

# **L'anémie post transplantation rénale influence-t-elle la survie du patient et du greffon?**

V Garrigue

Service de Néphrologie et Transplantation Rénale et Pancréatique

Hôpital Lapeyronie

Montpellier

- **La prévalence de l'anémie varie selon la période post-transplantation :**

- de 60-70% dans les 3 premiers mois
- à 20-30% à partir de la première année

- **Nombreuses définitions :**

- OMS : Hb<13 (H) et 12 (F)
- K DOQI 2007 : cible d'Hb entre 11 et 12
- AST : Hb<12 (H) et 11 (F)
- AFFSAPS : Hb<13.5 (H) et 11.5 (F)

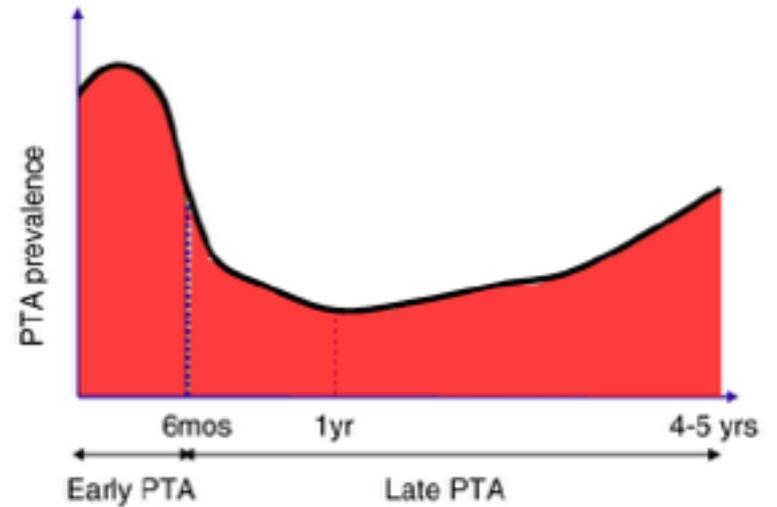


Fig. 1. Pattern of posttransplant anemia.

*CD Blosser, Transplantation Reviews, 2010*

## Les patients transplantés sont des insuffisants rénaux

		stade 1	stade 2	stade 3	stade 4	stade 5
<b>Ansell et al.</b> <i>AJT, 2007</i>	<b>n=9542</b>	<b>2.1%</b>	<b>23.7%</b>	<b>57.5%</b>	<b>15.7%</b>	<b>3.1%</b>
<b>Fernandez-Fresnedo et al</b> <i>Transplant Proc, 2006</i>	<b>n=506</b>	<b>9.6%</b>	<b>30.3%</b>	<b>50.2%</b>	<b>9%</b>	<b>0.9%</b>
<b>Kathikeyen et al</b> <i>ATJ, 2003</i>	<b>n=459</b>	<b>2.2%</b>	<b>22.4%</b>	<b>59.7%</b>	<b>14.4%</b>	<b>1.3%</b>
<b>cohorte Montpellier</b>	<b>n=356</b>	<b>4%</b>	<b>25%</b>	<b>54%</b>	<b>16%</b>	<b>1%</b>
<b>cohorte DIVAT</b>	<b>n=2761</b>	<b>2.6%</b>	<b>27.5%</b>	<b>59.8%</b>	<b>9.2%</b>	<b>0.9%</b>

