

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2005

N° 145

THESE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en : Anesthésie réanimation chirurgicale

par

M. Jean-Pierre BERTOLA
né le 27 août 1962 à NICE

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2005

Titre de la thèse

**FACTEURS DE RISQUE DE LA REPRISE DIFFEREE DE LA FONCTION RENALE ET
DE LA SURVIE DU GREFFON APRES TRANSPLANTATION RENALE. ROLE DES
FACTEURS LIES A LA REANIMATION DU DONNEUR D'ORGANES**

Président et directeur de thèse : Monsieur le Professeur Yvonnick Blanloeil

1 Table des matières

1 TABLE DES MATIÈRES	2
2 INTRODUCTION	4
3 LA RÉANIMATION DU DONNEUR	6
3.1 DÉFINITION DE LA MORT ENCÉPHALIQUE	6
3.2 LES CONSÉQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU PASSAGE EN ÉTAT DE MORT ENCÉPHALIQUE	6
3.3 LES OBJECTIFS DE LA RÉANIMATION DU DONNEUR	8
4 LES SOLUTÉS DE REMPLISSAGE, LES HYDROXYÉTHYLAMIDONS	8
4.1 PRÉSENTATION DES PRODUITS DE REMPLISSAGE.....	8
4.2 LES HYDROXYÉTHYLAMIDONS.....	11
4.2.1 La synthèse des hydroxyéthylamidons et leurs propriétés physico-chimiques	11
4.2.2 Classification des HEA.....	13
4.2.3 Pharmacocinétique des HEA.....	14
4.2.4 Pharmacodynamie.....	15
4.2.5 Effets indésirables	16
5 LA TOXICITÉ RÉNALE DES HEA	18
5.1 EFFET SUR LA FONCTION RÉNALE.....	18
5.2 HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES SUR LA NÉPHROTOXICITÉ DES HEA.....	18
5.3 ATTEINTES RÉNALES ET HEA CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTÉ	20
5.4 BILAN DES ÉTUDES CLINIQUES PORTANT SUR LES TOXICITÉS RÉNALES DES HEA	21
5.4.1 Dans le cadre de la transplantation rénale.....	21
5.4.2 En dehors du cadre de la transplantation rénale.....	22
6 LES FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA SURVIE DES GREFFONS RÉNAUX	23
6.1 FACTEURS LIÉS AUX CARACTÉRISTIQUES DU DONNEUR ET À SA PRISE EN CHARGE.....	24
6.1.1 L'âge du donneur	24
6.1.2 Le sexe du donneur	25
6.1.3 La cause du décès	25
6.1.4 La fonction rénale du donneur	25
6.1.5 L'hypertension artérielle chez le donneur	26
6.1.6 L'instabilité hémodynamique du donneur et l'utilisation des amines	26
6.1.7 Le diabète insipide et l'administration de desmopressine	27
6.1.8 La durée de la mort encéphalique	27
6.2 LA DURÉE D'ISCHÉMIE FROIDE	28
6.3 LE TYPE DE PRÉLÈVEMENT	28
6.4 FACTEURS LIÉS AUX CARACTÉRISTIQUES DU RECEVEUR ET À SA PRISE EN CHARGE.....	29
6.4.1 L'âge du receveur	29
6.4.2 L'hypertension artérielle	29
6.4.3 L'année de la greffe	29
6.4.4 La prise en charge des rejets aigus par l'immunosuppression	30
6.5 FACTEURS LIÉS AUX RELATIONS DONNEUR RECEVEUR	31
6.5.1 Le sexe et la masse néphronique	31
6.5.2 La compatibilité HLA-A-B-Dr.....	31
6.6 LA DYSFONCTION IMMÉDIATE DU GREFFON	32
6.6.1 Aspects clinique et définitions	32
6.6.2 Données expérimentales et conséquences cliniques	32
7 PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE.....	35
7.1 PRÉSENTATION DE LA BASE DE DONNÉES DIVAT.....	35
.....	35

7.2 OBJECTIFS :	35
8 MATÉRIELS ET MÉTHODES	36
8.1 PLAN EXPÉRIMENTAL DE L'ÉTUDE	36
8.2 DÉFINITION DE LA POPULATION DE L'ÉTUDE	36
8.3 SOURCES DE DONNÉES	36
8.3.1 Les données sur le donneur et le prélèvement	36
8.3.2 Les données sur la transplantation et le receveur	37
8.4 PARAMÈTRES À L'ÉTUDE	37
8.4.1 Les données recueillies à partir du dossiers des donneurs	37
8.4.2 Les données à l'étude provenant de la base de donnée DIVAT	38
8.5 CRITÈRES DE JUGEMENT	40
8.5.1 Le critère d'évaluation de la fonction rénale immédiate	40
8.5.2 Les critères de survie du greffon	40
8.6 MÉTHODES DE L'ANALYSE STATISTIQUE	41
8.6.1 Principes généraux	41
8.6.2 Etude du retard au démarrage du greffon supérieur à 6 jours	41
8.6.3 Etude de la survie du greffon	42
9 RÉSULTATS DE L'ÉTUDE	43
9.1 RÉSULTATS DESCRIPTIFS	43
9.1.1 Caractéristiques des populations de donneurs et de receveurs	43
9.2 FACTEUR DE RISQUE DE DÉMARRAGE RETARDÉ DU GREFFON	47
9.2.1 Définition des seuils de discrétisation des variables quantitatives	47
9.2.2 Analyse univariée	47
9.2.3 Analyse multivariée	49
9.3 FACTEURS DE RISQUE DE PERTE DU GREFFON	50
9.3.1 Définition des seuils de discrétisation des variables quantitatives	50
9.3.2 Analyse univariée	50
9.3.3 Analyse multivariée	52
10 DISCUSSION	57
10.1 PRINCIPAUX RÉSULTATS SUR LES FACTEURS DE RISQUE RECUEILLIS LORS DE LA RÉANIMATION DU DONNEUR	57
10.2 LIMITES DE L'ÉTUDE	58
10.3 ÉTUDE DE L'EFFET DE LA NATURE DES COLLOIDES	59
10.3.1 Sur la reprise différée du greffon	59
10.3.2 Sur la survie du greffon	60
10.4 ÉTUDE DE L'EFFET DES AUTRES FACTEURS DE LA RÉANIMATION DU DONNEUR INFLUENÇANT LE DGF ET LA SURVIE DU GREFFON	61
10.5 ÉTUDE DE L'EFFET DES FACTEURS PRONOSTIQUES EN DEHORS DE CEUX DE LA RÉANIMATION DU DONNEUR	62
10.6 VALEUR PRONOSTIQUE DU DGF À 6J SUR LA SURVIE DU GREFFON	64
11 CONCLUSION	65
12 BIBLIOGRAPHIE	66
13 ANNEXES	66
13.1 CARACTÉRISTIQUES DES DONNEURS ET DES RECEVEURS	67
13.2 DÉTERMINATION DES SEUILS DE DISCRÉTISATION DES VARIABLES QUANTITATIVES, EXEMPLE DE LA DÉTERMINATION DU SEUIL DES HEA	68
13.2.1 Pour la recherche des facteurs de risque d'un DGF supérieur à 6 jours	68
13.2.2 Pour la recherche des facteurs de risque de perte du greffon rénal	68

2 Introduction

La réanimation des patients en état de mort encéphalique conduit très souvent à l'utilisation de solutés de remplissage, et plus particulièrement des colloïdes. Le diabète insipide, la perte du tonus sympathique et la vasoplégie liés à la mort encéphalique rendent nécessaire leur utilisation.

Parmi les colloïdes, les hydroxyéthylamidons (HEA) sont ceux dont le développement est le plus récent. Leurs profils de risque d'effets indésirables sont presque dénués de risque anaphylactique [1]. En revanche, si leurs effets sur l'hémostase sont bien cernés [2], leurs éventuels effets sur la fonction rénale font, quant à eux, toujours l'objet d'un débat. La controverse qui a vu le jour en 1994 avec l'article de Legendre sur la néphrotoxicité potentielle des HEA, reste toujours d'actualité [3]. L'hypothèse d'une néphrotoxicité prend, dans le contexte de la réanimation du patient en état de mort encéphalique, donc du donneur potentiel de reins, une importance toute particulière mais les résultats des études cliniques restent contradictoires[4-6].

Si la question des conséquences de la néphrotoxicité des HEA pour le greffon rénal reste en suspend, on sait en revanche, que l'issue de la transplantation rénale dépend de nombreuses variables immunologiques et non immunologiques. La détermination des principaux paramètres prédictifs de la fonction rénale post-greffe, témoins des lésions d'ischémie reperfusion, et la survie des greffons rénaux a déjà fait l'objet de nombreux travaux. Ces travaux ont essentiellement porté sur les variables caractéristiques de la transplantation rénale : temps d'ischémie froide, nature du liquide de conservation, identités HLA, sur la prise en charge du receveur en particulier sur les thérapeutiques immunosuppressives, et aussi sur certains paramètres du donneur, en particulier son âge.[7-10] En revanche, très peu d'études se sont intéressées aux données provenant de la période de la réanimation du donneur. Quand elles s'y sont intéressées, c'est en se focalisant sur un paramètre : les catécholamines [11] ou la desmopressine [12] ou les HEA [6]. Pourtant, l'influence de la mort encéphalique sur la qualité et le devenir des organes après la transplantation est connu [13]. De plus l'incomparable amélioration en terme de survie du greffon apportée par les reins provenant de donneur vivant, [14] permet de prendre la mesure de l'impact de la mort encéphalique sur le rein, et par conséquent, celle de l'importance d'une prise en charge qui puisse en limiter les effets.

Nous avons décidé de nous intéresser à l'influence de la nature et de la quantité des colloïdes utilisés lors de la réanimation du donneur, et en particulier des HEA. Mais de façon originale, c'est à dire en replaçant cette question à l'intérieur de celle, plus globale, de l'influence de la réanimation du donneur sur le greffon rénal. Cette analyse comportera toutes les variables issues du donneur, de la transplantation et de la prise en charge du receveur qui peuvent avoir une valeur pronostique, et en particulier celles ayant déjà une valeur pronostique reconnue, comme la durée de l'ischémie froide. Les conséquences sur le greffon seront évaluées sur sa fonction immédiate exprimée par un critère validé le retard de démarrage du greffon ou « Delayed Graft Function » DGF, et sur la survie à long terme du greffon.

Le CHU de Nantes représente le premier site français, le second sur le plan européen, pour le nombre de transplantations rénales réalisées. Depuis 1990 a été mis en place une base de Données Informatisée et VALidée en Transplantation (DIVAT), seule base de ce type en Europe. Cette base de données est renseignée en temps réel par les informations sur la greffe et le suivi des transplantés rénaux, elle contient, entre autres, les données provenant du centre de Nantes. Il nous est paru pertinent d'utiliser les données de cette base, en particulier celles portant sur la survie du greffon, afin d'apporter un éclairage supplémentaire sur la question de l'influence de la réanimation du donneur et en particulier la néphrotoxicité des HEA dans le cadre des greffes rénales.

3 La réanimation du donneur

3.1 Définition de la mort encéphalique

En 1959, lors de la 23ème réunion internationale de neurologie, a été proposée pour la première fois une description du « coma dépassé » défini en ces termes : « état se situant au-delà du coma même le plus profond : à l'abolition des fonctions de vie de relation, se surajoute l'abolition totale et définitive des fonctions végétatives ».

Actuellement, la définition légale de l'état de mort encéphalique en France, repose sur la présence de trois signes cliniques :

- absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée,
- abolition de tous les réflexes du tronc cérébral,
- Absence de ventilation spontanée en hypercapnie.

En complément de ces trois signes cliniques, il doit être réalisé pour attester du caractère irréversible de la destruction cérébrale « soit deux EEG nuls et aréactifs effectués à un intervalle minimal de quatre heures, réalisés avec amplification maximale sur une durée d'enregistrement de 30 minutes et dont le résultat doit être immédiatement consigné par le médecin qui en a fait l'interprétation ; soit une angiographie objectivant l'arrêt de la circulation encéphalique et dont le résultat doit être immédiatement consigné par médecin radiologue qui en fait l'interprétation » (JO décret n° 96-1041 du 2 février 1996).

3.2 Les conséquences physiopathologiques du passage en état de mort encéphalique

La meilleure survie des transplants provenant de donneur vivant [14,15] peut, en partie, être expliquée par la durée très courte du temps d'ischémie après la néphrectomie et par une plus grande masse de néphrons fonctionnels de reins provenant de donneurs vivants [14]. Mais la principale différence entre les deux populations de donneurs provient des profondes modifications physiologiques et structurelles survenant pendant et après la mort encéphalique.

Le passage en état de mort encéphalique s'accompagne d'une ischémie et d'un oedème des cellules cérébrales à l'origine d'une dysrégulation neurovégétative et neurohumorale complète. Cette dysrégulation s'accompagne de troubles hémodynamiques, métaboliques, d'une coagulopathie et de réactions immunologiques, qui peuvent théoriquement altérer la qualité des greffons.

Après un accroissement initial du tonus parasympathique, les organes sont exposés à une stimulation sympathique et à une sécrétion endogène massive de catécholamines [16]. Malgré une augmentation des pressions de perfusion, la vasoconstriction conduit à une ischémie qui altère la production d'ATP, et génère la production de radicaux libres, augmente la concentration intracytosolique de Ca^{+} et active de nombreuses enzymes comme les lipases, protéases endonucléases et l'oxyde nitrique synthétase [17]. Après cette phase, survient une phase de vasodilatation associée à une faible activité sympathique à l'origine d'une diminution de l'apport d'oxygène aux tissus.

La mort encéphalique entraîne une dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui est, en outre, à l'origine d'un diabète insipide neurogène marqué et d'une décroissance du niveau des hormones thyroïdiennes et du cortisol [18,19], probablement à l'origine d'une dysfonction mitochondriale avec une altération de la production d'énergie au niveau cellulaire [20].

Ces événements, et en particulier l'ischémie due aux épisodes d'hypotension prolongés, semblent être les principales causes des altérations rénales observées chez les patients en état de mort encéphalique [21]. Les modifications histopathologiques rénales induites par la mort encéphalique consistent en une hyperémie glomérulaire diffuse immédiate, puis en des lésions de glomérulites accompagnées d'une prolifération de cellules endothéliales [22] [23], puis, trois jours plus tard, en des lésions de nécrose tubulaire.

Il existe aussi un effet moins présent à l'esprit du réanimateur, celui de la mort encéphalique sur l'expression des gènes, l'activation des tissus au niveau des reins du donneur, et donc sur l'immunogénicité du greffon. L'activation des médiateurs de l'inflammation, avec une augmentation de l'expression de TNF alpha, d'IL1 bêta, de MCP1 et de plusieurs molécules d'adhésion, dont la E-selectin [24], conduisent à une activation de la

réponse immune non spécifique. Il existe expérimentalement une relation, entre l'instabilité hémodynamique non corrigée du donneur, et un accroissement de l'activation immunologique du greffon rénal [25]. Celle-ci pourrait être associée à une augmentation du nombre des rejets aigus précoces [26] [27,28] et, par conséquent, à celui du risque de rejet chronique [29].

3.3 Les objectifs de la réanimation du donneur

Le but de la réanimation du donneur est de palier aux conséquences physiopathologiques de la mort encéphalique, afin de limiter leur retentissement sur les organes pouvant être prélevés. Il s'agit de retarder la mort organique afin de permettre le prélèvement. En particulier, il est nécessaire de corriger les désordres hémodynamiques et métaboliques pour préserver la qualité de la perfusion viscérale. La correction des désordres hémodynamiques repose essentiellement sur les solutés de remplissage, en particulier les colloïdes, et les amines vasopressives.

4 Les solutés de remplissage, les hydroxyéthylamidons

4.1 Présentation des produits de remplissage.

La perfusion de solutés est le traitement de l'hypovolémie aiguë. Elle permet de rétablir un transport adéquat de l'oxygène aux tissus et un métabolisme aérobie aux cellules en souffrance aiguë. Pour être considéré comme un produit de remplissage, il faut posséder, soit un pouvoir osmotique reposant sur la concentration en sodium, soit un pouvoir oncotique (dû à la présence de macromolécules). L'efficacité d'un produit de remplissage est jugée sur son aptitude à rester dans le secteur intravasculaire ou à garder l'eau du secteur plasmatique.

Le volume du secteur vasculaire est estimé à 80 mL/kg et l'eau du secteur plasmatique à 5% du poids corporel.

Le passage trans-vasculaire de fluides est régi selon l'équation de Starling :

$$Q = L \frac{S(\delta P - \sigma \delta \pi)}{}$$

Où :

- Q est le débit de fluide à travers la paroi vasculaire,
- L représente la conductance hydraulique de l'endothélium (ou perméabilité),
- S est la surface de l'endothélium vasculaire,
- δP le gradient de pression hydrostatique entre le capillaire et l'interstitium,
- σ le coefficient de réflexion osmotique de Staverman, qui représente le degré de perméabilité de la membrane capillaire aux protéines plasmatiques, et donc aux colloïdes (quand $\sigma = 0$, perméabilité totale aux protéines, $\sigma = 1$ imperméabilité aux protéines),
- $\delta \pi$ le gradient de pression colloïdo-osmotique entre le capillaire et le secteur interstitiel.

