

**UNIVERSITE DE NANTES**

**FACULTE DE MEDECINE**

Année 2009

N°110

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

DES de NEPHROLOGIE

par

**Claire GARANDEAU**

Née le 07/01/80 à Cognac

Présentée et soutenue publiquement le 22 Avril 2009

**Etude de l'insuffisance rénale des patients  
atteints de mucoviscidose et transplantés pulmonaires  
ou cardio-pulmonaires**

Président : Monsieur le Professeur Gilles BLANCHO

Directeur de thèse : Madame le Professeur Maryvonne HOURMANT

## **ABREVIATIONS**

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

CEC : Circulation extra-corporelle

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

CVF : Capacité Vitale Forcée

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ICN : Inhibiteur de la CalciNeurine

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

KDOQI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

kPa : KiloPascal

MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease

mmHg : millimètres de mercure

NO : monoxyde d'azote

PaCO<sub>2</sub> : Pression partielle du dioxyde de carbone dans le sang artérielle

VEMS : Volume Expiré Maximal par Seconde

TGF- $\beta$  : Transforming Growth Factor- $\beta$

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>4</b>
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>13</b>
<u>1-CRITERES D'INCLUSION .....</u>	14
<u>2- OBJECTIFS DE L'ETUDE .....</u>	14
<u>a- Facteurs pré-transplantation : .....</u>	15
<u>b- Facteurs péri et post opératoires : .....</u>	15
<u>c- Facteurs à distance : .....</u>	15
<u>3- ANALYSE DES DONNEES .....</u>	16
<b>RESULTATS .....</b>	<b>18</b>
<u>1-PATIENTS INCLUS .....</u>	19
<u>2- CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION .....</u>	20
<u>3- CARACTERISTIQUES LIEES A LA TRANSPLANTATION .....</u>	22
<u>4- CARACTERISTIQUES LIEES A LA FONCTION RENALE .....</u>	23
<u>5-CARACTERISTIQUES LIEES AUX PARAMETRES BIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES SE     RAPPORTANT A L'IRC .....</u>	30
<u>6- ANALYSE UNIVARIEE ET MULTIVARIEE DES FACTEURS PREDICTIFS D'EVOLUTION VERS     L'IRC .....</u>	31
<u>7- ANALYSE UNIVARIEE DES POSSIBLES FACTEURS DE MORTALITE .....</u>	35
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>36</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>45</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>47</b>
<b>ANNEXE 1 .....</b>	<b>51</b>
<b>FIGURES ET TABLEAUX .....</b>	<b>53</b>

## INTRODUCTION

La mucoviscidose (appelée aussi fibrose kystique du pancréas) est une maladie génétique fréquente, touchant une naissance sur 2500 en France et une naissance sur 8000 en Europe dans la population caucasienne. Cette maladie autosomique récessive est secondaire le plus souvent à des mutations ponctuelles qui portent sur le gène *CFTR* localisé au niveau du chromosome 7<sup>1</sup>. Le gène *CFTR* code pour une polyprotéine du même nom *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Cette protéine membranaire, située au pôle apical des cellules épithéliales, régule le transport du chlore, sodium, eau et ATP. Son déficit quantitatif ou qualitatif est responsable d'une diminution d'hydratation et donc d'une hyperviscosité des sécrétions épithéliales (du mucus) surtout au niveau pulmonaire, pancréatique et digestif.

Il existe un dépistage néonatal par la trypsine immunoréactive. S'il s'avère positif, un test de la sueur est réalisé. En fonction des résultats, la recherche de mutations génétiques confirmera le diagnostic de la mucoviscidose. (Figure 1)

La maladie est diagnostiquée dans 90% des cas avant l'âge de 8 ans.

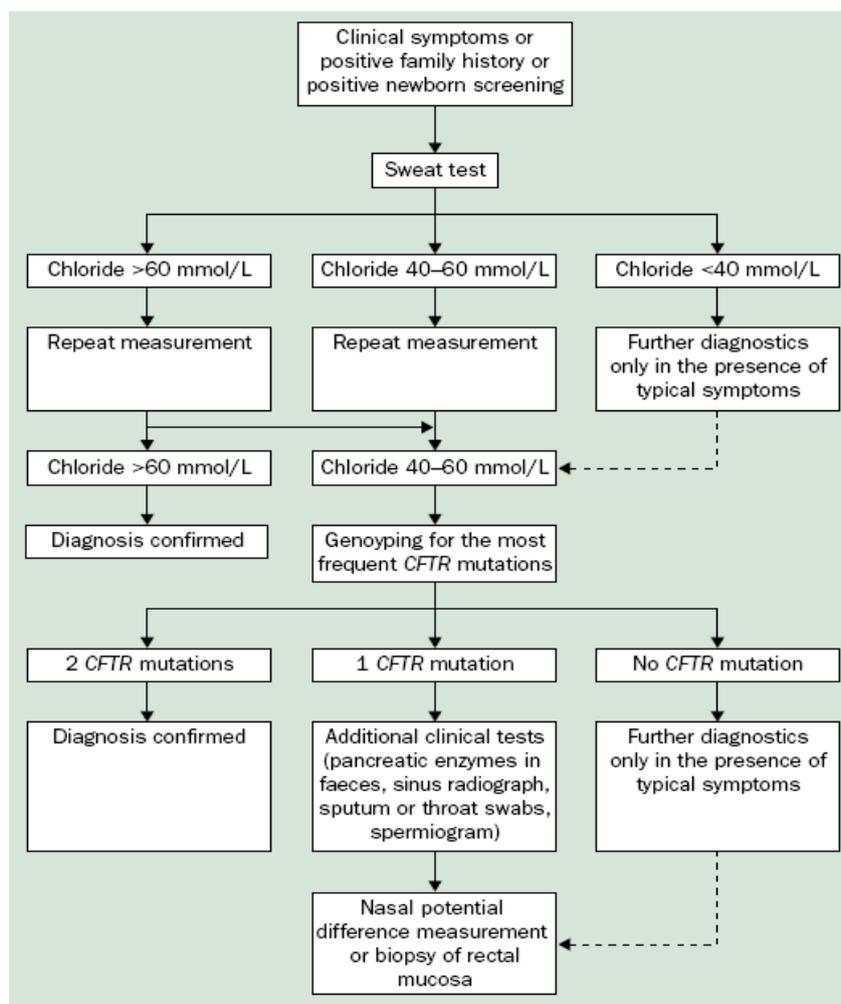


Figure 1- Algorithme diagnostique<sup>1</sup>

Etude de l'insuffisance rénale des patients atteints de la mucoviscidose et transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaires

Il a été décrit plus de 1500 mutations génétiques dont la plus fréquente est delta F508 à 70%. Le génotype le plus retrouvé est delta F508 homozygote à 50%.

La pénétrance est de 100% mais la corrélation génotype/phénotype n'est pas clairement établie. Cette corrélation est probablement plus évidente pour l'insuffisance pancréatique externe.

Cette maladie génétique est donc à l'origine de la défaillance chronique de plusieurs types d'organes :

- insuffisance respiratoire dans 100% des cas, avec surinfections broncho-pulmonaires itératives,
- insuffisance pancréatique exocrine présente dans 90% des cas<sup>1</sup>,
- diabète dans 12 à 34% des cas, avec des caractéristiques du type 1 : destruction et fibrose de la glande endocrine du pancréas et du type 2 avec une évidente insulino-résistance<sup>2</sup>,
- insuffisance hépatique avec 10 % d'évolution vers la cirrhose biliaire<sup>1</sup>,
- atteinte intestinale surtout dans la période néonatale,
- cardiomyopathie « mucoviscidosique » beaucoup plus rare.

L'insuffisance respiratoire terminale et irréversible est la cause de 80% des décès avec un âge médian de 25 ans<sup>1</sup>. La transplantation pulmonaire ou cardiaque/pulmonaire combinée est le traitement de référence. Les résultats en terme de survie et de qualité de vie varient selon les études<sup>3</sup> mais plusieurs études rétrospectives trouvent néanmoins une augmentation de la survie chez ces patients transplantés (80,6% à 1 an et 65,2% à 5ans)<sup>4</sup>.

Selon le registre international des greffes, plus de 10000 transplantations pulmonaires ont été réalisées depuis 1983 avec la mucoviscidose comme 1<sup>ère</sup> cause de transplantation cardio-pulmonaire et comme 3<sup>ème</sup> cause de transplantation pulmonaire.

Le critère d'inscription<sup>5</sup> sur liste le plus communément retenu est une espérance de vie estimée à deux ans sous traitement médical optimal. Les critères d'inscription ont été initialement validés sur des données fonctionnelles respiratoires (VEMS : Volume Expiré Maximal par Seconde, PaCO<sub>2</sub>). Plus récemment, la notion d'évolutivité a été prise en compte, et le pourcentage de déclin annuel du VEMS s'est révélé être plus sensible que sa valeur seuil ponctuelle, compte tenu des données sur la survie parfois prolongée de patient en dessous de ce seuil.

Enfin un modèle prédictif de survie, basé sur une analyse en régression logistique, a été proposé afin d'optimiser le choix du moment de la transplantation. Ce modèle établi *a posteriori* sur une population d'adultes atteints de mucoviscidose a souligné l'intérêt pronostique de différentes variables (VEMS, CVF, déficit staturo-pondéral, hyperleucocytose, hépatopathie chronique). Cette notion d'évolutivité apparaît à présent capitale pour l'éligibilité des patients.

Les critères de sélection<sup>5</sup> sont :

- VEMS < 30 % de la valeur théorique ou détérioration respiratoire rapide, PaO<sub>2</sub> < 55 mm Hg (7,3 kPa) et PaCO<sub>2</sub> >50 mm Hg (6,7 kPa) en air ambiant à l'état stable,
- Augmentation de la fréquence et de la sévérité des exacerbations infectieuses, souvent associée à une antibiodépendance et une antibiorésistance croissantes, et responsable d'une augmentation des hospitalisations,
- Antécédents récents de complications pulmonaires mettant en jeu le pronostic vital (pneumothorax, hémoptysies récidivantes)
- Altération progressive de l'état général et perte régulière de poids, sans amélioration franche au décours des antibiothérapies parentérales, et résistante aux supports nutritionnels,
- Altération de la qualité de vie liée à la sévérité de la maladie et aux contraintes thérapeutiques.

Le sexe féminin et le jeune âge (< 18 ans) grèvent le pronostic.

Les infections virales actives comme le VIH, l'hépatite B et/ou C, les néoplasies évolutives, les affections neuro-musculaires dégénératives sont des contre-indications absolues.

Une hépatopathie au stade de cirrhose, une insuffisance cardiaque évoluée et une insuffisance rénale chronique avec un DFG inférieur à 50ml/min sont des contre-indications à une transplantation bipulmonaire isolée et peuvent relever de transplantations combinées.

Chez les enfants de petite morphologie, la transplantation cardio-pulmonaire peut être préférée pour des raisons techniques.

La majorité des patients sont transplantés à l'âge adulte (83% ont plus de 18 ans) avec un âge moyen de 26 ans.

Le taux de survie à 3 ans<sup>5</sup> est de 56% (après 1992) et à 5 ans de 48 % avec une progression régulière, sans différence significative par rapport aux autres indications de transplantation.

Le taux de mortalité reste donc toujours élevé malgré la transplantation. Plusieurs facteurs de risque de mortalité<sup>6, 7</sup> ont été identifiés parmi lesquels l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et l'insuffisance rénale chronique (IRC).

Dans l'étude d'Ojo<sup>6</sup>, l'incidence cumulée de l'IRC à 5 ans est de 15,8% chez les transplantés de poumons et de 6,9% chez les transplantés cardio-pulmonaires (toutes étiologies confondues) et ne cesse d'augmenter avec le temps. L'IRC terminale, définie par la nécessité d'une épuration extra-rénale ou d'une transplantation rénale préemptive, est évaluée à environ 10% chez les patients transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaire. L'âge, le sexe féminin, l'hypertension artérielle, le diabète et l'IRA post opératoire sont identifiés dans cette étude comme des facteurs de risque d'IRC.

Ces chiffres sous-estiment la réalité car dans l'étude d'Ojo, l'IRC est définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 29ml/min. Et de plus chez ces patients le plus souvent dénutris, on peut se demander si le DFG calculé n'est pas surestimé. Les formules utilisées actuellement sont la formule de Cockcroft-Gault<sup>8</sup> et MDRD<sup>9</sup> (Modification of the Diet in Renal Disease), et la clairance urinaire.

Il existe 2 types de formules MDRD : la formule simplifiée et la formule complète. La formule MDRD complète est la plus appropriée chez les patients dénutris (étudiée pour la première fois chez les paraplégiques) car elle prend en compte l'albuminémie (marqueur biologique de dénutrition) et le taux d'urée plasmatique (marqueur biologique du catabolisme musculaire).

