



HAL
open science

Impact de la prise en charge immunosuppressive en réanimation d'un choc septique sur la survie du greffon rénal: étude de cohorte rétrospective multicentrique française entre 2008 et 2018

Julien Demaiter

► To cite this version:

Julien Demaiter. Impact de la prise en charge immunosuppressive en réanimation d'un choc septique sur la survie du greffon rénal: étude de cohorte rétrospective multicentrique française entre 2008 et 2018. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04758513

HAL Id: dumas-04758513

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04758513v1>

Submitted on 29 Oct 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS
ANNÉE 2024
Thèse numéro : 2024-140

**Impact de la prise en charge immunosuppressive en
réanimation d'un choc septique sur la survie du greffon rénal :
Étude de cohorte rétrospective multicentrique française entre
2008 et 2018**

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLÔME D'ÉTAT)
Spécialité Médecine Intensive Réanimation

Présentée et soutenue publiquement
Lundi 7 octobre 2024 à 16 heures

Salle des thèses - Bâtiment E – 2ème étage
3, rue des Louvels, 80000 AMIENS

par **Monsieur Julien DEMAITER**

Le Président de Jury, et Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Les Juges,

Monsieur le Professeur Youssef BENNIS

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Monsieur le Docteur Clément BRAULT

Madame la Docteure Pauline CAILLARD

À mon maître, Président de jury et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef de service de Médecine Intensive - Réanimation

CHU Amiens-Picardie

Vous m'avez fait le privilège d'encadrer mon travail.

Aujourd'hui, vous me faites l'honneur de juger celui-ci et de présider le jury de cette thèse.

Je vous remercie de votre confiance et j'ai hâte de continuer à travailler avec vous.

À mon maitre et juge,

Monsieur le Professeur Youssef BENNIS

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Pharmacologie clinique et toxicologie – Centre de Biologie Humaine

CHU Amiens-Picardie

Vous me faites l'honneur de votre présence parmi le jury de cette thèse, je vous en serai toujours reconnaissant.

À mon maitre et juge,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef de service d'Hématologie clinique - Thérapies cellulaires

CHU Amiens-Picardie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, je vous en serai toujours reconnaissant.

Cela a été un immense plaisir pour moi de passer six mois dans votre service. J'y ai beaucoup appris et ces connaissances me seront utiles tout au long de ma carrière.

À mon maitre et juge,

Monsieur le Docteur Clément BRAULT

Maitre de Conférences Universitaires – Praticien Hospitalier

Médecine Intensive – Réanimation

CHU Amiens-Picardie

Cher ami et collègue, vous me faites l'honneur de juger ce travail, je vous en serai toujours reconnaissant.

Vos connaissances et votre talent clinique, n'ont d'égaux que vos qualités humaines, faisant de vous une personne agréable avec qui j'ai hâte de continuer à travailler.

À mon maitre et juge,

Madame la Docteure Pauline CAILLARD

Maitre de Conférences Universitaires – Praticien Hospitalier

Service de Néphrologie

CHU Dupuytren - Limoges

Chère amie et collègue, vous me faites l'honneur de juger ce travail, je vous en serai toujours reconnaissant.

Si les évènements de la vie vous ont amené à quitter Amiens, j'espère que notre collaboration perdurera.

À ma famille, ma mère, mon père, Clémence et Jeanne, vous m'avez toujours accompagné et soutenu dans cette aventure et m'avez permis de devenir qui je suis aujourd'hui. Je ne vous remercierai jamais assez.

À mes grands-parents et ma famille proche, avec qui j'ai partagé tant de bons moments autour d'une table et d'un bon repas. Vous m'avez suivi avec attention dans ce long périple, et vous êtes toujours à mes côtés aujourd'hui. Merci.

Merci à Thomas, sans qui ce travail ne saurait exister, pour ton dévouement et ton sérieux dans le développement de ce projet.

À Agathe, tu m'as toujours aidé à aller de l'avant depuis de nombreuses années, et nos dessins en cours de maths au lycée, seront des souvenirs que je n'oublierai jamais.

À ma team, Ornella, Christelle, Éléonore, Benjamin, vous êtes des amis précieux depuis nos débuts sur les bancs de la fac et je souhaite que jamais nos routes ne se quittent.

Aux différentes teams d'externes avec qui j'ai vécu de bons moments dans mes premiers stages hospitaliers d'externe.

A la team d'anesthésie Beauvais, Arnaud, Hortense, Mathilde, Orane, merci à vous pour ces bons moments. Spéciale dédicace à Maman Mathilde pour m'avoir appris à poser des péridurales et des KTC, en un temps record.

A la team Réa Med, Antonine, Caroline, Guillaume, Nour, et bien sûr, **Hortense, Mathilde, Orane** (qui m'avez poursuivi jusque-là), quelle team de mabouls ! Je garderai en mémoire toutes ces photos accrochées sur le mur qui résument bien ce qu'ont à tous vécu ensemble pendant ce semestre.

Dédicace **au meilleur des chefs, le grand Alexis** et ses vannes douteuses. Et merci à **Thomas**, qui a dû nous supporter dans nos âneries, et qui est parti s'exiler à la Réunion pour se reposer de tout ça.

A la team Endoc-Néphro Beauvais, Audrey et Sami, on n'était pas nombreux, mais ça ne nous a pas empêché de bien rigoler. On retiendra toujours cette patte des prises en charge à la Joseph.

Mais également, à la **team réa, Elo, la meilleure, Alexandre et Oussama**, vous étiez en détresse ce semestre-là, et je me dis que si je n'avais pas été là pour vous aider, vous auriez été H24 bloqués avec Tatit, mais heureusement que **Quintana** la best était là pour vous éviter ça.

A la team Néphro CHU, Amine, Lise, Malek, Petit Pierre, Quentin, Sami, Wissam, merci à vous pour ces bons moments, et ces staffs d'anapath toujours aussi interminables à compter le nombre de glomérules. **Spéciale dédicace à Grand Pierre**, le parodieur en chef, avec qui les soins intensifs étaient gérés d'une main de maître, accompagné par **Coralie**, merci à vous et merci à cette **équipe de choc des soins intensifs Néphro**.

A la team Réa Chir, avec les inoubliables, **Capucine, Florian, Gabriel, Guillaume, Julia, Pierre-Antoine, Robin, Stefan eettt Mathilde**, quelle équipe de folie, que de fous rires et d'apéros, sur ce même chemin qu'ont suivi nos patients cirrhotiques avant nous... **Pierre et**

Quintana, l'encadrement avec un grand 'E', vous êtes de grands opposés, mais votre tout était exceptionnel, merci d'avoir été là.

A la team Héмато, le petit chaton **Alphane**, je t'ai connu alors que tu étais encore toute frêle, mais au caractère si fort et perfectionniste, tu as débarqué en Soins Intensifs toujours avec l'envie de bien faire, malgré des soirées trop courtes.

Inti, quelle femme forte, ton amour pour les blastes t'a permis de surpasser toutes les épreuves et les champs d'étoiles du Rez de chaussée. Vous êtes et resterez toujours des personnes qui comptent pour moi, jamais je n'oublierai nos soirées « bulles » du lundi, et je compte bien faire perdurer cette tradition. Merci infiniment d'avoir été là !

Merci Delphine et Lydia, pour votre passion et votre envie de bien faire, que vous m'avez transmises et que je saurai garder à l'avenir.

A la team Réa CTV, Angiolino, Arno, Camille, Chloé, Clément, Francine, Guillaume D., Idris, Martin, Ridwane, ensemble nous avons vu tant de cœurs brisés par la chirurgie, et de chocs hémorragiques glorieusement réanimés par notre **Guillaume B.** national. Merci à notre **Christophe Djoko** et **Thomas** ce génie. Merci pour cette belle période avec vous.

Enfin, à la **team Réa Beauvais 'Gné', Agathe, Baptiste, Cyrille, Ève, Matthieu, Medhi, Nicolas, Pierre-Julien, Valentine**, je ne vous remercierai jamais assez pour votre bienveillance tous les jours dans la réanimation de Monsieur H., nos chasses aux hérissons et ces débats houleux autour d'antibiothérapies douteuses.

Merci **Anne, Cécile, Nathalie, Norik** et **David** pour votre soutien.

Merci à l'**équipe des MIR Amiens**, j'ai hâte de travailler avec vous.

Merci à **toutes les équipes paramed** des différents services, avec qui j'ai toujours apprécié passer du temps et avec qui ça a toujours été un plaisir de travailler.

Dédicace **au groupe de JDR**, depuis plusieurs années maintenant, nous incarnons nos idéaux, au travers de jets de dés hasardeux, où toutes les faces pourraient être un 1, tellement nous sommes abonnés aux échecs critiques. J'ai hâte de poursuivre de nouvelles aventures avec vous.

À Pierre, notre rencontre en néphro commence à dater, et depuis tu m'as toujours accompagné avec tendresse et patience, pour devenir quelqu'un de meilleur. J'ai hâte de continuer cette aventure à tes côtés.

Sigles

CIM-10	10 ^{ème} Classification Internationale des Maladies
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration</i>
CNI	<i>Calcineurin Inhibitors</i>
CNIL	Commission Nationale Informatique et Libertés
CTLA4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein 4</i>
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DIM	Département d'Information Médicale
DSA	<i>Donor-Specific Antibody</i>
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
IGS II	Index de Gravité Simplifié II
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LyB	Lymphocyte B
LyT	Lymphocyte T
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MRC	Maladie Rénale Chronique
mTORi	<i>Mammalian Target Of Rapamycin Inhibitor</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAM	Pression Artérielle Moyenne
PRES	<i>Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment Score</i>

Sommaire

Sigles	9
Sommaire	10
1 Introduction.....	11
1.1 Maladie rénale chronique et transplantation rénale.....	11
1.2 Grandes classes thérapeutiques utilisées en transplantation rénale.....	12
1.3 Complications de la transplantation rénale	14
1.4 Réanimation du patient transplanté en choc septique	17
1.4.1 Insuffisance rénale aigue et épuration extra-rénale en réanimation	17
1.4.2 Infection, sepsis et choc septique	18
1.4.3 Place de la corticothérapie dans le choc septique	18
1.4.4 Gestion de l'immunosuppression et immunisation	19
1.5 Objectif	19
2 Matériel et méthodes	20
2.1 Design de l'étude et population	20
2.2 Patients et données.....	21
2.3 Analyse statistique	22
3 Résultats	24
3.1 Population de l'étude :.....	24
3.2 Séjour en réanimation :.....	27
3.3 Impact de la prise en charge immunosuppressive sur la fonction du greffon à 3 mois :	30
3.4 Facteurs impliqués dans la mortalité des patients à 3 mois après une hospitalisation en réanimation pour choc septique :.....	33
4 Discussion.....	37
4.1 Principaux résultats.....	37
4.2 Discussion des résultats	37
4.3 Discussion de la méthode.....	39
4.4 Perspectives / significativité clinique.....	40
5 Conclusion	41
Liste des tableaux	42
Liste des figures.....	43
Références	44
Annexe 1	47
Annexe 2	48
Annexe 3	49

1 Introduction

1.1 Maladie rénale chronique et transplantation rénale

La maladie rénale chronique (MRC) se définit par une altération de la fonction rénale, estimée par la clairance de la créatinine via les formules de CKD-EPI ou MDRD, avec une classification en 5 stades, allant de la MRC avec clairance conservée à la MRC ou insuffisance rénale chronique terminale. La pathologie rénale chronique implique des conséquences cardiovasculaires, endocriniennes, infectieuses ou nutritionnelles, lorsque cette clairance devient inférieure à 60mL/min/1.73m².

La prévalence de la maladie rénale chronique progresse, parallèlement à celle des facteurs de risque cardio-vasculaires (notamment le diabète), et on estime que la MRC deviendrait la 5^{ème} cause d'années de vie perdues dans le monde d'ici 2040. On estime à plus de 90000 les patients atteignant le stade terminal en 2021 en France.[1-5]

Selon les chiffres de l'Agence de Biomédecine, on note 3525 transplantations rénales en 2023, soient plus de 60% des greffes d'organes solides, amenant la population de patients transplantés avec un greffon fonctionnel à 41210 (chiffres de 2021).[3,6]

La transplantation rénale semble être le traitement de choix de la MRC terminale et le nombre de patients greffés rénaux, en constante progression, s'explique par une augmentation de la prévalence des patients porteurs de MRC au stade terminal, mais aussi une extension des critères de transplantation (âge plus avancé, hyperimmunisation, incompatibilités ABO...) et une prise en charge thérapeutique plus efficace, développée depuis les années 60-70. Elle implique le recours aux traitements immunosuppresseurs, à la suite de découvertes scientifiques et notamment du système HLA.[8]

Ce moyen de suppléance de la fonction rénale implique cependant des complications propres avec notamment une majoration du risque oncologique et infectieux.

