

TRAITEMENT DE REMPLACEMENT RÉNAL PENDANT L'ENFANCE: DIALYSE ET TRANSPLANTATION RÉNALE – UNE MISE À JOUR

Markus Feldkötter, Kathrin Buder

Traduction Rudolf Schläpfer



Markus Feldkötter

Les enfants et adolescents souffrent rarement d'une insuffisance rénale aiguë ou chronique, respectivement terminale. Ils ne nécessitent donc que rarement un traitement de remplacement rénal, qu'il s'agisse de dialyse ou de transplantation rénale. La prise en charge de ces patients complexes est astreignante. La bonne collaboration entre spécialistes et pédiatres praticiens est donc essentielle.

Introduction

Peu d'enfants ou d'adolescents en Suisse nécessitent chaque année un traitement de remplacement rénal, dialyse ou greffe rénale, le gold-standard étant la transplantation rénale allogène. En Suisse on en pratique 10-12 par année chez des enfants. Sauf de rares exceptions on vise toujours la transplantation, la dialyse (chronique) ne pouvant remplacer la fonction rénale que partiellement et pour un temps limité¹⁾. Un élément important est aussi le fait que les enfants et adolescents montrent un meilleur développement neuromoteur, psychosocial, scolaire et professionnel après transplantation que sous dialyse chronique²⁾.

Une dialyse aiguë est néanmoins souvent nécessaire pendant l'enfance. Cela se fait généralement dans un service de soins intensifs pédiatriques, générale-

ment en collaboration avec les néphrologues pédiatres. Les indications les plus fréquentes sont l'insuffisance rénale aiguë et les maladies métaboliques³⁾.

Pour une prise en charge optimale des enfants et adolescents avec une insuffisance rénale aiguë et/ou chronique avec dialyse et dans le cadre d'une transplantation, une médecine hautement spécialisée et en même temps holistique est nécessaire. Une médecine qui inclut, en plus de la prise en charge médicale et des soins, des prestations allant largement au delà, comprenant des interventions psychologiques, pédagogiques, sociales et nutritionnelles. Souvent une prise en charge par les soins à domicile est aussi nécessaire.

Dialyse

Indications à la dialyse

L'indication à la dialyse est généralement posée en collaboration interdisciplinaire entre soins intensifs et néphrologie. Si une dialyse chronique s'avère nécessaire, la décision en appartient au néphrologue traitant. On distingue des indications absolues et relatives (*tableau 1*), les différents facteurs étant pondérés diversement selon la situation de départ.

Indications absolues (avec ou sans insuffisance rénale)	Indications relatives
- Hyperkaliémie - Acidose métabolique - Œdème pulmonaire - Complications urémiques • péricardite • saignements • encéphalopathie - Hypertension - Intoxication avec une substance dialysable - Troubles du métabolisme*	- Malnutrition • Retard de croissance • Trouble du métabolisme phospho-calcique • Hyperphosphatémie - DFGe persistant < 6-10 ml/min/1.73m² - taux d'urée persistant > 30-33 mmol/l

Correspondance:
markus.feldkoetter
@kispi.uzh.ch

d'après^{4), 5)}. DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé, *p.ex. déficits du cycle de l'urée

Tableau 1: Indications absolues et relatives au traitement de remplacement rénal, d'après^{4), 5)}.

Formation continue

Dialyse aiguë

La décision de mettre en place une dialyse aiguë dépend en première ligne de l'équilibre hydrique, de l'importance de l'urémie, des troubles électrolytiques et du métabolisme acido-basique. Outre les causes rénales (p.ex. syndrome hémolytique et urémique) ou hémodynamiques (p.ex. après une intervention cardiaque pour une cardiopathie congénitale), dans de rares cas les indications à la dialyse aiguë sont aussi une intoxication (p.ex. éthylène glycol) ou un trouble métabolique (p.ex. hyperammoniémie lors de déficits du cycle de l'urée).