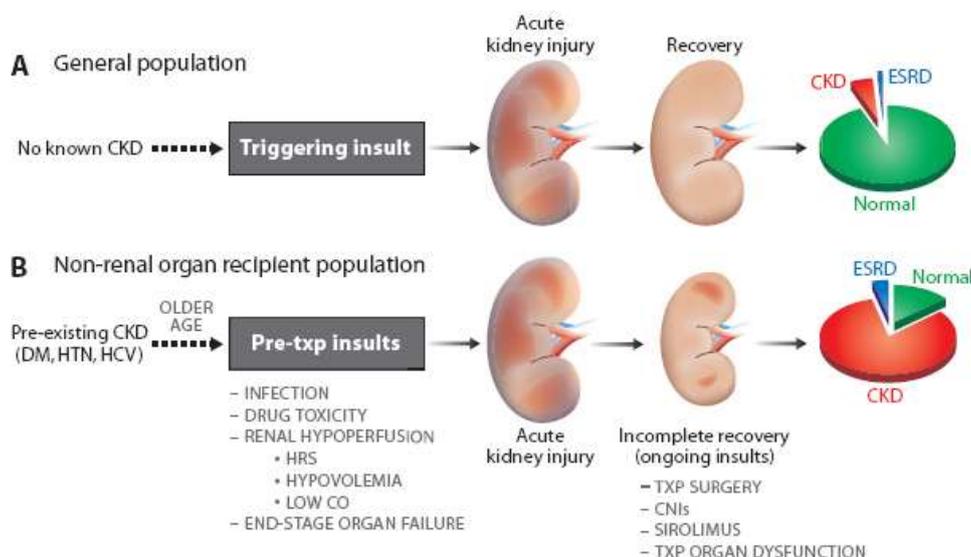
Chez les patients transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaires, la formule MDRD semble être la plus informative notamment dans les variations minimales de DFG. Il n'existe pas de recommandations particulières mais c'est ce que l'on retrouve dans les études portant sur cette population de patients transplantés pulmonaires avec une IRC<sup>10</sup>.

Il n'en reste pas moins que l'IRC est définie par un DFG inférieur à 60ml/min (estimé selon la formule de Cockcroft ou MDRD) depuis au moins 3 mois selon les recommandations nationales<sup>11</sup> (ANAES 2002) et internationales<sup>12</sup> (the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative : KDOQI 2002).

Une classification en 4 stades permet de déterminer la sévérité de l'IRC :

- stade 1 : maladie rénale avec un DFG > 60 ml/min
- stade 2 : insuffisance rénale modérée avec un DFG compris entre 30 et 60 ml/min
- stade 3 : insuffisance rénale sévère avec un DFG compris entre 15 et 30 ml/min
- stade 4 : insuffisance rénale terminale avec un DFG < 15 ml/min

L'insuffisance rénale chronique dans la population transplantée d'organe autre que le rein peut être multifactorielle. (Figure 1)



**Figure 2- Impact de l'IRA sur l'IRC chez les transplantés d'organes autres que le rein<sup>13</sup>**

Dans la population générale, les épisodes d'IRA sont des facteurs prédictifs de la progression vers l'insuffisance rénale chronique. Chez les patients transplantés d'un organe autre que le rein, l'IRA post opératoire semble être un facteur de risque non négligeable. Les lésions rénales sont le plus souvent des lésions tubulaires voire une nécrose tubulaire aigue. Les différentes causes sont l'hypoperfusion rénale secondaire à un état de choc septique ou hémorragique, à l'intervention en elle-même avec la circulation extra-corporelle (CEC) et à un bas débit cardiaque ; et aux traitements néphrotoxiques comme les aminosides pour les plus fréquents.

L'élévation de la créatinine à 1 mois (résultat d'une IRA en post opératoire immédiat) est décrit comme un facteur prédictif d'évolution vers l'IRC<sup>7</sup>.

Les traitements immunosuppresseurs sont néphrotoxiques à court et long terme et selon différents mécanismes directs et indirects dont la physiopathologie n'est pas toujours très claire.

Pour les inhibiteurs de la calcineurine (ICN) (comme la ciclosporine ou le tacrolimus), on peut observer une IRA, le plus souvent réversible, dès les premières doses (2 à 4h après le pic sérique de la molécule). Le mécanisme en cause est une vasoconstriction des artéioles afférentes et efférentes, médiée par l'inhibition du monoxyde d'azote (NO) et l'augmentation de la concentration de l'angiotensine II et du thromboxane.<sup>14</sup> Une vasoconstriction prolongée peut aboutir à une nécrose tubulaire aigue avec comme particularités histologiques une vacuolisation des tubules et un « sloughing »<sup>15</sup>.

La toxicité au long cours des ICN reste le « gold » facteur. On observe une diminution du débit sanguin rénal augmentant les résistances vasculaires du rein avec une élévation de la pression artérielle moyenne. Outre l'élévation de la créatinine, on peut voir apparaître une discrète protéinurie. Les lésions histologiques montrent une artériopathie (30% des patients à 1 an de la transplantation)<sup>16</sup>, une ischémie glomérulaire avec des lésions d'hyperfiltration en rapport avec le remaniement des néphrons. Au stade terminal, il existe une hyalinose artériolaire, une atrophie tubulaire et une glomérulosclérose avec fibrose interstitielle. Enfin les ICN aussi bien la ciclosporine que le tacrolimus, augmentent la concentration de TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ ), cytokine jouant un rôle dans la production de la fibrose ou matrice extra-cellulaire<sup>17</sup>. La notion de dose cumulée prend alors toute son importance.

Le traitement immunosuppresseur peut aussi induire indirectement des lésions rénales. En effet l'hypertension artérielle que l'on constate en post transplantation est souvent rapportée aux ICN en particulier la ciclosporine<sup>18</sup> et également les corticoïdes. Cette hypertension artérielle favorise la progression vers l'IRC, surtout l'élévation de la pression artérielle diastolique démontrée par l'étude d'Ishani et al.<sup>19</sup>

Le diabète favorisé par le tacrolimus et les corticoïdes ainsi que la dyslipidémie favorisée par la ciclosporine sont autant de facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC<sup>20</sup>.

On décrit également dans la littérature quelques cas de microangiopathie thrombotique rapportées aux ICN<sup>21</sup> et aux inhibiteurs de mTORs comme le sirolimus<sup>22</sup>.

Pour diminuer l'impact de la néphrotoxicité des immunosuppresseurs et en particulier des ICN, plusieurs équipes ont modifié les protocoles d'immunosuppression de la transplantation cardiaque ou pulmonaire en utilisant le sirolimus versus les ICN. Les résultats à court terme sont assez encourageants puisque l'on observe à plusieurs reprises une diminution de l'altération de la fonction rénale sans augmentation du nombre de rejet qui reste toujours l'objectif principal<sup>23,24</sup>.

L'autre attitude a été de diminuer les doses d'ICN. L'étude multicentrique d'Angermann et al<sup>25</sup> confirme qu'en minimisant les doses d'ICN, on observe une amélioration de la fonction rénale chez les transplantés cardiaques.

Enfin le tacrolimus est-il un immunosuppresseur moins néphrotoxique que la ciclosporine ? Les résultats entre ces 2 molécules semblent identiques<sup>19</sup>. Mais la toxicité rénale du tacrolimus est plus tardive car la vasoconstriction rénale induite par cet ICN est moins importante<sup>26</sup>.

Chez les patients transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaires dont la maladie initiale est la mucoviscidose, nous retrouvons ces possibles facteurs prédictifs de progression vers l'IRC comme l'IRA post opératoire, la toxicité des immunosuppresseurs à court et long terme, l'hypertension artérielle et le diabète très fréquent dans cette population et souvent décompensé à l'occasion de la transplantation.

Mais chez ces patients, l'incidence d'IRC post transplantation semble plus élevée et ceci est directement corrélé à leur histoire médicale pré-transplantation.

En effet les patients atteints de mucoviscidose sont dès l'enfance soumis à des traitements néphrotoxiques comme les antibiotiques avec comme chef de file les aminosides<sup>27</sup> suivis de près par les glycopeptides. La prescription de ces traitements est fréquente chez ces patients qui présentent des surinfections broncho-pulmonaires itératives à des germes le plus souvent multi-résistants. Parmi lesquels on retrouve le *Pseudomonas Aeruginosa*, le *Staphylocoque Doré méti-S* traité par exemple par du bactrim ou *méti-R* et du *Stenotrophomonas Maltophilia*. L'étude de Hmiel et al<sup>28</sup> souligne que le passé médical de ces patients a toute son importance dans l'apparition et l'évolution de l'IRC. Son étude porte sur les facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC dans une cohorte d'enfants transplantés poumons. L'âge à la transplantation et la mucoviscidose comme maladie initiale ressortent de manière significative comme des facteurs prédictifs d'IRC.

Récemment Lefaucheur et al<sup>29</sup> a présenté 3 cas d'IRA secondaire à une néphropathie à oxalate dont 2 patients atteints de mucoviscidose. Et dans une étude portant sur l'IRA péri-opératoire de la transplantation poumons ou de cœur et de poumon chez des patients atteints de la mucoviscidose, 50% des biopsies rénales montrent des lésions de néphropathie à oxalate<sup>30</sup>. Ce type de néphropathie est probablement sous diagnostiquée dans cette population car peu de biopsies rénales sont réalisées. Pourtant ces patients atteints de la mucoviscidose sont à risque d'hyperoxalurie responsable de néphrocalcinose. Cette hyperoxalurie est due à l'absence d'*oxalobacter formigenes*, bactérie contrôlant l'homéostasie de l'oxalate dans l'organisme, ce qui entraîne une augmentation de l'absorption intestinale d'oxalate déjà favorisée par l'atteinte intestinale initiale de la mucoviscidose et par les cures d'antibiothérapies répétées altérant la flore intestinale<sup>31</sup>.

Enfin la protéine CFTR étant également présente au niveau des différents segments du néphron, probablement au niveau tubulaire proximal, son inactivation pourrait être responsable de l'apparition d'une protéinurie<sup>32</sup>. Et dans le même ordre d'idée, il est possible que le génotype de la mucoviscidose ait un lien avec l'importance de l'insuffisance rénale. Les patients avec le génotype homozygote deltaF508 auraient moins d'IRC<sup>33</sup>.

Ainsi l'IRC chez les patients atteints de la mucoviscidose et transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaires est multifactorielle avec des étiologies propres à la maladie initiale.

Le diagnostic d'IRC doit être fait le plus précocement pour permettre une prise en charge optimale car cela reste un possible facteur de risque de mortalité, mortalité déjà très élevée dans cette population. La prise en charge précoce permet de préparer au mieux ces patients pour l'épuration extrarénale souvent mal tolérée et difficile du fait de l'absence d'abord veineux satisfaisants. La transplantation préemptive reste une question ouverte.

Cette étude rétrospective s'étend sur une période de 17 ans.

L'objectif principal est de déterminer les facteurs prédictifs de progression vers l'IRC.

## MATERIELS ET METHODES

## 1-Critères d'inclusion

C'est une étude rétrospective et observationnelle.

Les critères d'inclusion sont :

- des patients atteints de la mucoviscidose ayant été transplantés de poumons ou de cœur et de poumon au CHU de Nantes du 07/07/1990 au 01/11/2007,
- avec un âge à la transplantation supérieur à 13 ans,
- et une survie post transplantation supérieure à 1 an.

Les données proviennent des dossiers manuscrits et informatiques à partir du logiciel Clinicom du CHU de Nantes et du dossier informatique des patients transplantés (Divat/Intégralis).

## 2- Objectifs de l'étude

L'objectif principal est de déterminer les facteurs prédictifs de progression vers l'IRC chez ces patients transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaires.

L'IRC est définie selon les recommandations nationales (ANAES 2002) ou internationales (KDOQI) par une réduction chronique (supérieure à 3 mois) du DFG inférieur 60ml/min.1,73m<sup>2</sup> selon la formule MDRD simplifiée.

Une classification en 4 stades permet de déterminer la sévérité de l'IRC :

- stade 1 : maladie rénale avec un DFG > 60 ml/min
- stade 2 : insuffisance rénale modérée avec un DFG compris entre 30 et 60 ml/min
- stade 3 : insuffisance rénale sévère avec un DFG compris entre 15 et 30 ml/min
- stade 4 : insuffisance rénale terminale avec un DFG < 15 ml/min

Les facteurs prédictifs de progression vers l'IRC sont étudiés pour chacun de ces stades de sévérité d'IRC si les effectifs pour chaque stade d'IRC le permettent.

Les objectifs secondaires sont l'impact de l'IRC sur la mortalité et l'incidence de l'IRC dans cette population.

Les paramètres colligés sont les suivants :

a- Facteurs pré-transplantation :

- le sexe,
- l'âge à la transplantation,
- la mutation génétique à l'origine de la mucoviscidose quand elle est disponible,
- le type de transplantation : pulmonaire ou cardio-pulmonaire,
- la créatininémie en pré-transplantation.

b- Facteurs péri et post opératoires :

- les facteurs péri-opératoires définis par une hémorragie thoracique,
- les facteurs post-opératoires définis par une reprise chirurgicale ou non pour hémorragie, et une instabilité hémodynamique nécessitant un traitement par amines plus de 24h.
- l'existence ou non d'une IRA post opératoire définie par le doublement de la créatinine plasmatique en pré-transplantation,
- nécessité ou non d'une épuration extra-rénale et la durée le cas échéant.

c- Facteurs à distance :

- le nombre de transplantation de poumons ou de cœur et de poumon,
- le diabète défini quand le traitement comprend une insulinothérapie ou des antidiabétiques oraux,
- l'hypertension artérielle définie par une tension artérielle systolique supérieure à 140mmHg et une tension artérielle diastolique supérieure à 90mmHg ou par la prise de traitements antihypertenseurs,
- traitement ou non par un antagoniste du système rénine-angiotensine,

- la dyslipidémie définie quand le traitement comprend un hypolipémiant comme une statine,
- le nombre d'épisodes d'IRA définie par une augmentation supérieure ou égale à 40% de la créatinine plasmatique habituelle,
- la présence d'une insuffisance rénale dès la première année post-transplantation,
- transplantation rénale ou non,
- traitement ou non par l'hémodialyse,
- les traitements néphrotoxiques comme les antibiotiques (les aminosides, les glycopeptides), les antifongiques (l'amphotéricine B), les antiviraux (ganciclovir et aciclovir)
- la nature du traitement immunosuppresseur : ICN ou les inhibiteurs de l'enzyme de mTORs ou l'association de ces 2 classes thérapeutiques,
- le dosage des ICN à 6 mois, avec un surdosage si la ciclosporinémie est supérieure à 300ng/ml et si la tacrolémie est supérieur à 15ng/ml,
- le nombre de rejets aigus défini par une baisse du pourcentage du VEMS (Volume Expiré Maximal par Seconde) théorique associé à un traitement par bolus de corticoïdes et rejet chronique défini histologiquement par des lésions de bronchiolite oblitérante,
- l'anémie définie par une hémoglobine inférieure à 10g/dl ou l'existence d'un traitement par de l'érythropoïétine,
- la présence ou non d'une cardiopathie à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée.
- la protéinurie.

