

La transplantation rénale pédiatrique

Pediatric Kidney Transplantation

M.-A. Macher

Reçu le 5 septembre 2014 ; accepté le 27 octobre 2014
© SRLF et Lavoisier SAS 2014

Résumé La population pédiatrique (moins de 18 ans à l'inscription) ne représente qu'une très faible part des patients en attente sur liste de transplantation rénale et greffés chaque année. Elle varie de 3 à 5 % selon les pays. En France, plus de 3000 greffes rénales par an sont réalisées dont 100 à 120 greffes de receveurs pédiatriques. La priorité accordée aux candidats pédiatriques varie selon les pays. En France, elle permet un accès rapide à la greffe avec une médiane d'attente sur liste de sept mois et un tiers de greffes préemptives. La survie des greffons s'est régulièrement améliorée au fil du temps avec une diminution des pertes précoces de greffons grâce à une meilleure prévention des thromboses et des rejets aigus de la première année. Actuellement, la survie des greffons est supérieure à 80 % à cinq ans et de près de 70 % à dix ans. Bien que peu développée en France par rapport aux autres pays, la greffe à partir de donneur vivant offre une survie meilleure des greffons. Les greffes avec des reins de petits donneurs et les petits receveurs ont plus de risque de perte précoce de greffons alors que les adolescents et jeunes adultes ont une survie des greffons à long terme moins bonne en raison de difficultés d'adhésion aux traitements. La greffe rénale améliore la survie, la croissance, l'insertion sociale et la qualité de vie et est le traitement nécessaire à tout enfant ayant une insuffisance rénale de stades IV à V.

Mots clés Insuffisance rénale chronique terminale · Dialyse · Greffe rénale · Enfant

Abstract The pediatric population represents a small part of the patients on waiting list for kidney transplantation or transplanted each year (~ 3 to 5% according to the country).

M.-A. Macher (✉)
Agence de la biomédecine, 1 avenue du Stade de France,
F-93212 La plaine Saint-Denis cedex
e-mail : mariealice.macher@biomedecine.fr

Service de néphrologie, hôpital universitaire Robert Debré,
Assistance Publique Hôpitaux de Paris,
Université Paris Diderot Paris 7, 48 boulevard Sérurier,
F-75935 Paris cedex 19

In France, more than 3,000 kidney transplantations were yearly performed in the last years, including 100 to 120 grafts in pediatric recipients (less than 18 years at registration on waiting list). The level of priority given to pediatric recipients varies in relation to the country. In France, good access to transplantation for children and adolescents is provided with a median duration on waiting list of 7 versus 25 months in adult patients with one third of preemptive transplantations. Graft survival has progressively increased over time with decreasing of early graft losses according to better prevention of thrombosis and acute rejection. In the recent cohorts, actuarial graft survival is over 80% at 5 years and close to 70% at 10 years. Living donor transplantation is responsible for a better graft survival but remains underdeveloped in France compared to other countries. Graft with kidney from small donors and young recipients presents an increasing risk of early graft loss. Adolescents and young adults have a worse long-term survival due to poor adherence to treatment. Survival, growth, social and professional life and quality of life are improved in pediatric recipients after kidney transplantation in comparison to dialysis period. This treatment should be offered as soon as possible to all children with end-stage renal disease.

Keywords End-stage renal disease · Dialysis · Kidney transplantation · Children

Introduction

Les greffes rénales chez des receveurs pédiatriques définis, en France, par un âge inférieur à 18 ans à l'inscription sur la liste d'attente ne représentent qu'une très faible part des greffes réalisées. Cependant, elles posent des problèmes spécifiques qui justifient leur individualisation et la prise en charge par des équipes pédiatriques. Les maladies rénales primitives sont très différentes de celles retrouvées dans les populations d'adultes. Sur le plan technique, comme pour la dialyse, plus les enfants sont jeunes et plus les difficultés sont grandes. La nécessité d'assurer une croissance, un

développement et une éducation les plus proches possibles de la normale sont des objectifs majeurs qui s'ajoutent aux objectifs usuels d'un traitement de suppléance rénale. Nous décrivons ici l'épidémiologie, les particularités des greffes pédiatriques et leurs résultats.

Données épidémiologiques

La population pédiatrique ne représente qu'une faible part des patients sur liste d'attente et de ceux bénéficiant d'une greffe rénale : environ 5 % de ces deux groupes en France. Ce taux reste stable au fil du temps et est comparable à ce qui est observé en Europe, en Amérique du Nord et en Australie. Ceci s'explique par une incidence de l'insuffisance rénale de stade V beaucoup plus faible que chez l'adulte : six à huit nouveaux patients par million de la population du même âge (pmp) en France, variant de six à quinze selon les pays. Chez l'adulte, cette incidence est de l'ordre de 150 par million d'habitants (pmh) en France et en Europe, et atteint 350 pmh aux États-Unis [1-5].

Les maladies rénales primitives responsables d'une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) à l'âge pédiatrique sont très différentes de celles rencontrées chez l'adulte. Une origine congénitale est retrouvée dans environ la moitié des cas : avant tout des troubles du développement des reins et des voies urinaires (30 à 40 %) puis des maladies génétiques diverses comme les syndromes néphrotiques congénitaux et les maladies kystiques. Les glomérulonéphrites chroniques dominées par les syndromes néphrotiques idiopathiques corticorésistants représentent 25 à 30 %. Chez l'adulte, les néphropathies liées à l'hypertension artérielle et au diabète dominant [5,6].

