



Pr Denis Morin

## → LE DEVENIR DES ENFANTS GREFFÉS dans les maladies rénales génétiques

PR DENIS MORIN, CHU MONTPELLIER

La présentation est en deux temps et c'est le Dr Charlène LEVI qui vous parlera du sujet identique chez les patients adultes.

Ce sont des données que j'ai extraites, pour une grande partie, du réseau épidémiologique information néphrologie qui est tout à fait important pour les connaissances sur le devenir des patients greffés.

Les questions que l'on peut se poser :

- La greffe rénale pédiatrique : je vais surtout vous parler de la greffe rénale pédiatrique au sens large même s'il existe quelques spécificités en ce qui concerne les maladies rénales génétiques
- On va parler de quelques causes parce qu'il s'agit bien sûr de situer un peu la problématique
- Les résultats
- L'évolution après greffe : c'est bien sûr certainement ce qui nous intéresse le plus.

Tableau 8-2. Incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale selon la tranche d'âge  
Incidence of treated ESRD, by age (counts, percentages, crude rates per million age-related population)

Age à l'initiation	n	%	Taux brut (pmh)	IC 95%
0-4 ans	31	21,8	7,7	[5,0-10,4]
5-9 ans	16	11,3	3,9	[2,0-5,8]
10-14 ans	37	26,1	9,1	[6,2-12,1]
15-17 ans	29	20,4	11,9	[7,6-16,2]
18-19 ans	29	20,4	18,2	[11,6-24,8]
Total	142	100,0	8,7	[7,3-10,2]

Quand on regarde la fréquence, par rapport aux adultes, le nombre de cas par an est assez faible, on va dire toujours trop important, mais **sur l'année 2015** par exemple, **il y a eu 142 nouveaux cas d'enfants avec une situation d'Insuffisance Rénale Terminale.**

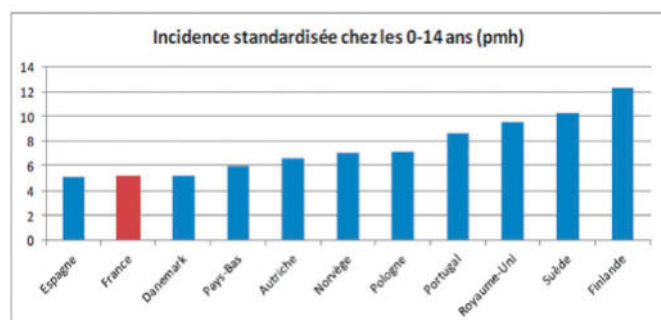


Figure 8-2. Incidence 2014 de l'IRT chez les enfants de 0 à 14 ans, registre ESPN ERA EDTA [3]  
2014 Incident rates of treated ESRD for patients aged less than 14 years, ESPN ERA EDTA registry [3]

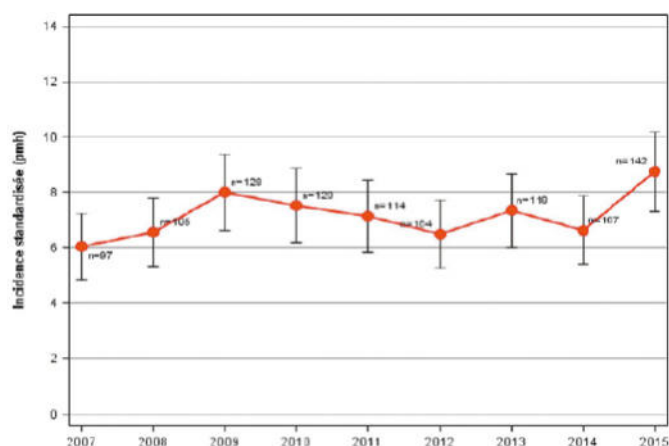


Figure 8-1. Evolution de l'incidence standardisée de l'insuffisance rénale terminale traitée (taux standardisés sur la population française de moins de 20 ans au 30/06/2015) et des effectifs de nouveaux patients