### 3- Analyse des données

Les données sont analysées avec SPSS pour Windows (SPSS 10.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). On réalise une analyse univariée. Les variables continues sont comparées selon le degré d'IRC en utilisant le test non paramétrique de Mann-Whitney. Un test du chi<sup>2</sup> ou le test de Fischer sont utilisés pour comparer les variables dichotomiques. On introduit les variables les plus informatives ( $p < 0,20$ ) dans un modèle de régression logistique binaire descendant.

Etude de l'insuffisance rénale des patients atteints de la mucoviscidose et transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaires

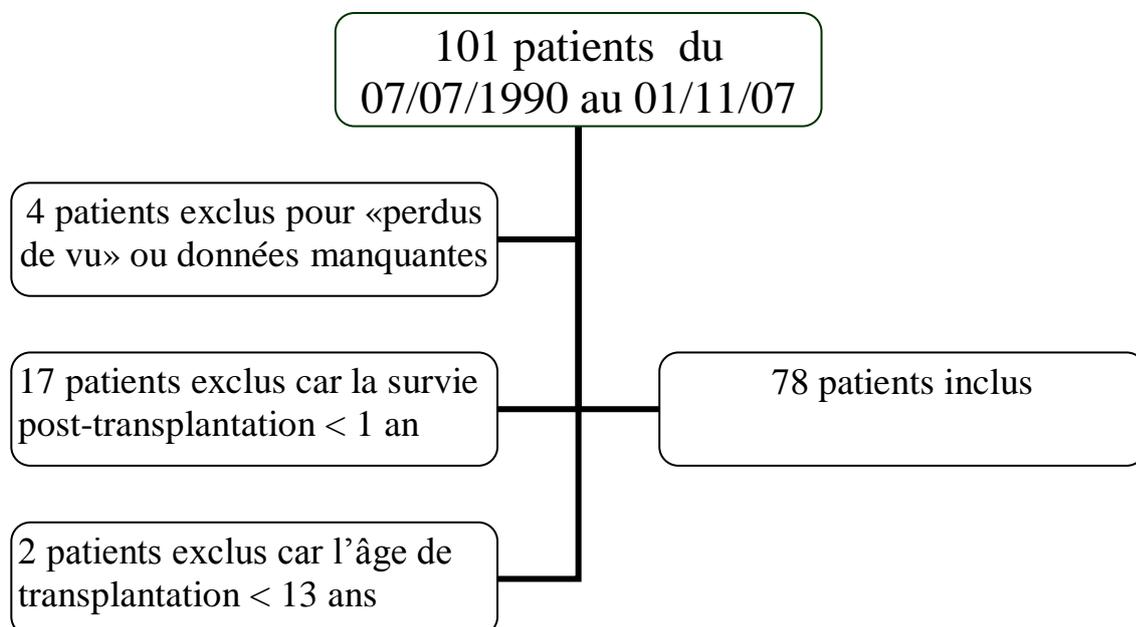
Les Odds Ratio ajustés et leur intervalle de confiance à 95% sont déduits des coefficients estimés de la régression. L'adéquation du modèle final est contrôlée par le test d'Hosmer-Lemeshow. Les valeurs de  $p < 0,05$  sont considérées comme significatives.

## RESULTATS

## 1-Patients inclus

Cent et un patients ont répondu aux critères de l'étude. Soixante-dix huit patients ont été inclus sur une période de 17 ans et 23 patients ont été exclus.

Le suivi post-transplantation ne se déroulait plus au CHU de Nantes pour 2 patients. La survie post-transplantation était inférieure à un an pour 17 patients. Deux patients ont été exclus car l'âge à la première transplantation était inférieur à 13 ans. Et enfin 2 patients sont exclus pour données manquantes.



**Figure 3- Organigramme de l'étude**

## 2- Caractéristiques générales de la population

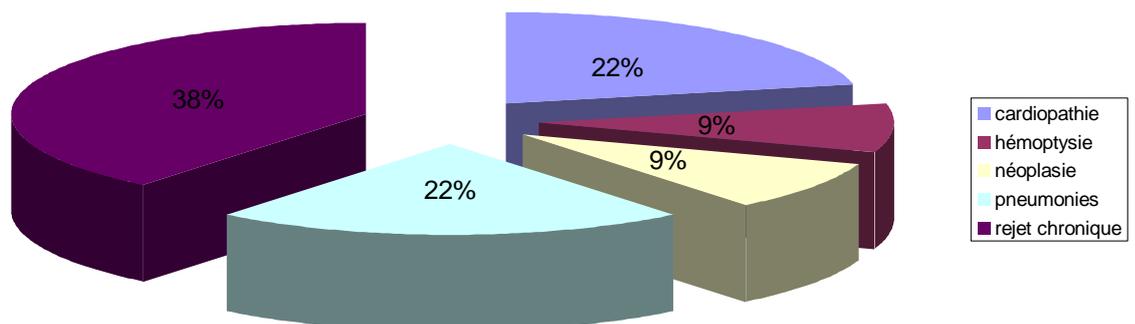
A ce jour, sur les 78 patients inclus dans cette étude, 23 patients sont décédés (29,5%) avec un âge moyen de 25 ans.

L'âge moyen est de 32 ans chez les patients non décédés.

Il y a 33 femmes (42,3%) et 45 hommes (57,7%).

Les 7 étiologies de décès se répartissent de la manière suivante (Figure 4) :

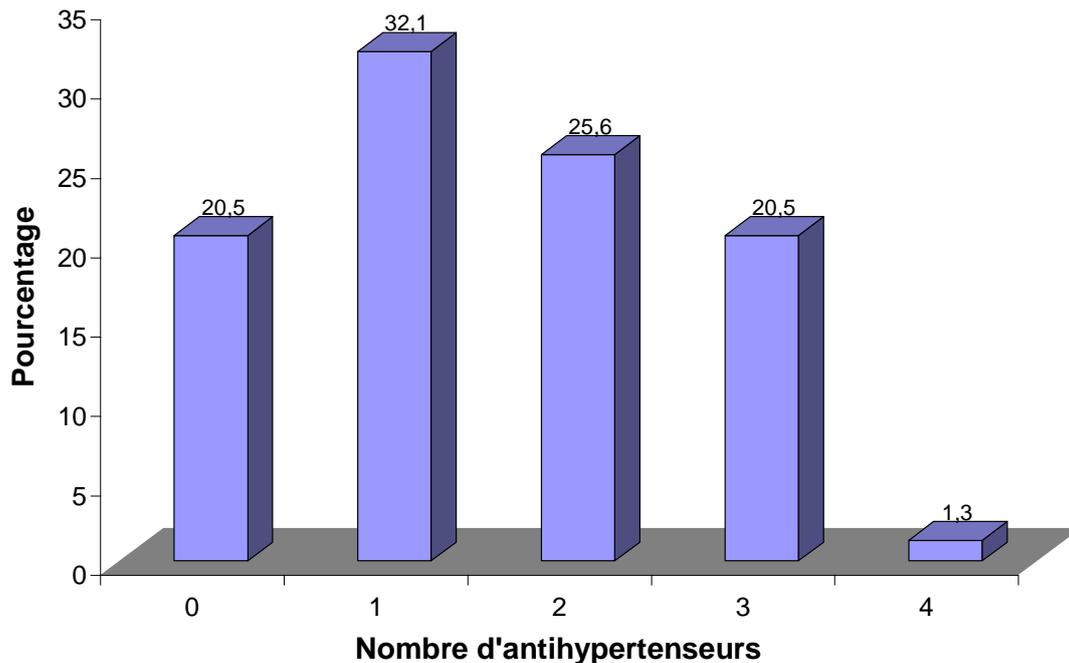
- 5 patients pour cardiopathie (21,7%) (ischémique ou fibrose myocardique),
- 2 patients pour hémoptysies massives secondaire à une aspergillose (8,7%),
- 2 patients pour néoplasies (8,7%), soit pour un lymphome soit pour un adénocarcinome œsophagien,
- 5 patients pour pneumopathies infectieuses (21,7%) soit bactériennes soit virales,
- 9 patients pour rejet chronique avec insuffisance respiratoire terminale (39,2%).



**Figure 4- Etiologies des décès (sur 23 patients)**

Dans cette population, 87,2% des patients sont hypertendus et 52,6% sont traités soit par un inhibiteur de l'enzyme de conversion soit par un antagoniste du système rénine-angiotensine II. Le traitement antihypertenseur va d'une simple monothérapie à une quadrithérapie (Figure 4).

La moyenne de la pression artérielle systolique est de 133mmHg et de 84mmHg pour la pression artérielle diastolique (moyenne calculée sur les valeurs de la dernière consultation).



**Figure 5-Répartition du nombre d'antihypertenseurs**

La majorité des patients ont une insuffisance pancréatique externe. (94,9%)

En ce qui concerne le diabète :

- 59 patients sont diabétiques (75,6%),
- Et pour 93% d'entre eux, une insulinothérapie est nécessaire,
- Le diabète est apparu après la transplantation pour 49,2% des patients.

Trente-quatre patients présentent une dyslipidémie traitée par une statine (43,6%).

Huit patients (10,3%) ont une cardiopathie à fraction d'éjection altérée c'est-à-dire inférieure à 50% le plus souvent d'origine ischémique.

### 3- Caractéristiques liées à la transplantation

L'âge moyen à la transplantation de poumons ou de cœur et de poumon est de 24 ans. La médiane est de 23 ans.

Trente-quatre patients ont eu une transplantation cardio-pulmonaire (43,6%) et 44 patients une transplantation bipulmonaire (56,4%). Et 6 patients soit 7,7% ont bénéficié d'une deuxième transplantation.

La durée de transplantation va de 12 à 224 mois ce qui correspond à la période de surveillance avec une durée moyenne de 79 mois soit 5 ans et 9 mois.

Le génotype est renseigné pour 33 patients. Douze patients ont un génotype DeltaF508 homozygote.

Les patients ont comme traitement immunosuppresseur au moment de la transplantation un ICN (de la ciclosporine pour 80,8% ou du tacrolimus pour 19,2%) associé à de l'azathioprine ou mycophénolate mofétil et des corticoides.

Puis la répartition entre la ciclosporine et le tacrolimus se modifie (à distance de la transplantation) :

- 57,7% sont traités par du tacrolimus avec une dose moyenne de 6,5mg par jour,
- 42,3% sont traités par de la ciclosporine avec une dose moyenne de 397mg par jour.

La rapamune est associée aux ICN pour 23,1% des patients.

Pour les facteurs péri et postopératoires :

- 13% des patients ont eu une hémorragie per-opératoire,
- 39% des patients ont eu des complications postopératoires,
- Avec 23% des patients qui ont eu une reprise chirurgicale pour hémorragie.

La moyenne du pourcentage théorique du VEMS chez ces patients transplantés est de 63%, avec une médiane de 70%.

Cinquante-deux patients (66,7%) ont eu au moins un rejet aigu diagnostiqué cliniquement ou histologiquement. Et parmi ces patients, 10,5% d'entre eux ont eu ou ont un rejet chronique.

#### 4- Caractéristiques liées à la fonction rénale

Avant la transplantation, tous les patients ont un DFG (estimé selon la formule MDRD simplifiée) supérieur à 60ml/min.

Après la transplantation (en période postopératoire), 51,3% des patients ont présenté une IRA et pour 17,5% d'entre eux, une épuration extra-rénale a été nécessaire. Deux patients (5%) n'ont pas pu être sevrés de la dialyse.

La moyenne d'apparition de l'IRC est de 1 an après la transplantation avec des variables allant de 0 à 18 ans, et pour 46,2% des patients, l'IRC débute dès la transplantation de poumons ou de cœur et de poumon.