1.2 Grandes classes thérapeutiques utilisées en transplantation rénale

Les premières greffes rénales ayant conduit à une immunotolérance du greffon ont été réalisées à la fin des années 50 en utilisant l'irradiation toto-corporelle, ayant malheureusement conduit au décès par excès de complications infectieuses.[9]

C'est à Boston que les premiers protocoles d'immunosuppression sont mis en place à partir du début des années 60, proposant l'utilisation de l'Azathioprine.[8] Cette molécule fait partie de la classe des « antimétabolites », en interférant dans la production de l'ADN, via l'inhibition des bases puriques.[10]

En parallèle, les corticostéroïdes conduisent finalement à leur utilisation en bithérapie avec l'Azathioprine, associés à l'utilisation de sérum anti-lymphocytaire à l'initiation de la greffe, ne conduisant cependant qu'à une survie du greffon à 10 ans de 58%.[11,12]

Il faut attendre les années 80/90 pour observer le développement de la Ciclosporine A, puis du Tacrolimus, issus de la classe des « anti-calcineurines », visant à inhiber l'activation lymphocytaire en bloquant la voie de signalisation des récepteurs T. Ces molécules ont permis une amélioration de la survie du greffon, de 90% à 1 an, et de 65% à 10 ans.[9–12] Ces molécules sont associées sous la forme de bi- ou trithérapies d'entretien, mais ont cependant une néphrotoxicité propre et favorisent les pathologies cardio-vasculaires surtout diabétiques, grevant le pronostic rénal et vital à long terme.

Le mycophénolate mofétil (MMF) est développé au début des années 90, remplaçant l'utilisation de l'Azathioprine, du fait de son affinité particulière pour les lymphocytes activés, visant à inhiber la synthèse de novo des bases Guanosine, nécessaire à la production d'ADN.[10,12,13]

D'autres molécules bloquant les voies de prolifération cellulaire des lymphocytes, comme le Sirolimus et l'Everolimus (inhibiteurs de la voie mTOR), permettent de moduler l'utilisation des « anti-calcineurines », pour prévenir leur néphrotoxicité à long terme notamment.[10]

La découverte de la voie de l'Interleukine 2 (IL2) conduit à la production d'anticorps monoclonaux (comme le Basiliximab, anti-IL2R), et remplace ainsi l'utilisation de sérums anti-lymphocytaires, dans le cadre de protocoles d'induction de la greffe, en inhibant les signaux de prolifération lymphocytaire lors de la présentation antigénique.[10,14]

Au milieu des années 2000, des molécules recombinantes sont développées pour bloquer les signaux de co-stimulation des récepteurs T (via l'implication du CTLA4), comme l'Abatacept

ou le Bêlatacept. Ces molécules sont utilisées pour préserver le patient des effets indésirables, cardiovasculaires ou néphrotoxiques, que présentent les « anti-calcineurines ».[10,15]

Le mécanisme d'action de ces traitements peut être résumé par l'implication de 3 signaux : les signaux 1 et 2 correspondent à l'inhibition de l'activation lymphocytaire lors de la présentation de l'antigène par inhibition des voies de signalisation du récepteur T ou par inhibition de la costimulation des récepteurs T, et le signal 3 entraîne l'inhibition de la prolifération lymphocytaire, par de nombreux mécanismes, résumés dans le Tableau 1 et la Figure 1.

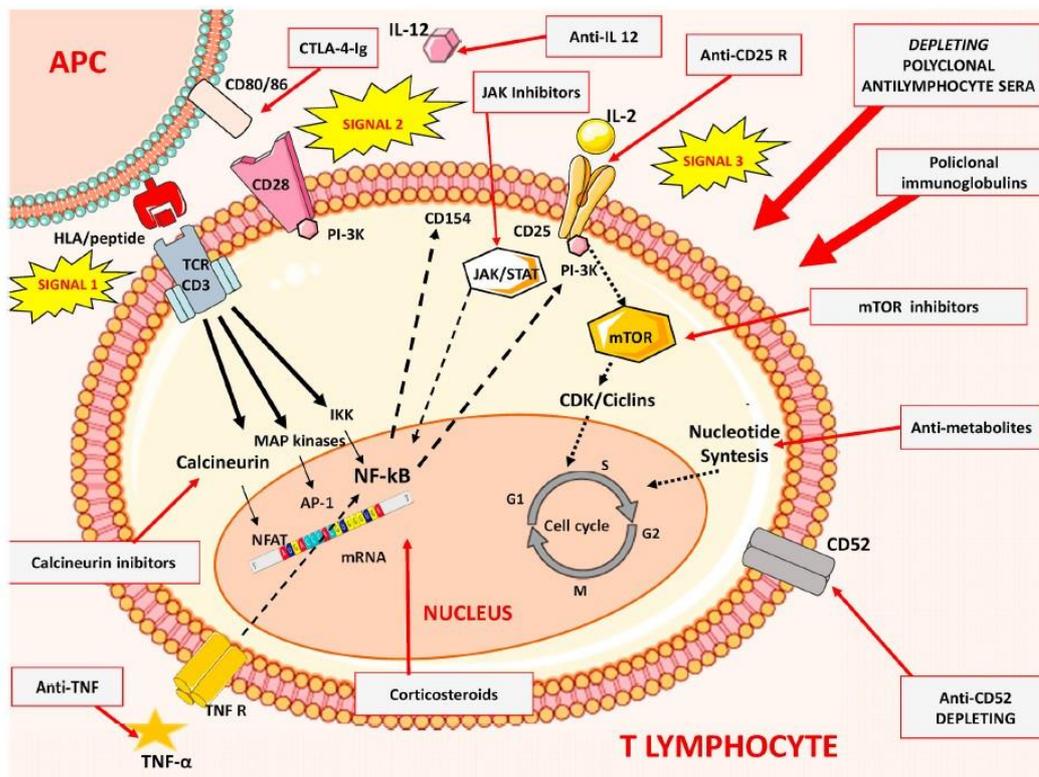


Figure 1 – Représentation des différents traitements immunosuppresseurs ainsi que leurs cibles moléculaires cellulaires des cellules présentatrices d'antigène et des LyT [10]

Tableau 1 – Principales classes d'immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organes solides (Source : Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie - 10ème édition)

Mécanisme d'action	Classe thérapeutique	Molécules
Déplétion des lymphocytes T circulants	Ac anti-lymphocytaires	Sérum anti-lymphocytaire
Inhibiteurs de l'activation lymphocytaire (Signaux 1 et 2)	Inhibiteurs du signal 1 d'engagement du récepteur T	Inhibiteurs de la calcineurine (Ciclosporine A et Tacrolimus)
	Inhibiteurs du signal 2 (inhibition de la co-stimulation)	Belatacept
Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire (Signal 3)	Inhibition de l'action de l'IL2 sur son récepteur	Anticorps recombinant dirigé contre la sous-unité alpha de l'IL2R (basiliximab)
	Inhibition de la prolifération cellulaire	Inhibiteur de mTOR (Sirolimus, Everolimus)
	Inhibition des bases puriques	Azathioprine et Mycophénolate mofétil
Anti-inflammatoire et immunosuppresseur	Corticostéroïdes	Corticostéroïdes

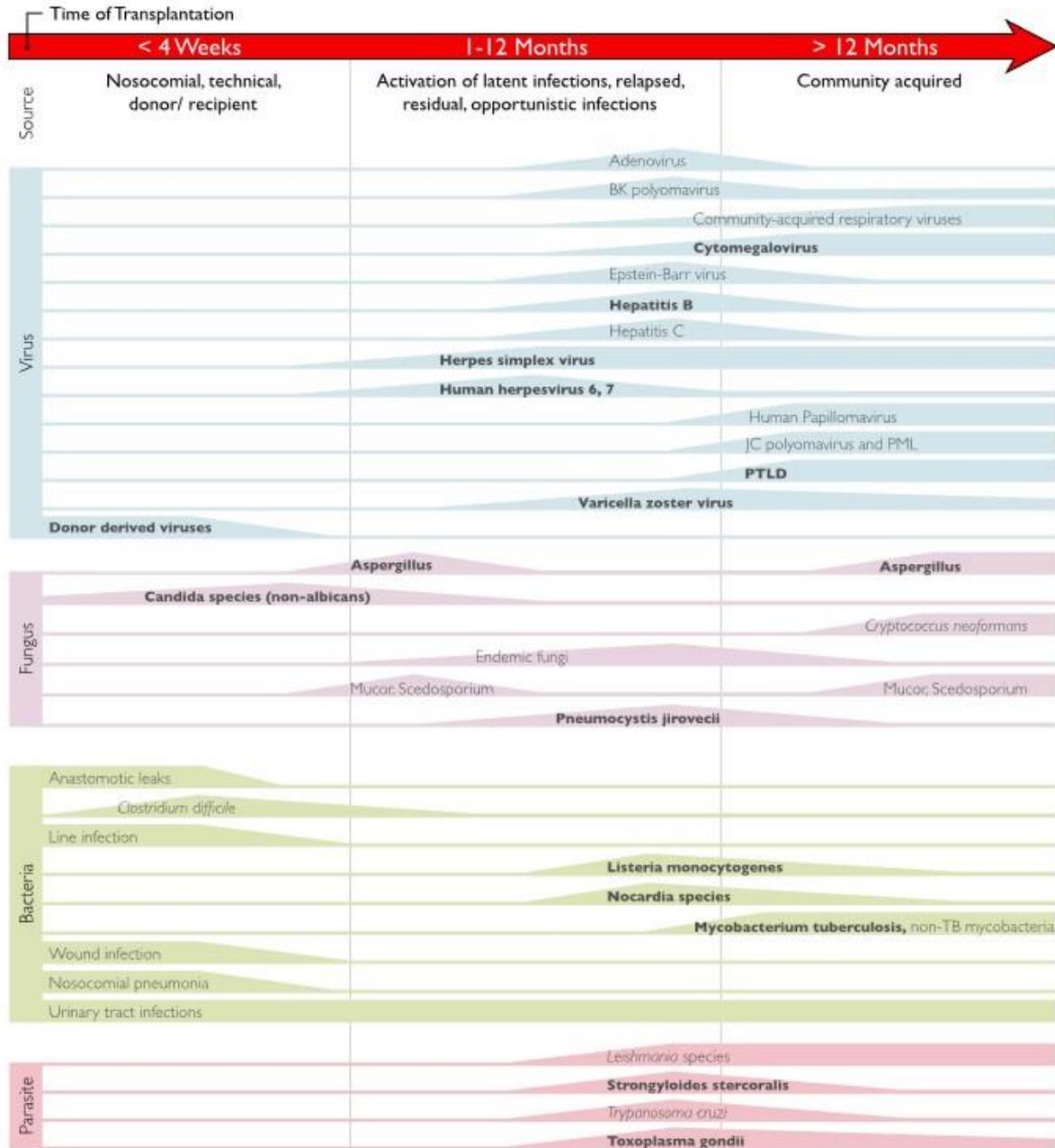
1.3 Complications de la transplantation rénale

Ces traitements impliquent tous une baisse quantitative et qualitative, non ou peu spécifique de l'immunité, innée et adaptative, et participent au concept de « *Net State of Immunosuppression* », conceptualisé en 2007 par Fishman. Celui-ci regroupe les différents facteurs participant à la modulation du statut immunitaire du patient (Comorbidités, antibiothérapies et chimiothérapies antérieures, traitements immunosuppresseurs, co-infections virales, polymorphismes génétiques...).[16]

Ainsi, l'une des principales complications de la greffe d'organe solide reste le risque infectieux, inhérent à la nécessité d'un support immunosuppresseur permettant de limiter le risque de rejet du greffon.

Cependant, ce risque n'est pas le même au cours du temps et est classiquement réparti suivant 3 phases (également représentées dans la figure 2) :

- Le premier mois post-transplantation est essentiellement marqué par l'apparition d'infections de sites opératoires ou transmises par le donneur via le greffon, s'ajoutant au risque habituel d'infections nosocomiales. On observe également à cette période, en dehors du risque infectieux, les complications chirurgicales que sont les hémorragies, les sténoses et les fistules.[17,18]
- Apparaissent par la suite et ce jusqu'à 12 mois de la greffe, les infections dites opportunistes, liées à des germes classiquement peu agressifs et contrôlés par le système immunitaire. Ce risque infectieux est limité par l'administration de prophylaxies, telle que le Triméthoprime-Sulfaméthoxazole, prévenant l'infection par *Pneumocystis*, *Nocardia*, *Toxoplasma*, *Listeria* et une grande partie des infections du tractus urinaire. On observe durant cette période, un risque majoré de réactivation ou de primo-infection virale, notamment à *Cytomegalovirus*, prévenue par le biais de prophylaxie antivirale telle que le Valganciclovir. Ces infections virales jouent un rôle infectieux propice à l'apparition d'infections opportunistes bactériennes ou fongiques, à une majoration de l'alloréactivité, pouvant amener au rejet, mais également à une majoration du risque oncogénique, surtout pour les virus issus de la famille des *Herpesviridae*. [17,18]
- Passé cette période, l'immunosuppression est habituellement réduite. S'ajoutant au risque permanent d'infection communautaire, il persiste tout de même un risque d'infection opportuniste, notamment fongique. Les infections virales sont toujours présentes.[17,18]



Key

Thickness of line indicates relative risk.

Bold type indicates infections potentially preventable by prophylaxis. May be delayed until prophylaxis is discontinued.

