

LISTE DES ABREVIATIONS

ABH : Antigènes tissulaires de groupe sanguin A, B et H

ABO*i* : ABO incompatible

ABO*c* : ABO compatible

ADN : Acide désoxyribonucléique

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

ATG : Globuline antithymocyte

BKV : BK virus

CD4 : Cluster de différenciation 4

CD8 : Cluster de différenciation 8

CMV : Cytomégalovirus

C4d : Fraction 4d du complément

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DFPP : Plasmaphérèse double filtration

DNTO : Dialyse-néphrologie-transplantation d'organes

DPT : Diabète de novo post-greffe

DSA : Donor specific antibodies

EBV : Epstein Barr Virus

ECBU : Etude cytobactériologique des urines

EC-MPS : Enteric-coated mycophenolate sodium

FACS : Fluorescence-activated cell sorting

GNC: Glomérulonéphrite chronique

HDL : High density lipoprotein

HHV-6 : Human herpes virus 6

HHV-7 : Human herpes virus 7

HHV-8 : Human herpes virus 8

HLA : Human leukocyte antigen

HTA : Hypertension artérielle

IAT : Indirect anti-globulin test

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IF : Immunofluorescence

Ig IV : Immunoglobulines intraveineuses

IgM : Immunoglobulines M

IgG : Immunoglobulines G

IL-10 : Interleukine 10

IMC : Indice de masse corporelle

IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons

IRA : Insuffisance rénale aigue

IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : Intraveineux

J : Jour

LBA : Lavage bronchiolo-alvéolaire

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LDH : Lactate déshydrogénase

LDL : Low density lipoprotein

LT : Lymphocytes T

Lymphocytes NK : Lymphocytes Natural Killer

M : Mois

MICA : MHC class I chain-related protein A

MMF : Mycophénolate mofétil

MPA : Acide mycophénolique

mTOR : mammalian target of rapamycin

NS : Non significatif

NTIC : Néphropathie tubulo-interstitielle chronique

PCR : Polymerase chain reaction

PFC : Plasma frais congelé

PNN : Polynucléaires neutrophiles

pp65 : Phosphoprotéine 65

PRA : Panel reactive antibody

RRF : Reprise retardée de la fonction du greffon

TCA : Temps de céphaline activée

TP : Taux de prothrombine

TR : Transplantation rénale

UW : Université de Wisconsin

VCI : Veine cave inférieure

VHC : Virus de l'hépatite C

V_{max} : Vitesse maximale

VZV : Varicelle Zona Virus

Liste des figures

Figure 1: Schéma immunosuppresseur avant la greffe

Figure 2: Schéma immunosuppresseur après la greffe

Figure 3: Evolution de la créatininémie en post-greffe dans les deux groupes ABOi et ABOc

Figure 4: Evolution du taux résiduel de Tacrolimus en post-greffe

Figure 5: Evolution du taux de plaquettes en post-greffe

Figure 6: Evolution du taux de prothrombine en post-greffe

Figure 7: Evolution du temps de céphaline activée en post-greffe

Figure 8: Evolution du taux d'hémoglobine en post-greffe

Figure 9: Evolution du taux de leucocytes en post-greffe

Liste des Tableaux

Tableau I: Caractéristiques cliniques des donneurs et receveurs en prégreffe

Tableau II: Causes de la MRC chez les receveurs

Tableau III: Survie des patients et du greffon rénal et reprise retardée de la fonction rénale

Tableau IV: Complications immunologiques

Tableau V: Complications chirurgicales (vasculaires, urinaires et locales)

Tableau VI: Complications hémorragiques

Tableau VII : Transfusions sanguines

Tableau VIII: Complications virales, parasitaires, fongiques

Tableau IX: Complications bactériennes

Tableau X: Taux de Leucocytes

Tableau XI : Complications métaboliques et iatrogènes

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
PARTIE I : REVUE DE LA LITTERATURE	
I- Transplantation rénale ABO incompatible	6
1. Historique de la transplantation rénale ABO incompatible	6
2. Résultats cliniques publiés sur la greffe rénale ABOi	7
3. Structure et expression des antigènes tissulaires du groupe sanguin	8
4. Anticorps anti-A et anti-B	9
5. Désimmunisation en transplantation rénale ABOi.....	10
6. Stratégies immunosuppressives en greffe rénale donneur vivant ABOi.....	12
7. Dépôts de C4d sur les biopsies rénales	13
8. Concept d'accommodation.....	14
II- Complications précoces de la transplantation rénale	16
1. Complications chirurgicales.....	16
1.1 Complications pariétales.....	16
1.1.1 Infections pariétales.....	16
1.1.2 Hématomes de la paroi	16
1.1.3 Lymphocèle.....	16
1.1.4 Eventrations	17
1.2 Complications vasculaires	17
1.2.1 Hémorragie	17
1.2.2 Thromboses vasculaires	18
1.2.3 Hématurie	19
1.2.4 Sténose de l'artère du greffon	20

1.3 Complications urinaires	20
1.3.1 Fistule urinaire.....	20
1.3.2 Obstruction urétérale	21
1.3.3 Reflux vésico-urétéréal	21
2. Complications immunologiques.....	22
2.1 Rejet hyperaigu humoral.....	22
2.2 Rejet aigu cellulaire	23
2.3 Rejet aigu humorale.....	24
2.4 Rejet aigu tardif	24
3. Complications médicales	25
3.1 Insuffisance rénale aigue fonctionnelle	25
3.2 Reprise retardée de la fonction du greffon	25
4. Complications infectieuses.....	26
4.1 Infections virales.....	27
4.1.1 Cytomégalovirus	27
4.1.2 HHV-6 et HHV-7	29
4.1.3 Polyomavirus.....	29
4.1.4 Autres virus	31
4.2 Infections bactériennes	32
4.2.1 Infections urinaires	32
4.2.2 Pneumopathies	32
4.2.3 Infections du tube digestif	33
4.2.4 Infections fongiques	33

