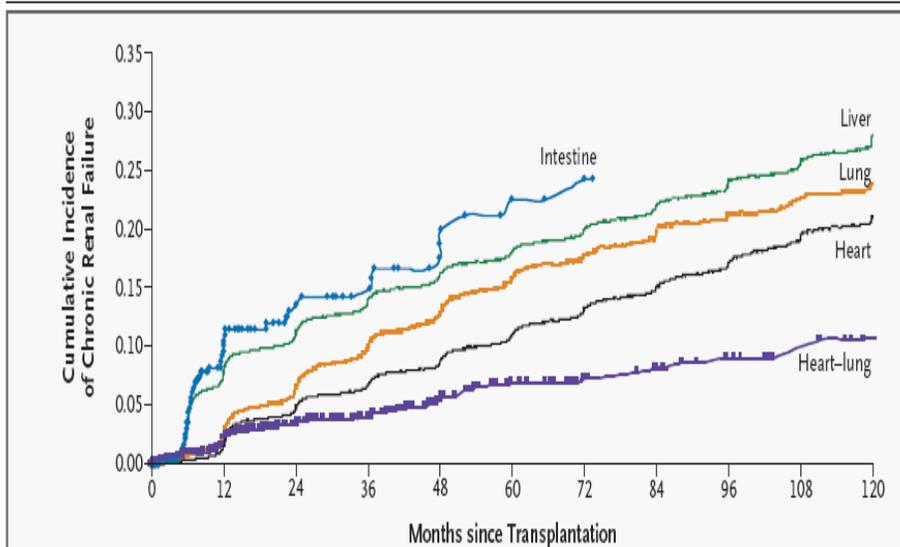


Atteinte rénale post-transplantation

Claire Garandeau
Néphrologue

Incidence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les transplantés pulmonaires



15.8% d'IRC sévère (MDRD < 30 ml/min) à 5 ans

10% d'IRC terminale à 5 ans

FDR de mortalité : RR multiplié par 4

Ojo NEJM 2003

Table 3 Cumulative Morbidity Rates in Adult Lung Transplant^a Survivors (Follow-ups: April 1994—June 2014)

Outcome	Within 1 Year ^b (%)	Total with known response (No.)	Within 5 Years ^b (%)	Total with known response (No.)
Hypertension	51.7	17,813	80.7	5,293
Renal dysfunction	22.5	20,551	53.3	7,056
Creatinine, mg/dl				
≤2.5 (abnormal)	15.7		35.3	
>2.5	5.0		14.3	
Chronic dialysis	1.7		3.0	
Renal transplant	0.1		0.8	
Hyperlipidemia	26.2	18,510	57.9	5,643
Diabetes	23.0	20,502	39.5	6,941
BOS	9.3	19,348	41.1	5,987

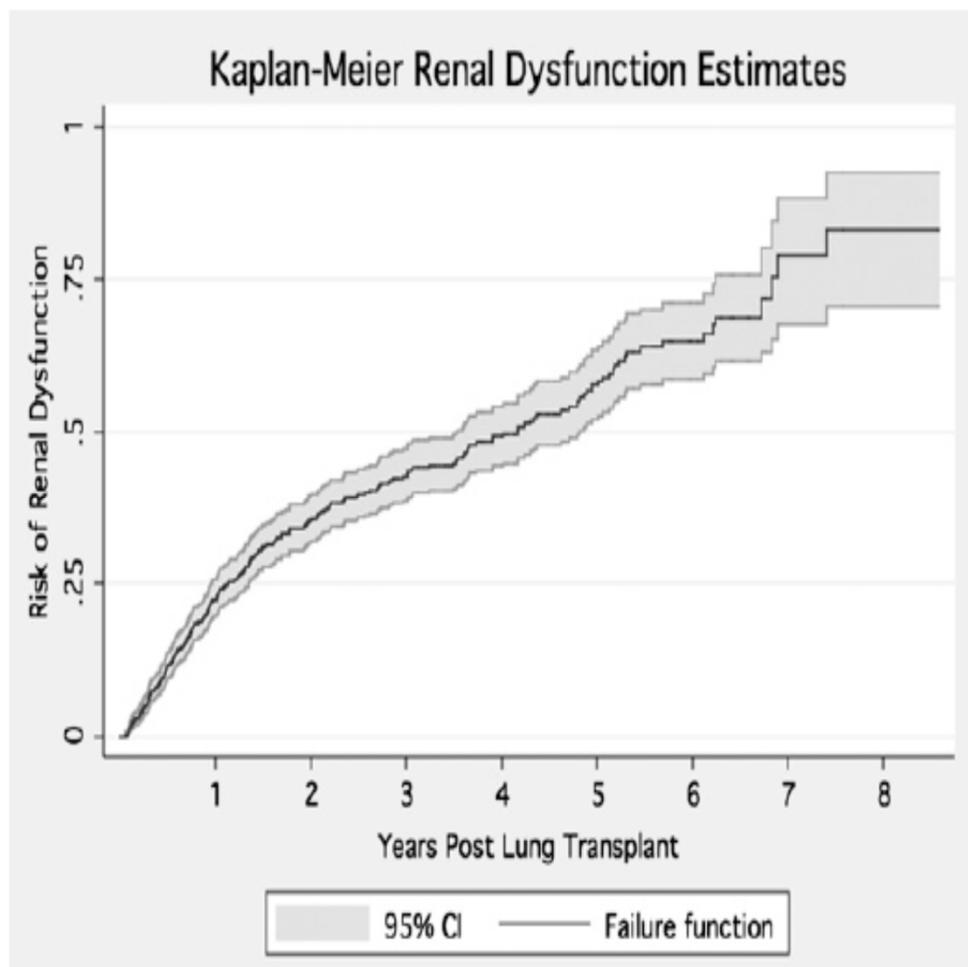
22.5% d'IRC à 1 an et 53% à 5 ans : ↗ créatinine, clairance?

