

# Retour en dialyse après transplantation rénale: une étude rétrospective

## **Etudiant**

Benjamin Pedrazzini  
Faculté de Biologie et Médecine  
Université de Lausanne

## **Tuteur**

PD & MER, Dr. Daniel Teta  
Médecin adjoint  
Service de Néphrologie, CHUV

## **Expert**

PD & MER, Dr. Dela Golshayan  
Médecin associé  
Centre de Transplantation d'Organes, CHUV

Lausanne, 15 décembre 2014

## **Résumé**

Contexte Le retour en dialyse après une transplantation rénale est un moment de grande difficulté psycho-physique pour le patient. La littérature à disposition démontre que ces patients semblent différer des patients qui commencent la dialyse sans avoir reçu un transplant rénal préalablement, avec notamment une morbidité et une mortalité cardiovasculaire et infectieuse plus élevées dans cette phase. Cependant, les données dans la littérature à disposition sont souvent inhomogènes, imprécises et rarement systématiques. Enfin, la prise en charge de ces patients à l'approche du retour en dialyse et dans les premiers mois qui suivent le début de la dialyse, est très variable et peu codifiée.

Le but de cette étude est d'analyser systématiquement les patients qui ont commencé un programme de dialyse dans le Canton de Vaud, après une période de transplantation rénale.

Méthodologie Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique et observationnelle. Tous les centres de dialyse du Canton de Vaud ont été invités à inclure leurs patient(e)s qui ont commencé un programme de dialyse chronique après une période de transplantation rénale. Les retours en dialyse dans une période de 5 ans, soit du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 31 décembre 2012, ont été analysés. Les patients ont été identifiés dans chacun des centres recrutés. Nous avons récolté les données de ces patient(e)s et analysé les caractéristiques démographiques, constitutionnelles, cliniques et biologiques lors du retour en dialyse jusqu'à la fin de la période d'observation (31 décembre 2013). Notamment, nous avons recueilli les données cliniques lors du premier jour du retour en dialyse, le type de dialyse initié, la mise en place anticipée ou non d'un accès vasculaire ou d'un cathéter dialyse péritonéale, les épisodes de rejets aigus, les néphrectomies du transplant, les hospitalisations, la survie à 3 mois, à une année et à la fin de la période d'observation et les traitements médicamenteux notamment immunosuppresseurs après la mise en dialyse. Les données ont été inscrites dans une base de données avec le programme de statistique SPSS avec lequel nous avons aussi pratiqué une analyse descriptive.

Résultats Six centres de dialyse sur huit, du Canton de Vaud, ont participé à l'étude. Vingt patients ont été inclus. Deux patients inclus ont été écartés en raison de données insuffisantes. Au final, l'analyse a porté sur 18 patients. L'âge moyen est de 53 ans le jour de la mise en dialyse post-transplantation. La totalité des patients a débuté un programme d'hémodialyse.

Une dialyse urgente sur un cathéter intraveineux a été nécessaire chez un tiers des patients. Malgré un débit de filtration glomérulaire moyen estimé à 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> au début de la dialyse, les patients étaient en mauvais état général, suggéré par une albuminémie basse, une anémie, un état inflammatoire et une pression artérielle élevée malgré l'utilisation de nombreux agents antihypertenseurs. Ce dernier point suggère également une rétention hydrosodée. Pendant la première année de dialyse post-transplantation, nous n'avons enregistré aucun décès et le nombre moyen de journées d'hospitalisations a été faible (11 jours). A part pour le mycophénolate mofétyl, le sevrage de l'immunosuppression n'a pas été complété dans la grande majorité des cas. Notamment, les stéroïdes et les inhibiteurs de la calcineurine ont été largement maintenus. Ceci n'a pas empêché 6 épisodes de rejet aigu et une néphrectomie du transplant pour rejet aigu.

En conclusion, cette étude rétrospective met en évidence les difficultés de la prise en charge de ces patients dans cette période de transition greffe rénale-dialyse. L'anticipation de la dialyse ainsi que la stratégie de l'immunosuppression post-transplantation devraient être optimisées.

## **Introduction**

Le rein est l'organe le plus fréquemment transplanté. Pendant les dernières décennies, nous avons pu assister à une augmentation progressive du nombre des patients traités par greffe rénale. Parallèlement, la prise en charge médicale de ces patients a été sensiblement améliorée. En particulier, l'immunosuppression a permis les progrès les plus importants. Une diminution de la mortalité et du taux d'échec de la transplantation rénale ont été observés en 1985 avec l'introduction de la ciclosporine (1). Les progrès ont été constants. A l'heure actuelle, la survie rénale à 1 an après transplantation est de 97% en Suisse (2). Malheureusement cette amélioration de la survie rénale à court terme a été moins marquée à plus long terme (3,4). Un tiers des transplantés rénaux à partir de donneurs cadavériques doivent commencer ou recommencer la dialyse après 5 ans de transplantation (5).

L'augmentation du nombre de transplantations rénales et l'augmentation de la survie globale des patients exposent les néphrologues à une augmentation progressive des patients qui retournent en dialyse, après période de transplantation rénale. Parallèlement, un certain nombre de patients qui ont bénéficié d'une transplantation rénale dite « pré-emptive » c'est-à-dire sans avoir traversé une période de dialyse, commencent pour la première fois un programme de dialyse après avoir été transplantés (6).

La période de mise en dialyse après transplantation rénale est à haut risque de complications majeures. Ces patients sont souvent en mauvais état général, fatigués, et dénutris lorsqu'ils rentrent en dialyse. De plus, ils restent sous immunosuppression dans cette période, car le risque de rejet aigu est élevé même quand le patient est retourné en dialyse. Ceci expose ces patients simultanément au risque infectieux et au risque de rejet aigu (5,7). Le taux de mortalité de ces patients retourne au même niveau – ou est même plus élevé selon les études – que celui des patients dialysés en liste d'attente pour une greffe rénale. La mortalité est nettement supérieure à celle des patients avec une greffe rénale encore fonctionnelle (8). Une nouvelle transplantation serait la meilleure solution pour améliorer leur survie mais seul un faible pourcentage de ces patients (15-20%) peut en profiter (3). Enfin, pour ce type de patient, le retour en dialyse qui signe la fin d'une période de plus grande autonomie liée à la greffe, est un moment de grande difficulté psychologique avec risque élevé de dépression. Une difficulté surajoutée de la prise en charge dans cette période de transition « transplantation rénale-dialyse » est le changement des équipes médicales spécialisées, à savoir le passage de l'équipe « transplantation » à l'équipe « néphrologie ou dialyse ». Ce type d'organisation

spécialisée n'est pas observé dans tous les Services de Néphrologie, mais seulement dans certains grands centres comme le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV). Bien qu'ayant des avantages, cette spécialisation impose une transition qui est délicate à assumer, aussi bien pour les médecins que pour les patients.