Figure 2 – Évolution chronologique des infections post-greffe [17]

La transplantation rénale est également compliquée d'un surrisque de mortalité cardiovasculaire comparativement à la population générale, et les patients greffés restent avant tout des patients insuffisants rénaux chroniques, très fréquemment hémodialysés avant leur transplantation. La mortalité spécifique liée au risque cardiovasculaire est ainsi estimée 10 à 20 fois supérieure à celle de la population générale chez les patients dialysés.[19]

De plus, certains immunosuppresseurs sont particulièrement incriminés pour leur surrisque cardiovasculaire avec notamment leur implication dans l'apparition de dysglycémies, et il est estimé que 30% des patients non-diabétiques avant transplantation seront porteurs d'une dysrégulation glycémique à 6 mois.[19–21]

Les protocoles thérapeutiques actuels tendent à limiter l'impact notamment des corticostéroïdes ou des CNI, relayés par les mTORi, en réduisant leurs conséquences au long cours sur la fonction rénale et le profil cardiovasculaire des patients.[19,22,23]

1.4 Réanimation du patient transplanté en choc septique

On estime entre 4 et 8% la proportion de patients greffés rénaux présentant un évènement menaçant le pronostic vital, justifiant une hospitalisation en réanimation. Ces évènements critiques surviennent majoritairement au-delà des 6 premiers mois de la greffe.[24,25]

1.4.1 Insuffisance rénale aiguë et épuration extrarénale en réanimation

L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est estimée entre 10 et 80% selon les séries, et majore le risque de dysfonction de greffon et de mortalité lorsqu'une dysfonction du greffon est présente. Il est estimé autour de 40% la part de patients greffés nécessitant le recours à l'épuration extrarénale au cours de l'hospitalisation de réanimation, soit 2 fois plus que la population générale, et semble être un critère indépendant de mortalité chez le patient greffé. De plus, elle présente également un risque d'évolution vers la chronicité chez près de 50% des survivants à 6 mois après la réanimation, avec une réduction du DFG dans 25% des cas dès la sortie de l'hôpital.[24–32]

Les mécanismes physiopathologiques sont variés et intriqués, impliquant des atteintes tissulaires directes, de l'ischémie-reperfusion. L'infection est un important facteur de dysrégulation inflammatoire, responsable de dysfonction endothéliale, d'activation exacerbée de la coagulation et des voies du complément.[33–35] De même, de nombreuses molécules

utilisées en réanimation ont un impact néphrotoxique démontré, telles que certains antibiotiques (Aminosides, Vancomycine, Colimycine, Amphotéricine B...).[36–40]

1.4.2 Infection, sepsis et choc septique

Les complications infectieuses sont fréquentes et représentent la seconde cause de mortalité chez le patient transplanté après la mortalité cardiovasculaire.[41]

Le choc septique est un motif fréquent d'admission en réanimation dans le monde, estimé à plus de 50 millions d'hospitalisations depuis la première définition de Sepsis-1 en 1991, réactualisée en 2016 par la conférence Sepsis-3.[42] Il se définit par un ensemble de critères clinico-biologiques et s'appuie sur la définition du sepsis, qu'est une dysfonction d'organe issue d'une réaction inflammatoire dérégulée en réponse à une infection, auquel s'ajoute la notion de dérégulation métabolique, cellulaire et circulatoire, impliquant une mise en jeu du pronostic vital. Concrètement, le choc septique se définit par la présence d'une hypotension artérielle avec une Pression Artérielle Moyenne (PAM) inférieure à 65mmHg, persistante malgré un remplissage vasculaire bien conduit (de 20 à 30mL/kg de solutés cristalloïdes), nécessitant la mise en place de drogues vasoactives (noradrénaline, adrénaline, vasopressine...), ainsi qu'une hyperlactatémie supérieure à 2mmol/L.[43]

La mortalité hospitalière dans cette population est estimée à près de 40% actuellement, et d'autant plus que l'on observe des défaillances d'autres organes associées (épuration extrarénale, ventilation mécanique, défaillance multiviscérale...), comme l'atteste le *Sequential Organ Failure Assessment Score* (SOFA Score).[24,30,43–45] (cf. Annexe 1).

La gravité de ce tableau nécessite une prise en charge spécialisée, standardisée à l'échelle internationale par les conférences de consensus de la *Surviving Sepsis Campaign*, dont la dernière date de 2021.[46]

1.4.3 Place de la corticothérapie dans le choc septique

La physiopathologie du choc septique met au premier plan l'atteinte microcirculatoire et endothéliale, avec lésion de l'endothélium vasculaire et du glycocalyx, responsable d'une perte de l'homéostasie vasculaire, immunomodulatrice et régulatrice de la coagulation (par exemple de l'adhésion plaquettaire).[47] On observe alors une migration leucocytaire et une production de cytokines pro et anti-inflammatoires, décrit sous la forme d'un « orage cytokinique ». Il est décrit chez ces patients à la fois un état pro et anti-inflammatoire, pouvant conduire à une

immunoparalysie, identifiée sous le concept de *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome* (CARS). [48]

Cette dérégulation de l'inflammation est donc une cible thérapeutique explorée depuis le début des années 2000, notamment par l'équipe de Annane *et al.* en 2006 [49,50] avec l'utilisation, actuellement consensuelle, des glucocorticoïdes à forte posologie dans la prise en charge du choc septique. Ceux-ci ont des effets pléiomorphes à l'échelle cellulaire et moléculaire et conduisent à l'inhibition de NF- κ B, impliqué dans la régulation de nombreux gènes contrôlant l'adhésion membranaire, la production de cytokines, ou la régulation du cycle cellulaire.[10,51]

Dans l'indication de choc septique, seule l'hydrocortisone est aujourd'hui recommandée, devant la démonstration d'un terrain d'insuffisance en glucocorticoïdes endogènes chez ces patients, fréquemment résistants à de fortes doses d'amines vasopressives.

1.4.4 Gestion de l'immunosuppression et immunisation

La gestion de l'immunosuppression en réanimation, chez les patients greffés d'organe en choc septique est peu documentée. D'un côté, son maintien serait responsable d'une majoration du risque infectieux et de la mortalité de ces patients. De l'autre, la baisse de celle-ci exposerait le patient à des conséquences sur la fonction du greffon.

Il est suggéré par certains auteurs une réduction de dose ou un arrêt d'une des molécules immunosuppressives, telle que le Mycophénolate mofétil, sans donnée robuste pour appuyer cela.[52]

Inversement, la réduction de l'immunosuppression pendant un épisode septique, d'autant plus d'origine urinaire serait responsable à long terme d'altération de la fonction du greffon par phénomène de rejet.[53] Dans une cohorte française de 200 patients transplantés en réanimation, il est rapporté, à 6 mois après l'évènement, l'apparition d'un anticorps anti-HLA chez 15% des patients, et un *Donor-Specific Antibody* (DSA) chez 9% des patients.[31]

1.5 Objectif

Cette étude a pour but principal d'évaluer si la gestion de l'immunosuppression, par arrêt d'une ou deux molécules durant le séjour en réanimation, a un impact sur la fonction rénale à 3 mois des patients greffés rénaux hospitalisés en réanimation pour état de choc septique.

Pour cela, le critère de jugement principal est la comparaison des différences relatives de DFG entre les groupes maintien et baisse de l'immunosuppression entre le DFG de base et celui à 3 mois de l'hospitalisation en réanimation pour choc septique.

Les critères de jugement secondaires de notre étude sont la mortalité en réanimation et à 3 mois de l'hospitalisation, le recours à la dialyse, à la ventilation mécanique ou la durée de catécholamines pendant le séjour en réanimation pour choc septique de patients greffés rénaux, selon la modification de l'immunosuppression.

2 Matériel et méthodes

2.1 Design de l'étude et population

Notre étude porte sur une cohorte rétrospective issue d'un recueil multicentrique de 5 centres français de patients greffés rénaux et présentant un choc septique justifiant leur admission en réanimation entre le 1^{er} Janvier 2008 et le 31 Décembre 2018.

Les centres participant au recueil des données sont Amiens, Rouen, Lille, Valenciennes et Montpellier.

Notre étude est de type non interventionnel, dite « Hors Loi Jardé », par conséquent, les données sont recueillies à postériori et aucune intervention n'a été réalisée sur la prise en charge médicale.

L'extraction des dossiers médicaux des patients, sélectionnés par recours au Département d'Information Médicale (DIM) des différents hôpitaux, est réalisée par le biais de codes de la 10^{ème} Classification Internationale des Maladies (CIM-10), tels que Z94.0 et R57.2. (cf. Annexe 2)

Chaque dossier a alors été analysé pour en sélectionner ceux répondant aux critères d'inclusion suivants :

- Patient de plus de 18 ans
- Porteur d'un greffon rénal fonctionnel
- Diagnostic de choc septique à l'admission en réanimation (selon la définition Sepsis-2 du fait de dossiers antérieurs à 2016)

Parmi ces patients, nous avons exclu ceux répondants aux critères suivants :

- Patient de moins de 18 ans

- Greffé bi-organe (rein-pancréas/rein-foie/rein-cœur/rein-poumon)
- Détransplantation programmée avant l'admission en réanimation
- Sepsis ou sepsis sévère (selon la définition Sepsis-2)
- Limitation des thérapeutiques juste après l'admission en réanimation

Les dossiers de néphrologie et de réanimation des patients sélectionnés ont alors été analysés pour en extraire les données nécessaires à cette étude.

De par la nature « hors Loi Jardé » de cette étude, aucun consentement des patients n'a été nécessaire.

La collection et l'utilisation des données recueillies répondent aux règles de Protection des données de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

2.2 Patients et données

Concernant les données précédant l'admission en réanimation, nous avons collecté toutes les données issues des antécédents médicaux et chirurgicaux des patients, ainsi que les caractéristiques immunologiques, sérologiques et thérapeutiques de la greffe rénale. Le type de néphropathie à l'origine de l'insuffisance rénale chronique, ainsi que la fonction rénale de base après la greffe ont été recueillies. Les antécédents cardiovasculaires concernaient une pathologie coronarienne, une artériopathie des membres inférieurs, un accident vasculaire cérébral, une arythmie cardiaque, une hypertension artérielle, un diabète ou un tabagisme.

La créatinine et le DFG de base des patients ont été déterminés à partir du dossier médical à l'état stable dans les 6 mois précédents l'hospitalisation en réanimation. Le traitement immunosuppresseur de base était relevé à partir du dossier médical de suivi en néphrologie avant l'état de choc septique.

À partir du séjour de réanimation, l'étiologie, la gravité via le SOFA, l'IGSII et les atteintes d'organes du choc septique, ainsi que le type, la durée d'utilisation et la posologie maximale des drogues vasopressives, représentaient des données essentielles. La suppléance d'organe telle que la ventilation mécanique invasive, ainsi que sa durée d'utilisation ont été saisies. De même, l'insuffisance rénale aiguë, définie par le stade KDIGO (basé sur la créatininémie et la présence d'oligo-anurie), suppléée ou non par épuration extrarénale (dialyse ou hémofiltration), ainsi que la durée de suppléance ont été recueillies. Durant le séjour, nous avons observé qu'elle était la gestion des immunosuppresseurs et catégorisé celle-ci en 3 groupes : monothérapie par

corticothérapie, bithérapie et trithérapie (indépendamment des molécules utilisées), durant les premières 48/72h de prise en charge. Les données biologiques (CRP, PCT, leucocytes, albumine, lactate) ont été saisies lorsque celles-ci étaient disponibles.

À l'issue du séjour de réanimation, nous avons observé l'évolution de la fonction rénale, avec notamment la nécessité de maintenir la dialyse, ainsi que de la gestion des traitements immunosuppresseurs, et cela lors de l'hospitalisation en sortie de réanimation, à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois. Les patients dialysés avaient arbitrairement un DFG défini à 5ml/min/1.73m². Nous avons collecté les informations sur la mortalité ou le rejet, de la sortie d'hospitalisation à la date de fin du recueil, le 1^{er} Mai 2024.

2.3 Analyse statistique

En analyse univariée, les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes et écart-types (σ ou SD, *standard deviation*) si la distribution de la variable suit une loi dite normale, et médianes et espaces interquartiles (IQR) dans le cas contraire.

L'indépendance entre deux variables qualitatives est testée à l'aide d'un test exact de Fisher ou du Khi² (si effectifs attendus des groupes >5). L'indépendance entre une variable qualitative et une variable quantitative est testée à l'aide d'un test de Student, si la distribution de la variable quantitative suit une loi normale, ou d'un test de Wilcoxon-Mann-Whitney, dans le cas contraire.

Le delta relatif de DFG est calculé comme la différence entre le DFG à 3 mois et le DFG de base, divisée par le DFG de base, exprimé en pourcentages.

Les patients sont classés en 2 groupes :

- Maintien de l'immunosuppression si le nombre de traitements immunosuppresseurs de base (avant l'état de choc septique) restait identique durant le choc septique,
- Réduction de l'immunosuppression si le nombre de traitements immunosuppresseurs était inférieur lors de la prise en charge initiale du choc septique (les 48 premières heures) qu'à l'état de base.

En analyse multivariée, les relations entre les covariables candidates et une variable binaire sont modélisées et testées à l'aide d'une régression logistique. Les relations entre les covariables candidates et une variable quantitative sont modélisées et testées à l'aide d'une régression

linéaire multiple. Les résultats sont exprimés en termes d'odds ratio (OR) assorti d'un intervalle de confiance à 95%. Les covariables sélectionnées pour rentrer en analyse multivariée sont des variables associées en bivariée avec une valeur p inférieure à 5%, ainsi que des variables d'intérêt semblant pertinentes aux vues de la littérature (hémodialyse, SOFA, ventilation mécanique...).

Les tests statistiques sont bilatéraux. Les p-valeurs sont considérées comme significatives au seuil de 5%. Les intervalles de confiance sont calculés à 95%.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS OnDemand for Academics.