3.8% d'IRC terminale à 5 ans

16% de patients atteints de mucoviscidose

Yusen J. Heart Lung Transplant 2015

Incidence de l'IRC chez les patients transplantés pulmonaires atteints de mucoviscidose



-Risque d'IRC (clairance < 60ml/min selon Cockcroft) : **22.5%** à 1 an, **35%** à 2 ans, **58%** à 5 ans

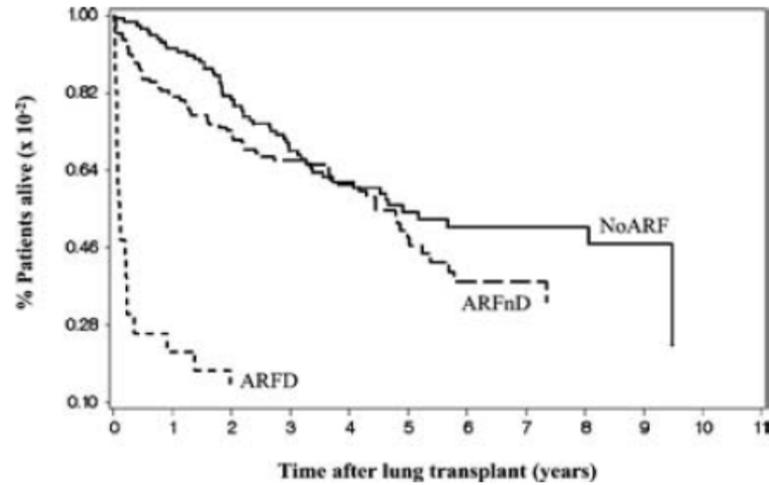
-12% d'évolution vers le stade d'IRC terminale

Quon Chest 2012

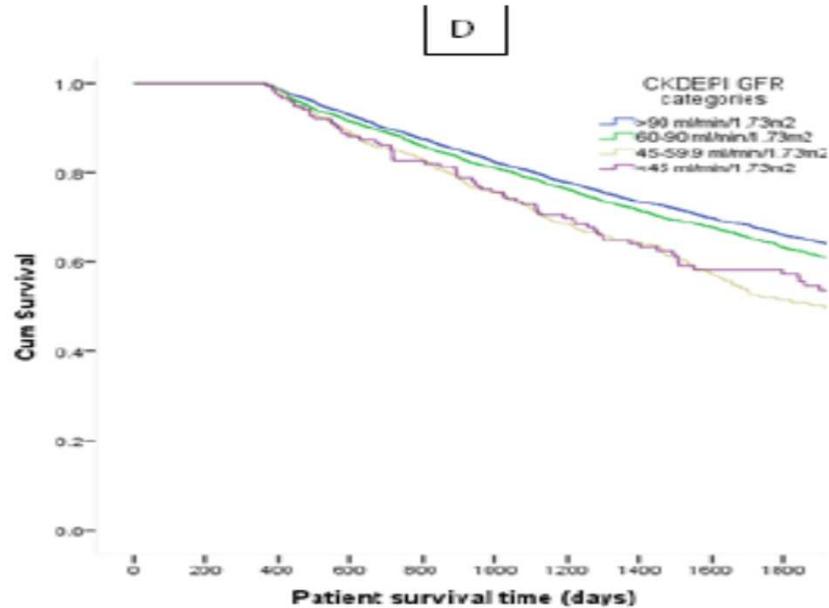
IRA/IRC : FDR de mortalité

- RR multiplié par 4

Ojo NEJM 2003



56 % IRA *Rocha AJT 2005*



Banga Clin Transplant 2017

Identifier les patients

Clairance rénale

- « Gold » standard : mesures isotopiques, cher et contraignant
- Clairance urinaire : urines des 24 heures, contraignant et source d'erreurs
- Plusieurs formules :
 - Cockroft et Gault
$$eCrCl \text{ (ml/min)} = \frac{[(140 - \text{age(yr)}) \times \text{weight(kg)} \times 1.228]}{SCr(\mu\text{mol/l})} \times 0.85 \text{ (if female).}$$

Clairance rénale

– **MDRD** *Broekroelofs J Heart Lung Transplant 2005 (6/40 mucoviscidose)*

$$\text{eGFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{SCr} \times 0.0113)^{-1.154} \times [\text{age}(\text{yr})]^{-0.203} \times 0.742 \text{ (if female); where SCr is measured in } \mu\text{mol/l.}$$