Quand on regarde les chiffres sur plusieurs années, on s'aperçoit qu'il y a **une certaine stabilité au niveau de cette incidence avec une répartition qui est à peu près homogène suivant les classes d'âge pédiatrique.** Quand on regarde entre 0 et 20 ans (la pédiatrie s'arrête à 18 ans mais au niveau statistique, on peut aller jusqu'à 20 ans), chez les enfants de 0 à 4 ans néanmoins, il y a une incidence d'IRT, c'est-à-dire un nombre de nouveaux cas par an qui reste assez important même si globalement, il est limité.

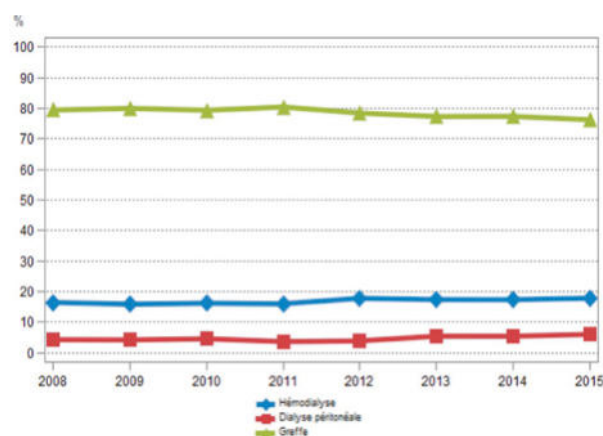


Figure 8-13. Evolution de la modalité de traitement au 31 décembre de chaque année  
Trends in the treatment modality at December 31

# RECHERCHE

Ici, vous avez les chiffres sur l'évolution dans le temps : sur le graphique de gauche, on voit qu'il y a une relative stabilité du nombre de nouveaux cas en France et quand on se projette au niveau européen, on voit qu'il y a certaines particularités : incidence plus élevée dans les pays du nord de l'Europe.

En France, nous sommes plutôt dans la partie la plus basse des données européennes.

**Le traitement de l'IRT en pédiatrie est heureusement très majoritairement la greffe.** De façon plus accessoire en terme quantitatif, mais ça peut être des périodes obligées et on essaie de les éviter autant que possible, c'est l'hémodialyse qui a une prépondérance encore assez significative par rapport à la dialyse péritonéale qui est faite moins souvent pour ces patients pédiatriques qui doivent passer par la case épuration extra rénale lorsque la greffe préemptive n'a pas pu être réalisée.

Maladies génétiques	16	4	9	5	8	42
Maladie kystique héréditaires sauf polykystose	5	1	3	1	0	10
Syndrome néphrotique congénital	5	0	1	0	0	6
Glomérulopathies héréditaires	5	0	0	0	0	5
Néphropathie tubulo-interstitielle secondaire	1	0	0	2	2	5
Polykystose rénale autosomique dominante	0	0	2	0	1	3
Glomérulopathies secondaires	0	0	0	0	2	2
Maladie kystique de la médullaire (néphronoptise incluse)	0	1	1	0	0	2
Polykystose rénale récessive	0	0	0	2	0	2
Polykystose rénale type non précisé	0	0	0	0	2	2
Syndrome d'Alport	0	0	1	1	0	2
Néphropathie héréditaire/familiale, type non précisé	0	0	0	0	1	1
Néphropathie tubulaire	0	0	0	0	1	1
Oxalose primitive	0	1	0	0	0	1
Sclérose tubéreuse de Bourneville	0	0	1	0	0	1
Syndrome de Bardet-Biedl	0	1	0	0	0	1