## Le taux d'hémoglobine est corrélé au stade d'IRC

**N=459 transplantés rénaux**

**Table 2:** Hemoglobin and iron indices according to chronic kidney disease stage

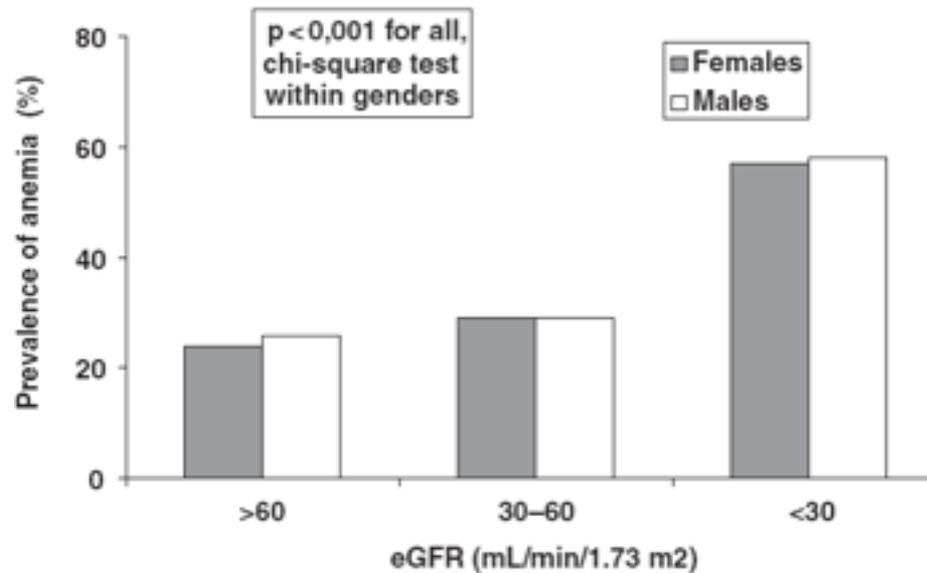
	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	Stage 5	p-value
<b>Hemoglobin</b>						
Mean $\pm$ SD (g/dL)	14.2 $\pm$ 1.6	14.0 $\pm$ 1.4	13.2 $\pm$ 1.5	11.8 $\pm$ 1.5	11.7 $\pm$ 1.1	<0.001
On erythropoietin (%)	0	0	4.4	21	67	<0.001
<b>Hemoglobin</b>						
<11 g/dL (%)	0	2.9	6.6	27	33	<0.001
<11 g/dL and on Epo (%)	0	0	22	33	50	0.16
<b>Transferrin saturation</b>						
<20% (%)	100	35	42	32	25	0.35
<b>Ferritin</b>						
<100 ng/mL (%)	0	19	54	38	50	0.44

Epo: erythropoietin.

p-values are for tests of trend from Stage 1 to Stage 5.

## La prévalence de l'anémie est corrélée au DFG

N=959 pts transplantés, étude monocentrique



*Fig. 3.* Association between prevalence of anemia and estimated glomerular filtration rate.

## Anemia After Kidney Transplantation Is Not Completely Explained by Reduced Kidney Function

*Steven J. Chadban, MD, PhD, Laura Baines, MD, PhD, Kevan Polkinghorne, MD, Andrew Jefferys, MD, Sharan Dogra, MD, PhD, Claire Kanganas, MD, PhD, Ashley Irish, MD, Josette Eris, MD, PhD, and Rowan Walker, MD*

**Table 5. Prevalence of Anemia Stratified By Cockcroft-Gault CrCl**

CrCl (mL/min)	Transplant Recipients (n = 851)			General Population (n = 732)		
	No. of Patients	Anemia (n)	Anemia (%)	No. of Patients	Anemia (n)	Anemia (%)
>60	463	101	21.8	425	7	1.7
30-60	369	149	40.4	293	14	4.8
<30	19	12	63.2	14	4	28.6

*Note:* To convert CrCl in mL/min to mL/s, multiply by 0.01667.

**Prévalence de l'anémie : 30.8% après TR versus 3.4%**  
**En analyse multivariée : très forte association entre l'anémie et le statut de transplanté**

# Anémie et survie des patients

- **Impact négatif de l'anémie:**
  - études rétrospectives: *Vanrenterghem, Transplantation 2008; Imoagene-Oyedeji, JASN 2006; Kamar, Transplantation 2008*
  - études prospectives: *Molnar, AJT 2007*
- **Pas d'influence de l'anémie:**
  - *Winkelmeyer, NDT 2009; Moore, Transplantation 2008*
  - *Méta-analyse (Kamar, Clin Transplant 2012)*
- **De plus, la correction de l'anémie par l'EPO ( $Hb \geq 12.5$ ) est associée à un risque accru de mortalité (*Heinze, BMJ 2009*)**