5. Complications métaboliques	34
5.1 HTA	34
5.2 Dyslipidémie	35
5.3 Diabète de novo post-greffe.....	36
5.4 Hyperuricémie et goutte	37
PARTIE II : NOTRE ETUDE	
I- Matériels et Méthodes	39
1. Cadre de l'étude	39
2. Type et population d'étude	39
3. Schéma immunosuppresseur utilisé pour la greffe rénale ABOi.....	39
4. Objectifs de l'étude	41
5. Matériels.....	41
6. Méthodes	42
7. Définitions	42
8. Analyses statistiques	42
II- Résultats	43
1. Caractéristiques cliniques des donneurs et des receveurs	43
2. Survie des patients et du greffon rénal et RRF	45
3. Complications immunologiques	46
4. Complications chirurgicales.....	48
5. Complications hémorragiques.....	49
6. Complications infectieuses.....	53
7. Complications métaboliques et iatrogènes.....	56
8. Durée d'hospitalisation initiale	56

DISCUSSION

1. Survie des patients et du greffon rénal.....	58
2. Complications immunologiques	59
3. Complications chirurgicales.....	60
4. Complications hémorragiques.....	60
5. Complications infectieuses.....	64
6. Complications métaboliques et iatrogènes.....	66
CONCLUSION	68
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	73
ANNEXES	

INTRODUCTION

L'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) augmente chaque année dans l'ensemble des pays développés (France = 149 par million d'habitants d'après le registre R.E.I.N 2010) représentant un problème majeur de santé publique [1].

Les patients IRCT nécessitent un traitement de suppléance, la dialyse ou la transplantation. Cette dernière, quand elle est possible, permet non seulement une meilleure qualité de vie mais aussi une prolongation de la survie, par rapport à la dialyse. De plus, elle est associée à un coût financier moindre puisque la greffe est 10 fois moins coûteuse que la dialyse (passée la 1^{ère} année de transplantation) [2].

Des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes du rejet et de la tolérance, dans le développement de nouveaux traitements immunsupresseurs ainsi que dans la prévention de certains de leurs effets secondaires. Les principales difficultés demeurent la pénurie d'organes au regard du nombre de patients en attente d'une transplantation rénale, le nombre de pertes de greffon à long terme et enfin les complications infectieuses, tumorales et cardiovasculaires des traitements immunsupresseurs.

En effet, la diminution du nombre de greffe rénale à partir de donneur décédé et l'accroissement du nombre de candidats à la greffe rénale lié à l'augmentation de l'espérance de vie de la population, font que l'activité de la transplantation rénale est loin de répondre aux besoins. Le nombre de greffons disponibles, qu'ils soient prélevés chez des donneurs décédés ou vivants, est limité, ce qui engendre une situation de pénurie, des durées d'attente prolongées et des inégalités d'accès à la greffe.

De fait, pour palier à la pénurie d'organes, il est nécessaire de développer la greffe à partir du donneur vivant. Pour que cela puisse être fait de façon efficace, il est indispensable d'y inclure les greffes rénales ABO-incompatibles (ABOi).

Dans les années 1980, Guy Alexandre a réalisé la première série de 26 transplantations rénales donneur vivant ABOi réussies [4]. Le protocole thérapeutique utilisé dans cette série prévoyait exclusivement, comme conditions à la réussite de la transplantation, une splénectomie du donneur nécessaire [5]. La survie du greffon à un an était alors identique à celle d'une greffe ABO compatible. [4] Toutefois, la nécessité de la splénectomie, et les possibles risques infectieux ultérieurs, a été l'une des raisons majeures qui expliquent que des programmes de greffe rénale ABOi n'aient pas été mis en route dans les pays qui utilisent des programmes de transplantation cadavérique.

Le second souffle de la greffe rénale ABOi est venu avec l'expérience des Japonais ayant mis en place cette procédure dans les années 1990. La transplantation rénale ABOi devient répandue au Japon où la greffe rénale à partir de donneurs décédés n'était pas possible, le

shintoïsme, religion majoritaire au Japon, ne reconnaissant pas le concept de mort encéphalique mais uniquement celui de mort cardiaque [3].

Sur plus de 600 patients greffés rénaux ABOi, comparés à ceux du groupe témoin (ABOc), les résultats à long terme ne montrent, après neuf ans, aucune différence significative, ni pour la survie des patients (84% contre 88% groupe témoin) ni pour celle du transplant (59% contre 57% groupe témoin) [6]. Cependant, un taux accru de complications a été noté durant la période juste après la transplantation. La mortalité enregistrée durant la première année après la transplantation était de 7%, le taux d'infections pratiquement de 20%, très probablement liées à la splénectomie, et le taux de rejet de 58% avec un taux de perte de greffon à un an élevé en dépit d'une immunosuppression intensifiée [6].

Par la suite, les résultats se sont améliorés suite au protocole de Stockholm en 2001 [7] qui comporte :

- L'administration du rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) 4 semaines avant la transplantation rénale au lieu de la splénectomie
- La mise en route une à deux semaines avant la greffe de l'immunosuppression de base en remplaçant la ciclosporine et l'azathioprine respectivement par le tacrolimus et l'acide mycophénolique
- L'immunoadsorption spécifique à la place de la plasmaphérèse
- Un traitement d'induction par du sérum anti-lymphocytaire ou par basiliximab

Ce protocole a permis à la transplantation rénale ABOi de se développer par la suite aux États-Unis, en Allemagne, en Suède, en France et en Australie [3].

