



Obésité et transplantation rénale

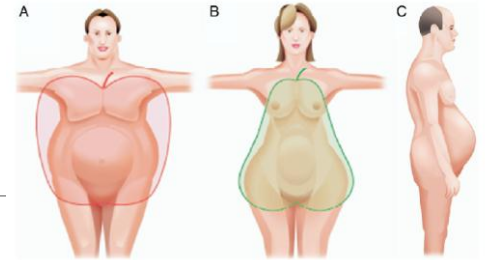
PR BRUNO MOULIN

SERVICE DE NÉPHROLOGIE ET TRANSPLANTATION

HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG



Définition et épidémiologie



□ = Maladie selon l'OMS, $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$

□ US: 40% d'obèses → + 500% d'indications de greffe hépatique pour NASH

□ France: 15% de la population générale adulte obèse, 25% de la population arrivant en dialyse

□ Demande d'accès à la greffe croissante pour ces patients

□ Seuil classique pour limiter l'accès à la greffe en France: 35 kg/m^2 → imparfait (HAS 2015 = $<50 \text{ kg/m}^2$!)

□ Problème de « phénotypage »: Tour de taille ($> 102 \text{ cm}$ chez l'homme ou $> 88 \text{ cm}$ chez la femme) ou rapport taille/hanche (0,95 chez l'H et 0,85 chez la F) mieux corrélés à la mortalité après transplantation que le BMI (Kovesdy AJT 2010)

Epidémiologie: Registre Rein

Etat clinique	2010	2011	2012	2013	2014
Age >=75 ans (%)	40,8	40,4	40,3	40,6	41,3
Diabète (%)	39,8	40,4	41,2	42,1	43,9
IMC >=30 kg/m ² (%)	21,0	22,3	23,0	24,1	24,7
Insuffisance coronarienne (%)	25,2	25,5	25,4	25,6	26,4
Insuffisance cardiaque (%)	27,3	26,1	25,3	25,9	27,5
Artérite membres inférieurs (%)	20,8	20,0	19,9	19,6	20,6
AVC ou AIT (%)	10,8	10,9	11,1	10,8	11,2
Insuffisance respiratoire (%)	13,7	14,2	13,8	15,2	16,4
Cancer (%)	10,6	11,8	11,8	11,9	11,3
Marche autonome (%)	81,4	80,9	81,2	81,6	82,5
Age médian (ans)	71,7	71,2	71,0	71,0	71,2
IMC médian (kg/m ²)	25,2	25,3	25,6	25,5	25,9

A l'initiation du traitement de suppléance, 22 % des hommes et 29 % des femmes sont obèses (IMC > 30 kg/m²)

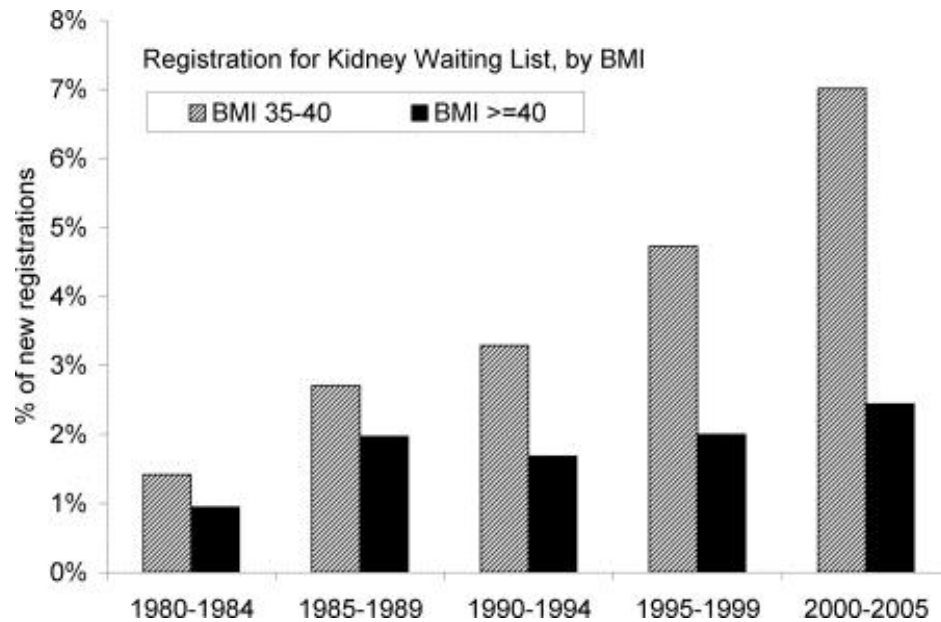
Tableau 3-8. Fréquence de l'obésité parmi les nouveaux cas,
par région de traitement
Percentages of obesity in new ESRD patients, by region

1er

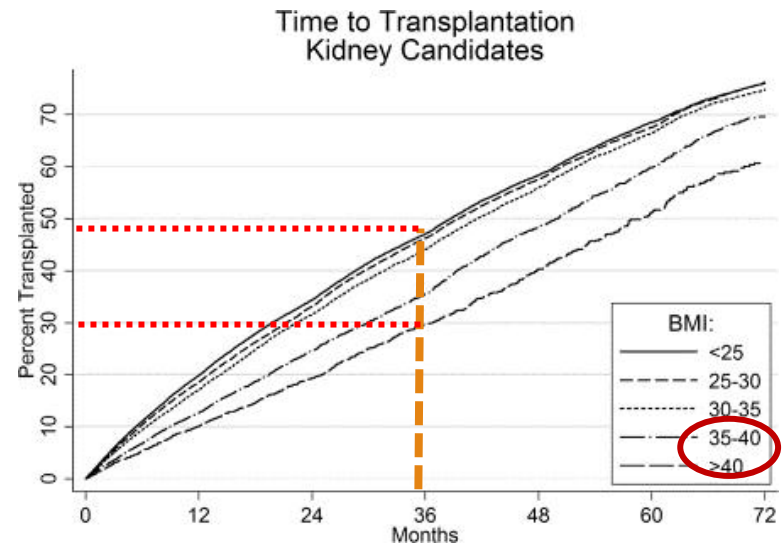
Région de traitement	Total n	Taux d'enregistrement %	Nouveaux patients avec IMC ≥ 30 kg/m ² %	Prévalence de l'obésité dans la population c (OBEPI)* %
Alsace	365	92,1	31,3	18,6
Aquitaine	554	95,3	25,1	15,8
Auvergne	243	93,4	21,6	14,4
Basse-Normandie	197	88,8	29,7	15,6
Bourgogne	261	93,9	29,0	14,9
Bretagne	443	97,3	20,2	12,0
Centre	381	88,5	23,1	16,9
Champagne-Ardenne	225	91,1	25,4	20,9
Corse	42	21,4	22,2	
Franche-Comté	154	64,3	29,3	15,4
Guadeloupe	123	84,6	27,9	
Guyane	45	77,8	17,1	
Haute-Normandie	277	74,0	31,2	19,6
Ile-de-France	1766	50,6	22,8	14,4
Languedoc-Roussillon	471	77,1	23,1	15,6
Limousin	111	98,2	21,1	17,8
Lorraine	399	92,7	30,3	17,0
Martinique	118	36,4	14,0	
Midi-Pyrénées	431	94,0	19,3	11,6
Nord-Pas-de-Calais	758	72,4	26,8	21,3
Pays de la Loire	438	92,7	27,6	11,8
Picardie	274	73,7	30,7	20,0
Poitou-Charentes	199	91,0	26,5	13,8
Provence-Alpes-Côte d'Azur	907	90,0	25,0	11,7
Réunion	228	81,6	21,0	
Rhône-Alpes	970	82,2	20,3	12,5
Total	10380	79,5	24,6	15,0