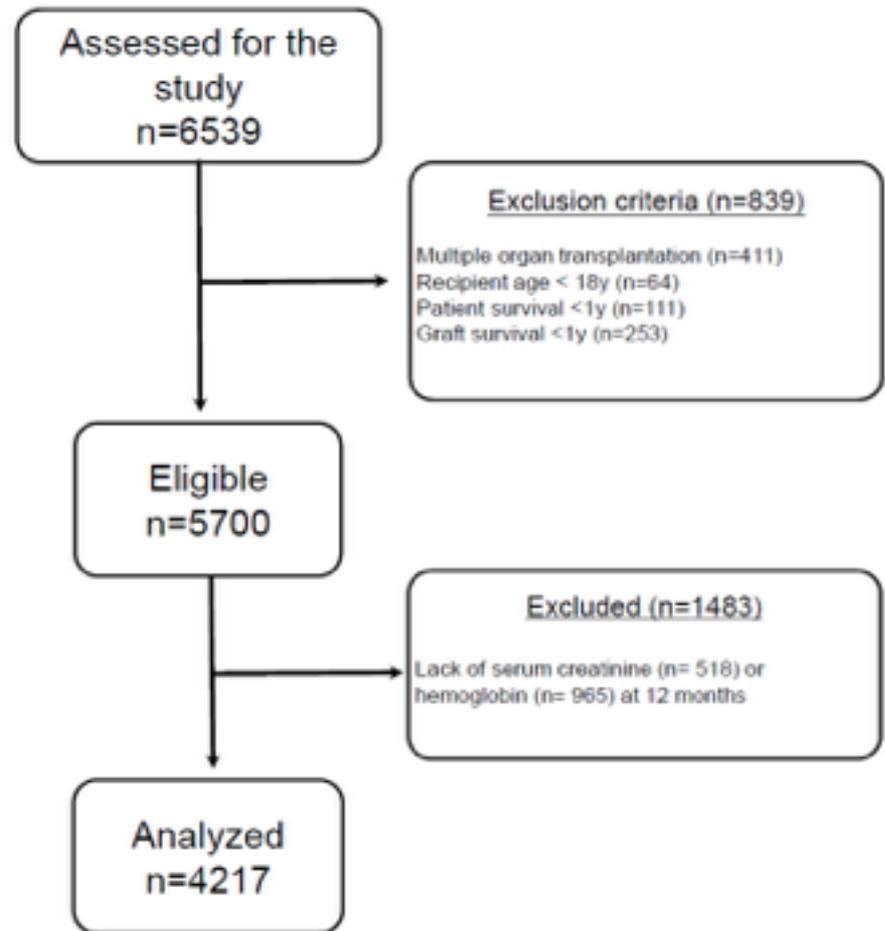
# Anémie et survie des greffons

- **Impact négatif de l'anémie**
  - études rétrospectives: *chhabra, JASN 2008; Imoagene-Oyedeji, JASN 2006; Kamar, Transplantation 2008*
  - étude prospective: *Molnar, AJT 2007*
- **CAPRIT**: la correction de l'anémie diminue la progression de la NCA (*Choukroun, JASN 2012*)
- **Mais** : la correction complète de l'anémie ne ralentit pas la progression de l'insuffisance rénale (*TREAT, Pfeffer, NEJM 2009*) et n'est pas associée à une réduction de la mortalité ou des événements cardio-vasculaires chez les patients IRC (*Drueke, NEJM 2006; Singh, NEJM 2006*)

# Influence of Anemia on Patient and Graft Survival After Renal Transplantation: Results From the French DIVAT Cohort

*Valérie Garrigue,<sup>1</sup> Ilan Szwarc,<sup>1</sup> Magali Giral,<sup>2</sup> Jean-Paul Soulillou,<sup>2</sup> Christophe Legendre,<sup>3,4</sup> Henri Kreis,<sup>3,4</sup>  
Michele Kessler,<sup>5</sup> Marc Ladrière,<sup>5</sup> Nassim Kamar,<sup>6,7</sup> Lionel Rostaing,<sup>6,7</sup> Emmanuel Morelon,<sup>8</sup>  
Fanny Buron,<sup>8</sup> Pascal Daguin,<sup>2</sup> and Georges Mourad<sup>1,9</sup>*