Les mouvements liquidiens à travers la membrane capillaire sont liés, soit à une modification du gradient hydrostatique (δP), soit à une modification du gradient oncotique ($\delta \pi$), mais aussi en pathologie à une perméabilité accrue de la membrane capillaire pour les protéines ou macromolécules plasmatiques (σ proche de 0).

L'administration de solutions augmentant l'osmolarité ou le pouvoir oncotique, permet une augmentation du volume intravasculaire. Les effets de ces solutions en terme de remplissage vasculaire, dépendent également de leur demi-vie, de la rapidité de perfusion, de l'état volémique du patient (normo- ou hypovolémique), et de l'augmentation de la perméabilité capillaire dont les causes en pathologie sont nombreuses (sepsis, traumatisme crânien, intoxication médicamenteuse...) [30,31]

Le remplissage vasculaire peut s'effectuer avec des cristalloïdes. Ce sont des solutions d'eau et de sodium. Leur pouvoir d'expansion est proportionnel au gradient osmotique entre le secteur intravasculaire et interstitiel. Comme l'ion sodium est l'ion majoritaire dans le secteur vasculaire, c'est par conséquent le gradient de concentration du sodium de part et d'autre de l'endothélium vasculaire qui va régir le pouvoir d'expansion. La distribution à l'ensemble du secteur extravasculaire est très rapide (moins d'une heure) et limite leur pouvoir d'expansion (20

à 25% du volume perfusé). De même, en raison de la baisse du pouvoir oncotique lié à la dilution, le remplissage vasculaire avec des cristalloïdes nécessite des volumes plus importants qu'avec des colloïdes. Par ailleurs, cette baisse de pression oncotique majore la fuite extravasculaire et expose à l'inflation hydro-sodée et aux oedèmes ; l'utilisation de grands volumes est donc limitée du fait de l'inflation de l'eau interstitielle. Leur élimination est urinaire[32]. Pour limiter cette diffusion extravasculaire les solutions administrées doivent contenir des macromolécules non diffusables dont le pouvoir oncotique retient l'eau dans le secteur vasculaire. De telles solutions sont appelées substances colloïdales ou colloïdes.

L'albumine constitue le colloïde naturel de référence, mais son coût limite son utilisation. En dehors du cas de la femme enceinte et d'éventuelles contre-indications, le choix du clinicien peut donc se porter vers des macromolécules de synthèse essentiellement représentées par les gélatines, et par les hydroxyéthylamidons d'apparition plus récente [33]. Le choix entre ces divers solutés peut se faire en fonction de leurs caractéristiques physicochimiques et de leur retentissement immunoallergique, rénal et sur l'hémostase [32].

Les caractéristiques physicochimiques essentielles de ces macromolécules sont :

- Le poids moléculaire (PM) : de façon inhérente à leur synthèse ces solutions macromoléculaires sont «polydispersées» c'est à dire composées de molécules de PM variables.
- La viscosité qui caractérise la résistance d'un fluide à la déformation, c'est un facteur rhéologique important, dépend de la viscosité intrinsèque, qui dépend uniquement de la taille et de la forme de la molécule (à PM égal les gélatines sont plus encombrantes que les HEA), de la concentration de la solution et de la température.
- L'osmolarité du solvant utilisé, le plus souvent du sérum salé isotonique ou du Ringer Lactate. Un solvant électrolytique équilibré avec une osmolarité proche du plasma est souhaitable et plus communément rencontré.

Les gélatines sont des polypeptides obtenus par désintégration du tissu collagène. Ce sont les gélatines fluides modifiées (GFM) qui sont principalement utilisées, leur pharmacocinétique est mal connue, ces polypeptides étant difficiles à doser[34]. Ces substances ne s'accumulent pas dans les organes au delà de 48h [34]. Les différents types

de gélâtines entraînent une expansion volémique comparable, initialement égale au volume perfusé, mais qui n'est plus que de 60% 3 heures plus tard [35]. Les GFM sont à l'origine de 80 % des accidents immuno-allergiques dues aux colloïdes [36], mais elles entraînent rarement des accidents anaphylactoïdes de grade IV et V.

Les GFM, à condition que l'hémodilution ne dépasse pas plus de 50 %, ont des effets sur l'hémostase qui se limitent à ceux induits par l'hémodilution des facteurs de la coagulation et des plaquettes [37] [38]. Parmi les colloïdes les GFM n'ont été que très peu incriminés dans la survenue d'insuffisance rénale [39], et jamais dans le développement de lésions histologiques de néphrose osmotique [3].

Nous allons étudier de façon plus précise les HEA et en particulier le problème de leur toxicité rénale.

4.2 Les hydroxyéthylamidons

4.2.1 La synthèse des hydroxyéthylamidons et leurs propriétés physico-chimiques

Les hydroxyéthylamidons sont des colloïdes de synthèse, ce sont des polysaccharides naturels modifiés. L'amylopectine issu du maïs, va d'abord subir une hydroxyéthylation : les molécules de glucose vont être substituées par des groupements hydroxyles afin d'obtenir un hydroxyéthylamidon. Celui-ci a une plus faible viscosité, une meilleure capacité de fixation de l'eau et une dégradation plasmatique plus lente par les amylases sériques, lui conférant ainsi une plus grande durée d'action. Puis elle va être hydrolysée afin de réduire son poids moléculaire moyen.

L'appellation hydroxyéthylamidon regroupe un ensemble de molécules caractérisées par deux propriétés physicochimiques essentielles, le poids moléculaire qui détermine le pouvoir oncotique de la solution, et les caractéristiques de l'hydroxylation qui influencent leur cinétique d'élimination.

4.2.1.1 Le poids moléculaire

Les HEA sont des solutions polydispersées, elles sont caractérisées par leur poids moléculaire moyen en poids (PMp) et leur poids moléculaire en nombre (PMn). Selon la solution d'HEA, le PMn va de 60 à 63 kDa et le PMp de 200 à 250d kDa. Leur classification utilise leur PMp [1] .

4.2.1.2 L'hydroxyéthylation

L'hydroxyéthylation de la molécule, qui correspond à la substitution sur les molécules de glucose de groupements hydroxyles par des radicaux hydroxyéthyléthers, augmente son hydrophilie et modifie sa structure quaternaire en créant des gaines d'eau autour des chaînes de HEA. Celle ci peut se faire sur les glucoses en position 2, 3 ou 6. Différentes compositions sont donc possibles.

Le taux d'hydroxylation peut être quantifié par le Degré de Substitution (DS) ou bien par le Taux de Substitution Molaire (TSM). Le degré de substitution est défini par le nombre de glucoses hydroxyéthylés sur le nombre total de molécules de glucose. Le taux de substitution molaire (TSM) est caractérisé par le nombre moyen de substitutions par molécule de glucose, ou le rapport molaire du nombre de groupes hydroxyéthyls sur le nombre de glucoses. A poids moléculaire équivalent, le volume de la molécule sera d'autant plus important que l'hydroxyéthylation est marquée, et se présente en di ou tri-substitution (ce qui par ailleurs la protège mieux de l'hydrolyse par l'alpha-amylase).

Les groupements hydroxyléthers peuvent être portés sur les différents carbones de la molécule de glucose, et plus particulièrement en C2 et C6. L'hydroxylation en C2 offre la plus grande résistance à la dégradation enzymatique. L'hydroxyéthylamidon sera ainsi d'autant plus résistant à l'hydrolyse qu'un nombre important de molécules de glucose est hydroxylé en C2 (ou que le ratio C2/C6 est plus grand). Le rapport C2/C6 semble donc, lui aussi, conditionner la pharmacocinétique des HEA. [40]

Plus le TSM et le rapport C2/C6 sont élevés, plus les molécules d'HEA, surtout celles de PM élevées, s'accumulent dans le plasma [41]

4.2.2 Classification des HEA

4.2.2.1 Classification classique des HEA

La dénomination des préparations d'hydroxyéthylamidons utilise classiquement quatre paramètres : le PMp, exprimé en kDa, le degré et la qualité de d'hydroxylation, quantifiés par deux paramètres : le TSM, et le rapport C2/C6, et la concentration d'HEA dans la solution. Par exemple, L'Elohes® qui est dénommé dans cette classification HEA 200/0.62-10 à 6%, a un PMp de 200 kDa, un TSM de 0,62 (62% de molécules de glucose portent un groupement hydroxyéthyl), un ratio C2/C6 de 10, et une concentration de 6% d'hydroxyéthylamidon.

4.2.2.2 Classification utilisant le PMp in vivo

Il a été récemment proposé de classer les HEA en fonction de leur PMp après la métabolisation initiale qui engendre une hydrolyse partielle des grosses molécules de la solution en molécules de tailles moyenne, ou PMp in vivo [42]. A la différence de la PMp in vitro, le PMp in vivo dépend du PMp in vitro mais aussi de l'étendue de l'hydroxyéthylation et du rapport C2/C6. Ce paramètre serait un élément clé pour l'évaluation du pouvoir osmotique, de la pharmacocinétique, de l'accumulation dans le plasma et les tissus, et des effets secondaires sur la coagulation et la fonction rénale.

4.2.2.3 Présentation des HEA disponibles sur le marché

Les caractéristiques des principales molécules d'HEA qui ont été commercialisés en France figurent dans le tableau 1. Elles sont toutes diluées dans une solution de Na Cl 0,9 %, isotonique au plasma, qui ne modifie donc pas l'osmolarité extracellulaire.

	Pm (kDa)	TSM	%	C2/C6
Plasmasteril®	450	0,7	6	
Elohes	200	0,62	6	10
Hestéril® Heafusine®	200-250	0,5	5-6	5-6
Voluven®	130	0,4	11	

Tableau1 : caractéristiques des HEA commercialisées en France

4.2.3 Pharmacocinétique des HEA

La pharmacocinétique des HEA est, comme nous l'avons déjà vu, plus influencée par le degré de substitution que par le poids moléculaire moyen.

Les HEA sont découpées partiellement en petites molécules par rupture des liaisons glucosidiques 1,4 par les alpha-amylases sériques et tissulaires. Les molécules à TSM et C2/C6 élevés, donc celles qui offrent le plus de résistance à cette dégradation enzymatique, seraient en majorité éliminées dans le système endothélial grâce à l'action d'enzymes lysosomales [43] [40].

L'élimination des HEA se fait par voie urinaire sous forme de petites fractions d'HEA de PM de 50 à 70 kDa en suivant une décroissance exponentielle.[44]

Deux processus doivent être distingués [1] :

- Une métabolisation initiale comportant deux processus plus ou moins simultanés :
 - un passage direct des petites molécules (20 % de la quantité perfusée) dans le secteur interstitiel avec une filtration glomérulaire rapide. L'importance de cette fuite de molécule vers le secteur interstitiel est conditionnée par la taille de celle ci.
 - une fragmentation progressive des grosses molécules par l'amylase. Ceci aboutit à un rétrécissement du spectre des molécules d'HEA vers un PM voisin de 70 kDa. Ce PM correspond au PMp in vivo des molécules persistant longtemps après la perfusion, c'est un paramètre essentiel pour apprécier la POC. Ces molécules qui restent sont en quantité importante et sont responsables de la persistance de l'augmentation de la pression osmotique colloïdale (POC) ou pression oncotique.

- Puis, dans un deuxième temps, ces molécules continuent à être métabolisées de façon plus ou moins rapide selon leurs rapports C2/C6 et surtout leur TSM. Cette métabolisation explique la demi vie d'élimination secondaire. Plus le TSM et le rapport C2/C6 sont élevés plus les molécules d'HEA, surtout celles de PM élevées, s'accumulent dans le plasma.

4.2.4 Pharmacodynamie

4.2.4.1 Expansion volémique et durée d'action intra-plasmatique

Les facteurs conditionnant l'importance de l'expansion volémique initiale sont comme pour tous colloïdes, conditionnés par le pouvoir oncotique. Le facteur conditionnant sa durée est conditionné par l'élimination de ses molécules.

4.2.4.1.1 Facteurs conditionnant l'expansion volémique initiale :

La POC est quasiment l'unique facteur conditionnant l'expansion volémique initiale procuré par le soluté [1]. La POC ne dépend pas uniquement de la concentration du soluté ; elle dépend de l'ensemble des macromolécules qui restent dans les vaisseaux, qu'il s'agisse de celles du soluté, de l'albumine ou des autres protéines plasmatiques. Par exemple, l'expansion volémique, au cours des 2 heures suivant la perfusion, est plus importante avec l'HEA 200/0,5 à 10% qu'avec celle à 6% [45]. La meilleure approche de la POC in vivo est la POC mesurée in vitro avec une membrane laissant diffuser les molécules de PM inférieur à 10 kDa ou POC10 in vitro [46].

4.2.4.1.2 Facteurs conditionnant l'évolution de l'expansion volémique [1]

Dans un premier temps, c'est essentiellement la taille : le devenir des colloïdes est principalement conditionné par leur degré de dispersion et leur PMn, c'est à dire le PM des molécules osmotiquement actives les plus nombreuses. L'encombrement de la molécule est étroitement lié à sa forme et à la charge électrique, ceux-ci modifient sa capacité à diffuser au travers de la membrane capillaire.

Dans un deuxième temps c'est la perméabilité capillaire qui conditionne la diffusion extravasculaire des macromolécules. Celle-ci peut augmenter avec la pression hydrostatique intra-capillaire, elle-même reflet de l'importance de la volémie.

A moyen terme, le maintien de la volémie dépend de la mobilisation secondaire de l'albumine qui revient vers le système vasculaire par la circulation lymphatique. Ce débit lymphatique est ralenti par le déficit hydrosodé. Ce point prouve l'intérêt de diluer la macromolécule dans un soluté salé plutôt que glucosé.

Après soixante minutes, les effets des HEA sont à peu près identiques. A titre d'exemple, chez le patient modérément hypovolémique, l'augmentation de la volémie est avec l'HEA 200/0,6 à 6% (Elohes®) de 150% ,165 %, 130% et 50% respectivement 1, 3 ,6 et 24 heures après la perfusion. Avec l'HEA 200/0,5 à 10% (Heafusine®) cette augmentation est de 150% , 124% respectivement à 1 et 3 heures puis est de 100% pendant 24 heures [47].

4.2.4.2 Les effets rhéologiques

La prescription répétée d'HEA 200/0,6 (Elohes®) provoque une accumulation de molécules de haut PM qui peut être responsable d'une hyperagréabilité érythrocytaire secondaire. Ses propriétés rhéologiques n'étant pas favorables, elle doit donc être évitée.[48]

4.2.5 Effets indésirables

Les effets indésirables, jusqu'à maintenant décrits à la dose maximale recommandée de 33 mL/Kg pour les HEA (33 mL/kg le premier jour puis 20ml/kg), sont assez rares.

4.2.5.1 Le stockage tissulaire

Les HEA s'accumulent dans tous les tissus, en particulier hépatiques, rénaux et cutanés et spécialement dans les cellules à fortes activités macrophagiques [49] [50]. Le stockage est lié à l'accumulation plasmatique et est fonction de la dose administrée, il peut persister plusieurs mois au niveau musculaire, intestinal et surtout cutané. Les études

histologiques chez l'animal ont montré que ce stockage prenait la forme de vacuoles intracellulaires contenant de l'HEA [49] .

4.2.5.2 *Le prurit*

Le prurit est souvent généralisé et corrélé à la dose d'HEA[51]. Il est dû à l'accumulation d'HEA dans le derme sous forme de dépôt dans des macrophages vacuolisés, des cellules endothéliales et des fibres nerveuses [51]. Il n'est pas dû à une histamino libération.

4.2.5.3 *Le risque anaphylactoïde*

Ce risque existe pour tous les solutés macromoléculaires [52]. En ce qui concerne les HEA leur fréquence est de 16 à 20 pour 10 000 [53], et ils restent le plus souvent minimes. La physiopathologie de ces réactions anaphylactoïdes reste discutée.

4.2.5.4 *Les effets sur l'hémostase*

Les hydroxyéthylamidons interfèrent avec le complexe facteur VIII/facteur de Von Willebrand et la formation de fibrine, entraînant un allongement du temps de saignement et une fragilisation du caillot. L'équipe de Treib a mis en évidence des atteintes de l'hémostase primaire après administration répétée d'HEA avec des doses cumulatives supérieures 80 mL/kg, notamment lors des hémodilutions intentionnelles prolongées dans les insuffisances circulatoires cérébrales. Ils ont comparé les effets sur l'hémostase de la perfusion de différents HEA à la dose de 7000 mL pendant 10 jours. On observe avec l'HEA 6% 200/0.62, un tableau biologique de type Willebrand. Avec l'HEA 10% 200/0.5 aucune modification de l'hémostase, en dehors des effets liés à l'hémodilution, n'est observée [54]. L'accumulation de molécules de plus haut poids moléculaire pourrait expliquer les désordres de l'hémostase. Plus le PM, plus le ratio C2/C6, et surtout plus le TSM sont grands, donc plus le PMp in vivo est élevé, plus la métabolisation est lente et plus les conséquences sur l'hémostase sont importantes. Ainsi la perfusion répétée d'HEA 6% 200/0.62 (Elohes®) induit une augmentation de son taux sérique, non retrouvé avec l'HEA 10% 200/0.5 (Heafusine®).

Le danger le plus grand reste celui dû à une hémodilution trop importante, et ce quel que soit l'HEA utilisé. In vitro, une hémodilution supérieure à 30% entraîne une profonde modification de la coagulation globale liée à une altération du fibrinogène et des fonctions plaquettaires. Ce risque est modeste pour des remplissages vasculaires < 20 mL/kg. Il est donc capital de ne pas dépasser les remplissages préconisés pour chaque HEA.