Le diagramme de Sankey ou diagramme alluvial est généré par SankeyMATIC.

3 Résultats

3.1 Population de l'étude :

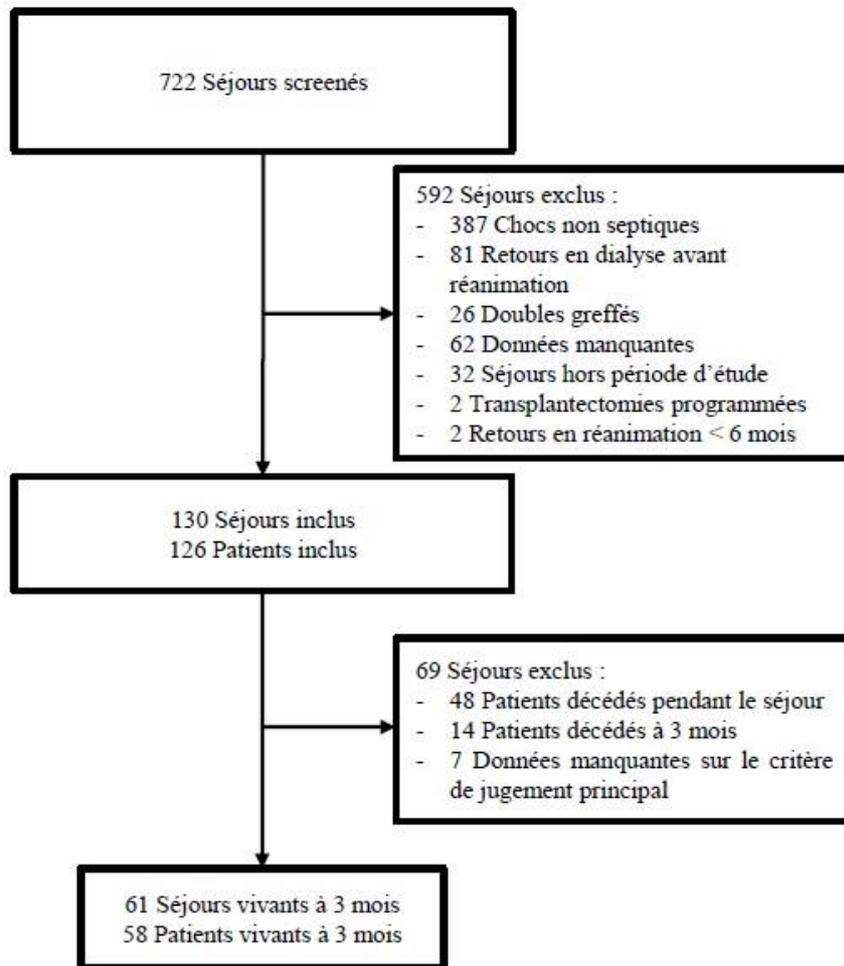


Figure 3 – Flow chart de la population d'étude

La population d'intérêt de notre étude comporte 61 séjours de patients vivants à 3 mois de la réanimation et pour lesquels les données de l'immunosuppression pendant l'hospitalisation pour choc septique, ainsi que la fonction rénale de base et à 3 mois étaient disponibles, comme indiqué dans la Figure 3.

Les données concernant la population globale et par groupe de notre étude sont présentées dans le Tableau 2. Vingt-six patients (43%) font partie du groupe maintien de l'immunosuppression et 35 (57%) du groupe baisse de l'immunosuppression durant le choc septique.

Notre population globale possède une médiane d'âge de 61 ans, majoritairement masculine (54.1%), avec une tendance au surpoids (IMC à 25.0). La médiane de délai entre la greffe et l'hospitalisation en réanimation est longue, à plus de 5 ans (médiane de 66.6 mois). On ne retrouve pas de différence entre les groupes sur ces caractéristiques générales. Les antécédents des patients, cardiovasculaires, néoplasiques, infectieux, ou leur état général avant l'admission ne sont pas différents entre les deux groupes. On note une majorité de patients en bon état général avant l'admission (85.7% de patients OMS 0-1), ainsi qu'une très grande proportion de patients hypertendus (82.0%). De même, 62% des patients ont déjà présenté des épisodes infectieux avant le choc septique les amenant en réanimation.

Il existe une tendance à une population plus immunisée dans le bras baisse de l'immunosuppression ($p=0.06$).

Concernant les protocoles d'immunosuppression de base, il y a une nette prédominance de patients sous trithérapie (63.9%). Ces protocoles thérapeutiques sont différents entre les 2 groupes ($p=0.0012$), dès l'inclusion, avec plus de patients sous trithérapie dans le groupe où l'immunosuppression a été réduite pendant le séjour (82.8% vs. 38.5%).

La fonction rénale de base n'est pas différente entre les groupes, avec une créatininémie médiane à $170\mu\text{mol/L}$, soit un DFG à $34\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$.

Tableau 2 – Tableau descriptif de la population de l'étude à l'inclusion

	Population totale (n=61)	Maintien de l'immunosuppression (n=26)	Baisse de l'immunosuppression (n=35)	OR et IC95	p
Âge années (Médiane (IQR))	61.0 (17.0)	65.0 (16.0)	58.0 (19.0)	-	0.17
IMC kg/m ² (Médiane (IQR))	25.0 (6.9)	26.1 (8.4)	24.0 (6.2)	-	0.31
Hommes (n(%))	33 (54.1%)	15 (57.7%)	18 (51.4%)	1.29 (0.46 ; 3.58)	0.80
Âge du greffon mois (Médiane (IQR))	66.6 (135.3)	62.6 (135.3)	72.3 (144.1)	-	0.95
Néphropathie avant greffe (n(%))					
Vasculaire	3 (4.9%)	0	3 (8.6%)	1.09 (0.99 ; 1.21)	0.25
Diabétique	6 (9.8%)	1 (3.9%)	5 (14.3%)	4.17 (0.46 ; 38.05)	0.23
Glomérulaire	14 (23.0%)	6 (23.1%)	8 (22.9%)	0.99 (0.30 ; 3.30)	1.00
PKRAD	9 (14.8%)	5 (19.2%)	4 (11.4%)	0.54 (0.13 ; 2.26)	0.48
NTIC	8 (13.1%)	6 (23.1%)	2 (5.7%)	0.20 (0.04 ; 1.10)	0.06
Mixtes et Autres	21 (34.4%)	8 (30.8%)	13 (37.1%)	1.33 (0.45 ; 3.91)	0.60
Immunsuppression pré-greffe (Ac anti-HLA) (n(%))	20 (32.8%)	5 (19.2%)	15 (42.9%)	3.15 (0.97 ; 10.28)	0.06
Immunsuppression de base (n(%))					
Corticothérapie seule	6 (9.8%)	6 (23.0%)	0	-	0.0012
Bithérapie	15 (24.6%)	9 (34.6%)	6 (17.1%)	-	-
Trithérapie	39 (63.9%)	10 (38.5%)	29 (82.8%)	-	-
Sans traitement	1 (1.6%)	1 (3.9%)	0	-	-
Créatinine at baseline µmol/L (Médiane (IQR))	170.0 (81.5)	180.0 (120.0)	160.0 (60.0)	-	0.53
DFG at baseline ml/min/1.73m ² (Médiane (IQR))	34.0 (15.9)	33.6 (32.4)	34.0 (15.3)	-	0.81
Antécédents					
OMS Status (n(%))					
Stades 0-1	48 (85.7%)	18 (78.3%)	30 (90.9%)	0.36 (0.08 ; 1.69)	0.25
Stades 2-3	8 (14.3%)	5 (21.7%)	3 (9.1%)	-	-
HTA (n(%))	50 (82.0%)	23 (88.5%)	27 (77.1%)	0.44 (0.10 ; 1.86)	0.33
Diabète (n(%))	27 (44.3%)	12 (46.2%)	15 (42.9%)	0.86 (0.32 ; 2.43)	0.80
Tabagisme (n(%))	17 (28.3%)	9 (34.6%)	8 (23.5%)	0.58 (0.19 ; 1.80)	0.35
>1 ATCD cardiovasculaire (n(%))	20 (32.8%)	7 (26.9%)	13 (37.1%)	1.60 (0.53 ; 4.84)	0.40

Néoplasie (n(%))	16 (26.2%)	8 (30.8%)	8 (22.9%)	0.67 (0.21 ; 2.10)	0.49
Néoplasie post greffe (n(%))	14 (25.0%)	8 (34.8%)	6 (18.2%)	0.42 (0.12 ; 1.43)	0.16
Infections post-greffe (n(%))	38 (62.3%)	18 (69.2%)	20 (57.1%)	0.59 (0.20 ; 1.73)	0.34
Rejet (n(%))	12 (19.7%)	7 (26.9%)	5 (14.3%)	0.45 (0.13 ; 1.63)	0.22

IC 95 = Intervalle de Confiance à 95%

OR = Odd Ratios

IMC = Index de Masse Corporelle

Ac = Anticorps

PKRAD = Polykystose Rénale Autosomique Dominante

HLA = Human-Leucocyte Antigen

NTIC = Néphropathie Tubulo-Interstitielle Chronique

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

DFG = Débit de Filtration Glomérulaire

HTA = Hypertension Artérielle

IQR = Intervalle Interquartile

ATCD = Antécédents

3.2 Séjour en réanimation :

À propos des données issues du séjour en réanimation, les données sont présentées dans le Tableau 3.

Dans notre cohorte, on observe que l'étiologie urinaire est la première cause d'hospitalisation pour choc septique (45.9%), suivie de l'étiologie pulmonaire (31.2%), puis digestive (18.0%).

La gravité des patients, évaluée via les scores SOFA et IGSII représente une mortalité prévisible de 20 à 40%, avec un SOFA en moyenne à 9.4. Cette gravité semble différente entre les groupes, avec un score SOFA plus élevé dans le groupe dans lequel l'immunosuppression a été réduite ($p=0.04$), l'IGSII s'oriente dans le même sens.

La ventilation mécanique a été utilisée dans 45.9% des cas, en proportion plus importante dans le groupe baisse de l'immunosuppression (OR 3.00; IC 1.03 à 8.73; $p=0.04$).

L'insuffisance rénale aigüe au stade KDIGO III a été rencontrée dans 70% des cas, et la suppléance rénale a été nécessaire dans 57% des séjours, sans différence entre les groupes. On observe une différence significative concernant le taux de créatininémie au pic durant le choc septique, plus élevé dans le groupe dans lequel l'immunosuppression a été maintenue ($p=0.04$). Ce pic moyen de créatininémie durant le séjour de réanimation était à près de $330\mu\text{mol/L}$, dans la population.

Les paramètres biologiques (CRP, leucocytose, lactatémie) ne diffèrent pas entre nos groupes.

Sur le plan thérapeutique, les aminosides ont été utilisés dans 65.6% des séjours, sans différence entre les groupes. De manière attendue, l'immunosuppression est significativement différente entre les groupes ($p<0.0001$). On s'aperçoit d'une proportion plus importante de patients sous

bithérapie (42.6%), puis de monothérapie (39.3%) pendant leur séjour. Aucun arrêt de l'immunosuppression n'a été observé.

La gestion du traitement immunosuppresseur pendant et après le choc septique est représentée sous la forme d'un diagramme de Sankey (cf. Annexe 3).

La médiane de durée de séjour a été de 6 jours, sans différence significative entre les 2 groupes (p=0.08).

Le taux de créatininémie, en sortie de réanimation, ne semble pas différent entre les groupes, avec une médiane à 200µmol/L. La proportion de patients dialysés à la sortie de la réanimation était de 29.5%, sans différence entre les groupes.

