



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Relation entre l'adaptation du traitement immunosuppresseur et la mortalité chez les patients transplantés rénaux hospitalisés en réanimation pour choc septique : une étude de cohorte rétrospective multicentrique

Présentée et soutenue publiquement le lundi 16 octobre à 16h
au Pôle Formation
par **Thomas LEFEBVRE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François-Xavier GLOWACKI

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Saadalla NSEIR

Madame la Docteur Pauline CAILLARD

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Guillaume MILLOT

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

ADPKD	<i>Autosomal dominant polycystic kidney disease (voir PKRAD)</i>
AZA	<i>Azathioprine</i>
BMI	<i>Body mas index (Indice de masse corporelle)</i>
CKD	<i>Chronic kidney disease (voir MRC)</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease EPIdemiology</i>
CMV	<i>CytomégaloVirus / Cytomegalovirus</i>
CNI	<i>Anti-calcineurine / Calcineurin inhibitor</i>
CS	<i>Choc septique</i>
DFG	<i>Débit de filtration glomérulaire</i>
EER	<i>Épuration extra-rénale</i>
GFR	<i>Glomerular filtration rate (voir DFG)</i>
GS	<i>Glucocorticostéroïde / Glucocorticosteroides</i>
ICM-10	<i>International Classification of Diseases, 10th edition</i>
ICU	<i>Intensive care unit (unité de réanimation)</i>
IGSII	<i>Index de Gravité Simplifié II</i>
IL	<i>Interleukine</i>
IQR	<i>InterQuartile range (Intervalle interquartile)</i>
IS	<i>Immunosuppresseur / Immunosuppressor</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improval Global Outcomes</i>
KT	<i>Kidney transplantation (transplantation rénale)</i>
KTR	<i>Kidney transplant recipient (voir PTR)</i>
MPA	<i>Acide mycophénolique / Mycophenolic acid</i>
MRC	<i>Maladie rénale chronique</i>

MV	<i>Mechanical ventilation</i> (ventilation mécanique)
mTORi	Inhibiteur de la cible de la rapamycine chez les mammifères / <i>Mammalian target of rapamycin inhibitor</i>
PKRAD	Polykystose rénale autosomique dominante
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PTR	Patient transplanté rénal
RRT	<i>Renal replacement therapy</i> (voir EER)
SAPS II	<i>Simplified acute physiology score II</i> (voir IGSII)
SD	<i>Standard deviation</i> (écart type)
SOFA	<i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i>
SR	Suppléance rénale
SS	<i>Septic shock</i> (voir CS)

Sommaire

Avertissement.....	2
Sigles	3
Sommaire	5
1. Introduction	7
1.1 Insuffisance rénale chronique et transplantation rénale	7
1.2 Transplantation rénale et infection.....	9
1.3 Le transplanté rénal hospitalisé en réanimation pour choc septique	11
2. Justification et objectifs de l'étude	12
Abstract en anglais.....	13
1. Introduction	15
2. Justification and objectives	16
3. Materiel and methods	17
3.1. Patients	17
3.2. Data collection.....	17
3.3. Statistical analysis.....	18
3.4. Outcome.....	19
4. Results.....	20
4.1. Patients' demographics	20
4.2. ICU stay and infections characteristics	23
4.3. IS regimens at admission and during SS	26
4.4. Results for primary and second outcomes	29
5. Discussion	35
6. Conclusion	41

Discussion en français	42
Conclusion en français	49
Liste des tables	50
Liste des figures	51
Références	52

1. Introduction :

1.1. Insuffisance rénale chronique et transplantation rénale :

La transplantation rénale est un traitement important de la maladie rénale chronique (MRC), définie par une altération irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/1,73 m², ou bien par une anomalie biologique liée à une pathologie rénale ou, enfin, par une anomalie morphologique rénale. Dans le contexte actuel, on estime que la MRC touche 10% de la population mondiale^[1], et les projections indiquent qu'elle deviendra la 5e cause de mortalité dans le monde d'ici 2040^[2]. La MRC a des répercussions individuelles importantes en raison de ses liens avec la morbi-mortalité cardiovasculaire^[3-5], la maladie infectieuse, les complications hémorragiques, la malnutrition, les troubles du métabolisme osseux, les troubles neuro-cognitifs, l'altération sévère de la qualité de vie et la mortalité toute cause^[5-11]. En France, l'insuffisance rénale chronique non dialysée touche de 1,5 à 2,1% de la population^[12].

La maladie rénale chronique est divisée en 5 stades. Le 5ème stade représente le stade terminal et invite à discuter l'initiation de la suppléance rénale (SR). En France et en 2021, 92 535 patients vivaient au stade 5 de la MRC, avec ou sans SR^[13]. Les techniques de suppléance rénale sont l'hémodialyse, la dialyse péritonéale et la transplantation rénale. Parmi ces techniques, la transplantation rénale est la technique de choix en raison de son association avec une meilleure survie, une meilleure qualité de vie et de moindres coûts liés aux soins ^[14-17]. Les progrès récents en médecine de la transplantation ont conduit à une prolongation de la durée de vie du greffon : en

2021, 41 210 patients vivaient avec un greffon fonctionnel en France, soit une augmentation de 32% sur une période de 10 ans^[13,18].

Historiquement, la transplantation rénale est la première transplantation en France^[19] et est actuellement la plus couramment réalisée parmi les transplantations d'organe solide : 3 252 réalisées en 2021, soit 61% de toutes les transplantations d'organe solide^[20]. Cependant, la présence d'un transplant dans l'organisme le soumet intrinsèquement au risque de rejet, car le greffon peut être reconnu comme "non-soi" par le système immunitaire et subir ainsi une réaction immunitaire agressive^[21]. Le rejet constitue la principale étiologie de la perte du greffon rénal^[22]. Cela explique la nécessité de traitements immunosuppresseurs (IS) pour prévenir un tel rejet. De nombreuses molécules existent à cette fin (tableau ci-dessous); elles sont combinées pour former le traitement anti-rejet des patients transplantés. Bien que leurs mécanismes d'action et leurs effets puissent largement varier entre les catégories pharmacologiques, elles partagent toutes la capacité d'inhiber la réaction immunitaire et ainsi de potentiellement favoriser les infections.

Principaux immunosuppresseurs en transplantation rénale (adapté de "Néphrologie – 10^{ème} édition")^[23]

Pharmacodynamie	Classe thérapeutique	Molécules
Déplétion des lymphocytes T circulants	Anticorps anti-lymphocytaires	Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires(THYMOGLOBULINE®)
Inhibiteurs de l'activation lymphocytaire (signal 1 et signal 2)	Inhibiteurs du signal 1 d'engagement du récepteur T	Inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus)
	Inhibiteurs du signal 2 (costimulation)	Belatacept
Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire (signal 3)	Inhibition de l'action de l'IL-2 sur son récepteur	Anticorps dirigés contre la chaîne CD25 du récepteur de l'IL-2 (basiliximab)
	par inhibition de la prolifération cellulaire	mTORi (sirolimus, évérolimus)
	Par inhibition des bases puriques	Azathioprine, acide mycophénolique
Anti-inflammatoire et immunosuppresseur	Corticostéroïdes	Corticostéroïdes

mTORi : mammalian target of rapamycin inhibitor; IL : Interleukine

1.2. Transplantation rénale et infection :

Les patients transplantés rénaux (PTR) sont sujets à la maladie infectieuse ; il est considéré que les PTR présentent pour 25% d'entre eux une complication infectieuse la première année post-transplantation^[31]. De nombreux facteurs de risques coexistent et Fishman propose le concept de « *net state of immunosuppression* » pour les évaluer dans leur globalité^[24]. Ce concept prend en compte : (1) Le traitement anti-rejet. (2) Les thérapies antérieures favorisant indirectement les infections : chimiothérapie, thérapies anti-infectieuses. (3) Atteinte de l'intégrité de la barrière cutanéo-muqueuse (cathéter, drain, sonde). (4) La leucopénie, l'hypogammaglobulinémie. (5) Les facteurs métaboliques : syndrome urémique, diabète, dénutrition, vieillesse, ce d'autant que la transplantation rénale est proposée à des patients de plus en plus âgés^[25]. (6) La co-infection virale, en particulier pour le cytomégalo virus (CMV), mais aussi le virus de l'hépatite B, de l'hépatite C, le virus de l'immunodéficience humaine. (7) Le déficit immunitaire préexistant, secondaire à un polymorphisme génétique ou à une maladie auto-immune.

Le principal facteur de risque de maladie infectieuse est représenté par le traitement immunosuppresseur. Les progrès récents ont permis l'émergence de programmes de transplantation à haut risque immunologique, tels que les programmes de désimmunisation pour patient hyperimmunisé ou les transplantations ABO-incompatibles, ce qui impose une exposition plus importante aux immunosuppresseurs et donc aux infections^[26,44].

De plus, la maladie infectieuse chez le patient transplanté est une question complexe car les caractéristiques cliniques classiques peuvent être diminuées ou absentes^[27] et les patients peuvent développer des infections opportunistes, c'est-à-dire qui ne sont

pas rencontrées chez les sujets immunocompétents^[24]. Pour évaluer plus précisément le risque d'infection, certains auteurs proposent de définir un modèle en trois temps de la vie infectieuse des PTR^[24,28-29].

- Le premier mois après la chirurgie de transplantation. Les infections rencontrées sont principalement liées à la chirurgie et aux matériels, et sont définies comme nosocomiales. Ce sont principalement des infections bactériennes. Plus rarement, elles peuvent être des infections transmises par le donneur ou liées au transport du greffon.
- Du premier mois au douzième mois après la chirurgie. Pendant cette période, une large variété d'infections émerge, y compris des infections opportunistes telles que l'aspergillose, la mucormycose, la nocardiose, la pneumocystose quand la prophylaxie manque. La réactivation du CMV peut également se produire.
- La période tardive après le douzième mois post-opératoire, pendant laquelle les infections sont principalement communautaires. Les infections opportunistes persistent, avec entre autres la cryptococcose, la tuberculose et surtout la réactivation CMV.

Enfin, les maladies infectieuses peuvent être graves. Elles sont considérées comme l'une des principales causes de décès dans le monde, et certains auteurs suggèrent qu'elles soient la principale cause de mortalité chez les transplantés rénaux^[30-33]. Les manifestations graves des infections expliquent que les PTR peuvent nécessiter une hospitalisation en unité de réanimation.

1.3. Le transplanté rénal hospitalisé en réanimation pour choc septique :

On estime que 5 à 10% des PTR seront hospitalisés en réanimation pour des pathologies mettant en jeu leur pronostic vital^[34]. La principale cause d'hospitalisation en est le sepsis ou le choc septique, qui peut représenter près de 40% des admissions de TR en réanimation dans une étude monocentrique rétrospective brésilienne^[35], et jusqu'à 72% des admissions dans une cohorte rétrospective monocentrique française^[36]. Le choc septique (CS) est l'une des complications infectieuses les plus graves, généralement causée par des bactéries, et plus occasionnellement par des champignons.

Selon le consensus international SEPSIS-3, le CS est défini par une hypotension (pression artérielle moyenne <65 mmHg) et une hyperlactatémie persistantes (>2 mmol/l) malgré un remplissage vasculaire adéquat, nécessitant un traitement vasopresseur^[37]. La physiopathologie du CS implique la coexistence d'une réponse inflammatoire exagérée et d'une réponse anti-inflammatoire. Fondamentalement, la réponse inflammatoire altérée conduit à une vasodilatation excessive avec une résistance aux catécholamines endogènes, une dysfonction endothéliale entraînant une hyperperméabilité et une fuite des liquides intravasculaires vers les tissus interstitiels, une dysfonction cellulaire et mitochondriale, une inflammation myocardique responsable d'une éventuelle défaillance cardiaque, et une activation de la coagulation^[38-39]. La principale conséquence est l'hypoxie puis la défaillance d'organe, suivie du décès en l'absence de soins adéquats. Le CS est un état pathologique multisystémique et chaque défaillance d'organe contribue à la gravité globale. Bien qu'il existe une certaine hétérogénéité dans les données publiées sur le choc septique, sa gravité est constamment soulignée : avec la récente définition du

choc septique, la mortalité est estimée proche de 40%^[37]. En France, il s'agit d'une cause fréquente d'admission en réanimation, responsable de séjours coûteux, représentant 14% de toutes les admissions avec un taux de mortalité de 39,5%^[40-41]. En ce qui concerne les PTR, il est suggéré que la mortalité en réanimation soit deux fois plus élevée par rapport aux patients non transplantés^[36].

2. Justification et objectifs de l'étude :

À ce jour, les données sur les PTR admis en réanimation pour choc septique sont pauvres. Notamment, il existe très peu d'études qui questionnent la pertinence d'adapter les IS dans cette situation. Certains auteurs suggèrent, sans donnée probante à l'appui, d'arrêter les IS anti-métaboliques tels que l'acide mycophénolique (MPA)^[42]. Cependant, le fait de savoir quel régime d'IS offre une meilleure survie lors du choc septique reste une question débattue et peu explorée. C'est dans ce contexte que nous avons souhaité tenter d'apporter une réponse, dans le but de guider la prise en charge complexe de ces patients.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer si un régime d'adaptation des IS lors du choc septique est associé à la mortalité. Les objectifs secondaires comprennent la description des pratiques d'adaptation des IS et l'identification d'autres prédicteurs potentiels de mortalité.