La littérature à disposition démontre que les patients qui retournent en dialyse après une transplantation rénale ont une morbidité et une mortalité cardiovasculaire et infectieuse plus élevées dans la première année de dialyse (4,8,9). Cependant, les données de la littérature scientifique à ce sujet sont limitées et peu précises. De plus, la stratégie de prise en charge des patients dialysés après une période de transplantation rénale n'est pas uniforme (3,10). Notamment, le timing de l'initiation de la dialyse n'est pas bien défini dans cette situation. La stratégie par rapport aux immunosuppresseurs n'est pas standardisée. La majorité des centres effectuent un sevrage progressif de l'immunosuppression, tout en laissant le greffon rénal en place. Une néphrectomie du greffon n'est effectuée que lorsqu'il y a des signes de rejet aigu du greffon. Certains centres maintiennent, en revanche, une immunosuppression importante si une greffe rénale ultérieure est prévue dans un délai rapide (1 à 2 ans), afin de ne pas courir le risque d'un rejet aigu dans cette période.

Le but de ce travail a été de décrire précisément les patients qui ont commencé un programme de dialyse après une période de transplantation rénale dans le Canton de Vaud. Notamment, nous avons évalué les paramètres cliniques de ces patients lors de l'initiation de la dialyse, leur prise en charge médicale et leur survie dans la première année. Plus spécifiquement, nous avons voulu tenter de trouver des réponses aux questions spécifiques suivantes:

- Quel est le débit de filtration glomérulaire moyenne lors de la mise en dialyse ?
- Quel est le type de dialyse entrepris ?
- Quel a été le mode d'entrée en dialyse, électif ou urgent ?
- La confection d'une fistule artério-veineuse (ou la mise en place d'un cathéter de dialyse péritonéale) a-t-elle été prévue à l'avance ?
- Comment les immunosuppresseurs ont-ils été prescrits dans cette période ?

Nous pensons que les réponses à ces questions puissent engendrer une réflexion critique sur la gestion de ces patients traversant cette difficile période de transition « transplantation rénale -dialyse », ceci afin d'en optimaliser la prise en charge.

Ce travail est légitimé par le nombre croissant de patients qui retournent en dialyse après transplantation rénale, par les informations limitées de la littérature publiée à ce sujet et par l'absence d'un consensus clair et univoque quant à la prise en charge de cette catégorie de patients.

## **Méthodologie**

Il s'agit d'une étude rétrospective et multicentrique. Les patients éligibles pour l'inclusion ont été les patients transplantés rénaux qui ont commencé, ou recommencé, un programme de dialyse chronique dans le Canton de Vaud entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2012. Le seul critère d'exclusion est une période de transplantation inférieure à 3 mois. Les 8 centres de dialyse vaudois ont été invités, par courrier électronique, à participer à l'étude. Six centres ont répondu favorablement à l'invitation. Deux centres n'ont pas répondu malgré deux rappels. Les centres de dialyse participants sont celui du Service de Néphrologie du CHUV (Lausanne), et ceux des centres de dialyses suivants : Clinique Cecil à Lausanne, Morges, Payerne, Vevey et Yverdon-les-Bains. Les patients répondant aux critères ci-dessus ont été identifiés par les médecins néphrologues responsables de ces centres. Nous avons pu collecter leurs données à partir du dossier médical, sans entrer en contact direct avec les patients.

Avant de commencer la récolte de données, nous avons effectué une recherche de littérature en utilisant les bases de données spécialisées de *Pubmed*, *Uptodate* et *Oxford Journals*. Les mots clés utilisés, associés de différentes façons, ont été: *dialysis*, *kidney*, *renal*, *transplant*, *graft*, *failure*. Sur la base de la littérature, nous avons choisi de collecter les données suivantes :

### **Données cliniques au jour 0 (J0) = jour du début de la dialyse post-transplantation**

- Date de naissance
- Sexe
- Maladie rénale de base
- Age au début de la dialyse post-transplantation
- Comorbidités :
  - cancers
  - accidents vasculaires cérébraux (AVC)
  - cardiopathie
  - hypertension artérielle (HTA)
  - diabète
  - dépression
- Poids
- Taille

- Index de masse corporelle (IMC)
- Tabagisme
- Tension artérielle systolique (TAS) et diastolique (TAD) pré- et post- dialyse au jour 0
- Type de dialyse initié après la période de greffe rénale
  - hémodialyse
  - dialyse péritonéale
- Circonstances du début de la dialyse initiée après la période de greffe rénale :
  - début électif en mode ambulatoire
  - début urgent nécessitant une hospitalisation
- Voie d'accès à la dialyse
  - confection anticipée d'une fistule artério-veineuse pour hémodialyse
  - pose d'un cathéter intraveineux central en urgence ou semi-urgence
  - pose d'un cathéter de dialyse péritonéale en vue d'un programme de dialyse péritonéale
- Traitements médicamenteux spécifiques au jour 0 :
  - chélateurs intestinaux du phosphore
  - vitamine D
  - érythropoïétine
  - antihypertenseurs
  - antidépresseurs
  - immunosuppresseurs: stéroïdes / inhibiteurs de la calcineurine / azathioprine / acide mycophénolique (mycophénolate mofétyl, MMF)
- Sevrage de l'immunosuppression :
  - à 3 mois: présence ou non de stéroïdes/inhibiteurs de la calcineurine/azathioprine/MMF
  - à 12 mois: présence ou non de stéroïdes/inhibiteurs de la calcineurine/azathioprine/MMF
- Nombre de jours d'hospitalisations pendant la première année
- Survie globale à 3 mois, 12 mois et à la fin du suivi (31.12.2013)
- Néphrectomie du greffon à 3 et à 12 mois du début de la dialyse post-transplantation : oui/non
- Episodes de rejet aigu depuis la mise en dialyse post-transplantation
- Retransplantation rénale : oui/non



- Si retransplantation : combien de temps après la mise en dialyse (mois)

### **Données de laboratoire au J0**

- Créatininémie
- Estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon la formule de MDRD
- Albuminémie
- Urée plasmatique
- Hémoglobine
- Natrémie
- Calcémie corrigée
- Kaliémie
- Phosphorémie
- Protéine C réactive (CRP)
- Cholestérol total
- HDL - cholestérol
- LDL - cholestérol
- Triglycérides

### **Données de la période avant J0**

- Période de dialyse avant transplantation rénale
  - mode de dialyse
  - durée de dialyse dans la période précédant la greffe rénale
  - âge au début de la dialyse pré-transplantation
- Période de greffe rénale
  - greffe rénale à partir de donneur décédé
  - greffe rénale à partir d'un donneur vivant
  - greffe rénale préemptive ou non
  - durée de la période « greffe rénale »
  - âge du patient au moment de la transplantation

Nous avons considéré le début de la dialyse post-transplantation comme le jour 0 (J0). Toutes les données récoltées à ce moment-là se réfèrent à la première valeur mesurée pendant le

premier mois de la dialyse post-transplantation rénale. Les données collectées ont été regroupées, pour constituer la base des éléments de notre recherche, dans le programme de statistique SPSS (version 22, 2013) avec lequel nous avons ensuite pratiqué une analyse descriptive avec le soutien méthodologique et statistique du Dr Pedro Marquez Vidal, professeur associé de l'Université de Lausanne. Pour les données numériques nous avons en général calculé la moyenne et l'écart type. Pour les valeurs distribuées de façon asymétrique, la médiane a été utilisée.

## **Résultats**

Nous avons trouvé 20 patients qui répondaient aux critères d'inclusion de l'étude. Deux patients inclus ont ensuite été écartés en raison d'une documentation insuffisante par rapport aux données recherchées.