Les résultats des patients greffés ABOi traités selon le protocole de Stockholm ont montré une absence de différence par rapport à la greffe ABOc aussi bien en terme de survie des patients que de celle du greffon, et ceci à long terme [6].

Soixante patients ayant subi une transplantation ABOi dans trois centres, Stockholm, Uppsala et Fribourg-en-Breisgau comparativement au groupe témoin (274 transplantations de reins provenant de donneurs vivants ABOc) n'avaient aucune différence significative, ni pour la survie des patients ni pour celle du greffon (98% et respectivement 97% pour un suivi moyen de 17 mois contre 98% et 95% pour un suivi de 21 mois dans le groupe témoin) [6]. En ce qui concerne les complications, y compris les infections, un risque comparable a pu être démontré dans plusieurs études entre transplantations ABOc et ABOi [9,10,11]. Une augmentation statistiquement significative du nombre de complications chirurgicales n'a été relevée que dans l'étude rétrospective de Schwartz et al. de la Mayo Clinic [9], dans laquelle 40

transplantations rénales ABOi ont été comparées à 77 transplantations de donneurs vivants ABOc.

En revanche, Jeong Kye Hwang et al. [12], dans une étude coréenne rétrospective avec donneurs vivants comparant 12 greffes rénales ABOi consécutives à 50 greffes rénales ABOc, ont montré que les complications hémorragiques étaient plus fréquentes de 25% dans le groupe ABOi contre 6% dans le groupe ABOc.

Ainsi, l'objectif de notre étude est de comparer l'incidence des différentes complications précoces survenant au cours des 6 premiers mois post-transplantation rénale à partir de donneur vivant entre les 2 groupes ABO incompatible et ABO compatible.

Partie I

Revue de la littérature

I- Transplantation rénale ABO incompatible :

1- Historique de la transplantation rénale ABO incompatible :

La greffe rénale ABO incompatible n'est pas récente. La première tentative de greffe rénale ABO incompatible a été signalé en 1955 par Chung et al. [13]. Dans leur expérience, huit des dix greffes de rein ABOi ont été un échec dans les premiers jours postopératoires. Bien que d'autres tentatives de transplantation rénale ABOi aient été sporadiquement signalées notamment par Starzl en 1964, ces séries ont révélé des résultats médiocres avec un taux de survie du greffon d'environ 4% à un an [14-17]. Par conséquent, la greffe rénale ABOi fut abandonnée.

En 1981, la première greffe rénale ABOi réalisé par l'équipe belge du professeur Alexandre fut par hasard. Il s'agissait d'une greffe cadavérique d'un rein alloué par Euro-Transplant, et 48 heures plus tard, l'équipe fut informée d'une erreur de groupe sanguin (incompatibilité) [3]. Le greffon rénal de groupe A₁ est transplanté à un receveur O. La prise en charge immédiate consistera en des échanges plasmatiques, la perfusion de sérum anti-lymphocytaire, et une triple immunosuppression à base de cyclosporine A, d'azathioprine et de corticoïdes. Cela permettra une survie du greffon pendant 22 ans [27].

Un essai clinique intéressant a été signalé en 1987. Thielke et al. [18] ont montré que 12 des 20 greffes rénales ABOi avec des donneurs de groupe sanguin A2 à des receveurs O ont maintenu à long terme une bonne fonction de l'allogreffe.

Cette procédure est basée sur le constat que l'expression A2 de l'antigène A est beaucoup plus faible à la surface cellulaire que celle de A1. Malheureusement, cette option ne peut être utilisée que pour une minorité de patients, c'est-à-dire quand le donneur est A2.

En 1987, Alexandre et al. ont publié pour la première fois une série de 26 transplantations ABOi réussies [4,5,26]. Ils ont introduit un protocole de désensibilisation efficace incluant des échanges plasmatiques répétés avant la transplantation, permettant de réduire les titres d'anticorps anti-A ou anti-B (isoagglutinines), une trithérapie immunosuppressive pré- et post-greffe incluant cyclosporine, azathioprine et corticostéroïdes associée à un traitement d'induction par sérum anti-lymphocytaire et une splénectomie concomitante lors de la greffe empêchant la néoformation d'anticorps anti-A/B par les lymphocytes B dans la rate du receveur afin de minimiser le risque de rejet médié par les anticorps [5,19]. La survie à un an du greffon était de 75% et celle du patient de 88% [4].

Ces efforts en matière de greffe rénale ABOi ont été considérablement amplifiés au Japon en raison de l'absence de greffe rénale à partir de donneurs décédés. Plus de 1000 greffes rénales

ABO_i ont été réalisés au Japon depuis 1989 [20]. Le pourcentage de greffes rénales effectuées au Japon à partir de donneur vivant ABO_i a atteint 14% de tous les donneurs vivants [18].

Par la suite, des résultats remarquables ont été rapportés au Japon en utilisant des techniques récentes de désensibilisation et de nouvelles thérapies immunosuppressives.

Depuis les années 2000, face à ces très bons résultats, les Etats-Unis, le Canada et plusieurs pays européens (24 centres en Suède, Allemagne, Suisse, Royaume-Uni, Espagne...) ont débuté des programmes de transplantation rénale ABO_i, la condition *sine qua non* étant d'avoir un donneur vivant afin de pouvoir préparer le receveur [27].