Dialyse chronique

Une dialyse chronique débutera généralement lorsque le débit de filtration glomérulaire est en dessous de 15 ml/min/1.73m², ce qui correspond au stade 5 de l'insuffisance rénale chronique d'après KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Chez les enfants avec une maladie rénale connue, il est souvent possible de planifier le début de la dialyse. L'indication se base en première ligne sur les effets à long terme de l'insuffisance rénale chronique comme p.ex. la croissance, l'alimentation et le métabolisme phospho-calcique. Le moment et la nécessité de la dialyse peuvent être influencés par des facteurs aigus comme une infection gastro-intestinale et/ou une opération pouvant aggraver l'insuffisance rénale. Le médecin traitant se trouve à devoir choisir entre débiter le traitement somme toute très invasif à temps mais pas trop tôt⁶⁻⁸⁾.

Méthodes de dialyse

Sont à disposition en principe deux méthodes: hémodyalyse et dialyse péritonéale. Le choix dépend de l'in-

dication, de l'âge, des conditions locales et de la situation clinique. Une comparaison entre hémodyalyse et dialyse péritonéale est présentée dans le *tableau 2*. On constate que lorsqu'une dialyse chronique est nécessaire et médicalement possible, le souhait du patient et de la famille doit également être pris en considération. Notamment chez les patients avec une maladie rénale chronique les deux méthodes ne s'excluent pas, mais se complètent. Au courant de la vie d'un patient, il peut aussi s'avérer nécessaire de passer d'une méthode à l'autre⁹⁾. Chez l'enfant et surtout le petit enfant on privilégie la dialyse péritonéale.

Hémodyalyse

Toutes les méthodes d'hémodyalyse conduisent le sang par un système extracorporel à travers un filtre de dialyse. Là sont éliminés l'eau, les produits urémiques et les électrolytes, en substituant p.ex. le bicarbonate, à travers une membrane semi-perméable. Le transport se fait par diffusion, osmose et/ou convection, ou actuellement par une combinaison des trois principes (déroulement schématique représenté dans la *figure 1*).

Dans les **situations aiguës** on utilise en général les méthodes de *dialyse continue*, comme p.ex. l'hémo-filtration continue veino-veineuse. Elles ont l'avantage de permettre une élimination continue et de moins surcharger le système cardiovasculaire.

Lors des traitements par **hémodyalyse chronique intermittente**, il faut trouver un compromis entre efficacité du traitement et résultat clinique optimal d'une part et temps investi par le patient d'autre part. En règle générale l'hémodyalyse est effectuée dans

Hémodyalyse vs. dialyse péritonéale		
	Hémodyalyse (IHD)	dialyse péritonéale (CAPD)
Limitation d'âge	(oui)	non
Fréquence des dialyses	3x/semaine, 4 h	quotidiennement, en général la nuit
Risque infectieux	faible à élevé	élevé (péritonite)
Anticoagulation	systémique	non
Déséquilibre	↑ ↑ ↑ (surtout au début)	(-)
Fonction rénale résiduelle	↓ ↓	conservée plus longtemps
Scolarité	plutôt irrégulière	régulière
Surcharge cardio-vasculaire	Plus élevé	moindre
Risque d'erreurs diététiques	présent	moindre
Indépendance	Dialyse dans un centre	dialyse à domicile
Compliance	Possibilité de surveillance plus étroite	les conditions spatiales et intellectuelles doivent être garanties
Image corporelle	Généralement non troublée	(év.) diminuée