4.2.5.5 Les effets sur le dosage de l'amylasémie

Une hyper amylasémie transitoire et modérée (deux à trois fois les valeurs normales) est observée après administration d'HEA. Elle traduit une baisse momentanée de la clairance urinaire de l'Alpha amylase sérique par formation de complexe HEA amylase sérique [55]. Cette augmentation de l'amylasémie n'a aucune conséquence clinique.

5 La toxicité rénale des HEA

5.1 Effet sur la fonction rénale

Waldhausen et coll. ont rapporté deux cas de dysfonction rénale nécessitant le recours à l'hémodialyse après utilisation d'HEA de bas poids moléculaire lors d'hémodilution importante et prolongée (3000 mL/jour) chez des patients présentant une glomérulopathie préexistante. [56] L'hypothèse physiopathologique évoquée était une hyperviscosité urinaire, créant une obstruction tubulaire.

5.2 Hypothèses physiopathologiques sur la néphrotoxicité des HEA

Le risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA) dû à des substances osmotiquement actives est un phénomène connu et, en particulier, a été démontré pour le dextran 40 à 10% [57] [58]. Les facteurs de risque sont l'âge, l'athérome et l'importance des quantités administrées. Des cas d'IRA ont aussi été rapportés avec les gélatines [39], de l'albumine à 20% [59] et les HEA [56] [60].

Dans ce cas, l'IRA peut s'accompagner de lésions histologiques réversibles dites « osmotic nephrosis like lésions » car elles sont similaires aux lésions de néphrose osmotique

décrites avec de nombreuses substances osmotiques (saccharose , mannitol, sorbitol, glucose....) [61]. Ces substances pénétreraient dans la cellule tubulaire par diffusion et entraîneraient par osmose un appel d'eau[62]. Ces lésions consistent en une dilatation et une vacuolisation diffuse des cellules endothéliales des tubules proximaux. Le dextran est retrouvé à l'intérieur de ces vacuoles [62] [63].

Les conséquences fonctionnelles de ces lésions, et leur lien avec l'insuffisance rénale observée, ne sont pas claires. L'accumulation intra-tubulaire de macromolécules, en l'occurrence les dextrans, conduirait à une dilatation tubulaire qui, conjuguée à une hyperviscosité urinaire due à la présence du colloïde, serait l'origine d'une obstruction tubulaire et d'une ischémie médullaire qui sont deux facteurs de risque important d'IRA. L'augmentation de la viscosité urinaire et la déshydratation chez les patients artéritiques sont des facteurs favorisant l'IRA avec les dextrans.

Cette obstruction tubulaire, en présence d'une vasoconstriction rénale, induisant une baisse de la pression artérielle a longtemps été considérée comme le principal facteur d'IRA [64,65] La démonstration de la réversibilité de l'IRA après l'élimination du dextran par la plasmaphérèse [66] a conduit à soulever une autre hypothèse, celle du mécanisme hyperoncotique. La pression de filtration glomérulaire résulte de la différence entre, la pression hydrostatique entre le capillaire et l'espace de la capsule de Bowman's, et la pression colloïde osmotique ($P_{eff} = [P_{cap} - P_{bow}] - P_{onc}$). Il est démontré que l'augmentation de la pression oncotique plasmatique peut s'opposer à la pression hydrostatique glomérulaire et arrêter le débit de filtrations glomérulaire et être à l'origine d'une IRA [67]. Ce sont les patients déshydratés qui reçoivent des quantités importantes de colloïdes et qui présentent un risque de développer ces insuffisances rénales hyperoncotiques [67]. En retenant cette hypothèse, on peut fonder le raisonnement suivant : ce sont les solutions ayant la plus grande POC, c'est-à-dire les molécules les plus concentrées et ayant les plus gros PM, qui seraient à l'origine de ce type d'IRA.

Avec les HEA le problème semble se réitérer, les HEA 200/0,6 et les solutions à 10% d'HEA 200/0,5 provoquent des altérations de la fonction rénale [68] [69]. Expérimentalement l'HEA 200/0,6 induit une néphrose osmotique avec diminution de la réabsorption tubulaire proximale, ce qui n'est pas constaté avec l'albumine ou les GFM [70].

5.3 Atteintes rénales et HEA chez le patient transplanté

Des études ont fait état de lésions histologiques dues à un stockage tubulaire rénal sous forme de vacuoles depuis l'utilisation d'HEA 200/0,6 à 6 % chez le transplanté rénal [71] [72] [73]. Par contre, il n'a pas été constaté dans ces études de lien entre, ces lésions histologiques de « néphrose osmotique like », et la fonction rénal

En revanche, une étude prospective de l'équipe de Cittanova retrouve dans le groupe de patient ayant reçu de HEA 200/0,6 à 6 % des lésions de néphrose osmotique ; ces lésions histologiques présentent deux spécificités : leur persistance jusqu'à trois mois après la transplantation, ainsi qu'une topographie à la fois proximale et distale [4]. De plus, cette étude a retrouvé une incidence de l'utilisation de l'HEA sur la créatininémie et la nécessité de recourir à l'épuration extra rénale. Ceci a conduit à envisager la possibilité d'une toxicité directe des HEA sur le rein.

La viscosité urinaire et la déshydratation sont des facteurs favorisant l'IRA chez les patients âgés artéritiques, de plus la viscosité urinaire peut, à la différence des dextrans, augmenter avec l'HEA 200/0,5 à 10% (Hesteril®) même chez le volontaire hypovolémique [47] .

Bien qu'une étude clinique n'est pas retrouvé d'augmentation de la POC [74], la dégradation de la fonction rénale et de grands volumes de solutés hyperoncotiques devraient néanmoins encourager la mesure de POC afin de guider un éventuel recours à la plasmaphérèse. De même, la notion d'une lésion rénale préexistante semble favoriser la dégradation de la fonction rénale [56]. Bien que les mécanismes qui conduisent à l'altération de la fonction rénale avec les HEA restent inconnus, la relation entre les lésions de « Néphrose Osmotique Like » et la fonction rénale n'est pas établie. Il reste néanmoins quelques règles à respecter : éviter les HEA ayant une forte concentration et éviter les HEA dont les propriétés physicochimiques conduisent à une forte accumulation, c'est-à-dire en celles ayant un taux de substitution élevé. De plus, l'hypovolémie, ainsi que la préexistence d'une fonction rénale altérée par l'âge ou une pathologie rénale préexistante ou des conditions de perfusion précaire, en particulier celle dues a une artérite, doit conduire à éviter l'usage

répété d'HEA, en particulier en cas de circonstances favorisant les altérations rénales comme la transplantation rénale ou la chirurgie cardiaque avec circulation extra corporelle.

5.4 Bilan des études cliniques portant sur les toxicités rénales des HEA

5.4.1 Dans le cadre de la transplantation rénale

C'est en 1993 que Legendre, dans une étude de type comparaison historique, constate une augmentation de la fréquence (elle passe de 14% à 80%) des lésions de néphrose osmotique dans les biopsies de transplants rénaux, il relie cette apparition à la seule modification notable de la prise en charge des donneurs de greffons rénaux c'est à dire l'introduction des HEA, en l'occurrence l'introduction de l'Elohes® [75]. Depuis la controverse se poursuit. En 1994, Coronel, dans une comparaison de type historique, entre un groupe de 28 greffons dont la réanimation du donneur ne comportait que de l'albumine, et un groupe de 26 greffons dont la réanimation du donneur avait comporté de l'Elohes®, ne montre pas de différences significatives en matière de fonction rénale au cours de la première semaine de la transplantation. En revanche, sur quatre biopsies rénales réalisées dans le groupe HEA, sont mis en évidence des lésions de néphrose osmotique sans retentissement sur la fonction rénale [72]. Ces études ayant une méthodologie de type comparaison historique, il n'était pas possible d'en tirer de conclusion.

L'équipe de Cittanova en 1996, grâce à une méthodologie prospective et comparative sur une série de 47 greffons, démontre que les receveurs ayant reçu des greffons de donneurs qui ont une expansion volémique réalisée à partir d'Elohes® nécessitent, de façon significative, plus de recours à l'hémodialyse dans les 8 jours suivant la transplantation,. De surcroît ceux-ci ont une concentration de créatinine sérique plus importante que ceux ayant reçu des greffons provenant de donneurs dont la réanimation ne comportait que des gélamines [4]. En revanche, les résultats du suivi à long terme des patients inclus dans cette étude, ne devaient pas montrer de différence en matière de créatinine sérique à 6 mois et à un an, et le peu de patients inclus ne permettait pas de réaliser un étude sur la survie à long terme du greffon [5]. Dans une étude rétrospective de Deman et coll. parue en 1999, réalisée sur une série de 119 patients, et portant sur la fonction rénale immédiate (caractérisée par le « delayed graft function » (DGF) définie dans cette étude comme le besoin de dialyse durant la première

semaine après la greffe), l'analyse multivariée ne montre pas d'influence de l'utilisation d'HEA (Hestérid 6%® ou de Plasmasteril®). Le seul facteur ayant une influence étant l'âge du donneur et le liquide de préservation utilisé. L'auteur reconnaissait que cette absence de toxicité était peut être le résultat du faible volume d'HEA utilisé [6]

Au regard de ces données, il paraissait intéressant de réaliser une étude, similaire à celle de l'équipe de Deman, mais portant sur beaucoup plus de patients, et sur un seul centre afin de gommer la part de variabilité liée à des modalités de prise en charge différentes. Cette étude devrait prendre en compte la plupart des facteurs reconnus comme pronostic de l'évolution du greffon rénal, mais aussi l'étude de l'effet des colloïdes utilisés et de leurs volumes, ainsi que les autres paramètres de la prise en charge en réanimation. Ce travail devrait, comme dans cette précédente étude, mesurer l'influence sur le DGF, mais aussi, grâce à un nombre plus élevé de patients, étudier l'influence sur la survie à long terme du greffon.

5.4.2 En dehors du cadre de la transplantation rénale

Une des hypothèses expliquant les IR dues des HEA sur les reins de patients en état de mort encéphalique correspond à l'association d'une profonde ischémie à des lésions de néphrose osmotique. Le fait que la néphrotoxicité des HEA ne se révèle que sur des reins préalablement fragilisés, cette fragilité peut être induite par l'âge ou un état pathologique, est une des hypothèses qui a été explorée dans d'autres cadres que celui de la transplantation rénale [76]. Une étude prospective de Kumle et Boldt, parue en 1999, portant chez 30 sujets âgés de plus de 65 ans, sans insuffisance rénale et ayant eu une chirurgie abdominale majeure ne retrouve plus d'effet sur la fonction rénale pour les groupes HES 70/0,5 et HES 200/0,5 que dans le groupe GFM [77]. En revanche, les travaux prospectifs de l'équipe de Schortgen, parus en 2001, et portant sur 129 patients montrent que, lors de la réanimation des sepsis sévères, le groupe de patients recevant de l'HEA 200/0,6-0,66 (Elohes®) a un nombre significativement plus important d'IRA, d'oliguries et de pics de créatinine. L'analyse multivariée fait, quant à elle, ressortir que l'utilisation d'HEA est un facteur de risque indépendant d'apparition d'insuffisance rénale [78]. Le sepsis soumet le rein à des conditions d'ischémie-reperfusion et à un remplissage important qui sont voisines de celles que subit le greffon rénal.

Plus récemment, le lancement d'un nouvel HEA, le Voluven® HEA 130/0,4 censé, en raison de propriétés physico-chimiques rendant son accumulation plasmatique négligeable, préserver la fonction rénale, a été l'occasion de relancer le débat sur cette question. Deux études cliniques étayaient cette hypothèse : une étude non comparative, chez 19 patients insuffisants rénaux avec une fonction rénale moyenne à sévère mais stable, conclut à l'absence d'accumulation plasmatique de l'HEA130/0,4 et d'effet sur la fonction rénale [79], l'autre, chez 31 traumatisés crâniens sévères, conclut à l'absence de différence sur la fonction rénale de fortes doses (>70 mL/kg / j) d'HEA130/0,4 par rapport à des dose recommandées (33 mL/kg/j) HEA 200/0,5[80]. Cette dernière étude ne permet pas de se rendre compte d'une éventuelle détérioration de la fonction rénale, sa valeur de base n'étant pas reportée. L'étude prospective de Boldt [81], menée chez 40 patients de plus de 70 ans ayant eu une chirurgie cardiaque, montre que les patients ayant eu de l'HEA130/0,4 ont une dégradation similaire de la fonction rénale et conclut assez paradoxalement à l'inocuité de cet HEA. Ces trois études bien que prospectives sont peu puissantes car portant sur des effectifs très faibles.

L'étude rétrospective de Winkelmayr parue en 2003 et portant sur une série de 283 patients ayant bénéficiés d'un pontage coronarien trouve que l'usage peropératoire d'HEA provoque une altération, certes modeste, de la fonction rénale 3j et 5j après l'intervention, indépendamment du niveau de base de la fonction rénale [82].

Aucune conclusion définitive ne ressort de cette série d'étude menée en dehors du cadre de la transplantation rénale, leurs plans expérimentaux, les populations, le type de colloïdes utilisé et les critères de jugement sont trop variables pour permettre des comparaisons et en particulier au sein d'une méta-analyse.

6 Les facteurs pronostiques de la survie des greffons rénaux

La prise en charge des transplantés rénaux a connu un réel progrès lors de la dernière décennie [83] et la survie moyenne des greffons rénaux est en augmentation progressive, essentiellement grâce une amélioration du taux de survie a un an [84]. En France le taux de survie est de 90% à un an, 78,8% à 5ans et 61,1% à 10ans[85]. Le risque de perte du greffon se caractérise, de façon un peu caricaturale, par une période précoce, la première année

suivant la transplantation, à haut risque d'échec dû à des lésions ischémiques et de rejet aigu caractérisés par des dommages essentiellement tubulo-interstitiels, et par une deuxième période, plus tardive, où le risque d'échec est plus bas mais prolongé et constant et est caractérisé par des dommages micro-vasculaires et glomérulaires de rejet chronique et de néphrotoxicité des immunosuppresseurs. C'est sur cette première période que les progrès ont essentiellement porté grâce à une amélioration des thérapeutiques immunosuppressives, en revanche, peu d'améliorations ont été enregistrées pour la période plus tardive dont le pronostic reste toujours grêvé par la néphrotoxicité de ces mêmes produits [86].

Les facteurs pronostiques peuvent se répartir en facteurs liés au donneur, liés au receveur et aux relations donneur-receveur.

6.1 Facteurs liés aux caractéristiques du donneur et à sa prise en charge

Une étude publiée en 1996, et portant sur 378 receveurs pouvant chacun être apparié, car ayant un rein issu d'un même donneur, montre que les facteurs issus du donneur sont les déterminants majeurs de la fonction rénale (64 % de la variabilité de la créatinine à 6 mois s'explique par les facteurs issus du donneur) et de la survie du greffon [87].

Des études plus récentes ont un peu pondéré ces conclusions, mais montrent néanmoins que 35 % à 45 % de cette variabilité est expliquée par les paramètres du donneur [10].

6.1.1 L'âge du donneur

S'il existe un fait bien établi c'est que l'âge du donneur a un impact significatif sur la survie du greffon. [88] , [89] , [90]. Dans une étude menée par Keith et coll. analysant des 50 320 patients de la base de données UNOS (United Network of Organ Sharing) greffés janvier 1990 et décembre 1997, la survie du patient est affectée par l'âge du donneur quel que soit l'âge du receveur. Cet effet existe dès que l'âge du donneur dépasse 36 ans et semble avoir un impact à la fois sur la qualité de la fonction rénale et la longévité du greffon[91]. Ainsi dans la plupart des analyses multivariées, un âge supérieur à 50 ans est associé à une altération initiale de la fonction rénale et de la survie à long terme du greffon [7] .

6.1.2 Le sexe du donneur

L'équipe de Zeir a montré que dans une vaste série de patients utilisant la base CTS (collaboratif transplant study) et comportant 124 911 patients, le sexe féminin du donneur est un facteur indépendant affectant la survie du greffon [92]. Pour certains auteurs, ce risque existe quel que soit le sexe du receveur [93] [92], pour d'autres ce risque ne concerne que les receveurs masculins et se traduit par une augmentation du nombre de rejets et de problèmes techniques lors de la greffe [94]. L'explication de ce phénomène n'est pas claire et pourrait trouver son origine dans la plus grande susceptibilité des greffons féminins aux lésions d'ischémie-reperfusion.

6.1.3 La cause du décès

La cause du décès du donneur joue un rôle sur la qualité du greffon. Les greffons provenant de patients décédés d'un traumatisme crânien ont une meilleure survie que ceux provenant de patients décédés d'accidents vasculaires cérébraux. Cette différence n'est pas uniquement liée à l'âge, elle pourrait trouver son explication dans les troubles métaboliques induits par les deux types de décès.

Certaines études montrent qu'il existe une corrélation entre une mort encéphalique par accident vasculaire cérébral et un dysfonctionnement précoce du greffon rénal [95]. L'étude de Morris et coll. [7] montre, même si l'on ajuste ce paramètre à l'âge, un lien avec la survie du greffon, mais uniquement dans les trois premiers mois suivant la transplantation.