Abstract

Context: Kidney transplantation is considered to be the best treatment for chronic kidney disease, but requires immunosuppressors (IS) which predispose to infectious events. Whether and how IS should be adjusted in the setting of septic shock (SS) to improve outcome remains uncertain.

Objectives: Primary objective was to assess if IS regimens during SS are associated with mortality at day 28. Secondary objectives were to describe the practices of IS adjustment and to identify other potential factors associated to mortality.

Material and methods: Retrospective inclusion of all kidney transplant recipients admitted to the ICU for SS between 2008 and 2022 in 4 centers. Survival analyses were performed at day 28 and day 90 with both univariate and multivariate models.

Results: 123 stays reporting for 115 patients were included, with vital status available for 117 stays at day 28 and day 90. Median age was 58.00 [14.00, 142.50] with cardiovascular disease for 79 (64.2%) patients. Mean SOFA was 10.56 ± 3.66 and SAPS II was 59.13 ± 16.98 . The most frequently reported sepsis origin was urinary for 46 (37.4%) patients followed by respiratory for 43 (35%) patients. In univariate analysis, the origin of sepsis was associated with mortality at day 28 ($p=0.028$) and day 90 ($p=0.039$), as was the use of mechanical ventilation ($p<0.01$). The baseline IS regimen was not associated with mortality at day 28 ($p=0.094$) or day 90 ($p=0.052$). IS regimens during SS was not associated with death at Day 28 ($p=0.18$), but was significantly at day 90 ($p=0.038$). In multivariate analysis, factors significantly

associated with mortality were SOFA (HR=1.16 [1.05 – 1,3] and HR=1.16 [1.06 – 1.3] respectively at day 28 and 90), IS regimen during SS tended towards significance threshold (HR=0.36 [0.127 – 1] and HR=0.39 [0.16 – 1] for CNI+GS compared to other regimens). The need of extra-renal replacement therapy was frequent: 74 (60.2%) patients.

Conclusion: In KTR admitted to the ICU with SS, IS regimen tended to be associated with day-28 mortality after adjustment for SOFA and potential confounding factors, with a trend for better outcome in patients receiving GS and CNI compared to other regimens. These data challenge the common assumption that IS should be discontinued or drastically reduced in this setting.

1. Introduction:

Kidney transplantation (KT) is a major treatment of advanced chronic kidney disease (CKD). Among other renal replacement techniques, it is associated with better survival outcomes, improved quality of life, and is cost-effective^[14-17]. In France, KT is the most performed solid transplantation, with 3252 kidney transplantation performed in 2021, and 41210 patients living with functioning KT representing a 32% increase in 10 years^[13,18,20]. Due to the inherent risk of rejection with transplantation, kidney transplant recipients (KTR)^[21-22] must be treated with immunosuppressive drugs, which commonly predispose to infections.

Infectious diseases thus constitute an important cause of complications following KT^[31]. This poses a complex challenge because classic clinical features can be attenuated or absent and KTR may contract opportunistic infections^[24,27]. While there are numerous risk factors, the primary one for infectious disease is the use of immunosuppressive drugs. This risk is emphasized by the recent emergence of high-immunologic-risk transplantations such as ABO-incompatible transplants, which require greater exposure to immunosuppressors (IS) and consequently to infections^[26]. Additionally, kidney transplantation is increasingly offered to older patients^[25]. Infectious disease are, therefore, a common concern, but it is also a severe one, with some authors describing them as the first cause of mortality for KTR^[30-33].

Between 5 to 10% of KTR are admitted to intensive care units (ICU) with life-threatening conditions after KT^[34]. The primary cause is sepsis or septic shock (SS), accounting for 40 to 72% of these hospitalizations^[35-36]. According to the SEPSIS-3 international consensus guidelines, SS is defined by persistent hypotension (mean arterial pressure <65 mmHg) and persistent hyperlactatemia (> 2mmol/l) despite adequate fluid resuscitation with the need for vasopressors^[37]. While there is some

heterogeneity in published data about septic shock, its severity is consistently emphasized with an estimated mortality of 30 to 40% and considerable health-related costs^[37,40-41]. Mortality of KTR admitted to the ICU could be as high as twice that of non-KTR patients ^[36].

2. Justification and objectives:

To date, data about KTR admitted to the ICU for septic shock are scarce. Furthermore, to our knowledge, no data is available to guide IS adjustment in the setting of SS, be it for KTR or recipients of other solid organ transplant. Since IS have been identified as major risk factors for SS, empirical management of KTR presenting with SS often consists of reducing the intensity of immunosuppression, despite uncertainty regarding the respective role of excessive or defective immune response in this setting. To that end, some authors suggest, without supporting data, to stop anti-metabolic IS such as mycophenolic acid (MPA)^[42]. The impact of the IS regimen in the setting of SS on patient outcome is yet unknown.

The primary objective of this work is thus to determine the relationship between IS regimen during SS and mortality in KTR. Secondary objectives were to describe the practices of IS adjustment and to identify other potential factors associated to mortality.

3. Material and methods:

3.1. Patients:

We retrospectively included all KTR above 18 years old that were admitted to the ICU with septic shock in 4 hospitals in France (Rouen, Amiens, Lille and Valenciennes) between 2008, January the 1st and 2022, December the 31st. Patients were considered to present with septic shock when requiring vasopressor drugs despite adequate fluid resuscitation in the setting of sepsis, as per the 2012 sepsis campaign guidelines^[43]. Patients with combined transplant (heart, liver, lung) were not included, as well as patients with programmed transplantectomy and those with termination of care less than 24 hours after admission.

Patients were identified using electronic health records from each hospital, based on the association of ICD-10 codes: Z94.0, T86.1*, R57.2, A41*, A40*, R65.0 and R65.1. Given the strictly observational and retrospective methodology of this work, patient consent was not required. The collection and use of health-related data was declared and approved by the National Data Protection Commission (*Commission Nationale Informatique et Libertés*) under registration number PI2021_843_0100.

3.2. Data collection:

All data regarding patients' comorbidity, transplantation characteristics and treatments were collected. Glomerulopathy consisted of any glomerulonephritis or focal segmental glomerulosclerosis or minimal change disease. Urologic/lithiasis disorders was defined as history for repetitive pyelonephritis, urolithiasis, urinary tract malformation or nephrectomy. Other nephropathy was defined as any of the following: any interstitial kidney disease, Alport disease or any other rare genetic disorder, acute kidney injury that did not recover. Immunosuppressor base regimens were categorized based on

the number of immunosuppressive drugs before ICU admission (1, 2 or 3). Renal function was evaluated by measurement of creatinine and estimation of glomerular filtration rate (GFR) using Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula^[72]. Cardiovascular disease was defined as any history of coronary disease, stroke, aortic aneurysm, arteriopathy, heart failure from any cause, heart/vascular surgery, atrial fibrillation. Data from ICU stay consisted of clinical data: Sepsis-related Organ Failure (SOFA), Simplified Acute Physiology Score (SAPS II), vital signs, biological measurements (lactate, CRP, albumin, creatinine) and of treatments. Acute kidney injury was assessed with the Kidney Disease Improving Global Outcomes classification (KDIGO)^[73]. IS regimen in the setting of septic shock was categorized in three groups: (1) glucocorticosteroids (GS) alone, (2) calcineurin inhibitors (CNI) + GS and (3) other IS regimens. After ICU discharge, we collected all data about graft function, in particular dialysis status at 1st month, 3rd month, 6th month and 1 year. We also collected vital status and rejection.

3.3. Statistical analysis:

For descriptive data, categorical variables were reported as number (percentage). For quantitative variables, variable distribution was assessed graphically. Data were reported as mean \pm standard deviation when distribution was observed to be normal, and median [interquartile range] otherwise. For survival analyses, univariate survival functions were estimated using Kaplan-Meier estimator, and comparison were computed using log-rank test. Multivariate survival functions were estimated using Cox's proportional hazard model with explanatory variables selected based on scientific assumptions (namely primary outcome and severity score) and based on univariate survival analyses with a significance threshold of $p < 0.1$. The final model

presented was selected based on the best fit identified by computation of Akaike information criterion using an acceptable number of explanatory variables given the observed number of events of interest. Statistical analyses were performed in a two-sided manner using a significance threshold of 0.05. Statistical analyses were performed using R version 4.3 or ulterior. Sankey diagrams were made with SankeyMATIC.

3.4. Outcome:

To assess the association between IS regimen during SS and mortality, primary outcome was mortality at day 28 according to IS status. Secondary outcomes were mortality at day 90 according to IS regimen during SS and the description of IS adjustment practices in the setting of SS.

4. Results:

4.1. Patients' demographics:

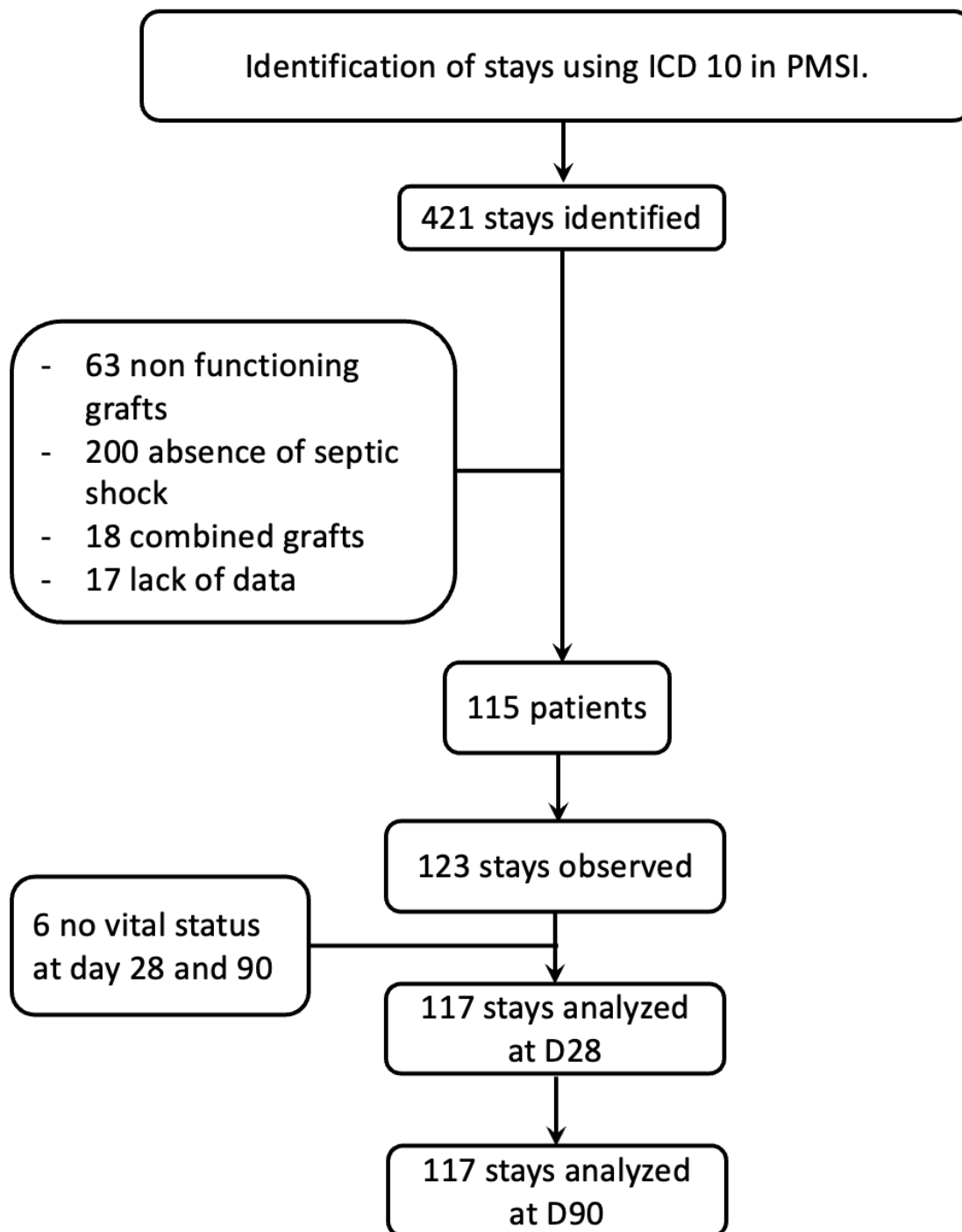


Figure 1: Flow chart

ICD : International Classification of Disease; PMSI: "Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information"

Between 2008, January the 1st and 2022 December the 31st, 421 stays were identified and 123 were collected for 115 patients (Figure 1). Patient baseline characteristics are presented in Table 1. Sex-ratio was balanced, median age was 63 [54.00, 70.50]. 79 (64.2%) patients had a history of cardiovascular disease, 72 (58.5%) had diabetes and 98 (79.7%) had hypertension. Transplant characteristics consisted of a majority of first graft with 104 (84.6 %) and nephropathy was mainly glomerulopathy with 27 patients (22%) followed by diabetic with 23 patients (18.7%), ADPKD with 22 patients (17.9%), and urologic/lithiasis disorders with 18 patients (14.6%). 10 patients (8.1%) had coexistence of 2 nephropathies. Of note, 3 (2.4%) patients had undergone pancreas-kidney graft. 33 (26.8%) patients had anti Human Leucocyte Antigen antibodies and 19 (15.4%) had a history of rejection. Median serum creatinine was 162.5 [130, 212] $\mu\text{mol/l}$ and eGFR was 34.55 [25.48, 47.00] mL/min/1.73m². There was history of cancer (other than nonmelanoma skin tumor) for 23 (18.7%) patients and history of infection since transplantation for 69 (56.1%) patients. Median time from transplantation to admission in ICU was 58 [14.00, 142.50] months.