En France, l'accès à la liste nationale d'attente (LNA) des enfants est rapide. Après six mois de dialyse, 70 % des enfants sont inscrits. Plus d'un tiers des enfants inscrits le sont avant le stade de dialyse. Finalement, sauf exception, l'ensemble des enfants est dirigé vers la greffe qui est considérée comme le seul traitement satisfaisant de l'IRCT. Les plus jeunes enfants, ayant débuté la dialyse avant l'âge d'un an, sont ceux pour lesquels l'inscription en attente de greffe est la plus différée en raison du gabarit insuffisant [7].

L'accès à la greffe est également bien meilleur chez les receveurs pédiatriques que chez les adultes du fait des règles d'attribution qui accordent, dans notre pays, une forte priorité aux enfants et aux adolescents. Sur l'ensemble de la LNA, on observe une augmentation plus importante du nombre des nouveaux patients inscrits chaque année (70 % en dix ans) que du nombre de greffes qui n'a augmenté que de 52 %. Cette demande supérieure à l'offre, retrouvée dans tous les pays, aboutit à une accumulation progressive du nombre des patients restant sur liste et à une augmentation de la pénurie. L'index de pénurie défini par le rapport entre le nombre total

des candidats de l'année (nouveaux inscrits + patients restés en attente au 1^{er} janvier) et le nombre de patients greffés permet de mesurer la pénurie. En 2013, il y avait un greffon pour 4,7 candidats contre un pour 3,5 en 2008. La situation des candidats pédiatriques est bien différente. Il existe une relative stabilité de la liste d'attente avec chaque année une centaine de nouveaux inscrits et un nombre proche de candidats greffés. L'index de pénurie est dans ces conditions relativement stable avec un greffon pour 2,3 candidats (Fig. 1) [5].

Les règles d'attribution des greffons rénaux aux receveurs pédiatriques

En France, les enfants bénéficient d'une forte priorisation depuis 1996. Une priorité nationale absolue est accordée aux receveurs de moins de 18 ans sur les deux reins de tout

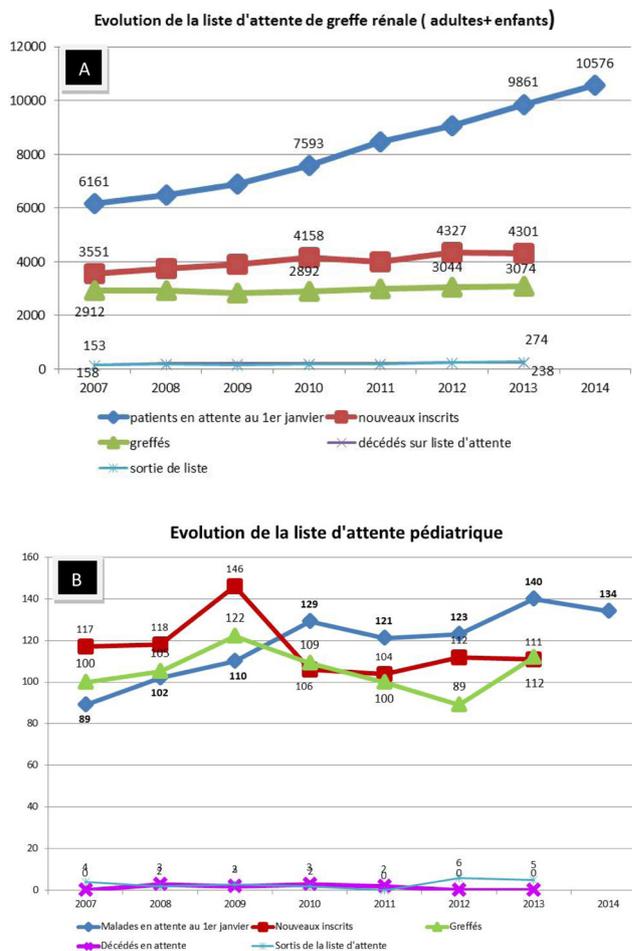


Fig. 1 Évolution de la liste nationale d'attente de greffe rénale en France selon l'âge des patients. A. Évolution de l'ensemble de la liste nationale d'attente en France entre 2007 et 2013 incluant les patients adultes et pédiatriques (moins de 18 ans à l'inscription). B. Évolution de la liste des patients pédiatriques sur la même période. Données de l'Agence de la biomédecine

donneur de moins de 18 ans. Le classement des receveurs pédiatriques se fait selon un score d'attribution national, prenant en compte la durée d'attente en dialyse, la durée d'attente sur la liste d'attente, le degré de compatibilité HLA, en particulier en classe II, la difficulté d'accès à la greffe et la distance entre le lieu de prélèvement et de greffe. Les receveurs pédiatriques bénéficient aussi d'une priorité sur les greffons de donneurs de 18 à 29 ans. Celle-ci est nécessairement plus restreinte, ne s'appliquant qu'à l'un des reins et en l'absence de receveur bénéficiant d'une priorité en raison d'une immunisation ou d'une greffe combinée rein-pancréas. La priorité pédiatrique est prolongée jusqu'à la greffe si le candidat avait moins de 18 ans au début de la dialyse. Cette priorisation offre ainsi aux receveurs pédiatriques deux bénéfices majeurs. D'une part, ils reçoivent des greffons optimaux de sujets de moins de 30 ans sauf pour les enfants très immunisés avec des anticorps anti-HLA (*human leukocyte antigen*) contre la plupart des donneurs qui ne peuvent être greffés que via une priorisation nationale sur l'ensemble des donneurs. D'autre part, ils bénéficient d'une durée d'attente sur liste courte avec une médiane de sept mois qui n'est plus que de cinq mois si on ne considère que les enfants qui ne sont pas en contre-indication sur la liste. Un tiers des greffes pédiatriques sont des greffes préemptives. Chez l'adulte, la médiane d'attente est de 25 mois et s'allonge d'année en année avec seulement 13 à 15 % de greffes préemptives.

