



HAL
open science

Étude des déterminants péri-opératoires du retard de reprise de fonction du greffon rénal et impact du remplissage per-opératoire

Anne-Sophie David

► **To cite this version:**

Anne-Sophie David. Étude des déterminants péri-opératoires du retard de reprise de fonction du greffon rénal et impact du remplissage per-opératoire. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02088022

HAL Id: dumas-02088022

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02088022>

Submitted on 2 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE

Année 2018, thèse numéro 2018-93

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

SPECIALITE ANESTHESIE-REANIMATION

**ETUDE DES DETERMINANTS PERI-OPERATOIRES DU RETARD DE REPRISE
DE FONCTION DU GREFFON RENAL ET IMPACT DU REMPLISSAGE PER-
OPERATOIRE**

Par DAVID Anne-Sophie, le 13 Septembre 2018

Sous la présidence de :

Monsieur le Professeur Hervé DUPONT.

Avec les membres du jury :

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN,

Monsieur le Professeur Emmanuel LORNE,

Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB,

Sous la direction de :

Monsieur le Docteur Bruno DE BROCA.

REMERCIEMENTS

Au Professeur Hervé Dupont, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Anesthésie-Réanimation), Vice-Doyen et Assesseur du 2^{ème} cycle, Chef du service de Réanimation Polyvalente, Chef du Pôle Anesthésie-Réanimations

Merci d'avoir accepté de juger mon travail et de m'honorer de votre présence en qualité de président de jury.

Merci pour votre enseignement au cours de ces cinq années d'internat, merci pour vos anecdotes sur vos transports aériens de malades intubés en garde en réanimation.

Au Professeur Emmanuel Lorne, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Anesthésie-Réanimation), Chef du service d'Anesthésie, Co-Chef du pôle bloc opératoire,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail et de m'honorer de votre présence en tant que membre du jury.

Merci pour votre enseignement au cours de ces cinq années d'internat, on se souviendra longtemps de ce séminaire hémodynamique, son débat enflammé sur la répartition des rôles au sein d'un couple et de votre paquito.

Au Professeur Yazine Mahjoub, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Anesthésie-Réanimation, Médecine d'urgence).

Merci d'avoir accepté de juger mon travail et de m'honorer de ta présence en tant que membre du jury.

Merci pour ton enseignement au cours de mon stage en réanimation chirurgicale et pendant les cours de DES. Merci d'être aussi présent pour tes internes et de t'investir dans leur formation, ton attention aux générations futures se retrouve également dans ton engagement écologique.

Au Professeur Denis Châtelain, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Anatomie et cytologie pathologique),

Merci d'avoir accepté de juger mon travail et de m'honorer de votre présence en tant que membre du jury.

Au Docteur Bruno De Broca, Praticien Hospitalier (Anesthésie-Réanimation).

Merci d'avoir accepté de diriger et juger ce travail et de m'honorer de ta présence en qualité de directeur de thèse.

Merci pour ta patience et ton habileté à m'avoir guidé dès le début sans me couper toute autonomie. C'est une chance à ne pas manquer de travailler avec toi au bloc opératoire.

A ma famille,

Merci maman de m'avoir convaincue que j'avais le potentiel pour réussir médecine quand je n'y croyais pas. Merci de donner à tes enfants un modèle de femme forte associant réussite professionnelle et familiale (ça n'a pas toujours été une partie de plaisir).

Merci papa d'avoir essayé de me pousser vers sage-femme ou dentaire, mon esprit post-adolescent s'est bien rebellé pour choisir médecine mais c'était déjà une évidence avant tes discours sur la joie de vivre des dentistes.

Merci à vous deux de répondre présents quand vos enfants ont besoin de vous.

Merci Mailis, Antoine et Clémentine, on rigole bien tous les quatre et même tous les 12 avec toutes ces pièces rapportées et créées.

Merci de m'avoir supportée pendant mon adolescence (big up à Stéphane).

A Alain, merci d'avoir été là pour nous aider quand on en a eu besoin, de prendre soin de Gaspard comme vous le faites et de lui transmettre le goût de la lecture.

A mes amis de la fac d'Angers, Aude, Doria, Marine, Marie, Lauranne, Sevcan, Bettina, Claire, Nadia, Elodie, Julien, Mathilde. On ne se perd pas de vue même si c'est une fois par an et c'est déjà pas mal vu nos plannings respectifs ! Pas besoin d'en écrire des tonnes quand on peut se mettre une bonne taule-raclette sans cornichon et se dire je t'aime à 4h du matin.

A mes cointernes d'anesthésie-réanimation,

Florent et Pierre-Yves, impossible de vous dissocier car on est comme les doigts d'une main d'un amputé de deux doigts (probablement un accident mêlant bière et tondeuse d'ailleurs) mais je vais quand même essayer.

Florent, heureuse que nous ayons pu respectivement passer outre nos premières impressions pour forger cette amitié solide faite de bière, de bouffe et de karaoké. Merci d'avoir passé les trois-quarts de ton internat dans les mêmes stages que moi, de Creil à Amiens, on s'est supporté, au final, et on se supportera encore malgré la distance ! Merci de m'avoir permis de rencontrer Sophie, la chirurgienne la plus cool et branchée d'Amiens et Alex le chirurgien à la chevelure improbable.

Pierre-Yves, ta fertilité n'a d'égale que ta vélocité verbale. Merci d'être un soutien humoristique face à l'adversité, tu éclates les transmissions de réa les plus déprimantes avec un bon

vieux jeu de mots pourri (et quand ce n'est pas toi, c'est l'autre compère qui s'y met). Merci de m'avoir aidé à distance pour ma thèse.

J'espère qu'un jour un interne prendra une photo de toi en train de roupiller devant des résultats bactériologiques en garde à 4h du matin (ne fais pas ça, c'est pas une heure décente pour la bactério).

Chloé, je ne pensais pas qu'il était possible d'avoir un tel niveau d'empathie et tu es apparue dans ma vie ! Merci pour ton amitié et ton soutien dans les moments difficiles, pour tes pauses clopes dans les escaliers.

Caroline, merci d'avoir supporté Creil au moins aussi longtemps que moi et d'avoir diffusé ta bonne humeur dans tous tes stages ! (As-tu réussi à trouver un point négatif à un de tes stages un jour ?)

Lucie, petite boule d'énergie rencontrée à Beauvais, t'as un sacré caractère et tu m'as bien fait rigoler pendant ce semestre !

Loïc, l'écologiste en folie, trieur acharné, David injecteur de penthotal à foison, Lina qui achète des vélos moitié trop grands, Magali et ta détestation des sages-femmes d'Amiens (bienvenue au club), Marlène qui a supporté ma première garde de sénior au bloc, Matthieu qui fait tomber toutes les femmes de 40 ans, Otilie, future PUPH, Romain, Charles, Marie-Anaïs, Alexis et tous les autres que je ne cite pas mais avec qui on a passé d'excellents moments.

A la team Creil,

Pauline, Candice, Adrienne, Mathilde, Nadoua, Julien, Ivan, Mathieu, merci pour ce début de l'internat, les premières gardes, les premières soirées à débordement dans un internat miteux qui nous a soudé !! Pauline, colocataire sans faille et maintenant globe-trotter avec ton Nico, pourfendant les bacilles Gram nég et autres joyeusetés, vous êtes un couple de colocataires très agréables à vivre, Mathilde la rolleuse derby de succès (tu les as bien niqué à Brest) et ton rugbyman de Fabien, Adrienne alias Mme Mage, chirurgienne de qualité qui ne faillit pas devant les vers grouillants d'une jambe à revasculariser, Ivan alias Mr Mage qui a su séduire grâce à une combinaison lycra toute en finesse et une danse du robot impeccable, Julien et ton double emploi de grand magna de l'immobilier, Mathieu zizitologue devenu belge malgré toi tu as su prouver ta valeur dans ce beau pays.

A l'équipe médicale de Beauvais,

Nathalie, Romain, Benoît, Bruno, Jack, Danièle, Faïza, vous m'avez fait passer un excellent semestre, preuve qu'il n'y a pas besoin de terreur pour bien apprendre et qu'on peut rire au travail même dans les situations catastrophiques. Merci pour les baby-foots également et pour les discussions enflammées sur le mariage et les enfants.

A l'équipe paramédicale de la réanimation de Beauvais, merci pour votre compétence et votre patience face aux pataugements de jeune interne que j'ai été !

Aux jeunes chef:fe:s,

Stéphanie, Louise, Léonie, Ossama, Stéphane, Matthieu, Marie, Jérémy, Sébastien, merci pour votre bonne humeur, j'ai beaucoup appris et beaucoup ri avec vous, Stéphane qui m'a supporté pour le mémoire, merci à toi.

A l'équipe d'anesthésie pédiatrique médicale et paramédicale d'Amiens (qui comprend aussi les Miclo, Garnier et Trujillo), merci pour avoir fait de ce stage une passion, je n'aurais jamais pensé à en faire mon métier avant d'y passer en stage et je pense que votre cohésion d'équipe, votre entrain chaque jour et votre esprit de transmission des connaissances n'y sont pas pour rien.

Aux IADES du CHU d'Amiens, un grand merci, vous êtes trop nombreux-es pour citer chacun et chacune d'entre vous, vous nous supportez au bloc ou au SAMU, vous m'avez beaucoup appris, dans la bonne humeur la plupart du temps.