Au total, nous avons finalement analysé 18 patients. Ce groupe comprend 10 hommes (55,6%) et 8 femmes (44,4%). Les maladies rénales de base sont : polykystose rénale autosomique dominante (N=3), uro-néphropathie malformative (N=2), néphropathie de reflux vésico-urétéral (N=2), hyalinose focale et segmentaire (N=2), néphropathie à IgA ou maladie de Berger (N=3), autres glomérulopathies (N=6).

### **A. Caractéristiques de la période de dialyse pré-transplantation rénale**

17 patients ont traversé une période de dialyse avant la transplantation rénale. Un seul patient a bénéficié d'une transplantation rénale dite pré-emptive, c'est-à-dire avant que la dialyse ne soit nécessaire.

Les caractéristiques de la dialyse pré-transplantation sont résumées dans le **tableau 1**.

### **B. Caractéristiques de la période de transplantation rénale**

Dans le **tableau 2**, les caractéristiques de la période de transplantation rénale sont résumées.

### **C. Caractéristiques des patients au début de la dialyse post-transplantation = jour 0**

Notre étude se concentre principalement sur le moment du retour en dialyse après transplantation rénale, défini comme J0. Des multiples variables ont été analysées à ce moment précis.

Les caractéristiques générales des patients au J0, avec leurs comorbidités, sont résumées dans le **tableau 3**, les caractéristiques spécifiques, dites « rénales » dans le **tableau 4**, et les valeurs de laboratoire au J0 dans le **tableau 5**.

La prise en charge médicamenteuse a été analysée dans les tableaux suivants. Notamment, les traitements antidépresseurs, la vitamine D et les chélateurs du phosphore dans le **tableau 6**, les traitements antihypertenseurs dans le **tableau 7** et **la figure 1**, et finalement les traitements immunosuppresseurs dans le **tableau 8** et **la figure 2**. Nous n'avons pas trouvé des données suffisantes sur l'administration d'érythropoïétine.

A noter que 5 patients recevaient un traitement antidépresseur au J0, alors que seulement 3 ont été notifié avec le diagnostic « dépression » dans le dossier médical.

#### ***D. Evolution des patients depuis J0 au 31.12.2013***

Nous avons suivi tous les patients jusqu'au 31.12.2013, soit pour la durée médiane de 41 mois (minimum 13 mois, maximum 71 mois). A la fin de la période de suivi, tous les patients étaient encore vivants. Nous avons analysé plus en détail le cours des 12 premiers mois dès le début de la dialyse post-transplantation rénale. Le **tableau 9** résume les données essentielles.

#### ***Evolution de la prescription des immunosuppresseurs***

Nous avons suivi l'évolution des traitements immunosuppresseurs ponctuellement au J0, à 3 et à 12 mois.

Au J0, les patients avaient en moyenne  $2,1 \pm 0,6$  médicaments immunosuppresseurs, à 3 mois  $1,8 \pm 0,7$  et à 12 mois  $1,7 \pm 0,7$  (voir **tableau 10**). A 12 mois, le collectif des patients a été diminué d'une unité car un patient a eu une néphrectomie du greffon à 3 mois.

A 3 mois, 8 patients avaient des stéroïdes, 14 des inhibiteurs de la calcineurine, 5 le MMF et 3 l'azathioprine. A 12 mois, 10 patients avaient des stéroïdes, 13 des inhibiteurs de la calcineurine, 2 le MMF et 2 l'azathioprine. Au total, on peut considérer que les médecins ont eu des difficultés d'effectuer un sevrage des immunosuppresseurs. Dans certains cas, la réintroduction d'un médicament immunosuppresseur a été nécessaire. Une analyse plus fine des prescriptions a été faite dans **la figure 3** qui résume les changements dans l'immunosuppression par des analyses ponctuelles au J0, à 3 et à 12 mois. Dans **la figure 4**, le nombre de patients qui a été sevré des médicaments immunosuppresseurs, par classe, a été spécialement analysé sur 12 mois.

La figure 3 montre des photographies instantanées effectuées en trois moments précis: le jour 0, à 3 mois et à 12 mois. Ceci permet de voir sommairement les changements de prescriptions qui se sont produits. Mais cette vue ne permet pas de voir l'évolution de la prescription pour chaque patient. Par exemple, nous savons qu'environ 50% d'entre eux ont des stéroïdes au J0 et à 12 mois, mais cette analyse ne dit pas si il s'agit des mêmes patients. Pour cette raison, nous avons rapporté un autre type d'analyse dans les **figures 5 et 6**, qui comparent l'évolution de la prescription pour un patient donné, pour chaque classe d'immunosuppresseurs, respectivement entre le J0 et 3 mois, et entre le J0 et 12 mois. Nous avons pu ainsi subdiviser les patients en 4 catégories :

- les patients qui avaient un certain médicament au J0 et qui continuaient de l'avoir à 3 versus 12 mois (oui-oui).
- les patients qui avaient un médicament au jour 0, mais qui ne l'avaient plus à 3 versus 12 mois (oui-non).
- les patients qui n'avaient pas un médicament au J0, mais chez qui ce médicament à été introduit plus tard, respectivement à 3 et 12 mois (non-oui)
- les patients qui n'avaient ce médicaments ni au J0, ni à 3 versus 12 mois (non-non).

Dans les **figures 3, 4, 5 et 6**, il est mis en évidence que les médicaments qui sont les plus utilisés sur les 12 mois sont les stéroïdes et les inhibiteurs de la calcineurine. Le médicament qui est sevré davantage est le MMF.

## **Discussion**

Cette étude rétrospective, multicentrique, s'intéresse à des patients qui ont commencé un programme de dialyse chronique, après une période de transplantation rénale. Nous avons rencontré des difficultés pour retrouver les données requises pour les raisons suivantes :

- la nature rétrospective de l'étude
- la difficulté de retrouver les données car différents types de dossiers sont utilisés dans les différents centres de dialyse, et ainsi, les données ne sont pas classées d'une façon standardisée
- le manque de précision et/ou le manque d'information dans les notes de suite manuscrites

Tous ces facteurs représentent des sources d'erreurs et/ou d'imprécisions possibles. Cependant, nous avons souvent pu compter sur la compétence et l'excellente collaboration des médecins des différents centres. Il est possible que notre liste de patients soit incomplète, puisque certains patients peuvent avoir été perdus de vue, par déménagement, décès ou re-transplantation, au moment où les néphrologues de ces centres ont été interrogés. Mais nous avons confiance en la mémoire et à l'organisation des responsables des centres de dialyse pour l'inclusion de ce type de patient dans notre étude.

Dans la littérature, il semble établi que les patients qui commencent la dialyse après transplantation rénale ont une mortalité et une morbidité élevée. Les maladies cardiovasculaires et infectieuses sont les causes les plus importantes de l'augmentation de la mortalité dans cette catégorie de patients, mais d'autres causes le sont également comme l'hypoalbuminémie et l'anémie (11). En France, 8,7% des patients qui débutent la dialyse sont des patients qui viennent d'une transplantation rénale avec dysfonction finale du greffon. Le nombre de ces patients continu à augmenter en raison notamment de la survie meilleure des patients et aussi de la qualité parfois marginale des offres de rein (âge avancé, co-morbidités). C'est pourquoi, les néphrologues sont de plus en plus exposés à cette catégorie de patients dans les centres de dialyse. En Suisse, un registre de dialyse nouveau vient d'être mis en place en 2013. Ceci offre une opportunité d'explorer cette question de dialyse post-transplantation, de façon plus précise et prospective, au niveau national.