Quand on regarde maintenant les **causes** sur ce tableau : sur ces 142 patients et encore une fois on aurait pu prendre l'année 2015, 2014, 2013, 2012, c'était à peu près la même chose, on s'aperçoit que **les maladies rénales génétiques représentent environ 30% des causes d'IRT** à égalité, si l'on peut dire en terme de fréquence avec les malformations de l'appareil urinaire, toutes les uropathies et/ou hypo-dysplasies, c'est-à-dire toutes ces situations où il y a un défaut de développement des reins qui peuvent entraîner une IRT. Une part aussi assez importante et qui pose d'autres problèmes, sont les maladies acquises que certains enfants peuvent développer au cours de leur période pédiatrique et aboutir malheureusement à l'IRT. Les maladies vasculaires sont, elles, moins fréquentes en termes d'incidence.

Vous avez ici les maladies rénales génétiques listées en 2015 (encore une fois on aurait pu faire un pooling mais le résultat aurait été le même) on s'aperçoit qu'il y a une certaine hétérogénéité. Prépondérance des maladies rénales kystiques en dehors de la PKD qui n'aboutit pas, sauf exception exceptionnelle, à l'IRT en pédiatrie ce qui n'est malheureusement pas le cas, on le sait, dans la PKR. Malgré tout, ces chiffres restent

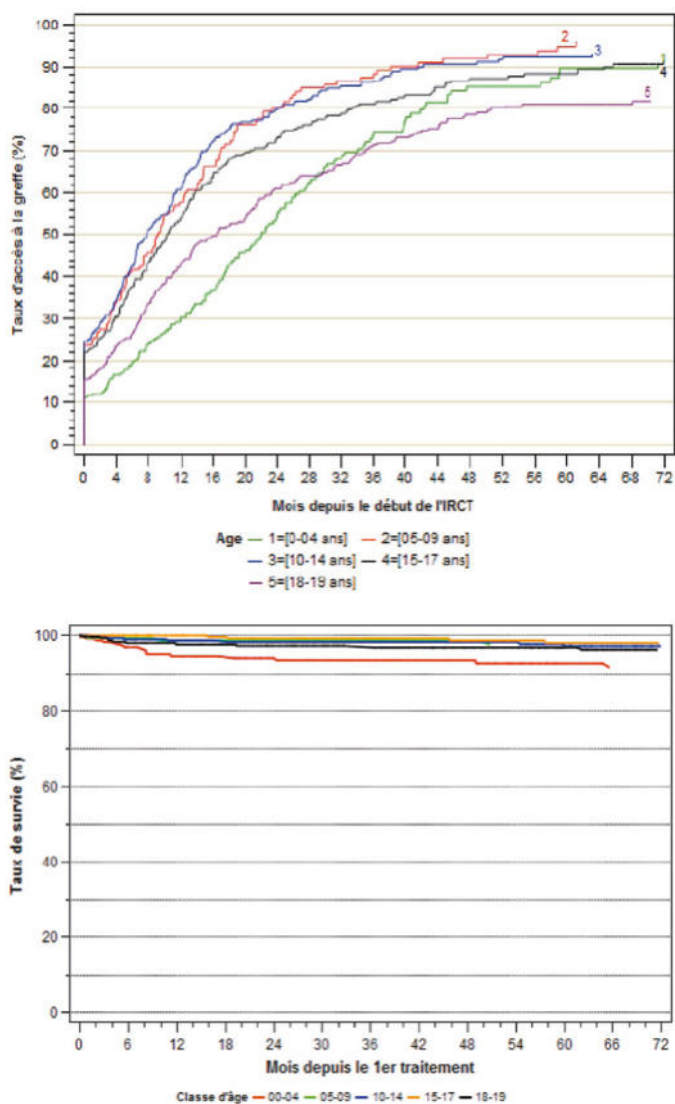
relativement peu importants parmi ces 42 cas d'enfants qui développent chaque année une IRT en rapport avec une maladie rénale génétique. Vous avez les différentes causes devant vous : certains noms vous rappellent des choses tout à fait précises mais restent quantitativement peu importantes.