– **CKD EPI**

*Degen Clin Biochem 2017
(16/97 mucoviscidose)*

$$\text{eGFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{SCr}/\hat{e}, 1)^{\hat{a}} \times \max(\text{SCr}/\hat{e}, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \times 1.018 \text{ (if female); where SCr is measured in } \mu\text{mol/l, } \hat{e} \text{ is 61.9 for females and 79.6 for males, } \hat{a} \text{ is } -0.329 \text{ for females and } -0.411 \text{ for males, min indicates the minimum of SCr}/\hat{e} \text{ or 1, and max indicates the maximum of SCr}/\hat{e} \text{ or 1. No adjustment was made for race as there were no African-Americans included in the current study.}$$

– **CKD EPI combinée créatinine/ cystatine C**

- BMI < 20
- Mucoviscidose
- Circonférence musculaire brachiale < 5 ème percentile

$$\text{eGFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 135 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{SCr}/\kappa, 1)^{-0.601} \times \min(\text{Scys}/0.8, 1)^{-0.375} \times \max(\text{Scys}/0.8, 1)^{-0.711} \times 0.995^{\text{age}} \times 0.969 \text{ (if female); where SCr is measured in } \mu\text{mol/l, Scys is serum cystatin C, } \kappa \text{ is 61.9 for females and 79.6 for males, } \alpha \text{ is } -0.248 \text{ for females and } -0.207 \text{ for males, min indicates the minimum of SCr}/\kappa \text{ or 1, and max indicates the maximum of SCr}/\kappa \text{ or 1. No adjustment was made for race as there were no African-Americans included in the current study.}$$

Classification de l'IRC

Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique

Stade	DFG (mL/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (et à deux ou trois examens consécutifs).

Consultation avec un néphrologue : clairance < 60 ml/min

Facteurs de risque d'IRC

Facteurs de risque

Ojo NEJM 2003, Al Naamani J heart lung transplant 2008

- Age
- femme
- Diabète (insulinodépendant)
- HTA
- **Clairance rénale pré-greffe < 90ml/min**

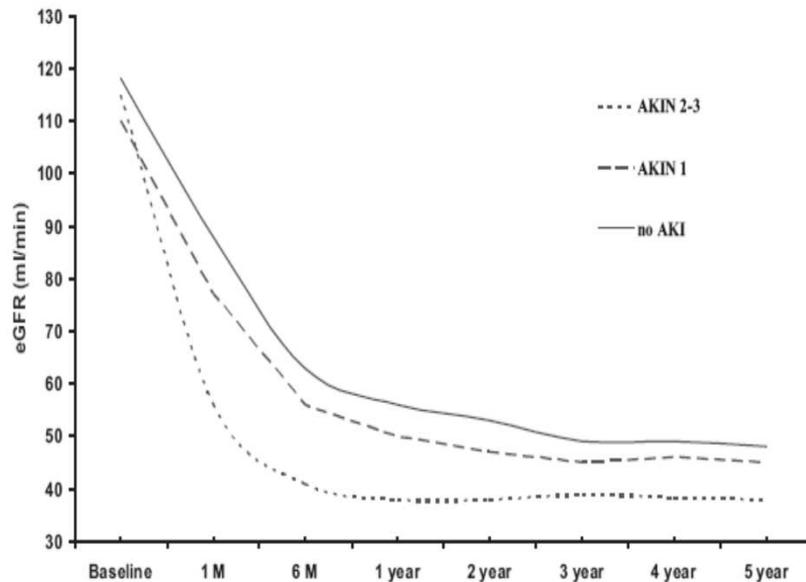
Pre-LTx Exposure ^a	Post-LTx Renal Dysfunction, HR (95% CI)
Age, y	
18 to < 25	Ref
25 to < 35	1.60 (1.15-2.23)
≥ 35	2.45 (1.73-3.47)
Female sex	1.56 (1.22-1.99)
BMI, kg/m ²	
< 18	1.01 (0.77-1.33)
18 to < 22	Ref
22 to < 25	0.78 (0.52-1.17)
≥ 25	1.00 (0.48-2.08)
Renal function impairment ^b	1.58 (1.19-2.12)
CFRD (insulin-requiring)	1.30 (1.02-1.67)
Hypertension	0.84 (0.21-3.40)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> culture positive	1.28 (0.80-2.05)
LTx performed prior to 2004	1.34 (1.05-1.72)