Les attitudes ne sont pas univoques dans le niveau de priorisation accordé aux receveurs pédiatriques. L'Espagne, l'Italie et les États-Unis partagent avec la France le choix d'une forte priorisation avec des durées d'attente faibles. Mais cette priorisation est plus restreinte ailleurs, en particulier dans la zone Euro Transplant (regroupant la Hollande, la Belgique, le Luxembourg, l'Allemagne, l'Autriche, la Croatie et la Slovénie) où les médianes d'attente sont de l'ordre de deux ans [8]. Les arguments médicaux pour une telle priorisation sont principalement le retentissement sur la croissance et sur le développement psychomoteur de l'insuffisance rénale sévère et son aggravation avec la durée de dialyse. Ces arguments sont rejetés par certains qui considèrent que l'impact de la dialyse est aussi important pour d'autres catégories de malades [9] et le choix d'une forte priorisation pédiatrique est certainement en partie un choix sociétal. Mais la petite taille de la population pédiatrique plaide en sa faveur compte tenu du faible impact négatif de la priorisation sur les autres candidats [10].

Caractéristiques des donneurs attribués aux receveurs pédiatriques

Comme chez l'adulte, les greffons offerts aux receveurs pédiatriques peuvent être issus de donneurs vivants ou de donneurs décédés.

La transplantation à partir de donneurs vivants reste très peu développée en France chez l'enfant comme chez l'adulte en comparaison à nos voisins européens et Outre-Atlantique. En pédiatrie, la part des donneurs vivants représente 15 à 20 % des greffes réalisées en France alors qu'elle atteint 30 % en Allemagne, 50 % au Royaume-Uni et aux États-Unis et plus de 60 % dans les pays nordiques. Cette attitude est en partie liée au niveau de priorité accordée aux receveurs pédiatriques pour les donneurs décédés. Ceci a été bien démontré aux États-Unis où, depuis 2005, les receveurs de moins de 18 ans bénéficient d'une priorité sur les donneurs de moins de 35 ans. Cette mesure a significativement amélioré l'accès des enfants aux greffons de donneurs décédés mais s'est accompagnée d'une diminution non souhaitée significative des greffes avec donneur vivant [11].

En France, les greffons rénaux attribués aux enfants sont des greffons « optimaux » de donneurs de moins de 30 ans dans 98 % des cas dont 80 % de donneurs pédiatriques. Seuls les enfants immunisés, avec de très nombreux anticorps anti-HLA et un accès très réduit à la greffe reçoivent des greffons de donneurs plus âgés. Cependant, le nombre de donneurs pédiatriques est faible et diminue avec le temps, de même que celui des donneurs adultes jeunes [5].

Le rapport de poids à respecter entre donneur et receveur est diversement apprécié selon les équipes et les pays et selon l'accès à la greffe d'un candidat. Idéalement, il est souhaitable de ne pas descendre au-dessous d'un ratio de poids donneur/receveur de 0,5 pour les receveurs adolescents. Les reins de très jeunes donneurs (moins de deux ans) exposent à plus de complications précoces expliquant le refus fréquent de tels greffons par les équipes pédiatriques, en dehors d'une difficulté particulière d'accès à la greffe du receveur. Le risque de thrombose de ces petits greffons est d'autant plus élevé que le receveur est également de petit poids. Pourtant, passé ce cap des premiers mois, les résultats obtenus à long terme sont excellents avec une croissance rénale et une augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG) avec le temps [12]. Aux États-Unis, les reins de donneurs de moins de six ans ne sont pas proposés aux receveurs pédiatriques et cette limite est fixée à quatre ans au Royaume-Uni. Ces reins de petits donneurs peuvent être utilisés en greffant les deux reins chez des receveurs adultes avec de bons résultats [13,14]. À l'opposé, les jeunes enfants peuvent recevoir des reins d'adultes ou d'adolescents, qu'il s'agisse d'un donneur vivant, un des parents en règle, ou d'un donneur décédé. Des nourrissons (poids < 10-15 kg) peuvent être greffés avec des reins de taille adulte, même si ce type de greffes pose des problèmes techniques délicats.

En France, les reins de donneurs décédés attribués aux receveurs pédiatriques sont exclusivement issus de donneurs en état de mort encéphalique. Les reins des donneurs décédés après arrêt circulatoire, qu'il s'agisse d'arrêt inopin non contrôlé (Maastricht 1 ou 2) ou d'arrêt contrôlé après

limitations et arrêt des thérapeutiques actives (Maastricht 3 qui va débiter en France fin 2014) ne sont pas proposés aux receveurs pédiatriques alors qu'ils peuvent l'être aux États-Unis ou en Angleterre [15,16].

Les aspects techniques

Si des greffes rénales peuvent être techniquement réalisées chez des nourrissons à partir de 5 kg, la plupart des équipes attendent un poids de 9 à 10 kg pour l'envisager. Les risques de thromboses, significativement plus élevés jusqu'à un poids de 20 à 25 kg, deviennent en effet supérieurs aux risques de morbidité et mortalité en dialyse chez ces petits nourrissons et ne sont envisagés qu'en cas d'impossibilité de poursuivre la dialyse [17,18].