Compared to patients who survived, patients who died seemed to have a higher rate of cardiovascular disease history, more cancer, higher performance status scores and comorbidity score.

Table 1: Population characteristics

		Overall	Alive at ICU discharge	Death in the ICU
Total (n)		123	76	47
Age (median [IQR])		63.00 [54.00, 70.50]	62.00 [52.75, 70.00]	66.00 [59.00, 71.00]
Sex (n (%))	<i>Male</i>	65 (52.8)	40 (52.6)	25 (53.2)
BMI (Mean, ± SD)		25.02 ± 4.64	25.11 ± 4.96	24.88 ± 4.09
Age from transplantation month (median [IQR])		58.00 [14.00, 142.50]	60.00 [14.00, 149.00]	52.50 [11.00, 132.25]
Graft n° (n (%))	1	104 (84.6)	62 (81.6)	42 (89.3)
	2	17 (13.8)	12 (15.8)	5 (10.7)
	3	2 (1.6)	2 (2.6)	0 (0.0)
Nephropathy (n (%))	<i>Diabetic</i>	23 (18.7)	13 (17.1)	10 (21.3)
	<i>Vascular</i>	15 (12.2)	7 (9.2)	8 (17)
	<i>Glomerulopathy</i>	27 (22)	19 (25)	8 (17)
	<i>ADPKD</i>	22 (17.9)	12 (15.8)	10 (21.2)
	<i>Urologic/lithiasis disorders</i>	18 (14.6)	12 (15.8)	6 (12.8)
	<i>Others</i>	16 (13)	10 (13.2)	6 (12.8)
	<i>Undetermined</i>	13 (10.2)	8 (10.5)	5 (10.6)
Induction therapy¹ (n (%))	<i>Anti-lymphocytes ab</i>	52 (49.1%)	35 (52.2%)	17 (43.6%)
	<i>Anti IL-2</i>	54 (50.9%)	32 (47.8%)	22 (56.4%)
eGFR, CKD-EPI ml/min/1,73m² (median [IQR])		34.55 [25.48, 47.00]	34.10 [26.00, 51.00]	36.00 [24.10, 44.50]
History of rejection (n (%))		19 (15.4%)	11 (14.4%)	8 (17.0%)
Cardiovascular disease (n (%))		79 (64.2)	45 (59.2)	34 (72.3)
History of cancer (n (%))	<i>None</i>	86 (69.9)	53 (69.7)	33 (70.2)
	<i>Non melanoma skin cancer</i>	14 (11.4)	11 (14.5)	3 (6.4)
	<i>Cancer</i>	23 (18.7)	12 (15.8)	11 (23.4)
Diabetes (n (%))		72 (58.5)	41 (54)	31 (66)
Hypertension (n (%))		98 (79.7)	60 (78.9)	38 (80.9)

		Overall	Alive at ICU discharge	Death in the ICU
Performance status (n (%))	0	75 (61)	49 (64.5)	26 (55.3)
	1	29 (23.6)	18 (23.7)	11 (23.4)
	2	13 (10.6)	7 (9.2)	6 (12.8)
	3	6 (4.8)	2 (2.6)	4 (8.5)
CHARLSON (median [IQR])²		7.00 [5.00, 8.50]	6.50 [3.25, 9.00]	8.00 [6.00, 8.00]

¹: Data available for 106 patients

²: Data available for 43 patients

BMI: Body Mass Index; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; ADPKD: autosomal dominant polycystic kidney disease; ab: antibodies; IQR: Inter-Quartile Range; SD: Standard deviation

4.2. ICU stay and infections characteristics:

Considering the ICU stay (Table 2), the overall duration was 7 [4.00, 14.00] days with longer observed stay in people that did not survive. The first origin of infection was urinary with 46 (37.4%) patients followed by respiratory with 43 patients (35%). “Other infections”, with 18 (14,6%) patients, consisted mostly of cutaneous origin (8 (44.4%)) and no documentation (6 (33.3%) patients). Microbiological status was available for 110 (89,4%) of the stays. Out of these 110 stays, a microbiological diagnosis was made for 101 (91.8%) cases. The first type of pathogen encountered were Gram-negative bacilli (excluding non-fermenting Gram-negative bacilli) in 54 cases (49%) followed by 23 (20.9%) non-*Staphylococcus* Gram-positive cocci, 13 (11.9%) of fungi (*Candida spp*) and 10 (8.1%) non-fermenting Gram-negative bacilli.

Mean SOFA score was 10.56 ± 3.66 and mean SAPS II was 59.13 ± 16.98 .

All patients received vasopressor according to the definition of septic shock used in our work, mainly noradrenaline alone: 96 (78%) patients. 16 (13%) patients received dobutamine, and 13 (10.6%) received adrenaline. 23 (18.7%) patients received more than one vasopressor. Patients were treated with vasopressor for a median duration of

3.00 [2.00, 5.00] days. Mechanical ventilation (MV) was necessary in 78 (63.4%) patients for a median duration of 3.00 [0.00, 10.00] days.

Most patients (99 (80.5%)) developed oliguria within the first 24 hours of stay, resulting in 93 (76.2%) patients presenting KDIGO 3 acute kidney injury and need for RRT for 74 (60.2%) patients. RRT consisted in intermittent hemodialysis for 39 (52.7%) cases, continuous RRT for 21 (28.4%) cases and both techniques in 14 (18.9%) cases. At ICU discharge, among survivors, 18/76 (23.7%) patients required hemodialysis. After ICU discharge, 2 patients out of 76 (2.6%) developed donor specific antibodies. Only one case of histologically-documented rejection was reported, 1060 days after discharge.

Regarding complications during the stay in ICU, there were infectious events for 31 (25.2%) stays. Among the 78 patients that required MV, we found 12 (15.4%) cases of ventilator associated pneumonia. Other infectious events were notably candidiasis for 4 (3.2%) stays and invasive pulmonary aspergillosis for 3 (2.4%) stays.

Finally, 8 (7%) patients were readmitted to the ICU in this study. Median time to readmission was 636 [165.5, 894.5] days. Second stay proved fatal for 2 (25%) of patients.

Table 2: ICU data

		Overall	Alive at ICU discharge	Death in the ICU
Total (n)		123	76	47
sepsis origin (n (%))	<i>Respiratory</i>	43 (35.0)	18 (23.7)	25 (53.2)
	<i>Urinary</i>	46 (37.4)	35 (46.1)	11 (23.4)
	<i>Digestive</i>	16 (13.0)	14 (18.4)	2 (4.3)
	<i>Other</i>	18 (14.6)	9 (11.8)	9 (19.1)
SOFA (mean ± SD)		10.56 ± 3.66	9.35 ± 3.01	12.56 ± 3.79
SAPS II (mean ± SD)		59.13 ± 16.98	54.19 ± 14.26	67.02 ± 18.11
Lactate, mmol/l (median [IQR])		3.15 [1.95, 5.50]	2.65 [1.72, 5.15]	4.00 [2.10, 6.97]
Oliguria (n (%))		99 (80.5)	53 (69.7)	46 (97.9)
Length of stay, day(s) (median [IQR])		7.00 [4.00, 14.00]	6.00 [4.00, 12.00]	11.00 [3.00, 17.00]
Vasopressor (n (%))	<i>Noradrenaline</i>	96 (78.0)	67 (88.2)	29 (61.7)
	<i>Adrenaline</i>	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.1)
	<i>Dobutamine</i>	3 (2.4)	1 (1.3)	2 (4.3)
	<i>Noradrenaline + other vasopressor(s)</i>	23 (18.8)	8 (10.5)	15 (31.9)
Vasopressor duration, day(s) (median [IQR])		3.00 [2.00, 5.00]	2.00 [1.00, 3.50]	5.00 [2.50, 11.00]
Max. noradrenaline dose, µg/kg/min (median [IQR])¹		0.77 [0.29, 1.97]	0.39 [0.20, 0.89]	2.23 [1.05, 3.80]
Mechanical ventilation (n (%))		78 (63.4)	36 (47.4)	42 (89.4)
MV duration, day(s) (median [IQR])		3.00 [0.00, 10.00]	0.00 [0.00, 6.00]	6.00 [1.50, 15.50]
Highest KDIGO (n (%))	0	2 (1.6)	2 (2.7)	0 (0.0)
	1	10 (8.2)	8 (10.7)	2 (4.3)
	2	17 (13.9)	16 (21.3)	1 (2.1)
	3	93 (76.2)	49 (65.3)	44 (93.6)
Renal replacement therapy (n (%))		74 (60.2)	37 (48.7)	37 (78.7)

¹ : data available for 89 patients

SOFA: Sepsis-related Organ Failure; SAPS II: Simplified Acute Physiology Score; IQR: InterQuartile Range; SD: Standard deviation;

4.3. IS regimens at admission and during SS:

Regarding the immunosuppressive base regimen, there was a large panel of 14 IS associations (Table 3). The most frequently observed association was of CNI, MPA and GS with 52 (42.3%) patients, followed by CNI + GS with 20 (16.3%) patients and CNI + MPA with 16 (13.1%) patients. 20 (16.2%) patients were not receiving GS as part of their base IS regimen.

In the setting of SS, a total of 12 IS regimens were observed. The most-frequently observed regimen was GS alone (60 (49.2%) patients) followed by CNI + GS (32 (26.2%) patients). Other 10 IS associations were grouped as “other IS regimen” (30 (24.6%) patients).

With attention to the IS base regimen, IS was modified in 89 (72.9%) stays. For patients treated with GS during SS, median GS dose was 5 times higher in ICU than for base regimens.

Trajectories for IS base regimens to IS in the setting of SS are presented in Figure 2

Table 3: IS base regimen and adjustment in the setting of septic shock

	Overall	Alive at ICU discharge	Death in the ICU
Total (n)	123	76	47
One IS as base regimen (n(%))	8 (6.5)	6 (7.9)	2 (4.2)
<i>GS alone</i>	7 (5.7)	5 (6.6)	2 (4.2)
<i>MPA alone</i>	1 (0.8)	1 (1.3)	0
Two IS as base regimen (n(%))	44 (35.8)	23 (30.3)	21 (44.7)
<i>CNI + GS</i>	20 (16.3)	12 (15.8)	8 (17.1)
<i>CNI + MPA</i>	16 (13.1)	9 (11.9)	7 (15)
<i>Other two IS regimens</i>	8 (6.4)	2 (2.6)	6 (12.6)
Three IS as base regimen (n(%))	71 (57.7)	47 (61.8)	24 (51.1)
<i>CNI + MPA + GS</i>	52 (42.3)	36 (47.4)	16 (34.1)
<i>CNI + AZA + GS</i>	10 (8.1)	6 (7.9)	4 (8.6)
<i>CNI + mTORi + GS</i>	4 (3.3)	2 (2.6)	2 (4.2)
<i>Other three IS regimens</i>	5 (4)	3 (3.9)	2 (4.2)
GS base dose, mg/kg/d (median [IQR])¹	0.13 [0.09, 0.21]	0.13 [0.09, 0.21]	0.10 [0.08, 0.21]
IS modification (n (%))²	89 (72.9)	51 (68)	38 (80.8)
IS regimen during septic shock (n(%))²			
<i>GS alone</i>	60 (49.2)	32 (42.7)	28 (59.6)
<i>CNI + GS</i>	32 (26.2)	24 (32.0)	8 (17)
<i>Other IS regimen</i>	30 (24.6)	19 (25.3)	11 (23.4)
GS during septic shock dose, mg/kg/d (median [IQR])³	0.67 [0.54, 0.79]	0.63 [0.39, 0.79]	0.68 [0.55, 0.79]

¹: Data for 103 patients

²: Data for IS during septic shock was not available in 1 patient

³: Data for 113 patients

GS: Glucocorticosteroids; *MPA*: mycophenolic acid; *CNI*: calcineurin inhibitor; *AZA*: azathioprine; *mTORi*: mammalian target of rapamycin inhibitor; *IS*: immunosuppressor.