Un point aussi sur **l'accès à la greffe en pédiatrie**, sur des données qui sont assez récentes, ce sont les dernières fournies par l'Agence de la Biomédecine, on s'aperçoit que cet accès à la greffe, on peut toujours faire mieux bien évidemment, est assez rapide par rapport à ce qui est en place actuellement chez les adultes. Ça va dépendre bien sûr de l'âge de l'enfant et ce sont les enfants les plus petits qui ont un accès à la greffe sans doute le plus retardé pour différentes raisons : l'âge de l'enfant, son poids qui peuvent entraîner des difficultés

quant au choix du donneur. On a une certaine variabilité mais avec globalement un accès à la greffe **relativement rapide avec une médiane de 8 mois.**

L'évolution peut malheureusement être parfois dramatique, on le sait, et heureusement le nombre d'enfants qui décèdent d'IRT (pendant la période 2012-2015) est extrêmement limité et là aussi les tout-petits payent un tribut plus important que les enfants d'âge plus élevé.

Maladie rénale initiale	0-4 ans	5-10 ans	10-14 ans	15-17 ans	18-19 ans	Total
<b>Néphropathies congénitales</b>						
Uropathies et/ou hypodysplasies	6	6	13	9	4	38
<b>Néphropathies acquises</b>						
Glomérulonephrites acquises	1	3	7	5	6	22
<b>Maladies vasculaires</b>						
	4	1	4	3	1	13
<b>Maladies génétiques</b>						
	16	4	9	5	8	42
<b>Autres</b>						
Inconnu	1	0	0	0	3	4
TOTAL	2	0	8	8	6	24
TOTAL	31	16	37	29	29	142



Tout à l'heure, on a parlé des pronostics et avant de détailler, on peut dire qu'actuellement on a une évolution positive de **pronostic de survie du greffon** chez les enfants (ici vous avez une comparaison 1985-1995 et 1996-2012) celle-ci restant toujours à améliorer (on est à peu près à 10 ans de greffe avec 70% des greffons qui sont fonctionnels contre 50% pour les périodes précédentes). Il y a donc une amélioration des conditions en terme de traitements immunosuppresseurs et de période post-greffe. Autre point aussi qui concerne la greffe pédiatrique, toutes causes confondues, génétiques ou autres, on s'aperçoit bien évidemment que **le pronostic de survie du greffon selon l'âge à la greffe** peut varier un peu en fonction de l'âge mais si les tout-petits (ici sur la ligne foncée) payent un tribut un peu important dans les tout premiers mois de greffe lié à des complications chirurgicales, vasculaires qui peuvent être plus difficiles à éviter à cette période, ensuite ils ont un pronostic qui est très superposable aux autres. Concernant les 6-10 ans un chiffre un peu moins satisfaisant pour des raisons qui ne sont pas très claires.

L'autre point est la **survie du greffon pédiatrique en fonction de l'âge du donneur** et là on sait que tous les greffons n'ont pas potentiellement la même évolution et qu'en particulier les greffons provenant de donneurs tout-petits ont là aussi un risque de complications vasculaires dans les tout premiers jours après la transplantation qui vient impacter très sévèrement leur pronostic même si après leur courbe est tout à fait parallèle aux autres âges quelque soit l'âge du donneur. On en a parlé très longuement et je ne vais pas insister,

Figure Péd R5. Survie du greffon après greffe rénale pédiatrique selon l'âge à la greffe (1985-2012)