Last but not least,

A Olivier, on ne s'est pas cherché et pourtant on n'aurait pas pu tomber mieux, merci d'avoir subi sans broncher cette période pré-thèse, merci d'avoir géré seul un tout petit bout de bébé pendant 4 mois sans faillir à la tâche, merci de m'avoir donné l'occasion d'explorer le Finistère, sans toi je ne l'aurais sans doute pas fait (l'enfant non plus d'ailleurs).

A Gaspard alias Gaspacho et autres surnoms selon les saisons et l'humeur du moment, tu supportes avec le sourire toutes les pérégrinations de tes parents et c'est déjà pas mal pour un petit de ton gabarit.

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
Matériel et Méthode	15
Résultats	17
Discussion	23
Conclusion	27
Annexes	28
Bibliographie	37
Résumé	41

1. INTRODUCTION

Selon l'agence de biomédecine, la greffe rénale est la première greffe réalisée en France avec 3615 réalisées en 2016. Le nombre total de candidat·e·s a augmenté de 7% cette même année (1). En Picardie, on compte 97 nouveaux et nouvelles candidat·e·s à la greffe en 2016, soit 314 patient·e·s en attente de greffe au total. La pénurie d'organes pour les candidat·e·s à la greffe rénale reste donc une réalité. Pour pallier cette situation, est apparue la notion de reins de donneurs ou donneuses à critères élargis. Elle correspond à des donneur·se·s de 60 ans ou plus, ou bien d'au moins 50 ans avec au moins deux facteurs de risque parmi l'hypertension artérielle (HTA), le décès de cause vasculaire ou une créatininémie supérieure à 130 μ mol/L. Mais malgré ces critères élargis, il reste 17 698 patient·e·s en attente de greffe rénale en France en 2016. Avec une espérance de vie des patient·e·s dialysé·e·s nettement inférieure à celle des patient·e·s transplanté·e·s, on comprend donc la chance que représente la greffe rénale pour toutes ces personnes (1).

Malheureusement toutes ces greffes ne fonctionnent pas. Ainsi la perte définitive de fonction du greffon rénal avec le retour en dialyse concerne plus de 1000 patient·e·s par an. La période la plus critique est la première année suivant la greffe rénale. En effet, selon l'agence de biomédecine, chaque année il y a environ 200 patient·e·s qui perdent leur greffon dans cette période. En Picardie, sur l'année 2016, 15 patient·e·s sont retourné·e·s en dialyse sur perte de fonction du greffon pour 68 greffes rénales réalisées (1).

Le retard de reprise de fonction du greffon rénal (delayed graft function en anglais, DGF) est une complication précoce de la période post-greffe et est associé à un taux de rejet plus important et à une demi-vie plus courte de 3 à 5 ans du greffon rénal (2).

Le DGF désigne un processus complexe et multifactoriel (3) (2) (4) débutant avant même le prélèvement du greffon. En effet, le maintien d'une perfusion rénale adéquate s'avère souvent compliqué et soumet l'organe à une agression en cascade de type ischémie/reperfusion prolongée et aboutissant à la production de radicaux libres et la mise en jeu d'enzymes pro-inflammatoires. Dans le cadre des donneur·se·s en état de mort encéphalique ce phénomène est aggravé par la réponse inflammatoire causée par les désordres de l'activité sympathique et les orages catécholaminergiques. De même, il est aisé de comprendre l'intérêt de limiter au maximum la période d'ischémie inhérente aux donneur·se·s à cœur arrêté.

Son incidence est difficile à déterminer et dépend en premier lieu de sa définition qui varie selon les études. Aux États-Unis, on l'estime à 31% (5). Ses conséquences sont dramatiques sur le plan clinique et économique (6), avec entre 1400 et 2700\$ de coût en plus pour les patient·e·s ayant présenté un DGF dans cette étude américaine, une hospitalisation

prolongée et des patient·e·s qui ont un risque significatif de perte du greffon et de mort augmenté de 24% par rapport aux autres patient·e·s greffés. L'agence de biomédecine, qui a choisi de définir le DGF comme un délai supérieur à 2 jours post-greffe pour la prise d'autonomie du greffon rénal, rapporte une incidence du DGF entre 2012 et 2015 de 21,7% (1).

Cependant, il n'existe pas moins d'une dizaine de définitions disponibles dans la littérature (3) (7). La plus communément utilisée reste le recours à la dialyse dans les sept premiers jours suivant la greffe mais on retrouve aussi des définitions utilisant des délais post-greffe allant de 1 à 10 jours, d'autres basées sur l'incapacité à baisser le taux plasmatique de créatinine d'au moins 10% par jour dans les trois premiers jours post-greffe ou l'absence de diminution de la créatininémie dans les 48 premières heures post-greffe ; et certaines utilisant des critères combinés associant la nécessité du recours à la dialyse dans les 7 jours et/ou l'absence de diminution de la créatininémie dans les premières 24 heures post-greffe (7) (8) (9). L'incidence du DGF peut aussi varier de façon majeure en fonction de la qualité du greffon. Si la réalisation de greffes rénales à partir de donneur·se·s à critères élargis et de donneur·se·s ayant présenté un arrêt cardiaque a permis d'augmenter le nombre de greffons disponibles pour les patient·e·s inscrits sur liste d'attente, cela s'est fait au détriment de la qualité des greffons et de la fonction du greffon. En effet, on note un taux de DGF supérieur chez les patient·e·s ayant reçu un greffon issu de ce type de donneur·se·s par rapport aux donneur·se·s standards (38,3% chez ces derniers contre 52,2% pour celles et ceux à critères élargis et 62,8% pour celles et ceux avec arrêt cardiaque) (6). Avec l'augmentation des greffes à partir de donneur·se·s à critères élargis ou ayant présenté un arrêt cardiaque, le nombre de DGF risque d'augmenter également, entraînant des hospitalisations prolongées et des surcoûts.

La gravité de cette complication a donné lieu à de nombreuses études recherchant ses facteurs de risque. Les plus significatifs étaient : le temps d'ischémie froide, la créatininémie du donneur·se, l'IMC du donneur·se, les décès de cause cardiaque et l'arrêt cardiaque chez le donneur·se, l'âge du donneur·se, ainsi que les critères du receveur·se (obésité, âge supérieur à 55 ans, diabète, le sexe masculin, l'immunisation, la durée prolongée sur liste d'attente et le petit greffon par rapport à la taille du receveur·se) (2). Récemment et de façon non exhaustive, sont venus s'ajouter l'emploi de catécholamines pendant le prélèvement et le recours à une réanimation cardiopulmonaire avant le prélèvement (10). Les recherches les plus récentes portent quant à elles sur la prédiction du DGF par le dosage des marqueurs sériques comme le NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) qui semble prometteur (11). Si chaque nouvelle étude tente d'apporter de nouveaux critères, ces derniers ont malgré tout peu évolué dans le temps (12).

Il est tentant de considérer qu'il en va de même pour le management anesthésique per-

opératoire de la greffe rénale. Les anesthésistes cherchent depuis longtemps et avec leurs « armes » à agir de façon déterminante contre le DGF. Si les diurétiques, le mannitol ou la dopamine n'ont montré que peu d'influence sur la prévention du DGF (13), la variable hémodynamique est quant à elle, très souvent sortie comme un élément majeur dans le conditionnement per-opératoire de la greffe rénale. Dès les années 80 il a été mis en évidence l'intérêt d'une maximalisation des apports pouvant aller jusqu'à 90 à 100 mL/kg guidé par des objectifs de PVC supérieure à 10 mmHg (14) (15) ou de pression artérielle pulmonaire (15) dans la prévention du DGF. Peu de données sont venues remettre en cause ces résultats (16) (17) (18) (19). Dans leur étude, De Gasperi et al. mettaient en relation un objectif de PVC de 8 à 9 mmHg avec 94% de bonne fonction post-greffe (17). Dans une autre étude rétrospective on retrouvait qu'une PVC inférieure à 6 cmH₂O était statistiquement associée à une absence de fonction du greffon rénal chez des patient·e·s recevant un greffon issu d'un·e donneur·se décédé·e de cause cardiaque (18). De leur côté, Othman et al., en 2010, montraient que le remplissage per-opératoire pour un objectif de PVC d'au moins 15 mmHg au déclampage était moins à risque de DGF que le remplissage systématique à 10 mL kg⁻¹ h⁻¹ sans objectif de PVC (20). A ce titre, ce mode de prise en charge hémodynamique fait toujours partie de certaines recommandations récentes (21) (22).

C'est d'ailleurs sur cette littérature que se base le protocole de gestion hémodynamique per-opératoire de la transplantation rénale au CHU d'Amiens et dans d'autres CHU (annexes 1 et 2). Ainsi au CHU d'Amiens le remplissage per-opératoire du receveur·se a donc un objectif de PVC à 15 mmHg au déclampage artériel et de pression artérielle systolique (PAS) à 140 mmHg au déclampage artériel (voir annexe 1).

Cependant, et bien que s'appuyant sur une partie de la littérature, l'usage de la PVC fait l'objet d'une controverse grandissante et sa capacité à être un marqueur de l'hémodynamique per-opératoire se retrouve désormais fortement remise en question.