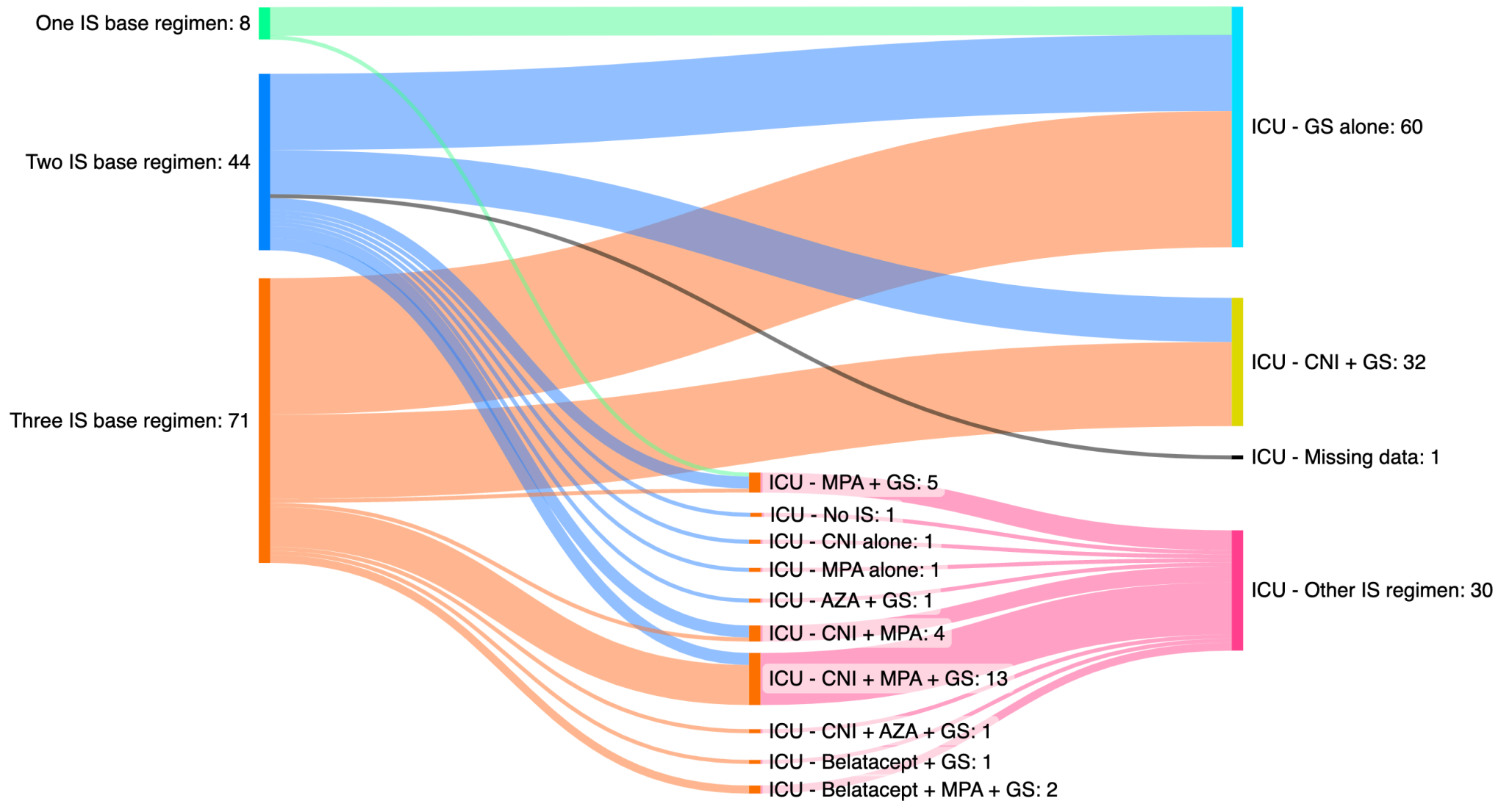


Figure 2: Management of IS in the setting of septic shock at ICU admission.

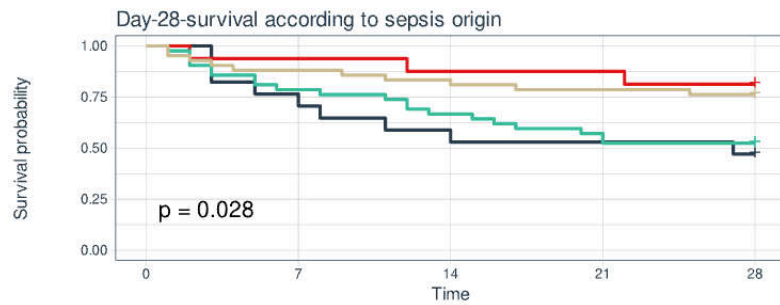
GS: Glucocorticosteroids; MPA: mycophenolic acid; CNI: calcineurin inhibitor; AZA: azathioprine; IS: immunosuppressor

4.4. Results for primary and second outcomes:

Vital status at day 28 and 90 was available for 117 patients. Overall mortality rate was respectively 37.6% and 48.7%.

When considering patients with available data censored at day 28 and 90, univariate survival analysis indicated significant differences based on the origin of infection, respectively $p=0.028$ and $p=0.039$. Trends show unfavorable prognosis for respiratory and “other” infections. Univariate survival analysis also indicated a significantly poorer prognosis when MV was required, $p<0.01$ for both day 28 and day 90 (Figure 3).

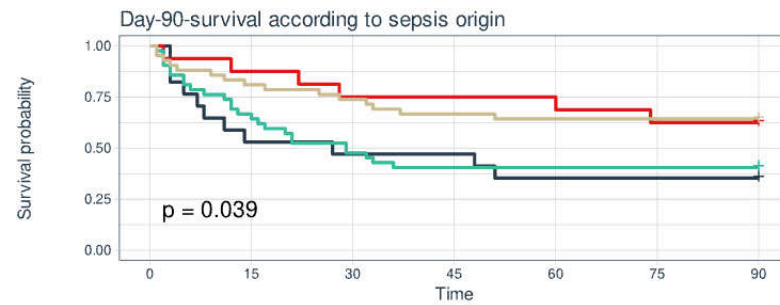
Regarding IS regimens, observed mortality was higher for patients receiving 2 IS as base regimen but univariate survival analysis indicated no significant differences among IS base regimen groups at day 28 ($p=0.094$) and day 90 ($p=0.052$). In the setting of SS, IS regimens weren't associated with mortality at day 28 ($p=0.18$) but were significantly associated with mortality at day 90 ($p=0.04$) (Figure 4). Trajectories for IS regimen in the setting of septic shock and vital status are shown in Figure 5.



Strata — Others — Digestive — Respiratory — Urinary

Number at risk

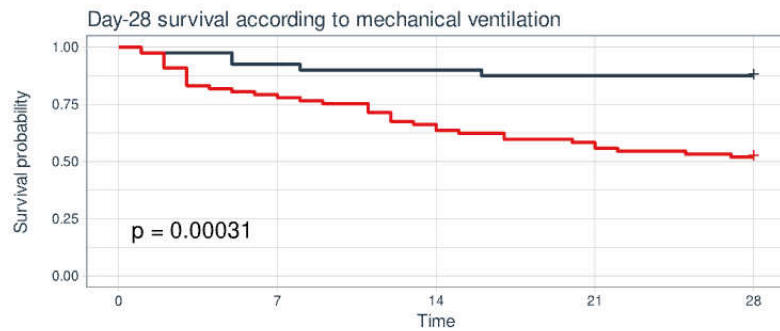
Strata	0	7	14	21	28
Others	17	13	10	9	8
Digestive	16	15	14	14	13
Respiratory	42	33	28	24	22
Urinary	42	37	35	33	32



Strata — Others — Digestive — Respiratory — Urinary

Number at risk

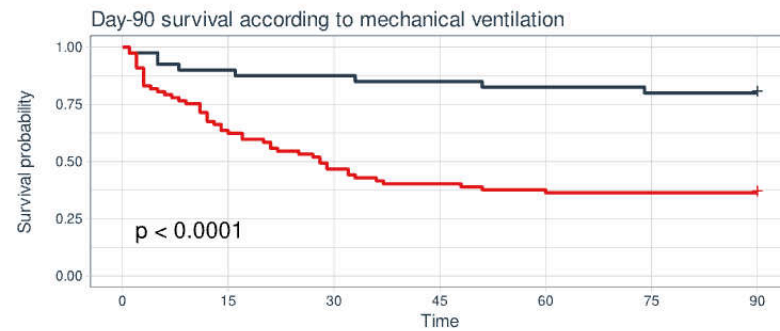
Strata	0	15	30	45	60	75	90
Others	17	9	8	8	6	6	6
Digestive	16	14	12	12	12	10	10
Respiratory	42	28	20	17	17	17	17
Urinary	42	34	31	28	27	27	27



Strata — No MV — M

Number at risk

Strata	0	7	14	21	28
No MV	40	37	36	35	35
M	77	61	51	45	40

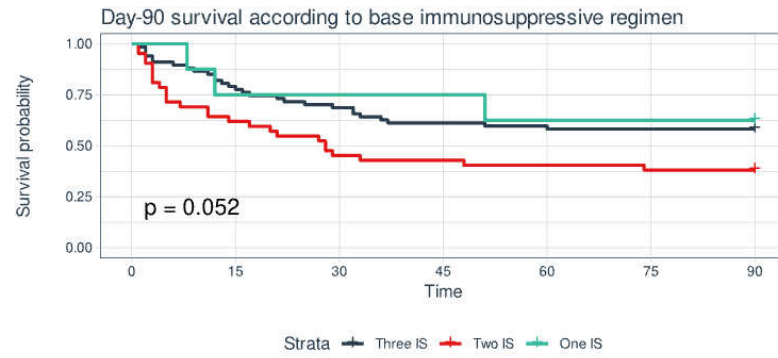
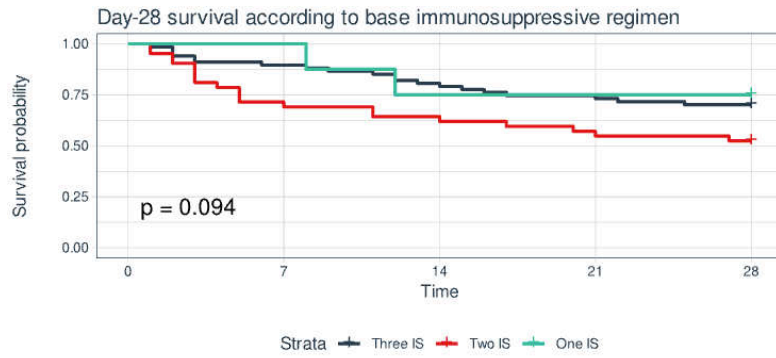


Strata — No MV — MV

Number at risk

Strata	0	15	30	45	60	75	90
No MV	40	36	35	34	33	32	32
MV	77	49	36	31	29	28	28

Figure 3: Univariate survival analysis for infection origin and mechanical ventilation censored at 28 days and 90 days

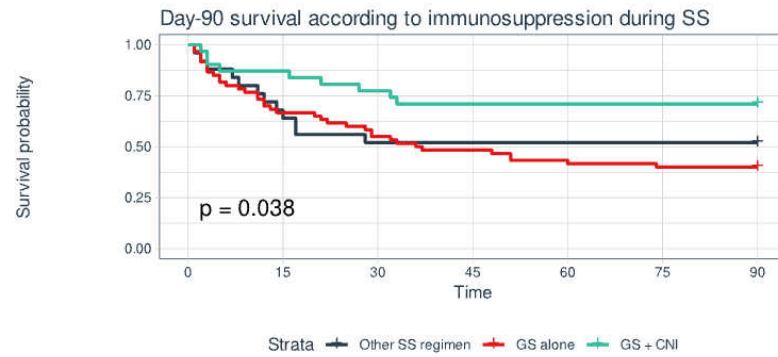
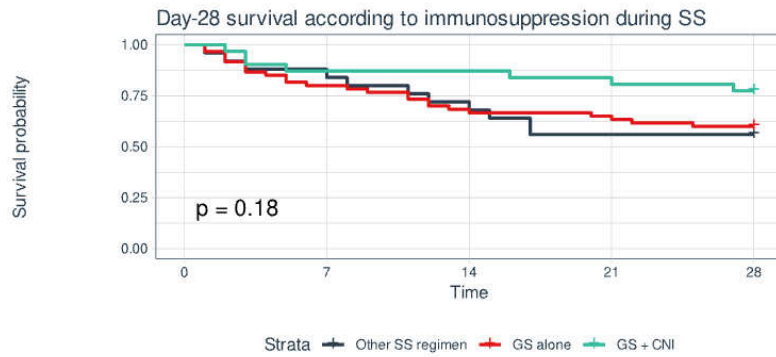


Number at risk

Strata					
Three IS	67	60	54	50	47
Two IS	42	30	27	24	22
One IS	8	8	6	6	6
	0	7	14	21	28
	Time				