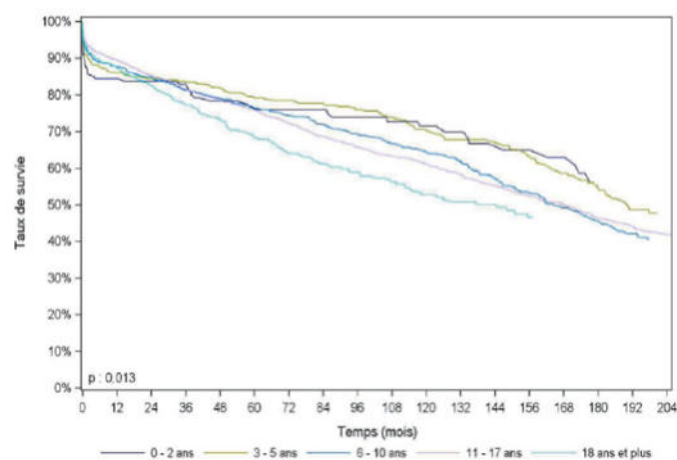
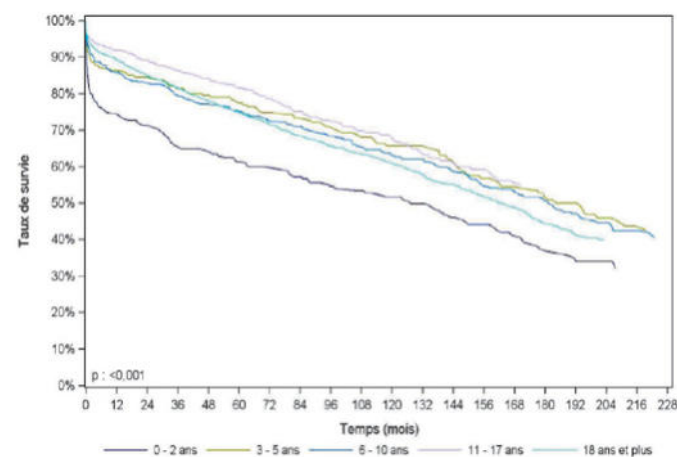


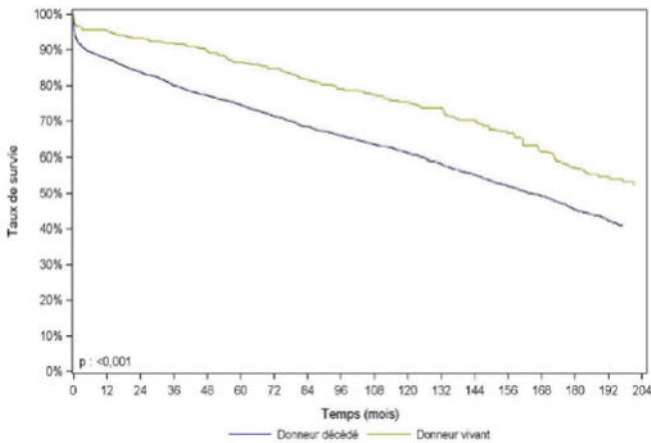
Figure Péd R6. Survie du greffon après greffe rénale pédiatrique selon l'âge du donneur (1985-2012)



c'est **la problématique de greffe du donneur vivant / donneur décédé** d'où l'importance de militer, avec toute la précision nécessaire, en faveur du don intra-familial au sens large du terme en sachant que le pronostic est meilleur mais avec toutes les limites qui ont été données très précisément tout à l'heure.

Deux ou trois points sur lesquels je voulais insister concernant les greffes chez l'enfant : **le risque de récurrence de la maladie sur le greffon en ce qui concerne les maladies rénales génétiques.**

Figure Péd R7. Survie du greffon après greffe rénale pédiatrique selon l'origine du greffon (1985-2012)



Désolé, ça va être un peu une redite par rapport à ce qui a été dit tout à l'heure : je vais parler de quelques cas particuliers mais il est vrai qu'il peut y avoir des situations où il y a un risque de récurrence, en particulier dans le SHUa même si actuellement les possibilités thérapeutiques, grâce à l'eculizumab, permettent d'avoir des séquences thérapeutiques autour de la greffe qui visent à éviter ces récurrences. Il y a d'autres maladies glomérulaires qui peuvent être liées à des anomalies, là aussi, du complément, qui peuvent présenter un risque de récurrence. Enfin, l'Hyperoxalurie maladie rénale génétique rare (fréquence de 1/100 000 naissances à peu près dans le type 1) présente aussi un risque de récurrence.