Tableau 2. IHD: Hémodyalyse intermittente

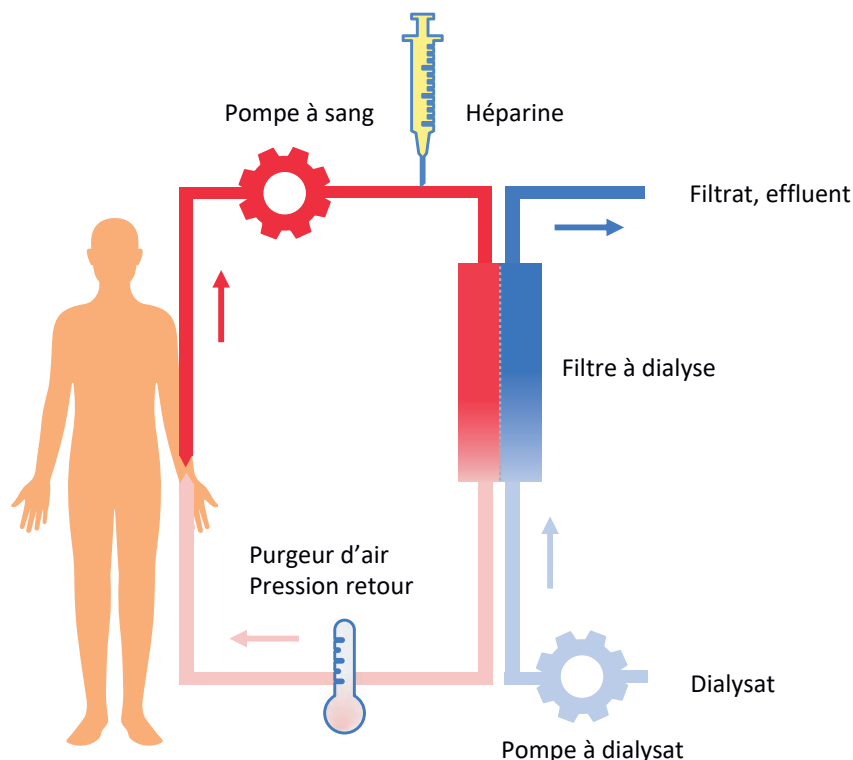


Figure 1: Déroulement de l'hémodialyse classique. Le sang est amené par une pompe au filtre, où le dialysat circule normalement en sens inverse. La dialyse se fait à travers une membrane semi-perméable.

un centre trois fois par semaine pour une durée de quatre heures. Entre temps ont été développés des procédés intensifs, p.ex. une hémodialyse nocturne, afin d'améliorer l'intensité ainsi que la tolérance du traitement¹⁰⁾.

La dialyse exige un accès veineux central avec une grande lumière. Chez les enfants plus âgés ou les adolescents et en prévision d'un traitement de longue durée, on préfère placer chirurgicalement une fistule artério-veineuse (Shunt Cimino resp. fistule Cimino-Brescia), généralement à l'avant-bras, que l'on peut ponctionner avec une aiguille à large Gauge. L'avantage de ces fistules est que les complications telles les infections ou thromboses restent rares.

Dialyse péritonéale

Lors de la dialyse péritonéale, c'est le péritoine qui fait fonction de membrane semi-perméable (figure 2). Le dialysat est amené cycliquement dans la cavité péritonéale. Ce liquide contient du glucose pour obtenir un gradient osmotique, ainsi que des électrolytes et des substances-tampon. Les cycles de dialyse durent, selon les caractéristiques du patient, entre environ 45 minutes et plusieurs heures.

Par son application quotidienne, la dialyse péritonéale surcharge moins le système cardiovasculaire, et elle est possible aussi chez de très jeunes enfants. En outre chez les patients avec une insuffisance rénale chronique, la fonction rénale résiduelle reste conservée plus longtemps, et les restrictions hydriques et alimentaires sont moindres qu'avec l'hémodialyse intermittente chronique.

La dialyse péritonéale se fait à l'aide d'un cathéter de Tenckhoff, dont la pointe est placée dans la cavité abdominale (figure 3). Les cathéters de dialyse sont souvent utilisables pendant des mois voire des années.

Pharmacothérapie pendant la dialyse

La dialyse ne peut pas remplacer entièrement la fonction rénale. Pendant la dialyse chronique, un traitement médicamenteux des complications secondaires est donc nécessaire comme lors d'une insuffisance rénale chronique. En présence d'une hyperkaliémie et/ou d'une hyperphosphatémie une alimentation pauvre en potassium et phosphate et éventuellement l'adjonction d'adsorbants du phosphate sont donc indispensables. Un traitement antihypertenseur est utile lors d'hypertension artérielle et la substitution de vitamine D en présence d'une hyperparathyroïdie secondaire et/ou d'un déficit en vitamine D. De nombreux patients avec une anémie rénale nécessitent de l'érythropoïétine et du fer ainsi qu'une substitution en hormone de croissance lors d'un retard de croissance d'origine rénale. Des pertes dues à la dialyse et à l'insuffisance rénale sont compensées p.ex. par l'administration de vitamines hydrosolubles et de bicarbonate.

Transplantation rénale

La greffe rénale est la transplantation d'organes solides la plus fréquente. Chez l'enfant elle est normalement possible à partir d'un poids de 8-10 kg. Le greffon est généralement le rein d'un donateur adulte.