Number at risk

Strata							
Three IS	67	53	46	41	40	39	39
Two IS	42	26	19	18	17	16	16
One IS	8	6	6	6	5	5	5
	0	15	30	45	60	75	90
	Time						



Number at risk

Strata					
Other SS regimen	25	22	18	14	14
GS alone	60	48	41	39	36
GS + CNI	31	27	27	26	24
	0	7	14	21	28
	Time				

Number at risk

Strata							
Other SS regimen	25	17	13	13	13	13	13
GS alone	60	40	33	29	26	24	24
GS + CNI	31	27	24	22	22	22	22
	0	15	30	45	60	75	90
	Time						

Figure 4: Univariate survival analysis for IS base regimen and IS adjustment in the setting of septic shock censored at 28 days and 90 days

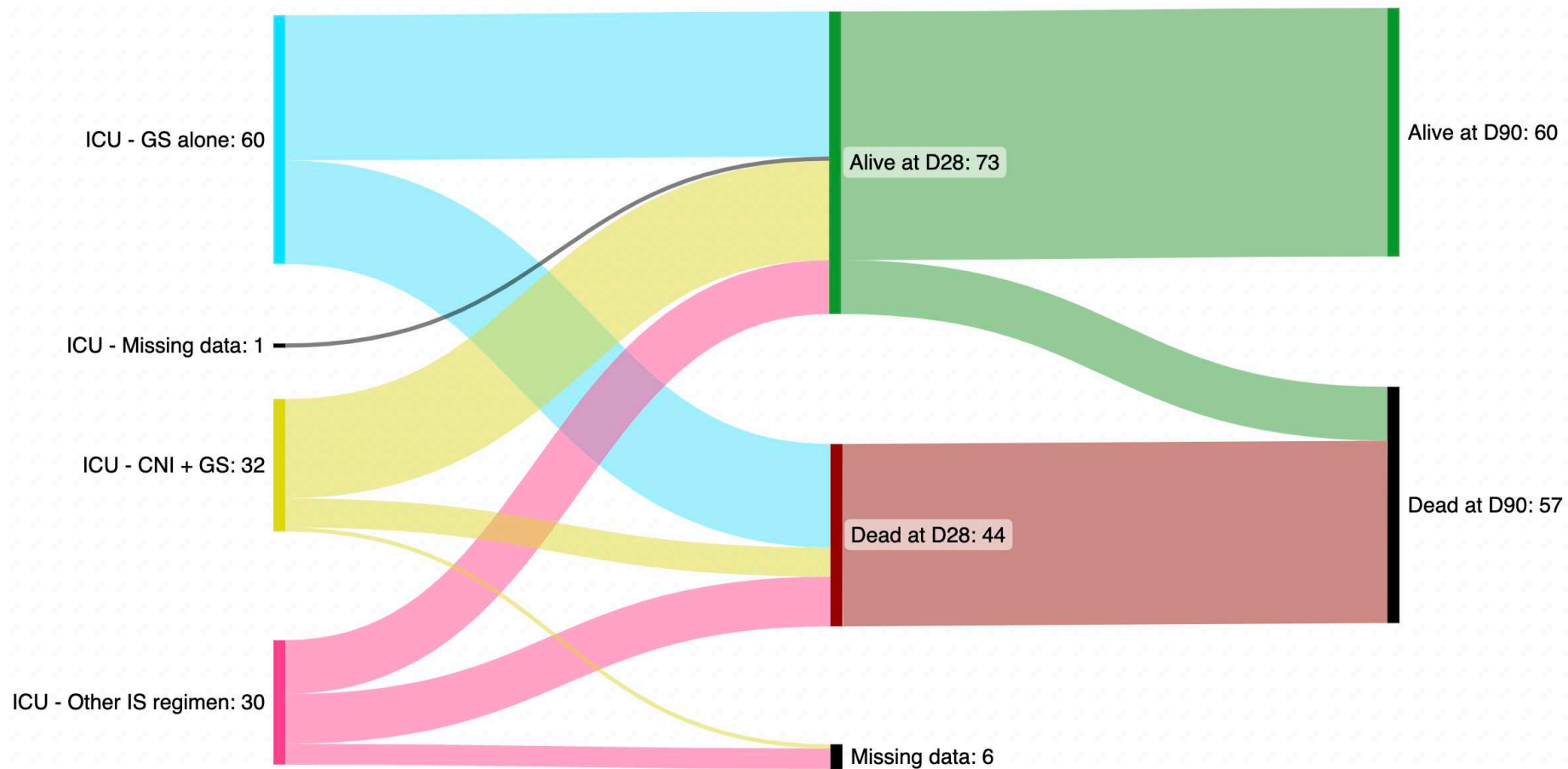


Figure 5: Patients' courses according to IS in the setting of septic shock

ICU: Intensive care units; GS: Glucocorticosteroids; CNI: calcineurin inhibitor; IS: immunosuppressor. IS: immunosuppressor; D: day

In multivariate analysis, the survival model that showed the best fit according to predefined criteria showed a trend towards association between both 28-day and 90-day mortality for IS regimen during SS. “CNI+GS” group exhibited a trend towards improved survival when compared with the “other IS regimen with SS” group, with HR=0.36 [0.127 – 1] at day 28 and HR=0.39 [0.16 – 1] at day 90.

SOFA was also associated with mortality in this model, at day 28 and day 90 (HR=1.16 [1.05 – 1.3], HR=1.16 [1.06 – 1.3] respectively). Association found in the univariate analysis for sepsis origin did not persist in multivariate analysis, although digestive infections tended to be associated with improved survival when compared to “other infections”, at day 28 (HR=0.28 [0.07 – 1.1]) and day 90 (HR=0.36 [0.13 – 1]). MV and IS base regimens were not significantly associated to mortality in those models.

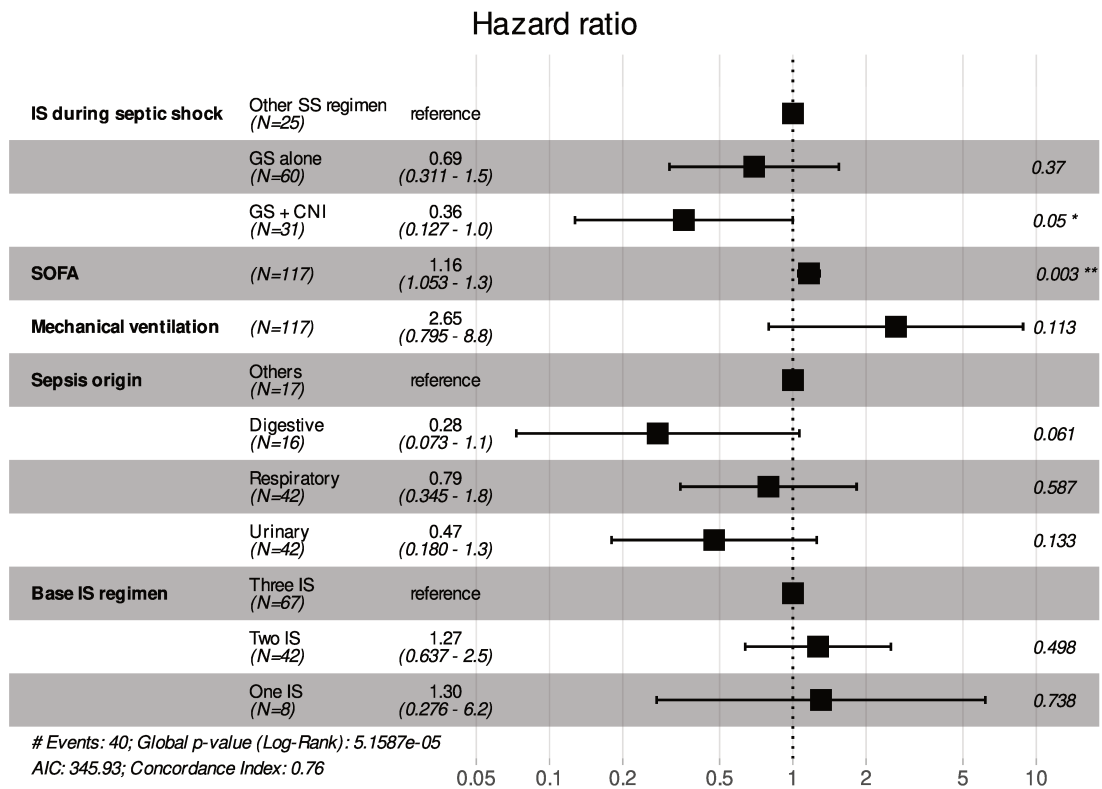


Figure 6: Multivariate survival analysis (Cox model) censored at day 28

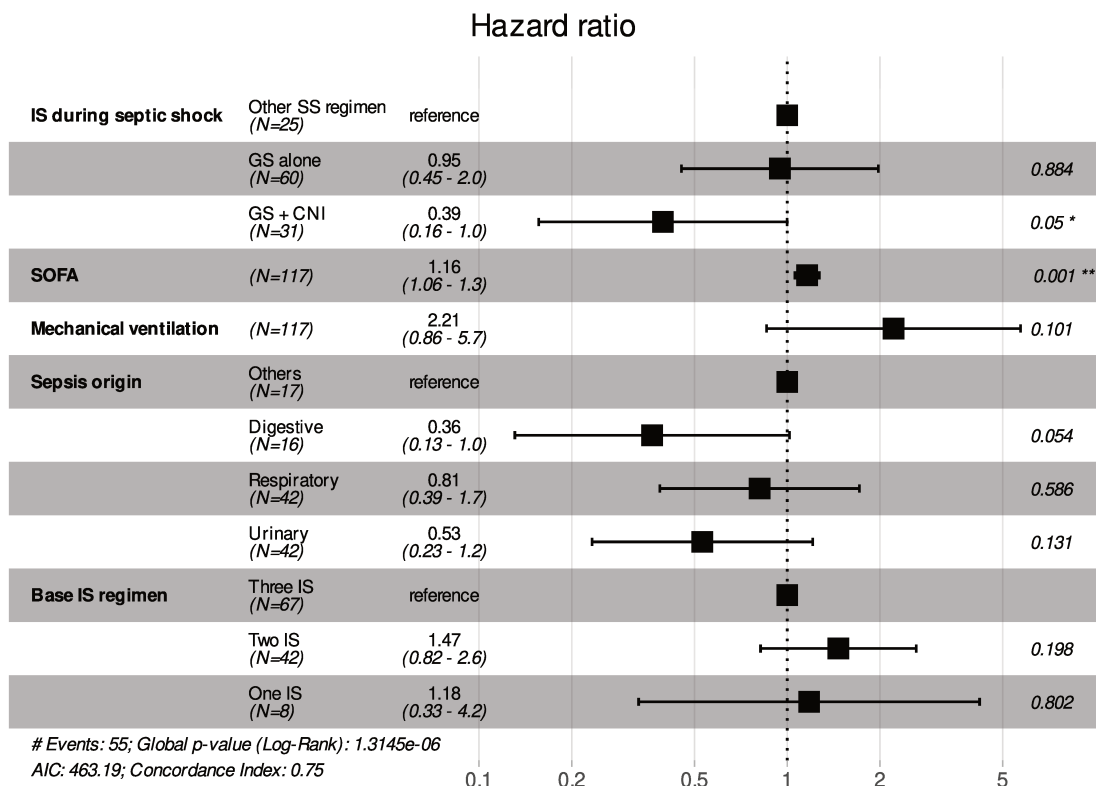


Figure 7: Multivariate survival analysis (Cox model) censored at day 90

5. Discussion:

This retrospective multicenter cohort study show that when KTR are admitted to the ICU with SS, association of CNI and GS tends to be associated with improved survival compared to other regimens. Some studies have examined KTR in ICU, with or without sepsis, and our base population appeared to be slightly older with higher prevalence of diabetes mellitus and cardiovascular disease. Other characteristics are with those of previously reported cohorts^[36,35, 45-47]. Notably, in this study, septic shock occurred later in time from transplantation with a median delay of 58.00 [14.00, 142.50] months, as reported in other studies^[45,56]. Although the risk of infections is known to be the highest during the first year following transplantation^[28,31], this emphasizes the potential for later-onset infections to be more severe, albeit less frequent. This could be due to decreased vigilance in patients monitoring be it through clinical or biological follow-up, especially since immunosuppression can lessen early signs of infection^[27,48]. Consequently, patients may alert physicians at an advanced stage of infection.

Infections were mostly non-opportunistic with predominance of gram negative bacilli, consistent with findings in previous studies^[45,49]. Opportunistic infections were primarily driven by candidiasis, occurring in 13 (11.9%) patients, which is considerably higher than the 3.2% of fungal infection from the French EPISS prospective cohort of 1488 SS cases in general population^[41]. Candidiasis is considered one of the most frequent invasive fungal infections to the KTR with a severe prognosis, and concerns about fungal-associated mortality for KTR are growing^[50-51].