Chez les receveurs de plus de 20 kg, la technique chirurgicale est la même que chez les adultes. Le greffon rénal est habituellement placé dans la fosse iliaque droite en extrapéritonéal. Les anastomoses vasculaires se font sur les vaisseaux iliaques externes avec une anastomose urétérovésicale de type Lich-Gregoir et mise en place d'une sonde double J pendant six semaines. En amont de la greffe, un bilan de la situation anatomique est indispensable pour préciser l'état des voies urinaires et vérifier la disposition et la perméabilité des gros vaisseaux. L'évaluation de la fonction vésicale avant la greffe est capitale chez les enfants ayant des uropathies malformatives et en particulier chez les garçons ayant eu des valves de l'urètre postérieur avec la nécessité dans certains cas d'un agrandissement vésical ou de cathétérismes intermittents avec ou sans dérivation continente transappendiculaire type Mitrofanoff [18,19]. La néphrectomie des reins natifs est indiquée en cas de dilatation des cavités associées à des infections ou retentissant sur la fonction vésicale en cas de reflux massif, en cas de gros reins kystiques encombrants, en cas de risque de tumeur (pathologie liée à une mutation dans le gène WT1 en particulier), et enfin en raison d'une hypertension artérielle liée à une pathologie rénale. Dans cette dernière indication qui n'est pas retenue dans tous les pays, le but est de limiter le risque d'HTA post-greffe et c'est une binéphrectomie qui est requise, en un ou deux temps. Dans tous les cas, la stratégie doit être discutée en amont du jour de la greffe. Les néphrectomies gauches sont faites avant la greffe et les droites le jour de la greffe en règle, ce qui a pour inconvénient d'allonger la durée d'ischémie froide. Actuellement, la plupart des équipes réalisent ces néphrectomies sous laparoscopie. Les uretères doivent être laissés en place sauf contre-indication, car ils pourront être nécessaires pour réaliser une anastomose urétéro-urétérale avec un greffon.

Chez les receveurs de moins de 20 kg, les modalités chirurgicales varient [19-21]. Pour certains, il est préférable de faire un abord transpéritonéal avec une incision médiane

pour éviter la compression d'un greffon de grande taille dans le rétropéritoine, tandis que pour d'autres, la voie d'abord reste la même. En revanche, il est toujours nécessaire de faire les anastomoses vasculaires sur l'aorte et la veine cave inférieure pour obtenir un débit sanguin rénal suffisant et réduire le risque de thrombose.

Le rapport des poids donneur/receveur est aussi un paramètre important chez les receveurs de moins de 20 kg et en particulier chez les nourrissons de moins de 10 ou 15 kg recevant un greffon de taille adulte. La prise en charge hémodynamique per- et postopératoire est capitale pour permettre une bonne perfusion du greffon [19,21,24]. En peropératoire, la volémie est augmentée par des remplissages vasculaires. La volémie optimum est définie à partir d'une surveillance du débit cardiaque (ex : Doppler œsophagien). Les objectifs à atteindre avant le déclantage des anastomoses vasculaires sont une pression artérielle systolique supérieure à 100 mmHg et une pression veineuse centrale d'au moins 12 cmH₂O. Cette augmentation de la volémie doit également être maintenue en postopératoire, ce qui se traduit généralement par une augmentation du poids de l'ordre de 10 %. Cette stratégie prévient le risque de thrombose et de tubulonéphrite par hypoperfusion. En l'absence de tubulonéphrite, les résultats obtenus sont excellents [22-25]. Cependant, malgré ces précautions, le débit de perfusion rénale obtenu a été estimé au mieux aux 2/3 du débit observé chez le donneur avec pour conséquence la présence de lésions ischémiques périphériques sur les biopsies systématiques à un an et une réduction du volume du greffon avec le temps [20,25]. Le maintien prolongé d'une volémie élevée pendant la première année avec des apports en eau de 3 l/m²/j, associée à une supplémentation en chlorure de sodium (10 mmol/kg/j) administré par une sonde gastrique, prévient ou limite ces problèmes [20].

Aspects immunologiques

Les traitements immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale pédiatrique sont les mêmes que ceux utilisés chez l'adulte malgré des différences de maturation du système immunitaire et des différences dans le métabolisme des principaux médicaments (anticalcineurines et mycophénolate mofétil [MMF]). La classification des lésions histologiques de Banff, régulièrement remise à jour, est utilisée, comme chez l'adulte, pour définir les rejets des greffons et leurs types [26]. Les études pharmacocinétiques systématiques permettent, comme chez l'adulte, d'adapter les posologies d'immunosuppresseurs en tenant compte des différences interindividuelles de métabolisme. La généralisation de ce monitoring représente un des grands progrès des dix dernières années. Dans l'état actuel des connaissances, le maintien d'un traitement à vie est indispensable à la survie du greffon.

Les progrès dans les traitements immunosuppresseurs et dans leur gestion ont permis de diminuer l'incidence des rejets aigus cellulaires des six premiers mois de 40 % à moins de 10 % entre 1995 et 2004 chez l'adulte comme chez l'enfant [27,28]. Cependant, le meilleur dépistage des anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur (*donor specific antibodies* ou DSA) a mis en lumière le rôle prépondérant de l'immunité humorale et du rejet humoral chronique dans la perte progressive des greffons. Le dépistage précoce de ces anticorps et des rejets humoraux, à un stade précoce infraclinique accessible à un traitement avant que les lésions inflammatoires aboutissent à une fibrose irréversible et progressive, est devenu le principal objectif des cliniciens. Le développement d'essais multicentriques internationaux pédiatriques dans les dernières années a cependant permis de mieux approcher les spécificités pédiatriques caractérisées par un risque plus élevé d'infections virales et en particulier de syndrome lymphoprolifératif associé à l'Epstein-Barr virus (EBV) induit, un intérêt des protocoles sans corticoïdes ou un arrêt précoce des corticoïdes pour préserver la croissance [29-32].