Tableau 3 – Tableau descriptif de la population d'étude pendant l'hospitalisation en réanimation

	Population totale (n=61)	Maintien de l'immunosuppression (n=26)	Baisse de l'immunosuppression (n=35)	OR et IC95	p
Étiologie du choc septique (n(%))					
Pulmonaire	19 (31.2%)	7 (27.0%)	12 (34.3%)	1.42 (0.47 ; 4.31)	0.54
Urinaire	28 (45.9%)	14 (53.9%)	14 (40.0%)	0.57 (0.20 ; 1.59)	0.28
Digestif	11 (18.0%)	3 (11.5%)	8 (22.9%)	2.27 (0.54 ; 9.58)	0.33
Autre	9 (14.8%)	5 (19.2%)	4 (11.4%)	0.54 (0.13 ; 2.26)	0.48
SOFA at baseline (Moyenne (σ))	9.4 (2.8)	8.5 (2.8)	10.0 (2.7)	-	0.04
IGS II at baseline (Médiane (IQR))	48.0 (18.0)	45.0 (21.0)	50.0 (21.0)	-	0.08
Défaillance d'organe					
Ventilation mécanique invasive (n(%))	28 (45.9%)	8 (30.8%)	20 (57.1%)	3.00 (1.03 ; 8.73)	0.04
Durée d'utilisation des catécholamines j (Médiane (IQR))	2.0 (2.0)	2.0 (2.0)	2.0 (3.0)	-	0.41
Insuffisance rénale aiguë (n(%))					
KDIGO 0	1 (1.6%)	1 (3.9%)	0	-	0.26
KDIGO 1	6 (9.8%)	2 (7.7%)	4 (11.4%)	-	-
KDIGO 2	11 (18.0%)	7 (26.9%)	4 (11.4%)	-	-
KDIGO 3	43 (70.5%)	16 (61.5%)	27 (77.1%)	-	-
Pic de créatinine sepsis µmol/L (Médiane (IQR))	327.0 (202.0)	395.0 (220.0)	300.0 (165.0)	-	0.04
Dialyse sepsis (n(%))	35 (57.4%)	13 (50.0%)	22 (62.9%)	1.69 (0.60 ; 4.74)	0.32

CRP at baseline mg/L (Moyenne (σ))	197.7 (115.9)	225.1 (126.3)	148.1 (105.4)	46.96 (-13.07 ; 0.12 107.0)	
Leucocytes at baseline /mm ³ (Médiane (IQR))	14700 (11400)	16000 (12100)	14500 (12400)	-	0.41
Lactate at baseline mmol/L (Médiane (IQR))	2.8 (2.5)	2.7 (1.8)	2.8 (3.4)	-	0.73
Lactate H24 mmol/L (Médiane (IQR))	1.9 (2.1)	1.7 (1.2)	2.0 (2.0)	-	0.39
Lactate H48 mmol/L (Médiane (IQR))	1.7 (1.2)	1.6 (0.8)	1.8 (1.0)	-	0.10
Recours aux aminosides (n(%))	40 (65.6%)	18 (69.2%)	22 (62.9%)	0.75 (0.26 ; 2.21)	0.60
Durée de séjour jours (Médiane (IQR))	6.0 (8.0)	4.0 (5.0)	8.0 (8.0)	-	0.08
Immunosuppression pendant le sepsis (n(%))					
Monothérapie	24 (39.3%)	6 (23.1%)	18 (51.4%)	-	<0.0001
Bithérapie	26 (42.6%)	9 (34.6%)	17 (48.6%)	-	-
Trithérapie	11 (18.0%)	11 (42.3%)	0	-	-
Créatinine sortie de réa μ mol/L (Médiane (IQR))	200.0 (182.0)	269.0 (180.0)	177.0 (173.0)	-	0.54
Dialyse sortie de réa (n(%))	18 (29.5%)	7 (26.9%)	11 (31.4%)	1.24 (0.40 ; 3.82)	0.70
Dialyse à 3 mois de la réanimation (n(%))	14 (23.0%)	8 (30.8%)	6 (17.1%)	0.47 (0.14 ; 1.56)	0.21

IC 95 = Intervalle de Confiance à 95%

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment Score

IGS II = Index de Gravité Simplifié II

σ = Ecart- Type

OR = Odd Ratios

KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes

CRP = C Réactive Protéine

DFG = Débit de Filtration Glomérulaire

IQR = Intervalle Interquartile

3.3 Impact de la prise en charge immunosuppressive sur la fonction du greffon à 3 mois :

Le critère de jugement principal de notre étude était l'altération de la fonction rénale à 3 mois, définie par la différence relative de DFG entre la base et 3 mois, en fonction de la modification de l'immunosuppression, décrite par l'arrêt d'une ou deux molécules, pendant la prise en charge initiale du choc septique.

On observe dans le Tableau 4, en analyse bivariée, qu'il n'existe aucun impact de la modification du traitement immunosuppresseur sur l'altération de la fonction rénale, définie par le delta de DFG entre la base et 3 mois après l'hospitalisation, des patients hospitalisés pour choc septique ($p=0.40$), au sein de notre cohorte de 61 séjours de patients vivants à 3 mois après le séjour en réanimation. Il n'existe également pas de différence significative concernant le delta de DFG entre la base et lors du choc septique (estimé lors du pic de créatininémie pendant le choc septique) selon le maintien ou la baisse de l'immunosuppression ($p=0.07$).

La représentation de cette différence relative selon les groupes de gestion de l'immunosuppression pendant le choc septique est schématisée dans la Figure 4.

À partir d'éléments de disparité entre les groupes en analyse bivariée issues du descriptif de notre population, nous avons réalisé une analyse multivariée, décrite dans le Tableau 5, incluant le dosage de créatininémie lors de la prise en charge du choc septique, le score SOFA, ainsi que la modification de l'immunosuppression pendant le séjour en réanimation.

On observe de nouveau que la baisse de l'immunosuppression pendant le sepsis n'est pas liée à la fonction rénale à 3 mois ($p=0.43$).

Le pic de créatininémie pendant le choc septique est associé de manière significative à l'altération de la fonction du greffon à 3 mois ($p=0.0022$). Il en est de même avec la ventilation mécanique invasive ($p=0.045$). Le score SOFA ne semble pas impacter la fonction rénale à 3 mois.

Tableau 4 – Analyse bivariée de l'altération de la fonction rénale définie par le Delta DFG selon la prise en charge immunosuppressive

	Population totale (n=61)	Maintien de l'immunosuppression (n=26)	Baisse de l'immunosuppression (n=35)	Moyennes prédites et IC 95%	p	
Delta relatif DFG sepsis/base (moyenne (σ))	-51.07% (23.34)	-57.24% (20.41)	-46.49% (24.58)	-10.75 (1.11)	(-22.62 ; 0.07)	0.07
Delta relatif DFG 3 mois/base (moyenne (σ))	-23.38% (40.64)	-28.54% (44.35)	-19.54% (37.85)	-9.00 (12.10)	(-30.10 ; 0.40)	0.40

DFG = Débit de filtration glomérulaire
IC 95% = Intervalle de confiance à 95%

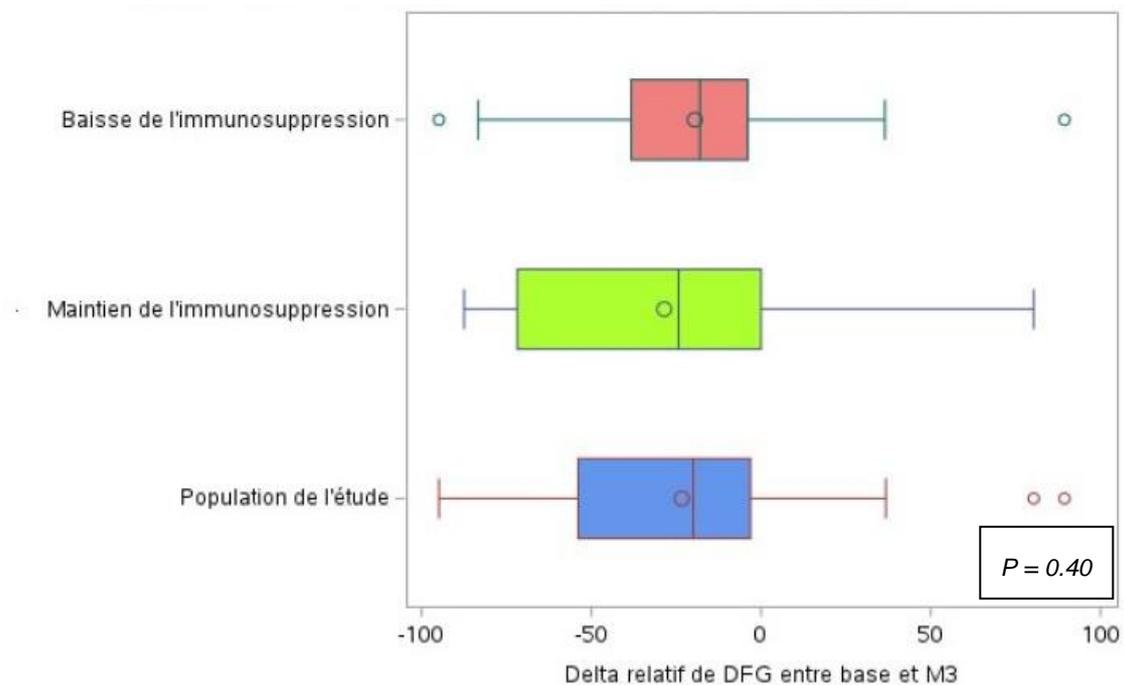


Figure 4 – Graphique représentatif des différences relatives de DFG entre la base et 3 mois après l'hospitalisation selon la modification de l'immunosuppression en réanimation

DFG = Débit de Filtration Glomérulaire

Tableau 5 – Analyse multivariée de l'altération de la fonction rénale définie par le Delta DFG selon la prise en charge immunosuppressive

	Moyennes prédites et IC95%	p
Score SOFA	2.82 (-1.56 ; 7.20)	0.20
Pic de créatininémie pendant le sepsis	-0.07 (-0.12 ; -0.03)	0.0022
Ventilation mécanique	-25.25 (-49.88 ; -0.62)	0.045
Baisse de l'immunosuppression	8.03 (-12.33 ; 28.39)	0.43

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment Score IC95% : Intervalle de confiance à 95%

L'évolution chronologique de la fonction rénale par le DFG en ml/min/1.73m², selon la modification de l'immunosuppression pendant le choc septique est représentée dans la Figure 5.

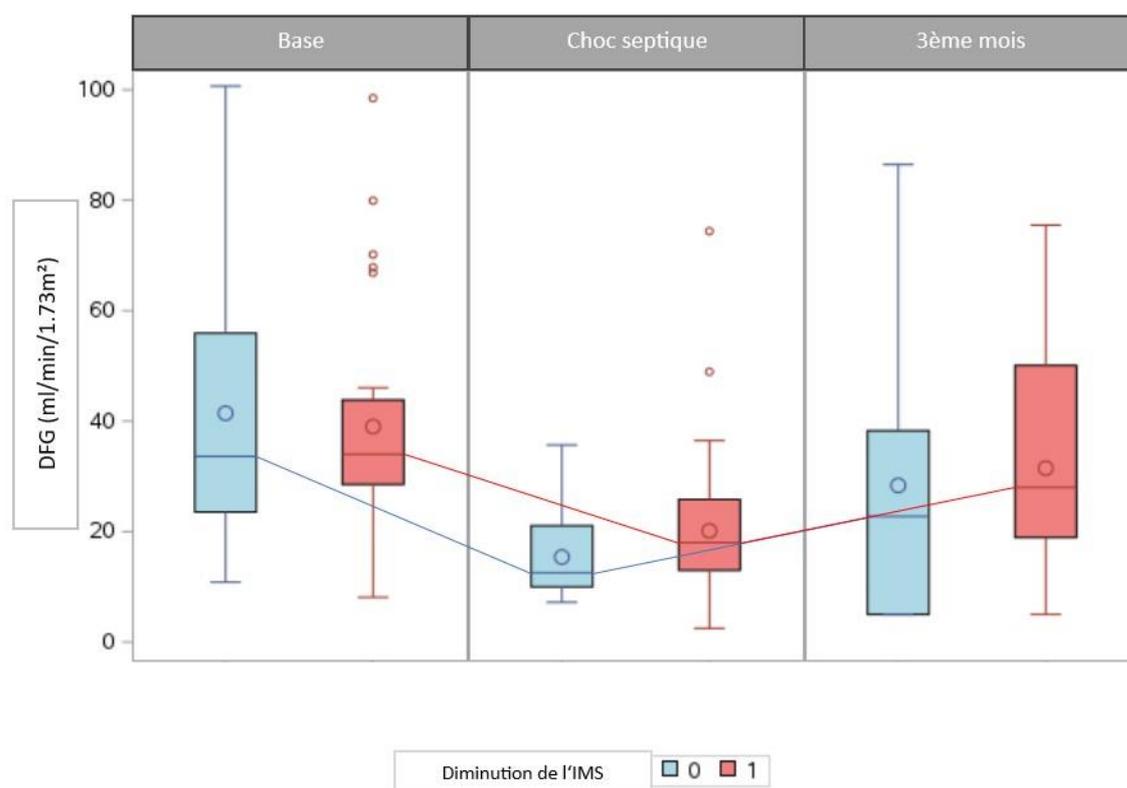


Figure 5 – Graphique en box-plots de l'évolution du DFG selon la modification de l'immunosuppression pendant le choc septique

DFG = Débit de Filtration Glomérulaire
IMS = Immunosuppression

3.4 Facteurs impliqués dans la mortalité des patients à 3 mois après une hospitalisation en réanimation pour choc septique :

Les critères de jugement secondaires de notre étude étaient la mortalité en réanimation et à 3 mois, le recours à la dialyse, à la ventilation mécanique ou la durée de catécholamines pendant le séjour de réanimation. Nous avons souhaité évaluer l'association entre ces paramètres et la baisse de l'immunosuppression durant le choc septique dans notre cohorte de patients greffés rénaux.

Pour cette analyse, nous retenons les 130 séjours inclus de notre cohorte de patients greffés rénaux hospitalisés pour choc septique (cf. Figure 3). Cette population est décrite dans le Tableau 6. Dans cette cohorte de 130 séjours, nous avons 47 patients (36%) avec maintien de l'immunosuppression et 83 (64%) avec réduction de l'immunosuppression. La gravité des patients semble être plus importante dans le groupe avec réduction de l'immunosuppression, comme on peut l'observer par un IGS II plus élevé ($p=0.009$), plus de recours à la ventilation mécanique ($p=0.0046$) ou par une lactatémie plus élevée ($p\leq 0.05$).