- **Critères d'inclusion:**
  - patients transplantés du 01/03/1990 au 31/12/2009 issus de la base DIVAT (6 centres)
  - taux d'hémoglobine et de créatinine à un an
  
- **Suivi jusqu'au 30/06/2012**
  
- **Définition de l'anémie: OMS**
  
- **Paramètres étudiés:**
  - Caractéristiques démographiques des donneurs et des receveurs
  - Suivi des données cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques
  - Cause de décès et de perte de greffon



# Caractéristiques démographiques

- 4217 patients
  - 3568 avant 2001
  - 649 après 2001
- Hb moy :  $12.9 \pm 1.7$  g/dl
- Créatinine moy :  $137 \pm 54$   $\mu\text{mol/l}$
- DFG moy:  $52.2 \pm 19$  ml/min

	Value
<b>Recipient</b>	
Age (yr), mean (SD)	48 (13)
Male (%)	62
No. of transplantations (%)	
0	81
1	15.4
>1	3.6
Underlying kidney disease (%)	
Glomerulonephritis	32.6
Diabetes mellitus	10.9
Polycystic kidney disease	14.9
Chronic pyelonephritis	10.4
Vascular nephropathy	5.1
Other	13.5
Unknown	12.6
Dialysis method (%)	
Hemodialysis	83.8
Peritoneal dialysis	5.8
None	10.4
Pretransplant dialysis (mo), median (range)	30 (12–58)
Positive CMV serology (%)	61.5
Positive HCVserology (%)	5.8
PRA >20% (%)	17.6
<b>Donor</b>	
Age (yr), mean (SD)	46 (16)
Male (%)	58.7
Deceased (%)	90.2
CV death (%)	47.3
Positive CMV serology (%)	52
Creatinine level ( $\mu\text{M}$ ), mean (SD)	92 (52)
<b>Date of transplantation (no. of patients)</b>	
Before 2001	649
Since 2001	3568
<b>Transplantation</b>	
HLA mismatches, mean (SD)	3 (1.4)
Cold ischemia time (hr), mean (SD)	18.9 (9.2)
Delayed graft function (%)	28.3
Acute rejection (%)	30.6
Antibody induction (%)	88
<b>At 1 yr</b>	
Creatinine level ( $\mu\text{M}$ ), mean (SD)	137 (54)
eGFR ( $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ), mean (SD)	52.2 (19)
Hb level (g/dL), mean (SD)	12.9 (1.7)
PTA (%)	41.2
ESA therapy (%)	12
Proteinuria >0.3 g/L (%)	46

CMV, cytomegalovirus; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESA, erythropoiesis-stimulating agent; HCV, hepatitis C virus; PRA, panel-reactive antibody; PTA, posttransplantation anemia; SD, standard deviation.

# Prévalence de l'anémie à un an post-transplantation

- Prévalence de l'anémie: 41.1%
- Hémoglobine moyenne:
  - Groupe APT: 11.4g/dl
  - Groupe non-APT: 13.9g/dl
- Plus d'anémie chez les patients transplantés avant 2001 (42.9 vs 31.6%,  $p < 0.0001$ )