Epidémiologie (USA)

Augmentation des obèses sur liste d'attente



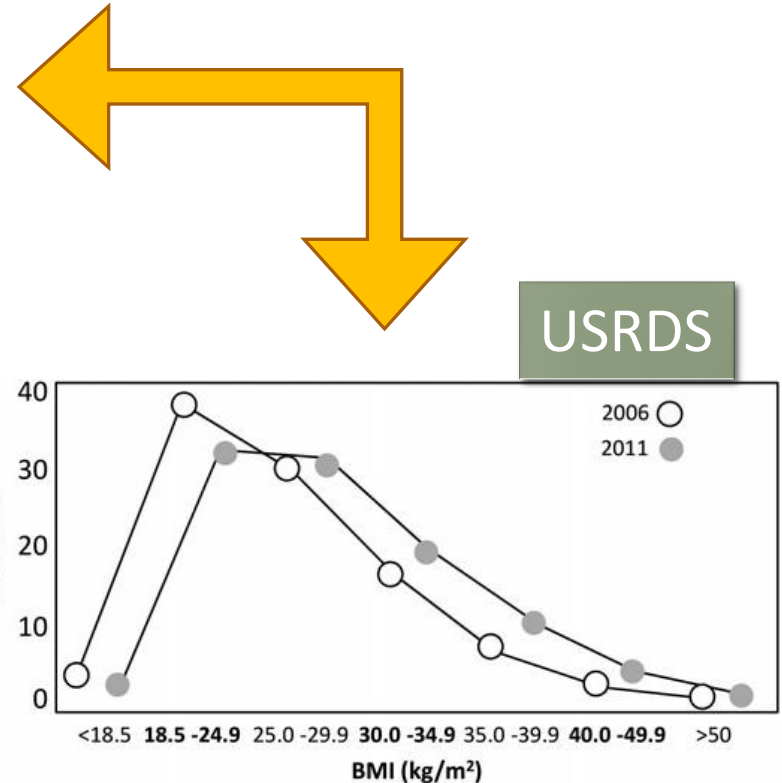
Moins bon accès à la greffe des patients obèses



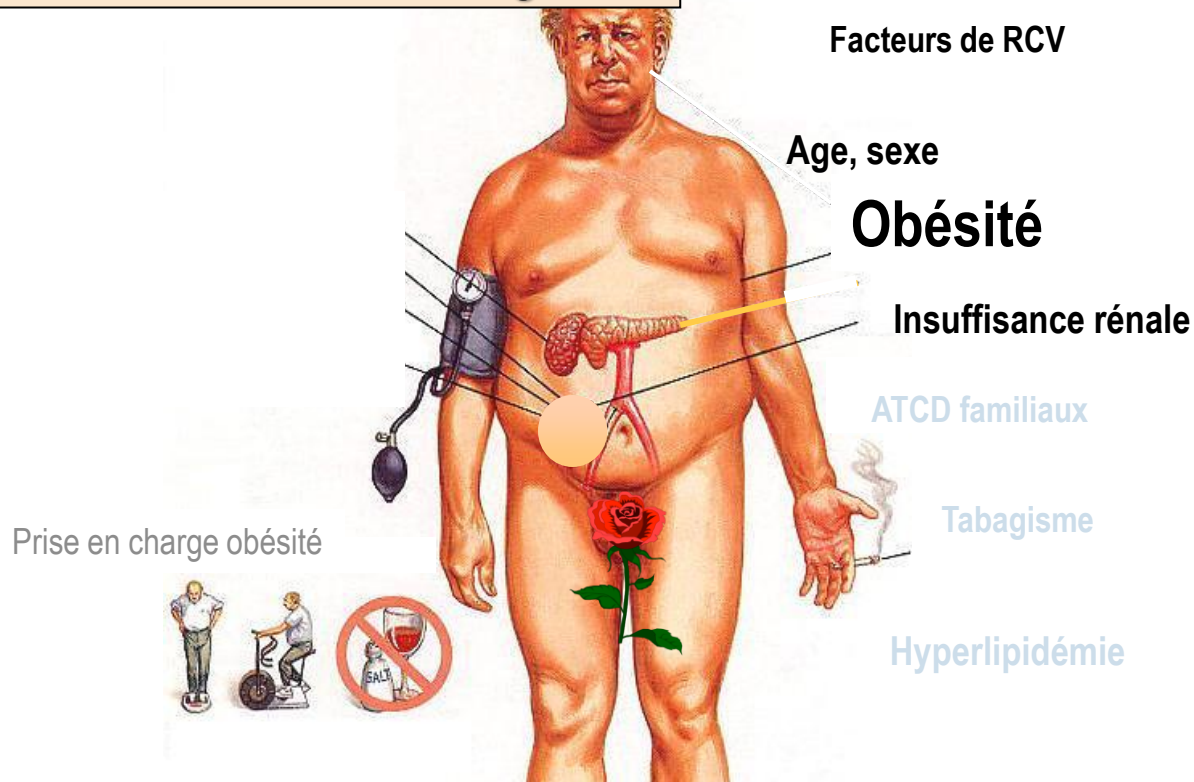
Epidémiologie locale

Alsace (402 inscrits)

- ❖ 23% d'obèses inscrits sur liste
- ❖ 6% > 35 kg/m² (24 patients)
- ❖ 1,7% > 40 kg/m² (7 patients), max 44 !



- Mr G..., 47 ans, HMD depuis le 05/94 (sarcoïdose)
- Pds= 100 kg, T=1,72m \Rightarrow IMC= 34 kg/m²



- Bilan pré-TR (CV) OK
- Cs Chirurgicale : Ø CI (BMI Chir= 35 kg/m²)
- \Rightarrow 3/10/94 : Greffe (DC)
- 6MM HLA

❖ 1997 - 1 RA sévère (Cs+)
❖ 02/03/2017 (69 ans, +22 ans):
❖ CLINIQUE : Poids :137,4 kg, Taille :173 cm, **IMC :45,9** PA:138/92 mmHg