6.1.4 La fonction rénale du donneur

Parmi les autres facteurs pronostiques de la survie du greffon, la créatinine sérique précédant le prélèvement semble jouer un rôle dans la survie du greffon. L'étude de Roodnat présente ce facteur comme un facteur indépendant de la survie du patient transplanté et dont l'effet est temps-dépendant. En effet, le risque lié à ce paramètre s'accroît tout au long de la première année suivant la transplantation [96]. Dans l'étude de Koning publiée en 1997 et portant sur 547 patients, un niveau de créatinine supérieur à 120 $\mu\text{mol/l}$ apparaît comme un facteur de risque de reprise différée du greffon [97]. Dans l'étude de Kim parue en 2004 [93]

la créatinine sérique supérieure à 2,5 mg/dl est un facteur péjoratif pour la survie à long terme des greffons issus des donneurs décédés.

En revanche, d'autres études ne trouvent pas de valeur prédictive pour la survie du greffon, au niveau de la dernière créatinine sérique du donneur [9] [98] .

6.1.5 L'hypertension artérielle chez le donneur

Parmi les facteurs du donneur, les antécédents d'hypertension exercent un fort impact négatif sur le devenir du greffon [99] [9]. Di Paolo, dans une étude analysant le rôle des dommages histologiques sur le retard de démarrage du greffon et la fonction rénale à un an montre que l'HTA du donneur est un facteur indépendant prédictif de dysfonction du greffon mais uniquement chez les greffons porteurs de lésions rénales[100].

L'analyse des données de l' «US Renal Data System », effectuée en 2000 par Ojo et coll [101], montre que ce risque est important pour la survie à long terme du greffon, mais que celui-ci ne concerne que les reins provenant de donneurs ayant eu une HTA depuis plus de 10 ans.

6.1.6 L'instabilité hémodynamique du donneur et l'utilisation des amines

Pour ce paramètre, il est difficile de faire la part de cette instabilité, et de ses conséquences sur la fonction rénale, et de celles dues à l'effet des drogues vasoactives choisies pour la combattre.

En pratique, une hypotension prolongée mais corrigée par un remplissage avec une reprise de la diurèse ne contre-indique pas un prélèvement rénal. Marshall et coll. [102] montrent que l'utilisation de drogues vasoactives altère la fonction initiale du greffon. En revanche, Schnuelle et coll. montrent, sur une série de 152 transplants rénaux, que l'usage de dopamine et de noradrénaline réduit le nombre de rejets aigus et la survie du greffon [103]. Cette même équipe, cette fois sur une série de 2415 reins, montre aussi que si l'usage de catécholamines entraîne bien un retard au démarrage du greffon, il améliore de façon dose-dépendante, la survie du greffon rénal à quatre ans [104]. Celle-ci a aussi mis en évidence, sur

254 transplantés rénaux, que la Dopamine a un effet protecteur sur la fonction rénale et que celui-ci s'exprime par une décroissance plus rapide de la créatinine sérique dans les premiers jours suivant la transplantation et par une augmentation de la survie à long terme du greffon [105]. Cet effet protecteur des amines n'est pas élucidé, mais il passerait par leurs effets immunomodulateurs. La mort encéphalique entraîne un relargage massif de cytokines pro-inflammatoires et de molécules d'adhésion. Les catécholamines moduleraient à la fois l'adhésion cellulaire et la réponse inflammatoire du système immunitaire, ce qui pourrait expliquer ce mécanisme protecteur [106] [107].

6.1.7 Le diabète insipide et l'administration de desmopressine

L'utilisation d'un analogue synthétique de la vasopressine, la desmopressine a particulièrement amélioré la correction des désordres hydroélectriques. Elle permet de limiter la quantité de cristoïdes et de colloïdes administrée et d'obtenir une meilleure stabilité hémodynamique et électrolytique. La desmopressine est dépourvue d'effet vasoconstricteur, notamment rénal. Une étude de Guesde [12] montre sur une série de 97 patients que l'utilisation de la desmopressine lors de la réanimation du donneur n'a aucun effet sur la fonction rénale du receveur étudiée lors des 15 premiers jours suivant la greffe et sur la survie à long terme du greffon.

6.1.8 La durée de la mort encéphalique

Une étude menée en 2002 par Kunzendorf et coll. et portant sur deux séries de patients, une de 1106 et l'autre de 752 patients, montre qu'une durée, entre la déclaration de la mort encéphalique et le prélèvement, supérieure 470 minutes entraîne un meilleur taux d'absence de dialyse après la greffe et une meilleure survie du greffon [108]. Cette différence peut peut-être trouver son explication par le fait qu'une durée plus importante permet aux mécanismes protecteurs de s'initier.

6.2 *La durée d'ischémie froide*

La durée d'ischémie froide paraît comme un des principaux facteurs pronostiques de la survie du greffon. En effet, la fréquence des lésions de nécrose tubulaire aiguë dues au phénomène d'ischémie reperfusion augmente avec la durée d'ischémie froide.

Roodnat et coll., dans une étude portant sur 1124 patients suivis pendant au moins un an, montre que le temps d'ischémie froide apparaît, avec la créatinine du donneur, comme le principal facteur pronostique de la survie du greffon et que cet effet s'avère temps-dépendant. Cet effet s'exerce principalement lors de la première semaine et disparaît progressivement durant la première année suivant la greffe [96]. Mais l'étude de Ojo et coll., parue en 1997 [109] et portant sur les données de l' « US Renal Data System Registry » sur 37 216 greffons rénaux, met en évidence que : chaque intervalle supplémentaire de 6 heures de durée d'ischémie froide augmente de 23% le DGF, et que le DGF est un facteur intervenant dans la survie du greffon. Une étude parue en 2003, utilisant cette fois la base UNOS et portant sur 6465 patients, met en évidence qu'une durée d'ischémie froide de plus de 20 heures réduit aussi la survie à long terme du greffon [110].

6.3 *Le type de prélèvement*

La nature mono ou multi organique du prélèvement est pour certains, un facteur pronostique du devenir du greffon. Certaines études montrent, que les prélèvements multi organes sont de nature à léser les greffons rénaux, ces lésions de nécrose tubulaire aiguë [111] se traduisant par une plus grande proportion de DGF [112]. Mais une étude européenne plus récente et portant sur plus de 15 356 transplants rénaux, [113] montre que les reins prélevés dans ces conditions ont une meilleure survie et que ce fait s'explique probablement par une meilleure prise en charge du donneur dans la perspective de ce type de prélèvement .

6.4 Facteurs liés aux caractéristiques du receveur et à sa prise en charge

6.4.1 L'âge du receveur

Actuellement, les décès avec des greffons fonctionnels sont une des causes la plus fréquente de perte du greffon [101] et l'on sait que ce type de décès est essentiellement dû aux infections et aux événements cardiovasculaires [114]. L'âge du receveur expose à un risque accru d'événements cardio-vasculaires, donc de perte de greffons fonctionnels, et rend le sujet plus vulnérable aux effets indésirables de l'immunosuppression, en particulier l'infection. [115].

6.4.2 L'hypertension artérielle

Les travaux de Opelz [116] portant sur 29 751 patients montrent que l'hypertension artérielle est un facteur de risque indépendant de perte du greffon. L'hypertension artérielle (HTA) prétransplantation du donneur et l'usage des inhibiteurs de la calcineurine (ICN) font partie des facteurs favorisant cette hypertension [117].

6.4.3 L'année de la greffe

L'année de la greffe joue un rôle essentiel dans la survie du greffon [7] [118]. En effet, la prise en charge des receveurs a connu un progrès sans précédent lors de cette dernière décennie [83]. Ce progrès a essentiellement porté sur l'immunosuppression, avec l'arrivée de nouveaux traitements d'induction comme les anti-récepteurs de l'interleukine 2 (basiliximab Simulect® et daclizumab Zenapax®), et de nouveaux traitements d'entretiens tels que le Mycophénolate mofétil (MMF) Cellcept®, le sirolimus (Rapamune®) et le tacrolimus (Prograf®), et sur une amélioration de leur utilisation. Ces nouveaux immunosuppresseurs ont entraîné une amélioration de la phase précoce de la post transplantation au travers d'une diminution sensible de l'incidence des rejets aigus.

6.4.4 La prise en charge des rejets aigus par l'immunosuppression

Jusqu'à la dernière décade, le rejet aigu était la cause la plus fréquente de dysfonction du greffon rénal. C'est avec la qualité du greffon, l'un des plus importants paramètres de la survie à long terme du greffon [119]. Il survient le plus fréquemment dans les trois à six premiers mois après la transplantation et peut compromettre la survie à long terme du greffon. [84]. Un seul épisode de rejet aiguë dans la première année suivant la transplantation est capable de réduire de 50 % la survie du greffon rénal [84] [120]. Une étude menée par l'équipe d'Hariharan sur les données de la base UNOS portant sur 93 934 greffes rénales menées entre 1988 et 1996 et montre que le fait d'avoir un épisode de rejet aiguë lors de la première année fait passer la projection de la demie vie du greffon de 17,9 à 8,8 années [84].

Un des principaux objectifs de cette immunosuppression est de réduire l'incidence de ces rejets aigus précoces ; un contrôle complet de la réponse immunitaire est obligatoire dans les trois premiers mois. Mais cette efficacité sur la phase précoce n'a pas conduit à une amélioration aussi spectaculaire de la survie à long terme du greffon [121]. Ce paradoxe trouve en particulier son explication dans le fait que le gain en matière d'incidence des rejets à long terme est contrebalancé par les effets adverses de l'immunosuppression, en particulier la néphrotoxicité des inhibiteurs des calcineurines, comme le tacrolimus et la ciclosporine quand ceux-ci se trouvent utilisés au long cours [86] [122], mais aussi leurs effets sur l'hyperlipidémie, le diabète et l'incidence des cancers [123].

Beaucoup d'immunosuppresseurs sont actuellement disponibles sur le marché ou en développement [124]. Les patients ont donc actuellement et par le passé pu bénéficier d'une grande diversité en matière de protocole d'immunosuppression. La prise en charge du patient par les immunosuppresseurs continue de répondre à certaines règles : le patient bénéficie d'un traitement d'induction dès le jour de sa greffe en postpératoire immédiat, ce traitement comporte des Anticorps polyclonaux anti-thymocyte humains provenant de lapin (Thymoglobulin® Gemzyme) ou actuellement des Anticorps monoclonaux Anti CD 25 chimériques (Simulect® Novartis) ou humanisés (Zenapax®.Roche). Puis vient une période de maintenance avec une phase de préadaptation comportant généralement un ICN (ciclosporine ou tacrolimus) et du MMF ou de l'azathioprine et de la prednisone. Puis suit une

phase de post adaptation avec un arrêt de la prednisone et une poursuite du MMF et de l'ICN, mais à des doses modérées.

6.5 Facteurs liés aux relations donneur receveur

6.5.1 Le sexe et la masse néphronique

Le problème provenant des donneurs de sexe féminin semble se poser plus particulièrement chez les receveurs masculins et pourrait être dû à l'inadéquation des masses néphroniques.[125]

Une autre hypothèse avancée serait l'absence d'oestrogène chez l'homme ce qui conduit à augmenter la survenue de vasoconstriction et donc d'un DGF [126] [127] .

6.5.2 La compatibilité HLA-A-B-Dr

Les compatibilités immunologiques entre le donneur et le receveur sont longtemps restées un des principaux facteurs pronostiques de la transplantation rénale. L'amélioration de l'immunosuppression a maintenant minimisé l'importance de ces différences et d'autres facteurs pronostiques s'avèrent maintenant prépondérants.

Par exemple, l'étude de Keith et coll. [91] montre que l'effet de l'âge est plus important sur la survie que celui du nombre d'incompatibilités HLA. L'étude d'Ojo [109] montre que l'effet du DGF est plus important que celui de l'incompatibilité HLA. Si l'absence d'incompatibilité HLA-A-B-DR améliore de 15 % la survie à 1 et 5 ans, on se rend compte que la survie à 5 ans est meilleure dans le groupe ayant des reins sans compatibilité HLA mais avec un démarrage immédiat des greffons que dans celui des reins complètement compatibles mais avec un démarrage différé, 63% vs 51% ($p < 0,001$). Cette observation met en avant la prépondérance de la qualité des greffons sur la compatibilité tissulaire entre donneurs et receveurs.

6.6 *La dysfonction immédiate du greffon*

6.6.1 Aspects clinique et définitions

La dysfonction immédiate du greffon rénal qui se traduit par son démarrage retardé « Delayed Graft Function » (DGF) est la plus fréquente des complications atteignant le greffon dans la période de post transplantation immédiate. Elle correspond à une forme d'insuffisance rénale aiguë, se traduisant le plus souvent cliniquement par une oligurie post transplantation, et histologiquement par une nécrose tubulaire aiguë [128]. Elle est due à la fois aux lésions d'ischémie inhérentes à la suppression du flux sanguin, et aux lésions dues au rétablissement de ce flux dans un rein endommagé après la période de préservation hypothermique.

Malheureusement, il existe une absence de consensus autour d'une définition exacte. Le DGF, peut-être soit défini comme étant la nécessité de recourir à une épuration extra rénale dans la semaine suivant la transplantation, mais aussi comme un temps excessif mis par le greffon pour que la fonction rénale revienne à un certain niveau de fonction rénale, généralement une clearance de la créatinine supérieure à 10ml/mn. Cette définition a le mérite d'être fondée sur un critère biologique et ne pas reposer sur une décision thérapeutique peut être plus subjective[119].

6.6.2 Données expérimentales et conséquences cliniques

Les lésions rénales d'ischémie reperfusion sont la résultante d'une série d'activations complexes et jouent un rôle déterminant dans le DGF[128]. Les données issues des études animales, montrent, en effet, que plusieurs chaînes d'activation sont mises en route, et que, les mécanismes d'ischémie et de reperfusion par le flux sanguin après la préservation, entraînent une réponse inflammatoire généralisée[129,130]. Cette réponse inflammatoire fait, entre autres, intervenir les récepteurs d'adhésion des leucocytes immunologiquement modulés par des molécules d'adhésion « immunoglobulin like » : les molécules « InterCellulaire Adhesion Molecules 1 » ou ICAM 1. Une néphropathie vasomotrice, avec une augmentation des résistances rénovasculaires résultant à la fois des dommages cellulaires au niveau des tubules proximaux avec une congestion des tubules qui ont été obstrués par des débris cellulaires et qui ont entraîné un phénomène de « backpressure », et d'un vasospasme dû à un

dysfonctionnement des cellules endothéliales tubulaires à l'origine d'une sécrétion d'endothélines vasoconstrictrices.

Certains déterminants génétiques de polymorphisme enzymatiques rendant inefficace certains mécanismes enzymatiques protecteurs contre les lésions d'ischémie reperfusion commencent à être élucidées, sans qu'une association avec le DGF soit retrouvée [128]. Ces lésions d'ischémie rénale sont à l'origine d'une hyperimmunogénicité des greffons qui passe, en outre, par une hyper expression d'allo antigènes MHC sur la surface des greffons. Cette hyperimmunogénicité serait à l'origine d'une augmentation du risque de rejet aigu et, peut être, de la progression vers un rejet chronique. Les rejets aigus sont plus fréquents chez les patients ayant eu un DGF dans la plupart des études, mais pas dans toutes. Les lésions d'ischémie reperfusion seraient aussi à l'origine d'une stimulation des colonies de fibroblastes à l'origine d'une fibrose chronique contribuant à une réduction néphronique.

Cette compréhension de la physiopathologie des lésions d'ischémie-reperfusion a permis la mise en œuvre de stratégies visant à réduire son incidence, en particulier celles concernant la prise en charge du donneur et les techniques de préservation.

Ce problème de définition du DGF explique une partie de la variabilité de son incidence, de 20 à 50% [21] [131], et rend les études difficilement comparables. Que le DGF augmente le risque de rejet aigu et de perte précoce du greffon semble un fait consensuel [109] [132], mais que celui-ci augmente le risque de perte tardive du greffon ne l'est pas. Si la majorité des études semble aller dans ce sens [128], il n'en reste pas moins que certains travaux ne retrouvent pas ce lien [132]. Une des principales problématiques est de savoir si le DGF est en soit, en l'absence de rejet aigu, délétère pour le devenir à long terme du greffon [133]. Les travaux de l'équipe de Ojo [109] portant sur 37 216 patients de la base « U.S. Renal Data System Database » montrent que si le risque de rejet aigu est plus fréquent chez les patients ayant eu un DGF, celui-ci, définit comme le recours à au moins une dialyse dans la semaine suivant la transplantation ; celui-ci représente un risque indépendant pour la survie du greffon à 5 ans. Le DGF et les rejets aigus précoces ont un effet adverse additif sur cette survie. Une autre étude portant sur une autre série, cette fois de 57 000 transplantés issus de la base « United Network for Organ Sharing Registry », montre, elle aussi, l'indépendance de ces deux facteurs de risque sur la survie du greffon [134]. Ceci est confirmé par une étude de

Girald et coll portant sur une série française de 843 patients et utilisant la base DIVAT. Ces travaux retrouvent que le DGF, même avec une définition différente, cette fois basée sur le temps de récupération d'une clearance de 10 mL/m, est un facteur de risque indépendant du rejet aiguë pour la survie à long terme du greffon, quand cette durée de récupération est supérieure à 6 jours [119] .