Tableau 6 - Tableau descriptif de la population de 130 séjours, incluant vivants et décédés à 3 mois de l'hospitalisation en réanimation

	Population totale (n=130)	Maintien de l'immunosuppression pendant le sepsis (n=47)	Réduction de l'immunosuppression pendant le sepsis (n=83)	OR et IC95	p
Âge années (Médiane (IQR))	64.0 (16.0)	65.0 (12.0)	63.0 (17.0)	-	0.50
IMC kg/m ² (Médiane (IQR))	24.6 (5.9)	25.8 (7.3)	24.2 (5.5)	-	0.40
Hommes (n(%))	72 (55.4%)	29 (61.7%)	43 (51.8%)	1.50 (0.72 ; 3.11)	0.36
Âge du greffon mois (Médiane (IQR))	67.1 (122.2)	66.6 (135.3)	69.5 (121.1)	-	0.90
Immunosuppression de base (n(%))					
Corticothérapie seule	10 (7.7%)	10 (21.3%)	0 (0.0%)	-	<0.0001
Bithérapie	43 (33.1%)	20 (42.6%)	23 (27.7%)	-	-
Trithérapie	76 (58.5%)	23 (34.0%)	60 (72.3%)	-	-
Sans traitement	1 (0.8%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	-	-
Créatinine at baseline µmol/L (Médiane (IQR))	168.5 (82.0)	165.0 (100.0)	150.0 (74.0)	-	0.25
DFG at baseline ml/min/1.73m ² (Médiane (IQR))	34.7 (16.5)	44.3 (26.3)	34.0 (16.2)	-	0.19

Antécédents

OMS Status (n(%))					
Stades 0-1	85 (83.3%)	29 (82.9%)	56 (83.6%)	0.95 (0.32 ; 2.83)	1.00
Stades 2-3	17 (16.7%)	6 (17.1%)	11 (16.4%)	-	-
HTA (n(%))	97 (82.9%)	36 (85.7%)	61 (81.3%)	0.73 (0.26 ; 2.06)	0.62
Diabète (n(%))	50 (42.7%)	21 (50.0%)	29 (38.7%)	0.63 (0.29 ; 1.35)	0.25
Tabagisme (n(%))	35 (28.7%)	17 (39.5%)	18 (22.8%)	0.45 (0.20 ; 1.01)	0.06
>1 ATCD cardiovasculaire (n(%))	33 (28.2%)	12 (28.6%)	21 (28.0%)	0.97 (0.42 ; 2.25)	1.00
Néoplasie (n(%))	40 (34.2%)	15 (35.7%)	25 (33.3%)	0.90 (0.41 ; 1.99)	0.84
Néoplasie post greffe (n(%))	27 (26.5%)	11 (31.4%)	16 (23.9%)	1.32 (0.69 ; 2.52)	0.48
Infections post-greffe (n(%))	79 (63.2%)	29 (63.0%)	50 (63.3%)	1.01 (0.48 ; 2.15)	1.00
Données pendant le séjour					
SOFA at baseline (Médiane (IQR))	10.0 (5.0)	9.0 (4.0)	11.0 (5.0)	-	0.60
IGS II at baseline (Médiane (IQR))	56.0 (22.0)	50.0 (22.0)	58.0 (26.0)	-	0.009
Défaillance d'organe					
Ventilation mécanique invasive (n(%))	76 (65.0%)	20 (47.6%)	56 (74.7%)	3.24 (1.46 ; 7.20)	0.0046
Durée d'utilisation des catécholamines j (Médiane (IQR))	3.0 (4.0)	2.5 (4.0)	3.5 (6.0)	-	0.12
Insuffisance rénale aiguë (n(%))					
KDIGO 0	1 (0.8%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	-	0.08
KDIGO 1	12 (9.2%)	5 (10.6%)	7 (8.4%)	-	-
KDIGO 2	17 (13.1%)	10 (21.3%)	7 (8.4%)	-	-
KDIGO 3	100 (76.9%)	31 (66.0%)	69 (83.1%)	-	-
Pic de créatinine sepsis µmol/L (Médiane (IQR))	319.0 (191.0)	330.0 (210.0)	316.0 (185.0)	-	0.82
Dialyse sepsis (n(%))	86 (66.2%)	26 (55.3%)	60 (72.3%)	2.11 (0.99 ; 4.46)	0.06
CRP at baseline mg/L (Médiane (IQR))	169.0 (150.4)	170.6 (172.4)	165.0 (150.4)	-	0.50
Leucocytes at baseline /mm3 (Médiane (IQR))	11100 (13000)	11200 (11100)	11000 (13200)	-	0.28
Lactate at baseline mmol/L (Médiane (IQR))	2.9 (2.5)	2.3 (1.6)	3.5 (3.0)	-	0.05
Lactate H24 mmol/L (Médiane (IQR))	2.1 (2.5)	1.8 (2.0)	2.6 (3.8)	-	0.02
Lactate H48 mmol/L (Médiane (IQR))	1.9 (1.6)	1.7 (1.7)	2.2 (1.9)	-	0.03
Recours aux aminosides (n(%))	80 (63.4%)	27 (64.3%)	53 (70.7%)	1.34 (0.60 ; 2.99)	0.07

Durée de séjour jours (Médiane (IQR))	7.0 (10.0)	5.0 (8.0)	9.0 (12.0)	-	0.06
Immunosuppression pendant le sepsis (n(%))					
Monothérapie	70 (53.9%)	10 (21.3%)	60 (72.3%)	-	<0.0001
Bithérapie	40 (30.8%)	18 (38.3%)	22 (26.5%)	-	-
Trithérapie	19 (14.6%)	19 (40.4%)	0 (0.0%)	-	-
Arrêt de l'immunosuppression	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	-	-
Delta DFG (baseline – sepsis) (Médiane (IQR))	-15.4 (19.7)	-21.4 (20.8)	-14.7 (16.4)	-	0.02
<i>IC 95 = Intervalle de Confiance à 95%</i>			<i>OR = Odds Ratio</i>		
<i>IMC = Index de Masse Corporelle</i>			<i>OMS = Organisation Mondiale de la Santé</i>		
<i>SOFA = Sequential Organ Failure Assessment Score</i>			<i>HTA = Hypertension Artérielle</i>		
<i>IGS II = Index de Gravité Simplifié II</i>			<i>ATCD = Antécédents</i>		
<i>IQR = Intervalle Interquartile</i>			<i>KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>		
<i>DFG = Débit de Filtration Glomérulaire</i>			<i>CRP = C Réactive Protéine</i>		

En analyse bivariée, présentée dans le Tableau 7, on observe un taux de mortalité plus élevé chez les patients avec réduction de l'immunosuppression en réanimation ($p=0.023$), mais également à 3 mois ($p=0.028$).

Dans le Tableau 8, l'analyse bivariée montre que la baisse de l'immunosuppression majorerait le risque de mortalité de 141%, la ventilation mécanique de 733% et l'hémodialyse pendant la réanimation de 171%.

Cependant, en analyse multivariée, représentée dans le Tableau 9, seules la ventilation mécanique (OR 5.06; IC 1.63 à 15.69; $p=0.0049$) et la durée de catécholamines (OR 1.16; IC 1.03 à 1.29; $p=0.012$) semblent associées à la mortalité des patients greffés rénaux à 3 mois de la réanimation d'un choc septique, mais l'effet de la baisse de l'immunosuppression n'est plus associé à la mortalité dans ce modèle. Le recours à la ventilation mécanique serait responsable d'une majoration de mortalité à 3 mois de 406% et chaque jour d'utilisation de catécholamines majore la mortalité de 16%.

Le score SOFA, en analyse multivariée, ne semble pas associé à une prédiction de mortalité à 3 mois chez les patients greffés hospitalisés pour choc septique en réanimation.

Tableau 7 – Analyse bivariée de la mortalité pendant la réanimation et à 3 mois de l’hospitalisation selon la gestion de l’immunosuppression

	Population totale (n=130)	Maintien de l’immunosuppression pendant le sepsis (n=47)	Réduction de l’immunosuppression pendant le sepsis (n=83)	OR et IC95	p
Mortalité en sortie de réanimation (n(%))	48 (36.9%)	11 (23.4%)	37 (44.6%)	2.63 (1.18 ; 5.87)	0.023
Mortalité à 3 mois (n(%))	62 (47.7%)	16 (34.0%)	46 (55.4%)	2.41 (1.15 ; 5.06)	0.028

OR = Odd Ratio *IC95% = Intervalle de confiance à 95%*

Tableau 8 – Analyse bivariée des critères de jugement secondaires

	Population (n=130)	Patients vivants (n=68)	Patients décédés (n=62)	OR et IC	p
Maintien de l’immunosuppression (n(%))	47 (36.2%)	31 (45.6%)	16 (25.8%)	-	-
Baisse de l’immunosuppression (n(%))	83 (63.8%)	37 (54.4%)	46 (74.2%)	2.41 (1.15 ; 5.06)	0.028
SOFA (Moyenne (σ))	10.51 (3.59)	9.43 (2.89)	11.69 (3.92)	-	0.0003
Hémodialyse pendant le sepsis (n(%))	86 (66.2%)	38 (44.2%)	48 (55.8%)	2.71 (1.26 ; 5.81)	0.015
Ventilation mécanique (n(%))	76 (65.0%)	28 (36.8%)	48 (63.2%)	8.33 (3.26 ; 21.26)	<0.0001
Durée de catécholamines j (Médiane (IQR))	3.00 (4.00)	2.00 (2.00)	5.00 (9.00)	-	<0.0001

OR = Odd Ratio *IC95% = Intervalle de confiance à 95%*
SOFA = Sequential Organ Failure Assessment Score

Tableau 9 – Analyse multivariée des critères de jugement secondaires

	OR et IC	Pr > khi-2
Baisse de l’immunosuppression	1.36 (0.54 ; 3.45)	0.51
Ventilation mécanique	5.06 (1.63 ; 15.69)	0.0049
Hémodialyse pendant le sepsis	0.61 (0.21 ; 1.79)	0.37
Durée de catécholamines j	1.16 (1.03 ; 1.29)	0.012
SOFA	1.08 (0.94 ; 1.25)	0.27

OR = Odd Ratio *IC95% = Intervalle de confiance à 95%*
SOFA = Sequential Organ Failure Assessment Score

4 Discussion

4.1 Principaux résultats

Dans notre étude, nous voulions évaluer l'impact de la réduction de l'immunosuppression à la phase initiale du choc septique sur la fonction du greffon à 3 mois de la sortie de réanimation.

Il semblerait que notre cohorte rétrospective multicentrique française ne mette pas en évidence de différence statistique sur le critère de l'altération de la fonction rénale à 3 mois, par la différence relative de DFG entre la base et 3 mois.

L'analyse multivariée prenant en compte la gravité des patients par le score SOFA, ainsi que la suppléance d'organe par la ventilation mécanique et le pic de créatininémie pendant le choc, conforte le fait que la réduction de l'immunosuppression pendant la phase initiale du choc septique n'ait pas d'impact propre sur la fonction du greffon à 3 mois. Cependant, en analyse multivariée, le taux de créatininémie au pic aurait un impact péjoratif sur la fonction rénale à 3 mois, majorant le risque d'altération du DFG de 0.07% par $\mu\text{mol/L}$ de créatinine. La ventilation mécanique serait responsable d'une majoration de cette altération de DFG de 25%.

À propos de la mortalité à 3 mois de la réanimation, la baisse de l'immunosuppression pendant le choc septique était plus fréquente chez les patients les plus sévères et avec une mortalité plus importante. Cette relation disparaît en analyse multivariée. En revanche, la mortalité reste fortement impactée par le recours à la ventilation mécanique ou la durée d'utilisation des catécholamines, mais pas par la suppléance rénale, ni par la réduction de l'immunosuppression.

4.2 Discussion des résultats

L'admission en réanimation pour un épisode critique se fait typiquement dans la phase tardive de la greffe (>12 mois).[24,25,32,41] Dans notre étude, nous observons que cela se confirme également avec une durée médiane de greffe avant l'admission de 67 mois, soient plus de 5 ans dans la population globale, telle que retrouvé dans le cohorte française de Guinault *et al.* observant les événements survenus au décours d'une hospitalisation en réanimation chez 200 patients greffés rénaux (chocs septiques et autres).[31]

Notre cohorte présente des similitudes avec celles retrouvées dans la littérature, notamment pendant la réanimation, avec un taux d'insuffisance rénale aiguë KDIGO II et III, ainsi que de recours à l'épuration extrarénale chez les patients vivants à 3 mois, respectivement de 88% et

57%, similaires aux chiffres retrouvés dans cette même cohorte de Guinault *et al.* (81% et 51%), et proches de ceux rapportés par d'autres études avec, respectivement, 80% et 40%.[24,25,31,32] Le taux de recours à l'épuration extrarénale dans l'ensemble de notre cohorte est amené à 66%. Ce taux relativement élevé pourrait s'expliquer par une population présentant un DFG de base plus bas qu'attendu (médiane à 34mL/min/1.73m²), en comparaison à ce qui peut être retrouvé dans la littérature[32], et incluant déjà une proportion de patients au stade d'insuffisance rénale chronique sévère (DFG<30mL/min/1.73m²) de 40%.