Cette diapositive est un peu compliquée, je ne vais pas insister, simplement on voit (désolé, c'est en anglais, je vais me faire tirer les oreilles) que **la possibilité de récurrence de la maladie sur le greffon va influencer le choix du donneur : donneur décédé/donneur vivant**. Il est certain que chez les patients à risque de récurrence, le choix du donneur vivant va être discuté de façon extrêmement précise avant de dire si on peut l'envisager ou non et encore une fois il a très bien détaillé ce matin les différentes situations.

Pour la pédiatrie, ça n'est évidemment pas le problème de la PKD, le syndrome d'Alport peut se poser mais il y a d'autres situations en particulier le SHUa ou bien certaines maladies glomérulaires génétiquement déterminées pour lesquelles le risque de récurrence sur le greffon va impacter le choix donneur vivant/donneur décédé.

Dans l'Hyperoxalurie, cette courbe qui montre que, bien évidemment il faut être prudent, par comparaison avec l'évolution des greffes toutes étiologies confondues, si on

fait une greffe sans transplantation hépatique préalable on a un risque de perte du greffon extrêmement rapide en quelques années ou quelques mois après la greffe parce-qu'il va y avoir récurrence sur le greffon. C'est bien évidemment dans cette situation que les greffes combinées foie-rein et la séquence qui a été détaillée ce matin doit être regardée de très près pour éviter ce risque de récurrence et qu'il faut donc faire un choix thérapeutique extrêmement précis.

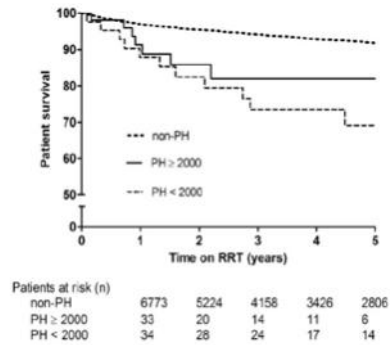


Figure 2. | Unadjusted 5-year survival on RRT for PH patients according to period of RRT versus non-PH patients (log-rank P<0.001). RRT, renal replacement therapy; PH, primary hyperoxaluria.

Dans d'autres situations et pour des raisons parfois mal cernées (ici, c'est un papier qui a été publié il y a quelques années) on voit que chez des patients qui ont une néphropathie liée à la cystinose, le pronostic du greffon est meilleur que dans le reste de la population générale et ce quelque soit l'étiologie.

Donc les patients qui ont une cystinose, avec toute la sévérité de la maladie, ont en ce qui concerne les greffons une tolérance de la greffe, encore une fois pour des raisons immunitaires qui ne sont pas très précises, une évolution du greffon satisfaisante.

Dernier point que je voulais aborder avant de laisser la parole à Charlene LEVI, c'est la problématique de la **qualité de vie** : ce sont des données d'un travail qui a été fait par Monsieur DUVERGER et qui montrent qu'il y a, malgré tout une évolution positive après greffe : pas de distinction en fonction de l'étiologie (maladie rénale génétique ou maladie rénale au sens large du terme) mais on peut estimer que pour la moitié des enfants qui ont une qualité de vie avant transplantation (évaluée à travers des questionnaires) bonne (ils se sentent très souvent bien ou très bien), ce pourcentage augmente, point assez important, même s'il faut relativiser par le fait que ces adolescents (puisque cette enquête visait des adolescents) ne se sentent pas bien du tout de temps en temps, chez 3/4 d'entre eux, 85% six mois après la transplantation et 90% 18 mois après transplantation.