Quon Chest 2012

Période post-opératoire

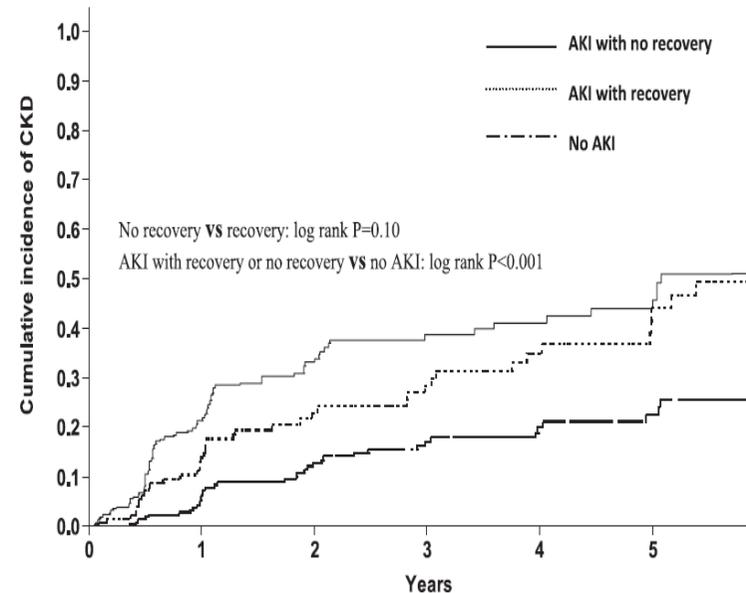
Canales AJT 2006, Ojo NEJM 2003

- IRA : dans le mois post greffe
 - Hypoperfusion rénale, CEC, infections, Néphrotoxicité médicamenteuse (CNI, antibiotiques...)



60% d'IRA (mucoviscidose)

Wehbe J heart lung transplant 2012



50% d'IRA (mucoviscidose) sans retour au niveau antérieur

Wehbe CJASN 2013

Néphrotoxicité

Table 2: Posttransplant characteristics

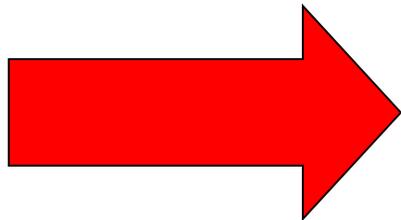
Postoperative variables	NoARF (n = 130)	ARF		p-value
		ARFnD (n = 143)	ARFD (n = 23)	
Initial choice of calcineurin inhibitor				
Cyclosporine A (CsA)	89% (116)	85% (121)	91% (21)	0.43
Tacrolimus (FK506)	11% (14)	15% (22)	9% (2)	
CsA to FK506 conversion during follow-up	25% (29)	35% (38)	25% (2)	0.25
Average CsA level during 1st week	244 ± 57 ^{1,2}	222 ± 51 ³	182 ± 53	<0.0001
Medication use				
Ganciclovir	87% (113)	87% (124)	96% (22)	0.47
Acyclovir	12% (15)	15% (21)	4% (1)	0.34
Tobramycin	6% (8)	25% (36)	13% (3)	<0.0001
Amphotericin B	3% (4)	12% (17)	30% (7)	<0.0001
Loop diuretics	87% (113)	90% (128)	83% (19)	0.59
Thiazide diuretics	36% (47)	47% (67)	43% (10)	0.20
Diagnosis				
COPD	59% (77)	38% (55)	9% (2)	
Cystic fibrosis	12% (15)	30% (43)	13% (3)	
Idiopathic pulmonary fibrosis	10% (13)	9% (13)	22% (5)	
α1-antitrypsin	6% (8)	5% (7)	13% (3)	
Pulmonary hypertension	5% (6)	4% (6)	22% (5)	
Sarcoidosis	2% (3)	5% (7)	13% (3)	
Bronchiectasis	3% (4)	2% (3)	4% (1)	
Others	3% (4)	6% (9)	4% (1)	

Toxicité aigue des CNI

- Vasoconstriction des artérioles afférentes et efférentes
 - Médiée par l'inhibition du NO et augmentation de la concentration de l'angiotensine II et du thromboxane

Ramzy circulation 2006

- Vasoconstriction prolongée
 - Associée à d'autres néphrotoxiques



Nécrose tubulaire aigue

Table 1 Patients' characteristics

Variables	All patients N = 186 (100%)	Follow up ≥ day 14 and no AKI day 2-14 N = 87 (47%)	Follow up ≥ day 14 and AKI day 2-14 N = 85 (46%)	P value ^a
	N (%)			
Male	91 (49%)	36 (41%)	47 (55%)	0.07
Death day 1-14	11 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	– ^b
Death day 1-1 year	29 (16%)	1 (1%)	17 (20%)	< 0.001
Reason transplantation				0.03
CF	57 (31%)	17 (20%)	33 (39%)	0.005
COPD, emphysema, alpha-1-antitrypsin deficiency	80 (43%)	48 (55%)	28 (33%)	0.003
Sarcoidosis/ILD/UIP	14 (8%)	7 (8%)	6 (7%)	0.81
Others: PAH, IPF, bronchiectasis, allergic alveolitis, LCH, LAM	35 (19%)	15 (17%)	18 (21%)	0.51
Double transplantation	148 (80%)	64 (74%)	73 (86%)	0.045
Diabetes mellitus	40 (22%)	13 (15%)	21 (25%)	0.11
Preoperative ECMO	1 (0.5%)	1 (1%)	0 (0%)	1.00
Perioperative ECMO	118 (63%)	45 (52%)	62 (73%)	0.004
ICU admission before	19 (10%)	7 (8%)	11 (13%)	0.29
Complications	91 (49%)	35 (40%)	45 (53%)	0.10
Reoperation due to bleeding	43 (23%)	13 (15%)	20 (24%)	0.15
Infection	48 (26%)	15 (17%)	33 (39%)	0.002
Rejection	22 (12%)	7 (8%)	14 (17%)	0.09
Other	27 (15%)	9 (10%)	17 (20%)	0.08
At least once during day 1-6				
Liver injury	53 (29%)	17 (20%)	31 (37%)	0.013
Anemia	182 (98%)	85 (98%)	85 (100%)	0.50
Low protein concentration	129 (69%)	58 (67%)	65 (77%)	0.15
Supra-therapeutic whole-blood tacrolimus trough concentration	135 (73%)	61 (70%)	71 (84%)	0.04
SIRS	172 (93%)	81 (93%)	81 (95%)	0.7
Shock	115 (62%)	47 (54%)	61 (72%)	0.016
At least one drug increasing tacrolimus concentration	181 (97%)	85 (98%)	85 (100%)	0.50
At least one drug decreasing tacrolimus concentration	157 (84%)	71 (82%)	78 (92%)	0.05
Nephrotoxic drugs other than tacrolimus	178 (96%)	85 (98%)	83 (98%)	1.0
		Mean (SD)		P value ^a
Age (year)	46 (13.3)	47 (12.8)	45 (13.9)	0.2
BMI	22 (3.7)	23 (3.6)	22 (3.8)	0.8