Tout d'abord, les limites de la PVC comme indice pour guider le remplissage vasculaire ont clairement été énoncées dans deux méta-analyses de 2008 et 2013, que ce soit pour les patient·e·s des soins intensifs ou les patient·e·s du bloc opératoire, en chirurgie cardiaque ou non cardiaque (23) (24). Dans ces deux méta-analyses nous voyons que la PVC est incapable de prédire la précharge-dépendance du et de la patient·e et sa réponse au remplissage avec une aire sous la courbe à 0,56 (IC95%, 0,54-0,58). La PVC, nous disent Marik et al, était considérée historiquement comme un indicateur du volume télédiastolique du ventricule droit, lui-même indicateur de précharge-dépendance. Or ils nous rapportent que la relation entre pression de remplissage ventriculaire et volume ventriculaire n'est pas linéaire et qu'elle est modifiée par toute dysfonction diastolique ou par l'altération de la compli-ance ventriculaire. Dans leur article paru en 2015, Berlin et al. rapportent que la PVC est également modifiée par

de nombreux facteurs, comme l'augmentation de la pression juxta-cardiaque (pneumothorax compressif, tamponnade, pression expiratoire positive élevée), une dysfonction cardiaque droite sur une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires dans le cadre du syndrome de détresse respiratoire aiguë, sur une embolie pulmonaire massive obstruant l'éjection du ventricule droit, une dysfonction de la valve tricuspide ou une hyper-inflation pulmonaire conduisant à une auto-PEP (pression expiratoire positive). Elle ne peut donc pas être utilisée seule comme un indice de précharge-dépendance (25).

C'est pourquoi les recommandations formalisées d'expert (RFE) de 2012 sur la stratégie du remplissage vasculaire per-opératoire sont en faveur d'un remplissage guidé par des indices dynamiques de précharge-dépendance, notamment par le volume d'éjection systolique (le VES) et son augmentation lors des épreuves de remplissage. Le VES devrait être monitoré préférentiellement par Doppler œsophagien mais l'utilisation de la variation respiratoire de la pression pulsée ou de la variation respiratoire du VES ou du Pleth Variability Index (PVI) est aussi admise par la SFAR (26). Certes, ces RFE ne précisait pas le cas de la transplantation rénale mais il reste l'idée que le remplissage devrait être raisonné dans un objectif d'optimisation, comme le suggèrent Bellamy et al. dans leur étude (27). De nombreuses études ont montré de meilleurs résultats cliniques lorsque le remplissage était restrictif en per-opératoire (28) (29) (30). Notamment chez les donneur·se·s vivant·e·s de rein qui ne montraient pas plus de complications post-opératoires et les receveur·se·s qui ne présentaient pas plus de DGF (31).

L'enjeu de ce questionnement est de limiter l'excès de remplissage vasculaire pouvant être source de dommages endovasculaires et d'œdèmes interstitiels délétères (32) pour le ou la patient·e et particulièrement pour le rein. En effet, sont apparus depuis quelques années les notions de congestion veineuse et de syndrome cardiorenal. Cette littérature est abondante essentiellement chez les patient·e·s insuffisant·e·s cardiaques ou en post-chirurgie cardiaque. Damman et al. ont montré en 2009 qu'une PVC supérieure à 6 mmHg était associée à une dégradation de la fonction rénale et une augmentation de la mortalité chez des patient·e·s cardiaques, même chez celles et ceux dont l'index cardiaque (IC) était relativement préservé (33). Une autre étude a montré que la congestion veineuse, mesurée par la PVC, était un déterminant hémodynamique plus fort que l'index cardiaque d'aggravation de la fonction rénale chez les patient·e·s en insuffisance cardiaque décompensée (34). L'augmentation de la PVC et donc de la pression veineuse rénale est un facteur majeur du syndrome cardiorenal (35). La gêne au retour veineux rénal atténue le gradient de pression au sein du réseau capillaire glomérulaire et participe à la création ou à l'aggravation de la fonction rénale. Bock et al. rapportent ce même phénomène lorsqu'on exerce une compression extrinsèque de la veine rénale (ce qui peut arriver dans le syndrome du compartiment abdominal) (35).

L'ensemble de ces considérations sème donc le doute dans la prise en charge hémodynamique spécifique de la greffe rénale et amène à reconsidérer les pratiques afin d'améliorer le devenir des patient·e·s greffé·e·s rénaux (36).

Afin d'évaluer nos pratiques et face à la controverse que peut présenter l'optimisation hémodynamique au cours de la greffe rénale, nous avons donc décidé de reprendre l'ensemble des données accessibles informatiquement sur les greffes rénales réalisées au CHU d'Amiens au cours des trois années allant de 2015 à 2017. Le but était d'abord de déterminer l'existence ou non de déterminants péri-opératoires locaux de DGF et en second lieu d'analyser de façon plus approfondie l'impact du remplissage vasculaire en fonction de la quantité administrée lors de la chirurgie.

2. MATERIEL ET METHODE

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique au CHU d'Amiens. Nous avons inclus consécutivement les patient·e·s se faisant opérer d'une transplantation rénale entre le 01/01/2015 et le 31/12/2017.

Ont été inclus l'ensemble des patient·e·s ayant bénéficié d'une greffe rénale au cours de la période de l'étude, que la greffe ait été réalisée en urgence, avec greffon issu de donneur ou donneuse décédé·e ou bien vivant·e·s.

Il n'y avait pas de critère de non inclusion.

Seul·e·s étaient exclu·e·s les patient·e·s présentant des données manquantes pour le critère de jugement principal (DGF) ou sur le remplissage vasculaire (RV) per-opératoire.

Le critère de jugement principal était la reprise retardée de fonction du greffon rénal (DGF) défini dans cette étude comme le recours à la dialyse dans les 7 premiers jours post-greffe. Étaient considéré·e·s comme positif·ve·s les patient·e·s répondant à ce critère. Les patient·e·s étaient répartis selon deux groupes DGF- et DGF+.

L'analyse secondaire de l'impact du RV s'est basée sur le critère de remplissage vasculaire pondéré par le poids et le temps opératoire (RV en mL/kg/h).

Le recueil rétrospectif des données s'est effectué par l'analyse systématique des dossiers médicaux informatisés et stockés au sein de la base de données du logiciel DxCare®. Les données per-opératoires ont été recueillies au moyen de l'analyse des dossiers Exacto®.

Les paramètres suivants ont été recueillis ;

- Les données démographiques :
 - des receveur·se·s : âge, sexe, poids, taille, IMC, pathologie rénale initiale, présence d'une diurèse résiduelle, statut immunitaire, les comorbidités (coronaropathie, diabète, HTA).

- des donneur·se·s : âge, vivant·e·s ou non, Maastricht, présence de noradrénaline per-opératoire, créatininémie au moment du don, mise du greffon sur machine, caractère marginal du greffon (donneur·se à critères élargis ou non).
- Les données per-opératoires :
 - du greffon : temps d'ischémie froide et tiède,
 - chirurgicales : temps des clampages veineux et artériel, appréciation de la recoloration immédiate du greffon.
 - anesthésiques : PAS, PAM, PAD pré-opératoires et au déclantage, présence d'un monitoring hémodynamique, quantité de remplissage vasculaire, valeurs de PVC au déclantage, du VES au déclantage et de l'IC au déclantage.
- Les données post-opératoires :
 - Recours à la dialyse et créatininémies dans les 7 jours post-greffe.
 - Recours à la transfusion, au furosémide, à la dopamine.
 - Reprise chirurgicale.
 - Durée de séjour.
 - Décès au cours du séjour.
 - Créatininémie au bilan des 4 mois et à 1 an si disponible.
 - Les complications : anémie, transfusion, HTA, infection.

Le RV pondéré et la décroissance de la créatininémie en post-greffe donnant lieu à la définition du DGF ont été calculés secondairement.

L'analyse secondaire de l'impact de la quantité de remplissage nous a amené à scinder la cohorte en différents groupes selon la quantité administrée : <10 mL/kg/h, compris entre 10 et 20 mL/kg/h et >20 mL/kg/h.

Deux groupes de patient·e·s étaient définis en fonction de la présence ou non du DGF (DGF+ et DGF-) comme défini ci-dessus. La normalité de la distribution des variables était vérifiée par le test de normalité de Kolmogorov-Smirnov. Les variables sont exprimées sous forme de moyenne \pm écart-type ou médiane en fonction des distributions, ou en valeurs réelles et proportions (%) selon qu'il s'agissait des données quantitatives ou qualitatives. Les tests utilisés étaient le Chi² ou Fischer pour les variables qualitatives et le Student ou Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Les différences avec une valeur de $p < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives. Une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) était tracée pour la variable RV pondéré. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel IBM® SPSS® Statistic 18.

3. RESULTATS

Nous avons inclus au total 209 patient·e·s sur la période de l'étude et exclus 11 patient·e·s en raison de données manquantes sur le critère de jugement principal ou secondaire. Sur les 198 patient·e·s restant·e·s, 33 (soit 16%) étaient considéré·e·s comme DGF+. Le flow-chart est visualisable dans le schéma 1. La normalité de la distribution des variables a été confirmée par le test de Kolmogorov-Smirnov.