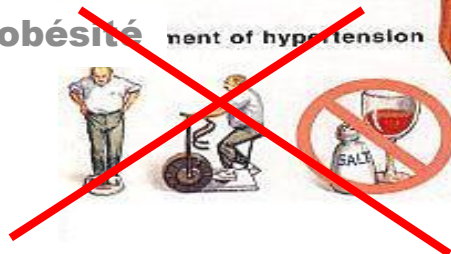
▪ TT IS=

- CsA + AZA
- ADO + Insuline
- HTA : Bithérapie

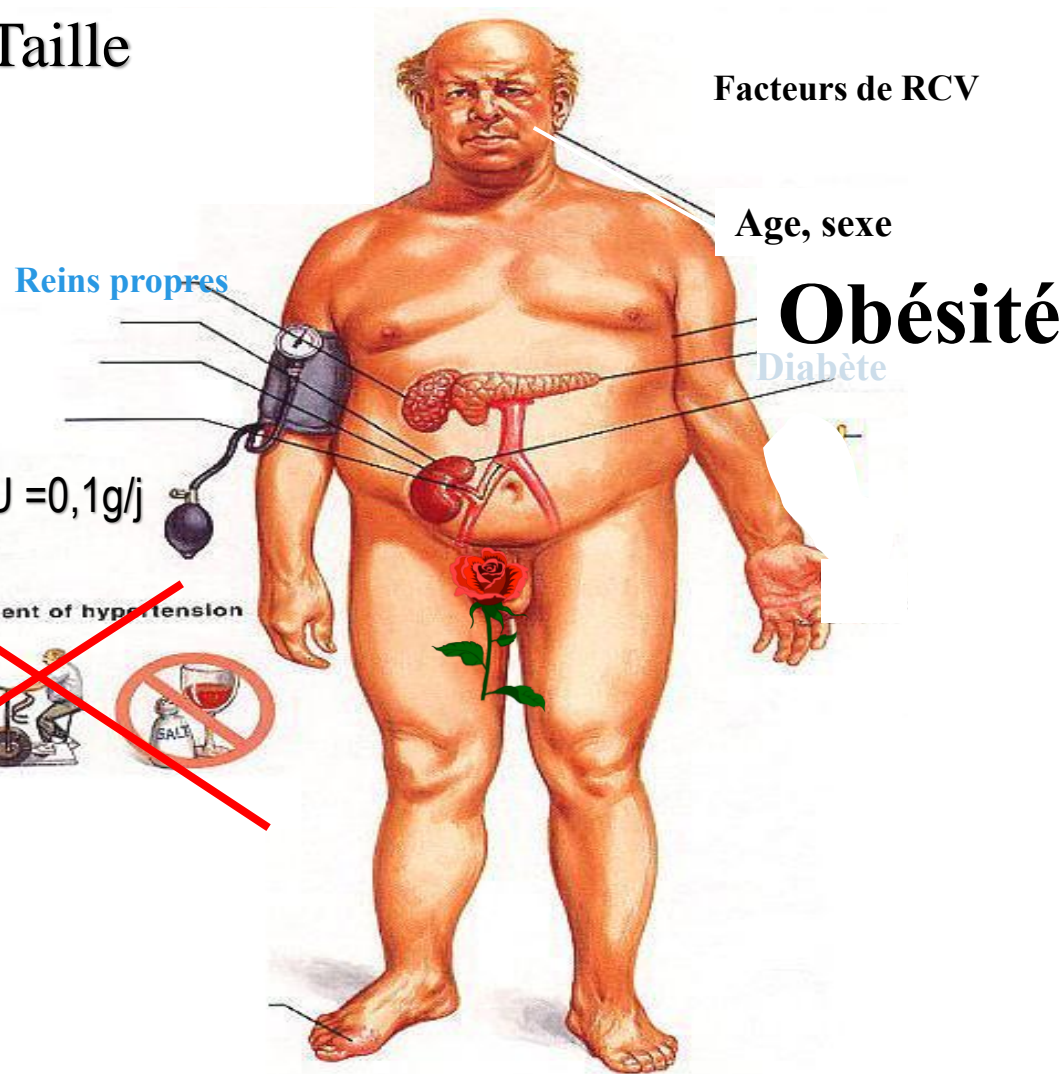
▪ Créatininémie =101 μ mol/L (80mL/min) - PU =0,1g/j

▪ HBA1C =7%

Prise en charge obésité ~~ment of hypertension~~



Fabrique son foie gras
A gagné 2 fois au loto !!



Greffe des patients obèses: les questions...

Quels bénéfices ?

Quels risques ?

Faut il les faire maigrir avant la greffe ?

Survie des patients insuffisants rénaux obèses (Reverse Epidemiology)

L'obèse dialysé a une meilleure survie et ce phénomène persiste en liste d'attente

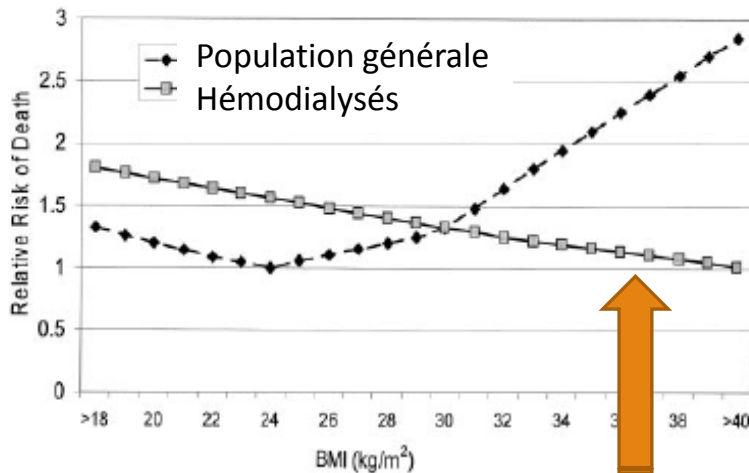
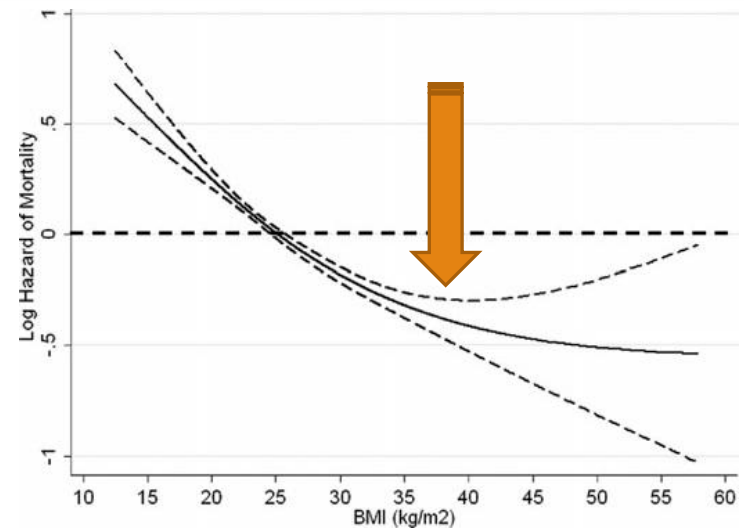