En Suisse la durée de survie d'un rein transplanté est d'environ 15-19 ans; les reins d'un donneur vivant

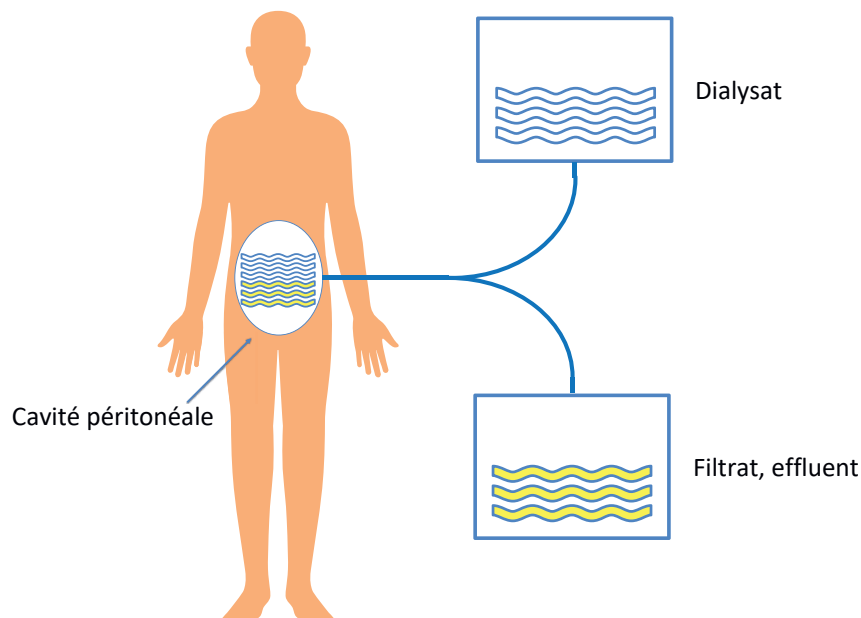


Figure 2: Représentation schématique de la dialyse péritonéale: par un système stérile et un cathéter de Tenckhoff le dialysat est amené dans la cavité péritonéale, soit par gravité soit au moyen d'un dispositif de dialyse péritonéale automatisée, et vidé après un laps de temps défini.

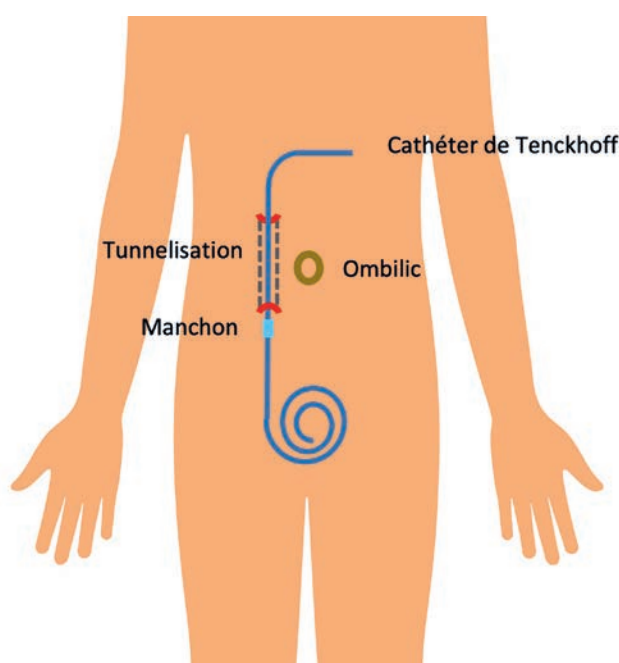


Figure 3: Position correcte d'un cathéter de Tenckhoff avec un manchon.

fonctionnent 1-2 ans plus longtemps. Des survies plus courtes mais aussi plus longues – actuellement jusqu'à 50 ans après la greffe – sont possibles.

Conditions pour une greffe rénale

La condition pour une transplantation rénale est l'insuffisance rénale chronique irréversible. Elle est définie par une limitation de la fonction rénale au stade G5 d'après KDIGO 2012 (insuffisance rénale terminale) avec un DFGe $<15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.¹¹⁾

Greffon

Le don de rein peut être fait par des donneurs décédés ou, si disponible, vivants et en bonne santé. En Suisse existe la possibilité du don de rein altruiste, le donneur reste alors anonyme et l'attribution au receveur est gérée par Swisstransplant.