2. Résultats cliniques publiés sur la greffe rénale ABO_i :

Après l'utilisation du protocole de Stockholm décrit ci-dessus, les résultats ont été remarquables. Par exemple, dans l'étude de Tyden et al. [7], des receveurs ayant un titre d'anticorps anti-A ou anti-B à 1/128 étaient transplantés avec succès, sans aucun épisode de rejet aigu.

Montgomery [21] a rapporté dans une cohorte de 60 patients consécutifs greffés ABO_i, une survie à 1 an du patient et du greffon de 96,3% et 98,3%, respectivement.

Oettl et al. [22] ont démontré un taux de survie de 100% des patients et des greffons à un an après la transplantation.

En outre, plusieurs centres de transplantation européens et japonais ont également montré que les résultats à long terme de la greffe rénale ABO_i sont équivalents à la greffe rénale ABO compatible [19].

Genberg et al. [23] ont rapporté l'absence de différence en terme de fonction rénale du greffon, de survie des patients et du greffon et d'incidence de rejet aigu entre la greffe rénale ABO_i et la greffe rénale AB_{Oc} après un recul moyen de trois ans. Tyden et al. [8] ont montré que la survie du greffon était de 97% pour la greffe rénale ABO_i contre 95% pour la greffe rénale AB_{Oc} après 5 ans de suivie.

Tanabe et al. [24] ont résumé les résultats de 851 greffes rénales ABO_i effectuées dans 82 établissements au Japon entre 1989 et 2005. La survie du greffon et du patient à cinq ans dans leur étude était respectivement de 79% et de 90%.

Fuchinoue et al. [25] ont rapporté un taux de survie du greffon à 5 ans de 100% tandis que Ishida et al. [20] ont obtenu à 10 ans une survie du greffon de 57% et une survie des patients de 89% sur plus de 130 patients après transplantation rénale ABO_i.

3- Structure et expression des Antigènes tissulaires de groupe sanguin :

Karl Landsteiner (1868-1943), biologiste et médecin autrichien, découvrit en 1901 les groupes sanguins, antigènes et anticorps, en étudiant les phénomènes de coagulation. La loi de Landsteiner qui en découle démontre la relation inverse entre les antigènes exprimés à la surface des globules rouges et la présence physiologique d'anticorps, quand l'antigène correspondant dans le sérum est absent. Cette loi a permis de transfuser sans danger et efficacement, et a valu à son auteur le Prix Nobel de Médecine en 1930.

Les antigènes de groupe sanguin A, B, H et apparentés sont des polysaccharides de structure polymorphe synthétisés par un grand nombre d'enzymes spécifiques déterminées génétiquement, les glycosyltransférases [27]. Ces antigènes sont portés par les glycolipides membranaires des hématies, les cellules épithéliales et endothéliales et sont ainsi exprimés dans de nombreux tissus de l'organisme [28]. De ce fait, la dénomination d'antigènes tissulaires de groupe sanguin est plus appropriée que la simple dénomination d'antigènes de groupe sanguin [28].

Parmi tous les antigènes de groupes sanguins définis à ce jour, les antigènes ABO sont les plus importants en transplantation d'organes solides [3]. Ils sont considérés comme de véritables antigènes d'histocompatibilité et la transplantation rénale ABOi est associée à un rejet humorale, médié par les anticorps. Il se produit une liaison antigène-anticorps immédiate, une activation du complément, des thromboses vasculaires et une destruction de l'organe.

On distingue trois antigènes majeurs : A (sous-types A1 et A2), B, et H ou O. Seuls les antigènes A et B induisent des anticorps naturels (isoagglutinines : anti-A et anti-B). Ils sont exprimés sur les erythrocytes et sur d'autres tissus tels que l'endothélium vasculaire.

Sur l'endothélium rénal, seuls les antigènes A1 et B sont exprimés alors que les antigènes A2 ne le sont pas ou de façon très minime [3]. Ils ne dépendent pas des lymphocytes T de type 2 et sont de faibles inducteurs d'une réponse immunitaire T spécifique. Ainsi, la production d'anticorps anti-A et anti-B ne requiert pas la présence de lymphocytes T immuns. Cette situation pourrait expliquer un risque immunologique plus faible quand on transgresse l'incompatibilité ABO que quand on réalise une greffe rénale avec un cross-match positif [3]. Ainsi, les antigènes de groupe sanguin sont faiblement immunogènes comparativement aux antigènes HLA en rapport avec leur nature biochimique, leur distribution, leur niveau d'expression et, enfin, à l'absence de lymphocytes T mémoires [3].

4- Anticorps anti-A et anti-B :

Les anticorps anti-A et anti-B, dirigés contre les antigènes du système ABO, sont des anticorps présents naturellement, c'est à dire qu'ils existent de façon constante chez tout individu adulte qui ne possède pas le(s) antigène(s) A et/ou B, en dehors de toute stimulation antigénique. En fait, les antigènes A et B sont largement répandus dans l'environnement, en particulier chez les bactéries telles que la famille des entérobactéries. Ces anticorps dits "naturels" correspondent en réalité à une immunisation acquise vis-à-vis d'antigènes étrangers ubiquitaires.

Les taux sériques de ces anticorps sont quantifiés par la détermination de l'activité d'hémagglutination en utilisant des hématies humaines comme cellules cibles. Mais cette méthode a une très grande variabilité inter-laboratoire [3]. La fiabilité des techniques d'hémagglutination est de un palier de titre et, par conséquent, une variation du titre de 2 paliers (c'est-à-dire de 4 à 16) est considérée comme une variation significative du taux d'anticorps [27].

La titration des anticorps anti-A ou anti-B peut être améliorée en utilisant des micro-colonnes en gel ou en utilisant la fluorescence-activated cell sorting (FACS) permettant de façon très précise de déterminer les isotypes des immunoglobulines anti-A ou anti-B et leurs sous-classes.