7 Présentation de l'étude

7.1 Présentation de la base de données DIVAT

La base de données informatisée DIVAT (Données Informatisées et VALidées en Transplantation) contient les données en réseau portant sur 7000 patients et provenant des centres de transplantation des CHU de Necker, Nancy, Montpellier, Toulouse et de Nantes. Cette base recense, quelques caractéristiques démographiques et immunologiques du donneur et du receveur ainsi que les données sur le transplant et le suivi du transplanté, en particulier la date de retour à la dialyse chronique ou le décès avec un rein fonctionnel qui est considéré comme une perte de greffon. Cette base est renseignée à partir des données sources en temps réel par un Assistant de Recherche Clinique indépendant de l'équipe médical. Elle est, de plus, validée annuellement grâce à un audit médical croisé entre les centres. Le taux d'erreur est inférieur à 1%.

7.2 Objectifs :

L'objectif principal de cette étude est de déterminer quels sont, parmi les paramètres recueillis chez le donneur et le receveur, ceux qui ont une valeur prédictive sur un retard au démarrage de plus de 6 jours et sur la survie du greffons rénale, et en particulier, de déterminer parmi ces paramètres, la place que revêt l'exposition à un H.E.A. lors de la réanimation du donneur.

L'objectif secondaire est de vérifier si le DGF à 6jours est bien un critère prédictif de la survie à long terme de l'étude.

8 Matériels et méthodes

8.1 Plan expérimental de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de type étude de cohorte. Nous avons utilisé les données de la cohorte observationnelle prospective des greffés rénaux transplantés au CHU de Nantes depuis 1990.

8.2 Définition de la population de l'étude

Les patients qui ont bénéficié d'une greffe rénale au CHU de Nantes entre le 1er janvier 1990 et le 31 décembre 2003, et dont les greffons rénaux proviennent de donneurs en état de mort encéphalique décédés dans l'un des trois services de réanimation du CHU de Nantes.

8.3 Sources de données

Les données des donneurs et des receveurs ont été traitées de façon anonyme en utilisant les codes de l'établissement français des greffes

8.3.1 Les données sur le donneur et le prélèvement

Elles ont été extraites des dossiers médicaux issus des trois réanimations du CHU de Nantes (Réanimation chirurgicale de l'Hôpital Nord, Réanimation chirurgicale de l'Hôtel Dieu, Réanimation Médicale de l'Hôtel Dieu)

Elles ont été recueillies à partir du moment de la prise en charge par le SAMU, ou par le service des urgences, du futur donneur jusqu'au moment du prélèvement du greffon rénal.

8.3.2 Les données sur la transplantation et le receveur

Elles ont été recueillies de façon prospective dans la base DIVAT :

- lors du bilan pré-greffe effectué chez le donneur et le receveur,
- lors de la période d'hospitalisation post transplantation,
- au cours des consultations de suivi effectuées à 3 mois, 6 mois, 12 mois puis tous les ans pendant tout le suivi de la greffe , c'est-à-dire jusqu'à la perte du greffon ou le décès du patient

8.4 Paramètres à l'étude

8.4.1 Les données recueillies à partir du dossiers des donneurs

Ont été recueillies de façon rétrospective :

Les paramètres démographiques : âge, sexe.

L'origine du décès : vasculaire traumatique ou autres.

Les antécédents éventuels d'HTA, de diabète, d'éthylisme, de dyslipidémie.

L'utilisation au cours d'un examen d'imagerie d'une injection de produit de contraste iodé, que cet examen soit effectué à visée thérapeutique ou s'inscrive dans le cadre diagnostique de mort encéphalique.

La durée de la présence en réanimation.

La date et l'heure du premier EEG constatant l'absence d'activité électrique encéphalique.

La date et l'heure de la mort encéphalique ont été déterminées, le plus précisément possible, à partir des données de l'examen neurologique en se basant sur la disparition des

réflexes du tronc cérébral (à défaut l'heure du 1er EEG a été prise comme date et heure de référence).

A partir de la mort encéphalique ont été relevés et ce jusqu'au moment du prélèvement rénal :

- La nature et la posologie maximale des amines utilisées que ce soit la dopamine la dobutamine ou la noradrénaline.
- L'utilisation ou non d'adrénaline.
- L'apparition d'au moins un épisode de diabète insipide (défini comme le constat d'une densité urinaire inférieure à 1005, et/ou d'une diurèse supérieure ou égale 200 mL /h pendant au moins deux heures, ou le recours à la desmopressine).
- La quantité totale d'albumine et de gélatine fluides modifiées (GFM) utilisée.
- Le nombre de culots globulaires transfusés.
- La nature (HEA 200/0,6 Elohes® ou HEA 200/0,5 Heafusine® ou Hesteril®) et la quantité d'HEA utilisée.
- Le nombre d'états de choc (définis par une TAS < 80 mm Hg).
- Le nombre d'arrêts cardiaques.
- la diurèse totale et moyenne.

L'urée et la créatinine mesurés au cours de l'examen sanguin le plus proche de l'heure du prélèvement du greffon.

En ce qui concerne le prélèvement du greffon rénal : La nature des autres organes éventuellement prélevés : cœur, poumon, pancréas, foie.

8.4.2 Les données à l'étude provenant de la base de donnée DIVAT

8.4.2.1 Les paramètres de la greffe

L'année de la greffe.

La durée de l'ischémie froide.

Le liquide de conservation utilisé : Celsior® ou Collins® ou PCH (pharmacie centrale des hôpitaux), ou autres produits

8.4.2.2 Les paramètres du receveur

Les paramètres démographiques : l'âge, le sexe.

L'étiologie de l'insuffisance rénale : nous avons regroupé la maladie rénale initiale en deux classes, selon qu'elle soit susceptible ou non de récidiver sur le greffon.

Les antécédents métaboliques du receveur : diabète (de type I ou II), hyperparathyroïdie opérée, obésité, dyslipidémie.

Les antécédents cardiovasculaires : HTA, péricardites, cardiopathies.

Le nombre d'incompatibilité HLA-A-B-DR

La présence et le niveau le plus élevé d'Anticorps antilymphocytes B et T « Panel Reactive Antibodies » (PRA) de classe I

8.4.2.3 Les données de l'hospitalisation post-greffe

Le type de traitement en particulier l'utilisation ou non :

- D'un traitement d'induction par un sérum anti-lymphocytaire qui correspond aux Anticorps polyclonaux anti-thymocyte « Anti-thymocyte Globulin » (ATG) humains provenant de lapin (Thymoglobulin®, Gemzyme)
- de MMF (Cellcept®, Roche)
- d'ICN : ciclosporine (Sandimmun, Neoral®, Novartis) ou tacrolimus (Prograf®, Fujisawa)

Le nombre de séances d'hémodialyse en post-greffe.

Le temps, exprimé en jours, mis pour atteindre une clearance de la créatinine (estimée par la formule de Cockcroft) qui soit supérieure à 10 mL /mn, et qui est utilisé dans la définition du DGF choisie pour notre étude [119].

8.4.2.4 Les données du suivi du receveur

La date du premier rejet aigu et le nombre de rejets aigus.

La date de retour en dialyse après échec de la greffe

La date de décès avec un greffon fonctionnel.

La date de dernière visite pour les perdus de vue

8.5 Critères de jugement

8.5.1 Le critère d'évaluation de la fonction rénale immédiate

La reprise différée de la fonction du greffon « Delayed Graft function » (DGF) a été définie à partir du temps exprimé en jours mis pour la reprise d'une fonction rénale minimale, c'est-à-dire une clearance de la créatinine (estimée par la formule de Cockcroft) qui soit supérieure à 10 mL /mn. La limite de cette reprise différée, témoignant de l'importance des lésions d'ischémie-reperfusion, et susceptible d'influencer la survie du greffon, a été fixée à 6 jours sur la base des travaux de Giral et coll. [119].

8.5.2 Les critères de survie du greffon

Le greffon est considéré comme perdu en cas :

- de retour en dialyse
- de décès.

8.6 Méthodes de l'analyse statistique

8.6.1 Principes généraux

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel « R » version 2.1.

Deux critères de jugement ont été définis : Un DGF supérieur à 6j et la survie. Pour chacun d'entre eux, une méthode statistique différente a dû être utilisée : un modèle marginal pour le DGF et un modèle de fragilité pour la survie.

Cependant, il existe certains points communs à ces deux méthodes :

- Elles permettent toutes d'analyser des données qui ne seraient pas indépendantes, soit par l'ajout de termes aléatoires, soit par la modélisation de la matrice de variance-covariance des résidus. En effet les greffons provenant d'un même donneur ne peuvent pas être considérés comme indépendant.
- La même stratégie d'analyse a été utilisée :
 - Analyse univariée pour sélectionner les variables à inclure dans le modèle multivarié ($p < 0,20$),
 - Puis analyse multivariée descendante ($p < 0,05$).
 - Afin de respecter l'hypothèse de loglinearité du modèle logistique et du modèle de fragilité, toutes les covariables continues ont été transformées en covariables catégorielles à deux classes. Le seuil de discrétisation a été calculé de façon à être le plus informatif possible, c'est à dire le seuil minimisant la déviance. pour l'étude du DGF à 6 jours ou maximisant la vraisemblance pour l'étude de la survie du greffon.
 - Enfin, les interactions envisageables cliniquement seront testées.
 - L'ensemble des inférences statistiques, lorsque les modèles sont emboîtés, est basé sur le test de Wald.

8.6.2 Etude du retard au démarrage du greffon supérieur à 6 jours

De façon à analyser cette variable binaire et de prendre en compte la corrélation des observations (deux greffons provenant d'un même donneur), a été utilisé un modèle de régression logistique marginal [135]. L'avantage de ces modèles marginaux est d'estimer

l'effet moyen de facteurs de risques sur toute la population, tout en prenant en compte la structure de dépendance individuelle des observations.

Cette approche utilise la théorie générale des moindres carrés, prend en compte la variabilité inter donneur et ne modifie pas l'interprétation standard des régressions logistiques. Pour modéliser la structure de corrélation intra-donneur a été choisi la structure autorégressive d'ordre 1, où un seul paramètre de corrélation représente le lien entre deux greffons résultants d'un même donneur.

Les résultats pour chaque covariable du modèle seront exprimés sous la forme d'un odds ratio (OR) et de son intervalle confiance, le seuil de significativité retenu est $p < 0,05$.

8.6.3 Etude de la survie du greffon

De façon à prendre en compte la dépendance des données issues d'un même donneur, a été utilisé un modèle de fragilité paramétrique [136]. L'originalité de ces modèles de fragilité est d'inclure des effets aléatoires (termes de fragilité) au modèle de Cox semi paramétrique.

Les résultats pour chaque covariable du modèle seront exprimés sous la forme d'un risque relatif (RR) et de son intervalle confiance, le seuil de significativité retenu est $p < 0,05$.

9 Résultats de l'étude

9.1 Résultats descriptifs

Entre le 1er janvier 1990 et le 31 décembre 2003, 449 patients ont bénéficié d'une transplantation à partir des reins prélevés sur 262 patients décédés dans l'une des trois réanimations du CHU de Nantes.

La durée moyenne du suivie a été de 7,4 années.

9.1.1 Caractéristiques des populations de donneurs et de receveurs.

L'ensemble des caractéristiques des donneurs et des receveurs figure dans les tableaux 2 et 3.

L'âge moyen des donneurs était de 38,2 ans avec 58,12 % de donneurs ayant un âge supérieur à 35 ans, et 16% ayant un âge supérieur à 55 ans.

L'âge moyen des receveurs était de 44,5 ans avec 28% de receveurs ayant un âge supérieur à 55 ans.

	Donneurs		Receveurs	
	Estimation	IC 95%	Estimation	IC 95 %
Effectifs n	262		449	
Age moyen (années)	38,2	[36,8;39,5]	44,5	[43,2;45,8]
Pourcentage d'hommes	69,5%	[65,2;73,7]	62,8%	[58,3;67,2]

Tableau 2 : Données démographiques des receveurs et des donneurs.

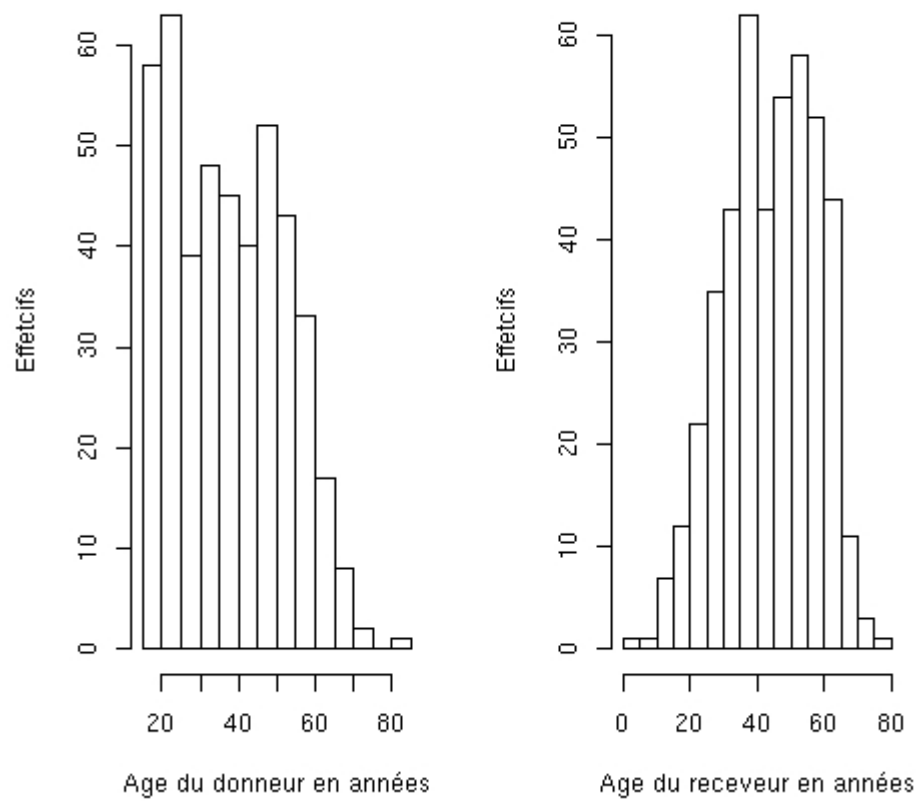


Figure 1 : distribution des effectifs de donneurs et de receveurs en fonction de l'âge.

Une large majorité des patients (91,6%) ont reçu, à un moment ou un autre, après leur mort encéphalique, des GFM, avec une moyenne de 1645,2 mL , IC 95% [1509-1781]. Seulement 62% des patients ont reçu des HEA comme soluté de remplissage avec une moyenne de 944 mL, IC 95% [43-1045] (voir figure 2).

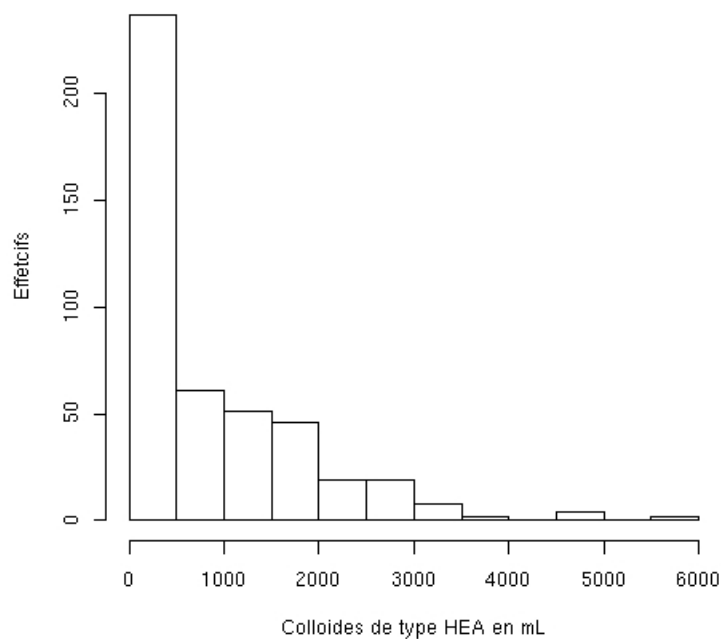


Figure 2 : Distribution des effectifs en fonction des différents volumes d'HEA utilisés.

Des drogues vasopressives ont été utilisées dans 82,4% des cas après la mort encéphalique. C'est essentiellement la dopamine qui a été employée à cette occasion (74,9%). Une hypotension sévère avec une TAS < 80 mm Hg a été enregistrée chez 51% des patients, et 4,5% ont présenté un épisode d'arrêt cardiaque.

La moyenne de DGF de la population est de 6,5 jour ; 37% des patients ont un DGF supérieur à 6 jours, donc supérieur à la limite prise dans notre l'étude pour définir le retard au démarrage.