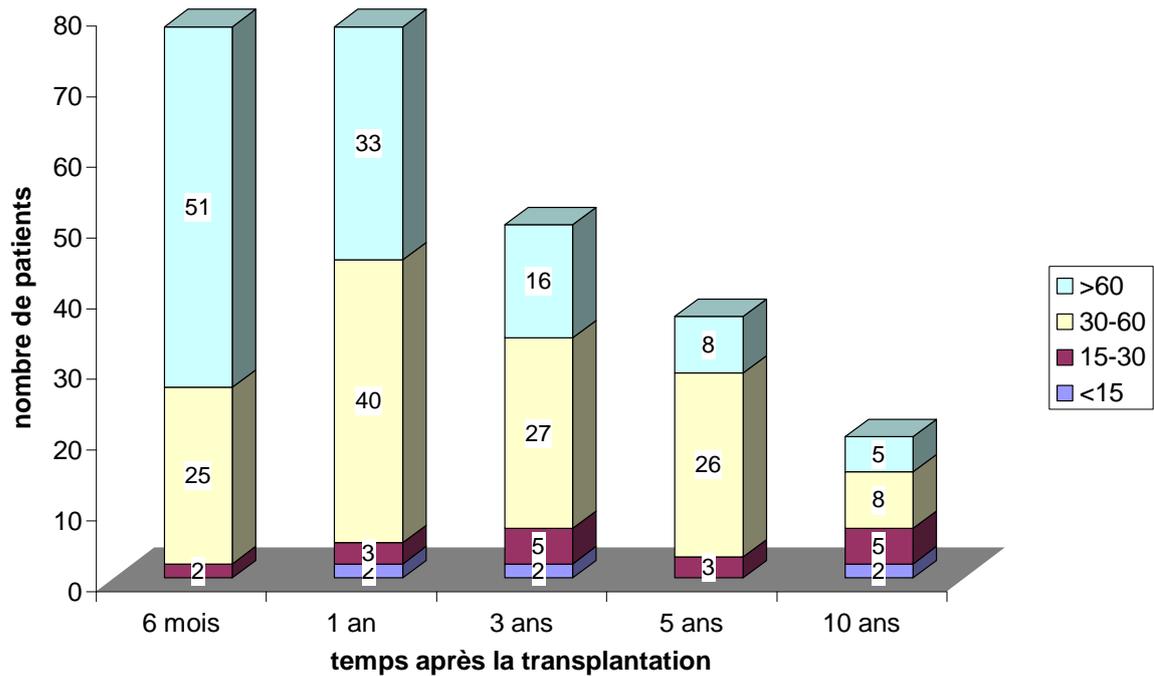
Dans cette étude, Onze patients (14,1%) ont eu une transplantation rénale incluant 2 patients ayant eu 2 transplantations rénales.

Quinze patients ont eu recours à l'hémodialyse, à distance de la transplantation, avec 2 patients qui ont pu être sevrés, 7 patients ont eu une transplantation rénale et 6 patients sont toujours en hémodialyse chronique et sur liste d'attente pour une transplantation rénale.

A 1 an de la transplantation, 57,7 % des patients ont une IRC et 6,4% ont une IRC avec un DFG inférieur à 30ml/min.

Trois ans après la transplantation, 68% des patients ont une IRC et 10% des patients ont une IRC avec un DFG inférieur à 30ml/min. (Tableau 2)

L'incidence et la sévérité de l'IRC augmente progressivement avec le temps après une transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire. (Figure 6)

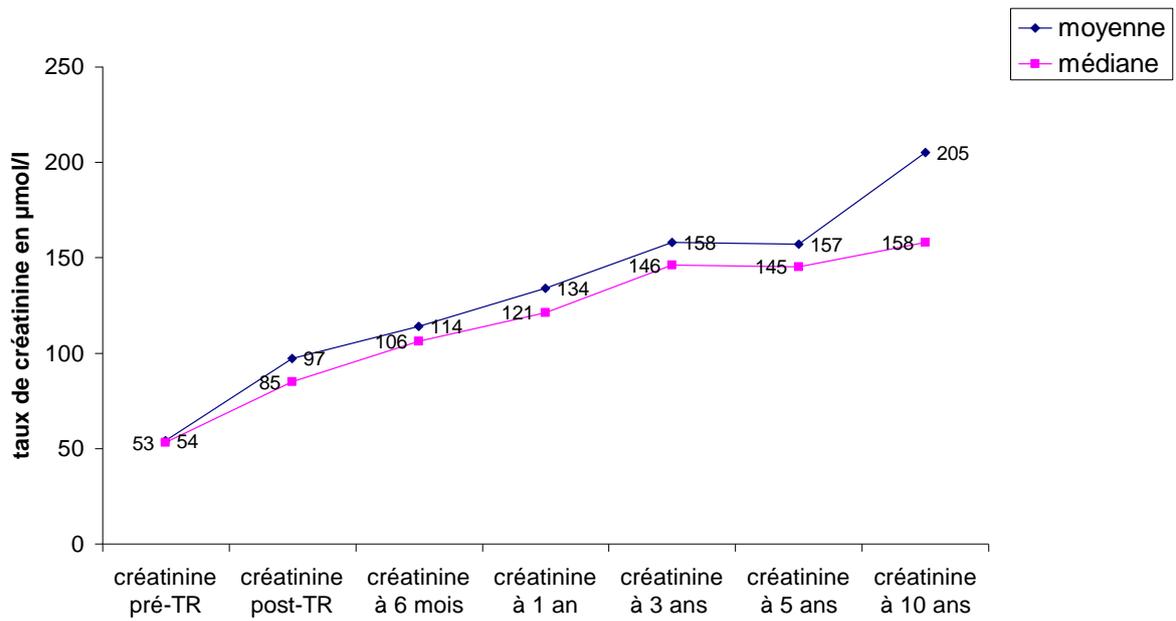


**Figure 6-Incidence de l'IRC après transplantation (DFG en ml/min)**

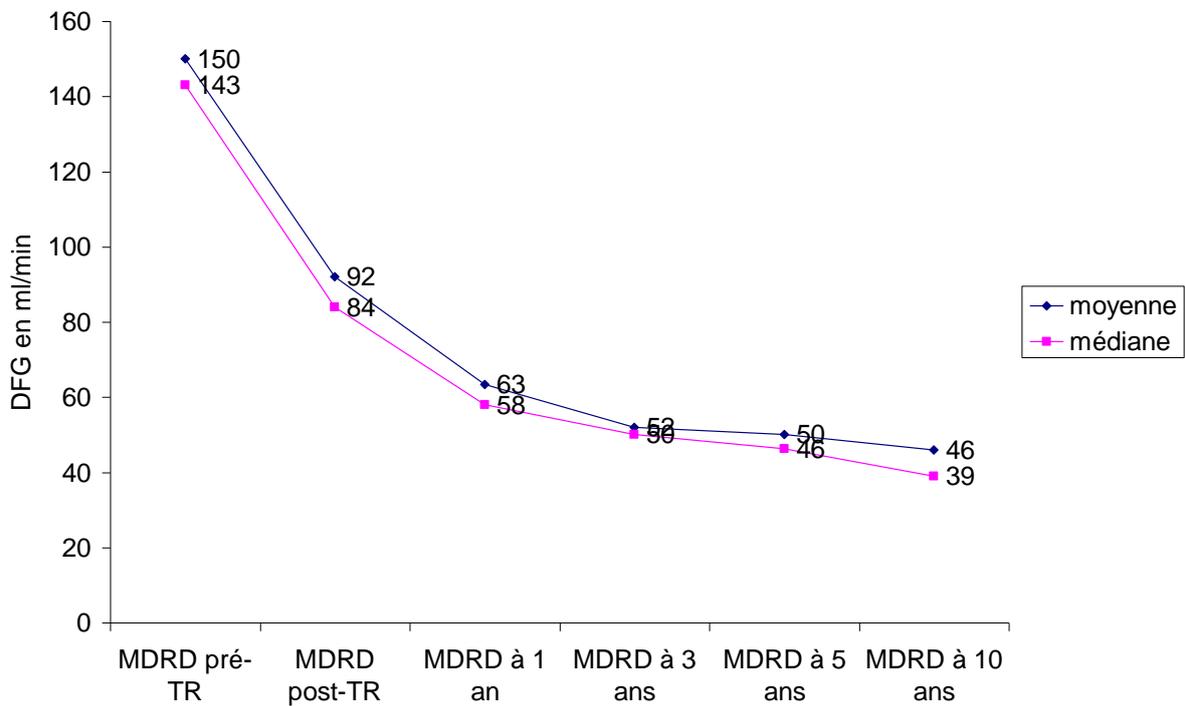
DFG ml/min	6 mois après la transplantation	1 an après la transplantation	3 ans après la transplantation	5 ans après la transplantation	10 ans après la transplantation
<15	0	2,6	4	0	10
15-30	2,6	3,8	10	8,1	25
30-60	32	51,3	54	70,3	40
>60	65,4	42,3	32	21,6	25

**Tableau 1- Pourcentage des patients et stades d'IRC en post-transplantation**

La moyenne et la médiane de la créatinine plasmatique augmente progressivement au fil du temps après la transplantation (Figure 7) et en parallèle la clairance rénale estimée selon la formule MDRD simplifiée diminue (Figure 8).



**Figure 7- Cinétique de la créatinine (TR = Transplantation)**



**Figure 8- Evolution de la clairance rénale (MDRD simplifiée)**

Etude de l'insuffisance rénale des patients atteints de la mucoviscidose et transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaires

Dans cette étude, la moyenne du nombre d'épisodes d'IRA est de 3. Seulement 7,7% des patients n'ont jamais présenté d'épisodes d'IRA. Les étiologies de ces différents épisodes d'IRA sont diverses (Figure 9). La toxicité des ICN reste la première étiologie (41,5%) par surdosage.

Soixante-deux patients (79,5%) ont été traités au moins par des traitements potentiellement néphrotoxiques comme les aminosides et glycopeptides pour les antibiotiques, l'aciclovir et ganciclovir pour les antiviraux, l'amphotéricine B pour les antifongiques.

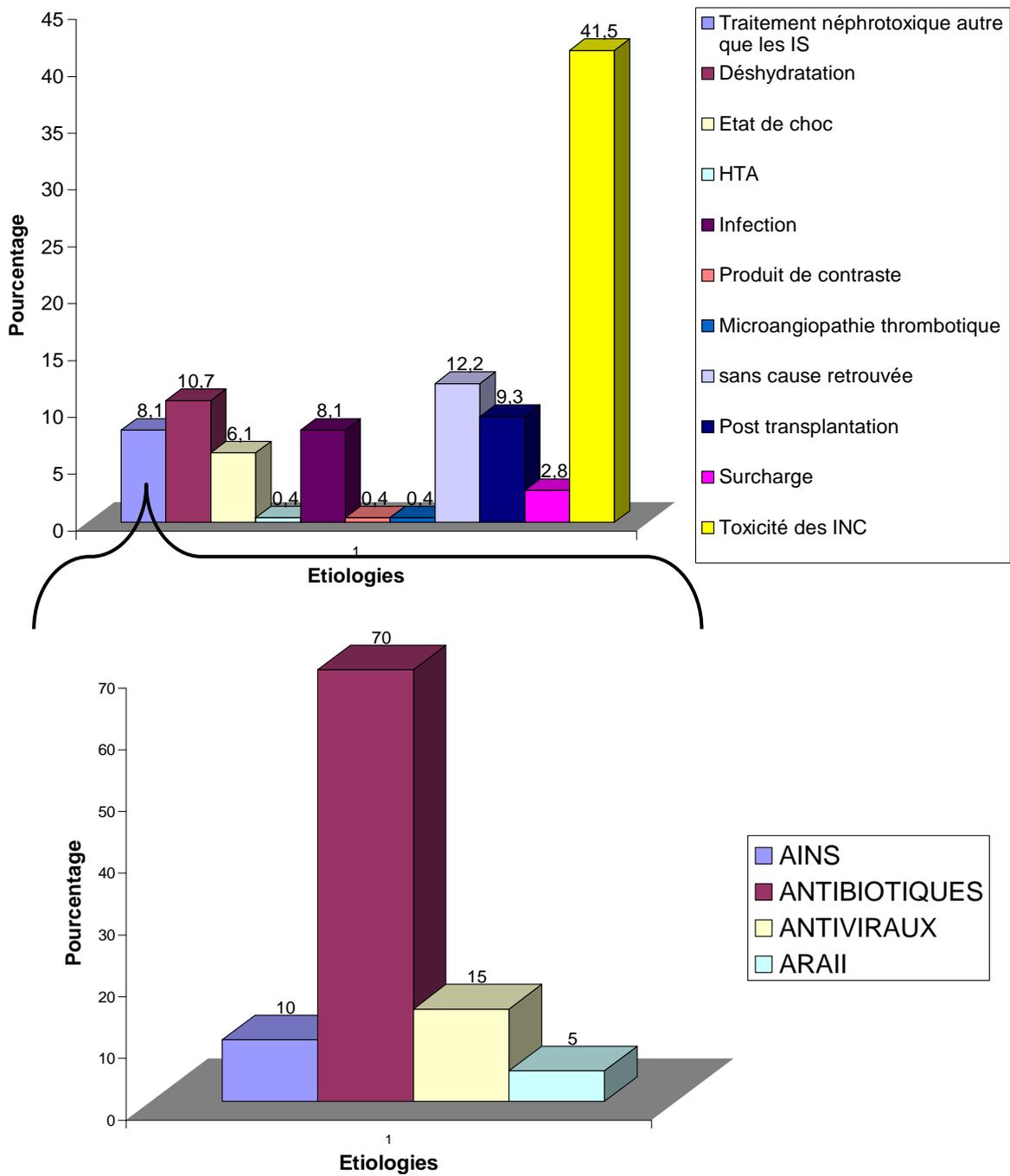


Figure 9- Etiologies des épisodes d'IRA

Nous avons estimé le DFG chez tous les patients par 3 formules différentes : la formule de Cockcroft, la formule MDRD simplifiée et la formule MDRD dite complète.

Les paramètres cliniques et biologiques nécessaires sont ceux de la dernière consultation (entre Janvier et Février 2009 pour les patients non décédés et dans les 3 derniers mois pour les patients décédés).

La formule de Cockcroft est définie par :

$(140 - \text{âge}) * \text{poids} / \text{créatininémie} * A$  avec l'âge en années, le poids en Kilos, la créatininémie en  $\mu\text{mol/l}$  et  $A = 1,04$  pour les femmes et  $1,23$  pour les hommes.

La formule MDRD simplifiée est définie par :

$186 * \text{créatininémie} (-1,154) * \text{âge} (-0,203) * A$  avec la créatininémie en mg/dl, l'âge en années et  $A = 0,742$  pour les femmes et  $1$  pour les hommes.