**TABLE 2.** Risk factors for PTA (univariate analysis)

	Presence of PTA (n=1736)	Absence of PTA (n=2481)	P
<b>Recipient</b>			
Age (yr), mean (SD)	49 (14)	48 (13)	<0.001
Male (%)	63.7	60.4	<0.05
Previous transplantation (%)			NS
0	81.1	83.8	
1	14.3	14	
>1	4.6	2.2	
Underlying kidney disease (%)			
Glomerulonephritis	31.5	33.4	NS
Diabetes mellitus	11.7	10.4	NS
Polycystic kidney disease	10.5	18	<0.0001
Chronic pyelonephritis	12.6	8.8	<0.0001
Vascular nephropathy	5.7	4.7	NS
Other	28	24.7	NS
Dialysis method (%)			NS
Hemodialysis	83.3	84.7	
Peritoneal dialysis	5.5	6	
None	11.2	9.3	
Pretransplant dialysis (mo), median (range)	30 (11–59)	29 (12–56)	NS
Positive CMV serology (%)	62	61.7	NS
Positive HCV serology (%)	5.5	5.9	NS
PRA>20% (%)	18.8	16.6	NS
<b>Donor</b>			
Age (yr), mean (SD)	49 (16)	44 (16)	<0.0001
Male (%)	37.8	39.2	NS
Deceased (%)	91	90	NS
CV death (%)	51	44	<0.0001
Positive CMV serology (%)	53.9	50.7	0.02
Creatinine level ( $\mu$ M), mean (SD)	91 (48)	93 (56)	NS
<b>Transplantation</b>			
HLA mismatches, mean (SD)	3.1 (1.4)	3.0 (1.4)	NS
Cold ischemia time (hr), mean (SD)	18.9 (8.9)	18.9 (9.4)	NS
Delayed graft function (%)	32.2	28.8	<0.0001
Acute rejection (%)	33.2	28.8	0.001
Antibody induction (%)	90.5	86.4	<0.0001
<b>Date of transplantation (% of patients)</b>			
Before 2001	31.6	68.4	<0.0001
Since 2001	42.9	37.1	
<b>At 1 yr</b>			
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ), mean (SD)	48 (18.6)	56 (18.6)	<0.0001
<30 (%)	15	5.4	
30–60 (%)	62.7	56.8	
>60 (%)	22.3	37.8	
Proteinuria >0.3 g/L (%)	50	43	<0.0001
Hb level (g/dL), mean (SD)	11.4 (1)	13.9 (1.3)	<0.0001
EPO therapy (%)	19.7	6.6	<0.0001
<b>Treatment at 1 yr</b>			
Calcineurin inhibitors (%)	89.6	95.5	<0.0001
mTOR inhibitors (%)	12.8	6.9	<0.0001
MMF or MPA (%)	83	85	NS
Azathioprine (%)	8.8	6.7	0.004
ACE inhibitors or ARB	37	32.8	<0.05

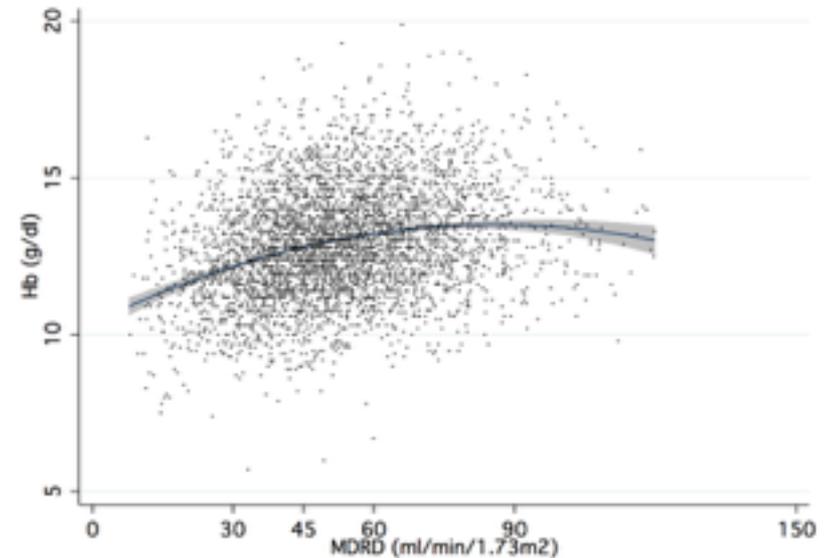
# Facteurs de risque indépendants d'anémie