	Estimation	IC 95%
Antécédents d'HTA	19,0 %	[14,8 ; 23,2]
Antécédents de diabète	3,0 %	[1,2 ; 4,9]
Antécédents de dyslipidémie	5,1 %	[2,7 ; 7,5]
Antécédents d'éthylisme	30,1 %	[25,2 ; 35,1]
Décès d'origine vasculaire	52,1 %	[46,0 ; 58,0]
Utilisation d'un produit de contraste	52,1 %	[47,5 ; 59,7]
HEA	61,9 %	[57,4 ; 66,4]
GFM	82,2 %	[78,6 ; 85,7]
Dopamine	74,9 %	[69,8 ; 78,0]
Dobutamine	11,8 %	[8,8 ; 14,8]
Adrénaline	7,6 %	[5,1 ; 10,0]
Noradrénaline	17,2 %	[13,8 ; 20,7]
Albumine	16,3 %	[12,8 ; 19,8]
Choc cardio-vasculaire	51,0 %	[46,4 ; 55,6]
Arrêt cardiaque	4,5 %	[2,5 ; 6,4]
Durée en réanimation (heures)	78,4	[55,7 ; 101,0]
Quantité d'HEA (mL)	944,0	[843,1 ; 1044,9]
Quantité de GFM (mL)	1645,2	[1509,3 ; 1781,1]
Urée au prélèvement (mmol/L)	5,8	[5,4 ; 6,2]
Créatinine au prélèvement (μmol/L)	99,6	[93,6 ; 105,6]

Tableau 3 : Description des greffes selon les caractéristiques des donneurs

	Estimation	IC 95%
Maladie récurrente du rein.	31,2 %	[26,9 ; 35,5]
Greffe combinée rein-pancréas	13,0 %	[9,9 ; 16,2]
Antécédents d'HTA	19,0 %	[14,8 ; 23,2]
Traitement d'induction par ATG MMF	55,2 %	[50,6 ; 59,9]
% de PRA de classe 1 >0	38,5 %	[34,0 ; 43,0]
	32,5 %	[28,1 ; 36,9]
DGF (jours)	6,5	[5,8 ; 7,1]
Nombre de dialyses post-greffe	1,2	[1,0 ; 1,5]
Taux de PRA de classe 1 (%)	11,3	[9,0 ; 13,6]
Nombre d'incompatibilités HLA	3,5	[3,3 ; 3,6]

Tableau 4 : Description des greffes selon les caractéristiques des receveurs.

9.2 F acteur de risque de démarrage retardé du greffon

9.2.1 Définition des seuils de discrétisation des variables quantitatives

Pour les variables quantitatives les seuils de discrétisation des variables minimisant la déviance ont été déterminés :

- pour le donneur : à 35 ans pour l'âge, à 1500 mL pour les volumes d'HEA (figure 8 en Annexe), à 1250 mL pour les GFM, à 5,5 mmol/L et 70 µmol/L respectivement pour l'urée et la créatinine au prélèvement, à 4500 mL pour la diurèse en réanimation, et à 40h pour la présence en réanimation.
- pour le receveur : à 55 ans pour l'âge, à 3 pour le nombre d'incompatibilités HLA, à 1996 pour l'année de la greffe, à 16 heures pour la durée de l'ischémie froide.

9.2.2 Analyse univariée

L'ensemble des caractéristiques des donneurs et des receveurs retenus pour l'analyse univariée figure dans les tableaux 5 et 6.

Parmi les différents paramètres à l'étude, certains ont entraîné une diminution significative du risque d'un DGF de plus de 6 jours dont l'estimation est exprimée sous la forme d'un odds ratio (OR) :

- Chez le donneur : une durée de réanimation excédant 40 heures, (avoir reçu) l'injection de plus de 1250 mL de GF et un prélèvement cardiaque.
- Chez le receveur : (avoir bénéficié d'une transplantation rein pancréas et être de sexe féminin. Avoir reçu du MMF ou un traitement d'induction par un sérum antilymphocytaire ont constitué des paramètres proches du seuil de significativité sans toutefois l'atteindre.

Certains paramètres entraînent une augmentation significative du risque d'un DGF de plus de 6 jours :

- Chez le donneur : avoir reçu de l'adrénaline, être hypertendu, avoir plus de 35 ans, avoir reçu plus de 1500 mL d'HEA, être de sexe féminin.
- Chez le receveur : avoir une durée d'ischémie froide supérieure à 16 heures et être âgé de plus de 55 ans

	OR	IC 95 %	p-value
Sexe féminin du donneur	1,65	[1,05;2,59]	0,0306
Antécédents d'HTA	2,51	[1,34;4,70]	0,0037
Antécédents de diabète	2,14	[0,51;8,94]	0,2947
Antécédents de dyslipidémie	0,97	[0,31;3,02]	0,9530
Antécédents d'éthylisme	1,13	[0,65;1,95]	0,6548
Produit de Contraste	1,02	[0,66;1,57]	0,9403
Dobutamine	0,90	[0,45;1,78]	0,7525
Adrénaline	2,83	[1,27;6,32]	0,0112
Noradrénaline	1,03	[0,58;1,82]	0,9074
HEA > 1500 mL	1,82	[1,12;2,97]	0,0173
GFM > 1250 mL	0,53	[0,34;0,81]	0,0037
Transfusion	0,69	[0,44;1,08]	0,1151
Choc	1,01	[0,66;1,55]	0,9782
Arrêt cardiaque	1,72	[0,64;4,57]	0,2790
Greffe de Cœur	0,63	[0,41;0,96]	0,0371
Greffe de poumon	0,84	[0,45;1,53]	0,5665
Greffe de pancréas	0,80	[0,49;1,31]	0,3668
Greffe de foie	0,68	[0,44;1,07]	0,0965
Produit de Conservation			
Celsior ou Collins	0,91	[0,42;1,99]	0,8157
PCH	0,73	[0,39;1,35]	0,3130
Autres produits	0,72	[0,44;1,18]	0,1975
Age > 35 ans	1,88	[1,22;2,89]	0,0053

Urée au prélèvement > 5,5 mmol/L	0,78	[0,46;1,32]	0,3472
Créatinine au prélèvement > 70 µmol/L	1,42	[0,79;2,55]	0,2450
Diurèse > 4500 mL	1,22	[0,79;1,88]	0,3749
Durée en réanimation > 40 heures	0,44	[0,26;0,73]	0,0014

Tableau 5 : Estimation univariée des facteurs de risque propres au donneur d'un retard au démarrage de plus de 6 jours.

	OR	IC 95 %	p-value
Sexe féminin du receveur	0,66	[0,44;1,00]	0,0499
Maladie récurrente du rein	1,20	[0,81;1,77]	0,3874
Greffe combinée rein pancréas	0,17	[0,05;0,56]	0,0038
Hypertension artérielle	0,94	[0,60;1,48]	0,7883
Traitement d'induction par ATG	0,68	[0,46;1,01]	0,0589
Ciclosporine			
Sandimmun	0,72	[0,55;1,32]	0,4786
Neoral	0,82	[0,39;1,69]	0,5826
Tacrolimus	0,75	[0,34;1,68]	0,4900
MMF	0,68	[0,44;1,04]	0,0833
AntiHLA > 0	1,34	[0,90;1,98]	0,1625
Age > 55 ans	1,68	[1,09;2,59]	0,0194
Nombre d'incompatibilités > 3	0,74	[0,50;1,10]	0,1345
Année de la greffe > 1996	0,73	[0,47;1,15]	0,1740
Ischémie froide > 16 heures	2,05	[1,24;3,39]	0,0049

Tableau 6 : Estimations univariées des facteurs de risque propres au receveur d'un retard au démarrage de plus de 6 jours.

9.2.3 Analyse multivariée

Les résultats de cette analyse où l'ajustement permet d'éliminer certains effets de confusion entre les covariables sont présentés dans le tableau 7.

Parmi les différents paramètres à l'étude, certains ont entraîné une diminution significative du risque d'un DGF de plus de 6 jours :

- Chez le donneur : avoir reçu plus de 1250 mL de GFM ou une durée de réanimation supérieure à 40 heures,
- Chez le receveur : avoir bénéficié d'une transplantation rein-pancréas, avoir reçu du MMF ou un traitement d'induction par ATG. Etre une femme était un facteur protecteur uniquement si cet age était supérieur à 55 ans.

Certains paramètres ont entraîné une augmentation significative du risque d'un DGF de plus de 6 jours :

- Chez le donneur : avoir reçu de l'adrénaline, avoir reçu de l'HEA > 1500 mL et être de sexe féminin étaient des paramètres proches du seuil de significativité mais ne l'ont pas atteint.
- Chez le receveur : avoir un âge supérieur à 55 ans, avoir une durée d'ischémie froide supérieure à 16 h.

	OR	IC 95 %	p-value
Sexe féminin du donneur	1,58	[0,97 ;2,59]	0,0636
Adrénaline	4,35	[1,80 ;10,5]	0,0010
GFM > 1250 mL	0,40	[0,25 ;0,64]	0,0002
HEA > 1500 mL	1,63	[0,92 ;2,88]	0,0901
Durée en réanimation > 40 heures	0,40	[0,24 ;0,65]	0,0003
Sexe féminin du receveur	0,84	[0,48 ;1,49]	0,5448
Greffé rein- pancréas	0,19	[0,08 ;0,48]	0,0004
Traitement d'induction par ATG	0,55	[0,34 ;0,88]	0,0134
MMF	0,41	[0,24 ;0,69]	0,0001
Age du receveur > 55 ans	2,75	[1,41 ;5,35]	0,0033
Ischémie froide > 16 heures	2,16	[1,20 ;3,89]	0,0102
Sexe féminin receveur × Age receveur > 55 ans	0,28	[0,09 ;0,82]	0,0200

Tableau 7 : Estimations du modèle logistique final multivarié d'un retard au démarrage de plus de 6 jours) (n=387)

9.3 Facteurs de risque de perte du greffon

9.3.1 Définition des seuils de discrétisation des variables quantitatives

Pour les variables quantitatives les seuils de discrétisation des variables minimisant la déviance ont été déterminés :

- pour le donneur : à 55 ans pour l'âge, à 2000 mL pour les volumes d'HEA (figure 9 en annexe), à 3000 mL pour les GFM, à 8,8 mmol/L et 95 µmol/L respectivement pour l'urée et la créatinine au prélèvement, à 6000 mL pour la diurèse en réanimation, à 24h pour la présence en réanimation et à pour 10 µg/kg/mn la dose maximale de dopamine.
- pour le receveur : à 55 ans pour l'âge, à 1997 pour l'année de la greffe, à 16 heures pour la durée de l'ischémie froide.

9.3.2 Analyse univariée

L'ensemble des caractéristiques des donneurs et des receveurs retenus pour l'analyse univariée figure dans les tableaux 8 et 9.

Parmi les différents paramètres à l'étude, certains ont entraîné une diminution significative du risque de perte du greffon dont l'estimation est approchée par la valeur du risque relatif (RR) :

- Chez le donneur : avoir été prélevé aussi d'un foie, avoir une présence en réanimation de plus de 24 heures.
- Chez le receveur, être de sexe féminin et avoir été greffé après 1997.

Certains paramètres ont entraîné une augmentation significative du risque de perte du greffon :

- Chez le donneur : être âgé de plus de 55 ans, le fait d'avoir une diurèse >6000 mL, ont été des paramètres proches du seuil de significativité mais ne l'ont pas atteint.
- Chez le receveur : être âgé de plus de 55 ans.

	RR	IC 95 %	p-value
Sexe féminin du donneur	1,48	[0,92;2,36]	0,1022
ATCD d'HTA	1,52	[0,77;3,02]	0,2269
ATCD de diabète	0,52	[0,06;4,69]	0,5623
ATCD de dyslipidémie	2,16	[0,69;6,73]	0,1815
ATCD d'éthylisme	1,43	[0,78;2,63]	0,2464
Utilisation d'un produit de contraste	1,11	[0,70;1,73]	0,6607
Dobutamine	1,55	[0,81;2,96]	0,1823
Adrénaline	0,64	[0,24;1,67]	0,3551
GFM > 3000 mL	0,64	[0,24;1,67]	0,3551
HEA > 2000 mL	0,63	[0,30;1,33]	0,2229
Albumine	0,77	[0,44;1,36]	0,3700
Transfusion	0,78	[0,49;1,25]	0,2903
Choc	0,97	[0,62;1,52]	0,9001
Arrêt cardiaque	0,71	[0,19;2,70]	0,6163
Greffes de cœur	0,68	[0,44;1,07]	0,0953
Greffes de poumon	0,69	[0,37;1,29]	0,2436
Greffes de pancréas	0,79	[0,48;1,28]	0,3542
Greffes de foie	0,59	[0,38;0,92]	0,0206
Produit de conservation			
Celsior ou Collins	0,35	[0,08;1,52]	0,1615
PCH	1,07	[0,62;1,86]	0,8026

Autres produits	0,84	[0,50;1,43]	0,5289
Age du donneur > 55 ans	2,34	[1,27;4,30]	0,0061
Durée réanimation > 24 heures	0,61	[0,39;0,96]	0,0331
Urée au prélèvement > 8,8 mmol/L	0,61	[0,22;1,65]	0,3269
Créatinine au prélèvement > 95 µmol/L	0,70	[0,38;1,29]	0,2589
Diurèse > 6000 mL	1,45	[0,94;2,23]	0,0926
Dopamine >10 µg/kg/mn	1,40	[0,91;2,16]	0,1222

Tableau 8 : Estimations univariées des facteurs de risque d'un rejet du greffon propres au donneur.

	RR	IC 95 %	p-value
Sexe féminin du receveur	0,64	[0,42; 0,99]	0,0455
Maladie récurrente du rein	1,08	[0,72; 1,63]	0,7032
Délai de reprise du greffon > 6 jours	1,28	[0,83; 1,98]	0,2558
Greffes rein-pancréas	1,08	[0,60; 1,95]	0,7897
ATCD d'HTA	1,08	[0,60; 1,95]	0,7897
Traitement d'induction par ATG	1,21	[0,79;1,86]	0,3878
Sandimmun	1,32	[0,84; 2,08]	0,2235
MMF	0,63	[0,36; 1,09]	0,1004
Anti PRA de classe 1 > 0	1,40	[0,93; 2,12]	0,1054
Age du receveur > 55 ans	2,36	[1,51; 3,71]	0,0001
Année de la greffe > 1997	0,48	[0,24; 0,96]	0,0370
Ischémie froide > 16 heures	1,29	[0,78; 2,15]	0,3300

Tableau 9 : Estimations univariées des facteurs de risque d'un rejet du greffon propres au receveur.

9.3.3 Analyse multivariée

Les résultats de cette analyse où l'ajustement permet d'éliminer certains effets de confusion entre les covariables est présentée dans le tableau 9.

Parmi les différents paramètres à l'étude certains ont entraîné une diminution significative du risque dont l'estimation est approchée par la valeur du RR :

- Chez le donneur : avoir une durée en réanimation de plus de 24h est un paramètre proche du seuil de significativité mais ne l'a pas atteint.
- Chez le receveur : avoir bénéficié d'une transplantation après 1997.

Certains paramètres ont entraîné une augmentation significative du risque de perte du greffon :

- Chez le donneur : avoir une diurèse > 6000 mL, avoir reçu de l'HEA>2000 mL, mais ce dernier paramètre, bien qu'extrêmement proche du seuil de significativité, ne l'a pas atteint.

- Chez le receveur : avoir un âge supérieur à 55 ans.

	RR	IC 95 %	p-value
Durée en Réanimation > 24 heures	0,68	[0,45 ; 1,03]	0,0718
Diurèse > 6000 <i>mL</i>	1,64	[1,08 ; 2,49]	0,0191
Age du receveur > 55 ans	1,90	[1,25 ; 2,89]	0,0025
Année de la greffe > 1997	0,13	[0,05 ; 0,30]	0,0001
Délai de reprise > 6 jours	1,16	[0,77 ; 1,74]	0,4881
Colloïdes type HEA > 2000 <i>mL</i>	2,31	[0,98 ; 5,44]	0,0564
Ischémie froide > 16 heures	25,5	[11,1 ; 58,9]	0,0001
Colloïdes type HEA × Temps > 50 mois	0,11	[0,03 ; 0,46]	0,0025
Ischémie froide × Temps > 50 mois	0,02	[0,01 ; 0,05]	0,0001

Tableau 10 : Estimations du modèle de survie du greffon multivarié (n=401).

Un retard de démarrage du greffon de plus de 6 jours ne représentait pas un facteur de risque. (Voir figure 3).

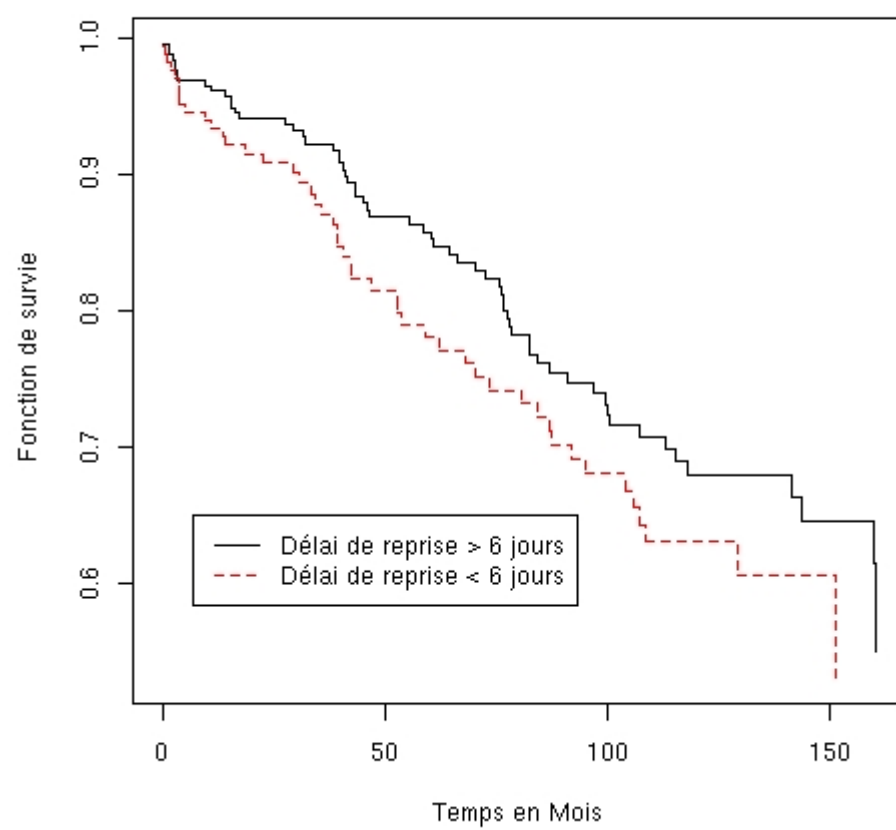


Figure 3: courbe de survie du greffon en fonction du délai de reprise supérieure ou inférieure à 6j.