L'analyse de nos résultats démontre qu'au moment de débiter la dialyse post-transplantation, les 18 patients sont relativement jeunes, avec un âge moyen de 53 ans, mais ils sont décrits en

mauvais état général. Ils sont urémiques, hypertendus, anémiques, hypoalbuminémiques et inflammatoires.

Une analyse plus spécifique est effectuée ci-dessous :

### Fonction rénale

Le moment optimal pour commencer la dialyse post-transplantation n'est pas clairement défini. Dans l'article de Venkataraman et al. (12), il est rapporté que souvent les médecins attendent trop longtemps avant de prescrire le début de la dialyse aux patients transplantés rénaux. Les raisons de ce présumé retard semblent être déterminées par un espoir que la greffe rénale présente continue à fonctionner, et aussi par la crainte liée aux risques de morbidité et mortalité augmentés, dans la période la dialyse post-transplantation.

Dans notre étude, le DFG des patients est en moyenne de 15,35 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Ceci est meilleur comparé à l'étude menée par Gill et al. (7) qui comporte 4643 patients, chez qui le DFG moyen au moment de commencer la dialyse était de 8,4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. La créatininémie moyenne et l'urée plasmatique moyenne au J0 sont respectivement de 392 µmol/L et 27,5 mmol/L dans notre étude. Ces données semblent indiquer que, dans le canton de Vaud, les médecins interpellés décident de commencer la dialyse davantage en fonction de l'état général que sur la base des paramètres de la fonction rénale. Cette attitude pourrait conférer en théorie un avantage dans la survie, comme rapporté dans l'étude de Rao et al. (13). Par contre, les patients sont hypertendus malgré l'utilisation de nombreux agents antihypertenseurs (en moyenne 2,8 médicaments), ce qui indique une probable rétention hydrosodée, non maîtrisée chez ces patients.

### Etat nutritionnel

Pour l'évaluation de l'état nutritionnel au J0, nous avons peu de paramètres cliniques à disposition. Notamment, il n'a pas été possible de retrouver si les patients avaient perdu du poids dans les mois qui précédaient la dialyse. Nous n'avons également aucune donnée sur leur apport alimentaire et protéique, ni même sur leur appétit. Les seuls paramètres évaluables sont l'albuminémie, le poids et l'IMC, mais ce dernier est moins représentatif de la dénutrition chez ces patients par rapport aux sujets normaux (14). La valeur moyenne de l'albuminémie était de 35,5 g/L et sept patients se trouvaient au dessous de la limite inférieure de 35 g/L. L'IMC moyen était de 26,96 Kg/m<sup>2</sup>. L'interprétation de l'albuminémie seule pour l'appréciation de l'état nutritionnel est insuffisante car celle-ci dépend également

de l'état inflammatoire et du degré de rétention hydrosodée. Ces 2 situations cliniques pouvant abaisser l'albuminémie indépendamment de l'état nutritionnel. Cependant, il est bien établi qu'une albuminémie au dessous de 38 g/L augmente la mortalité des patients dialysés (15). Au total, l'albuminémie à 35,5 g/L suggère que ces patients étaient dans un état de dénutrition au J0, malgré un IMC moyen normal ou en léger surpoids. Cependant, nous ne pouvons apporter aucune preuve à cette suggestion en raison de la paucité des informations récoltées à ce sujet.

#### Analyse de laboratoire au J0

L'hémoglobine moyenne de nos patients au J0 était de 102 g/L. Six patients (33,3%) avaient une valeur inférieure à 100 g/L. Ces résultats ne sont pas optimaux. L'hémoglobine moyenne dans les études de Beltran et al. (10) et Perl et al. (16) était respectivement de 104 g/L et de 111 g/L. Nous n'avons pas trouvé des données sur l'utilisation d'érythropoïétine chez nos patients et dans l'étude de Perl et al (16). Par contre dans l'étude de Beltran et al. (10) les patients avaient une dose hebdomadaire moyenne d'érythropoïétine de 15'266 U.I. Une résistance à l'érythropoïétine est documentée chez ces patients (17).

Les valeurs du bilan lipidique de nos patients sont en moyenne bonnes, bien que nous ne disposons que des données pour seulement 10 patients. L'étude de Schaubel et al. (1) souligne comment la bonne gestion des paramètres non immunologiques, entre autre l'hyperlipidémie, diminue la mortalité chez ces patients.

Au niveau des électrolytes, la calcémie et la natrémie sont normales. Par contre, nos patients ont une hyperkaliémie et une hyperphosphatémie qui reflètent la sévérité de l'insuffisance rénale. Nos patients ont un taux élevé d'urée dans le sang. Dans l'étude Beltran et al. (10) la valeur moyenne de l'urée est inférieure par rapport à notre valeur. Cependant, l'urée plasmatique est difficile à interpréter car elle reflète à la fois le DFG et l'apport protéique.

#### Gestion du début de la dialyse après greffe

6 patients (33,3 %) ont commencé la dialyse de façon urgente sans qu'une fistule artérioveineuse préalable aie été mise en place. Huit patients (44,4%) ont commencé la dialyse en milieu hospitalier. Nous nous attendions à un pourcentage plus élevé de patients qui ont commencé la dialyse de façon programmée, puisque les patients sont en général suivis de près lorsqu'il existe une dysfonction importante du greffon rénal. Cependant, nous n'avons pas trouvé de données dans la littérature pour faire une comparaison. La totalité de nos



patients dans cette période de 5 ans a commencé l'hémodialyse comme modalité de dialyse post-transplantation. Ceci souligne la crainte des néphrologues de proposer la dialyse péritonéale à ces patients eu égard à la présence et au maintien des immunosuppresseurs. Pourtant, l'étude de De Jonge et al. (18) a démontré que les patients qui commencent la dialyse péritonéale après une transplantation rénale ont une évolution clinique aussi bonne que ceux qui initient l'hémodialyse.

#### *Traitements médicamenteux*

Comme indiqué dans le **tableau 6**, la majorité des patients bénéficient d'un traitement avec de la vitamine D et/ou des chélateurs du phosphore. La phosphorémie est légèrement élevée au J0 mais la calcémie est normale. Ceci souligne une assez bonne maîtrise de l'équilibre phospho-calcique dans la phase terminale de la transplantation rénale.

#### *Traitements antihypertenseurs*

Au J0, la grande majorité de nos patients sont hypertendus, malgré qu'ils reçoivent plusieurs médicaments antihypertenseurs. Les médicaments les plus utilisés sont les bêtabloquants, les antagonistes du calcium et les diurétiques, suivis des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. La relative sous-utilisation des médicaments inhibiteurs du système rénine angiotensine au J0 est probablement expliquée par la volonté de maîtriser la kaliémie à un niveau acceptable, malgré la sévérité de l'insuffisance rénale. Les patients étudiés présentent probablement aussi une rétention hydrosodée vu la forte prescription de diurétiques et la persistance de l'hypertension artérielle malgré une thérapie antihypertensive importante. Cependant, les dossiers médicaux ne comportent en général pas une description précise des signes habituels de rétention hydro-sodée.