Sikma Eur J Clin Pharmacol 2017

Taux élevé de tacrolimus > 15ng/ml

Evolution vers IRC sévère si IRA

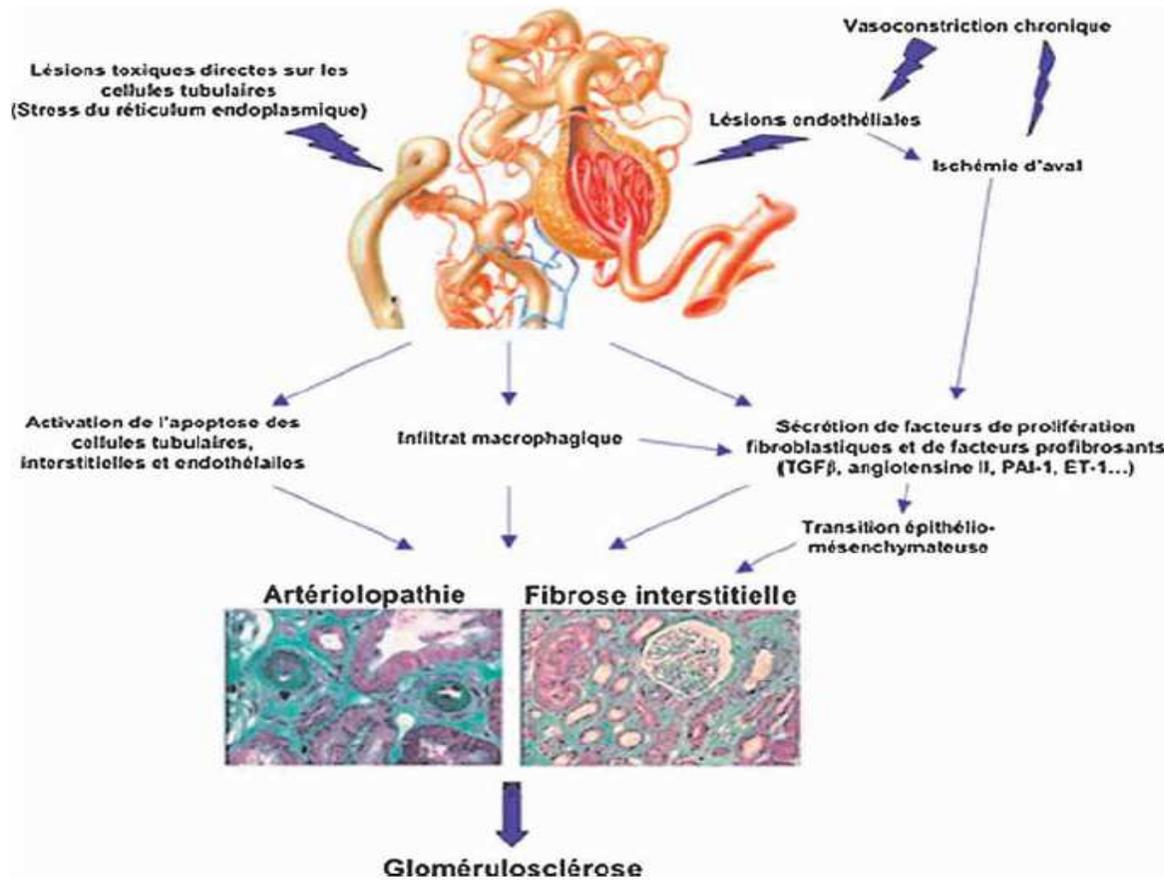
Table 2 Linear mixed model to test the variables influencing whole-blood tacrolimus trough concentrations