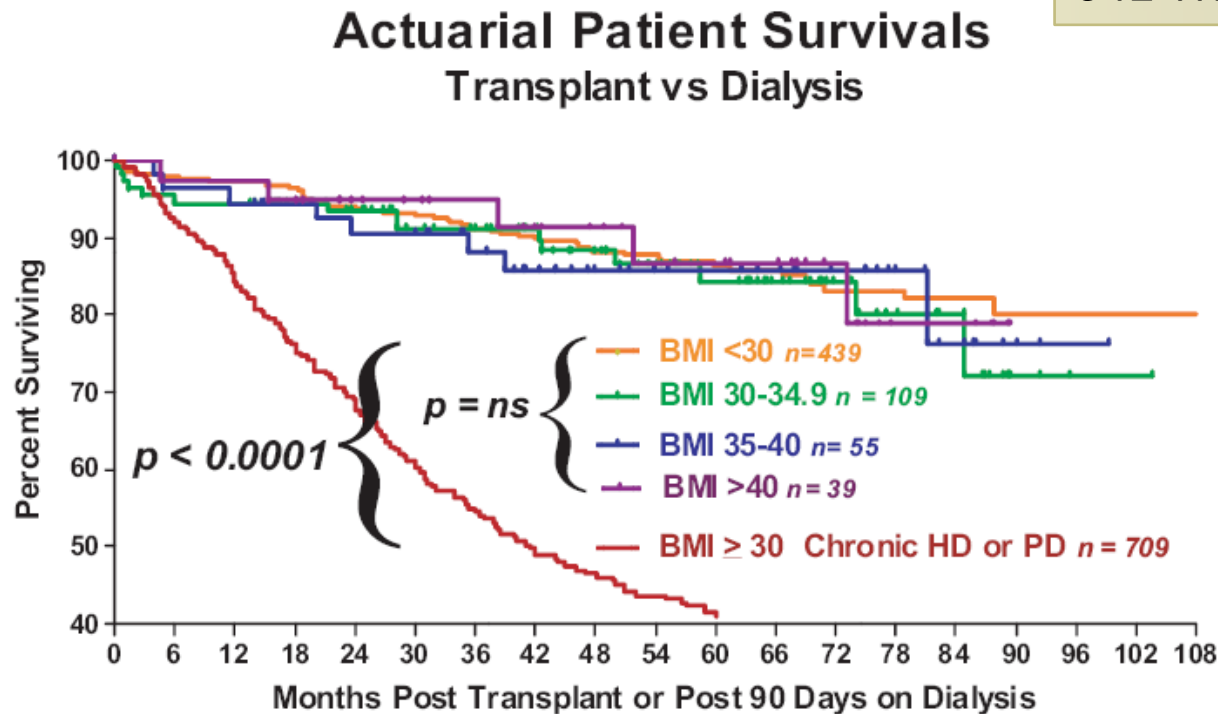
FIGURE 1. Reverse epidemiology of obesity in dialysis patients com-



Survie des patients insuffisants rénaux obèses

Meilleure après transplantation rénale qu'en dialyse

642 TR vs 709 HMD



Des patients à risques plus élevés...

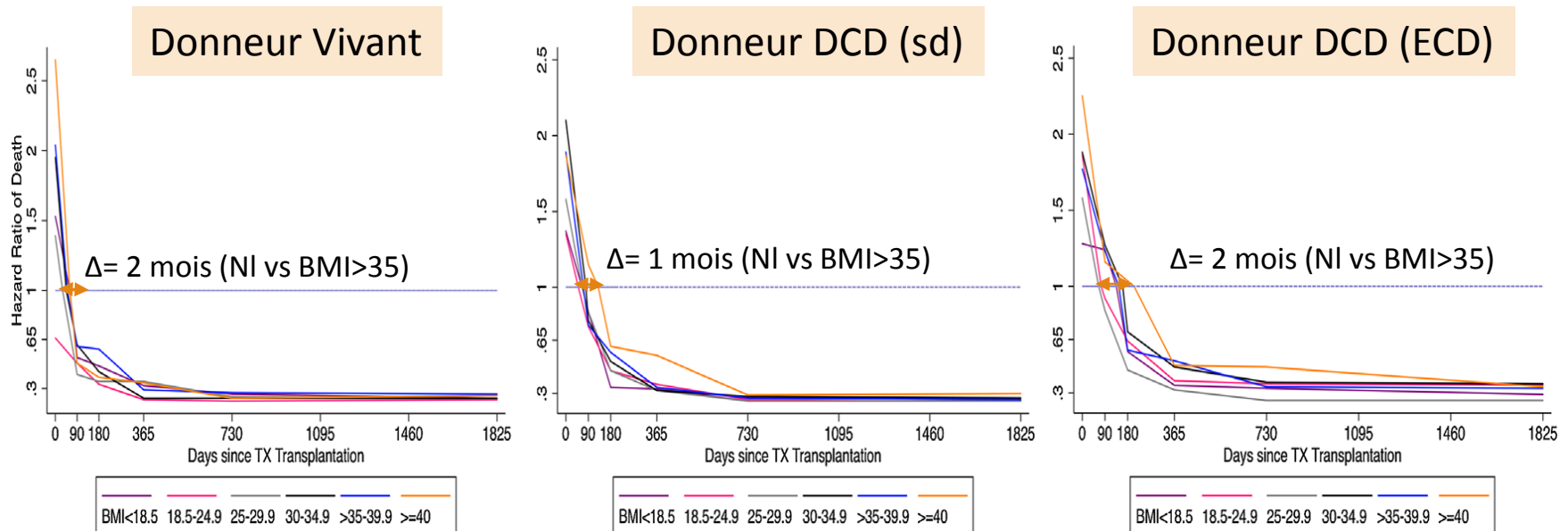
Table 1. Demographics of patient population

	Group 1 n = 439	Group 2 n = 109	Group 3 n = 94
Living donors (%)	39.5	32.5	34.5
Male (%)	57	58	40
African American (%)	4.5	11.9	6.3
Hispanic (%)	8.6	7.6	7.4
Median age (yr)	49	53	51
Type 2 diabetes (%)	14.7	35.8*	41.2*
Expanded donor kidneys (%)	20.3	28.4	20.4
Deceased after cardiac death (%)	3.9	6.8	4.6
Median BMI	24.7	32.2	38.9

*p < 0.001 Group 1 vs. Groups 2, 3.

Survie des patients insuffisants rénaux obèses

Meilleure après transplantation rénale qu'en dialyse



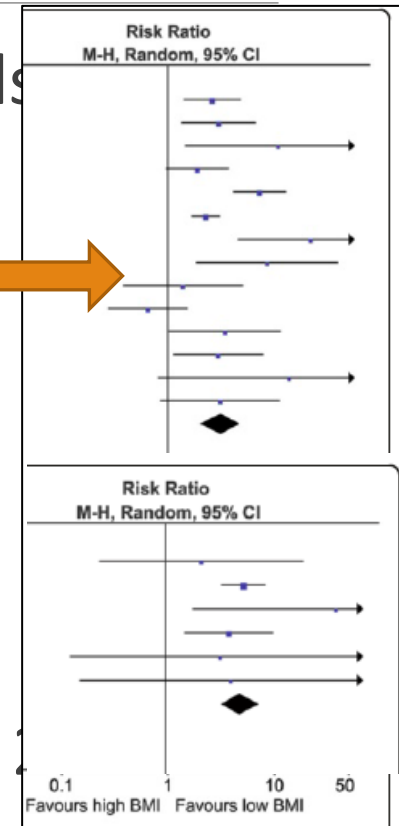
Bénéfice moindre que pour le patient non obèse...
Bénéfice important en cas de DV

L'obésité une source de problèmes post-greffe ?