**TABLE 3.** Risk factors for PTA (multivariate analysis)

	OR	95% CI	<i>P</i>
Recipient			
Underlying kidney disease			
Pyelonephritis	1.36	1.08–1.70	<0.001
Polycystic kidney disease	0.50	0.40–0.62	<0.0001
Donor			
Age (yr)	1.01	1.01–1.03	<0.0001
Treatment			
mTOR inhibitors	1.92	1.48–2.48	<0.0001
Induction treatment	1.35	1.06–1.71	0.015
Date of transplantation			
Since 2001	1.41	1.12–1.78	0.004
At 1 yr			
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0.98	0.97–0.98	<0.0001

# Corrélation entre le taux d'hémoglobine et la fonction rénale

- **Population:**
  - 31.4% IRC stade 1 à 2T
  - 59.2% stade 3T
  - 9.4% stade 4 et 5T
- **Le niveau d'hémoglobine est corrélé à la fonction rénale du stade 3 au stade 5T ( $p < 0.0001$  et  $r^2 = 0.03$  pour un DFG entre 59 et 30;  $p < 0.0001$  et  $r^2 = 0.04$  pour un DFG  $< 30$ )**
- **Pas d'association entre anémie et fonction rénale au dessus d'un DFG  $> 60$  ml/min**



# Survie des patients et des greffons

- Suivi moyen 5.2 ans (4 à 8 ans)
- Décès avec un greffon fonctionnel: 5.5% (231 patients)
  - Cause cardio-vasculaire: 24.2%
  - Cancer: 23.4%
  - Infection: 18.2%
- Arrêt fonctionnel: 8.5% (358 patients)
- Perdu de vue: 3%

# L'anémie post- transplantation diminue la survie des patients et des greffons

- **Décès avec un greffon fonctionnel:** 6.8% dans le groupe PTA vs 4.5% dans le groupe no-PTA
  - Mortalité d'origine cardio-vasculaire: 27% (PTA) vs 21% (no-PTA)
- **Arrêt fonctionnel:** 11.1% dans le groupe PTA vs 6.6% dans le groupe no-PTA

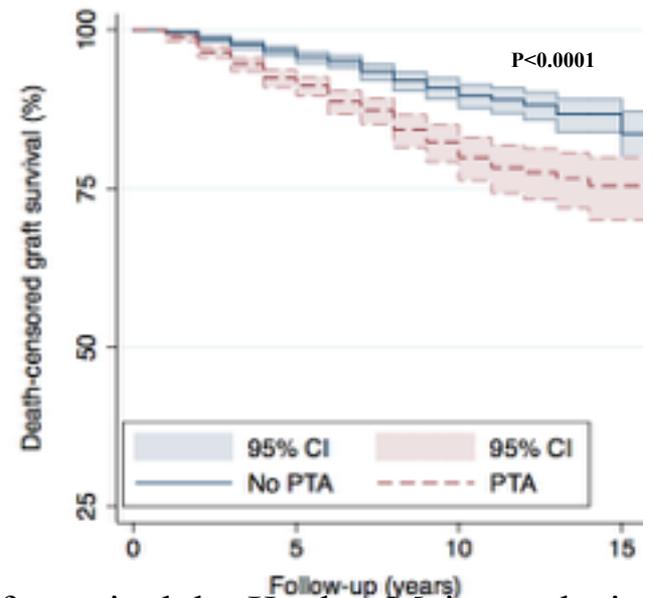
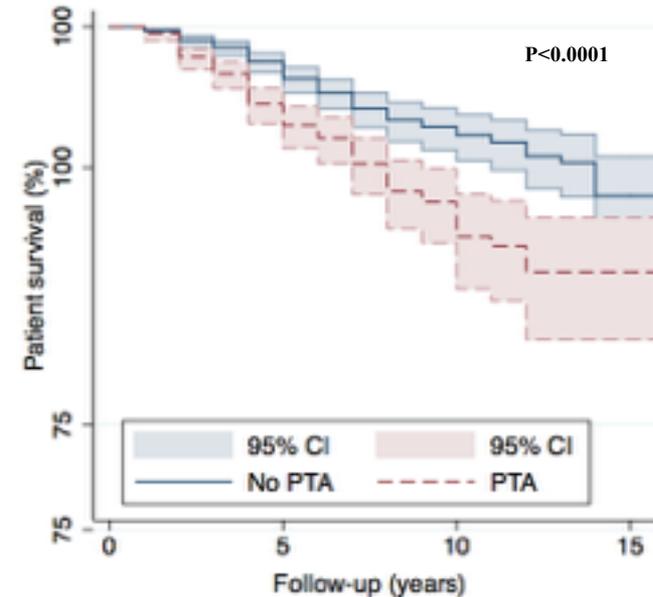