Fixed effect	Estimate ^{ab}	95% CI	
• CF	-0.16	-0.28	-0.03
• Liver injury	0.04	-0.08	0.16
• Drugs increasing tacrolimus	-0.02	-0.09	0.05
• ≥2 drugs increasing tacrolimus	-0.13	-0.25	0.00
• 1 or 2 drugs decreasing tacrolimus	-0.06	-0.13	0.01
• Day	1.24	1.02	1.46
• Day squared ^c	-0.13	-0.15	-0.10

Table 3 General estimating equations (GEE) analyses to test the variables influencing AKI

	Day 2-6 ^{ac}		Day 2-14 ^{bd}			
	OR	95% CI	OR	95% CI		
Supra-therapeutic whole-blood tacrolimus trough concentration	1.55	1.06	2.27	1.52	1.04	2.24
SIRS ^e	0.92	0.65	1.28	NA		
Shock ^e	1.56	0.82	2.95	NA		
CF	2.17	1.16	4.06	2.33	1.26	4.33
Nephrotoxic drugs other than tacrolimus ^e				NA		
1 nephrotoxic drug	2.04	0.94	4.41			
2 nephrotoxic drugs	1.40	0.73	2.69			
≥3 nephrotoxic drugs	1.96	1.02	3.77			
Double transplantation	2.07	0.77	5.54	2.15	0.81	5.69
Perioperative ECMO	1.11	0.58	2.10	1.09	0.57	2.06
Infection	2.48	1.31	4.70	2.31	1.23	4.34

Toxicité chronique des CNI



Favorise HTA+++

Ishani Kidney Int 2002

Toxicité chronique des CNI

	Bone marrow	Liver	Lung	Heart
Biopsies ¹	n = 14	n = 41	n = 30	n = 20
Patients ²	n = 14	n = 39	n = 28	n = 20
Acute tubular injury ²	n = 11 (79%)	n = 19 (49%)	n = 21 (75%)	n = 14 (70%)
IF, TA of $\geq 20\%$ ²	n = 7 (50%)	n = 20 (51%)	n = 18 (64%)	n = 7 (35%)
Arteriolar hyalinosis ²	n = 3 (21%)	n = 5 (13%)	n = 18 (64%)	n = 14 (70%)
Benign nephrosclerosis ²	n = 4 (29%)	n = 16 (41%)	n = 15 (54%)	n = 8 (40%)
Global glom. sclerosis ²	n = 2 (14%)	n = 7 (18%)	n = 5 (18%)	n = 6 (30%)
Nephrocalcinosis ²	n = 2 (14%)	n = 5 (13%)	n = 0	n = 1 (5%)
Primary glom. disease ²	n = 4 (29%)	n = 10 (26%)	n = 0	n = 3 (15%)
IgA-nephropathy ²		n = 6		n = 2
Min. changes ²	n = 2	n = 1		
MPGN ²		n = 3		n = 1
Membranous GN ²	n = 1			
FSGS ²	n = 1			
Thrombotic microangiopathy ²	n = 1 (7%)	n = 5 (13%)	n = 4 (14%)	n = 0
Iron overload in hemolysis ²	n = 0	n = 2 (5%)	n = 0	n = 0
Polyoma virus nephropathy ²	n = 0	n = 0	n = 1 (4%)	n = 0