#### *Traitements immunosuppresseurs*

La gestion de la greffe après début de la dialyse reste encore débattue dans la littérature (19). La majorité des centres laissent le greffon rénal en place, pour éviter les risques opératoires qui sont élevés dans cette situation. Certains centres proposent une néphrectomie du greffon rénal d'emblée, pour éviter les complications dues à l'immunosuppression.

Au CHUV, la stratégie est celle de laisser la greffe en place et d'effectuer une tentative de sevrage des immunosuppresseurs. Nous avons voulu évaluer l'évolution de la prescription des immunosuppresseurs depuis J0 jusqu'à 12 mois. Au vu de la nature rétrospective, nous

avons analysé ponctuellement les prescriptions médicales à J0, 3 mois et 12 mois. A J0, les patients avaient en moyenne 2,1 médicaments immunosuppresseurs, 2 patients avaient un seul médicament, 12 avaient 2 médicaments et 4 avaient 3 médicaments. A 12 mois, nous avons constaté que le nombre moyen de médicaments était encore de 1,7, avec notamment 6 patients qui avaient 1 médicament, 9 qui avaient 2 médicaments et 1 qui avait 3 médicaments. Les stéroïdes et les inhibiteurs de la calcineurine n'ont pu être sevrés que dans 20% des cas. De plus, chez 3 patients, les stéroïdes ont même été réintroduits. Seul le MMF a pu être sevré de façon significative au cours des 12 mois. Ceci témoigne de la difficulté de l'exercice du sevrage des immunosuppresseurs dans cette population, au vu du risque très élevé de rejets aigus dans la période de dialyse post-transplantation. A ce propos, nous avons en effet documenté 6 épisodes de rejet aigu et une néphrectomie du greffon en urgence pour cette indication dans cette période. Dans ce dernier cas, nous avons noté une hyperimmunisation consécutive qui n'a pas rendu possible une retransplantation à ce jour.

#### Hospitalisations et survie au cours des 12 premiers mois depuis le J0

La moyenne des jours d'hospitalisation pendant la première année a été de 11,5 jours. C'est une valeur basse, comparée à l'étude Arias et al. (20) où le nombre moyen de jours d'hospitalisation pendant la première année était de 21,1 jours. Si l'on considère que dans l'étude d'Arias, les jours d'hospitalisation ont été comptés seulement à partir du 2<sup>ème</sup> mois, la différence est encore plus marquée. Ceci suggère que la prise en charge des patients dans notre étude a été bonne au cours de la première année de dialyse post-transplantation. De plus, malgré un état général altéré au J0, tous les patients ont survécu à une année.

Notre étude comporte bien entendu des limites. Le nombre de patients est limité pour une analyse complète. L'analyse des données a été essentiellement descriptive. La nature rétrospective de l'étude nous a exposé à des données souvent incomplètes dans les dossiers médicaux. Cependant, nous pensons que ces données puissent apporter une réflexion critique sur la gestion de cette difficile période de transition « transplantation rénale -dialyse ».

Notamment, nous proposons diverses réflexions à plusieurs niveaux :

#### Au niveau du Canton de Vaud

- une harmonisation des dossiers médicaux dans les centres de dialyse. Ceux-ci devraient être informatisés avec utilisation d'un logiciel commun à tous les centres

- une prise en charge homogène de l'immunosuppression dans cette phase
- une anticipation plus grande des médecins en charge des patients transplantés rénaux en fin de course et proches du besoin de dialyse: notamment, la prévision de la dialyse par la confection préalable d'un accès vasculaire ou la mise en place d'un cathéter de dialyse péritonéale
- une collaboration plus étroite entre néphrologues de la transplantation et ceux impliqués en dialyse dans cette difficile phase de transition

#### Au niveau de la Suisse

- une sensibilisation du registre de dialyse par rapport à cette problématique de façon à recueillir davantage de données à ce sujet, afin d'établir une base pour des études futures sur ce segment croissant de la population des patients dialysés

**Tableau 1 : Caractéristiques de la période « dialyse pré-transplantation rénale »**

		Minimum	Maximum
Dialyse avant la transplantation rénale (N (%))	17 (94,4%)		
Age du patient au moment du début de la dialyse pré-transplantation (années, moyenne $\pm$ écart type)	40 $\pm$ 13,6	14	68
Durée de la dialyse pré-transplantation (mois, médiane)	39,5	8	276
Modalité de dialyse pré-transplantation (N (%))			
- Hémodialyse	14 (82,4%)		
- Dialyse péritonéale	3 (17,6%)		

**Tableau 2 : Caractéristiques de la période « transplantation rénale »**

		Minimum	Maximum
Age au moment de la transplantation (années, moyenne $\pm$ écart type)	43 $\pm$ 12,3	17	72
Transplantation rénale non préemptive (N (%))	17 (94,4%)		
Transplantation pré-emptive (N (%))	1 (5,6%)		
Type de transplantation (N (%))			
- cadavérique	14 (77,8%)		
- vivant	4 (22,2%)		
Durée de la période de transplantation avant le début de la dialyse post-transplantation (mois, moyenne $\pm$ écart type)	117,5 $\pm$ 65,5	10	221

**Tableau 3 : Caractéristiques générales et comorbidités au jour 0**

		Minimum	Maximum
Age des patients au début de la dialyse post-transplantation (moyenne ± écart type)	53 ± 11,8	25	73
Poids (Kg) (moyenne ± écart type)	73,9 ± 10,8	54,5	87,8
Taille (m) (moyenne ± écart type)	1,70 ± 0,10	1,50	1,83
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) (moyenne ± écart type)	26,96 ± 4,35	20,50	33,34
Tabagisme (N (%))	6 (35,3%)		
Diabète (N (%))	4 (22,2%)		
Cancer (N (%))	6 (33,3%)		
Cardiopathie (N (%))	10 (55,6%)		
AVC (N (%))	1 (5,6%)		
HTA (N (%))	17 (94,4%)		
Dépression (N (%))	3 (16,7%)		

**Tableau 4: Caractéristiques spécifiques « rénales » des patients et de leur mise en dialyse post-transplantation au jour 0**

		Minimum	Maximum
Modalité de dialyse post-transplantation (N (%)) - Hémodialyse - Dialyse péritonéale	18 (100%) 0 (0%)		
Début urgent de la dialyse post-transplantation (N (%))	6 (33,3%)		
Début non urgent de la dialyse post-transplantation (N (%))	12 (66,6%)		
Environnement clinique au J0 (N (%)) - ambulatoire - à l'hôpital	10 (55,6%) 8 (44,4%)		
Positionnement d'un cathéter intraveineux (N (%))	6 (33,3%)		
Fistule artério-veineuse positionnée à l'avance (N (%))	12 (66,7%)		
Créatininémie au jour 0 (µmol/L) (moyenne ± écart type)	392 ± 153	152	672
GFR selon MDRD au jour 0 (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) (moyenne ± écart type)	15,35 ± 8,86	5,5	36,14
Tension artérielle pré-dialyse au J0, TAS/TAD (moyenne ± écart type)	151 ± 26 / 80 ± 13	TAS : 115 TAD : 58	TAS :198 TAD :105
Tension artérielle post- dialyse au J0 TAS/TAD (moyenne ± écart type)	147 ± 29 / 83 ± 14	TAS : 98 TAD : 56	TAS :190 TAD :105