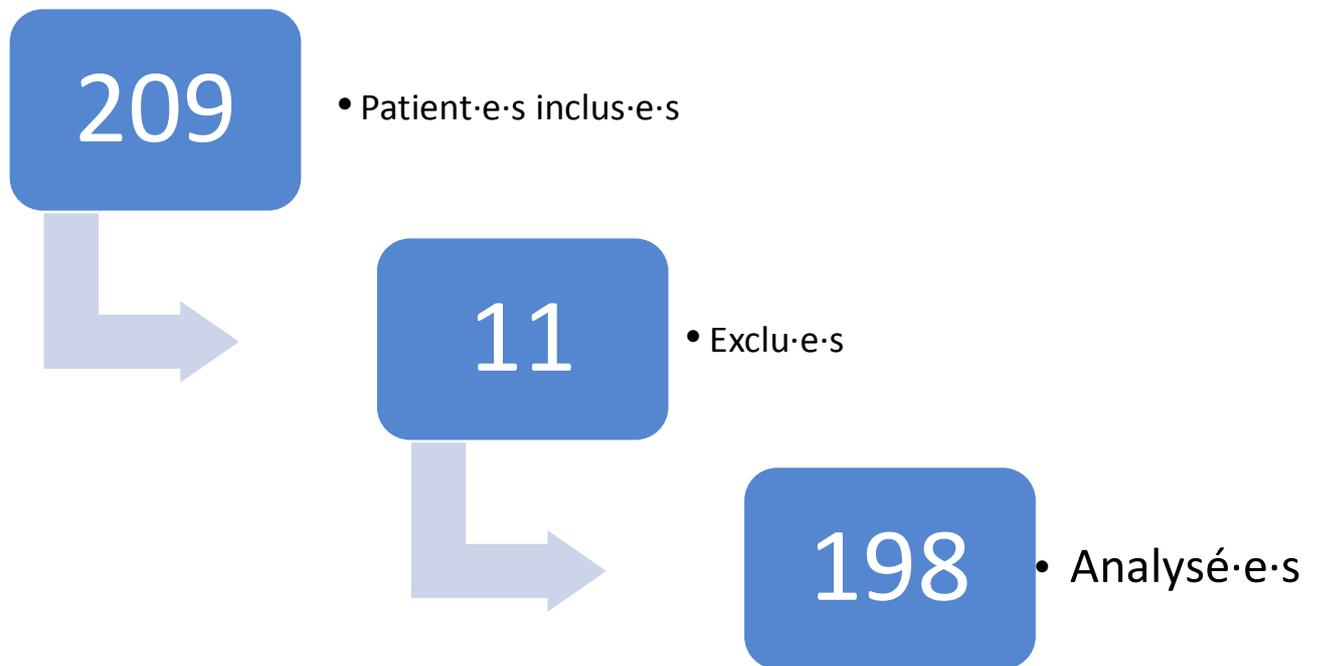


Schéma 1 : Flow-chart de la population de l'étude.

Données démographiques :

Celles des receveur·se·s sont regroupées dans le tableau 1. Celles des donneur·se·s sont regroupées dans le tableau 2.

Receveur·se	DGF- n=165	DGF+ n=33	Valeur de p
Sexe (H/F)	(115/50) 70,00%	(19/14) 58,00%	0.176
Âge (ans)	50 (±14)	50 (±15)	0.160
IMC (kg/m ²)	26±4	27±4	0.054
Obésité	26 (16,00%)	7 (21,00%)	0.455
Comorbidités			
-HTA	134 (81%)	25 (73%)	0.260
-Coronaropathie	9 (6%)	7 (21%)	0.002
-Diabète	20 (12%)	10 (31%)	0.005
Diurèse conservée	115 (70,00%)	20 (61,00%)	0.308
Immunisation	77 (47,00%)	17 (52,00%)	0.613
Pathologies			
-HSF	13 (8%)	2 (6%)	0.722
-Polykystose	21 (13%)	5 (15%)	0.709
-Glomérulopathie	49 (30%)	8 (24%)	0.487
-Tubulointerstitielle	18 (11%)	2 (6%)	0.402
-angiosclérose	14 (9%)	1 (3%)	0.283
-indéterminée	21 (13%)	8 (24%)	0.089
-autre	21 (16%)	6 (18%)	0.801

Tableau 1: caractéristiques démographiques de la population de l'étude. Les valeurs sont exprimées en moyenne (+/- écart-type) ou valeurs réelles (%). Les valeurs moyennes des groupes DGF- et DGF+ étaient testées par un test de Student ou Chi2. DGF : delayed graft function ; H : homme ; F : femme ; IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; HSF : hyalinose segmentaire et focale.

Donneur·se	DGF- n=165	DGF+ n=33	Valeur de p
Âge (ans)	53 (\pm 15)	54 (\pm 17)	0.727
vivant·e/mort·e	21 (13%)	4 (12%)	0.926
Statut			
-Mort encéphalique	99 (60%)	19 (58%)	0.609
-Maastricht 2	45 (27%)	10 (30%)	0.718
Rein marginal	62 (38%)	13 (41%)	0.747
Créatininémie (μ mol/L)	76 (\pm 34)	101 (\pm 82)	0.002
noradrénaline	136 (83%)	26 (79%)	0.573
Machine de perfusion	68 (41%)	12 (36%)	0.607

Tableau 2: caractéristiques démographiques de la population de l'étude. Les valeurs sont exprimées en moyenne (+/-écart-type) ou valeurs réelles (%). Les valeurs moyennes des groupes DGF- et DGF+ étaient testées par un test de Student. DGF : delayed graft function.

Période per-opératoire :

	DGF- n=165	DGF+ n=33	Valeur de p
Greffon :			
-ischémie froide (min)	771 (±369)	891 (±377)	0.100
-ischémie tiède (min)	61 (±20)	65 (±27)	0.280
Chirurgie :			
-clampage veineux (min)	30 (±11)	30 (±20)	0.860
-clampage artériel (min)	28 (±11)	29 (±14)	0.650
-recoloration immédiate	157 (96%)	27 (81%)	0.001
Anesthésie :			
-RV total (mL)	4517 (±1360)	4824 (±1548)	0.250
-RV pondéré (mL/kg/h)	17 (±6)	15 (±7)	0.430
-PAS pré-opératoire	147 (±24)	133 (±22)	0.004
-PAS déclampage	122 (±15)	123 (±13)	0.880
-↓ 15% PAS	91 (51%)	9 (27%)	0.003
-PAM pré-opératoire	102 (±15)	92 (±15)	0.008
-PAM déclampage	79 (±16)	81 (±11)	0.660
-↓ 15% PAM	115 (69%)	13 (39%)	<0.001
-PAD pré-opératoire	80 (±14)	72 (±16)	0.007
-PAD déclampage	61 (±12)	60 (±13)	0.600
-Doppler œsophagien	54 (32%)	11 (33%)	0.940

Tableau 3: données per-opératoires de la population de l'étude. Les résultats sont exprimés en moyenne (+/-écart-type) ou en valeurs réelles. DGF : delayed graft function ; min : minute ; RV : remplissage vasculaire ; PAS : pression artérielle systolique ; PAM : pression artérielle moyenne ; PAD : pression artérielle diastolique.

La recherche d'un seuil optimal de remplissage vasculaire pondéré retrouvait une aire sous la courbe ROC à 0,46 ([IC95% : 0,34-0,58 ; p=0.49]).

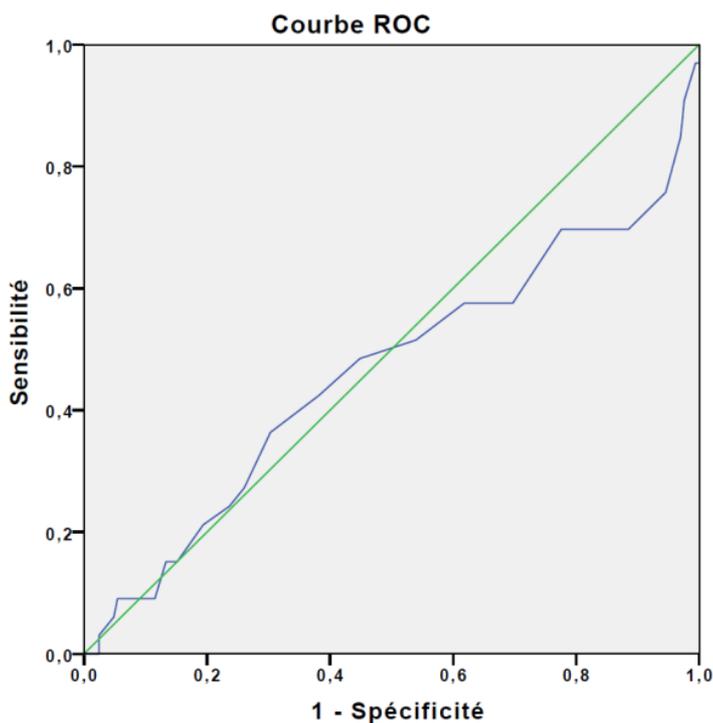


Schéma 2 : courbe ROC. Recherche du seuil optimal de remplissage.

L'analyse de l'impact de la quantité de RV pondéré sur le DGF en décomposant la cohorte en 3 sous-groupes permettait alors de déceler une différence significative en défaveur du groupe rempli de moins de 10 mL/kg/h ($p=0.002$) et en faveur du groupe rempli de 10 à 20 mL/kg/h ($p=0.026$) et n'était pas significative pour le groupe supérieur à 20 mL/kg/h ($p=0.659$). La répartition du DGF en fonction des sous-groupes de remplissage est illustrée dans le schéma 3.