The origins of infection were urinary (37.4%) followed by respiratory (35%). The most common infection in KTR is pyelonephritis, accounting for >50% of infections^[52]. However, pneumonia is typically the first infection requiring ICU admission^[53, 55]. This discrepancy can be explained here by the fact that we specifically selected patients

with SS and excluded all KTR that were admitted for acute respiratory failure without SS. Pneumonia had poorer prognosis than digestive or urinary infections although this was not confirmed by multivariate analysis. A possible explanation is that there are statistical interactions between respiratory infections and SOFA or MV.

Mean SOFA was 10.56 ± 3.66 , and SAPS II was 59.13 ± 16.98 consistently with SS data for general population or immunocompromised patients^[41,54]. The in-hospital mortality prediction by SAPS II was between 50 and 60% while observed was 38.2%. In table 2 and 3, there was evidence of known mortality-associated factors for SS, such as SOFA, SAPS II, MV, lactates levels, duration of vasopressors and need for RRT, advocating for the robustness of our cohort. Several of these could not be explored in survival analyses due to methodological limitations regarding the number of explicative variables that could be included in the Cox model respective of the number of observed events of interest. Moreover, we considered SOFA to be an acceptable reflection of the importance of organ dysfunctions and of their combination.

Modalities for IS base regimen were not associated with mortality in univariate analysis or multivariate analysis, although there was a tendency towards worse outcomes when base regimen consisted of two IS. Although the choice of immunosuppressive drugs is a complex matter with numerous factors to consider^[57], the most commonly prescribed combination is CNI+MPA+GS, as found in our study and others^[46,47]. Multiple selection bias may account for worse outcomes with two IS; for example, more comorbidities or worse graft function preventing patients from receiving three IS which may constitute confounding factors.

In multivariate analysis, our study found that when compared to other IS regimen during SS, the association CNI+GS was almost-significantly associated with better outcome at day 28 and day 90 ($p=0.05$), whereas there was no association for “GS

alone". The notion that immunosuppressors could confer a survival advantage in sepsis or SS has recently been raised. Donnelly et al described in an American registry of more than 1 million hospitalizations for sepsis or severe sepsis that KTR had better survival rate than non-KTR^[58]. Sheth et al described in another American registry study of 6200 admissions, that patients with treated auto-immune diseases also had a better survival rate when admitted to the ICU for sepsis^[59]. In keeping with this observation, a recent retrospective Belgian and French cohort of 433 patients admitted to the ICU for SS indicated that patients treated with IS same survival rate than non-exposed population^[54].

IS are widely assumed to increase mortality factors and should thus be reduced or stopped during sepsis^[60]. Data supporting these practices are, however, lacking, and arguments could be made in favor of maintaining immunosuppression in this setting. First, it has been demonstrated that SS is associated with relative adrenal insufficiency, which could in part explain benefit associated with hydrocortisone^[61]. GS as rejection prevention in KTR may prevent consequences of such insufficiency, even at a very early stage of infection. Second, considering excess of inflammation as a fundamental part of SS, immunomodulation has been proposed for a long time with mixed results^[63] and many studies are ongoing^[64]. Of note, when immune response seems unrestrained and patients develop hemophagocytic syndrome-like features, interleukin-1 receptor blockade may be associated with reduced mortality. ^[65].

Third, GS have recently been proven beneficial in severe infections outside the setting of SS, such as community-acquired pneumonia^[62] and SARS-CoV2 pneumonia, with further interest for immunomodulation in the latter achieved through Janus kinase or IL-6 blockade^[66, 74-75].

In our study, there was a tendency towards lower mortality associated with maintenance of CNI. This result is corroborated by Guinault et al in a retrospective monocentric study from France about 200 KTR admitted to the ICU, with 114 (57%) sepsis and 53 (26.5%) septic shocks. In this work, multivariate analysis indicated that SAPS II score (OR 1.06 IC [1.03 – 1.08], $p < 0.0001$) and CNI withdrawal in ICU (OR 2.65, IC [1.11 – 6.32], $p = 0.027$) were associated with death during the hospital stay^[47]. However, the frailty of this association in our work calls for additional data on this matter. It should be noted that some authors even hypothesized beneficial effects of CNI for specific infections such as aspergillosis^[67].

It could thus be inferred that although IS predispose to severe infectious events, they would not be associated with increased mortality once said events have set in. This can be illustrated here by the in-ICU mortality rate of 38.2%, which is consistent with reported mortality rate for SS in the French population^[41].

In our study, IS regimen was modified for 89 (72.9%) patients. Other studies in French ICU reveal heterogeneity regarding this practice, with one cohort mentioned above where similar rates of adjustments were reported^[47], and another where only 28% were modified in the setting of sepsis or septic shock^[45]. Observed mortality rates were similar across those studies.

Concerns about rejection's risk often deter physicians from modifying IS during SS. In this study, the appearance of donor-specific antibodies affected a small number of ICU survivors for whom IS were modified (2/51 (3.9%)), and only one developed a histologically-documented rejection, long time after hospitalization for SS (1060 days). In this matter, other retrospective studies have reported the safety of transient IS withdrawing during severe infections^[76-77]. Nonetheless, in the absence of unequivocal

evidence in favor of a specific behavior, efforts should be made to identify the best individual approach for each KTR through collaboration of experimented ICU and transplantation medical teams.

While mortality was not exacerbated, there was a high prevalence of acute kidney injury (AKI) graded KDIGO 3 for 93 (76.2%) patients and need for RRT for 74 (60.2%) patients. This rate is twice as high as the one reported in the retrospective cohort of SS PACIFIQ, in which RRT was mandatory for 27% of patients without IS^[54]. Susceptibility to kidney graft failure in the setting of sepsis or SS was previously reported by Bige et al^[45]. Accordingly, this can be explained^[45] by the numerous urinary infections in our cohort, which cause direct parenchymatic inflammation that promotes kidney failure^[69]. Other factors include SS, responsible for ischemic and sepsis-related lesions, and CNIs which are known to be nephrotoxic^[70,71]. This addresses the dual issue of determining which IS adjustment is best for survival while reducing potential negative impact on graft function.

To the best of our knowledge, this work is to date the first study regarding KTR presenting with SS only. It is also the first to describe IS regimens exhaustively, both before and during ICU stay. Its multicentric design allows for an accurate description of heterogeneity, both in patients characteristics and center-dependent practices. To this end, a large amount of data regarding patients' characteristics and ICU stay was collected and provide this work with precision. Regarding the retrospective nature of this work and the long area of time covered, there was few missing data. Furthermore, patients' identification was exhaustive thanks to accurate and prespecified criterions, allowing for a well-defined study population. As described in introduction, KTR presenting with SS is a frequent and severe condition for which IS adjustments is an

outstanding issue. In this way, the objective of this work was of practical interest and the primary outcome studied was relevant and concrete. We also performed a multivariate Cox's proportional hazard model allowing for analysis in a time-dependent manner of multiple confounding covariables, and a more thorough interpretation of the principal outcome.

Some limitations to our study should be pointed out. It is a retrospective work with heterogeneity in time, patients' population and centers. The study spans a period of 14 years, during which medical practices and epidemiology for both KTR and SS evolved. Thereby, we used the now-obsolete SEPSIS-2 international consensus guideline definition of SS as it was the reference for the majority of the study period. Some pertinent data such as type of donor, co-occurrence of CMV or Epstein Barr virus infection, or status about microbiological resistances to antimicrobial therapies, were not collected. One piece of data that was especially lacking was monitoring of serum concentrations of CNI. Therefore, we were unable to assess any eventual changes in CNI exposure during SS and their impact on mortality. Data were also missing for some variables, including primary outcome for 6 patients. Finally, numerous selection and confounding biases are conceivable given that KTR is a highly heterogenous population, as is SS which can manifest as a consequence of many different infectious diseases. To address this, there is high interest in establishing a prospective cohort of KTR in ICU.

6. Conclusion:

In conclusion, in KTR admitted to the ICU with SS, IS regimen tended to be associated with day-28 mortality, with a trend for better outcome in patients receiving GS and CNI compared to other heterogenous regimens. Additional data are required to guide IS adjustment in this setting. Aside from concerns for mortality, impairment of graft function was unusually frequent, which warrants specific studies.

Discussion en français :

Cette étude de cohorte rétrospective multicentrique montre que lorsque les PTR sont admis en réanimation avec un CS, l'association de CNI et de GS tend à être associée à une meilleure survie. Certaines études se sont intéressées aux PTR en réanimation, avec ou sans sepsis ; notre population de base semblait être légèrement plus âgée avec une prévalence plus élevée de diabète et de maladies cardiovasculaires. Les autres caractéristiques sont globalement conformes à celles des cohortes précédemment rapportées^[36,35, 45-47]. En particulier, dans notre étude, le CS survenait à un temps tardif suivant la transplantation, avec un délai médian de 58,00 [14,00, 142,50] mois, comme rapporté dans d'autres études^[45,56]. Le risque d'infections est pourtant réputé plus élevé au cours de la première année suivant la transplantation^[28,31]. Cet aspect souligne que les infections qui surviennent plus tardivement puissent être plus graves, bien qu'elles soient moins fréquentes. Une explication possible est que les surveillances clinique et biologique des PTR sont espacées après la première année de transplantation, et que la sémiologie de la maladie infectieuse peut être appauvrie et retardée^[27,48]. Par conséquent, les PTR ne chercheraient le recours aux soins qu'à un stade avancé de l'infection.

Les infections retrouvées ici étaient principalement non opportunistes avec une prédominance de bacilles à gram négatif, ce qui est conforme aux résultats des études précédentes^[45,49]. Les infections opportunistes étaient principalement dues aux candidémies, survenant chez 13 (11,9%) patients. Ce chiffre est considérablement plus élevé que les 3,2% d'infections fongiques retrouvées dans la cohorte prospective française EPISS de 1488 cas de CS dans la population générale^[41]. Les candidoses sont considérées comme l'une des infections fongiques invasives les plus fréquentes

chez les PTR, avec un pronostic sévère. De plus, les préoccupations concernant la mortalité associée aux infections fongiques chez les PTR sont croissantes^[50-51].

Le site d'origine des infections était principalement urinaire (37,4%), suivi du site respiratoire (35%). L'infection la plus fréquente chez les PTR est la pyélonéphrite du greffon, représentant >50% des infections^[52]. Cependant, la pneumonie est le premier type d'infection nécessitant une admission en réanimation chez ces patients^[53, 55]. Cette disparité peut s'expliquer ici par le fait que nous avons spécifiquement sélectionné les patients présentant un CS et exclu tous les PTR admis pour détresse respiratoire aiguë sans CS. La pneumonie avait un pronostic moins favorable que les infections digestives ou urinaires, bien que cela n'ait pas été confirmé par l'analyse multivariée. Cela s'explique potentiellement par des interactions statistiques entre les infections respiratoires et le score SOFA ou le recours à la ventilation mécanique.

Le score SOFA moyen était de $10,56 \pm 3,66$, et l'IGSII était de $59,13 \pm 16,98$, ce qui est cohérent avec les données sur le CS pour la population générale ou les patients immunodéprimés^[41,54]. La prédiction de la mortalité à l'hôpital par le score IGSII se situait entre 50 et 60%, tandis que la mortalité observée était de 38,2%. Dans les tableaux 2 et 3, nous décelons des facteurs de mortalité connus pour le CS, tels que le SOFA, l'IGSII, le recours à la ventilation mécanique, le taux de lactates, la durée de traitement par vasopresseurs et la nécessité d'épuration extra-rénale (EER), ce qui démontre la fiabilité de notre cohorte. Plusieurs de ces facteurs n'ont pas pu être explorés dans les analyses de survie en raison de limitations méthodologiques concernant le nombre de variables explicatives qui pouvaient être incluses dans le modèle de Cox par rapport au nombre d'événements d'intérêt observés. De plus, nous

avons considéré le score SOFA comme un reflet acceptable de l'importance des défaillances d'organe et de leur association.

Les modalités de schéma d'immunosuppression à l'entrée en réanimation n'étaient pas associées à la mortalité en analyse univariée ou en analyse multivariée, bien qu'il y ait une tendance vers un moins bon pronostic vital lorsque le schéma de base consistait en deux IS. Si le choix des IS est une question complexe avec de nombreux facteurs à prendre en compte^[57], la combinaison la plus couramment prescrite est CNI + MPA + GS, comme retrouvé ci-contre et dans la littérature^[46,47]. De nombreux biais de sélection pourraient expliquer un pronostic plus sombre avec deux IS ; par exemple, davantage de comorbidités ou une fonction de greffon altérée, empêchant les patients de recevoir trois IS.