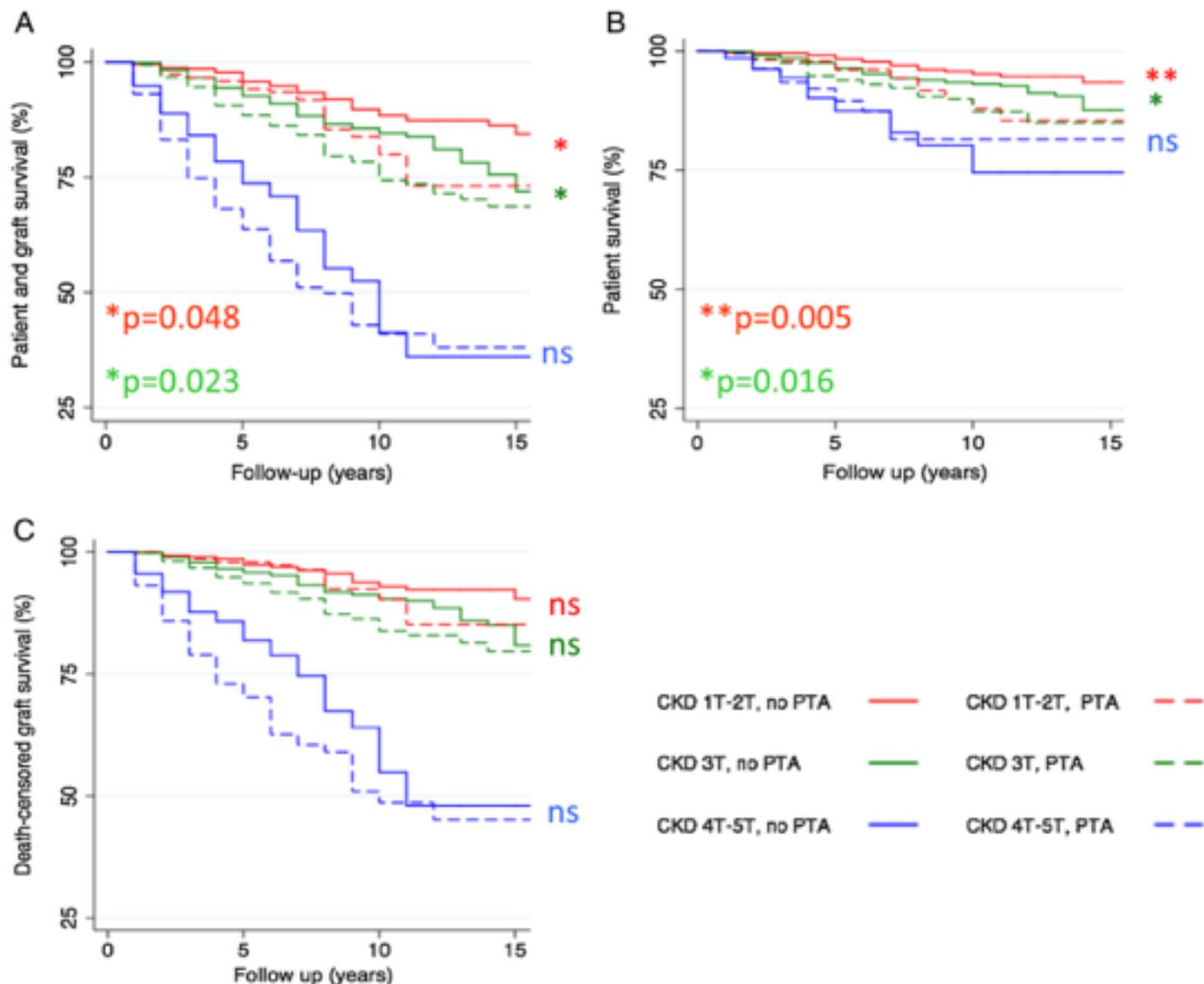
Figure 2: patient and graft survival by Kaplan-Meier analysis