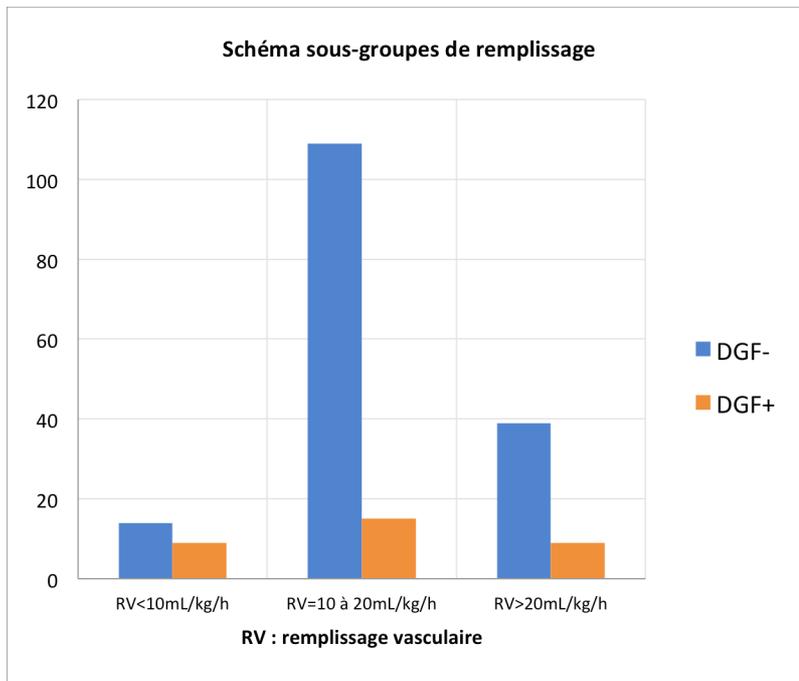


Schéma 3. Distribution du DGF selon les sous-groupes de remplissage. DGF : delayed graft function ; RV : remplissage vasculaire.

Données post-opératoires :

L'analyse des données post-opératoires est présentée dans le tableau 4.

Données post-opératoires	DGF- n=165	DGF+ n=33	Valeur de p
Furosémide	73 (44%)	28 (85%)	<0.001
Dopamine	7 (4%)	13 (39%)	<0.001
Transfusion	13 (8%)	14 (42%)	<0.001
Reprise chirurgicale	11 (7%)	12 (36%)	<0.001
Créatininémie :			
- à J0	597 (±234)	617 (±269)	0.66
- à J1	509 (±187)	627 (±302)	0.005
- à M4	143 (±52)	183 (±95)	0.007
- à 1A	148 (±57)	195 (±74)	0.03
Diurèse H24 (mL)	5390 (±2480)	1118 (±1627)	<0.001
Durée de séjour (jours)	13 (±5)	24 (±17)	<0.001
Décès	2 (2%)	1 (5%)	0.36

Tableau 4: Données post-opératoires de la population de l'étude. Les valeurs sont exprimées en moyenne (+/- écart-type) ou en valeurs réelles (%). DGF : delayed graft function ; J0 : retour de bloc ; J1 : premier jour post-opératoire ; M4 : bilan des 4 mois ; 1A : bilan à 1 an.

4. DISCUSSION

Cette étude n'a pas permis de confirmer l'ensemble des critères retrouvés au sein des études précédentes. Elle affirme le caractère péjoratif en termes de morbidité de la présence d'un DGF. Sur le plan du RV per-opératoire, cette cohorte vient alimenter la controverse actuelle sur le management hémodynamique de la greffe qui souligne l'intérêt d'un remplissage minimum avec des bornes définissant une zone optimale et sur la difficulté d'intégrer différents modes de monitoring tels que la PVC et le Doppler œsophagien dans la pratique actuelle.

Notre taux de DGF pris sur l'unique critère du recours à la dialyse dans les 7 jours post-opératoires était relativement bas, que ce soit par rapport aux autres études ou à la moyenne nationale (15) (17) (16) (20) (18) (3). Pour autant, notre moyenne de sujets de sexe masculin, l'âge moyen de nos patient·e·s, la répartition des différentes pathologies rénales et le taux d'insuffisant·e·s coronarien·ne·s étaient équivalents à ceux de l'agence de biomédecine en 2016. Nous pouvons noter quelques différences tout de même. Nos patient·e·s présentaient un taux un peu plus important d'HTA que l'agence de biomédecine et un peu moins de diabète. Nous n'avons eu que 5 greffes préemptives sur 198 patient·e·s soit 2,5% et aucune en 2016. D'après l'agence de biomédecine, la greffe rénale préemptive a concerné 12% des patient·e·s en 2016 sur la France entière. Ceci peut s'expliquer par la faible activité d'inscription sur liste d'attente de greffe rénale en Picardie en 2016 par rapport au reste de la France (de 41,2 à 64,5 par million d'habitant·e·s contre 77,6 par million d'habitant·e·s au niveau national). Donc notre population était globalement représentative de la population nationale.

Alors qu'il était attendu de retrouver tous les facteurs de risque classiques de DGF, seuls quelques uns ont pu être mis en évidence au final, comme la créatininémie du ou de la donneur·se, la pré-existence d'un diabète chez le ou la receveur·se, ou la recoloration immédiate du greffon. Cela peut être expliqué par le faible taux de DGF au sein de notre cohorte et par extension au nombre trop faible de patient·e·s. L'existence d'une coronaropathie ressortait dans cette étude et pourrait s'ajouter à la liste des critères déjà connus.

Le focus particulier fait sur la gestion hémodynamique au cours de la greffe a mis en lumière l'aspect bénéfique d'une pression artérielle haute en pré-opératoire. On pouvait s'interroger sur le potentiel aspect protecteur d'une baisse de la pression artérielle moyenne ou systolique au moment du déclampage. On émet l'hypothèse que ce delta était d'autant plus marqué que la pression artérielle de départ était élevée, mettant à jour un aspect statistique, mais que c'est bel et bien l'hypertension péri-opératoire qui vient jouer un rôle protecteur pour compenser les mécanismes d'adaptation rénale mis à mal au cours de la greffe. En effet, le rein greffé n'est pas à considérer comme le rein natif, il est avant tout un rein dénervé, comme

lors du traitement de l'hypertension artérielle (37). En temps normal, le rein sous l'action des stimulations sympathiques active le système rénine-angiotensine ce qui aboutit à une rétention de sodium et une vasoconstriction artériolaire dans le but d'augmenter la pression de filtration glomérulaire. Or, le principe de la dénervation est de couper les afférences et efférences sympathiques rénales et donc d'empêcher la vasoconstriction des artères rénales secondaire à la stimulation du système rénine-angiotensine d'une part, et à la stimulation des récepteurs vasculaires alpha-adrénergiques d'autre part (37). Dans ces conditions, le greffon ne serait donc pas en mesure de répondre aux stimulations sympathiques du receveur ou de la receveuse provoquées par le rein natif, via l'urée mais aussi via des médiateurs chimiques comme l'adénosine, (38) son fonctionnement pourrait alors dépendre de la volémie du receveur ou de la receveuse et de sa pression intrinsèque, dans l'attente d'une reconnexion sympathique, ce qui pourrait prendre plusieurs semaines voire plusieurs années selon les études (39) (40). Ceci expliquerait aussi l'importance d'un remplissage minimal comme retrouvé dans cette étude. Le fait même d'avoir une zone de remplissage optimal pourrait laisser supposer que passé un certain seuil, la balance entre ce mécanisme de compensation et la problématique de congestion veineuse retrouvée dans les études sur le syndrome cardiorenal deviendrait déficitaire.

En revanche, la pression au déclantage ne revenait pas significative et ce possiblement en raison d'un maintien dans les deux groupes d'une PAM supérieure à 80-90 mmHg ne permettant pas de mettre en avant une différence.

Le critère de recoloration immédiate ne serait donc pas en lien ici avec des niveaux de pression artérielle mais serait plus un témoin de la qualité intrinsèque du greffon et peut-être le signe indirect de l'intensité de l'agression ischémie-reperfusion qui débute avant même le prélèvement du greffon. Cette agression jouerait peut-être un rôle également dans la dysrégulation hémodynamique. Ces périodes d'ischémie agissent sur l'artériole afférente qui agit comme un baroréflexe distinct du système sympathique et qui va provoquer une vasoconstriction et l'activation de la synthèse de rénine dans la macula densa. Lors de la transplantation, l'endothélium du greffon reperfusé va libérer de l'endothéline qui va hyperactiver la vasoconstriction artériolaire (3). Elle induit aussi la production de radicaux libres, de facteurs pro-inflammatoires et favorise la production de monoxyde d'azote (NO) par la synthèse d'inhibiteurs de la NO synthase (3) (2).

Toutes ces variations physiopathologiques semblent être à la base d'un phénomène propre à la greffe rénale consistant en une décroissance majeure de la PVC en post-opératoire de manière indépendante du niveau de remplissage et, dans l'étude de Ferris et al., ne prédisant pas le risque de nécrose tubulaire aiguë post-opératoire (19). L'ensemble de ces mécanismes interroge tout de même sur la place à accorder à l'emploi de la PVC pour guider

le remplissage vasculaire au cours de la greffe rénale. Il ne semble pas licite à l'heure actuelle de l'abandonner totalement. Sans pour autant guider le remplissage, celle-ci pourrait rester un marqueur prédictif de DGF post-opératoire. A ce sujet, les études menées sur l'hyperhydratation per-opératoire guidée par la PVC doivent être appréhendées avec prudence. Par exemple, l'étude de De Gasperi et al. qui recommande un objectif de PVC de 8 à 9 mmHg était une étude monocentrique réalisée sur 90 patient·e·s seulement, sans détail sur la méthode statistique (17). De même, l'étude d'Othman et al. montrant qu'une gestion hémodynamique basée sur un objectif de PVC supérieure à 15 mmHg au déclantage du greffon a été menée en monocentrique également avec 40 participant·e·s et des greffons de donneurs et donneuses vivant·e·s (20). A contrario, Campos et al. ont montré qu'un remplissage per-opératoire de plus de 2500mL était un facteur de risque d'altération de dysfonction chronique du greffon (41). Leur étude concernait 1966 patient·e·s, celles et ceux ayant une PVC supérieure ou égale à 11 mmHg présentait un plus grand risque d'altération de fonction du greffon. Cette étude rétrospective concernait un grand nombre de patient·e·s, bien plus que celles ayant prouvé la nécessité d'une hyperhydratation et bien plus que la nôtre. Au vu de cette étude, il apparaît donc nécessaire de réaliser une étude prospective de grand effectif.