La relation entre la prescription d'HEA et la perte du greffon était plus complexe que celle modélisée pour les autres facteurs d'ajustement. L'effet du remplissage par des volumes d'HEA > 2000mL était fonction du temps. Pendant les 50 premiers mois de la greffe, le risque de perte du greffon a été multiplié par 9,8 ($p=0,0001$), puis ce risque a chuté à 0,16 ($p=0,002$) et l'effet est devenu protecteur (voir figure 4).

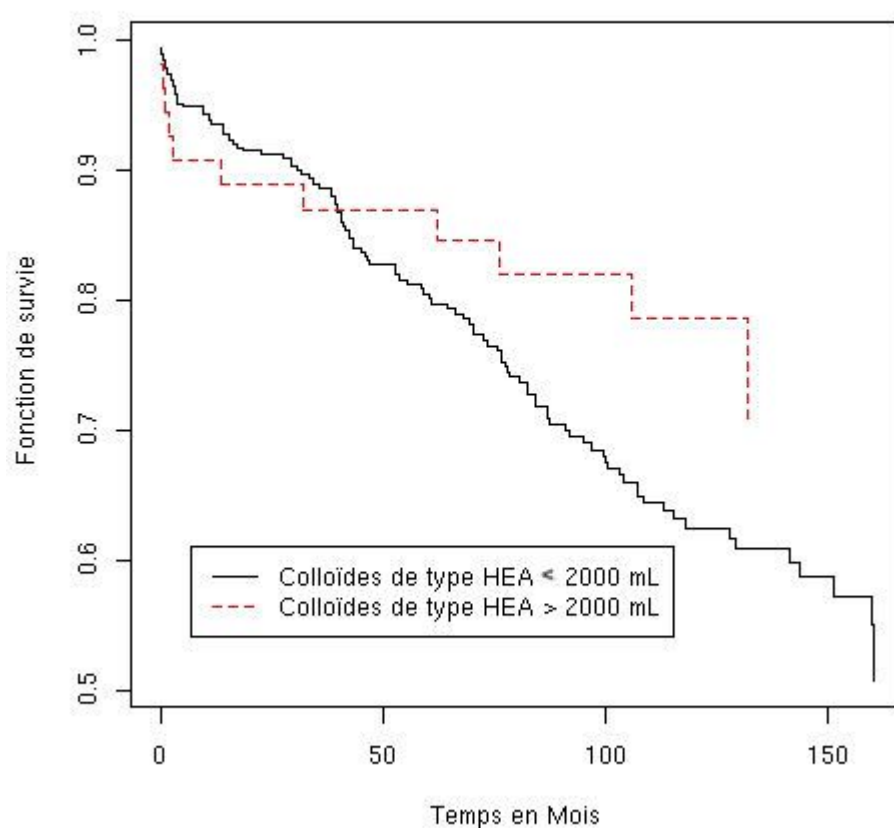


Figure 4 : courbe de survie du greffon en fonction du volume d'HEA administré.

La durée d'ischémie froide voit aussi son effet interagir avec le temps. Avant 50 mois, avoir un rein ayant eu une durée d'ischémie froide de plus de 16h, a constitué un facteur de risque de perte du greffon ($p \leq 0,0001$) mais au delà, ceci est devenu un facteur de protection ($p = 0,018$) (voir figure 5).

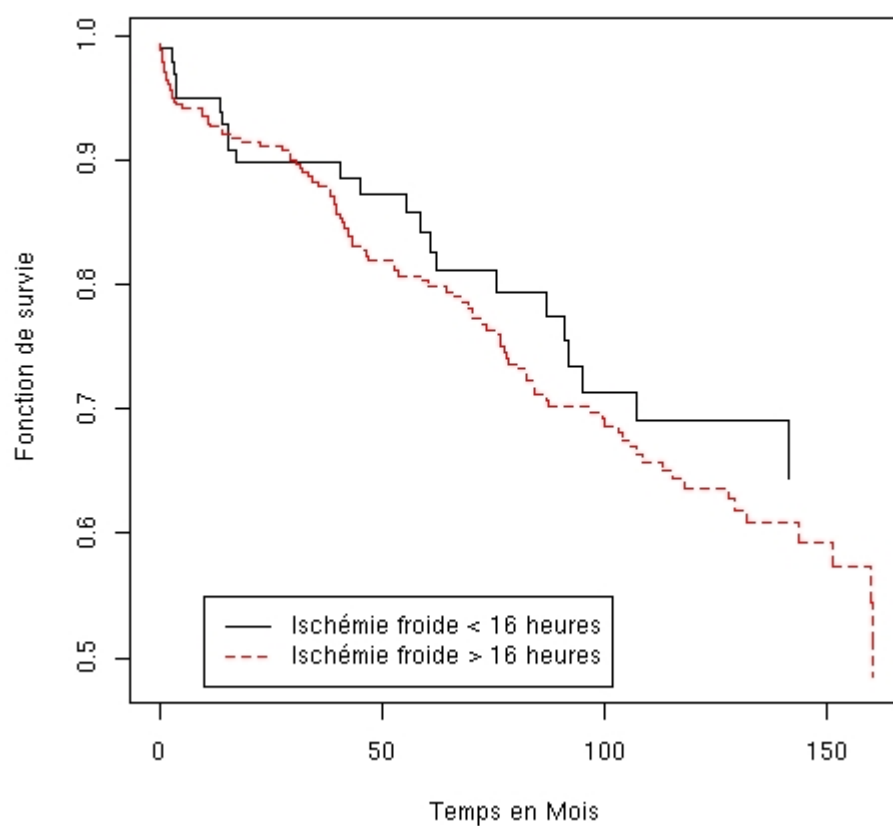


Figure 5 : courbe de survie du greffon en fonction de la durée d'ischémie froide supérieure ou inférieure à 16 heures.

10 Discussion

10.1 Principaux résultats sur les facteurs de risque recueillis lors de la réanimation du donneur

Notre étude a montré qu'un certain nombre de facteurs propres à la réanimation du donneur interviendraient de façon indépendante sur nos critères de jugement à l'étude :

Sur la fonction rénale immédiate, caractérisée par un DGF supérieur à 6j :

- avoir reçu plus de 1250 mL de GFM et être resté en réanimation plus de 40h diminuerait ce risque,
- alors que le fait d'avoir reçu de l'adrénaline augmenterait ce risque.
- De plus, le fait d'avoir reçu plus de 1500 ml d'HEA a montré un accroissement, proche du seuil de significativité, de ce risque.

D'autres facteurs interviendraient eux sur la survie du greffon :

- avoir eu une diurèse supérieure à 6000 mL la diminuerait.
- En revanche, avoir une durée en réanimation de plus de 24h augmenterait cette survie, avec un degré de significativité proche du seuil de significativité.

De plus le fait d'avoir reçu plus de 2000 mL d'HEA a montré un accroissement, proche de la significativité statistique, du risque global d'avoir une perte du greffon, et un

accroissement, statistiquement significatif, du risque de perte du greffon dans les cinquantes premiers mois.

10.2 Limites de l'étude

Le caractère monocentrique de l'étude peut être considéré comme un avantage, dans la mesure où il est reconnu que l'effet du centre est un des déterminants de l'issue de la greffe rénale[137]. Que cette étude ne porte que sur les données provenant d'un seul centre, permet ainsi de restreindre la variabilité des prises en charge, en particulier, en ce qui concerne les protocoles d'immunosuppression. De plus, nos données ne provenant que des seules réanimations du centre de Nantes, nous n'avons pris que des reins prélevés et transplantés dans ce même centre. Ce qui a pour conséquence principale, la réduction du temps d'ischémie froide qui, comme nous avons pu le vérifier, est un déterminant majeur de la fonction rénale immédiate et de la survie du greffon. Bien évidemment, cette double restriction ne nous a pas permis de quantifier cet «effet centre», et en particulier, d'évaluer son importance par rapport aux autres facteurs pronostiques à l'étude.

Cette étude est de type observationnel, comme la plupart des études de ce genre. Une étude prospective randomisée permet, certes, de tirer des conclusions très robustes, mais sur le seul paramètre sur lequel les groupes ont été randomisés. Le caractère rétrospectif est, lui aussi, habituel dans ce genre d'étude et n'est pas en soit un problème quand il porte sur des renseignements issus de bases validées et renseignées en temps réel, comme la base DIVAT. Cet usage permet d'utiliser des effectifs plus importants, et des temps de suivi plus longs, et donc de travailler sur un critère qui est un « gold standard » de la survie du greffon. Notre étude a permis un suivi pouvant aller jusqu'à 13 ans et ainsi laisser suffisamment de temps pour la survenue d'événements. Si Cittanova, dans son étude prospective randomisée [4], réussit à apporter un élément déterminant dans le débat sur les conséquences des HEA sur la fonction rénale immédiate cette dernière ne peut, lors du suivi de cette même population, retrouver un l'effet à long terme des HEA sur la survie du greffon[5]. Son étude de suivi manque de puissance en raison d'un faible effectif, et d'une durée de suivie maximale de 6 années, donc trop faible pour enregistrer suffisamment d'événements.

En revanche, nos données provenant de la réanimation du donneur étaient issues, non pas d'une base, mais d'une collecte rétrospective d'informations à partir de dossiers médicaux, ce qui a constitué la principale limitation de ce travail. En effet, la collecte d'informations n'est pas homogène sur les trois réanimations, et surtout, n'a pas été conduite dans la perspective d'une utilisation pour ce type d'étude. Nous avons testé l'influence la nature du type d'HEA utilisé, (HEA 200/0,6 Elohes® ou HEA 200/0,5 Heafusine® ou Hesteril®), tout en sachant pertinemment que la nature de l'HEA, quand elle est retranscrite dans le dossier de réanimation, n'était pas une donnée d'une très grande fiabilité. L'Elohes c'est à dire l'HEA 200/0,6 n'a été livré par la pharmacie centrale que jusqu'en 1994 et partiellement en 1995, ainsi l'Heafusine® et Hesteril® qui sont des HEA 200/0,5 ont représenté près de 65 % des prescriptions d'HEA recensées dans nos dossiers.

10.3 Etude de l'effet de la nature des colloïdes

10.3.1 Sur la reprise différée du greffon

De cette étude ressort clairement l'effet de la nature du colloïde sur la fonction rénale immédiate du greffon. On a constaté, effectivement, que le remplissage par un volume de plus de 1250 mL de GFM était protecteur pour le redémarrage du greffon, alors que l'utilisation de plus de plus de 1500 mL d'HEA, non seulement ne constituait pas un bénéfice, mais aurait tendance à augmenter le risque d'un retard de démarrage du greffon. En effet, si l'analyse univariée a montré qu'utiliser plus de 1500 mL d'HEA multipliait ($OR=1,82$) la probabilité d'avoir un retard au démarrage du greffon et que ce risque était statistiquement significatif ($p=0,0173$), l'analyse multivariée, quant à elle, a retrouvé un risque du même ordre ($OR=1,63$) mais n'avait pas atteint le seuil de significativité ($p=0,09$). La faible variation de ces résultats entre ces deux types d'analyse plaide plutôt en faveur d'un certain manque de puissance statistique plutôt que d'un manque d'indépendance de ce paramètre par rapport aux autres variables du modèle. Les résultats de cette étude, bien que ne portant pas exactement sur le même critère d'évaluation de la fonction rénale, rejoignent donc ceux de l'étude de Cittanova [4]. Cette étude prospective, que nous avons précédemment évoqué, porte elle aussi sur la fonction rénale dans la période suivant la transplantation, et montre que le groupe de patient ayant reçus de l' HEA présente des taux de créatinémie plus élevés et nécessite plus souvent un recours à l'épuration extra rénale.

L'autre fait marquant de cette étude est de constater que la nature du soluté de remplissage n'avait une influence sur la fonction rénale que si l'on prenait en compte les quantités de colloïdes employées. L'étude la plus proche au niveau de son plan expérimental et au niveau du nombre de patients est celle de Deman [6], (étude rétrospective portant sur 140 patients). Celle-ci, comme nous l'avons vu, ne conclut pas à un effet des HEA sur la fonction rénale. Cependant l'auteur reconnaît dans sa conclusion, que cette inocuité rénale est peut-être le fait des faibles quantités d'HEA utilisées. Notre étude semble donner raison à cette hypothèse. Elle a montré, qu'à partir d'un certain volume de colloïdes utilisé, ceux-ci exerçaient, un effet différent sur la fonction rénale immédiate, et que cette différence était cliniquement significative. Ainsi, si l'utilisation de plus de 1250 mL de GFM réduisait ($OR=0,40$) la probabilité d'avoir un retard au démarrage du greffon ($p=0,002$), l'utilisation de plus de 1500 mL d'HEA dans cette même période augmentait, quant à elle, cette même probabilité ($OR=1,63$) de façon proche de la significativité statistique ($p=0,0901$). Si le volume d'HEA a fait preuve de sa valeur pronostique, en revanche, rien de similaire n'a pu être retrouvé avec le type d'HEA utilisé (HEA 200/0,6 Elohes® ou HEA 200/0,5 Heafusine® ou Hesteril®).

Cet effet délétère des HEA sur la fonction rénale immédiate est loin d'être négligeable si on le compare aux valeurs enregistrées avec les autres paramètres reconnus comme influençant la fonction rénale immédiate. Ces paramètres sont le sexe féminin du donneur et la durée d'ischémie froide. Le sexe féminin du donneur a augmenté ($OR=1,58$) la probabilité d'avoir un retard de démarrage avec un seuil proche de la significativité statistique ($p=0,0636$). C'est pour le paramètre dont la valeur pronostique ressort de façon quasi constante dans toutes les études, à savoir l'ischémie froide prolongée, que cette augmentation du risque a été la plus sensible ($OR=2,16$, $p=0,0102$). Le risque représenté par la nature du colloïde, employé au delà d'un certain volume, se situe donc entre ces deux valeurs, et représente en conséquence un élément pronostique majeur.

10.3.2 Sur la survie du greffon

En ce qui concerne la survie du greffon, le type de colloïde utilisé ne semble avoir aucune influence. Au regard de l'aspect de la courbe de survie, nous avons voulu aller plus

loin dans l'analyse et pris en compte le paramètre temps. Nous avons retrouvé un effet différent avant et après 50 mois. Durant les 50 premiers mois, le fait d'avoir utilisé une quantité d'HEA supérieure à 2000 mL durant la réanimation du donneur, a augmenté la probabilité de perte du greffon, et après cette date l'a diminuée. L'hypothèse la plus probable pour expliquer ce phénomène, est que les HEA ont entraîné la perte des reins les plus fragiles dans les 50 premiers mois, et ont sélectionné les greffons ayant une plus grande probabilité de survie.

10.4 Etude de l'effet des autres facteurs de la réanimation du donneur influençant le DGF et la survie du greffon

L'usage de l'adrénaline a entraîné une augmentation considérable et significative du risque de retard de démarrage du greffon, mais n'a pas montré d'influence sur la survie du greffon. Cet usage d'adrénaline est ressorti comme facteur pronostique alors que l'usage des autres drogues vasopressives, en particulier celui de la Noradrénaline, n'apparaît pas comme facteur pronostique. Cet effet sur le DGF est connu, décrit par Schnuelle , mais pour les catécholamines étudiées dans leur ensemble, sans distinction de molécules [104]. Cette action de la seule adrénaline sur le DGF laisse à penser que ce n'est pas par le biais de l'effet vasoconstricteur, et donc d'une d'hypoperfusion rénale éventuelle, que ce produit augmente le risque d'avoir un DGF, mais par le fait qu'il représente un témoin indirect de la gravité de l'état hémodynamique du patient, l'usage de ce vasoconstricteur étant pour le moins rare (7,6 % dans notre étude). Cet état hémodynamique très précaire est peut-être à l'origine de ce retard au démarrage. A la différence de Schnuelle [11,103,104] nous n'avons pas retrouvé d'effet protecteur des drogues vasopressives, en particulier de la dopamine, sur la survie du greffon [105].

Une diurèse de plus de 6000 mL lors de la réanimation a été à l'origine d'une augmentation importante (RR=1,64, p=0,0191) du risque de perte du greffon, mais pas d'un DGF supérieur à 6j . Ce paramètre est certainement le résultat d'un diabète insipide difficile à

contrôler et donc le reflet d'un désordre neurohumoral important qui est délétère pour le greffon [13] . Mais le fait difficile à expliquer est que celui-ci ne se manifeste pas par un retard de démarrage mais, de façon retardée, par une réduction de la survie du greffon. Le diabète insipide et sa conséquence, l'usage de la desmopressine, n'ont quant à eux aucun effet sur les paramètres étudiés. Ils ne sont probablement pas nuisibles au greffon dans la mesure où l'épisode de diabète insipide a été correctement contrôlé par la thérapeutique, comme le constate Guesde [12].