Pour une première greffe de donneur receveur non immunisé, la majorité des équipes utilisent actuellement un protocole comprenant une induction par anticorps antirécepteurs de l'interleukine (IL)-2 (basiliximab ou Simulect[®]) associés à des corticoïdes les quatre premiers jours uniquement, un anticalcineurine de prédilection qui est le tacrolimus (Prograf[®]) et le MMF (Cellcept[®]). La pratique des biopsies systématiques dites « protocolaires », le plus souvent à trois mois et un an, permet d'adapter les traitements à chaque patient. Les protocoles initiaux varient selon le risque immunologique de la greffe pouvant être allégés pour des donneurs apparentés HLA-identiques et devant à l'inverse être renforcés chez des receveurs immunisés.

Les essais thérapeutiques en cours continuent à modifier les pratiques. Ils concernent principalement l'évaluation des médicaments visant à diminuer voire arrêter les anticalcineurines qui sont néphrotoxiques. Les inhibiteurs de m-TOR (rapamycine appelée également sirolimus et everolimus) sont actuellement introduits après les trois premiers mois de greffe associés à une diminution des doses de tacrolimus et donc de la néphrotoxicité avec un meilleur DFG à long terme [33]. Un essai pédiatrique est encore en cours. Cependant, ces médicaments peuvent entraîner des retards de cicatrisation, des hyperlipémies et une protéinurie. Le belatacept qui bloque le deuxième signal de l'activation des lymphocytes T ou co-stimulation, à savoir l'interaction entre les épitopes CD80 et CD86 des cellules présentatrices de l'antigène et le récepteur CD28 des lymphocytes B est utilisé en association avec des corticoïdes et du MMF sans anticalcineurine, après induction par basiliximab. L'essai BENEFIT chez l'adulte a démontré la meilleure fonction du greffon à long terme en comparaison au bras traité par ciclosporine. Cepen-

nant, il est associé à une augmentation du risque de syndrome lymphoprolifératif chez les receveurs EBV négatifs rendant son utilisation en pédiatrie difficile [34]. À plus long terme, les essais testant les stratégies d'induction de tolérance se développent et cette voie devient une réalité. Les protocoles varient mais impliquent tous une greffe de cellules de la moelle osseuse du donneur [35-37]. Les bénéfices d'une tolérance induite permettant l'arrêt des immunosuppresseurs seraient très importants, supprimant la néphrotoxicité, les risques infectieux et de cancers, échappant aux problèmes de non-compliance aux traitements. Ces protocoles ouvrent la porte à l'espoir « d'un rein pour la vie » avec un bénéfice personnel évident mais aussi collectif en diminuant le besoin de retransplantation entraînant ainsi une épargne de greffons [38].

L'effet du matching HLA sur le risque de rejet aigu au cours de la première année a diminué avec les protocoles d'immunosuppression actuels améliorant ainsi la survie du greffon [39,40]. Cependant, l'effet du matching HLA persiste sur la survie à long terme, principalement chez les receveurs « full match » ou sans incompatibilité en classe II. La compatibilité en classe II prévient le développement de DSA et de rejets humoraux associés à une moins bonne survie du greffon [41-43]. Or, le développement de ces DSA de novo semble plus fréquent chez les receveurs pédiatriques [13]. Chez les receveurs jeunes, qui auront en règle générale besoin de plusieurs greffes au cours de leur vie, la compatibilité HLA, en particulier en classe II, a l'intérêt majeur de limiter l'immunisation, rendant difficile l'accès à des greffons compatibles pour les retransplantations. Cette préservation « du capital immunologique » est un argument fort pour privilégier le meilleur matching HLA dans les règles d'attribution des greffons chez les receveurs pédiatriques [44,45]. Le matching HLA est pris en compte dans l'attribution des greffons pédiatriques par l'ensemble des pays. Les travaux en cours s'appliquent à améliorer la compatibilité en utilisant des moyens plus sophistiqués. Un champ d'investigation prometteur est la détermination plus fine des groupes HLA DQ au niveau épitopique dans le but de minimiser le risque de développer des DSA anti-DQ et de mieux déterminer les antigènes permis et interdits chez les patients immunisés [46,47]. Une autre approche concerne la détermination de profils de donneurs moins immunogènes en évitant les réactions croisées entre certains groupes HLA liées à des épitopes partagés entre les groupes HLA A, B, DR ou DQ (*cross reactive groups* ou CREG) expliquant l'apparition de certains DSA en post-greffe [48].