Le taux d'anticorps est exprimé sous forme d'un titre, qui est la dilution maximale du sérum du receveur provoquant l'hémagglutination. Les titres sont rapportés sous forme de titres NaCl et IAT (*indirect antiglobulin test* ou test de Coombs indirect) qui reflètent respectivement les anticorps hémagglutinants (principalement IgM) et immuns (principalement IgG) [27].

Les individus du groupe sanguin O ont généralement des taux d'anticorps anti-A/B légèrement plus élevés que les individus des groupes A et B et les taux d'anticorps anti-A/B varient considérablement entre individus, mais le titre IAT est habituellement situé entre 16 et 256 [27].

Contrairement aux anticorps anti-A/anti-B, la présence d'anticorps dirigés contre des antigènes de groupes sanguins non A/non B, tels Rh, Kell, Duffy, ne semble pas affecter la survie du greffon rénal car ils ne sont pas exprimés sur l'endothélium vasculaire [3].

5- Désimmunisation en transplantation rénale ABO incompatible :

Le futur receveur d'une transplantation rénale ABOi nécessite une préparation préopératoire visant à diminuer le taux des anticorps anti-A/anti-B, à empêcher leur réapparition et à favoriser l'acquisition d'un état d'accommodation.

La désimmunisation en transplantation rénale ABOi permet l'épuration des anticorps anti-A ou anti-B empêchant la survenue d'un rejet aigu à médiation humorale à partir du 2^{ème} jour post-greffe. Ce rejet aigu n'est pas lié aux anticorps anti-A et anti-B naturels mais à la formation d'anticorps anti-A et anti-B *de novo* secondaires à la présence d'antigènes de groupes tissulaires ABO à la surface de l'endothélium vasculaire [3].

L'élément-clé est la diminution des IgG et IgM anti-ABO à des titres inférieurs ou égaux à 1/16^e selon la plupart des équipes avant toute greffe rénale ABOi afin d'éviter un rejet humoral aigu immédiat [40]. Wilpert et al. [43] ont mis le seuil pour le titre d'anticorps anti-ABO en dessous de 1/4 avant la greffe, tandis que Chung et al. [13] ont choisi une limite de 1/32 avant la greffe rénale ABOi.

Ces anticorps peuvent être éliminés par des échanges plasmatiques, la double filtration plasmatique ou l'immunoabsorption spécifique ou semi-spécifique. Ces techniques diffèrent par leur degré de sélectivité.

Au cours des échanges plasmatiques, le plasma du receveur est retiré et remplacé par un liquide de substitution qui est soit l'albumine, soit du plasma frais congelé, soit une combinaison des deux. Chaque séance de plasmaphérèse élimine environ 20% des anticorps anti-ABO [40]. Mais cette technique n'est pas suffisamment sélective, mettant ainsi le patient à risque d'hémorragies par perte des facteurs de la coagulation et à risque infectieux par perte des immunoglobulines, notamment antivirales et antibactériennes [40] d'où l'intérêt d'utiliser du PFC de type AB pour toutes les greffes rénales ABOi lors des dernières séances d'échanges plasmatiques avant la transplantation [3].

Deux techniques sont disponibles pour l'épuration sélective des immunoglobulines : après la séparation du plasma par centrifugation ou filtration, les immunoglobulines peuvent être filtrées de façon semi-sélective selon le principe de la plasmaphérèse en double filtration, ou elles peuvent être adsorbées sur des colonnes revêtues soit de protéines A (retenant essentiellement les IgG) soit d'immunoglobulines de mouton anti-immunoglobulines antihumaines ayant la plupart des isotypes des anticorps. Ces techniques n'entraînent pas la perte des facteurs de coagulation, diminuant ainsi le risque de saignement mais elles sont responsables d'une déplétion importante des IgG, augmentant le risque infectieux. D'où l'intérêt d'un traitement substitutif par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses en

post-greffe alors qu'il est à éviter en pré-greffe immédiate du fait du risque d'augmentation de la viscosité sanguine et par conséquent du risque accru de thrombose. Ces Ig IV ont également un effet immunomodulateur [40].

Pour la greffe rénale ABOi, il existe une colonne d'immunoadsorption antigène spécifique, appelé colonne Glycosorb® : sur une matrice de sépharose sont fixées des trisaccharides de synthèse, A, B ou AB, identiques aux épitopes antigéniques des groupes sanguins permettant ainsi l'épuration sélective des anticorps anti-A ou anti-B. L'ensemble du plasma est rendu au patient et aucun liquide de substitution n'est administré.

Trois études ont directement comparé des techniques différentes pour retirer ces anticorps. Dans deux d'entre elles, les patients traités par immunoadsorption spécifique d'antigènes ont été comparés avec des patients épurés par une immunoadsorption par immunoglobulines de mouton anti-immunoglobulines humaines. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour le nombre de séances requises, le rythme de décroissance des anticorps et le rebond des anticorps. Wahrmann et al. ont comparé quatre systèmes différents d'immunoadsorption chez 47 patients (huit candidats à une greffe rénale et 39 traités pour d'autres indications) : ils ont mesuré le titre des anti-A/anti-B par FACS. Ils ont trouvé que l'immunoadsorption semi-sélective (protéine A, peptide ligand ou immunoglobulines de mouton anti-immunoglobulines humaines) réduisait les isoagglutinines dirigées contre les groupes sanguins IgM et IgG3 de façon significativement moindre que les immunoadsorptions spécifiques. De fait, ils mettent en garde contre l'utilisation de ces immunoadsorptions non spécifiques pour les greffes rénales ABOi [3].