En analyse multivariée, notre étude montre qu'en comparaison avec un autre schéma d'IS pendant le CS, l'association CNI + GS était presque significativement associée à une meilleure survie au jour 28 et au jour 90 ($p=0,05$), tandis qu'il n'y avait aucune association pour "GS seul". Le fait que les IS puissent conférer un avantage en termes de survie en cas de sepsis ou de CS a récemment été soulevé. Donnelly et al ont décrit dans un registre américain de plus d'un million d'hospitalisations pour sepsis ou sepsis sévère que les PTR avaient un meilleur taux de survie que les patients non transplantés^[58]. Sheth et al ont décrit dans une autre étude de registre américain de 6200 admissions que les patients atteints de maladies auto-immunes traitées admis en réanimation pour un sepsis avaient également un meilleur taux de survie^[59]. En lien avec cette observation, l'étude d'une cohorte rétrospective franco-belge de 433 patients admis en réanimation pour CS a indiqué que les patients traités par des IS,

dont 45 (44%) de transplantés d'organe solide, avaient un taux de survie semblable à ceux qui n'étaient pas exposés aux IS (330 patients)^[54].

Il est largement admis que le traitement immunosuppresseur est un facteur de risque de mortalité et devrait donc être diminué ou arrêté lors d'un sepsis^[60]. Cependant, les données étayant ces pratiques font défaut, et l'on pourrait argumenter en faveur du maintien de l'immunosuppression dans ce contexte. Premièrement, il a été démontré que le CS est associé à une insuffisance surrénalienne relative, ce qui pourrait en partie expliquer le bénéfice associé à l'hydrocortisone dans cette situation^[61]. Les GS administrés pour la prévention du rejet chez les PTR pourraient prévenir le retentissement négatif d'une telle insuffisance dès les stades précoces de l'infection. Deuxièmement, dans le contexte où l'on considère l'excès d'inflammation comme élément fondamental de la gravité du CS, l'immunomodulation est proposée depuis longtemps bien que les résultats soient mitigés mais avec de nombreuses études en cours^[63-64]. Il est à noter que lorsque la réponse immunitaire s'emballe et que les patients développent des caractéristiques similaires au syndrome hémophagocytaire, le blocage du récepteur de l'IL-1 peut être associé à une réduction de la mortalité^[65]. Troisièmement, il a récemment été prouvé que les GS étaient bénéfiques dans les infections graves en dehors du cadre du CS, telles que la pneumonie aiguë communautaire et la pneumonie à SARS-CoV2, avec un intérêt supplémentaire pour l'immunomodulation dans ce dernier cas par le biais du blocage de la Janus kinase ou de l'IL-6^[62,66,74-75].

Dans notre étude, il y avait une tendance vers une mortalité plus faible lorsque les CNI étaient maintenus. Ce résultat est corroboré par Guinault et al dans une étude monocentrique rétrospective en France portant sur 200 PTR admis en réanimation, dont 114 (57%) avec sepsis et 53 (26,5%) avec CS. L'analyse multivariée indiquait que

le score IGSII (OR 1,06 IC [1,03, 1,08], $p < 0,0001$) et le retrait du CNI en réanimation (OR 2,65, IC [1,11, 6,32], $p = 0,027$) étaient associés au décès pendant le séjour hospitalier^[47]. Cependant, la fragilité de cette association dans notre travail appelle à des données supplémentaires sur cette question. D'autre part, certains auteurs ont même émis l'hypothèse d'effets bénéfiques du CNI pour des infections spécifiques telles que l'aspergillose^[67].

Ainsi, bien que les IS prédisposent à des événements infectieux graves, on pourrait déduire des présents résultats qu'ils ne sont pas associés à une augmentation de la mortalité une fois que ces événements se sont produits. Cela peut être illustré ici par le taux de mortalité en réanimation de 38,2%, qui est superposable au taux de mortalité rapporté pour le CS dans la population française^[41].

Dans notre étude, le schéma immunosuppresseur a été modifié pour 89 (72.9%) patients. L'examen d'autres études réalisées dans des réanimations françaises révèlent une hétérogénéité en ce qui concerne cette pratique. Dans une première cohorte mentionnée ci-dessus, des taux similaires d'adaptation ont été rapportés^[47]. Dans une seconde cohorte monocentrique, seuls 28% des patients ont vu leurs traitements modifiés et ce dans le cadre d'un sepsis ou d'un CS^[45]. Les taux de mortalité observés étaient similaires dans ces études.

La crainte d'un rejet dissuade souvent les médecins de modifier le régime d'IS pendant le CS. Dans ce travail, l'apparition d'anticorps spécifiques du donneur n'a affecté qu'un petit nombre de survivants pour lesquels le régime d'IS était modifié (2/51 (3,9%)), dont un seul a développé un rejet documenté histologiquement longtemps après l'hospitalisation (1060 jours). À ce sujet, d'autres études rétrospectives ont signalé la sécurité du retrait temporaire d'IS pendant des infections sévères^[76-77]. Néanmoins, en

l'absence de preuves irréfutables en faveur d'une attitude spécifique, des efforts doivent être déployés pour identifier la meilleure approche individuelle pour chaque PTR, grâce à la collaboration d'équipes médicales expérimentées en réanimation et en transplantation.

Bien que la mortalité ne soit pas augmentée par rapport à la population générale, il y avait une prévalence élevée d'insuffisances rénales aiguës classées KDIGO 3 pour 93 (76,2%) patients, et un besoin d'EER pour 74 (60,2%) patients. Ce taux est deux fois plus élevé que celui rapporté dans la cohorte rétrospective franco-belge de CS susmentionnée, où l'EER était requise pour 27% des patients non immunodéprimés^[54]. Le fait que le sepsis et le CS soient propices à la dysfonction aiguë du greffon rénal a été précédemment rapporté par Bige et al^[45]. En lien avec ce travail, nous pouvons expliquer ces nombreuses dysfonctions par le grand nombre d'infections urinaires dans notre cohorte. En effet, la pyélonéphrite du greffon favorise directement et indépendamment la survenue d'une insuffisance rénale, potentiellement par l'inflammation du parenchyme rénal^[69]. D'autres explications incluent le CS qui est responsable de lésions rénales ischémiques et liées au sepsis, ainsi que les CNI, dont la néphrotoxicité est bien connue^[70,71]. Cela soulève le double défi qu'est de déterminer quel régime d'IS est le meilleur pour la survie du PTR tout en réduisant les agressions potentielles du greffon.

À notre connaissance, ce travail est à ce jour la première étude concernant les PTR présentant uniquement un CS. Il est également le premier à décrire de manière exhaustive les schémas d'IS, à la fois avant et pendant le séjour en réanimation. Le caractère multicentrique permet une description exacte de l'hétérogénéité, tant dans

les caractéristiques des patients que dans les pratiques dépendantes du centre. En lien, une grande quantité de données concernant les caractéristiques des patients et le séjour en réanimation ont été collectées, ce qui confère à ce travail une grande précision. De plus, il y avait peu de données manquantes malgré la nature rétrospective de ce travail et la longue période couverte. L'identification des patients était exhaustive grâce à des critères précis et prédéfinis, permettant de constituer une population d'étude claire. Comme décrit dans l'introduction, le CS chez les PTR est une situation fréquente et grave pour laquelle l'adaptation des IS constitue une question importante et peu étudiée. Ainsi, la problématique de ce travail était d'intérêt pratique et concerne la plupart des hôpitaux pourvus d'un service de réanimation médicale et d'un service de néphrologie. En rapport, le critère de jugement principal étudié était pertinent et concret. Sur le plan statistique, nous avons construit un modèle de risques proportionnels de Cox permettant une analyse dépendante du temps de multiples covariables, mais aussi une interprétation plus fine du critère de jugement principal. Enfin, le résultat principal de ce travail, sur le seuil de la significativité, peut aider de futurs cliniciens à étayer une prise en charge pertinente chez les PTR ayant un CS.

Certaines limitations de notre étude doivent être soulignées. Il s'agit d'un travail rétrospectif dont la population, les patients et les centres sont hétérogènes ponctuellement et dans le temps. L'étude s'étend sur 14 années, au cours desquelles les pratiques médicales et l'épidémiologie pour les PTR et le CS ont évolué. Par conséquent, nous avons utilisé la définition obsolète du consensus international SEPSIS-2 pour le CS, car c'était la référence pour la plus grande partie d'étude. Certaines variables pertinentes telles que le type de donneur, la co-occurrence d'une infection à CMV ou au virus d'Epstein-Barr, la présence de résistances

microbiologiques aux thérapies antiinfectieuses, n'ont pas été collectées. Le suivi des concentrations sériques de CNI était une catégorie de données particulièrement absente. Nous n'avons donc pas pu évaluer d'éventuelles modifications d'exposition aux CNI pendant le CS et leur impact sur la mortalité. Des données étaient également manquantes pour certaines variables, y compris pour le critère de jugement principal pour 6 patients. Enfin, de nombreux biais de sélection et de confusion sont concevables étant donné que les PTR sont une population très hétérogène, tout comme le CS qui rend compte d'une complication commune à de nombreuses maladies infectieuses différentes. Pour remédier à cela, il paraît pertinent d'établir une cohorte prospective de PTR en réanimation.

Conclusion en français :

En conclusion, chez les PTR admis en réanimation avec un CS, le schéma d'IS avait tendance à être associé à la mortalité à 28 jours, avec une tendance à un meilleur pronostic vital chez les patients recevant une association de GS et de CNI par rapport à d'autres schémas hétérogènes. Des données supplémentaires sont nécessaires pour guider l'ajustement des IS dans ce contexte. Outre les préoccupations concernant la mortalité, l'altération de la fonction du greffon était étonnamment fréquente, ce qui justifierait des études dédiées.

Liste des tables :

Principaux immunosuppresseurs en transplantation rénale	8
Table 1: Population characteristics.....	22
Table 2: ICU data	25
Table 3: IS base regimen and adjustment in the setting of septic shock.....	27

Liste des figures :

Figure 1: Flow chart20

Figure 2: Management of IS in the setting of septic shock at ICU admission28

Figure 3: Univariate survival analysis for infection origin and mechanical ventilation censored at 28 days and 90 days30

Figure 4: Univariate survival analysis for IS base regiment and IS adjustment in the setting of septic shock censored at 28 days and 90 days31

Figure 5: Patients' courses according to IS in the setting of septic shock.....32

Figure 6: Multivariate survival analysis (Cox model) censored at day 2834

Figure 7: Multivariate survival analysis (Cox model) censored at day 9034

Références

- [1] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 29 févr 2020;395(10225):709-33.
- [2] Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 10 nov 2018;392(10159):2052-90.
- [3] Stengel B, Metzger M, Combe C, Jacquelinet C, Briancçon S, Ayav C, et al. Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD: The French CKD-REIN Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant*. 1 févr 2019;34(2):277-86.
- [4] Foley R, Parfrey P, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*. nov 1998;32(5):S112-9.
- [5] Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney International*. 2 juin 2011;79(12):1341-52.
- [6] Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, de Boer IH, Fried L, Sarnak MJ, et al. The risk of infection-related hospitalization with decreased kidney function. *Am J Kidney Dis*. mars 2012;59(3):356-63.
- [7] Vanent KN, Leasure AC, Acosta JN, Kuohn LR, Woo D, Murthy SB, et al. Association of Chronic Kidney Disease With Risk of Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurology*. 1 sept 2022;79(9):911-8.
- [8] Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, Arogundade F, Avesani CM, Chan M, et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Journal of Renal Nutrition*. 1 nov 2018;28(6):380-92.
- [9] Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, McClure LA, Howard G, Go R, et al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis*. août 2008;52(2):227-34.
- [10] Aguilar A, Giffe L, Ureña-Torres P, Carrillo-López N, Rodríguez-García M, Massó E, et al. Pathophysiology of bone disease in chronic kidney disease: from basics to renal osteodystrophy and osteoporosis. *Front Physiol*. 2023;14:1177829.
- [11] Legrand K, Speyer E, Stengel B, Frimat L, Ngueyon Sime W, Massy ZA, et al. Perceived Health and Quality of Life in Patients With CKD, Including Those With Kidney Failure: Findings From National Surveys in France. *Am J Kidney Dis*. juin 2020;75(6):868-78.
- [12] Olié V, Cheddani L, Stengel B, Gabet A, Grave C, Blacher J, et al. [Prevalence of chronic kidney disease in France, Esteban study 2014-2016]. *Nephrol Ther*. déc 2021;17(7):526-31.
- [13] Rapport REIN 2021. Agence de la biomédecine. Juin 2023
- [14] Lenain R, Boucquemont J, Lefondré K, Couchoud C, Lassalle M, Hazzan M, et al. Clinical Trial Emulation by Matching Time-dependent Propensity Scores: The Example of Estimating Impact of Kidney Transplantation. *Epidemiology*. mars 2021;32(2):220.
- [15] Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of Survival Probabilities for Dialysis Patients vs Cadaveric Renal Transplant Recipients. *JAMA*. 15 sept 1993;270(11):1339-43.
- [16] Axelrod DA, Schnitzler MA, Xiao H, Irish W, Tuttle-Newhall E, Chang SH, et al. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am J Transplant*. mai 2018;18(5):1168-76.
- [17] Russell JD, Beecroft ML, Ludwin D, Churchill DN. The quality of life in renal transplantation--a prospective study. *Transplantation*. oct 1992;54(4):656-60.
- [18] Rapport REIN 2011. Agence de la biomédecine.
- [19] LE REIN GREFFÉ SUR MARIUS RENARD continue à bien fonctionner mais une fièvre légère est apparue. *Le Monde.fr*. 7 janv 1953
- [20] Rapport médical et scientifique 2021. Agence de la biomédecine. Sept 2022.
- [21] Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *N Engl J Med*. 20 sept 2018;379(12):1150-60.
- [22] Lohéac C, Aubert O, Loupy A, Legendre C. [Identifying the specific causes of kidney allograft loss: A population-based study]. *Nephrol Ther*. avr 2018;14 Suppl 1:S39-50.
- [23] CUEN. Néphrologie – 10ème édition. In: Transplantation d'organes. Edition Ellipses. Nov 2022
- [24] Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 1 avr 2017;17(4):856-79.
- [25] Schäeffner ES, Rose C, Gill JS. Access to Kidney Transplantation among the Elderly in the United States: A Glass Half Full, not Half Empty. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. nov 2010;5(11):2109.
- [26] Scurt FG, Ewert L, Mertens PR, Haller H, Schmidt BMW, Chatzikyrkou C. Clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 18 mai 2019;393(10185):2059-72.
- [27] Sawyer RG, Crabtree TD, Gleason TG, Antevil JL, Pruett TL. Impact of solid organ transplantation and immunosuppression on fever, leukocytosis, and physiologic response during bacterial and fungal infections. *Clinical Transplantation*. 1999;13(3):260-5.
- [28] San Juan R, Aguado J, Lumbreras C, Díaz-Pedroche C, López-Medrano F, Lizasoain M, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Risk Factors of Late Infection in Solid Organ Transplant Recipients: Data from the RESITRA Study Group. *American Journal of Transplantation*. 1 avr 2007;7(4):964-71.
- [29] Timsit JF, Sonnevile R, Kalil AC, Bassetti M, Ferrer R, Jaber S, et al. Diagnostic and therapeutic approach to infectious diseases in solid organ transplant recipients. *Intensive Care Med*. 2019;45(5):573-91.
- [30] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 15 déc 2012;380(9859):2095-128.
- [31] Cippà PE, Schiesser M, Ekberg H, van Gelder T, Mueller NJ, Cao CA, et al. Risk Stratification for Rejection and Infection after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 déc 2015;10(12):2213-20.