Les résultats

Les données des registres et des principales études publiées démontrent toutes une survie des patients pédiatriques

significativement améliorée après greffe de rein en comparaison à un traitement de suppléance rénale [17,49,50]. « Les données françaises du registre REIN [6] permettent d'estimer l'espérance de vie des patients pédiatriques attendue aux divers âges de l'enfance et de l'adolescence. Par exemple, l'espérance de vie d'un enfant de dix ans issu de la population générale est de 70 ans versus 34 ans environ pour un dialysé et 55 ans environ pour un greffé. Ces résultats sont proches de ceux d'une étude du registre européen estimant l'espérance de vie de jeunes adultes, ayant débuté un traitement de suppléance rénale, à 63 ans pour les porteurs de greffons fonctionnels vs 38 ans pour ceux restés en dialyse [51]. La survie des patients pédiatriques s'améliore avec le temps. Au sein de la cohorte américaine des patients pédiatriques greffés, la survie à dix ans est passée de 77,6 % à 90,5 % entre 1987 et 2001 [49]. Le jeune âge est un facteur de risque de décès toujours retrouvé quel que soit les modalités de traitement. Ce risque est toujours supérieur en dialyse. Les principales causes de décès sont les infections, les complications cardiaques et les cancers [52-56]. La survie des greffons s'est également significativement améliorée dans les cohortes les plus récentes dans toutes les publications avec des résultats relativement similaires dans les différents pays [52-56]. En France, les survies à cinq ans et à dix ans ont augmenté entre 1985-1995 et 1996-2012 respectivement de 67 à 83 % et de 56 à 68 % [5]. Cette amélioration s'est faite principalement grâce à la diminution des échecs précoces avec une meilleure prévention des thromboses et la diminution des rejets. Au-delà de la première année, la pente des courbes de survie actuarielle des greffons reste la même, comme chez l'adulte. Le jeune âge apparaît comme un facteur de risque significatif de perte précoce du greffon (par thrombose vasculaire), qu'il s'agisse de l'âge du receveur (moins de deux ans) ou de l'âge du donneur avec des résultats très inférieurs avec des donneurs de moins de deux ans. Les survies à un an des greffons pour des donneurs de moins de deux ans, trois à cinq ans, six à dix ans, 11 à 17 ans sont respectivement de 74 %, 86 %, 86 % et 92 %. Les principaux facteurs de risque d'échecs à plus long terme sont une durée d'ischémie prolongée, les rejets chroniques, les hyalinoses segmentaires et focales (ou syndromes néphrotiques primitifs corticorésistants) avec récurrence sur le greffon et les problèmes de non-adhérence aux traitements. Ce dernier point, principalement rencontré chez les adolescents et les jeunes adultes conduit à des résultats moins bons dans ces tranches d'âge malgré l'attribution de greffons optimaux [57]. Le renforcement des mesures d'éducation thérapeutique et l'encadrement du passage d'une équipe pédiatrique à une équipe adulte est capital pour essayer de prévenir les arrêts de traitement [13].

Comme chez l'adulte, toutes les études pédiatriques montrent que la survie des greffons est meilleure pour les greffes avec donneur vivant. En France, la survie du greffon à dix

ans est de 75 % pour les donneurs vivants contre 61 % pour les donneurs décédés (Fig. 2).

Les infections virales représentent une part importante des complications post-greffe, principalement au cours de la première année avec plus de primo-infections que chez l'adulte qu'il s'agisse des infections à cytomégalo virus (CMV), à EBV ou à BK virus dont l'émergence est plus récente. Le ganciclovir est efficace dans la prévention et le traitement précoce des infections à CMV dont le dépistage est recommandé la première année de greffe et semble réduire le risque de syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (PTLD) EBV-induits. Cependant, les protocoles d'immunosuppression actuels, plus efficaces pour la prévention des rejets, sont associés à une augmentation importante des PTLN post-greffe dans la population pédiatrique qui surviennent chez 3 à 5 % des enfants contre moins de 1 % il y a 20 ans. Les PTLN sont responsables de perte de greffons et de décès [13,28]. La prévention de cette complication passe par la surveillance systématique et régulière des charges virales permettant de diminuer l'immunosuppression en cas de charge virale élevée et de diagnostiquer et traiter précocement les PTLN. Concernant le BK virus, la modulation de l'immunosuppression est à ce jour le meilleur traitement. Les traitements par cidofovir, leflunomide ou immunoglobulines polyvalentes IV sont utilisés, mais aucun protocole n'est validé à ce jour.

Assurer une croissance satisfaisante est au cœur des préoccupations de la prise en charge des enfants insuffisants rénaux. La mise en route précoce chez les enfants insuffisants rénaux d'une prise en charge nutritionnelle adaptée et les traitements par hormone de croissance recombinante a amélioré considérablement la taille à la greffe. En 1987 dans le registre nord-américain, elle se situait en moyenne -2,5 déviations standards (DS) alors qu'elle est actuellement à -1,5 DS [28,58,59]. Après greffe, un rattrapage statural est le plus souvent observé chez les jeunes enfants (avant six

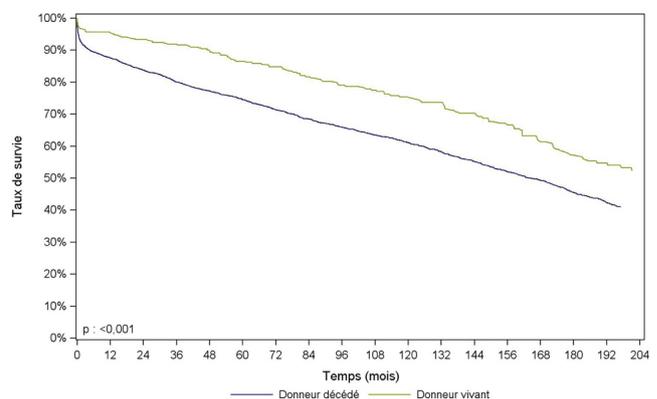


Fig. 2 Survie du greffon après greffe rénale pédiatrique selon l'origine du greffon, donneur décédé ou donneur vivant (1985-2012). Rapport de l'Agence de la biomédecine 2014

ans) mais est plus incertain chez les plus grands et chez les adolescents. Les protocoles d'immunosuppression sans corticoïde, améliore la qualité de croissance et augmente les possibilités de rattrapage [29,30].