- ❖ Complications chirurgicales (Cicatrisation, infection, lâchage de sutures...)
- ❖ Reprise différée de fonction du greffon (RDF)
- ❖ Difficulté d'adaptation des immunosuppresseurs (Anticalcineurines, Cs)
- ❖ Risque augmenté de RA ?
- ❖ Augmentation du risque cardiovasculaire
 - ❖ Diabète, dyslipidémie, HTA
- ❖ Aggravation de la néphropathie chronique d'allogreffe
- ❖ Choix du receveur: Appariement de poids ?

Risques chirurgicaux de la transplantation chez le sujet obèse

- ❖ Retard de cicatrisation (même si perte de poids greffe++)
- ❖ Infections pariétales: RR x 3 à 4
- ❖ Eventrations RR x 4,8
- ❖ Lymphocèles
- ❖ Thromboses ?
- ❖ Augmentation de la durée d'hospitalisation (+ 12 jours)
- ❖ Eviter si possible corticoïdes et inhibiteurs de mTor



Risques **médicaux** de la transplantation chez le sujet obèse : **Reprise Différée de Fonction**

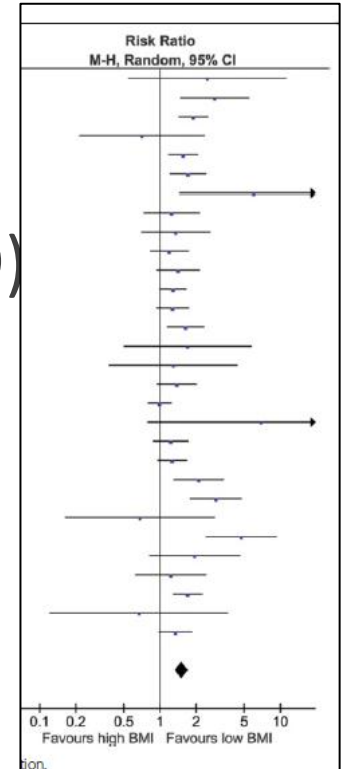
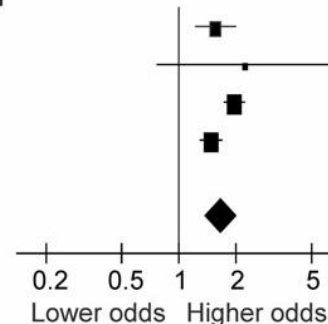
↑ **RDF** = en moyenne x 1,6

- augmentation du temps opératoire
- augmentation du temps d'ischémie tiède (TO)
 - x 1,3 à 1,9 si IMC entre 30 et 35 kg/m²
 - x 1,7 à 4,5 si IMC > 35 kg/m²

Study	Weight	Odds Ratio [95% CI]
Chang 2007	25.4%	1.56 [1.23, 1.98]
Ditonno 2011	3.0%	2.23 [0.77, 6.46]
Doshi 2011	36.3%	1.96 [1.74, 2.21]
Molnar 2011	35.3%	1.48 [1.30, 1.68]
Total (95% CI)	100.0%	1.68 [1.39, 2.03]

Heterogeneity: $I^2 = 72\%$

Test for overall effect: $Z = 5.36$ ($P < 0.00001$)



Risques médicaux de la transplantation chez le sujet obèse : Rejet aigu

Table 2: Univariate analysis of recipient BMI and post-operative graft outcome

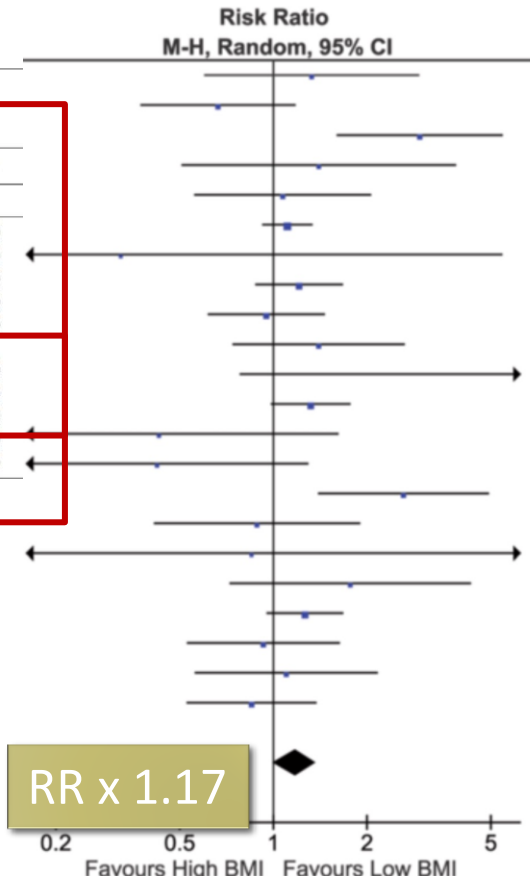
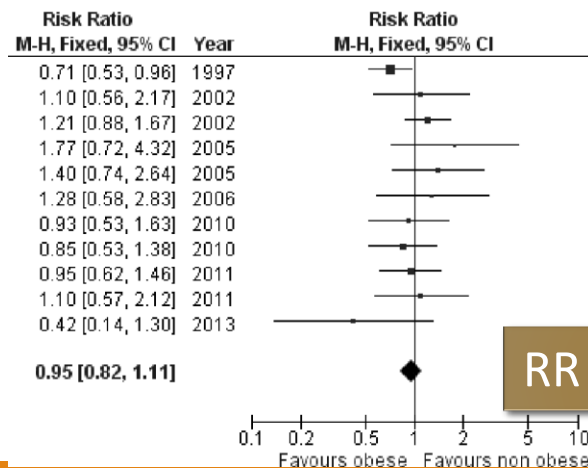
	Normal	Underweight		Overweight		Obese		Morbidly obese	
		OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	
Recipient transfusions ¹	1.00	1.20 (0.96–1.50)	0.11	0.87 (0.78–0.97)	0.01	1.02 (0.89–1.17)	0.79	1.23 (1.02–1.47)	
DGF ¹	1.00	0.86 (0.72–1.03)	0.11	1.21 (1.12–1.30)	<0.001	1.49 (1.36–1.64)	<0.001	1.91 (1.69–2.16)	
Prolonged hospitalization ¹	1.00	1.06 (0.88–1.27)	0.56	1.10 (1.01–1.19)	0.03	1.23 (1.12–1.36)	<0.001	1.57 (1.37–1.80)	
Early graft loss ¹	1.00	1.17 (0.98–1.40)	0.09	1.06 (0.98–1.15)	0.14	1.23 (1.11–1.36)	<0.001	1.47 (1.27–1.69)	
Post-operative mortality ¹	1.00	0.83 (0.36–1.91)	0.67	1.10 (0.80–1.52)	0.56	1.15 (0.76–1.74)	0.52	1.54 (0.91–2.60)	
Acute rejection ¹									
Prior to discharge	1.00	0.90 (0.69–1.17)	0.44	1.08 (0.97–1.20)	0.16	1.19 (1.04–1.36)	0.014	1.56 (1.30–1.86)	
6 months	1.00	1.03 (0.86–1.24)	0.76	0.98 (0.90–1.06)	0.57	1.03 (0.93–1.15)	0.55	1.28 (1.11–1.49)	
1 year	1.00	1.12 (0.94–1.34)	0.22	0.98 (0.90–1.06)	0.60	1.0 (0.90–1.10)	0.92	1.20 (1.04–1.39)	
Death with functioning graft ¹	1.00	0.81 (0.62–1.04)	0.10	1.14 (1.03–1.26)	0.009	1.32 (1.16–1.49)	<0.001	1.38 (1.09–1.93)	
Overall graft failure ²	1.00	1.09 (0.96–1.24)	0.19	1.04 (0.99–1.10)	0.13	1.19 (1.11–1.28)	<0.001	1.38 (1.26–1.52)	

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

¹Univariate logistic regression with normal BMI subjects as the referent.