Il existe une controverse pour savoir quel titre d'isoagglutinine anti-A/anti-B maximum peut être toléré avant de mettre en place un protocole de désimmunisation dans le cadre d'une greffe ABOi. Une étude récente montrait que cela n'était pas raisonnable pour des titres au-delà de 1/256^e. Cependant, ces patients étaient désimmunisés par plasmaphérèse conventionnelle [29]. À l'inverse, en utilisant des immunoadsorptions sélectives ou semi-sélectives retirant ainsi les anticorps de façon plus efficiente, il a été rapporté une désimmunisation efficace alors que le titre des immunoglobulines était de 1/1024^e en utilisant des colonnes spécifiques d'antigènes [30].

Par ailleurs, il n'est pas possible de prédire à l'avance, pour un patient donné, quelle sera la cinétique de décroissance de ses isoagglutinines. Cela pose donc des problèmes logistiques importants, d'une part dans les unités d'aphérèse, et d'autre part pour planifier la greffe donneur vivant. Dès que le taux des IgG et des IgM anti-ABO a atteint moins de 1/8, la greffe rénale doit se faire dans les douze heures. Il s'agit donc d'une greffe semi-élective, qui

nécessite une grande disponibilité des chirurgiens, des anesthésistes, des biologistes et des immunologistes.

Quoi qu'il en soit, ces contraintes font que la désimmunisation dans le contexte d'une greffe rénale ABO-incompatible est limitée au donneur vivant.

6- Stratégies immunsuppressives en greffe rénale donneur vivant ABOi :

Les lymphocytes B sont des cellules présentatrices d'antigènes et précurseurs des plasmocytes producteurs d'anticorps dont les anticorps anti-ABO. Afin d'éviter la réapparition rapide des isoagglutinines après transplantation rénale et de limiter le risque de rejet vasculaire, la splénectomie simultanée à la greffe rénale ABOi était la règle initialement, permettant de diminuer le pool des lymphocytes B.

L'utilisation du rituximab, anticorps monoclonal dirigé contre CD20 exprimé à la surface des lymphocytes B, par l'équipe suédoise du Karolinska Institute de Stockholm [34], en 2002, a permis de ne plus recourir à la splénectomie. Administré en dose unique de 375 mg/m^2 30 jours avant la date présumée de la transplantation, il est responsable d'une déplétion complète des lymphocytes B du sang périphérique maintenue jusqu'à environ un an post-greffe, avec très peu de risque de rebond des isoagglutinines après greffe. Il est associé à une meilleure survie du greffon à trois ans (95,8% vs 93,5%) et à une incidence moindre de rejet humorale à six mois (16,7% vs 26%), comparé à la splénectomie [34].

Shirakawa et al. [31], Nakao et al. [105] et Toki et al. [41] ont montré qu'une dose de rituximab de 200 mg/m^2 ou 100 mg/m^2 voir 50 mg/m^2 , est aussi efficace sur la déplétion des lymphocytes B périphériques qu'une dose de 375 mg/m^2 . De même, Fuchinoue et al. [25] ont révélé qu'il n'y avait pas de différence dans les taux de créatininémie à un an après la transplantation, quelle que soit la dose de rituximab.

Par ailleurs, le rituximab est efficace sur les cellules pré-B et les lymphocytes B mais pas sur les plasmocytes responsables de la production d'anticorps. Donc celui-ci ne permet pas à lui seul une déplétion efficace et prolongée des isoagglutinines anti-A/anti-B [32] et doit être associé à des échanges plasmatiques ou à des immunoadsorptions.

Pour ce qui est du traitement immunsupresseur de maintenance en greffe rénale ABOi, aucun essai randomisé n'est à ce jour disponible [3]. Suite à une étude menée au Japon par Ishida et al. [33] comparant de façon séquentielle deux traitements immunsupresseurs (un protocole initial utilisant la ciclosporine, l'azathioprine et les stéroïdes associés à la déoxyspergualine, et ultérieurement un protocole comportant du tacrolimus, du mycophénolate mofétil et des stéroïdes) associés à des séances de DFPP en prégreffe et d'une splénectomie lors de la greffe, la majorité des centres effectuant des greffes rénales ABOi

utilise un traitement immunosupresseur à base de tacrolimus, acide mycophénolique et corticoïdes. En effet, dans cette étude rétrospective, le traitement à base de tacrolimus était significativement meilleur en termes de survie du greffon rénal à long terme [33].

7- Dépôts de C4d sur les biopsies rénales :

Le C4d est un produit final de l'activation classique du complément qui peut être visualisé à la surface des cellules à proximité de la zone de liaison des alloanticorps à l'aide d'immunohistochimie ou d'immunofluorescence.

La mise en évidence d'un dépôt de C4d sur l'endothélium des capillaires péri-tubulaires traduit une réponse humorale au niveau du greffon rénal, par exposition d'antigènes à la surface des cellules endothéliales vasculaires aux anticorps spécifiques présents dans le sérum du receveur [3].

Ainsi, dans la greffe rénale ABOi, la présence de dépôts de C4d dans les capillaires péri-tubulaires, signifie que les antigènes de groupes sanguins ABO de la surface des cellules endothéliales ont été exposés aux anticorps dirigés contre les groupes sanguins ABO.

Selon la classification histologique de Banff, les critères d'un rejet humorale médié par les anticorps sont remplis lorsque des modifications histologiques spécifiques, des anticorps spécifiques du donneur dans le sérum et un dépôt de C4d sont mis en évidence.