Biopsie 19 mois post greffe

Clairance CG: 28ml/min

86% HTA, 39% diabète

Schwarz AJT 2010

30 greffés cœur ou poumons, 31 greffés hépatique

IRC sévère

Biopsie à 4 ans post greffe

Kubal transplantation 2012

35% de toxicité CNI dont 50% de lésions de Néphropathie hypertensive

43.5% de Néphropathie hypertensive

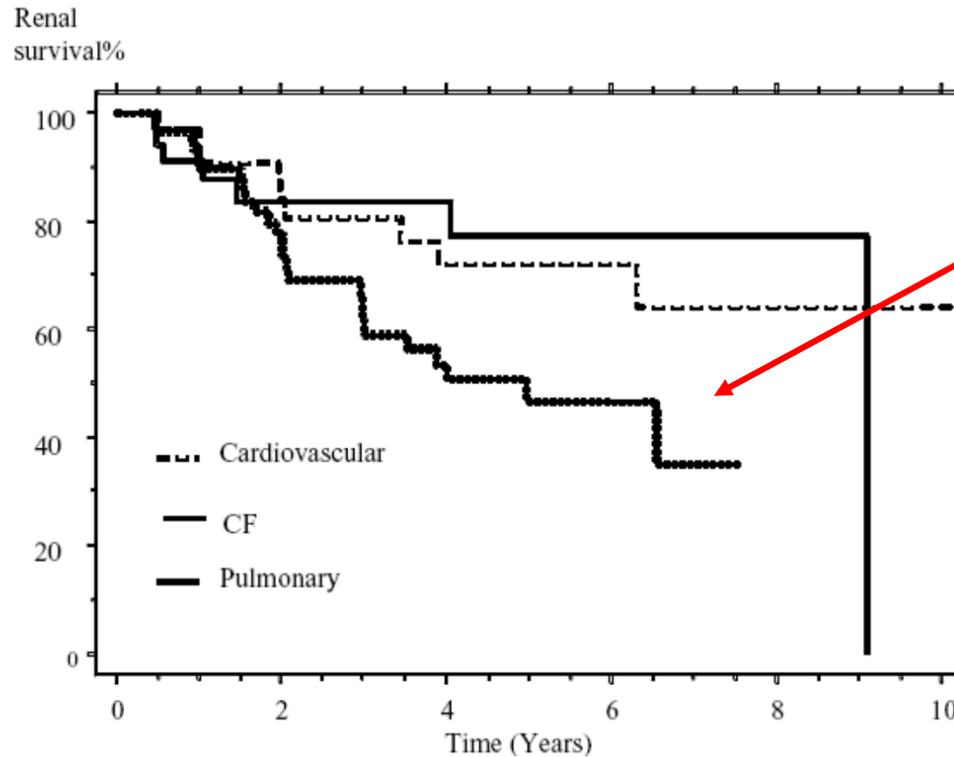
Etiologies

- *Lefaucheur AJT 2008* ; biopsies rénales : 15/77 greffés pulmonaires, mucoviscidoses

Characteristics	
N	15
Males	73.3%
Proteinuria (g/d or g/g creatinine)	1.7 (0.2–5.7)
Proteinuria \leq 1 g/d or g/g creatinine	66.7%
Proteinuria \geq 3 g/d or g/g creatinine	13.3%
Hematuria	13.3%
Serum creatinine (μ mol/L)	294.9 (80–650)
GFR (mL/min/1.73m ²)	32.2 (10–116)
GFR < 15 mL/min/1.73m ²	26.7%
Hypertension	86.7%
Clinical diabetes	80%
Calcineurin-inhibitor therapy	100%
Tacrolimus	86.7%
Cyclosporine A	13.3%

- Résultats histologiques :
 - 20% de glomérulosclérose diabétique
 - 26.7% HSF
 - 50.3% artériosclérose
 - 93% de toxicité aux CNI
 - 46.7% MAT
 - 66.7% tubulopathie dont NP à oxalate et tubulopathie pigmentée
 - Fibrose interstitielle 38%
 - Glomérules scléreux 26%
- *O'connell Chest 2013* , tubulopathies pigmentées : toxicité antiviraux, aminosides, glycopeptides

Progression de l'IRC



Progression plus rapide vers l'IRC terminale pour les patients atteints de mucoviscidose

Hmiel AJT 2005

Perte de 50% de clairance à 6 mois post greffe

Mucoviscidose

- Passé médical+++ (clairance pré-greffe < 90ml/min)
- Antibiotiques dont Aminosides (cures répétées)
- Lithiases : Néphropathie à oxalate

Autres causes (diabète, amylose AA, NP à IgA ...) *Fakhouri CJASN 2009*

- Déshydratation avec troubles ioniques chroniques

Scurati-Manzoni Pediatr Nephro 2014

- Atteinte tubulaire préexistante
- Post greffe : IRC : mécanismes d'adaptation à la déshydratation (réabsorption de Na+) pris en défaut
- Tubulopathie proximale liée aux CNI

Etude Muco-IRC (Pr Hourmant)

- Financé par Vaincre La Mucoviscidose
- Etude multicentrique (Nantes, Marseille, Foch, HEGP et Strasbourg)
- Fin de suivi du dernier patient en septembre 2017 (suivi 2 ans)
- Intérêt prédictif du PIIINP urinaire pour le développement d'une insuffisance rénale chronique chez les patients atteints de mucoviscidose après transplantation pulmonaire
- critères d'inclusion :
 - Patients greffés depuis plus de 6 mois
 - Clairance > 30ml/min (mesure isotopique)
- Critères d'exclusion :
 - Atteinte hépatique

PIINP: Procollagen III N-amino-terminal Peptide

- Marqueur urinaire de fibrose
- Rein normal : Excrétion urinaire physiologique
- Rein pathologique : augmentation excrétion urinaire de PIINP
 - Néphropathies tubulo-interstitielles *Fakhouri CJASN 2010*
- Dosage tous les 6 mois pendant 2 ans
- Corrélation au débit de filtration glomérulaire?

Résultats préliminaires : 28 patients/49 inclus

- Âge moyen 30 ans
- DFG à 144ml/min avant greffe
- À l'inclusion : DFG de 61 ml/ min en mesure isotopique vs 67 ml/min en MDRD
- 46% ont une IRC modérée (entre 30 et 60ml/min)
- Dosages urinaires de PIIINP : plus de 10 fois > au seuil
- 4 biopsies :
 - fibrose interstitielle à plus de 50%, artériopathie sévère, lésions de toxicité de CNI et diabète
 - Tubulopathie pigmentée pour un patient
 - IRC modérée et non sévère