- [32] De Castro Rodrigues Ferreira F, Cristelli MP, Paula MI, Proença H, Felipe CR, Tedesco-Silva H, et al. Infectious complications as the leading cause of death after kidney transplantation: analysis of more than 10,000 transplants from a single center. *J Nephrol*. août 2017;30(4):601-6.
- [33] Awan AA, Niu J, Pan JS, Erickson KF, Mandayam S, Winkelmayr WC, et al. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996-2014). *Am J Nephrol*. 2018;48(6):472-81.
- [34] Canet E, Zafrani L, Azoulay É. The Critically Ill Kidney Transplant Recipient: A Narrative Review. *Chest*. juin 2016;149(6):1546-55.
- [35] Freitas FGR, Lombardi F, Pacheco ES, Sandes-Freitas TV de, Viana LA, Junior HTS, et al. Clinical Features of Kidney Transplant Recipients Admitted to the Intensive Care Unit. *Prog Transplant*. mars 2018;28(1):56-62.
- [36] Klouche K, Amigues L, Massanet P, Garrigue V, Delmas S, Szwarc I, et al. Outcome of Renal Transplant Recipients Admitted to an Intensive Care Unit: A 10-Year Cohort Study. *Transplantation*. 27 mars 2009;87(6):889.
- [37] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801-10.
- [38] Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 29 août 2013;369(9):840-51.
- [39] Russell JA, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin*. janv 2018;34(1):43-61.
- [40] Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, Azoulay E, De Lassence A, Cohen Y, et al. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care*. mars 2005;20(1):46-58.
- [41] Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care*. 25 avr 2013;17(2):R65.
- [42] Van Den Hoogen MWF, Seghers L, Manintveld OC, Roest S, Bekkers JA, Den Hoed CM, et al. Care for the organ transplant recipient on the intensive care unit. *Journal of Critical Care*. août 2021;64:37-44.
- [43] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. févr 2013;41(2):580-637.
- [44] Vo AA, Petrozzino J, Yeung K, Sinha A, Kahwaji J, Peng A, et al. Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab. *Transplantation*. 27 mars 2013;95(6):852-8.
- [45] Bige N, Zafrani L, Lambert J, Peraldi MN, Snanoudj R, Reuter D, et al. Severe infections requiring intensive care unit admission in kidney transplant recipients: impact on graft outcome. *Transplant Infectious Disease*. 2014;16(4):588-96.
- [46] de Carvalho MA, Freitas FGR, Silva Junior HT, Bafi AT, Machado FR, Pestana JOM. Mortality predictors in renal transplant recipients with severe sepsis and septic shock. *PLoS One*. 2014;9(11):e111610.
- [47] Guinault D, Del Bello A, Lavayssiere L, Nogier MB, Cointault O, Congy N, et al. Outcomes of kidney transplant recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective study of 200 patients. *BMC Anesthesiol*. 17 juill 2019;19:130.
- [48] HAS. Synthèse des recommandations professionnelles. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Nov 2007
- [49] Candel FJ, Grima E, Matesanz M, Cervera C, Soto G, Almela M, et al. Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation. *Transplant Proc*. nov 2005;37(9):4097-9.
- [50] Seok H, Huh K, Cho SY, Kang CI, Chung DR, Huh WS, et al. Invasive Fungal Diseases in Kidney Transplant Recipients: Risk Factors for Mortality. *J Clin Med*. 11 juin 2020;9(6):1824.
- [51] Linares L, Cofán F, Cervera C, Ricart MJ, Oppenheimer F, Campistol JM, et al. Infection-related mortality in a large cohort of renal transplant recipients. *Transplant Proc*. sept 2007;39(7):2225-7.
- [52] Parasuraman R, Julian K. Urinary Tract Infections in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 1 mars 2013;13:327-36.
- [53] Canet E, Osman D, Lambert J, Guittou C, Heng AE, Argaud L, et al. Acute respiratory failure in kidney transplant recipients: a multicenter study. *Crit Care*. 2011;15(2):R91.
- [54] Vaidie J, Peju E, Jandeaux LM, Lesouhaitier M, Lacherade JC, Guillon A, et al. Long-term immunosuppressive treatment is not associated with worse outcome in patients hospitalized in the intensive care unit for septic shock: the PACIFIC study. *Critical Care*. 2 sept 2023;27(1):340.
- [55] Candan S, Pirat A, Varol G, Torgay A, Zeyneloglu P, Arslan G. Respiratory Problems in Renal Transplant Recipients Admitted to Intensive Care During Long-Term Follow-Up. *Transplantation Proceedings*. 1 juin 2006;38(5):1354-6.
- [56] El-Agroudy AE, Alqahtani AM, Dandi B, Farid E, Alaradhi A. Long-term renal outcome and survival of kidney transplant recipients admitted to the intensive care unit. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2019;30(5):1065-74.
- [57] Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 23 déc 2004;351(26):2715-29.
- [58] Donnelly JP, Locke JE, MacLennan PA, McGwin G, Mannon RB, Safford MM, et al. Inpatient Mortality Among Solid Organ Transplant Recipients Hospitalized for Sepsis and Severe Sepsis. *Clin Infect Dis*. 15 juill 2016;63(2):186-94.
- [59] Sheth M, Benedum CM, Celi LA, Mark RG, Markuzon N. The association between autoimmune disease and 30-day mortality among sepsis ICU patients: a cohort study. *Crit Care*. 18 mars 2019;23:93.
- [60] Kalil AC, Opal SM. Sepsis in the Severely Immunocompromised Patient. *Curr Infect Dis Rep*. 5 mai 2015;17(6):32.
- [61] Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 1 mars 2018;378(9):809-18.
- [62] Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, Kamel T, Ricard JD, Badie J, et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 25 mai 2023;388(21):1931-41.
- [63] Opal SM, Fisher CJ, Dhainaut JFA, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Critical Care Medicine*. juill 1997;25(7):1115.
- [64] Marques A, Torre C, Pinto R, Sepodes B, Rocha J. Treatment Advances in Sepsis and Septic Shock: Modulating Pro- and Anti-Inflammatory Mechanisms. *Journal of Clinical Medicine*. janv 2023;12(8):2892.
- [65] Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial*. *Critical Care Medicine*. févr 2016;44(2):275.
- [66] Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 1 mai 2021;397(10285):1637-45.
- [67] Lamoth F, Juvvadi PR, Steinbach WJ. Heat shock protein 90 (Hsp90): A novel antifungal target against *Aspergillus fumigatus*. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(2):310-21.

- [68] Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure. *JAMA*. 21 déc 2011;306(23):2594-605.
- [69] Maanaoui M, Baes D, Hamroun A, Khedjat K, Vuotto F, Faure E, et al. Association between acute graft pyelonephritis and kidney graft survival: A single-center observational study. *American Journal of Transplantation*. 1 nov 2021;21(11):3640-8.
- [70] Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and Acute Kidney Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. juin 2011;22(6):999.
- [71] Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. févr 2009;4(2):481-508.
- [72] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 5 mai 2009;150(9):604-12.
- [73] KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. mars 2012;2(1):1.
- [74] Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 4 mars 2021;384(9):795-807.
- [75] Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 févr 2021;384(8):693-704.
- [76] Yang CY, Shih CJ, Yang WC, Lin CC. Aggressive immunosuppressant reduction and long-term rejection risk in renal transplant recipients with *Pneumocystis jiroveci* pneumonia. *Exp Clin Transplant*. août 2012;10(4):344-9.
- [77] Shih CJ, Tarng DC, Yang WC, Yang CY. Immunosuppressant dose reduction and long-term rejection risk in renal transplant recipients with severe bacterial pneumonia. *Singapore Med J*. juill 2014;55(7):372-7.

AUTEUR : Nom : LEFEBVRE

Prénom : Thomas

Date de soutenance : Lundi 16 octobre 2023

Titre de la thèse : Relation entre l'adaptation du traitement immunosuppresseur et la mortalité chez les patients transplantés rénaux hospitalisés en réanimation pour choc septique : une étude de cohorte rétrospective multicentrique

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Néphrologie ; Médecine Intensive - Réanimation

DES + FST/option : Néphrologie

Mots-clés : Transplantation rénale ; choc septique ; immunosuppresseurs ; mortalité

Résumé :

Contexte : La transplantation rénale est considérée comme le meilleur traitement de la maladie rénale chronique et nécessite l'administration d'immunosuppresseurs (IS) qui prédisposent aux infections. Le fait que les IS doivent être modifiés, et de quelle manière, afin de favoriser la survie des patients lors du choc septique (CS) est une problématique importante dont la réponse reste à ce jour inconnue.

L'objectif principal était d'établir s'il existe une association entre le régime d'IS lors du CS et la mortalité à J28. Les objectifs secondaires étaient de décrire les pratiques d'adaptation des IS lors du CS et d'identifier d'autres facteurs associés à la mortalité.

Matériel et méthode : Recueil rétrospectif dans 4 centres Français de tout patient adulte transplanté rénal admis en réanimation pour CS entre 2008 et 2022. L'association à la mortalité était évaluée au moyen d'analyses de survie univariée et multivariée.

Résultats : 123 séjours rendant compte de 115 patients ont été inclus, dont 117 dans les analyses de survie. L'âge médian était de 58.00 [14.00, 142.50] ans. Le SOFA moyen était de 10.56 ± 3.66 . La première origine des CS était urinaire pour 46 (37.4%) patients, la seconde respiratoire pour 43 (35%) patients. En analyse univariée, le site d'origine du CS était associé au décès à J28 ($p=0.028$) et J90 ($p=0.039$), tout comme le recours à la ventilation mécanique ($p<0.01$). Le régime d'IS de base n'était pas associé à la mortalité à J28 ($p=0.094$) ou J90 ($p=0.052$). Le régime d'IS lors du CS n'était pas associé au décès à J28 ($p=0.18$) mais l'était à J90 ($p=0.038$). En analyse multivariée, les facteurs significativement associés à la mortalité étaient le SOFA (HR=1.16 [1.05 – 1,3] and HR=1.16 [1.06 – 1.3] respectivement à J28 et J90) et le régime d'IS lors du SS, au seuil pour la significativité : HR=0.36 [0.127 – 1] et HR=0.39 [0.16 – 1] pour le groupe CNI+GS comparé aux autres.

Conclusion : Chez les patients transplantés rénaux, le régime d'IS tendait à être associé à la mortalité à 28 jours après ajustement sur le SOFA et d'autres potentiels facteurs de confusion. Tout particulièrement, il existait un meilleur pronostic pour les patients traités par GS et CNI en comparaison avec les autres régimes. Ces résultats remettent en question le fait communément admis que les IS doivent être suspendus ou diminué lors du CS.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François-Xavier GLOWACKI

Assesseeurs : Monsieur le Professeur Saadalla NSEIR
Madame la Docteur Pauline CAILLARD

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Guillaume MILLOT