La formule MDRD complète est définie par :

$170 * \text{créatininémie} (-0,999) * \text{âge} (-0,176) * \text{urée plasmatique} (-0,170) * \text{albuminémie} (0,318) * A$  avec la créatininémie en mg/dl, l'urée en mg/dl, l'albuminémie en g/dl, l'âge en années et  $A = 0,762$  pour les femmes et  $1$  pour les hommes.

La formule MDRD complète calcule un DFG inférieur à la formule de Cockcroft et MDRD simplifiée. (Figure 10)

La formule MDRD simplifiée est la plus proche de la formule MDRD complète quand le DFG est inférieur à 40ml/min et la formule de Cockcroft est la plus proche de MDRD complète quand le DFG est supérieur à 40ml/min. (Figure 11)

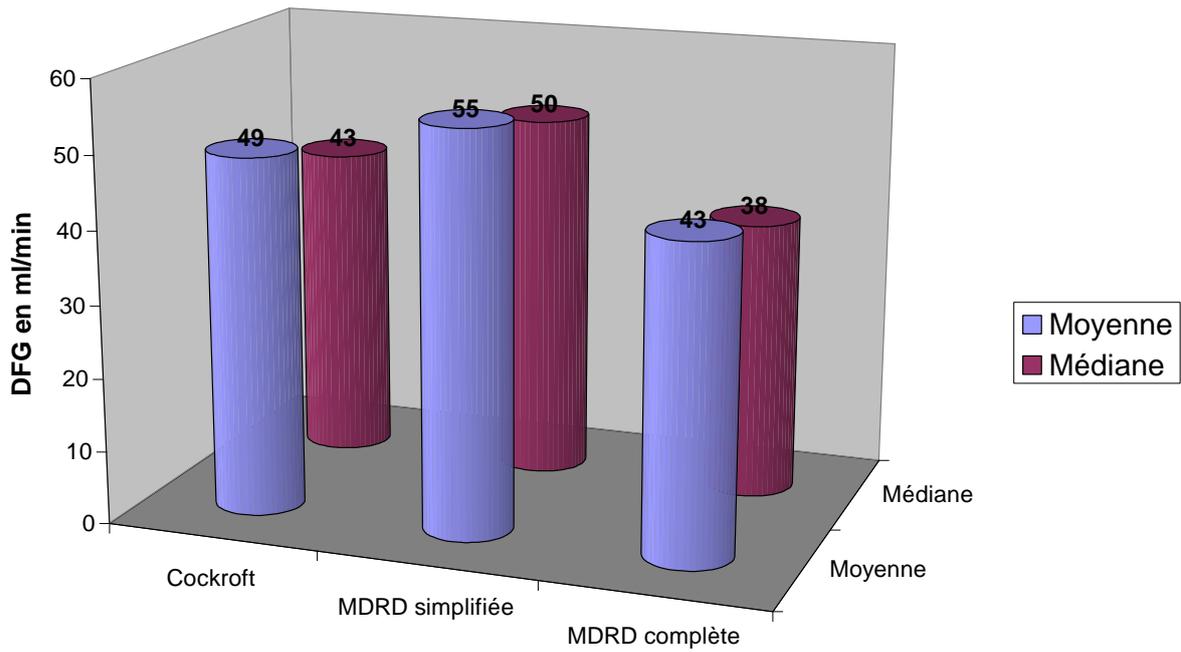


Figure 10- Comparaison des formules estimant le DFG (lors de la dernière consultation)

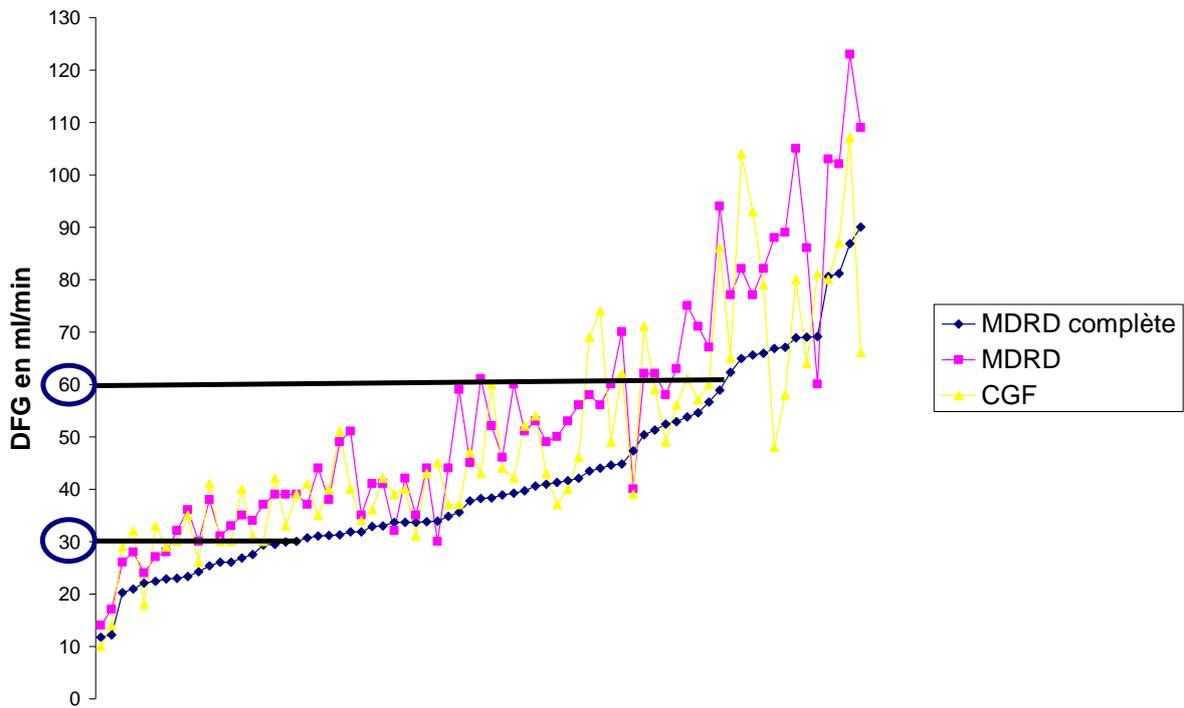


Figure 11- Comparaison des valeurs absolues des 3 formules ( lors de la dernière consultation)

### 5-Caractéristiques liées aux paramètres biologiques et thérapeutiques se rapportant à l'IRC

Pour 41% des patients, nous n'avons pas retrouvé de dosage de protéinurie des 24h.

Pour 19,5% des patients, la protéinurie des 24h est supérieure à 0,5g.

Pour le traitement de l'IRC, 27% des patients reçoivent un traitement par érythropoïétine et 74,4% ont un traitement qui comporte soit des apports calciques, des chélateurs du phosphore ou du potassium ou des dérivés de la vitamine D.

Les principales caractéristiques biologiques du dernier suivi se rapportant à l'IRC (avec la moyenne et la médiane pour chaque valeur) sont définies dans le tableau 1.

**Tableau 2- Caractéristiques biologiques**

Biologie	Moyenne	Médiane
Albuminémie	38,9	40
Bicarbonates	23,9	24,1
Phosphorémie	1,33	1,29
Calcémie	2,26	2,26
Hémoglobine	11,9	11,8
Hémoglobine glyquée	6,2	6,1

## 6- Analyse univariée et multivariée des facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC

L'analyse univariée des facteurs prédictifs a été possible à 1 an et 3 ans de la transplantation. ( DFG < ou >60ml/min à 1 an et DFG< ou > 30 et 60 ml/min à 3 ans).

Les facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC à 1 an de la transplantation sont le sexe féminin, l'âge à la transplantation et la transplantation bipulmonaire, le début de l'IRC dès la transplantation, une insuffisance rénale à 6 mois, une insuffisance rénale aigue en post-transplantation immédiat et l'anémie. (Tableau 3)

En analyse multivariée, le sexe féminin, la transplantation bipulmonaire, le début de l'IRC dès la transplantation et les épisodes d'IRA >1. (Tableau 4)

A 3 ans de la transplantation, les facteurs prédictifs d'évolution vers une IRC avec un DFG<30ml/min sont les facteurs périopératoires, le début de l'IRC dès la transplantation et le fait d'avoir été dialysé en postopératoire.

L'analyse multivariée n'a pas été possible car les effectifs dans le groupe avec un DFG < à 30ml/min sont trop faibles. (Tableau 5)

A 3 ans de la transplantation, les facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC avec un DFG<60ml/min sont le début de l'IRC dès la transplantation. (Tableau 6)

En analyse multivariée, on retrouve ce même facteur ainsi que la pression artérielle diastolique supérieure à 90mmHg. (Tableau 7)

Le génotype de la mucoviscidose n'a pu être étudié comme facteur prédictif de l'IRC car il y a trop de données manquantes. Le génotype était renseigné pour seulement 33 patients.

**Tableau 3-Analyse univariée des possibles facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC à 1 an de la transplantation**

Facteurs	DFG<60ml/min à 1 an	DFG>60ml/min à 1 an	P
	N (%)	N (%)	
	N=43	N=33	
Sexe (Hommes)	20 (46)	24 (73)	<b>0,02</b>
Age à la transplantation (en années)	43,9	31,5	<b>0,01</b>
Type de Transplantation (Bipulmonaire vs Cardiopulmonaire)	30 (70)	13 (39)	<b>0,008</b>
Durée de la transplantation (en mois)	37,1	40,3	0,5
Facteurs périopératoires	6 (14)	3 (9)	0,72
Facteurs postopératoires	16 (37)	13 (39)	0,84
Rejet thoracique	26 (50)	24 (73)	0,26
Type d'Immunosuppresseurs (Ciclosporine vs Tacrolimus)	35 (81)	27 (82)	0,9
Surdosage des IC à 6 mois	14 (33)	13 (40)	0,54
Hypertension artérielle	36 (84)	30 (91)	0,35
Diabète	31 (72)	29 (73)	0,5
Diabète post-transplantation (4)	17 (42)	12 (37)	0,67
Clairance >60ml/min à 6 mois (1)	41 (98)	27 (89)	<b>0,0001</b>
Insuffisance rénale dès la transplantation	29 (67)	6 (18)	<b>0,0001</b>
Episodes d'IRA >1	31 (72)	17 (51)	0,06
Dialyse postopératoire	1 (3)	5 (12)	0,22
Traitements néphrotoxiques (1)	35 (83)	24 (73)	0,27
Cardiopathie à FEVG altérée	3 (7)	5 (15)	0,28
Anémie	21 (49)	6 (18)	<b>0,005</b>
IRA post-transplantation immédiate	27 (63)	11 (33)	<b>0,006</b>

(1): une valeur manquante ; (4) : quatre valeurs manquantes  
FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

**Tableau 4-Analyse multivariée des facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC à 1 an de la transplantation**

**Test d'Hosmer-Lemeshow : 0,562**

OR\* : Odds ratio ajusté ; IC95%: Intervalle de confiance à 95%

Facteurs	OR	IC 95%	P
Sexe (Homme)	0,98	0,022-0,436	0,002
Type de Transplantation (Bipulmonaire)	3,49	0,99-12,4	0,05
Insuffisance rénale dès la transplantation	14,4	3,6-57,77	0,0001
Episodes d'IRA >1	4,79	1,25-17,9	0,02

**Tableau 5- Analyse univariée des possibles facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC avec un DFG<30ml/min à 3 ans de la transplantation**

Facteurs	DFG<30ml/min à 3 ans	DFG>30ml/min à 3 ans	P
	N (%)	N(%)	
	N=7	N=44	
Sexe (Hommes)	3 (43)	24 (53)	0,7
Age à la transplantation (en années)	35,3	24,9	0,2
Type de Transplantation (Bipulmonaire)	5 (71)	20 (45)	0,25
Durée de la transplantation (en mois)	16,9	27,4	0,08
Facteurs périopératoires (1)	4 (57)	4 (9)	<b>0,009</b>
Facteurs postopératoires (1)	4 (57)	17 (39)	0,43
Rejet thoracique	5 (71)	31 (70)	1
Type d'Immunosuppresseurs (Ciclosporine)	4 (57)	37 (84)	0,13
Association de la rapamune	2 (28)	12 (27)	1
Surdosage des IC à 6 mois (2)	2 (33)	16 (37)	1
Hypertension artérielle	7 (100)	38 (86)	0,6
Diabète	6 (87)	34 (77)	1
Diabète post-transplantation (3)	1 (14)	14 (35)	0,4
Clairance >60ml/min à 6 mois (3)	5 (100)	9 (91)	0,07
Insuffisance rénale dès la transplantation	6 (86)	18 (41)	<b>0,04</b>
Episodes d'IRA >1	4 (57)	30 (68)	0,67
Dialyse postopératoire	2 (29)	1 (2)	<b>0,04</b>
Traitements néphrotoxiques (1)	7 (100)	35 (81)	0,6
Cardiopathie à FEVG altérée	1 (14)	5 (11)	1
Anémie	5 (71)	13 (29)	0,08
Dyslipidémie	4 (57)	21 (48)	0,7
Pression artérielle systolique >140mmHg	4 (57)	12 (27)	0,19
Pression artérielle diastolique >90mmHg	4 (57)	14 (32)	0,23
IRA post-transplantation immédiate	5 (71)	20 (45)	0,12

(1) : une valeur manquante ; (2) : deux valeurs manquantes ; (3) : trois valeurs manquantes

**Tableau 6- Analyse univariée des possibles facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC à 3 ans de la transplantation**