**Tableau 5 : Analyses de laboratoire au J0**

	N	Moyenne ± écart type	Minimum	Maximum	Normes
Cholestérol total (mmol/L)	10	4,7 ± 1,31	3,00	7,25	< 5,0
HDL-cholestérol (mmol/L)	9	1,4 ± 0,59	0,81	2,50	> 1,0
LDL-cholestérol (mmol/L)	9	2,6 ± 1,13	1,26	4,81	< 3,0
Triglycérides (mmol/L)	10	1,9 ± 1,14	0,80	4,97	< 2,0
Albuminémie (g/L)	18	35,5 ± 4,57	23	42	35 - 52
Urée plasmatique (mmol/L)	17	27,5 ± 15	5,8	49,6	2,9 - 7,7
CRP (médiane, mg/L) *	10	10,1*	2,0	149,0	< 10
Hémoglobine (g/L)	18	102 ± 13,32	78	121	Femme: >120 Homme: >130
Sodium (mmol/L)	18	137 ± 5,96	120	144	135 - 145
Potassium (mmol/L)	18	4,8 ± 1,11	3,4	7,1	3,5 - 4,6
Calcium corrigé (mmol/L)	18	2,30 ± 0,29	1,83	2,87	2,10 - 2,50
Phosphore (mmol/L)	18	1,6 ± 0,75	0,60	3,80	0,8 - 1,4

\* Distribution des valeurs non normale, raison pour la quelle, la médiane a été prise en compte pour cette valeur.

**Tableau 6 : Médicaments au J0**

	N (%)
Antidépresseurs	5 (27,8%)
Vitamine D	13 (72,2%)
Chélateur du phosphore	10 (55,6%)
Vitamine D + chélateur du phosphore	8 (44,4%)

**Tableau 7 : Médicaments antihypertenseurs, selon 7 classes, au J0**

	N (%)
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	8 (44,4%)
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	0 (0%)
Béta-bloquants	12 (66,7%)
Antagonistes du calcium	12 (66,7%)
Diurétiques	11 (61,1%)
Alpha-bloquants	4 (22,2%)
Autres antihypertenseur	3 (16,7%)

**Tableau 8 : Traitements immunosuppresseurs au J0**

	N (%)
Stéroïdes	10 (55,6%)
Inhibiteurs de la calcineurine	16 (89%)
MMF	8 (44,4%)
Azathioprine	4 (22,2%)

**Tableau 9 : Evolution des patients pendant les 12 premiers mois depuis J0**

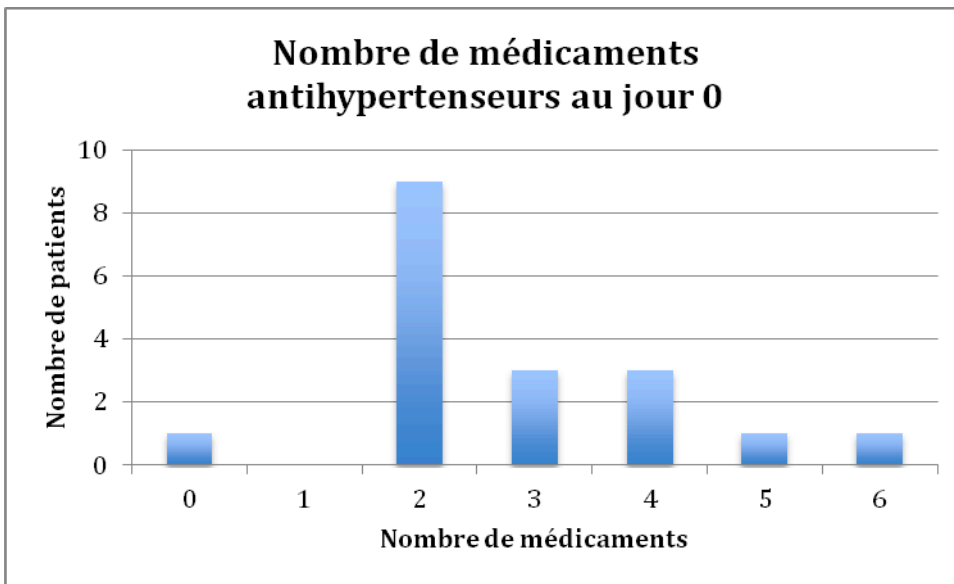
		Minimum	Maximum
Patients hospitalisés (N (%))	11 (61,1%)		
Jours d'hospitalisation (moyenne $\pm$ écart type)	11,5 $\pm$ 6,2	0	45
Patients avec épisodes de rejet aigu (N (%))	6 (35,3%)		
Néphrectomie à 3 mois (N (%))	0 (0%)		
Néphrectomie à 12 mois (N (%))	1 (5,6%)		
Retransplantation rénale (N (%))	4 (22%)		
Mois d'attente avant retransplantation (N=4), (moyenne $\pm$ écart type)	22,5 $\pm$ 8,0	13	32

**Tableau 10: Nombre de médicaments immunosuppresseurs au J0, 3 mois et 12 mois**

Nombre médicaments	Jour 0 N (%)	3 mois N (%)	12 mois N (%)
1	2 (11,1%)	6 (33,3%)	6 (37,5%)
2	12 (66,7%)	9 (50%)	9 (56,3%)
3	4 (22,2%)	2 (11,1%)	1 (6,3%)
Somme des médicaments	38	30	27



**Figure 1 : Nombre de médicaments antihypertenseurs (classes) utilisés par patient**



**Figure 2 : Nombre de médicaments immunosuppresseurs utilisés par patient**

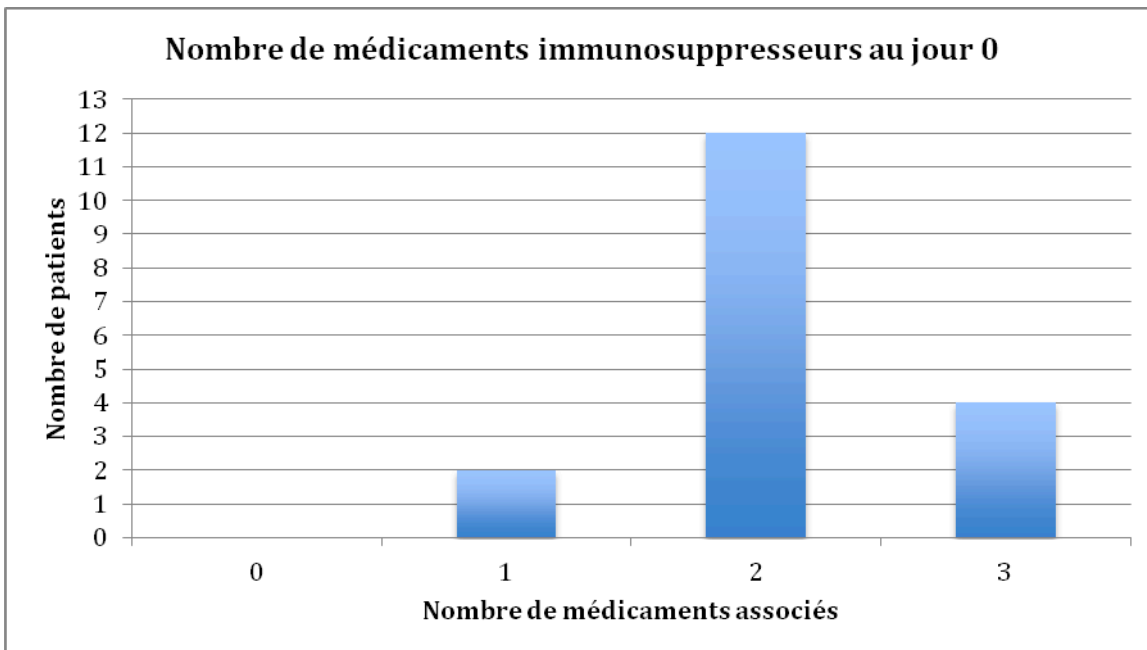


Figure 3 : Evolution des traitements immunosuppresseurs du J0, à 3 et 12 mois.