Le résultat le plus délicat à interpréter reste l'influence positive, d'une réanimation durant plus de 40 h (OR= 0,40) sur le retard de démarrage du greffon ($p=0,002$), et surtout de moins de 24h (RR= 0,68), de façon proche du seuil de significativité ($=0,0718$), sur la survie de celui-ci. Une durée en réanimation inférieure à 40 h et surtout 24 h, cette durée incluant la durée de la mort encéphalique, est le témoin d'une dégradation très rapide de l'état clinique du patient le conduisant très rapidement à la mort encéphalique. Elle peut aussi être le fait d'une entrée en réanimation d'un patient déjà mort sur le plan cérébral et qui, en conséquence, n'a peut être pas pu bénéficier d'une réanimation adéquate. Une hypothèse peut permettre d'expliquer ce phénomène : les sécrétions excessives de catécholamines secondaires à un soudain accroissement de la pression intracrânienne sont les principales sources des altérations morphologiques du greffon est celles-ci sont significativement réduites par un accroissement progressif de la pression intracrânienne [138]. Il est fort probable que cela soit justement dans le groupe des patients ayant eu une durée d'hospitalisation la plus courte que ce type d'élévation rapide de la pression intracrânienne se retrouve. De plus une durée en état de mort encéphalique très courte, comme le montre l'étude de Kunzendorf et coll. [108] est délétère pour la fonction rénale probablement en raison de l'impossibilité pour les mécanismes protecteurs contre les lésions d'ischémie reperfusion de se mettre en route.

10.5 Etude de l'effet des facteurs pronostiques en dehors de ceux de la réanimation du donneur

Ce travail avait pour ambition de mettre en perspective les résultats enregistrés sur les colloïdes et la réanimation du donneur avec ceux issus des variables reconnues comme pronostiques du DGF et de la survie du greffon. Notre but était, à la fois, de situer la valeur pronostique des paramètres enregistrés au cours de la réanimation du donneur par rapport à

ces variables déjà reconnues, mais aussi de vérifier la validité externe de notre étude en comparant les résultats enregistrés sur ces variables avec ceux issus d'autres études.

Cette étude a permis en effet, de retrouver l'influence de la durée de la période d'ischémie froide à la fois sur le DGF et sur la survie du greffon. Ceci correspond aux résultats déjà enregistrés dans la plupart des études précédentes. De surcroît, notre limite de 16h est voisine de la limite de 20h retrouvée lors de l'analyse de la base de données UNOS [110] . Une durée d'ischémie froide supérieure à 16h augmente ($OR=2,16$, $p<0,0102$) le risque de DGF et d'une façon considérable ($RR=25,5$, $p=0,0001$) le risque de perte du greffon.

L'âge du donneur, qui est pourtant un des paramètres qui est régulièrement décrit dans la littérature comme un des facteurs pronostiques, à la fois de la fonction rénale initiale et de la survie à long terme du greffon[7], n'est pas ressorti en soit comme un facteur pronostique indépendant. En effet, si un âge du donneur supérieur à 35 ans est apparu dans l'analyse univariée comme augmentant ($OR=1,88$) la probabilité d'avoir un DGF de plus de 6 jours ($p=0,0053$), et un âge supérieur à 55 ans comme augmentant ($RR=2,34$, $p=0,0061$) celle de la perte du greffon, ces résultats n'ont pas été retrouvés dans l'analyse multivariée. C'est probablement parce que ce paramètre est lié à l'âge du receveur : dans les procédures d'attribution des greffons, l'âge des donneurs est, si possible, apparié à celui des receveurs. L'âge du receveur apparaît comme un facteur pronostique indépendant, car c'est sur lui que repose la reprise de la fonction du greffon et surtout, il augmente la probabilité de défaillance de ce même greffon. Ce qui n'a rien de surprenant quand on sait qu'actuellement, le décès est une des causes les plus fréquentes de perte du greffon [101,114,115], et que dans le cas de notre base de données , un décès de patient nous amène à considérer le greffon comme défaillant. Ainsi un âge du receveur supérieur à 55 ans augmente ($OR=2,75$, $p=0,0033$) la probabilité d'un DGF > 6 j et celle de perte du greffon ($RR=1,90$, $p=0,0025$).

Notre étude a fait ressortir une année de greffe postérieure à 1997, comme un facteur diminuant de 48 % le risque de perte du greffon : ceci n'a rien de surprenant car l'année 1996 correspond à l'introduction du MMF et du sandimmun (Néoral®), et 1998 à celle du basiliximab et du tacrolimus. Ceci confirme l'importance des progrès réalisés en matière de greffe rénale lors de cette dernière décennie [83]. Ces résultats sont corroborés par l'étude de Cecka et coll. portant sur l'« OPTN/UNOS Renal transplant registry », qui montre une

augmentation de 12-15% des taux de survie projetés à 10 ans lorsque l'on compare ceux de la période 1998 2002 à ceux de la période 1988 -1992 [118]

Ainsi, nos résultats semblent présenter une bonne validité externe car ils rejoignent ceux émanant d'études antérieures portant sur les facteurs pronostiques du DGF et la survie du greffon non spécifiques à la réanimation.

10.6 Valeur pronostique du DGF à 6j sur la survie du greffon

Dans notre étude, nous avons choisi de définir le DGF, non pas sur le recours à la dialyse, mais sur un seuil de 6 j pour un retour à une valeur de la clearance de la créatinine supérieure à 10mL/mn. Bien que la définition de ce seuil se base sur une étude portant sur une large cohorte de patients nous n'avons pas retrouvé de valeur pronostique du DGF défini de cette façon ($p = 0,488$). Ce résultat ne semble néanmoins pas remettre en cause la valeur pronostique du DGF. En effet, notre étude a porté sur presque deux fois moins de greffons (449 au lieu 843 patients), et souffre donc certainement d'une moindre puissance statistique sur ce paramètre. D'autre part nous n'avons pas défini ce seuil de la même façon que pour les autres variables explicatives de ce modèle, c'est-à-dire en utilisant une technique statistique de discrétisation. L'emploi d'une telle technique nous aurait conduit à l'utilisation d'un seuil de 24 jours : ce seuil s'avère prédictif de la survie du greffon, mais il correspond à des greffons ayant connu une souffrance extrême. Cette limite, si ce paramètre avait été utilisé, lui aurait conféré une faible valeur discriminante, car seul un faible pourcentage de greffons était concerné, et aurait eu peu d'intérêt en tant que critère intermédiaire prédictif de la survie du greffon. Ce seuil de 24 jours n'a, par conséquent, pas été retenu dans notre modèle d'analyse pour l'étude de la survie du greffon.

11 Conclusion

Ces différents résultats ont montré l'impact de certains paramètres recueillis lors de la réanimation du donneur d'organe, sur la fonction rénale du greffon, immédiatement après la transplantation, reflet des lésions d'ischémie reperfusion, et sur sa survie.

La prescription d'adrénaline ou la polyurie sont les témoins des difficultés rencontrées pour maintenir la stabilité des paramètres de réanimation. Ils attestent de l'effet délétère des grandes dysrégulations neuro humorales marquées par des états hémodynamiques gravissimes nécessitant le recours à ce type d'amines ou se caractérisant par des polyuries non corrigeables par la desmopressine. La présence restreinte en réanimation, témoignent, quant à elle vraisemblablement de la rapidité de la détérioration de l'état du patient et donc de difficultés pour sa prise en charge. Tous ont en commun d'être essentiellement des facteurs de gravité sur lequel il est difficile d'agir.

En revanche, il existe un facteur qui, au vu des résultats de notre étude, a montré son importance lors de la prise en charge du patient, et qui lui est modifiable : c'est la qualité et la quantité du remplissage. Ainsi, un remplissage utilisant de préférence plus de 1250 mL de gélatines fluides modifiées et évitant l'utilisation des HEA, ou, tout au moins, en limitant la quantité utilisée à moins de 1500 mL est à recommander.

12 Bibliographie

13 Annexes

13.1 Caractéristiques des donneurs et des receveurs

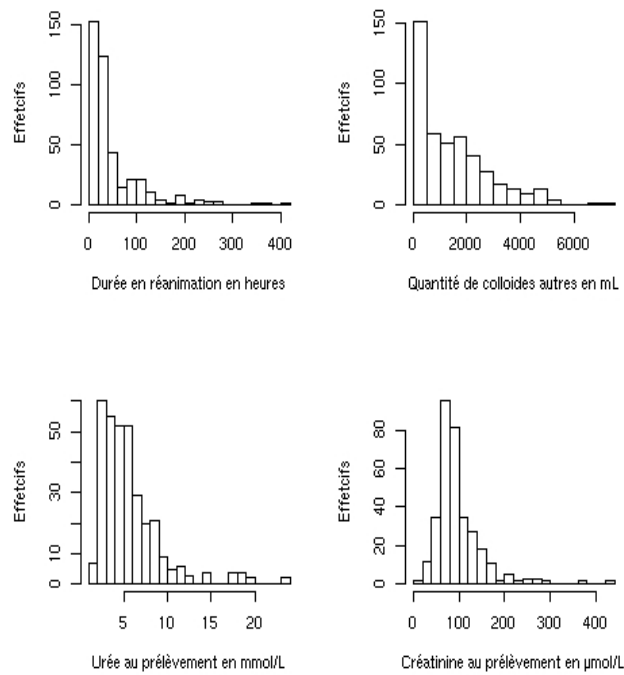


Figure 6 : Distribution des effectifs en fonction des différents paramètres recueillis chez les donneurs.

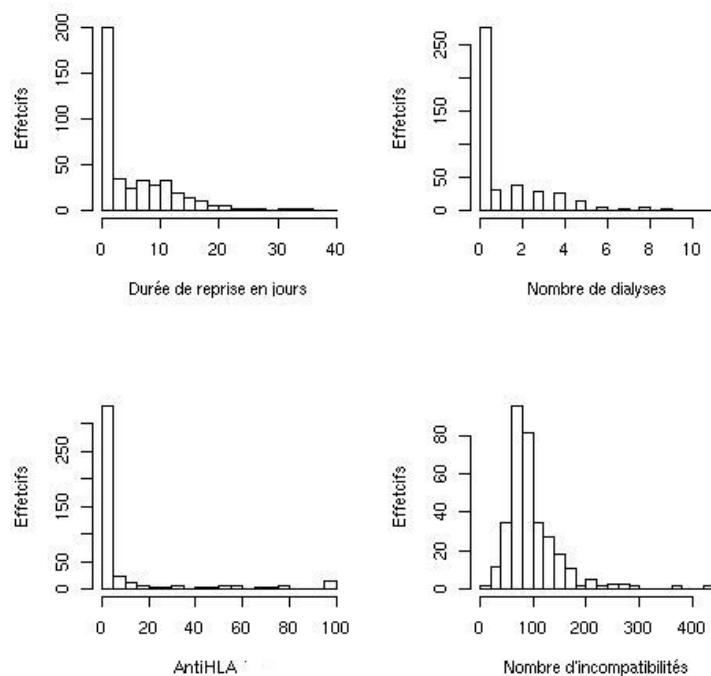


Figure 7. :Distribution des effectifs en fonction des différents paramètres recueillis chez les receveurs.

13.2 Détermination des seuils de discrétisation des variables quantitatives, exemple de la détermination du seuil des HEA

13.2.1 Pour la recherche des facteurs de risque d'un DGF supérieur à 6 jours

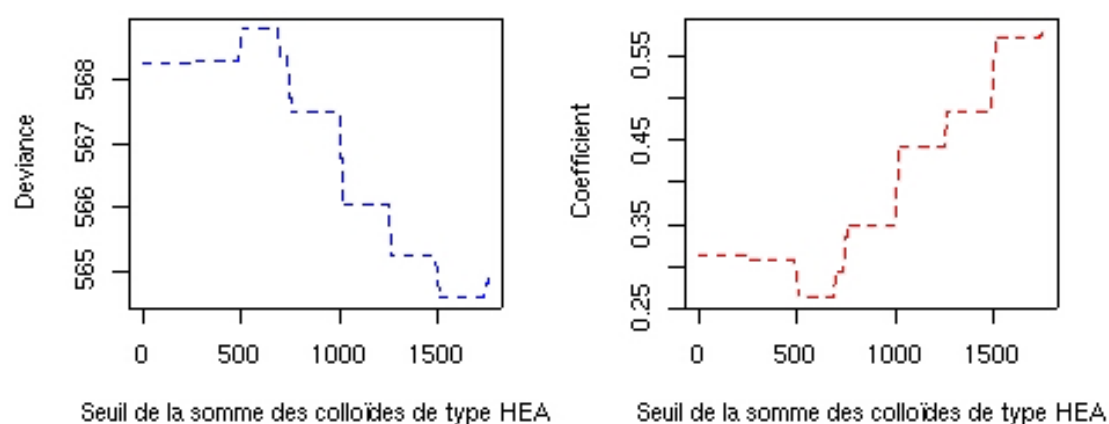


Figure8 : Le seuil de discrétisation des HEA fixé à partir de la valeur minimale de la déviance est de 1500 mL.

13.2.2 Pour la recherche des facteurs de risque de perte du greffon rénal

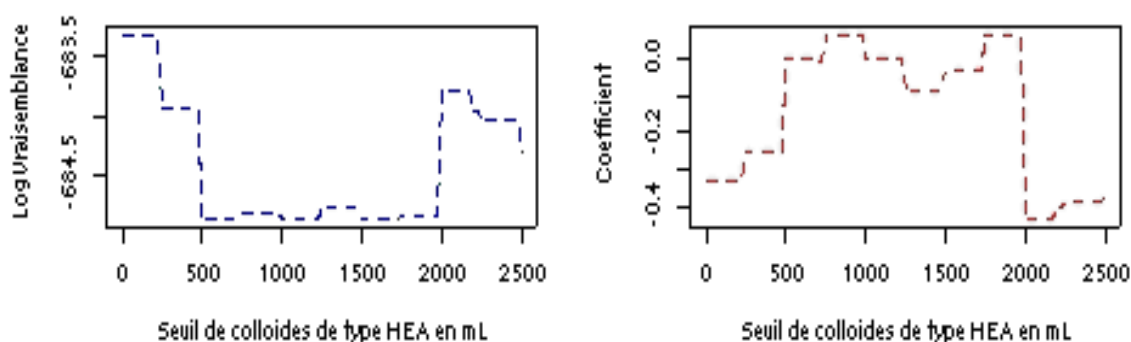


Figure9 : Le seuil de discrétisation des HEA fixé à partir de la valeur minimale du log de la vraisemblance est de 1500 mL.

NOM : BERTOLA

PRENOM : Jean- Pierre

Titre de Thèse : Facteurs de risque de la reprise différée de la fonction rénale et de la survie du greffon après transplantation rénale. Rôle des facteurs liés à la réanimation du donneur d'organes

RESUME

Introduction : La mort encéphalique affecte le pronostic fonctionnel des greffons rénaux. Pourtant l'influence de la réanimation du donneur a été peu étudiée dans sa globalité et la question de l'inocuité de l'hydroxyéthylamidon (HEA) sur le greffon reste toujours débattue.

Objectifs de l'étude : Rechercher l'ensemble des facteurs de risque d'une reprise différée du greffon «delayed graft function» (DGF) supérieur à 6 jours et de perte du greffon, et plus particulièrement ceux liés à la réanimation du donneur et à l'usage des HEA. Vérifier la valeur pronostique d'un DGF supérieur à 6 j sur la survie du greffon

-Patients et méthode : Les données des donneurs ont été extraites des dossiers médicaux des patients décédés dans une des réanimations du CHU de Nantes et dont le ou les greffons rénaux ont été prélevés dans ce même CHU entre le 1er janvier 1990 et le 31 décembre 2003. Celles du suivi des receveurs l'ont été à partir de la base de données DIVAT (Données Informatisées et VALidées en Transplantation). Les facteurs pronostiques d'un DGF supérieur à 6j et de la survie du greffon ont été isolé grâce une analyse univariée et multivariée reposant sur un modèle marginal pour la reprise différée et un modèle de fragilité pour la survie, aptes à prendre en compte l'hétérogénéité du a des donneurs ayant pu fournir un ou deux reins

Résultats : les données provenant de 449 greffons prélevés sur 262 patients ont été étudiées. Parmi les paramètres de la réanimation du donneur : avoir reçus plus de 1250 mL de Gélitines fluides modifiés et être resté en réanimation plus de 40h ont diminué le risque de DGF. Avoir reçus de l'adrénaline l'a diminué. Avoir une durée en réanimation de plus de 24h a augmenté la survie du greffon. Avoir eu une diurèse supérieure à 6000 mL l'a diminué. Recevoir plus de 1500mL d'HEA quelle qu'en soit la nature a augmenté le risque de DGF et en recevoir plus de 2000mL a augmenté celui de perte du greffon mais seulement lors des 50 premiers mois. Une DGF de plus de 6j n'ai pas été retrouvée comme facteur pronostique de la survie du greffon

Conclusion : Les paramètres enregistrés au cours de la réanimation du donneur jouent un rôle important sur la fonctionnalité du greffon. Il est ainsi préférable d'éviter l'utilisation d'HEA lors de la réanimation des patients en état de mort encéphalique ou, tout au moins en limiter les quantités.

MOTS-CLES

Transplantation rénale - Réanimation - Donneur d'organe –Hydroxyéthylamidon- Reprise différée du greffon- Survie –modèle de fragilité paramétrique