²Univariate logistic regression with normal BMI subjects as the referent.

Gore AJT 2006



Risques **médicaux** de la transplantation chez le sujet obèse = Protéinurie

- Mécanismes multiples (Hyperfiltration + rein unique fonctionnel, ...cf ce matin...)
- Risque de Protéinurie $> 0,5$ g/j est x 2 pour un BMI > 25 kg/m²
- Risque majoré en cas de mismatch de taille

Risques **médicaux** de la transplantation chez le sujet obèse : **Fonction rénale**

- Effets hémodynamiques (hyperpression capillaire glomérulaire...)
- Néphropathie diabétique
- Cytokines pro-inflammatoires produites par le tissu adipeux

Risques **médicaux** de la transplantation chez le sujet obèse : **Effets métaboliques**

Diabète de novo ou déséquilibré

- Augmentation de la circonférence abdominale associée à un sur-risque de NODAT (x 2 chez l'homme, x 5 chez la femme)

Prise de poids

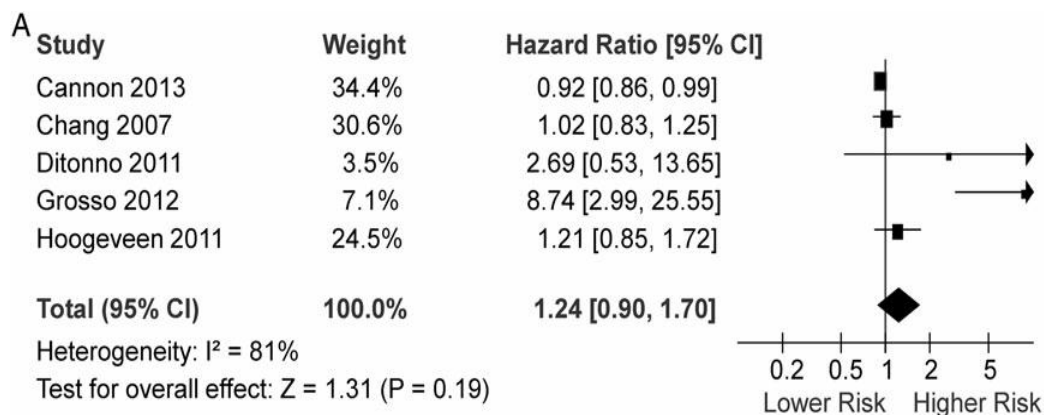
- Aggravation du **syndrome métabolique** (hyperTG++)

→ **Facteurs de risque cardio vasculaires**

Impact sur la survie du patient ?

Avant 2003, augmentation de la mortalité chez l'obèse transplanté (RR x 1,5 à 2, non ajusté)

Depuis 2003: pas de franc surrisque (RR=1,2, ajusté)



Impact sur la survie du greffon?

Survie du greffon légèrement moindre à 5 ans

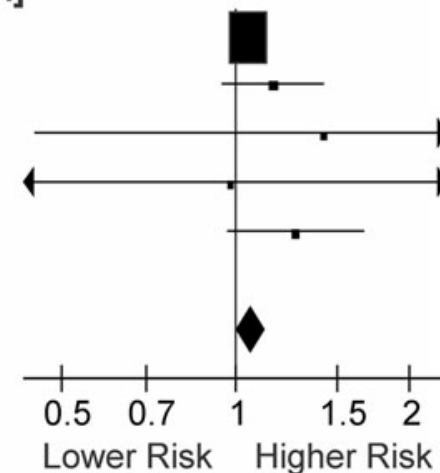
- RDF, Hyperfiltration, protéinurie, inflammation, difficultés à équilibrer les IS

B

Study	Weight	Hazard Ratio [95% CI]
Cannon 2013	90.4%	1.05 [1.00, 1.11]
Chang 2007	6.1%	1.16 [0.95, 1.42]
Ditonno 2011	0.2%	1.42 [0.45, 4.48]
Grosso 2012	0.1%	0.98 [0.13, 7.39]
Hoogeveen 2011	3.3%	1.27 [0.97, 1.66]
Total (95% CI)	100.0%	1.06 [1.01, 1.12]

Heterogeneity: $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 2.46$ ($P = 0.01$)



Risque de surdosage des immunosuppresseurs

- ❖ CsA : risque de surdosage (utiliser le poids idéal)
- ❖ Tacrolimus : Risque de surdosage initial chez l'obèse (NODAT)
- ❖ Corticostéroïdes (aggravation, NODAT...)
- ❖ MMF
- ❖ Anti-mTOR (métabolisme ?)

En résumé (*mais ce n'est pas encore la conclusion...!*)

- ❖ La **survie des patients et des greffons** de patients obèses / non obèses ne diffère plus significativement
- ❖ La survie des patients obèses est **meilleure** après greffe qu'en dialyse (US)
- ❖ Cependant l'obésité favorise:
 - ❖ Les **complications post-opératoires et la RDF** (complications de paroi, lymphocèles, hématomes)
 - ❖ Augmente la durée d'hospitalisation
- ❖ Faut-il imposer une perte de poids avant greffe ?

Obtenir un amaigrissement significatif en dialyse ?

Intérêt ?

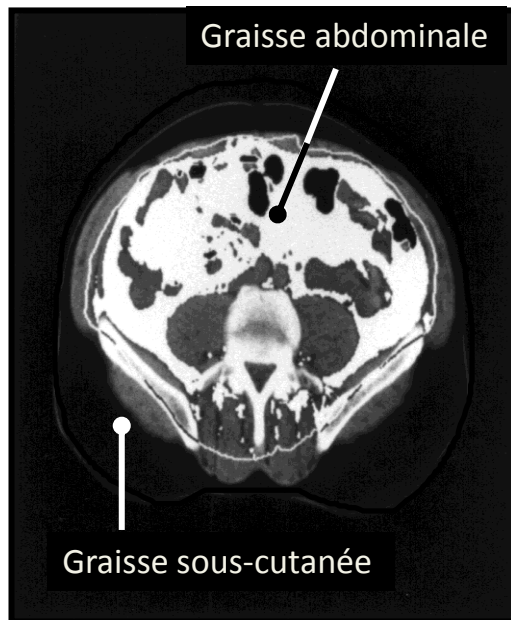
- Pour:
 - Faciliter la chirurgie ++
 - limiter les complications post greffe
- Contre:
 - Pas d'impact sur la morbi-mortalité ?

Difficile

- BMI → 35 (outil de mesure imparfait)
- Moyens: médicaments, régime, activité physique, chirurgie

Avant ou après greffe ?

La répartition des graisses, un élément fondamental (gynoïde vs androïde et sous-cutanée vs viscérale (Une graisse dangereuse !)



