Lancet.* 2005; 366 (9480):151.
22. Chavers BM, Rheault MN, Gillingham KJ, Matas AJ. Graft loss due to recurrent disease in pediatric kidney transplant recipients on a rapid prednisone discontinuation protocol. *Pediatr Transplant.* 2012;16(7):704-10.
23. Dobbels F, Van Damme-Lombaert R, Vanhaecke J, De Geest S. Growing pains: non adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatric Transplantation* 2005, 9: 381-390

## Remerciements

- le Dr Hassib Chehade, Responsable de l'Unité de Néphrologie Pédiatrique au CHUV ainsi que le Professeur Manuel Pascual, Médecin chef de service du Centre de transplantation d'organes au CHUV, pour leurs disponibilités et leurs bons conseils en tant que tuteur et co-tuteur de travail de Master.
- Dr François Cachat, Chef de l'unité de néphrologie pédiatrique de Berne pour son rôle d'expert dans ce travail.
- Professeure Paloma Parvex, responsable de l'unité de Néphrologie aux HUG pour les données transmises concernant les greffés de Genève.
- Mr Sugamele Rocco et Mme Stephanie Gregoretti, Techniciens en analyses biomédicales dans le service d'Immunologie et Allergologie du CHUV pour leur disponibilité et pour les données transmises concernant les enfants greffés du CHUV.
- Mme Nathalie Pilon, ICUS, Coordinatrice de Prélèvement et Transplantation au Centre de Transplantation d'organes du CHUV pour les données transmises concernant les greffés du CHUV.
- Mme Laure Jatton, assistante médicale et secrétaire de l'unité de néphrologie pédiatrique, pour l'aide apportée ainsi que pour les dossiers archivés transmis des patients greffés du CHUV.
- Mme Céline Vogeleisen, infirmière répondante pour la greffe rénale pédiatrique.