Ceci ne semble toutefois pas être le cas pour les transplantations ABOi. Dans une analyse publiée récemment et portant sur 89 biopsies protocolaires de 48 transplants ABOi, 94% étaient C4d-positives mais 54% d'entre elles ne présentaient aucune modification histomorphologique de rejet. Parmi 250 biopsies témoins ABOc, seules 11% d'entre elles étaient C4d-positives, mais elles étaient toutes associées à des modifications histologiques signant un rejet humorale [35]. Les auteurs en ont déduit que la mise en évidence d'une positivité pour C4d dans une biopsie ABOi, chez un patient ayant un greffon fonctionnellement stable, n'était pas l'expression d'un rejet dans la plupart des cas, mais au contraire la conséquence d'une accommodation en voie d'aboutissement.

Pour savoir si les anticorps dirigés contre les antigènes tissulaires de groupes sanguins ABO dans la greffe rénale ABOi sont des anticorps naturels préformés ou synthétisé de novo, Takahashi et al. [36] ont réalisé chez 31 transplantés rénaux ABOi des biopsies consécutives du greffon rénal (biopsie d'implantation puis biopsie une heure plus tard, et biopsie protocolaire ou lors d'événements rénaux) recherchant la présence de C4d au niveau des capillaires péri-tubulaires. Comme groupe contrôle, ils ont étudié 37 transplantés rénaux ayant eu une greffe rénale ABOc durant la même période de temps. Dans le groupe de transplantés rénaux ABOi, des dépôts de C4d n'étaient jamais trouvés sur la biopsie d'implantation mais

étaient en revanche observés dans 16,1 % des biopsies effectuées une heure après l'implantation et chez 70,9 % des biopsies ultérieures. Dans cette série, quatre des transplantés rénaux ABOi ont présenté un rejet vasculaire, dont trois irréversibles ; chez ces quatre patients, le marquage par C4d était négatif tant sur la biopsie d'implantation que sur la biopsie effectuée une heure plus tard alors qu'il était très positif sur la biopsie rénale effectuée lors de l'épisode aigu traduisant le fait que ce rejet vasculaire était dû à la synthèse de novo d'anticorps dirigés contre les antigènes tissulaires de groupe sanguin. Pour ce qui est de la biopsie rénale effectuée une heure après l'implantation et trouvant des dépôts de C4d, cela veut dire que ces derniers sont en rapport avec des anticorps naturels dirigés contre les antigènes tissulaires de groupes sanguins ABO. En revanche, pour expliquer la positivité du C4d sur les biopsies rénales ultérieures, il y a plusieurs mécanismes :

- dépôts de C4d dûs à la présence d'anticorps naturels tels que présents sur la biopsie effectuée une heure post-déclampage ;
- dépôts de C4d en rapport avec la synthèse *de novo* d'anticorps anti-A/anti-B ;
- dépôts de C4d dûs à la présence d'anticorps *de novo* anti-A/anti-B surimposés aux dépôts dûs aux anticorps naturels anti-A/anti-B [3].

Comme la désimmunisation prégreffe ne permet pas de retirer tous les anticorps anti-A/anti-B, cela peut expliquer la positivité pour le C4d sur la biopsie effectuée une heure après la transplantation dans 16,1 % des cas. Néanmoins, aucun de ces patients n'a fait de rejet vasculaire [3,36].

8- Concept d'accommodation :

Un état caractérisé par la survie et la poursuite de la fonction de l'allogreffe rénale ABOi en présence de la réapparition (après leur élimination initiale) des anticorps anti-ABH et d'un système du complément intact est qualifié d'accommodation [27].

Park et al. [42] ont défini l'accommodation dans la greffe rénale ABOi par l'association :

- Présence d'un anticorps anti-ABO détectable dans le sérum du receveur
- Histologie normale du greffon au microscope optique
- Présence de l'antigène A ou B dans le greffon
- Fonction rénale du patient identique à celle du patient greffé ABOb avec un DFG > 45 ml/min à une année post-greffe.

Les anticorps anti-ABO circulants sont produits à de très faibles taux par le receveur et se fixent sur les antigènes ABO exprimés à la surface de l'endothélium vasculaire et de l'épithélium tubulaire du greffon. La cascade du complément est activée comme le prouve le marquage C4d positif mais elle s'arrête avant le stade du complexe d'attaque membranaire.

Elle ne mène donc pas à la destruction du greffon. Cet état d'«accommodation» s'acquiert au cours des quinze premiers jours de la transplantation, au-delà desquels, il n'y a plus ou très peu de risques de rejet humorale.

Les mécanismes à la base de ce phénomène restent encore inconnus à ce jour mais plusieurs théories ont été proposées [27]. Une résistance active du greffon est le mécanisme actuellement retenu par le biais d'une diminution de l'activation de la glycosyltransférase [38]. Cette enzyme responsable de la formation de l'antigène du groupe sanguin dans le rein du donneur, est inactivée en raison du traumatisme lié au prélèvement de l'organe (ischémie, conservation par le froid, reperfusion). Par conséquent, le rein du donneur, et plus précisément l'endothélium de ses vaisseaux, exprimerait moins d'antigènes du groupe sanguin et possèderait ainsi une antigénicité plus faible [37]. Ceci pourrait offrir une protection, du moins au cours de la phase précoce après la transplantation, contre le rejet dû aux anticorps.