TDM pré-greffe =
Evaluation du risque lié à la
répartition des graisses

Obtenir un amaigrissement significatif en dialyse ?

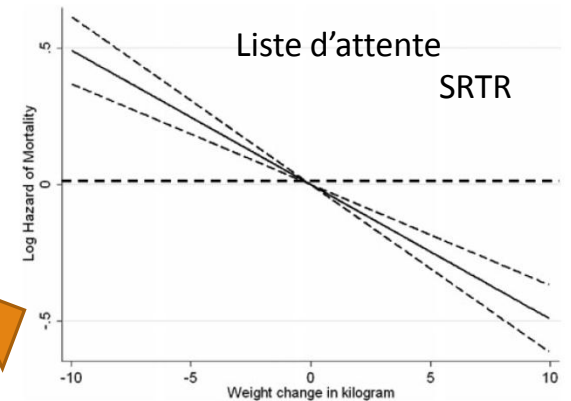
Pas de diminution du risque de complications de paroi (60 à 75% des patients) *Kuo JH J Surg Research 2012, AE Heng, SFT 2016*

Risque de dénutrition

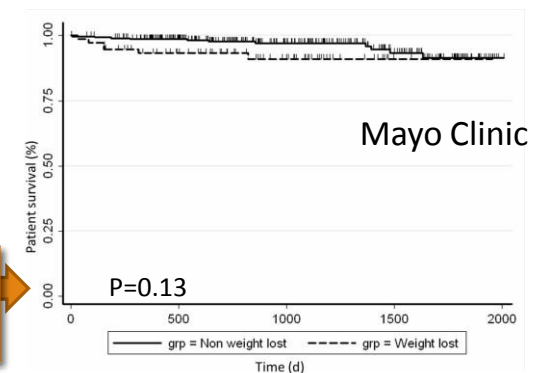
- Perte de poids avant greffe
- Albuminémie prégreffe
- Créatininémie prégreffe
- Perte de poids > 5 kg avant greffe

corrélées à la mortalité sur liste d'attente

corrélée à la mortalité après greffe



Molnar Am J Transplant 2011



Mayo Clinic

P=0.13

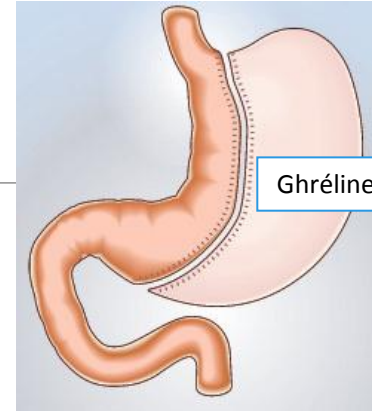
Amaigrissement intentionnel ? *AE Heng SFT 2016*

Les moyens: chirurgie bariatrique

- ❖ > 50 000 procédures en 2015 en France (60% SG, 30% BP, 10% AG)
- ❖ Mortalité périopératoire sur 304 515 patients: 0,12% mais IRC multiplie le risque x 2 à 2,7 (ATCD cardiaques x 9,5) *Turgeon JASN 2012, Nguyen NT Surgery 2011*
- ❖ Avant ou après transplantation ?

Les moyens:

La gastrectomie longitudinale en gouttière ou Sleeve Gastrectomy



Restrictive et hormonale

Intervention 2h

Irréversible

Perte de poids rapide (\approx 12 mois) (70% du surpoids)

Effet Hormonal : \downarrow Ghréline

- réduction de l'appétit
- amélioration du diabète

Bon confort alimentaire

Pas de supplémentation vitaminique

Carences vitaminiques rares (B12)

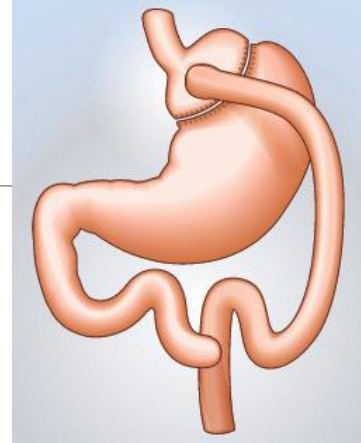
Pas d'interaction avec l'absorption des IS

Risque : Fistule 5%

Maintien du poids perdu après 5 ans ?

Les moyens:

Le bypass gastrique selon la technique Roux en Y



Restrictive, malabsorptive et hormonale

Intervention 2 – 3 h

Irréversible (démontage possible)

Perte de poids sur 12 à 18 mois (70%)

Effet Hormonal : ↑ GLP-1

- réduction de l'appétit
- **amélioration du diabète** (dérivation biliaire)

Risques :

dénutrition protido-énergétique

carence martiale systématique : aggravation anémie

carences vitaminiques multiples avec substitutions difficiles en HD

Dumping syndrome / hypoglycémies post GBP

Oxalurie : lithiases rénales et néphropathie irréversible

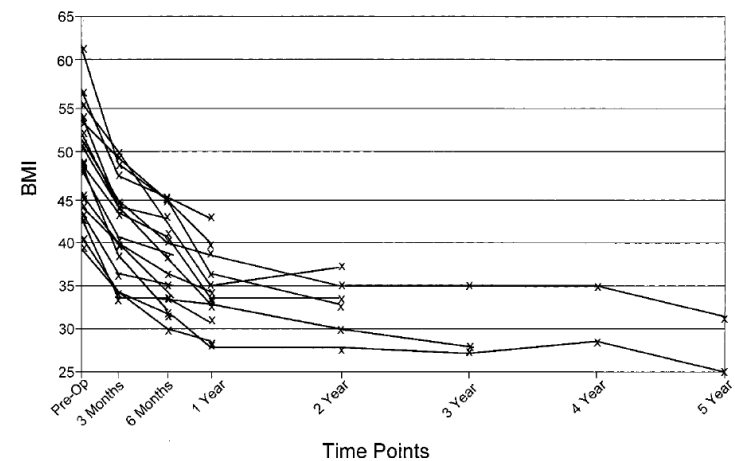
Altération du métabolisme des immunosuppresseurs +++

Obtenir un amaigrissement significatif **en dialyse** ?

❖ 19 patients IRC

- **Bypass**
- 70 % de réduction de l'excès pondéral
- Morbidité opératoire acceptable: 1 infection paroi

GBP in Renal Failure Patients



❖ 101 patients dont 29 sur liste (USRDS)

- 83% **bypass**, 11% sleeve, 6% anneau
- 1 décès à J30 (parmi les 29 sur liste)
- 60% de perte d'excès de poids
- **20/29 patients transplantés**

Obtenir un amaigrissement significatif en **dialyse** ?