Au regard des contradictions sus-citées, cette étude montre la difficulté des praticien·ne·s actuel·le·s à adhérer à l'utilisation du monitoring de la PVC. En effet, cette donnée n'a été que trop peu récupérée pour être exploitée. On peut donc supposer sa sous-utilisation. Cela pourrait s'inscrire dans cette logique de gestion hémodynamique dite « moderne » basée sur la précharge-dépendance (26) et excluant la capacité de la PVC à être un indicateur fiable de cette variabilité hémodynamique (23) (24). Pour autant, si la PVC a été peu utilisée, cela ne semble pas être au profit du Doppler œsophagien qui est quant à lui sous-utilisé ou bien utilisé mais sans pouvoir faire de corrélation avec la quantité de remplissage administrée. Il n'a pas non plus été possible dans le recueil de vérifier si les moments d'administration du remplissage variaient en fonction de la présence ou non de ce monitoring. Ce paramètre aurait été très intéressant et aurait pu étayer une étude récente (42) étudiant la quantité totale de liquide administré en per-opératoire de greffe selon une stratégie basée sur le Doppler œsophagien ou selon leur protocole habituel (objectif de PAS > 100 mmHg et de PVC ≤ 12 à 15 mmHg) qui n'a pas montré de différence entre les deux groupes. Les quantités de remplissage étaient environ 2600 mL pour le groupe Doppler œsophagien et 2300 mL pour le groupe protocole habituel, sans différence non plus concernant le DGF (42). Force est de constater qu'il y a très peu de données dans la littérature sur l'utilisation du Doppler œsophagien pour guider le remplissage lors de la transplantation rénale (42) (43). Son avantage serait bien entendu le côté non invasif du monitoring hémodynamique chez des patient·e·s au capital veineux à préserver (44).

Les critères post-opératoires comme la reprise chirurgicale, le recours aux diurétiques ou à la transfusion étaient évidemment attendus dans le contexte du DGF. Toutefois, il est intéressant de souligner l'importante morbidité provoquée par le DGF, à court terme avec une durée de séjour quasiment doublée, et à long terme avec une altération durable de la qualité du greffon.

Notre étude comporte cependant plusieurs limites.

En premier lieu, il s'agit d'une étude monocentrique, pouvant donc présenter des biais liés aux pratiques locales, et rétrospective, n'ayant donc pas été construite pour mettre en évidence un paramètre bien précis.

La période d'inclusion s'est heurtée au problème de l'informatisation des données du bloc opératoire, ne permettant pas d'aller au-delà de 2015 sous peine de perdre beaucoup plus de données. Le nombre de patient·e·s est donc limité. En revanche c'est surtout la faible incidence de DGF dans notre population qui rend difficile la réalisation d'une analyse multivariée de bonne qualité méthodologique. Cette cohorte rétrospective ciblant un aspect du monitoring est malgré tout une des plus importantes sur le sujet après celles de Campos et al. (41) et Chin et al. (45).

Le choix du critère de jugement principal s'est porté sur celui le plus couramment utilisé dans la littérature, à savoir le recours à la dialyse dans les 7 jours post-opératoires. Une alternative aurait pu être de prendre un critère combiné avec la diminution de la créatininémie à J1, cette dernière revenant statistiquement significative dans cette étude. Sans renier le caractère « dur » du critère choisi, nous aurions pu sensibiliser le critère RV pondéré en nous focalisant sur le post-opératoire immédiat et en s'affranchissant du conditionnement post-opératoire de nos collègues néphrologues comme la compensation de diurèse ou l'emploi de diurétiques.

Tous les facteurs de risque de DGF préalablement retrouvés dans les autres études n'ont pas pu être recueilli ni analysés car non retrouvés dans les courriers, tels que l'IMC du ou de la donneur·se et la taille du greffon par rapport à celle des patient·e·s. A noter que l'analyse des critères tels que la créatininémie à 4 mois et à 1 an est soumise à réserve devant le grand nombre de données manquantes.

Notre étude n'a également pas pu analyser le soluté de remplissage du protocole, la solution saline isotonique à 0.9%. Or des études ont montré que cette dernière est responsable d'une acidose métabolique hyperchlorémique (46). Cette acidose hyperchlorémique est responsable dans une étude sur volontaires sains de Chowdhury et al. une diminution de vélocité du flux sanguin dans l'artère rénale et d'une diminution de la perfusion tissulaire corticale du rein (47). Une autre étude a montré une diminution de la filtration glomérulaire et une vasoconstriction rénale secondaire à l'acidose hyperchlorémique (48). De façon majeure,

lors de la transplantation rénale, deux études ont montré une acidose hyperchlorémique avec l'utilisation du sérum salé isotonique à 0.9% (49) (50). Une des deux études a montré que cette hyperchlorémie était plus importante qu'avec le ringer lactate avec comme conséquence plus d'hyperkaliémie et une moins bonne fonction du greffon (50). Le choix du soluté lors de la transplantation rénale est donc susceptible, lui aussi, d'avoir un impact sur la reprise de fonction du greffon rénal.

5. CONCLUSION

Le retard de reprise de fonction du greffon rénal est une complication majorant la morbidité per-opératoire et prolongeant la durée de séjour de façon significative. Aux nombreux facteurs de risques identifiés dans la littérature, nous ajoutons l'antécédent de coronaropathie chez le ou la receveur·se et mettons l'accent sur le remplissage vasculaire per-opératoire avec seuil optimal supérieur à 10 mL/kg/h. Une étude prospective randomisée de grand effectif serait nécessaire pour déterminer la place de la pression veineuse centrale et du Doppler œsophagien dans l'optimisation hémodynamique de la transplantation rénale.

6. ANNEXES

Annexe 1 :

Protocole de greffe

1 - Intervention semi-urgente.

Le temps d'ischémie totale est la durée qui s'écoule entre le prélèvement chez le donneur et la mise en charge du rein chez le receveur.
Plus ce temps est court, plus les chances de réussite de la greffe sont importantes, en particulier pour les reins de donneur limite (âge > 55 ans, décès de cause vasculaire, diabète,

2 - Consultation d'anesthésie avant greffe .

- Une **consultation d'anesthésie pré** - opératoire a lieu lors de l'inscription du patient sur la liste de greffe.
- La consultation d'anesthésie est renouvelée **chaque année si** nécessaire jusqu'à la transplantation.

Les prescriptions particulières notamment les demandes d'exams complémentaires avant la greffe sont directement signalées à la coordinatrice « transplant » et l'accord anesthésique n'est donné qu'au vu de ces résultats.

- vu de ces résultats.

Une visite pré-opératoire est réalisée avant la greffe dans le service d'hospitalisation du patient (USI transplantation). Dès l'admission du patient à greffer ce service doit prévenir le **médecin du bloc des urgences (DECT 89825)** ou le **médecin anesthésiste de garde URG (DECT 89825)** si le patient à greffer est hospitalisé après 18 heures ou le week-end.

Une commande prévisionnelle de 5 CGR est effectuée de l'arrivée du patient à greffer par le néphrologue de service avec mise en réserve à l'EFS. Une commande ferme de 2 CGR compatibles est effectuée si les RAI sont positives (RAI demandés lors de la CPA).

3 - Dossier du patient pour le bloc

Il doit comporter :

- le dossier d'anesthésie pré-
- les examens biologiques récents et les examens éventuellement redemandés par l'anesthésiste à la (Echo cœur ou avis cardio).
- Une radio thoracique et un ECG
- La carte de Groupe sanguin et les RAI .
- Le dossier néphrologique

4 - Préparation de la salle

- Matériel de ventilation

- Vérification du respirateur avec tuyaux changés.
- Plateau d'intubation standard (sauf si indication particulière signalée en CPA ou VPA)

1.- Monitoring :

2. Electrocardioscope.

PNI (la *pose d'une PA sanglante est à éviter* afin de

3. préserver le capital artériel pour une fistule)

4. Saturomètre.

5. Capnographe.

6. Sonde thermique.

Module PVC.

- Voies d'abord veineuses :

- KT

- KT P 16G (2 voies ou plus si capital périphérique limité (Level One) Accélérateur et réchauffeur de

- Cell Saver en attente (avec réservoir et

- aspiration non montés)

Solutés de remplissage: Sérum salé à 0.9%. Pas de Ringer (risque hyperK+). Pas d'HEA (toxicité rénale).