Liste d'attente et attribution des greffons

La condition pour l'attribution d'un greffon est l'inscription sur la liste d'attente. Les greffons sont répartis selon la compatibilité ABO et en tenant compte

«des besoins particuliers des enfants et adolescents»; en effet «la dialyse cause chez les adolescents avec une insuffisance rénale un retard de croissance et du développement»¹²⁾. En plus de la compatibilité ABO, lors de la procédure d'attribution on teste aussi les caractéristiques Major Histocompatibility Complex (MHC) du donneur et du receveur. Par une concordance optimale on réduit le risque de rejet.

Préparation à la greffe rénale

La préparation à la greffe rénale nécessite en général plusieurs mois. Les investigations préalables se concentrent particulièrement sur la maladie sous-jacente, afin d'évaluer le risque de rechute de la maladie de base dans le greffon et de la prévenir si possible. Il est également important de prêter attention aux maladies associées qui pourraient s'aggraver suite à la transplantation et à l'immunosuppression nécessaire (p.ex. tumeurs). Doivent aussi être limités les risques infectieux et le statut vaccinal doit être complet. Un autre point important est l'évaluation et l'accompagnement psychologiques du patient et de la famille.

Lorsqu'il s'agit d'un donneur vivant, souvent un des parents, il sera également examiné, en parallèle au receveur. Des conditions impératives sont le don absolument volontaire et le lien émotionnel du donneur au receveur. Le donneur doit par ailleurs être majeur. Une évaluation médicale et psychologique minutieuse du donneur est effectuée par l'équipe de la médecine de transplantation de l'adulte, afin de minimiser les risques et garantir un résultat optimal tant pour le receveur que pour le donneur.

Déroulement de la transplantation

La greffe rénale à donneur vivant est planifiée. Les patients sur liste d'attente par contre sont convoqués à court terme lorsqu'un rein est disponible. L'opération elle-même dure entre 2 et 3 heures. Chez le petit enfant l'accès se fait par une laparotomie médiane, chez les enfants plus âgés et les adolescents par une incision légèrement courbée para-rectale au niveau de la crête iliaque. Le greffon est placé dans la fosse iliaque en position rétropéritonéale et – dépendant de la taille du receveur – anastomosé à l'artère abdominale et la veine cave inférieure ou aux vaisseaux iliaques. Une fois cette étape franchie, suit la reperfusion du greffon, l'implantation de l'uretère et la fermeture de la paroi abdominale.

Dans le cadre d'une transplantation, deux périodes sont particulièrement sensibles: le «temps d'ischémie froide», donc le temps entre le prélèvement du greffon jusqu'au placement in situ et le «temps d'ischémie chaude», le temps jusqu'à la reperfusion. Le temps d'ischémie froide ne devrait pas durer plus de 12 (max. 24) heures, le temps d'ischémie chaude dure généralement environ 25 à 40 minutes.

Prise en charge après transplantation

L'intervention est suivie d'une brève période d'observation de 24-72 heures aux soins intensifs. L'hospitalisation dure deux à cinq semaines.

Les risques postopératoires immédiats sont l'hémorragie, des thromboses, une perfusion insuffisante du greffon et notamment le rejet du greffon.

On distingue plusieurs types de rejet: le *rejet hyper-aigu* par des anticorps cytotoxiques ABO et/ou HLA préformés, se manifestants après quelques minutes ou heures et pouvant occasionner rapidement la perte du greffon. En raison de la préparation immunologique il est heureusement très rare. Le *rejet aigu* après des jours ou semaines. Il s'agit d'une infiltration du greffon par des lymphocytes T cytotoxiques, ou d'un rejet vasculaire, les cellules épithéliales étant endommagées par des anticorps IgG nouvellement synthétisés. À long terme un *rejet chronique* peut aussi avoir lieu. Il s'agit d'une vasculopathie engendrant une fibrose progressive et donc une perte de fonction du rein transplanté. Le diagnostic et le traitement d'un rejet consistent en une biopsie du greffon et une intensification de l'immunosuppression.