- ❖ 52 patients obèses opérés d'une **sleeve gastrectomie** par laparoscopie avant greffe
- ❖ 32% de réduction d'excès de poids en moyenne
- ❖ 56% atteignent un BMI < 35 kg/m² en 90 j (13-420)
- ❖ Pas de mortalité péri opératoire
- ❖ **6 transplantés**

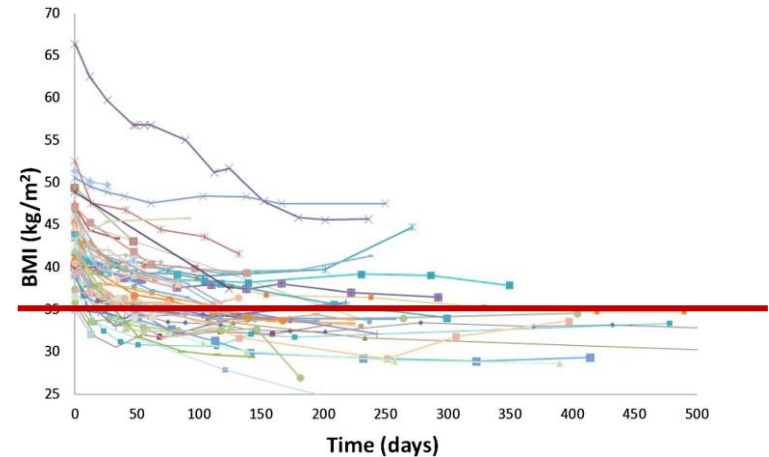


Table 3a: Comparison of endpoints before and after LSG (n = 52)

	Pre LSG mean ± SD (range), n(%)	Post LSG mean ± SD (range), n(%)	p-Value
Weight (kg)	127.1 ± 21.7 (96.0–192.0)	107.7 ± 21.0 (57.4–157.4)	<0.001
BMI (kg/m ²)	43.0 ± 5.4 (35.8–67.7)	36.3 ± 5.3 (29.2–49.8)	<0.001
Hypertension incidence	48 (92.3%)	29 (55.8%)	<0.001
# of Anti-hypertensive medications	2.3 (0–7)	1.4 (0–5)	<0.001
Diabetes mellitus incidence	28(53.8%)	15 (28.8%)	<0.001
Hemoglobin A1c (%) ¹	6.8 ± 1.6	5.8 ± 1.6	<0.05

Amélioration
des FRCV ++

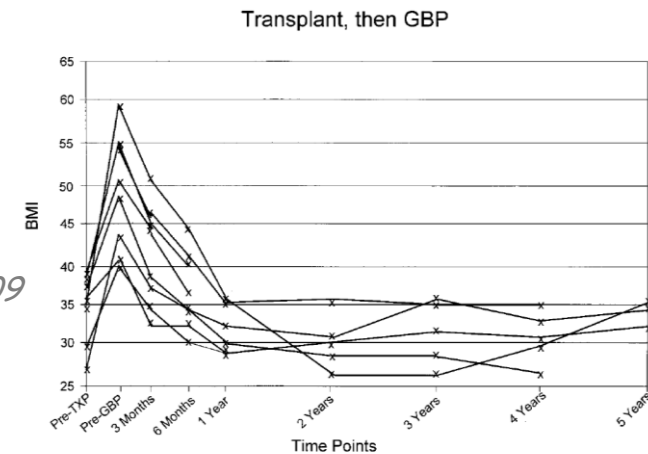
Obtenir un amaigrissement significatif chez des transplantés ?

❖ 9 patients transplantés *Alexander Transplantation 2004*

- 5,5 ans après greffe
- **Bypass** gastrique
- Pas de complication notable

❖ 87 patients transplantés (USRDS) *Modanlou Transplantation 2009*

- 52 mois post greffe
- 80% de **bypass**, 12% de sleeve, 8% anneau
- 3,5% de mortalité à J30 (+3,5% à J90)
- 1 perte de greffon (RA)
- 30% de perte d'excès de poids
- Perte médiane de BMI de -7



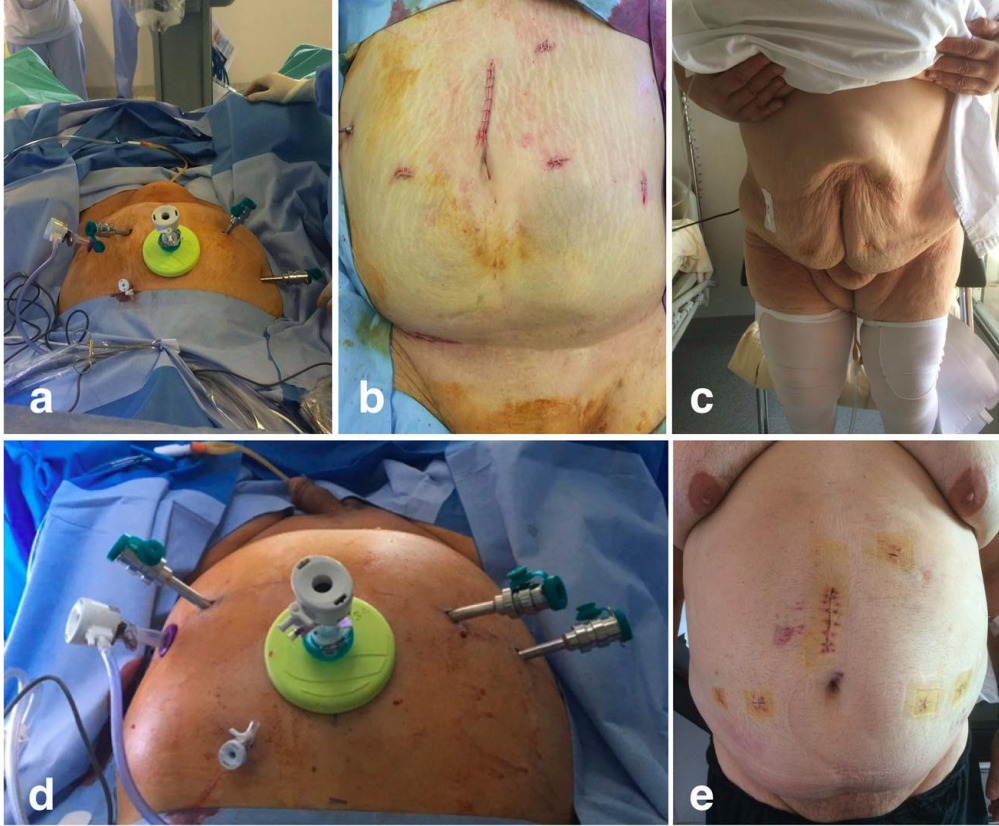
En conclusion

- ❖ Le BMI n'est pas un bon outil d'évaluation
- ❖ L'obésité est liée à des comorbidités en post greffe (= diabète, MCV..)
- ❖ La greffe confère un avantage de survie chez les patients obèses (au moins jusqu'à 40-41 kg/m² de BMI et chez les caucasiens)
- ❖ L'intérêt d'un amaigrissement avant la greffe est débattu
- ❖ L'intérêt d'un amaigrissement après la greffe est probable mais reste à évaluer
- ❖ Nécessité d'évaluer le bénéfice/risque de la chirurgie bariatrique avant ou après la greffe
- ❖ Nécessité de motiver nos équipes chirurgicales, au moins jusqu'à 40 kg/m² de BMI (robot)



Robotic Kidney Transplantation for Morbidly Obese Patients Excluded from Traditional Transplantation

N. Doumerc¹ • M. Roumiguie¹ • J. B. Beauval¹ • M. Soulie¹ • P. Rischmann¹ • N. Kamar^{2,3,4} • F. Sallusto¹



Merci...