Concernant la gestion de l'immunosuppression pendant le choc septique, on observe une large proportion de diminution du nombre de molécules pendant l'hospitalisation de réanimation. En effet, alors que la proportion de patients sous trithérapie avant l'hospitalisation était entre 58% dans notre cohorte complète, elle n'est qu'entre 14% pendant le choc septique. La proportion de patients sous monothérapie, soit sous corticothérapie seule pendant le choc septique, passe ainsi de 7-8% à 54%. Une réduction plus importante du traitement immunosuppresseur pendant le choc septique concernait des patients plus sévères, comme peut l'attester une part plus importante de patients avec un IGSII plus élevé (p=0.009), de patients ventilés (p=0.0046) ou avec une lactatémie plus élevée (p<0.05) pendant leur hospitalisation (cf. Tableau 6). Néanmoins, notre analyse de la mortalité selon la gestion de l'immunosuppression en analyse multivariée n'incrimine pas cette baisse de l'immunosuppression, mais plutôt d'autres facteurs, tels que la prise en charge ventilatoire ou la durée d'utilisation des catécholamines.

La baisse de l'immunosuppression pendant le choc septique pourrait favoriser une insuffisance rénale aigüe moins sévère en réanimation, avec une altération du DFG moindre dans le groupe où l'immunosuppression a été réduite (-46.5% vs -57.2%). Cela pourrait s'expliquer par un retrait de la néphrotoxicité propre à ces molécules pendant l'agression rénale que présente le sepsis. Cette analyse reste critiquable, d'une part, par l'absence de stabilité de la créatininémie pendant le choc septique, ne permettant pas d'utiliser le DFG comme référence (le score KDIGO aurait été plus adapté), et d'autre part, par l'absence de significativité de cette analyse.

L'altération de la fonction du greffon après la réanimation est évaluée à hauteur de 20-30% dans la littérature[24,25,30–32], similaire à celle que nous visualisons avec une différence relative entre le DFG de base et le DFG à 3 mois de la sortie de réanimation en moyenne à 23.3%. Cependant, il est observé dans notre cohorte que l'évolution vers le stade d'insuffisance rénale chronique sévère (DFG<30ml/min/1.73m²) est de 60% (38% si on exclut les patients avec DFG de base<30), supérieure à certains chiffres retrouvés dans la littérature, de 12-20% selon certaines cohortes, mais jusque 30 à 45% entre 1 et 6 mois après une hospitalisation en

réanimation selon d'autres.[31] L'évolution vers l'insuffisance du greffon terminale nécessitant le maintien de la dialyse à 3 mois de la réanimation était de 23% dans notre cohorte, sensiblement supérieure à ce qui peut être rapporté par la littérature (entre 8 et 20%).[25,32,54] De manière surprenante, nous ne retrouvons pas dans notre travail d'association statistique entre le recours à la suppléance rénale et la mortalité chez le patient greffé en multivarié, contrairement à ce qui est avancé dans la littérature.[24,30]

La mortalité attendue du choc septique en réanimation, autour de 30-40% dans la littérature[24,30,32,55], semble être similaire dans notre cohorte avec 37%. Cependant, celle-ci se majore à près de 48% à 3 mois après l'hospitalisation.

La ventilation mécanique semble être ici un facteur fortement associé à la mortalité des patients, phénomène bien connu depuis plusieurs années.[24,32] Dans l'étude de Arulkumaran *et al.*[32], cohorte britannique observant les événements survenus pendant et après l'hospitalisation de 47 patients en réanimation pour diverses causes, la ventilation mécanique serait nécessaire dans 70% des cas, et dans 60% des cas dans la revue de Canet *et al.*[24] Ces résultats sont globalement similaires à ce que nous retrouvons dans notre étude, avec 65%, même si notre cohorte ne rapporte que des cas de patients hospitalisés pour choc septique, avec ou sans détresse respiratoire associée.

4.3 Discussion de la méthode

Notre cohorte possède l'avantage de regrouper les données de 5 centres français et ainsi d'éviter « l'effet centre » que peut avoir la modification de l'immunosuppression, étant donné l'absence de protocole codifié permettant d'uniformiser cette prise en charge chez les patients greffés en réanimation. Cependant, ce bénéfice doit être nuancé par le fait que de nombreux dossiers incomplets ont dû être exclus par manque de donnée sur l'immunosuppression ou l'évolution de la fonction rénale, notamment dans la population montpelliéraine (seulement 5 séjours étaient exhaustifs).

L'effectif de notre cohorte, traitant 61 séjours de patients vivants à 3 mois et 130 séjours de patients hospitalisés en réanimation pour choc septique, est honorable du fait de sa spécificité pour les patients présentant un niveau de gravité tel que tous ont justifié l'introduction d'amines vasopressives et notamment de Noradrénaline.

Néanmoins, de par sa nature rétrospective, notre étude possède de nombreuses données manquantes et potentiels biais de sélection. En effet, notre analyse se base sur la modulation de l'immunosuppression pendant les 48 premières heures d'une hospitalisation pour choc septique, hors de nombreux séjours n'ont pas pu être inclus, du fait d'un manque de donnée disponible à ce propos, trop souvent omis dans les comptes-rendus d'hospitalisation. De même, la comparaison de la fonction rénale de base et à 3 mois était insuffisamment disponible dans les dossiers médicaux, excluant un certain nombre de dossiers, potentiellement responsable d'un biais de sélection.

De plus, cet effectif reste insuffisant pour étudier l'impact de l'arrêt de l'une ou l'autre des molécules impliquées dans l'immunosuppression des patients greffés, et le critère de baisse de l'immunosuppression reste hétérogène parmi la population de notre étude (arrêt des anticalcineurines et/ou des antimétabolites). Dans notre cohorte, une majorité de patients a vu sa corticothérapie basale modifiée, passant de quelques milligrammes/jour de Prednisone, à des doses de 200mg/jour d'Hydrocortisone, comme recommandé dans la prise en charge du choc septique. Cela est pourtant responsable d'une multiplication par 5 à 10 fois la dose d'équivalent Prednisone, par rapport à l'état de base.

Notre travail ne décrit également pas l'environnement microbiologique impliqué lors de l'hospitalisation en réanimation, notamment dans les infections respiratoires. De plus, les patients greffés étaient avant tout d'anciens patients dialysés pour la plupart, et donc potentiellement porteurs de germes multirésistants aux antibiothérapies usuelles. Or, ces bactéries sont responsables d'un allongement de la durée d'hospitalisation, ainsi que d'une surmortalité à l'échelle mondiale, notamment par le biais d'un retard de prise en charge par une antibiothérapie adaptée.[41,56,57]

4.4 Perspectives / significativité clinique

Notre étude ne permet pas de montrer si la réduction de l'immunosuppression pendant le choc septique modifie la fonction rénale des patients greffés à 3 mois. Or, notre analyse ne traite pas plusieurs facteurs confondants potentiels, que sont notamment l'environnement microbiologique de notre cohorte, ou le monitoring pharmacologique des traitements employés, potentiel facteur de néphrotoxicité propre à la classe des « anticalcineurines » notamment.

En effet, les molécules utilisées dans les protocoles d'immunosuppression ont de nombreuses implications dans le métabolisme et l'élimination de médicaments utilisés en réanimation (macrolides, rifampicine, dérivés azolés...). La pharmacocinétique des traitements utilisés en réanimation est également fortement impactée par l'état septique et le monitoring de ces différentes molécules peut être délicat.[24]

À l'heure actuelle, il n'existe toujours pas de démarche protocolisant la modification de l'immunosuppression pendant un choc septique. Il est proposé, par certains, un monitoring biologique de l'immunité, ayant pour rôle de guider la modification thérapeutique, à l'aide d'un typage lymphocytaire CD4/CD8 et d'un dosage des immunoglobulines, proposant un arrêt de l'immunosuppression lorsque le taux de LyT CD4+ se révèle inférieur à 200/mm³, puis une réintroduction progressive lorsque ce taux redevient supérieur à 600/mm³. [58]

Il s'avère donc utile de mettre en place des bases de données prospectives et multicentriques des patients greffés d'organes solides, prenant en compte de nombreux paramètres cliniques, biologiques, pharmacologiques, immunologiques etc. pour affiner la prise en charge de ces patients complexes lors d'évènements critiques tels que le choc septique ou la détresse respiratoire justifiant une hospitalisation en réanimation.

5 Conclusion

Notre étude ne retrouve pas d'impact de la réduction de l'immunosuppression sur la fonction du greffon rénal à 3 mois chez des patients hospitalisés pour choc septique en réanimation. Il ne semble pas exister non plus d'effet sur la mortalité dans cette population.

Liste des tableaux

Tableau 1 – Principales classes d’immunosuppresseurs utilisés en transplantation d’organes solides (Source : Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie - 10ème édition).....	14
Tableau 2 – Tableau descriptif de la population de l’étude à l’inclusion	26
Tableau 3 – Tableau descriptif de la population d’étude pendant l’hospitalisation en réanimation	28
Tableau 4 – Analyse bivariée de l’altération de la fonction rénale définie par le Delta DFG selon la prise en charge immunosuppressive	31
Tableau 5 – Analyse multivariée de l’altération de la fonction rénale définie par le Delta DFG selon la prise en charge immunosuppressive.....	32
Tableau 6 - Tableau descriptif de la population de 130 séjours, incluant vivants et décédés à 3 mois de l’hospitalisation en réanimation.....	33
Tableau 7 – Analyse bivariée de la mortalité pendant la réanimation et à 3 mois de l’hospitalisation selon la gestion de l’immunosuppression.....	36
Tableau 8 – Analyse bivariée des critères de jugement secondaires.....	36
Tableau 9 – Analyse multivariée des critères de jugement secondaires	36

Liste des figures

Figure 1 – Représentation des différents traitements immunosuppresseurs ainsi que leurs cibles moléculaires cellulaires des cellules présentatrices d'antigène et des LyT [10]... 13	
Figure 2 – Évolution chronologique des infections post-greffe [17] 16	
Figure 3 – Flow chart de la population d'étude 24	
Figure 4 – Graphique représentatif des différences relatives de DFG entre la base et 3 mois après l'hospitalisation selon la modification de l'immunosuppression en réanimation..... 31	
Figure 5 – Graphique en box-plots de l'évolution du DFG selon la modification de l'immunosuppression pendant le choc septique 32	

Références

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* 2022;12:7-11
2. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet Lond Engl* 2018;392:2052-90
3. Issad B, Galland R, Merle V, Lobbedez T, Lassalle M. Prévalence de l'IRCT et part des différentes modalités de traitement. *Néphrologie Thérapeutique* 2022;18:18/5S-e15
4. Olié V, Cheddani L, Stengel B, Gabet A, Grave C, Blacher J, et al. [Prevalence of chronic kidney disease in France, Esteban study 2014-2016]. *Nephrol Ther* 2021;17:526-31
5. Couchoud C, Raffray M, Lassalle M, Duisenbekov Z, Moranne O, Erbaul M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in France: methodological considerations and pitfalls with the use of Health claims databases. *Clin Kidney J* 2024;14:sfae117
6. Agence de la Biomédecine. [Internet]. Saint Denis : Agence de la Biomédecine. Activité de prélèvement et de greffe d'organes en 2023 et baromètre d'opinion 2024. Mis à jour le 13 Février 2024 [consulté le 21 Juin 2024] ; Disponible sur <https://presse.agence-biomedecine.fr/?p=3744>
7. Timsit MO, Kleinclauss F, Thuret R. Histoire chirurgicale de la transplantation rénale. *Prog En Urol* 2016;26:874-81
8. Touchard G. [Internet]. Association Française des infirmiers(ères) de Dialyse, Transplantation et Néphrologie. Évolution du traitement immunosuppresseur en transplantation rénale. Mis à jour en Mars 2004 [consulté le 21 Juin 2024] ; Disponible sur https://www.afidtn.com/medias/annuaire_bibliographie/834_template.pdf
9. Meneghini M, Bestard O, Grinyo JM. Immunosuppressive drugs modes of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2021;54-55:101757
10. Masri MA. The mosaic of immunosuppressive drugs. *Mol Immunol* 2003;39:1073-7
11. Allison AC. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology* 2000;47:63-83
12. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000;47:85-118
13. Novartis Pharma. [Internet]. Nuremberg : Novartis Pharma. Résumé des caractéristiques du produit : Simulect. Mis à jour en 2015 [consulté le 31 Juillet 2024] ; Disponible sur https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151119133420/anx_133420_fr.pdf
14. Bristol-Myers Squibb. [Internet]. Anagni-Frosinone : Bristol-Myers Squibb. Résumé des caractéristiques du produit : Nulojix. Mis à jour en 2020 [consulté le 31 Juillet 2024] ; Disponible sur https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200403147450/anx_147450_fr.pdf
15. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14
16. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2017;17:856-79
17. Fishman JA, AST Infectious Diseases Community of Practice. Introduction: infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2009;9 Suppl 4:S3-6
18. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2015;28:10-21

19. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, Midtvedt K, Holdaas H, Reisaeter AV, et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009;88:429-34
20. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2003;3:178-85
21. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vítko S, Hugo C, Demirbas A, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2009;9:1876-85
22. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF, Etienne I, Thervet E, et al. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: concept study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2009;9:1115-23
23. Canet E, Zafrani L, Azoulay É. The Critically Ill Kidney Transplant Recipient: A Narrative Review. *Chest* 2016;149:1546-55
24. Bige N, Zafrani L, Lambert J, Peraldi M-N, Snanoudj R, Reuter D, et al. Severe infections requiring intensive care unit admission in kidney transplant recipients: impact on graft outcome. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 2014;16:588-96
25. Lenihan CR, Montez-Rath ME, Scandling JD, Turakhia MP, Winkelmayer WC. Outcomes after kidney transplantation of patients previously diagnosed with atrial fibrillation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2013;13:1566-75
26. Panek R, Tennankore KK, Kiberd BA. Incidence, etiology, and significance of acute kidney injury in the early post-kidney transplant period. *Clin Transplant* 2016;30:66-70
27. Mehrotra A, Rose C, Pannu N, Gill J, Tonelli M, Gill JS. Incidence and consequences of acute kidney injury in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2012;59:558-65
28. de Carvalho MA, Freitas FGR, Silva Junior HT, Bafi AT, Machado FR, Pestana JOM. Mortality predictors in renal transplant recipients with severe sepsis and septic shock. *PloS One* 2014;9:e111610
29. Brunot V, Larcher R, Amalric M, Platon L, Tudesq J-J, Besnard N, et al. Prise en charge du transplanté rénal en réanimation. *Médecine Intensive Réanimation* 2018;27:537-47
30. Guinault D, Del Bello A, Lavyssiere L, Nogier M-B, Cointault O, Congy N, et al. Outcomes of kidney transplant recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective study of 200 patients. *BMC Anesthesiol* 2019;19:130
31. Arulkumaran N, West S, Chan K, Templeton M, Taube D, Brett SJ. Long-term renal function and survival of renal transplant recipients admitted to the intensive care unit. *Clin Transplant* 2012;26:E24-31
32. Boyer N, Horne K, Selby NM, Forni LG. Renal medicine in the intensive care unit: a narrative review. *Anaesthesia* 2023;78:861-73
33. Rosin DL, Okusa MD. Dangers within: DAMP responses to damage and cell death in kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN* 2011;22:416-25
34. Stasi A, Franzin R, Divella C, Sallustio F, Curci C, Picerno A, et al. PMMA-Based Continuous Hemofiltration Modulated Complement Activation and Renal Dysfunction in LPS-Induced Acute Kidney Injury. *Front Immunol* 2021;12:605212
35. Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1003-12
36. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:459-69
37. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 2002;49 Suppl 1:37-41
38. Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020;27:31-7

39. Chien H-T, Lin Y-C, Sheu C-C, Hsieh K-P, Chang J-S. Is colistin-associated acute kidney injury clinically important in adults? A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105889
40. de Carvalho MA, Freitas FGR, Silva Junior HT, Bafi AT, Machado FR, Pestana JOM. Mortality predictors in renal transplant recipients with severe sepsis and septic shock. *PloS One* 2014;9:e111610
41. Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol* 2021;34:71-6
42. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10
43. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10
44. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on « sepsis-related problems » of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26:1793-800
45. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47:1181-247
46. Belousoviene E, Kiudulaite I, Pilvinis V, Pranskunas A. Links between Endothelial Glycocalyx Changes and Microcirculatory Parameters in Septic Patients. *Life Basel Switz* 2021;11:790
47. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996;24:1125-8
48. Boyer A, Chadda K, Salah A, Annane D. Glucocorticoid treatment in patients with septic shock: effects on vasopressor use and mortality. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:309-18
49. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34
50. Lazar A. Recent Data about the Use of Corticosteroids in Sepsis-Review of Recent Literature. *Biomedicines* 2024;12:984
51. van den Hoogen MWF, Seghers L, Manintveld OC, Roest S, Bekkers JA, den Hoed CM, et al. Care for the organ transplant recipient on the intensive care unit. *J Crit Care* 2021;64:37-44
52. Shih C, Tarng D, Yang W, Yang C. Immunosuppressant dose reduction and long-term rejection risk in renal transplant recipients with severe bacterial pneumonia. *Singapore Med J* 2014;55:372-7
53. Klouche K, Amigues L, Massanet P, Garrigue V, Delmas S, Szwarc I, et al. Outcome of renal transplant recipients admitted to an intensive care unit: a 10-year cohort study. *Transplantation* 2009;87:889-95
54. Badin J, Longuet H, Guillon A, Barbet C, Halimi JM, Lebranchu Y, et al. Renal function of renal transplantation patients after hospitalization in an intensive care unit. *Transplant Proc* 2012;44:2792-4
55. Silva JT, Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Multidrug-resistant Gram-negative infection in solid organ transplant recipients: implications for outcome and treatment. *Curr Opin Infect Dis* 2018;31:499-505
56. Timsit J-F, Sonnevile R, Kalil AC, Bassetti M, Ferrer R, Jaber S, et al. Diagnostic and therapeutic approach to infectious diseases in solid organ transplant recipients. *Intensive Care Med* 2019;45:573-91
57. Sun Q, Liu Z-H, Chen J, Ji S, Tang Z, Cheng Z, et al. An aggressive systematic strategy for acute respiratory distress syndrome caused by severe pneumonia after renal transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2006;19:110-6

Annexe 1

Score SOFA

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FiO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FiO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; ^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour. PaO₂, partial pressure of oxygen. ^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

Annexe 2

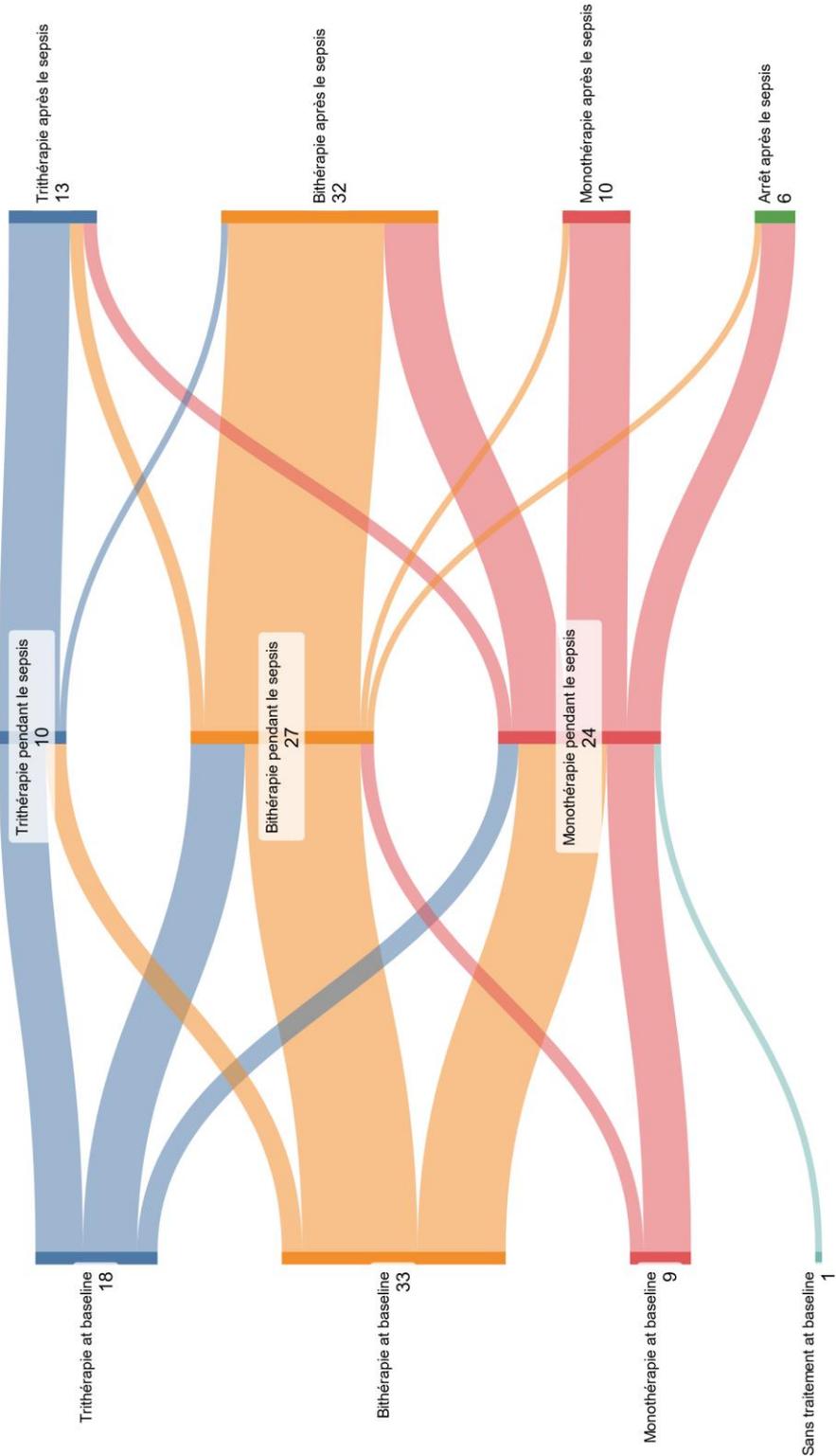
Liste des Codes CIM 10 utilisés :

- N18.5 Maladie rénale chronique, stade 5
- R57.2 Choc septique
- T86.1 Échec et rejet d'une greffe de rein
- Z94.0 Greffe de rein

- A40 Sepsis à streptocoques
- A41 Autres sepsis
- R65 Syndrome de réponse inflammatoire systémique [SRIS]
 - R65.0 Syndrome de réponse inflammatoire systémique d'origine infectieuse sans défaillance d'organe
 - R65.1 Syndrome de réponse inflammatoire systémique d'origine infectieuse avec défaillance d'organe

Annexe 3

Graphique de Sankey matérialisant la modification de l'immunosuppression pendant le choc septique, puis au décours de l'hospitalisation en réanimation



RÉSUMÉ

Impact de la prise en charge immunosuppressive en réanimation d'un choc septique sur la survie du greffon rénal : Étude de cohorte rétrospective multicentrique française entre 2008 et 2018

Introduction : La gestion du traitement immunosuppresseur en réanimation d'un choc septique n'est pas standardisée. D'une part, le traitement immunosuppresseur pourrait favoriser les événements infectieux et en majorer la gravité. D'autre part, la baisse de ce traitement engage un risque de rejet en cas de survie après un choc septique. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact d'une réduction du traitement immunosuppresseur sur la fonction du greffon à 3 mois d'une hospitalisation en réanimation d'un choc septique.

Méthodes : Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective, multicentrique, issue de 5 centres français (Amiens, Rouen, Lille, Valenciennes et Montpellier), incluant des patients greffés rénaux en choc septique, hospitalisés entre 2008 et 2018 dans les services de réanimation de ces centres, pour lesquels les données des 6 mois précédents et 3 mois suivants l'hospitalisation étaient précisées dans le dossier médical des patients (cohorte principale). L'analyse principale évalue le Delta relatif de DFG entre la base et à 3 mois de l'hospitalisation selon la baisse ou non de l'immunosuppression. Les analyses secondaires évaluent l'impact de la gestion de l'immunosuppression sur la mortalité.

Résultats : Dans notre cohorte, il n'est pas retrouvé de différence entre le groupe maintien et réduction de l'immunosuppression en réanimation sur la différence relative de DFG entre la base et 3 mois ($p=0.43$). La mortalité à 3 mois ne semble pas être majorée par la baisse de l'immunosuppression, après stratification sur des critères pronostics connus de la littérature ($p=0.51$). Notre analyse confirme de nouveau le caractère péjoratif du recours à la ventilation mécanique lors de la réanimation de patients greffés rénaux en choc septique (OR 5.06 ; IC 1.63 à 15.69 ; $p=0.0049$).

Conclusion : Ces résultats n'appuient pas l'hypothèse d'une dégradation de la fonction du greffon à 3 mois par la réduction de l'immunosuppression en réanimation d'un choc septique. La mortalité ne semble pas affectée par cette prise en charge également.

Mots clés : Choc septique ; Transplantation rénale ; Immunosuppression thérapeutique ; Insuffisance rénale ; Réanimation ; Thérapeutique.

ABSTRACT

Impact of immunosuppressive ICU management during septic shock on renal graft survival: a french multicenter retrospective cohort study between 2008 and 2018

Introduction: The management of immunosuppressive therapy during septic shock in intensive care units (ICU) is not standardized. On the one hand, immunosuppressive therapy may favor infectious events and increase their severity. On the other hand, a reduction in immunosuppressive therapy could lead to rejection, if the patient survives septic shock. The main objective of our study was to assess the impact of reducing immunosuppressive therapy on graft function at three months after hospitalization for septic shock.

Methods: We conducted a retrospective, multicenter cohort study from 5 French centers (Amiens, Rouen, Lille, Valenciennes and Montpellier), including renal transplant patients in septic shock hospitalized between 2008 and 2018 in these centers' ICU, for whom at least data for the 6 months preceding and 3 months following hospitalization were specified in the patients' medical records (main cohort). The main analysis evaluates the relative GFR difference between baseline and three months after hospitalization, depending on whether immunosuppression was reduced or not. Secondary analyses assessed the impact of immunosuppression management on mortality.

Results: In our cohort, there was no difference between the groups, maintaining or not immunosuppression in ICU through the relative GFR difference between baseline and 3 months ($p=0.43$). 3-Month mortality did not appear to be increased by reduced immunosuppression, after stratification on prognostic criteria known from the literature ($p=0.51$). Our analysis confirms the negative effect of mechanical ventilation during resuscitation of kidney transplant patients in septic shock (OR 5.06; CI 1.63 to 15.69; $p=0.0049$).

Conclusion: These results do not support the hypothesis that reduced immunosuppression during resuscitation of septic shock leads to a deterioration in graft function at three months. Mortality does not seem to be affected by this management either.

Key words: Septic shock; Renal transplantation; Immunosuppression therapy; Renal failure; Intensive Care; Therapy.