Les points importants de la phase postopératoire hospitalière sont l'ajustement de l'immunosuppression et le contrôle du bilan hydrique, mais aussi la formation des parents et des enfants plus âgés concernant les comportements à adopter, la prise des médicaments, la prévention et aussi l'intégration dans un quotidien «normal».

Les contrôles à long terme ont lieu à intervalles réguliers, en ambulatoire, en principe toutes les 1 à 6 semaines.

Pharmacothérapie après une greffe rénale Immunosuppression

L'objectif de l'immunosuppression, nécessaire la plupart des fois à vie, est d'éviter un rejet et donc de garantir la survie du greffon à long terme. Pour renforcer le plus possible l'efficacité et minimiser les effets indésirables, on prescrit une combinaison de trois ou quatre immunosuppresseurs. Les stéroïdes sont la base pendant les premiers jours à mois. Pour prévenir un rejet on utilise, dans certains cas, un traitement d'induction par des anticorps, généralement basiliximab contre le récepteur de l'interleukine-2 (CD25).

On y associe chez les enfants et adolescents en général une combinaison d'un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus ou cyclosporine A) et de mycophénolate mofétil (MMF).

Les inhibiteurs de la calcineurine bloquent l'effet de celle-ci dans les cellules T activées. La calcineurine supprime par déphosphorylation l'activité du NF-AT (nuclear factor activating T-Cell) dans le noyau, qui normalement déclenche la sécrétion d'interleukines et d'interféron. Le MMF est un inhibiteur sélectif, non-compétitif et réversible de la inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH). L'inhibition de la synthèse de purine a un effet cytostatique surtout sur les cellules T et B.

À long terme la plupart des patients nécessitent la combinaison d'un inhibiteur de la calcineurine et de

Formation continue

MMF. Difficile mais très importante est la prise régulière toutes les 12 heures ainsi que le contrôle des taux plasmatiques permettant d'établir le dosage individuel. L'omission ou une prise irrégulière des immunosuppresseurs peut avoir pour conséquence une activation du système immunitaire et donc une réaction de rejet voire la perte du greffon.

Médicaments complémentaires

Outre les immunosuppresseurs, de nombreux patients nécessitent des médicaments p.ex. pour la maladie de base ou ses conséquences ou, si la fonction du greffon diminue, une reprise du traitement de l'insuffisance rénale chronique.

Les patients peuvent évidemment subir aussi des maladies n'ayant aucun lien avec la transplantation ou la maladie rénale sous-jacente. Si un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, on devra prendre en considération les éventuelles interactions avec les immunosuppresseurs. Il s'agit surtout d'interactions par l'enzyme cytochrome p450 qui peut sensiblement modifier les taux plasmatiques des immunosuppresseurs. (Tableau 3)

Mais pas seulement les médicaments peuvent poser problème. Il est important de savoir qu'une diarrhée peut entraîner, paradoxalement, une augmentation du taux plasmatique des immunosuppresseurs, allant jusqu'à des taux toxiques.

Vaccinations

En principe les vaccinations devraient être complétées autant que possible avant une greffe. Après la transplantation les vaccins inactivés sont permis, l'immunosuppression peut néanmoins en réduire l'immunogénicité.

Les vaccins vivants sont actuellement encore contre-indiqués. Mais il existe de premières études attestant que des vaccins vivants ont été administrés avec succès, après un laps de temps suffisant suivant la greffe, chez des patients avec une fonction rénale stable et des dosages plutôt bas des immunosuppresseurs^{13),14)}.

Conclusion et perspectives

Les traitements de remplacement rénal et la greffe sont de nos jours des traitements standard pendant

l'enfance et l'adolescence. Ils se situent pourtant, notamment chez les très jeunes patients, aux limites de la médecine moderne. Des limites techniques, la taille des vaisseaux, chirurgicales, ou alors la situation cardiovasculaire difficile, peuvent rendre la dialyse impossible.