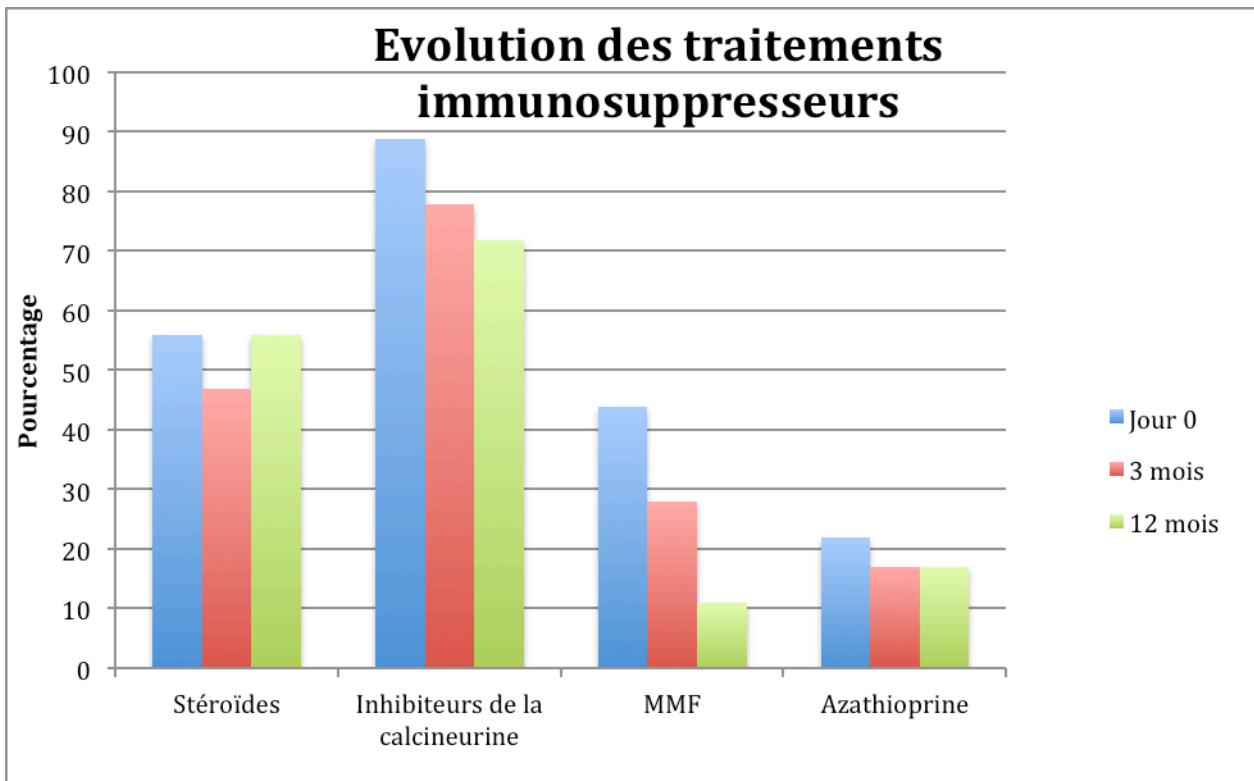
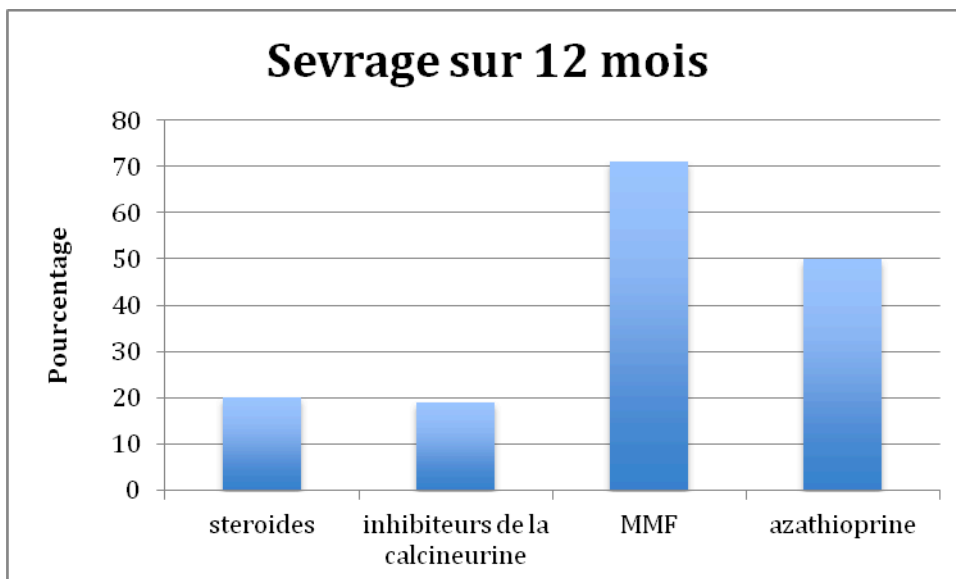
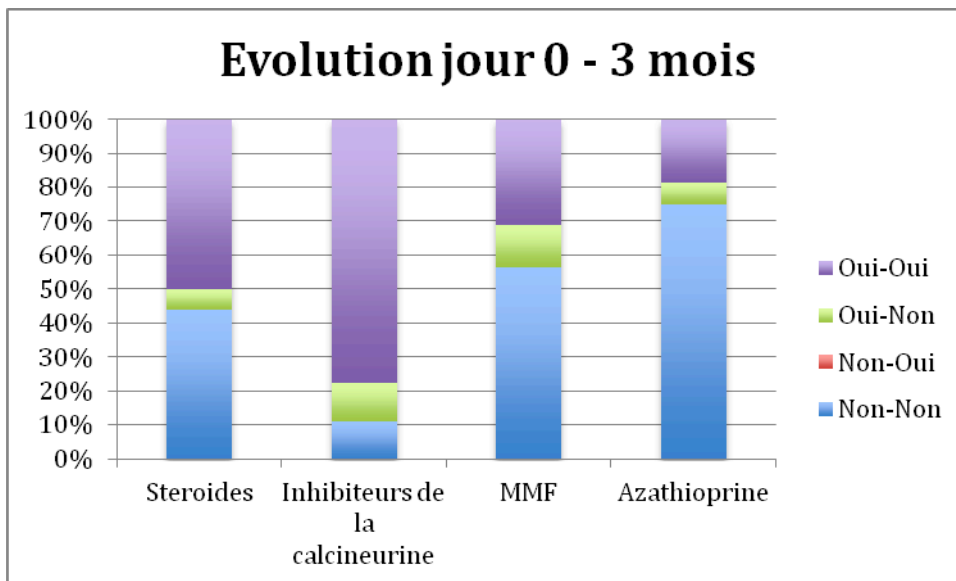