# APT et survie des patients et des greffons en fonction du stade d'IRC

**TABLE 4.** Influence of PTA on patient and graft survival according to CKD stages

	Patient and graft loss <sup>a</sup>	Graft loss <sup>b</sup>	Patient death <sup>c</sup>	CV death <sup>d</sup>
<b>CKD stage 1–2T</b>				
No. of patients	1324			
Total time at risk (patient-years)	8488			
No. of events	94	51	44	10
Unadjusted HR [95% CI] ( <i>P</i> value)	1.75 [1.14–2.68] (0.001)	1.36 [0.74–2.49] (NS)	2.44 [1.33–4.45] (0.004)	3.52 [1.01–12] (0.05)
Adjusted HR [95% CI] ( <i>P</i> value)	1.69 [1.01–2.84] (0.048)	0.82 [0.35–1.95] (NS)	2.39 [1.99–4.40] (0.005)	3.29 [0.94–11.5] (0.06)
<b>CKD stage 3T</b>				
No. of patients	2497			
Total time at risk (patient-years)	15,768			
No. of events	316	187	144	36
Unadjusted HR [95% CI] ( <i>P</i> value)	1.51 [1.21–1.89] (<0.0001)	1.50 [1.12–2.00] (0.006)	1.59 [1.15–2.21] (0.006)	1.96 [1.01–3.79] (0.05)
Adjusted HR [95% CI] ( <i>P</i> value)	1.34 [1.04–1.73] (0.023)	1.21 [0.89–1.73] (NS)	1.52 [1.08–2.15] (0.016)	1.75 [0.89–3.42] (NS)
<b>CKD stage 4–5T</b>				
No. of patients	396			
Total time at risk (patient-years)	1971			
No. of events	152	118	43	10
Unadjusted HR [95% CI] ( <i>P</i> value)	1.33 [0.94–1.88] (0.11)	1.54 [1.03–2.31] (0.037)	0.89 [0.48–1.64] (NS)	1.36 [0.35–5.26] (NS)
Adjusted HR [95% CI] ( <i>P</i> value)	1.22 [0.83–1.79] (NS)	1.53 [0.97–2.42] (NS)	0.90 [0.48–1.67] (NS)	—

# APT et survie des patients et des greffons en fonction du stade d'IRC



**FIGURE 1.** Kaplan-Meier analysis of patient and graft survival in PTA versus non-PTA patients according to CKD stages: patient and graft survival (A), patient survival (B), and death-censored graft survival (C). Differences in survival refer to multivariate analysis. \*P<0.05, \*\*P<0.01. NS, not significant.

# Limites de l'étude

- Définition de l'anémie
  - Un seul point à 1 an
  - OMS: bonne définition pour les patients IRC?
- Longue période d'étude: de 1990 à 2009
  - Résultats similaires avant et après 2001
- Pas de recueil des réserves en fer, du statut nutritionnel et inflammatoire
- Pas de recueil des co-morbidités

# Conclusions

- La prévalence de l'APT dans cette cohorte de 4217 transplantés rénaux entre 1990 et 2009 est de 41%
- Les FDR de l'APT sont: l'âge du donneur, la période de greffe, la fonction rénale, l'utilisation d'une induction ou de mTOR-i
- La présence d'une APT est significativement associée à une diminution de la survie des patients et des greffons.
- Le niveau d'hémoglobine est corrélé à la fonction rénale quand le DFG < 60ml/min (68% des patients).
- **En tenant compte de la fonction rénale,**
  - **L'APT est associée à une diminution de la survie des patients uniquement en cas de fonction rénale peu ou modérément altérée (stade 1, 2 et 3T).**
  - **L'APT n'a pas d'influence sur la survie des greffons quel que soit le stade d'IRC.**

**Merci DIVAT!**