Le développement psychomoteur, l'insertion sociale et professionnelle et la qualité de vie sont clairement meilleurs après greffe qu'en dialyse [50,54]. Il persiste malgré tout des difficultés en particulier dans les catégories sociales défavorisées et chez les filles qui apparaissent significativement moins bien insérées dans une étude française récente [60].

Conclusion

La greffe rénale est le meilleur traitement de l'insuffisance rénale terminale chez l'enfant et doit être proposée à tous les enfants, le plus rapidement possible, en privilégiant à chaque fois que cela est possible une greffe préemptive permettant d'éviter une période de dialyse. Le développement des greffes avec donneur vivant, faible en France malgré des survies des greffons meilleures, permettrait d'augmenter ces greffes préemptives. La greffe rénale offre aux enfants et aux adolescents une meilleure survie et les meilleures chances de croissance et de développement avec une meilleure qualité de vie. La survie du greffon s'est régulièrement améliorée au fil du temps mais, avec une médiane de durée de survie de 15 ans, la plupart des enfants greffés actuellement auront besoin de plusieurs greffes au cours de leur vie. La fréquence des pertes de greffons par mauvaise adhésion aux traitements reste un problème difficile chez les adolescents et jeunes adultes.

Liens d'intérêts : M.A. Macher déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

1. Council of Europe's Newsletter Transplant 2014 www.esot.org/
2. IRODaT - International Registry on Organ Donation and transplantation. www.irodat.org/
3. ESPN/ERA-EDTA Registry. Paediatric data. <http://www.espn-reg.org>
4. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al (2014) OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant* 14(suppl 1):11-44
5. Agence de la biomédecine. Rapport annuel 2013.saint-Denis La Plaine : Agence de la biomédecine : 2014. www.agence-biomedecine.fr
6. Harambat J, Macher MA, Niaudet P, et al (2012). ESRD paediatric patients. *Nephrol Ther* 8(Suppl 1):S149-59
7. Hogan J, Savoye E, Macher MA, et al (2014) Rapid access to renal transplant waiting list in children: impact of patient and centre characteristics in France. *Nephrol Dial Transplant* 29:1973-9
8. Harambat J, van Stralen KJ, Schaefer F, et al (2013) Disparities in policies, practices and rates of pediatric kidney transplantation in Europe. *Am J Transplant* 13:2066-74
9. Capitaine L, Van Assche K, Pennings G, et al (2014) Pediatric priority in kidney allocation: challenging its acceptability *Transpl Int* 27:533-40
10. Amaral S, Reese PP (2014) Children first in kidney allocation: the right thing to do *Transpl Int* 27:530-2
11. Hippen BE, Thistlethwaite JR Jr, Ross LF (2011) Risk, prognosis, and unintended consequences in kidney allocation. *N Engl J Med* 364:1285-7
12. Dubourg L, Cochat P, Hadj-Arssa A, et al (2002) Better long-term functional adaptation to the child's size with pediatric compared to adult kidney donors *Kidney International* 62:1454-60
13. Dharnidharka VR, Stevens G, Howard RJ (2005) En-bloc kidney transplantation in the United States: an analysis of United Network of Organ Sharing (UNOS) data from 1987 to 2003. *Am J Transplant* 5:1513-7
14. Rusai K, Szabo AJ (2014) Recent developments in kidney transplantation in children. *Curr Opin Organ Transplant* 19:381-6
15. Van Heurn E, de Vries EE (2009) Kidney transplantation and donation in children. *Pediatr Surg Int* 25:385-93
16. Shore PM, Huang R, Roy L (2011) Potential for Liver and Kidney Donation After Circulatory Death in Infants and Children. *Pediatrics* 128:e631-8
17. DharnidharkaVR, Fiorina P, Harmon WE (2014). Kidney Transplantation in Children. *New Engl J Med* 371:549-58[REMOVED HYPERLINK FIELD]
18. Donati-Bourne J, Roberts HW, Coleman RA (2014) Donor-recipient size mismatch in paediatric renal transplantation. *J Transplant* 2014:317574
19. Salvatierra O, Millan MT, Concepcion W (2006) Pediatric renal transplantation with considerations for successful outcomes. *Semin Pediatr Surg* 15:208-17
20. Salvatierra O Jr, Singh T, Shifrin R, et al (1998) Successful transplantation of adult-sized kidneys into infants requires maintenance of high aortic blood flow. *Transplantation* 66:819-23
21. Salvatierra O Jr, Sarwal M (2000) Renal perfusion in infant recipients of adult-sized kidneys is a critical risk factor. *Transplantation* 70:412-13
22. Sarwal MM, Cecka JM, Millan MT, et al (2000) Adult-size kidneys without acute tubular necrosis provide exceedingly superior long-term graft outcomes for infants and small children: a single center and UNOS analysis. *United Network for Organ Sharing. Transplantation* 70:1728-36
23. Goldsmith PJ, Asthana S, Fitzpatrick M, et al (2010) Transplantation of adultsized kidneys in low-weight pediatric recipients achieves short-term outcomes comparable to size-matched grafts. *Pediatr Transpl* 14:919-24
24. Herthelius M, Celsi G, Halling SH (2012) Renal transplantation in infants and small children. *Pediatr Nephrol* 27:145-50
25. Naesens M, Kambhampati N, Concepcion W, et al (2007) The Evolution of Nonimmune Histological Injury in Adult-Sized Kidney Grafts in Pediatric Recipients. *Am J Transplant* 7:2504-14
26. Haas M, Sis B, Racusen LC, et al (2014) Banff 2013 meeting report: inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* 14:272-83
27. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, et al (2004) Lack of Improvement in Renal Allograft Survival Despite a Marked Decrease in Acute Rejection Rates Over the Most Recent Era. *Am J Transplant* 4:378-83
28. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (2010) Annual transplant report (https://web.emmes.com/study/ped/annrpt/2010_Report.pdf).
29. Grenda R, Watson A, Trompeter R, et al (2010) A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study. *Am J of Transplant* 10:828-36