5 - A l'arrivée du patient en

- Installation :

- Couverture chauffante Bair-Hugger)
- la fistule -
- Vérifier que la commande de CGR a été faite et que documents -hématologiques (Groupe et RAI) du patient sont
- Prendre une voie veineuse périphérique 16G (Gris) ou G (Vert), du côté posé à la FAV.
- contrôle de compatibilité donneur/receveur à l'aide tube accompagnant le greffon

- Monitoring de base :

-
- Electrocardioscope
- Pression non invasive : brassard au niveau de la jambe du
- côté opposé à la
- SpO2
- Curaromètre.
- Sonde thermique.

- Antibioprophylaxie :

-
- Céfoxitine : 2 gr
- si allergie Oflocet 200mg

6 - Protocole Anesthésique

- Induction :

-

Pas de particularité.

(Célocurine, possible si $K^+ < 5.5$ mmol/l)

- Entretien :

- Pas de particularité.

- Si entretien aux halogénés, desflurane de préférence au sévoflurane, mais s'assurer que la chaux sodée de l'absorbeur de CO₂ du respirateur a été changé.

- Ventilation artificielle :

- Après intubation trachéale, ventilation artificielle, FIO₂=0,5
Air/O₂

- Objectif capnométrie: PEtCO₂ entre 30 et 35

- Cathéter veineux central, jugulaire interne (de préférence côté opposé à la FAV):

*Intérêt : Surveillance PVC. Capital veineux périphérique limité
Remplissage, compensation diurèse en post op, ATG
Durée voie veineuse.*

7 - Période per opératoire

- Remplissage

Objectif P

- A Syst :120 mmHg

Sérum salé à 0,9% : 50 ml/kg de poids corporel, sur la durée l'intervention.

-Débuter remplissage dès pose KT périphérique ou arrivée au Pas d'HEA (néphrotoxicité) ni de Ringer L actates (risque d'hyperkaliémie)

Objectif lors du déclampage artériel : - PVC : 15mmHg

- PAS : 140mmHg

En cas d'hypo TA (PAs<100 :

s'assurer de l'absence d'hypovolémie (PVC+++,

2) saignement, quantité

3)adapter profondeur anesthésie

- Ephedrine si nécessaire par bolus de 3 mg

En cas d'HTA :

Eupressyl :25 mg en IVL, si nécessaire :25µg/kg/min.

Pas de Loxen (modifie la pharmacocinétique de la

Anesthésie pour transplantation rénale

Version : 0.99 - fev 2006ll Source : protocole Necker

Procédure	transplantation heterotopique d'un rein de cadavre ou de donneur vivant en fosse iliaque
Urgenc	oui
Position	décubitus dorsal , bras en croix
Durée	90 à 180 min
Saignement	< 500 cc ; cell saver en salle non monté
Douleur	modérée à forte
Contre-indications	Hydroxyethylamidons (Voluven)

Période pré-

- Le patient est évalué cliniquement et biologiquement par l'équipe de néphrologie de Necker et/ou de l'HEGP. Le patient est le plus souvent à jeun depuis plus de 8 heures à l'arrivée au bloc. Il est perfusé.
- **verifier la carte de groupe sanguin et les**
- L'hémodialyse pré-transplantation n'est pas systématique (indication formelle en cas d'hyperkaliémie ou de surcharge hydrosodée > 5% poids sec). Elle sera réalisée si sans anticoagulant.
- Le protocole d'immunosuppression est mis en place par l'équipe de néphrologie. **Il n'y a pas d'administration peropératoire d'immunosuppresseur.**

Période

- Anesthésie générale avec intubation oro-trachéale adaptée à l'insuffisance rénale. **Objectif tensionnel PAS=120 mmHg**
- Sonde nasogastrique, sonde thermique oesophagienne, couverture chauffante supérieure du corps.
- Installation en décubitus dorsal, bras en croix, billot sous les lombes
- Vérification et protection de la fistule

Abords

Deux voies périphériques sont le plus souvent suffisantes.

En cas d'hyperimmunisation, sur demande de l'équipe de néphrologie, l'administration prolongée de SAL et d'Immunoglobulines polyvalentes peut nécessiter la pose d'une voie centrale.

Apports hydroelectrolytiques

Serum physiologique (NaCl 0.9%)	3000 ml pendant la periode opératoire
Bicarbonate de Sodium 1,4%	500 ml par 24h
Macromolécules	Pas d'indication de principe Les hydroxyethylamidons sont contre-indiqués

L'utilisation d'un rechauffeur de fluides est indispensable

Antibioprophylaxi

Augmentin 2 g IVL pas de reinjection

Allergie penicilline Dalacine 20 mg/kg IVL + Peflacine 400 mg IVL ; *pas de reinjection*
colonisation BMR à discuter avec l'équipe de néphrologie (DECT)

Divers

Lasilix 500 mg / 48 cc vit 4 à démarrer pendant la réalisation des anastomoses
Héparine 2000 UI à la demande du

Principaux temps

- Préparation du
- Sondage vésical par le chirurgien après mise en place des champs ; sonde double
- Incision
- Anastomose(s) veineuse(s)
- Anastomose(s) artérielle(s)
- Déclampage : noter l'heure de déclampage et la durée d'ischémie
prevenir le nephrologue de garde 1/4h avant (DECT
réalisation d'une biopsie (dispositif fourni par le service de Néphrologie)
- Anastomose urinaire sur sonde double J (fournie par le service de nephrologie) ; noter si
reprise de diurèse sur table
*nb : la vessie est souvent remplie par voie rétrograde pour faciliter l'anastomose de l'uretère
de 150 à 200 cc, à prendre en compte)*
- Fermeture

7. BIBLIOGRAPHIE

1. rapportrein2016.compressed.pdf [Internet].
2. Irish WD, Ilesley JN, Schnitzler MA, Feng S, Brennan DC. A Risk Prediction Model for Delayed Graft Function in the Current Era of Deceased Donor Renal Transplantation: DGF Risk Calculator. *Am J Transplant.* 27 sept 2010;10(10):2279-86.
3. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed Graft Function in the Kidney Transplant: Delayed Graft Function in the Kidney Transplant. *Am J Transplant.* nov 2011;11(11):2279-96.
4. Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, Owen AB, Brennan DC, Bailly JE, et al. Nomogram for Predicting the Likelihood of Delayed Graft Function in Adult Cadaveric Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* 11 janv 2003;14(11):2967-74.
5. Mannon RB. Delayed Graft Function: The AKI of Kidney Transplantation. *Nephron.* 13 juill 2018;1-5.
6. M. Buchanan P. The Clinical and Financial Burden of Early Dialysis After Deceased Donor Kidney Transplantation. *J Nephrol Ther* [Internet]. 2012 [cité 24 juill 2018];01(S4).
7. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 3 avr 2008;23(9):2995-3003.
8. Barry JM, Shively N, Hubert B, Hefty T, Norman DJ, Bennett WM. Significance of delayed graft function in cyclosporine-treated recipients of cadaver kidney transplants. *Transplantation.* févr 1988;45(2):346-8.
9. Turkowski-Duhem A, Kamar N, Cointault O, Lavayssiere L, Ribes D, Esposito L, et al. Predictive Factors of Anemia within the First Year Post Renal Transplant: Transplantation. oct 2005;80(7):903-9.
10. Sun Q, Huang Z, Zhou H, Lin M, Hua X, Hong L, et al. New Factors Predicting Delayed Graft Function: a Multi-Center Cohort Study of Kidney Donation After Brain Death Followed by Circulatory Death. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(3):893-903.
11. Maier HT, Ashraf MI, Denecke C, Weiss S, Augustin F, Messner F, et al. Prediction of delayed graft function and long-term graft survival by serum and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin during the early postoperative phase after kidney transplantation. *PLoS ONE* [Internet]. 5 janv 2018 [cité 30 août 2018];13(1).
12. Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation: a prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin solution in multi-organ donors. European Multicenter Study Group.
13. Schnuelle P, Johannes van der Woude F. Perioperative fluid management in renal transplantation: a narrative review of the literature. *Transpl Int.* déc 2006;19(12):947-59.
14. Thomsen HS, Løkkegaard H, Munck O. Influence of Normal Central Venous Pressure on Onset of Function in Renal Allografts. *Scand J Urol Nephrol.* janv 1987;21(2):143-5.
15. Carlier M, Squifflet JP, Pirson Y, Gribomont B, Alexandre GP. Maximal hydration during anesthesia increases pulmonary arterial pressures and improves early function of

human renal transplants. *Transplantation*. oct 1982;34(4):201-4.