CAT

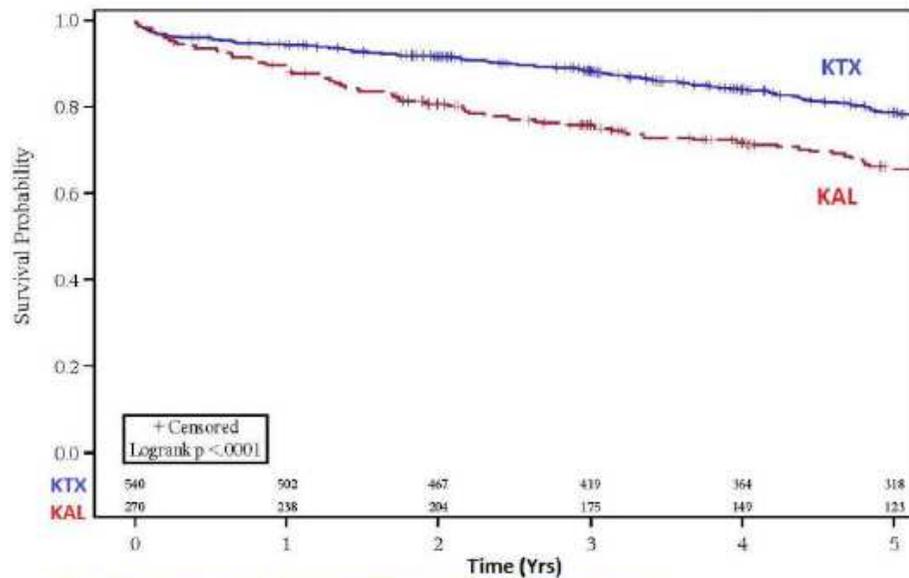
- Suivi néphrologique précoce car progression rapide :
 - Clairance CKD EPI < 60ml/min
 - Ou avant si clairance prégreffe entre 60 et 90ml/min?
 - Eliminer une Néphropathie primitive
- Equilibrer facteurs de risque: HTA et diabète, mesures de néphroprotection
- Boissons abondantes (vichy?)
- Limiter la restriction sodée : épisodes de déshydratation fréquents

Traitements

- Monitoring des traitements néphrotoxiques
- CNI :
 - **Baisse des doses** ? Balance bénéfique/risque
 - Association avec les **inhibiteurs de mTors**
 - Baisse des résiduels de CNI *Fine Transplantation 2016*
 - Mais risque immunologique (arrêt fréquent pour intolérance)
 - Protéinurie
 - Etude randomisée MMF vs Everolimus, chez des greffés pulmonaires (25% de mucoviscidose), pas d'effet sur la clairance rénale à 1 an et 2 ans , effet à plus long terme?
Strueber AJT 2016
- **Belatacept**, non néphrotoxique
 - Case report, « rescue »
 - *Timofte Transplant int 2016*
 - 8 patients, 3 en HD avant le switch, 1 décès, 1 rejet cellulaire
 - Stabilité de la fonction rénale : IRC sévère
 - Récupération d'une fonction rénale antérieure si IRA

Traitement de l'IRC terminale

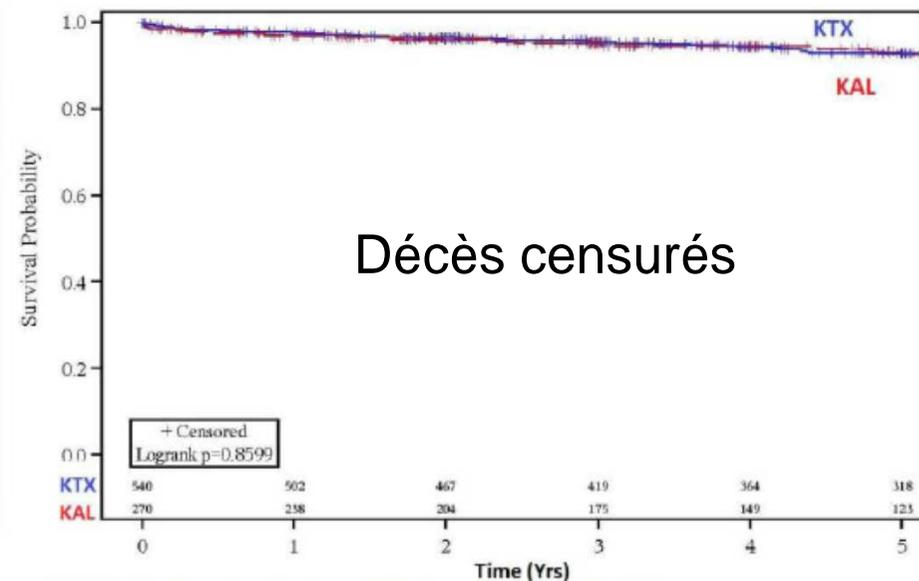
- Éviter la dialyse : abords veineux rare, mortalité plus élevée *Mason transplantation 2007*
- Favoriser la transplantation rénale préemptive



KTX - Kidney Transplant w/no prior history of lung Transplantation
KAL - Kidney After Lung Transplantation

TR 82 mois après TP

38.5% : mucoviscidose



Osho Clin Transplant 2017

Conclusion

- IRC : > 50% à 5 ans
- Facteur de risque de mortalité
- Formule : CKD EPI
- Les 6 premiers mois+++
- Toxicité CNI : Belatacept?
- Cs en néphrologie si clairance prégreffe < 90 ml/min ou < 60ml/min en post greffe :
 - Mesures de néphroprotection
 - Greffe rénale préemptive, donneur vivant?