Donc au-delà de la problématique de la survie du greffon, au-delà de la problématique du choix du donneur, au-delà de la problématique du risque de récurrence de la maladie sur la greffon, se pose la question de l'accompagnement de ces jeunes patients et la nécessité d'être vigilant sur le sens de ce « je ne me sens pas bien du tout de temps en temps ».

Pour eux, quelles sont les représentations qu'il y a derrière, même si, encore une fois, on peut juger que les choses se passent mieux, elles ne se passent pas toujours très bien.

Il y a des points qu'il faut savoir accompagner avec un suivi psychologique qui a été abordé dans d'autres circonstances tout à l'heure mais qui n'est certainement pas optimum.

On pourrait également parler de la période de transition entre la période pédiatrique et la période adulte, qui est une période aussi très délicate et sur laquelle il nous faut être vigilants d'où l'importance de travailler à cette problématique de transition entre les équipes pédiatriques et les équipes adultes, ce que l'on ne fait pas toujours suffisamment précisément.

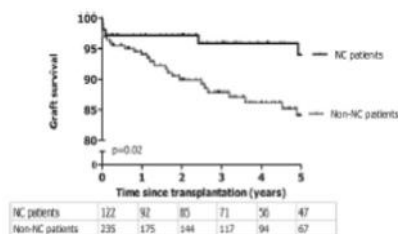


Figure 2. | Five-year graft survival of patients with nephropathic cystinosis (NC) and non-NC patients.

**En conclusion, je pense qu'actuellement l'évolution après greffe rénale des enfants greffés pour une maladie rénale génétique ou autre est bonne : elle doit être améliorée mais quand on regarde les chiffres actuels par rapport aux chiffres antérieurs, beaucoup de points sont positifs et la greffe reste et doit rester le traitement d'une IRT en pédiatrie.**

Le choix de la stratégie autour de la greffe va dépendre, bien évidemment, de la pathologie, du choix du donneur (donneur vivant/donneur décédé) selon les pathologies, du risque de récurrence, sans parler de ce qui concerne le donneur de façon spécifique.

Pour certaines pathologies et c'est le cas pour l'hyperoxalurie de type 1, cas assez particulier,

où parfois la greffe rénale va venir après la greffe hépatique, ce qui n'est pas aussi facile (je ne vais pas dire que la greffe rénale est facile) mais en termes de comparaison, la greffe hépatique peut être un petit peu plus compliquée.

Tableau Péd R21. Analyse du débit de filtration estimé à 1 an selon le type de donneur pour les greffés entre 2005 et 2011 (exclusion des arrêts de fonction et décès après greffe avant 1 an)

eDFG (débit de filtration estimé - formule SCHWARTZ ou MDRD sans ethnique)	N	Type de donneur			Total
		Décédé en mort encéphalique à critères standards	Décédé en mort encéphalique à critères élargis	Vivant	
$\geq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	404	1	62	467	
% hors données manquantes	90,0	33,3	87,3	89,3	
45-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	30	0	5	35	
% hors données manquantes	6,7	0,0	7,0	6,7	
30-44 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	10	2	4	16	
% hors données manquantes	2,2	66,7	5,6	3,1	
15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	4	0	0	4	
% hors données manquantes	0,9	0,0	0,0	0,8	
<15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1	0	0	1	
% hors données manquantes	0,2	0,0	0,0	0,2	
<b>Total</b>	<b>449</b>	<b>3</b>	<b>71</b>	<b>523</b>	

Utilisation du suivi après greffe le plus proche de la date de greffe plus 1 an  
Exclusion des suivis après greffe dont l'écart est supérieur de 150 jours

On sait qu'on a maintenant à notre disposition un certain nombre de thérapeutiques, c'est le cas dans le SHUa, qui vont nous permettre d'éviter la récurrence de la maladie sur le greffon et donc d'avoir des stratégies thérapeutiques plus extensives, plus importantes que ce que l'on avait antérieurement. ■