16. Bacchi G, Buscaroli A, Fusari M, Neri L, Cappuccilli ML, Carretta E, et al. The Influence of Intraoperative Central Venous Pressure on Delayed Graft Function in Renal Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. nov 2010;42(9):3387-91.
17. De Gasperi A, Narcisi S, Mazza E, Bettinelli L, Pavani M, Perrone L, et al. Perioperative Fluid Management in Kidney Transplantation: Is Volume Overload Still Mandatory for Graft Function? *Transplant Proc*. avr 2006;38(3):807-9.
18. Snoeijls MGJ, Wiermans B, Christiaans MH, van Hooff JP, Timmerman BE, Schurink GWH, et al. Recipient Hemodynamics During Non-Heart-Beating Donor Kidney Transplantation Are Major Predictors of Primary Nonfunction. *Am J Transplant*. mai 2007;7(5):1158-66.
19. Ferris RL, Kittur DS, Wilasrusmee C, Shah G, Krause E, Ratner L. Early hemodynamic changes after renal transplantation: determinants of low central venous pressure in the recipients and correlation with acute renal dysfunction. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. févr 2003;9(2):CR61-66.
20. Othman MM, Ismael AZ, Hammouda GE. The Impact of Timing of Maximal Crystalloid Hydration on Early Graft Function During Kidney Transplantation: *Anesth Analg*. mai 2010;110(5):1440-6.
21. Lemmens HJM. Kidney transplantation: recent developments and recommendations for anesthetic management. *Anesthesiol Clin N Am*. déc 2004;22(4):651-62.
22. Sprung J, Kapural L, Bourke DL, O'Hara JF. ANESTHESIA FOR KIDNEY TRANSPLANT SURGERY. *Anesthesiol Clin N Am*. déc 2000;18(4):919-51.
23. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness?: A Systematic Review of the Literature and the Tale of Seven Mares. *Chest*. juill 2008;134(1):172-8.
24. Marik PE, Cavallazzi R. Does the Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? An Updated Meta-Analysis and a Plea for Some Common Sense: *Crit Care Med*. juill 2013;41(7):1774-81.
25. Berlin DA, Bakker J. Starling curves and central venous pressure. *Crit Care*. 2015;19(1):55.
26. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B. Stratégie du remplissage vasculaire périopératoire. *Ann Fr Anesth Réanimation*. juin 2013;32(6):454-62.
27. Bellamy MC. Wet, dry or something else? *Br J Anaesth*. déc 2006;97(6):755-7.
28. Joshi GP. Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. *Anesth Analg*. août 2005;101(2):601-5.
29. Kita T, Mammoto T, Kishi Y. Fluid management and postoperative respiratory disturbances in patients with transthoracic esophagectomy for carcinoma. *J Clin Anesth*. juin 2002;14(4):252-6.
30. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of

Intraoperative Fluid Management on Outcome after Intraabdominal Surgery. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol.* 1 juill 2005;103(1):25-32.

31. Bergman S, Feldman LS, Carli F, Anidjar M, Vassiliou MC, Andrew CG, et al. Intraoperative fluid management in laparoscopic live-donor nephrectomy: Challenging the dogma. *Surg Endosc.* nov 2004;18(11):1625-30.
32. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology.* oct 2008;109(4):723-40.
33. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* févr 2009;53(7):582-8.
34. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* févr 2009;53(7):589-96.
35. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal Syndrome: New Perspectives. *Circulation.* 15 juin 2010;121(23):2592-600.
36. Calixto Fernandes MH, Schrickler T, Magder S, Hatzakorzian R. Perioperative fluid management in kidney transplantation: a black box. *Crit Care [Internet].* déc 2018 [cité 1 août 2018];22(1).
37. Expert consensus: Renal denervation for the treatment of arterial hypertension. *Arch Cardiovasc Dis.* juin 2012;105(6-7):386-93.
38. Hausberg M. Sympathetic Nerve Activity in End-Stage Renal Disease. *Circulation.* 8 oct 2002;106(15):1974-9.
39. Dobrowolski LC, Verberne HJ, van den Born B-JH, ten Berge IJM, Bemelman FJ, Krediet CTP. Kidney Transplant 123I-mIBG Scintigraphy and Functional Sympathetic Reinnervation. *Am J Kidney Dis.* sept 2015;66(3):543-4.
40. Shannon JL, Headland R, MacIver AG, Ferryman SR, Barber PC, Howie AJ. Studies on the innervation of human renal allografts. *J Pathol.* sept 1998;186(1):109-15.
41. Campos L, Parada B, Furriel F, Castelo D, Moreira P, Mota A. Do Intraoperative Hemodynamic Factors of the Recipient Influence Renal Graft Function? *Transplant Proc.* juill 2012;44(6):1800-3.
42. Corbella D, Toppin PJ, Ghanekar A, Ayach N, Schiff J, Van Rensburg A, et al. Cardiac output-based fluid optimization for kidney transplant recipients: a proof-of-concept trial. *Can J Anesth Can Anesth.* août 2018;65(8):873-83.
43. Le Guen M, Follin A, Gayat E, Fischler M. The plethysmographic variability index does not predict fluid responsiveness estimated by esophageal Doppler during kidney transplantation: A controlled study. *Medicine (Baltimore).* mai 2018;97(20):e10723.
44. Singer M. Oesophageal Doppler: *Curr Opin Crit Care.* juin 2009;15(3):244-8.
45. Chin J-H, Jun I-G, Lee J, Seo H, Hwang G-S, Kim Y-K. Can Stroke Volume Variation Be an Alternative to Central Venous Pressure in Patients Undergoing Kidney

- Transplantation? *Transplant Proc.* déc 2014;46(10):3363-6.
46. Hoorn EJ. Intravenous fluids: balancing solutions. *J Nephrol.* août 2017;30(4):485-92.
 47. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A Randomized, Controlled, Double-Blind Crossover Study on the Effects of 2-L Infusions of 0.9% Saline and Plasma-Lyte® 148 on Renal Blood Flow Velocity and Renal Cortical Tissue Perfusion in Healthy Volunteers. *Ann Surg.* juill 2012;256:18-24.
 48. Wilcox CS. Regulation of Renal Blood Flow by Plasma Chloride. *J Clin Invest.* mars 1983;71(3):726-35.
 49. Wan S, Roberts MA, Mount P. Normal saline versus lower-chloride solutions for kidney transplantation. Cochrane Kidney and Transplant Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]
 50. O'Malley CMN, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS, et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Lactated Ringer's Solution and 0.9% NaCl During Renal Transplantation. *Anesth Analg.* mai 2005;100:1518-24.

ETUDE DES DETERMINANTS PERI-OPERATOIRES DU RETARD DE REPRISE DE FONCTION DU GREFFON RENAL ET IMPACT DU REMPLISSAGE PER-OPERATOIRE

Résumé :

Introduction : Le retard de reprise de fonction du greffon, dont les facteurs de risque sont nombreux, est associé à un risque plus important de retour en dialyse et à une durée d'hospitalisation prolongée avec un surcoût à court, moyen et long terme. Les données de la littérature préconisent une hyperhydratation per-opératoire basée sur un objectif de pression veineuse centrale mais l'usage de cette dernière fait l'objet d'une controverse grandissante et la morbidité liée à la congestion veineuse secondaire à l'hyperhydratation a été démontrée dans certaines populations de patient·e·s.

Matériel et méthode : Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique sur les patient·e·s bénéficiant d'une greffe rénale au CHU d'Amiens du 01/01/2015 au 31/12/2017. Le critère de jugement principal était la nécessité du recours à la dialyse dans les sept premiers jours post-opératoires. Nous avons d'abord identifié les facteurs de risque locaux de retard de reprise de fonction du greffon puis nous avons analysé l'impact du remplissage vasculaire pondéré par le poids et le temps opératoire lors de la greffe rénale.

Résultats : Sur 209 patient·e·s recruté·e·s, 11 ont été exclu·e·s. Sur les 198 restant·e·s, 33 ont présenté un retard de reprise de fonction du greffon. Les déterminants statistiquement significatifs étaient le diabète ($p=0.005$) et l'antécédent de coronaropathie ($p=0.002$) chez les receveur·se·s et la créatininémie du ou de la donneur·se ($p=0.002$). Concernant le remplissage vasculaire, une quantité entre 10 et 20 mL/kg/h était significativement associée à moins de retard de reprise de fonction du greffon ($p=0.026$).

Conclusion : Les déterminants du retard de reprise de fonction du greffon rénal retrouvés ici sont les antécédents de diabète et de coronaropathie chez les receveur·se·s. Un remplissage vasculaire minimal au cours de la greffe avec un seuil supérieur à 10 mL/kg/h semblerait protecteur pour le greffon. Une étude prospective randomisée de grand effectif serait nécessaire pour déterminer la place de la pression veineuse centrale et du Doppler œsophagien dans la gestion hémodynamique de la transplantation rénale.

Mots-clé : retard de reprise de fonction du greffon, hyper-hydratation, optimisation hémodynamique, pression veineuse centrale, Doppler œsophagien, greffe rénale.

Abstract :

Introduction : Delayed graft function, with many risk factors, is complicated by return in dialysis, longer hospitalisation and higher costs. Scientific litterature recommend hyperhydration based on a central venous pressure goal during kidney transplantation, but this last one is controversial and morbidity due to venous congestion has been demonstrated among some patients.

Design : We managed a retrospective, monocentric study in our hospital in Amiens between 01/01/2015 and 31/12/2017 on the patients receiving kidney transplantation. Our main outcome was the necessity of dialysis during the first week post surgery. We first identified local risk factors of delayed graft function and we then analysed impact of fluid administration during kidney transplantation.

Results : 209 patients were included and 11 excluded. On 198 patients analysed, only 33 presented delayed graft function. The significant risk factors were diabete ($p=0.005$), coronaropathy ($p=0.002$) among recipients and serum creatinin level among donors ($p=0.002$). Fluid administration was significantly associated with less delayed graft function when given between 10 and 20cc/kg/h ($p=0.026$).

Conclusion : Major risk factors of delayed graft function that we found were diabete and coronaropathy among recipients. A minimal fluid expansion over 10 mL/kg/h during kidney transplantation seems to be protective against delayed graft function. A randomised prospective study with great population is needed to assess the use of the central venous pressure and oesophageal Doppler in the hemodynamic optimisation during kidney transplantation.

Keywords : delayed graft function, fluid administration, hyperhydration, central venous pressure, oesophageal Doppler, hemodynamic optimisation, kidney transplantation.