Facteurs	DFG<60ml/min à 3 ans	DFG>60ml/min à 3 ans	P
	N (%)	N (%)	
	N=35	N=16	
Sexe (Hommes)	20 (57)	7 (44)	0,38
Age à la transplantation (en années)	26,1	25,7	0,9
Type de Transplantation (Bipulmonaire)	19 (54)	6 (37)	0,37
Durée de la transplantation (en mois)	23,8	30,9	0,11
Facteurs périopératoires	5 (14)	3 (20)	0,63
Facteurs postopératoires	16 (46)	5 (33)	0,41
Rejet thoracique	24 (68)	12 (75)	0,64
Type d'Immunosuppresseurs (Ciclosporine)	28 (80)	13 (81)	1
Association de la rapamune	11 (31)	3 (19)	0,5
Surdosage des IC à 6 mois	13 (38)	5 (33)	0,74
Hypertension artérielle	32 (92)	13 (81)	0,36
Diabète	27 (77)	13 (81)	1
Diabète post-transplantation	10 (30)	5 (35)	0,71
Clairance >60ml/min à 6 mois	31 (94)	13 (87)	0,17
Insuffisance rénale dès la transplantation	21 (60)	3 (19)	<b>0,008</b>
Episodes d'IRA >1	26 (74)	8 (50)	0,11
Dialyse postopératoire	3 (8)	0 (0)	0,54
Traitements néphrotoxiques	28 (82)	14 (87)	1
Cardiopathie à FEVG altérée	4 (11)	2 (12)	1
Anémie	15 (43)	3 (19)	0,12
Dyslipidémie	15 (43)	10 (62)	0,19
Pression artérielle systolique >140mmHg	13 (37)	3 (19)	0,33
Pression artérielle diastolique >90mmHg	15 (43)	3 (19)	0,12
IRA post-transplantation immédiate	18 (51)	7 (44)	0,31

(1) : une valeur manquante ; (2) : deux valeurs manquantes ; (3) : trois valeurs manquantes

**Tableau 7-Analyse multivariée des facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC à 3 ans de la transplantation**

**Test d'Hosmer-Lemeshow : 0,789**

OR\* : Odds ratio ajusté ; IC95%: Intervalle de confiance à 95%.

Facteurs	OR	IC 95%	P
Insuffisance rénale dès la transplantation	11,89	1,9-74,4	0,008
Pression artérielle diastolique >90mmHg	6,173	0,983-38,77	0,05

## 7- Analyse univariée des possibles facteurs de mortalité

Vingt-trois patients sur 78 sont décédés (soit 29,5%).

L'IRC à 1 an et 3 ans ne sont pas des facteurs de mortalité en analyse univariée avec respectivement un p à 0,13 et 0,7.

La transplantation bipulmonaire ( $p=0,047$ ), le nombre d'épisodes d'IRA ( $p= 0,0001$ ), l'âge à la transplantation ( $p=0,004$ ) sont des facteurs de mortalité statistiquement significatifs en analyse univariée mais aucun de ces facteurs n'est statistiquement significatif en analyse multivariée.

## DISCUSSION

L'étude de l'IRC chez les patients transplantés pulmonaires et cardiaques est plus importante depuis une dizaine d'années. L'IRC a été reconnue comme un facteur de risque de mortalité indépendant<sup>6,7</sup> et différents facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC ont été identifiés<sup>6, 34, 35</sup>.

Mais dans ces différentes études, la population de patients atteints de la mucoviscidose dépasse rarement 30%.

Dans notre étude, 78 patients ayant été transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaires pour une insuffisance respiratoire terminale secondaire à la mucoviscidose, ont été inclus sur une période de 17 ans. C'est une des premières études qui s'intéresse à la progression de l'IRC dans cette population avec un tel effectif.

Trois critères d'exclusion sont retenus.

Un critère d'exclusion habituel concerne la survie post-transplantation et varie de 6 mois à 1 an. Ce dernier a été fixé à 1 an dans notre étude pour 2 raisons :

- la première est la longue période de l'étude (17 ans)
- il nous paraissait également important d'avoir au moins 1 an de recul pour chaque patient pour étudier les facteurs prédictifs d'IRC.

La cause de décès de ces patients exclus est dans 100 % des cas secondaire à une insuffisance respiratoire terminale due à un rejet chronique (ou bronchiolite oblitérante).

En ce qui concerne le critère d'exclusion portant sur l'âge à la transplantation, le « cut off » de 13 ans a été déterminé à partir de l'étude d'Hmiel et al<sup>28</sup>. Pour cette étude réalisée chez des enfants transplantés pulmonaires et porteurs de la mucoviscidose pour 46% des cas, l'auteur montre qu'un âge à la transplantation supérieur à 13 ans est un facteur de risque supplémentaire dans la progression vers l'IRC.

Le nombre de patients ayant une IRC est très élevé dans notre étude. A 1 an de la transplantation, 57,7% des patients ont une IRC, 68% à 3 ans et 78,4% à 5 ans.

A 3 ans de la transplantation, 14% des patients ont une IRC avec un DFG inférieur à 30 ml/min et seulement 8,1% à 5 ans. Par comparaison avec l'étude d'Ojo et al<sup>6</sup> de 2003, ce pourcentage de patients transplantés ayant une IRC sévère est similaire à 3 ans de la transplantation (14%) mais largement différent à 5 ans (22,8%). Cette nette différence à 5 ans est due à la diminution d'environ un tiers de notre effectif et aux caractéristiques différentes des 2 populations.

Pour les patients avec une IRC modérée, il n'existe pas de comparaison possible avec la littérature et encore moins avec une population de patients ayant comme maladie initiale la mucoviscidose.

A 1 an de la transplantation, les facteurs prédictifs de progression vers l'IRC sont le sexe féminin, l'âge à la transplantation, la transplantation bipulmonaire, l'insuffisance rénale débutant dès la transplantation, l'IRA post-transplantation, une insuffisance rénale à 6 mois et le nombre d'épisodes d'IRA supérieur à 1.

Certaines études retrouvent aussi le sexe féminin et l'âge à la transplantation comme des facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC<sup>6,28</sup>.

Dans notre étude, à 3 ans de la transplantation, le nombre de patients avec une IRC sévère et une IRC tous stades confondus, augmente. Les facteurs prédictifs sont l'insuffisance rénale débutant dès la transplantation et la pression artérielle diastolique. Et pour l'IRC sévère, on retrouve l'insuffisance rénale débutant dès la transplantation avec les facteurs périopératoires et la dialyse postopératoire. Une clairance inférieure à 60ml/min à 6 mois favorise la progression vers une IRC sévère à 3 ans.

Nous avons tenu à utiliser la formule MDRD complète dans notre population car les patients atteints de mucoviscidose sont fréquemment dénutris. De ce fait, leurs bilans de routine comportent un dosage d'albumine plasmatique, qui rend possible le calcul du DFG par cette formule, qui tient aussi compte d'un marqueur biologique du catabolisme musculaire : l'urée plasmatique. La comparaison entre les 3 formules : la formule de Cockcroft, et les 2 formules de MDRD simplifiée et complète, confirme la supériorité de la formule MDRD complète. Il serait donc intéressant d'évaluer la formule MDRD complète dans une population de patients atteints de mucoviscidose par comparaison à une technique de référence, comme la scintigraphie au Chrome EDTA, pratiquée dans notre hôpital. Une étude réalisée chez des transplantés pulmonaires a rapporté que cette formule MDRD complète sous estime le DFG en comparaison avec la clairance au iothalamate<sup>10</sup> mais 15% seulement des patients inclus étaient atteints de mucoviscidose.

Les étiologies de l'IRC dans cette population peuvent être multifactorielles et propres à la maladie initiale : la mucoviscidose.

Tout d'abord, la majorité de ces patients ont des facteurs de risques reconnus comme des facteurs de progression vers l'IRC dans la population générale. On retient que 90% des patients sont hypertendus, près de la moitié ont une dyslipidémie et tous ont eu au moins une fois, un traitement néphrotoxique dans notre étude.

De plus, les trois quart des patients sont diabétiques. Et pour la moitié d'entre eux, le diabète est apparu après la transplantation. Ce pourcentage est d'ailleurs deux fois plus élevé que celui mentionné dans l'étude d'Hadjiadis et al<sup>2</sup>. Il est très difficile d'avoir des objectifs glycémiques corrects d'abord en pré-transplantation avec les cures itératives de corticothérapie et en post-transplantation avec le traitement immunosuppresseur (ICN) et la corticothérapie (faibles doses au long cours et bolus lors des rejets aigus). Le déséquilibre fréquent des glycémies, la durée d'évolution du diabète chez ces jeunes patients sont des arguments forts pour le développement d'une néphropathie diabétique.

La dyslipidémie serait un autre facteur de risque d'IRC modifiable<sup>36</sup> même si nous ne le retrouvons pas dans notre étude.

Ensuite les néphropathies responsables de l'IRC peuvent avoir toutes les caractéristiques : tubulo-interstitielles, glomérulaires et vasculaires. Les néphropathies tubulo-interstitielles sont secondaires à la toxicité directe et indirecte (mécanisme immunoallergique) des traitements néphrotoxiques comme les antibiotiques ou secondaires à une néphrocalcinose. Quelques cas de microangiopathies thrombotiques secondaires aux ICN ont été rapportés.

Et il ne faut pas sous diagnostiquer des étiologies plus rares comme les néphropathies à oxalate et les néphropathies glomérulaires soit secondaires à une amylose AA car ces patients présentent souvent un syndrome inflammatoire chronique en pré et post-transplantation, soit secondaire à une maladie de système. Par exemple dans cette étude, un certain nombre de patients ont eu une polyarthrite inflammatoire et un patient une vascularite cutanée.

L'étude de Lefaucheur et al<sup>30</sup> appuie cette affirmation. Son étude porte sur des patients transplantés pulmonaires ou cardiopulmonaires et exclusivement chez des patients atteints de la mucoviscidose. En réalisant des biopsies rénales au moment d'épisodes d'IRA, elle découvre que plus de 50% des patients ont une néphropathie à oxalate.

Dans notre étude, très peu de patients ont eu une biopsie rénale à visée diagnostique. Les quelques biopsies réalisées à des stades tardifs montraient des lésions de toxicité chronique des ICN. La biopsie rénale semble être un examen complémentaire indispensable dans la démarche diagnostique mais elle n'est pas toujours réalisable.

Il est donc possible, dès la transplantation thoracique, de prédire quels patients vont évoluer vers l'IRC (l'insuffisance rénale débutant dès la transplantation est un facteur prédictif significatif de progression vers l'IRC). Une prise en charge optimale spécialisée de ces patients au stade d'IRC modérée doit donc être instituée pour limiter au maximum l'évolution vers l'IRC terminale et prévenir ou corriger les complications de l'IRC.

Les principaux facteurs de progression de l'IRC dans la population générale sont l'hypertension artérielle<sup>37</sup> et la protéinurie. La correction de ces 2 facteurs permet de ralentir la progression vers l'IRC terminale. Les objectifs<sup>38, 39</sup> sont d'avoir une pression artérielle systolique inférieure à 130mmHg et une pression diastolique inférieure à 80mmHg voire des valeurs plus basses selon la tolérance clinique. Le deuxième objectif est une protéinurie inférieure à 0,5g/24h. (Annexe 1)

Dans cette étude, la pression artérielle diastolique est identifiée comme un facteur prédictif d'évolution vers l'IRC à 3 ans (retrouvée aussi dans l'étude d'Ishani et al<sup>19</sup>), et les pressions artérielles moyennes systoliques et diastoliques sont supérieures aux objectifs préconisés. Et l'on remarque que très peu de protéinuries sont recherchées dans une population où l'incidence de l'IRC est largement élevée.

Les antagonistes du système rénine-angiotensine<sup>38</sup> avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II sont les traitements recommandés pour ralentir la progression vers l'IRC terminale.

L'équilibre de la pression artérielle souvent difficile chez ces patients (22% ont une trithérapie voire une quadrithérapie) doit rester un objectif primordial et le traitement antihypertenseur doit contenir au moins une des classes thérapeutiques inhibant le système rénine-angiotensine (seulement un patient sur deux est traité par IEC ou ARAII).

Ces molécules ont une triple fonction :

- antihypertensive,
- néphroprotectrice même en l'absence d'altération du DFG, en diminuant la protéinurie,
- et enfin une action anti-fibrosante en diminuant la sécrétion de TGF bêta favorisée par les ICN et la réabsorption des protéines filtrées au niveau de l'interstitium péri-tubulaire.

Le bénéfice attendu sur la diminution de la progression vers l'IRC est proportionnel à l'importance de la protéinurie<sup>40</sup>.

Ces thérapeutiques ont un réel bénéfice dans les maladies rénales chroniques chez les patients ayant une clairance entre 30 et 60ml/min. Pour l'IRC sévère, le bénéfice est probable mais la surveillance doit être accrue en raison du risque d'aggravation vers l'IRC terminale.

L'inhibition du SRAA n'est pas sans risques chez des patients soumis à d'autres facteurs de dégradation de la fonction rénale. L'arrêt des antagonistes du système rénine-angiotensine ne doit être envisagé que si l'élévation de la créatininémie dépasse plus de 30% de la valeur habituelle.

Si l'équilibre tensionnel n'est pas obtenu, il convient d'ajouter un autre traitement antihypertenseur comme un diurétique thiazidique ou de l'anse car la rétention hydrosodée est souvent présente et sous-estimée chez ces patients.

En cas de protéinurie persistante, il est possible d'adjoindre un autre antagoniste du système rénine-angiotensine avec une surveillance rapprochée de la kaliémie.