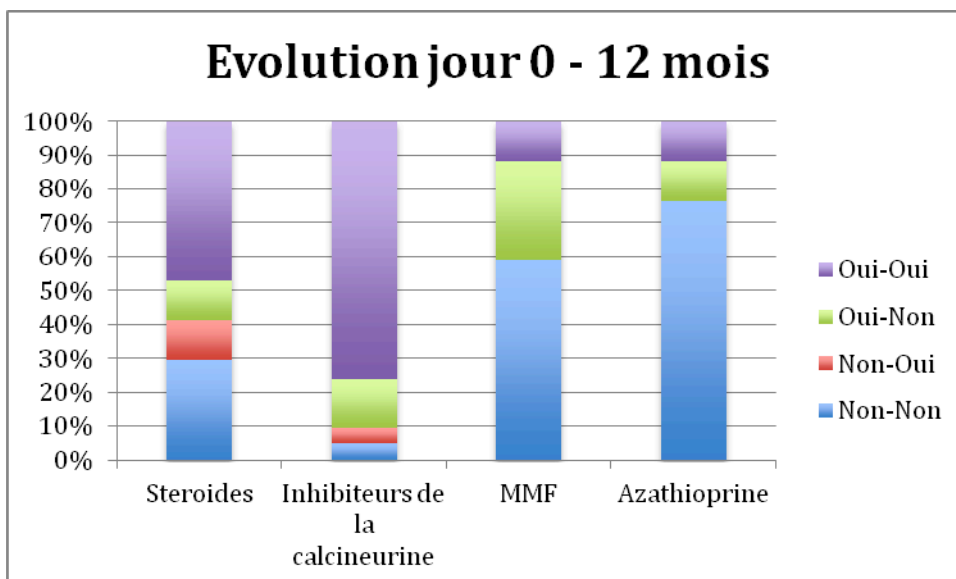
Figure 4 : Analyse des patients sevrés des immunosuppresseurs, par classe, à 12 mois



**Figure 5 : Changements dans la prescription des immunosuppresseurs, par classe, entre le J0 et 3 mois.**



**Figure 6 : Changements dans la prescription des immunosuppresseurs, par classe, entre le J0 et 12 mois.**



## **Remerciements**

Ce travail n'aurait pas pu être réalisé sans les données mises à disposition par les centres de dialyse que je remercie vivement. En particulier, je remercie pour leur soutien la Drsse Anne Cherpillod (Clinique Cécil, Lausanne), le Dr. Roberto Bullani (Morges), le Dr. Thierry Gauthier (Vevey), le Dr. Georges Halabi (Yverdon-les-Bains), le Dr. Olivier Phan (Payern) et le Dr. Antoine Humbert (CHUV).

Je remercie mon tuteur, le Dr. Daniel Teta, PD&MER, pour l'attention qu'il m'a dédié, pour les conseils fondamentaux, la conduite et le soutien à travers mon parcours. Je remercie aussi la Drsse Dela Golshayan, PD&MER, (rôle d'expert) pour la relecture attentive du manuscrit.

Un grand merci au Prof. Pedro Marques- Vidal pour sa disponibilité dans l'analyse statistique de mon travail.

## **Bibliographie**

1. Schaubel DE, Jeffery JR, Mao Y, Semenciw R, Yeates K, Fenton S. Trends in mortality and graft failure for renal transplant patients. *Canadian Medical Association Journal* 2002; 167: 137–142.
2. Office fédéral de la santé publique, section Transplantation et procréation médicalement assistée (CH). *Monitoring de la loi sur la transplantation. Résumé des résultats du monitoring 2004 – 2011*. Berne 2012.
3. Messa P, Ponticelli C, Berardinelli L. Coming back to dialysis after kidney transplant failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008; 23: 2738–2742.
4. Morales JM, Marcén R, del Castillo D, Andres A, Gonzalez-Molina M, Oppenheimer F, et al. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012; 27 (Supple 4): iv39–iv46.
5. Gill JS, Abichandani R, Kausz AT, Pereira BJ. Mortality after kidney transplant failure: the impact of non-immunologic factors. *Kidney International* 2002; 62: 1875–1883.
6. Post TW, Rose BD. Diagnostic approach to the patient with acute kidney injury (acute renal failure) or chronic kidney disease. In: *UpToDate*, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham MA, 2013.
7. Gill JS, Abichandani R, Khan S, Kausz AT, Pereira BJ. Opportunities to improve the care of patients with kidney transplant failure. *Kidney International* 2002; 61: 2193–2200.
8. Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Death after graft loss: an important late study endpoint in kidney transplantation. *American Journal of Transplantation* 2002; 2: 970–974.
9. Jain P, Cockwell P, Little J, Ferring M, Nicholas J, Richards N, et al. Survival and transplantation in end-stage renal disease: a prospective study of a multiethnic population. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009; 24: 3840–3846.
10. Beltrán S, Gavela E, Kanter J, Sancho A, Avila A, Górriz JL, et al. Beginning hemodialysis: do patients with a failed renal transplant start in worse condition? *Transplantation Proceedings* 2009; 41: 2129–2131.
11. Ansell D, Udayaraj UP, Steenkamp R, Dudley C. Chronic renal failure in kidney transplant recipients. Do they receive optimum care? Data from the UK renal registry. *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 1167–1176.

12. Venkataraman V, Brennan DC. Dialysis issues prior to and after renal transplantation. In: UpToDate, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham MA, 2013.
13. Rao P, Schaubel D, Saran R. Impact of graft Failure on patient survival on dialysis: a comparison of transplant-naive and post-graft failure mortality rates. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005; 20: 387–391.
14. Bullani R, Cheseaux M, Deléaval P, Halabi G, Blancheteau A, Roulet M, Teta D. Dénutrition en dialyse : vers la fin d'une fatalité. *Revue Médicale Suisse* 2006 ; 55.
15. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick R, Kuwae N, McAllister C, Alcorn H, Kopple J et al. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005; 20: 1880–1888.
16. Perl J, Zhang J, Gillespie B, Wirkström B, Fort J, Hasegawa T, et al. Reduced survival and quality of life following return to dialysis after transplant failure: the dialysis outcomes and practice patterns study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012; 27: 4464–4472.
17. López-Gómez JM, Pérez-Flores I, Jofré R, Carretero D, Rodríguez-Benitez P, Villaverde M, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004 ; 15: 2494–2501.
18. De Jonge H, Bammens B, Lemahieu W, Maes B, Vanrenterghem Y. Comparison of peritoneal Dialysis and haemodialysis after renal transplant failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 21: 1669–1674.
19. Meier-Kriesche HU, Chu AH, David KM, Chi-Burris K, Steffen BJ. Switching immunosuppression medications after renal transplantation—a common practice. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 21: 2256–2262.
20. Arias M, Escallada R, de Francisco AL, Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Setién MA, et al. Return to dialysis after renal transplantation. Which would be the best way? *Kidney International* 2002 ; 61 (Supple 80): S85–S88.