L'objectif de tout traitement est de permettre au patient et à sa famille une vie aussi «normale» que possible. Les patients avec une maladie rénale chronique dépendent néanmoins d'un suivi médical aussi après la transplantation. Surtout les adolescents et les jeunes adultes ont souvent des problèmes dans ce contexte, à trouver «leur place» tant sur le plan professionnel que privé, et de faire preuve de la discipline nécessaire vis-à-vis des traitements. Les problèmes de compliance ou d'adhérence concernant surtout la prise des médicaments ne sont pas rares. La transition structurée vers la médecine adulte est donc un aspect particulièrement important. Des programmes de transition structurée ont été développés ces dernières années. L'objectif de ces programmes est, outre une meilleure connaissance du jeune adulte de sa maladie et le cas échéant de la greffe rénale, d'obtenir une survie de meilleure qualité et plus longue du greffon. Dans l'ensemble le succès de ces programmes justifie l'effort¹⁵⁾.

Références

1. Rapport annuel <https://www.swisstransplant.org/fr/swisstransplant/publications/rapports-annuels/2019>
2. Falger J, Landolt MA, Latal B, Ruth EM, Neuhaus TJ, Laube GF. Outcome after renal transplantation. Part II: quality of life and psychosocial adjustment. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(8):1347-54.
3. Guzzo I, de Galasso L, Mir S, Bulut IK, Jankauskiene A, Burokiene V, et al. Acute dialysis in children: results of a European survey. *J Nephrol.* 2019;32(3):445-51.
4. Pediatric Dialysis: Warady, Schaefer, Alexander; 2012.
5. Nierenerkrankungen im Kinder- und Jugendalter: Dötsch/Weber; 2015.
6. Büscher R, Lehnhardt A. Nierenersatztherapie im Kindesalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2013;161(11):995-1003.
7. Rees L, Schaefer F, Schmitt CP, Shroff R, Warady BA. Chronic dialysis in children and adolescents: challenges and outcomes. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017;1(1):68-77.
8. Chand DH, Swartz S, Tuchman S, Valentini RP, Somers MJ. Dialysis in Children and Adolescents: The Pediatric Nephrology Perspective. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(2):278-86.
9. Vidal E, van Stralen KJ, Chesnaye NC, Bonthuis M, Holmberg C, Zurowska A, et al. Infants Requiring Maintenance Dialysis: Outcomes of Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(5):617-25.

Médicaments complémentaires après transplantation rénale		
Groupe de substances	Indiqué	Contre-indiqué
Analgésiques, antipyrétiques	Paracétamol En réserve: Novalgine	Diclofénac, Ibuprofen, Aspirine
Antibiotiques	Céphalosporine, pénicilline, cotrimoxazole	Macrolides (érythromycine, clarithromycine)
Autres	–	Uniquement après consultation

Tableau 3: énumère des exemples de médicaments qui posent problème en combinaison avec des immunosuppresseurs.

- 10) Grewal MK, Mehta A, Chakraborty R, Raina R. Nocturnal home hemodialysis in children: Advantages, implementation, and barriers. *Semin Dial.* 2020;33(2):109-19.
- 11) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements.* 2013;3(1).
- 12) Ordonnance du DFI sur l'attribution d'organes destinés à une transplantation <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20062074/index.html>
- 13) Suresh S, Upton J, Green M, Pham-Huy A, Posfay-Barbe KM, Michaels MG, et al. Live vaccines after pediatric solid organ transplant: Proceedings of a consensus meeting, 2018. *Pediatr Transplant.* 2019;23(7):e13571.
- 14) Bakkaloglu SA, Ozdemir Atikel Y, Paglialonga F, Stefanidis CJ, Askiti V, Vidal E, et al. Vaccination Practices in Pediatric Dialysis Patients Across Europe. A European Pediatric Dialysis Working Group and European Society for Pediatric Nephrology Dialysis Working Group Study. *Nephron.* 2018;138(4):280-6.
- 15) Weitz M, Heeringa S, Neuhaus TJ, Fehr T, Laube GF. Standardized multilevel transition program: Does it affect renal transplant outcome? *Pediatr Transplant.* 2015;19(7):691-7.

Auteurs

Dr. med. Markus Feldkötter, Abteilung Pädiatrische Nephrologie, Universitäts-Kinderspital Zürich – Eleonorenstiftung
 Dr. med. Kathrin Buder, Abteilung Pädiatrische Nephrologie, Universitäts-Kinderspital Zürich – Eleonorenstiftung

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.