30. Sarwal MM, Ettenger RB, Dharnidharka V, et al (2012) Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a multicenter randomized with three-year follow-up. *Am J Transplant* 12:2719–29
31. Naesens M, Salvatierra O, Benfield M, et al (2012) Subclinical inflammation and chronic renal allograft injury in a randomized trial on steroid avoidance in pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant* 12:2730–43
32. Trompeter R, Filler G, Webb NJ, et al (2002) Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporine microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 17:141–9
33. Pape L, Ahlenstiel T (2014) mTOR inhibitors in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 29:1119–29
34. Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y (2012) Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant* 12:630–9
35. Scandling JD, Busque S, Dejbakhsh-Jones S, et al (2012) Tolerance and withdrawal of immunosuppressive drugs in patients given kidney and hematopoietic cell transplants. *Am J Transplant* 12:1133–45
36. Kawai T, Cosimi AB, Spitzer TR, et al (2008) HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med* 358: 353–61
37. Leventhal J, Abecassis M, Miller J, et al (2012) Chimerism and tolerance without GVHD or engraftment syndrome in HLA-mismatched combined kidney and hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Transl Med* 4:124ra28
38. Montgomery RA (2014) One Kidney for Life. *Am J Transplant* 14:1473–4
39. Süsal C, Opelz G (2013) Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 18:438–44
40. Su X, Zenios SA, Chakkerla H, et al (2004) Diminishing Significance of HLA Matching in Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 4:1501–08
41. Tagliamacco A, Cioni M, Comoli P, et al (2014) DQ molecules are the principal stimulators of de novo donor-specific antibodies in nonsensitized pediatric recipients receiving a first kidney transplant. *Transpl Int* 27:667–73
42. Willicombe M, Brookes P, Sergeant R, et al (2012) De novo DQ donor specific antibodies are associated with a significant risk of antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy. *Transplantation* 94:172
43. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, et al (2013) Incidence and impact of de-novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation* 95:410–17
44. Gralla J, Tong S, Wiseman AC (2013) The impact of human leukocyte antigen mismatching on sensitization rates and subsequent retransplantation after first graft failure in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 95:1218–24
45. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, et al (2013) Relative Importance of HLA Mismatch and Donor Age to Graft Survival in Young Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 96:469–75
46. Wiebe C, Pochinco D, Blydt-Hansen TD, et al (2013) Class II HLA Epitope Matching. A Strategy to Minimize De Novo Donor-Specific Antibody Development and Improve Outcomes. *Am J Transplant* 13:3114–22
47. Tambur AR, Leventhal JR, Walsh RC (2013) HLA-DQ Barrier: Effects on cPRA Calculations. *Transplantation* 96:1065–72
48. Nainani N, Singh N, Shanahan T, et al (2009) Cross Reactive Epitope Group antibodies in sensitized kidneys transplant recipients was associated with early acute Antibody Mediated Rejection associated with early acute Antibody Mediated Rejection. *Transpl Immunol* 20:113–7
49. Van Arendonk KJ, Boyarsky BJ, Orandi BJ, et al (2014) National Trends Over 25 Years in Pediatric Kidney Transplant Outcomes. *Pediatrics* 133:594–601
50. Rees L (2009) Long-term outcome after renal transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol* 24:475–84
51. Kramer A, Stel VS, Tizard J (2009) Characteristics and survival of young adults who started renal replacement therapy during childhood. *Nephrol Dial Transplant* 24:926–33
52. Allain-Launay E, Roussey-Kesler G, Ranchin B (2009) Mortality in pediatric renal transplantation: A study of the French pediatric kidney Database. *Pediatr Transplantation* 13:725–30
53. McDonald SP, Craig JC (2004) for the Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association Long-Term Survival of Children with End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med* 350:2654–62
54. Shroff R, Ledermann S (2009) Long-term outcome of chronic dialysis in children. *Pediatr Nephrol* 24:463–74
55. Hogan J, Couchoud C, Macher MA (2014) Outcome In Children Starting Renal Replacement Therapy Before 24 Months Of Age In France. The 47th ESPN Congress in Porto, Portugal, September 18-20, 2014. *Pediatr Nephrol* 29:1660
56. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. 2010 Annual transplant report (https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/2010_Report.pdf)
57. Andreoni KA, Forbes R, Andreoni RM (2013) Age-Related Kidney Transplant Outcomes Health Disparities Amplified in Adolescence. *JAMA Intern Med* 173:1524–32
58. Fine RN (2010) Etiology and treatment of growth retardation in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a historical perspective. *Pediatr Nephrol* 25:725–32
59. Pape L, Ehrlich JH, Zivicnjak M, Offner G (2005) Growth in children after kidney transplantation with living related donor graft or cadaveric graft. *Lancet* 366:151–3
60. Mellerio H, Alberti C, Labèguerie M, et al (2014) Adult Social and Professional Outcomes of Pediatric Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 97:196–205