Des règles hygiéno-diététiques sont recommandées chez les insuffisants rénaux même si elles sont actuellement contestées. Chez les patients atteints de mucoviscidose et très exposés à la dénutrition, un régime pauvre en protides ne peut être que dangereux et doit être proscrit.

Les patients atteints de mucoviscidose transplantés ou non sont soumis à de nombreux traitements néphrotoxiques que les complications cliniques obligent à administrer. Nous avons (Figure 10) rapporté la nature de ces différents traitements, incluant immunosuppresseurs, anti-viraux, antibiotiques, antifongiques et AINS.

Les antibiotiques, les antiviraux et les antifongiques doivent être adaptés à la clairance rénale surtout ceux qui sont néphrotoxiques. Mis à part ceux déjà cités et étudiés, il en existe bien d'autre qu'il ne faut pas négliger.

Par exemple : la ceftazidime est une antibiothérapie largement utilisée chez ces patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa*. Cette molécule est reconnue pour potentialiser l'effet néphrotoxique déjà réel des aminosides<sup>41</sup>. Les fluoroquinolones ont aussi un effet néphrotoxique potentiel en particulier la ciprofloxacine. Des cas de néphropathies interstitielles et de néphropathies avec des cristaux intra-tubulaires ont été rapportés<sup>42</sup>, le plus souvent dans un contexte de surdosage.

Ces différents traitements néphrotoxiques favorisent l'aggravation de l'IRC par la répétition d'épisodes d'IRA.

La toxicité des ICN est toujours la première étiologie évoquée dans la survenue d'une IRA (41%). On ne retrouve pas de différence significative entre la ciclosporine et le tacrolimus contrairement à la littérature qui montre une toxicité moindre du tacrolimus<sup>19</sup>.

Le surdosage des ICN à 6 mois a été retrouvé comme facteur prédictif dans l'étude de Canales et al<sup>7</sup>. La diminution des doses des ICN est une attitude thérapeutique actuellement observée chez les transplantés cardiaques<sup>43</sup>.

De nombreuses études vont dans ce sens ou remplacent les ICN par de la rapamune<sup>24</sup>. Effectivement, on observe une diminution de l'altération rénale sans augmentation du nombre de rejets mais elles sont peu convaincantes car les effectifs sont faibles.

Il faut rappeler que l'association de la rapamune aux ICN potentialise la toxicité néphrologique le plus souvent après une période d'amélioration. Cette association est indiquée chez ces patients en cas de rejet chronique pour diminuer la fibrose pulmonaire. Même si dans notre étude, ce facteur ne ressort pas, il faut rester prudent lors de l'association de ces 2 molécules et envisager une diminution plus drastique des ICN quand cela est possible.

Pour conclure, les ICN restent le traitement immunosuppresseur de référence et les doses thérapeutiques nécessaires doivent être réévaluées sur des grandes cohortes. En effet ces patients ont fréquemment des effets secondaires des ICN que n'ont pas par exemple les transplantés rénaux qui ont des doses beaucoup plus faibles.

La périodicité de la surveillance clinique et biologique de ces patients insuffisants rénaux chroniques est adaptée en fonction du niveau de progression de l'insuffisance rénale, en général tous les 3 à 6 mois.

La prise en charge globale précoce spécialisée de l'IRC, comme préconisé dans les recommandations de l'ANAES 2004 est indispensable ce d'autant que les facteurs retrouvés comme prédictifs de progression vers l'IRC dans notre étude sont peu ou pas corrigeables : le sexe féminin, la transplantation bipulmonaire qui est le type de transplantation le plus fréquent, l'âge à la transplantation et les facteurs péri-opératoires.

D'autres thérapeutiques sont envisageables comme la correction du bilan phosphocalcique en particulier la phosphorémie<sup>44</sup>, de l'acidose métabolique et de l'anémie. Dans cette étude, les paramètres biologiques montrent une tendance à l'hyperphosphorémie sans acidose métabolique, ni anémie mais 27% des patients sont traités par de l'érythropoïétine.

L'anémie est un facteur de progression de l'IRC dans notre étude significatif à 1 an avec une forte tendance à 3 ans et également identifié dans quelques études<sup>45, 46</sup>. L'anémie dans cette population est multifactorielle : toxique par les immunosuppresseurs, et inflammatoire secondaire aux surinfections bronchiques répétées. L'IRC est-elle une cause ou une conséquence de cette anémie ? Probablement les deux. Sa prise en charge reste identique. Après avoir éliminé une étiologie facilement identifiable, une surcharge en fer per os est recommandée car il existe une mauvaise utilisation du fer chez les insuffisants rénaux chroniques. Les taux sériques de ferritine doivent être compris entre 100 et 500µg/l chez les patients non dialysés. En cas de résistance (l'objectif de l'hémoglobine recommandée est entre 11 et 12g/dl) ou une hyperferritinémie, un traitement par de l'érythropoïétine doit être instauré<sup>47</sup>.

Enfin avant la transplantation, la fonction rénale est le plus souvent normale mais les lésions histologiques sont probablement déjà présentes du fait du nombre de cures d'antibiothérapie néphrotoxiques, du diabète le plus souvent insulino-dépendant, et de l'hypoxémie persistante.

La précipitation vers l'IRC se fait pour plus de la moitié des patients en post-transplantation immédiat. On pourrait proposer une évaluation plus fine de la fonction rénale et des fonctions tubulaires en pré-transplantation. Le ionogramme urinaire des 24h (sinon sur échantillon avec une créatinurie) détecte de manière précoce<sup>48, 49</sup> une altération de la fonction rénale. En effet l'augmentation de la perte urinaire de potassium, de magnésium et de calcium signe une dysfonction tubulaire. Mais la prise en charge du patient après la transplantation n'en serait que peu modifiée compte tenu de la lourdeur de l'intervention, du haut niveau d'immunosuppression nécessaire et du type et dosages des médicaments anti-infectieux utilisés.

Pour répondre à notre objectif secondaire, l'IRC n'est pas un facteur de mortalité mais le nombre d'épisodes d'IRA l'est. Le nombre de patients nécessaire pour une surveillance supérieure à 3 ans n'est pas suffisant pour retrouver ce paramètre en analyse multivariée

Pour le traitement de l'IRC terminale, la suppléance par la dialyse péritonéale est un échec dans cette population. Cela se confirme aussi avec l'hémodialyse chronique où la mortalité augmente considérablement<sup>50</sup>. En effet les séances d'hémodialyse chronique sont marquées par une instabilité hémodynamique fréquente chez ces patients avec une cardiopathie ischémique sous jacente. De plus il est difficile d'obtenir un abord vasculaire correct car le capital veineux est très pauvre secondairement aux cures d'antibiothérapie itératives.

La transplantation rénale préemptive reste le traitement le plus adapté<sup>51</sup> et ces patients doivent être inscrits tôt.

Ce qui nous amène à conclure que la consultation auprès du néphrologue doit être la plus précoce<sup>52</sup> possible. Il faut orienter le patient vers un néphrologue si le DFG est  $< 30$  ml/min selon les recommandations de KDOQI<sup>12</sup> et si le DFG est  $< 40$  ml/min ou à plusieurs reprises inférieure à 60 ml/min selon les recommandations de l'ANAES<sup>39</sup>.

Mais dans cette population et au vu de cette étude, l'orientation vers un néphrologue pourrait être envisagée dès que le DFG est inférieur à 60 ml/min.

Cette étude comporte un certain nombre de limites. L'effectif de la population est probablement trop faible pour pouvoir déterminer plus de facteurs prédictifs d'IRC.

De plus il aurait été plus proche de la réalité d'utiliser la formule MDRD complète pour déterminer les stades d'IRC à 1 an et 3 ans dans notre analyse univariée et multivariée. Mais cela n'a pas été possible car il y aurait eu trop de données manquantes. De futures études avec des effectifs plus conséquents semblent indispensables pour déterminer au mieux ces différents facteurs prédictifs d'IRC, comparant une population de patients atteints de la mucoviscidose transplantés thoraciques à un groupe contrôle (soit de patients atteints de la mucoviscidose non transplantés, soit de patients non atteints de la mucoviscidose transplantés thoraciques).

## CONCLUSION

Il s'agit donc d'une étude originale par les deux principales caractéristiques de la population : patients atteints de mucoviscidose et transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaires.

C'est une des premières études s'intéressant aux facteurs prédictifs de progression vers l'IRC dans cette population. Nous avons mis en évidence un certain nombre de facteurs, iatrogènes pour la plupart mais qui paraissent inévitables dans la prise en charge de ces patients à haut risque de rejet et de complications infectieuses. L'évolution vers l'IRC semble pouvoir être prédite dès la période postopératoire et il est important alors que ces patients à risque soient orientés précocement vers un néphrologue. Celui-ci ne pourra certes pas éviter l'évolution vers l'IRC terminale mais il pourra essayer d'en retarder l'échéance et faire que le patient y arrive dans les meilleures conditions possibles. Une de ses missions sera de l'inscrire sur la liste d'attente de transplantation rénale suffisamment tôt pour que l'étape de la dialyse lui soit évitée.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Felix Ratjen, Gerd Döring. Cystic fibrosis. *The Lancet* 2003;361:681-89.
2. Denis Hadjiliadis, Janet Madill, Cecilia Chaparro, Anna Tsang. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation before and after lung transplantation. *Clinical Transplantation* 2005;19:773-8.
3. Theodore G. Liou, Frederick R. Adler, David R. Cox, Barbara C. Cahill. Lung Transplantation and Survival in Children with Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine* 2007;357:2143-52.
4. EP. Trulock, LB. Edwards, DO. Taylor, MM. Boucek. Registry of the international Society for heart and Lung Transplantation : Twenty-second official adult lung and heart-lung transplantation report-2005. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005;24:956-67.
5. Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), Société de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire de Langue Française (SCTCVLF), Etablissement Français des Greffes (EFG), Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose (AFLM). Indications de la transplantation pulmonaire et cardiopulmonaire chez l'adulte. *Revue des maladies respiratoires* 2000;17:1119-32.
6. Akinlolu O. Ojo, Philip J. Held, Friedrich K. Port, Robert A. Wolfe. Chronic Renal Failure after Transplantation of a nonrenal Organ. *the New England Journal of Medicine* 2003;349:931-40.
7. M. Canales, P. Youssef, R. Spong, A. Ishani. Predictors of Chronic Kidney Disease in Long-Term Survivors of Lung and Heart-Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2006;6:2157-63.
8. DW. Cockcroft, MH. Gault. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
9. AS. Levey, JP. Bosch, JB. Lewis, T. Greene. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation. *Annals of Internal Medicine* 1999;130:461-70.
10. J. Broekroelofs, C.A. Stegeman, G.J. Navis, J. de Haan. Creatinine-based Estimation of rate of Long Term Renal Function Loss in Lung Transplant Recipients. Which Method Is Preferable? *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2000;19:256-62.
11. ANAES. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. 2002.
12. KDOQI. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease : Evaluation, Classification and stratification. *American Journal of Kidney Diseases* 2002;39:1-266.
13. RD. Bloom, PP. Reese. Chronic Kidney Disease after Nonrenal Solid-Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2007;18:3031-41.
14. D. Ramzy, V. Rao, LC. Tumiati, N. Xu. Role of endothelin-1 and nitric oxide bioavailability in transplant-related vascular injury : Comparative effects of rapamycin and ciclosporine. *Circulation* 2006;114:1214-9.
15. SM. Flechner, J. Kobashigawa, G. Klintmalm. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation : focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clinical Transplantation* 2008;22:1-15.
16. N. Franceschini, CE. Alpers, WM. Bennett, TF. Andoh. Cyclosporine Arteriopathy : Effects of Drug Withdrawal. *American Journal of Kidney Diseases* 1998;32:247-53.
17. MC. Roos-Van Groningen, EM. Scholten, PM. Lelieveld. Molecular comparison of calcineurin inhibitor-induced fibrogenic responses in protocol renal transplant biopsies. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006;17:881-8.
18. IH. Klein, A. Abrahams, T. Van Ede, RJ. Hene. Different effects of tacrolimus and cyclosporine on renal hemodynamics and blood pressure in healthy subjects. *Transplantation* 2002;73:732-6.

19. A. Ishani, S. Erturk, MI. Hertz, AJ. Matas. Predictors of renal function following lung or heart-lung transplantation. *Kidney International* 2002;61:2228-34.
20. LF. Fried, TJ. Orchard, BL. Kasiske. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease. *Kidney International* 2001;59:260-9.
21. A. Zarifian, S. Meleg-Smith, R. O'Donovan, RJ. Tesi. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. *Kidney International* 1999;55:2457-66.
22. GW. Barone, BJ. Gurley, SR. Abil-Ezz, N. Gökden. Sirolimus-Induced Thrombotic Microangiopathy in a renal Transplant Recipient. *American Journal of Kidney Diseases* 2003;42:202-6.
23. J. Groetzner, I. Kaczmarek, P. Landwehr, M. Mueller. Renal recovery after conversion to a calcineurin inhibitor-free immunosuppression in late cardiac transplant recipients. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2004;25:333-41.
24. GI. Snell, BJ. Levvey, W. Chin, T. Kotsimbos. Sirolimus Allows Renal Recovery in Lung and Heart Transplant Recipients With Chronic Renal Impairment. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2002;21:540-6.
25. CE. Angermann, S. Stork, A. Costard-Jackle. Reduction of cyclosporine after introduction of mycophenolate mofetil improves chronic renal dysfunction in heart transplant recipients-the IMPROVED multicentre study. *European Heart of Journal* 2004;25:1626.
26. H. Töz, S. Sen, M. Sezis, S. Duman. Comparaison of Tacrolimus and Cyclosporin in Renal Transplantation by Protocol Biopsies. *Transplantation Proceedings* 2004;36:134-6.
27. M. Al-Aloul, H. Miller, S. Alapati, PA. Stockton. Renal Impairment in Cystic Fibrosis Patients Due to Repeated Intravenous Aminoglycoside use. *Pediatric Pulmonology* 2005;39:15-20.
28. SP. Hmiel, AM. Beck, MT. de la Morena, S. Sweet. Progressive Chronic Kidney Disease After Pediatric Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2005;5:1739-47.
29. C. Lefaucheur, GS. Hill, C. Amrein, JP. Haymann. Acute Oxalate Nephropathy : A New Etiology for Acute Renal Failure Following Nonrenal Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2006;6:2516-21.
30. C. Lefaucheur, D. Nochy, C. Amrein, P. Chevalier. Renal Histopathological Lesions After Lung Transplantation in Patients with Cystic Fibrosis. *American Journal of Transplantation* 2008;8:1901-10.
31. H. Sidhu, B. Hoppe, A. Hesse, K. Tenbrock. Absence of Oxalobacter Formigenes in cystic fibrosis patients : a risk factor for hyperoxaluria. *The Lancet* 1998;352:1026-9.
32. F. Jouret, A. Bernard, C. Hermans, G. Dom. Cystic Fibrosis Is Associated with a Defect in Apical Receptor-Mediated Endocytosis in Mouse and Human Kidney. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007;18:707-18.
33. D. Windstetter, F. Schaefer, K. Schäfer, K. Reiter. Renal function and renotropic effects of secretin in cystic fibrosis. *Eur J Med Res* 1997;2:431-6.
34. Z. Al Aly, S. Abbas, E. Moore, O. Diallo. The natural history of renal function following orthotopic heart transplant. *Clinical Transplantation* 2005;19:683-9.
35. JR. Rubel, EL. Milford, DB. McKay, JA. Jarcho. Renal Insufficiency and End-Stage Renal Disease in the Heart Transplant Population. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2004;23:289-300.
36. BR. Stephany, B. Alao, M. Budev, M. Boumitri. Hyperlipidemia Is Associated With Accelerated Chronic Kidney Disease Progression After Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2007;7:2553-60.
37. JM. Flack, R. Peters, T. Shafi, H. Alrefai. Prevention of hypertension and its complications : theoretical basis and guidelines for treatment. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003;14:92-8.

38. KDOQI. Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2004;43:1-290.
39. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique, Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. 2004.
40. P. Ruggenti, A. Perna, G. Gherardi, R. Benini. Chronic proteinuric nephropathies : outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *American Journal of Kidney Diseases* 2000;35:1155-65.
41. SE. Kennedy, RL. Henry, AR. Rosenberg. Antibiotic-related renal failure and cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 2005;41:382-3.
42. P. Stratta, E. Lazzarich, C. Canavese, C. Bozzola. Ciprofloxacin crystal nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases* 2007;50:330-5.
43. CA. Gleissner, A. Doesch, P. Ehlermann, A. Koch. Cyclosporine Withdrawal Improves Renal Function in Heart Transplant Patients on Reduced-Dose Cyclosporine Therapy. *American Journal of Transplantation* 2006;6:2750-8.
44. V. Lezaic, B. Tirmenstain-Jankovic, D. Bukvic, B. Vujisic. Efficacy of hyperphosphatemia control in the progression of chronic renal failure and the prevalence of cardiovascular calcification. *Clinical Nephrology* 2009;71:21-9.
45. J. Rossert, M. Froissart. Role of anemia in progression of chronic Kidney disease. *Seminars in Nephrology* 2006;26:283-9.
46. ML. Thorp, ES. Johnson, X. Yang, AF. Petrik. Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic Kidney disease. 20 2008.
47. KDOQI. Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease : 2007 update of hemoglobin target. *American Journal of Kidney Diseases* 2007;50:471-530.
48. A. Akbar, JH Rees, G. Nyamugunduru, MW. English. Aminoglycoside-associated hypomagnesemia in children with cystic fibrosis. *Acta Paediatrica* 1999;88:783-5.
49. K. Tan, M. Mulheran, AJ. Knox, AR. Smyth. Aminoglycoside Prescribing and Surveillance in Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003;167:819-23.
50. DP. Mason, M. Solovera-Rozas, J. Feng, J. Rajeswaran. Dialysis after lung transplantation : prevalence, risk factors and outcome. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2007;26:1155-62.
51. CM. Coopersmith, DC. Brennan, B. Miller, C. Wang. Renal transplantation following previous heart, liver, and lung transplantation : An 8-year single-center experience. *Surgery* 2001;130:457-62.
52. N. Thilly, S. Boini, M. Kessler, S. Briançon. Management and control of hypertension and proteinuria in patients with advanced chronic Kidney disease under nephrologist care or not : data from the AVENIR study (AVantagE de la Néphroprotection dans l'insuffisance rénale). *Nephrology Dialysis and Transplantation* 2009;24:934-9.

## Annexe 1

### Recommandations ANAES 2004 : moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'IRC chez l'adulte

Les 10 points clés des recommandations sont les suivants.

1. L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une maladie progressive et longtemps silencieuse qui nécessite au stade terminal un traitement de suppléance par dialyse ou transplantation rénale.

2. Les principaux facteurs de progression de l'IRC modifiables sont la protéinurie et l'hypertension artérielle. La correction de ces facteurs permet de ralentir la progression de l'IRC.

3. La cible à atteindre pour ces deux principaux facteurs de progression est :

- pression artérielle < 130/80 mmHg, et plus basse si possible ;
- protéinurie < 0,5 g/j.

4. Les antagonistes du système rénine-angiotensine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA2), sont les médicaments recommandés pour ralentir la progression de l'IRC.

5. Les ARA2 sont recommandés chez les diabétiques de type 2 et les IEC dans les autres cas. Il est recommandé d'associer une restriction sodée à 100 mmol/jour (6 g/j) à ces traitements.

6. En cas de cible(s) non atteinte(s) :

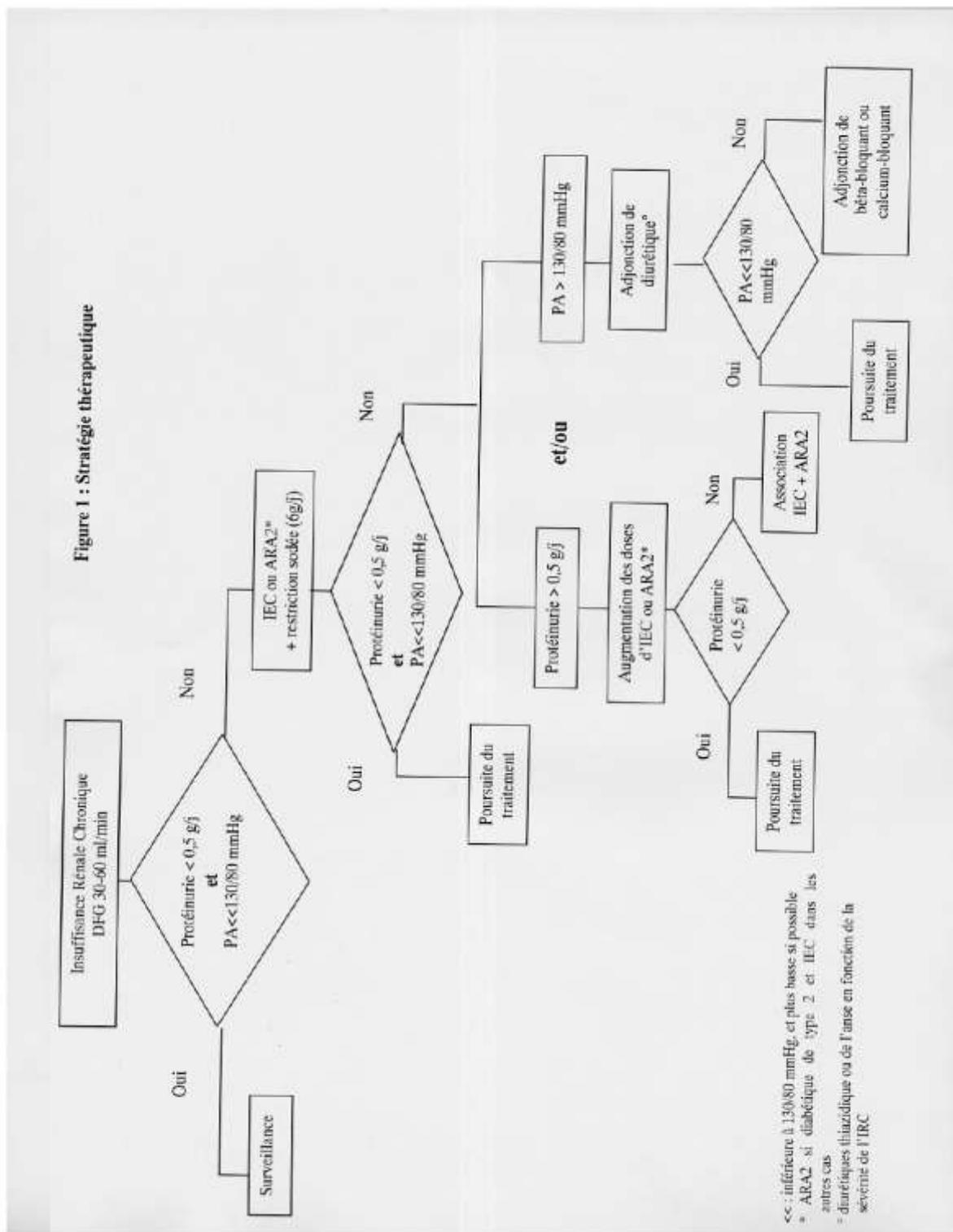
- si la cible de la pression artérielle n'est pas atteinte : associer un diurétique thiazidique ou de l'anse ;
- si la cible de la protéinurie n'est pas atteinte : l'association IEC + ARA2 est recommandée ;
- si les cibles de la pression artérielle et de la protéinurie ne sont pas atteintes : ajouter aux schémas précédents une autre classe d'antihypertenseurs.

7. Un apport protidique de 0,8 g/kg/j est recommandé. Un encadrement diététique spécialisé est recommandé.

8. La périodicité de la surveillance clinique et biologique doit être adaptée en fonction du niveau de la progression de l'IRC (par exemple : en mois, le DFG divisé par 10 ; un patient ayant un DFG à 40 ml/min sera surveillé tous les 4 mois).

9. Moduler avec précision en fonction du niveau de la fonction rénale la posologie des médicaments, particulièrement ceux néphrotoxiques (aminosides, AINS, produits de contraste iodés).

10. Une collaboration multidisciplinaire est recommandée, tout particulièrement chez les patients diabétiques.



## FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1- Algorithme diagnostique <sup>1</sup> .....	5
Figure 2- Impact de l'IRA sur l'IRC chez les transplantés d'organes autres que le rein <sup>10</sup> .....	9
Figure 3- Organigramme de l'étude.....	19
Figure 4- Etiologies des décès (sur 23 patients).....	20
Figure 5-Répartition du nombre d'antihypertenseurs .....	21
Figure 6-Incidence de l'IRC après transplantation (DFG en ml/min) .....	24
Figure 7- Cinétique de la créatinine (TR = Transplantation).....	25
Figure 8- Evolution de la clairance rénale (MDRD simplifiée).....	25
Figure 9- Etiologies des épisodes d'IRA.....	27
Figure 10- Comparaison des formules estimant le DFG (lors de la dernière consultation) .....	29
Figure 11- Comparaison des valeurs absolues des 3 formules ( lors de la dernière consultation).....	29
Tableau 1- Pourcentage des patients et stades d'IRC en post-transplantation	24
Tableau 2- Caractéristiques biologiques.....	30
Tableau 3-Analyse univariée des possibles facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC à 1 an de la transplantation .....	32
Tableau 4-Analyse multivariée des facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC à 1 an de la transplantation .....	32
Tableau 5- Analyse univariée des possibles facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC avec un DFG<30ml/min à 3 ans de la transplantation .....	33
Tableau 6- Analyse univariée des possibles facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC à 3 ans de la transplantation.....	34
Tableau 7-Analyse multivariée des facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC à 3 ans de la transplantation .....	34

**NOM :** GARANDEAU

**Prénom :** Claire

**TITRE :**

Etude de l'insuffisance rénale des patients atteints de la mucoviscidose et transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaires

**RESUME :**

**Introduction :** La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive responsable de défaillance chronique de multiples organes. La transplantation bipulmonaire ou cardio-pulmonaire est le traitement de référence de l'insuffisance respiratoire terminale. L'IRC est une comorbidité fréquente dans cette population. Les étiologies sont multifactorielles.

**Matériel et Méthodes :** Du 07/07/90 au 01/11/07, 101 patients atteints de la mucoviscidose ont été transplantés au CHU de Nantes. L'objectif principal est de déterminer les facteurs prédictifs de progression vers l'IRC. **Résultats :** 78 patients ont été inclus, 23 patients sont décédés. La durée moyenne de transplantation est de 79 mois. L'IRC est précoce (à 1 an : 57,7%). L'incidence et la sévérité de l'IRC augmente avec le temps (à 3 ans : 68%). La pression artérielle diastolique est un facteur prédictif d'évolution vers l'IRC à 3 ans. ( $P < 0,05$ )

**Conclusion :** Pour ralentir la progression vers l'IRC terminale, le traitement néphroprotecteur doit être instauré dès que le DFG est inférieur à 60ml/min, ce d'autant que peu de facteurs aigus sont corrigibles.

**Mots clés :**

Insuffisance rénale chronique

Transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire

Mucoviscidose

Néphroprotection