Après quelques jours, généralement une semaine, la glycosyltransférase retrouve sa pleine activité, et les antigènes du groupe sanguin apparaissent sur l'endothélium du rein du donneur. Elle constitue une phase difficile d'un point de vue immunologique. En effet, en cas d'immunosuppression insuffisante, les cellules B productrices d'anticorps peuvent être stimulées au maximum en raison d'un afflux énorme de nouveaux antigènes et provoquer ainsi une réaction de rejet aigu. Si, au cours des premiers quinze jours, aucune réaction de rejet ne se produit, la glycosyltransférase perd de son activité, en raison d'une suppression due au système immunitaire du receveur dans le cadre d'une défense de l'hôte. D'autre part, les antigènes du groupe sanguin ne sont plus que faiblement immunogènes, même s'ils sont encore décelables sur l'endothélium. On peut dire alors que l'accommodation s'est produite mais on ne peut toutefois pas parler de tolérance puisque l'immunosuppression est toujours nécessaire.

Plusieurs centres réalisent systématiquement des séances d'immunoadsorption préemptive après une transplantation ABOi en attendant l'accommodation [7, 38]. D'autres centres réalisent des immunoadsorptions à la demande, en fonction des titres des anticorps anti-A ou anti-B surveillés régulièrement [39,44].

II- Complications précoces de la transplantation rénale :

1- Complications chirurgicales :

1-1 Complications pariétales :

1-1-1 Infections pariétales :

Elles surviennent dans presque 5 % des cas [5], et sont devenues rares depuis l'utilisation de l'antibiothérapie prophylactique. Elles sont superficielles et/ou profondes. Les infections superficielles sont dues à une contamination par des germes cutanés tels que le *Staphylococcus aureus*. Elles sont alors traitées par une désunion cutanée permettant un drainage efficace et une cicatrisation secondaire. Il n'est pas nécessaire de mettre en place un traitement antibiotique sauf en cas de fièvre et, dans ce cas, il convient de s'assurer de l'absence d'un foyer infectieux profond. Les infections profondes notamment au site de la greffe rénale sont responsables de fièvre, de douleurs et d'empâtement au niveau de la loge de greffe rénale. Les causes favorisantes sont l'obésité, l'hématome, le diabète, les réinterventions et enfin une possible surimmunosuppression. Le traitement de ces infections associe un drainage percutané ou chirurgical avec prélèvement bactériologique et une antibiothérapie adaptée au germe trouvé.

L'infection au site de la greffe rénale peut également être secondaire au greffon d'où l'intérêt de cultiver le liquide de conservation du greffon (ou parfois la graisse périrénale, un fragment d'artère, de veine ou d'uretère) pour identifier un germe éventuel et prescrire une antibiothérapie adaptée. Il faut également mettre en place un drain aspiratif dans le site de la greffe rénale pendant 2 à 3 jours.

1-1-2 Hématomes de la paroi :

Ils sont habituellement bénins mais peuvent être importants, responsable d'un syndrome douloureux local et d'une déglobulisation évoquant une rupture du greffon. Ils sont favorisés par les troubles de la coagulation (traitement anticoagulant ou antiagrégant) [64] et peuvent justifier une reprise chirurgicale en urgence pour vérification de l'hémostase. La prévention repose sur une hémostase soigneuse.

1-1-3 Lymphocèle :

Le lymphocèle est une collection de lymphore qui se développe en post-opératoire dans une cavité non épithéialisée. Sa fréquence réelle, aux alentours de 50 %, a été réévaluée avec la réalisation d'échographies systématiques [46]. Une augmentation de l'incidence a été signalée par les équipes utilisant les inhibiteurs des récepteurs mTOR [47,48].

Le lymphocèle est le plus souvent liée à une lymphostase insuffisante chez le receveur. Le lymphore proviendrait des lymphatiquesiliaques du receveur et des lymphatiques du transplant

lui-même. Elle est souvent asymptomatique et parfois entraîne des signes liés à la compression des organes de voisinage :

- Insuffisance rénale obstructive par compression urétérale
- Ténèse par compression rectale ou dysurie par compression vésicale
- Œdèmes des membres inférieurs par compression veineuse ou lymphatique

Le diagnostic repose sur l'échographie systématique, la ponction de la collection ou la lymphographie. Le traitement est justifié si la collection est volumineuse, douloureuse ou si elle comprime la voie excrétrice du transplant. Il comporte en fonction de la sévérité de la lymphocèle des ponctions évacuatrices itératives, un drainage chirurgical ou une marsupialisation dans la cavité péritonéale.

1-1-4 Eventrations :

Elles représentent 3 à 5% des cas et sont favorisées par les reprises chirurgicales, le diabète, l'obésité, le rejet aigu, l'infection pariétale, les corticoïdes et enfin les inhibiteurs du mTOR [45]. Ces derniers, par leur propriété antiproliférative, retardent la cicatrisation et exposent au risque de désunion de la paroi musculaire. Le traitement repose sur les treillis synthétique chaque fois que nécessaire.

1-2 Complications vasculaires :

1-2-1 Hémorragie :

Au-delà du risque vital pour le receveur en cas de choc hémorragique, les saignements post-transplantation ont d'autres conséquences délétères : nécessité de transfusion et donc risque d'allo-immunisation, bas débit ou choc hypovolémique entraînant des complications cardiovasculaires (nécrose myocardique, thrombose du transplant), hématomes compressifs autour du greffon ou réalisant un obstacle extrinsèque à la voie excrétrice, surinfection d'hématomes et abcès profonds.

Elle peut survenir dans les suites immédiates, dès la fin de l'intervention. Elle est dans ce cas liée à un défaut d'hémostase au niveau du hile rénal et impose une réintervention chirurgicale. L'hémorragie peut aussi compliquer les biopsies percutanées et échoguidées des transplants rénaux (2,5 % des cas) ou plus rarement être localisé au niveau des anastomoses veineuse ou artérielle [45]. Les transplants avec artères multiples à partir de donneurs vivants comportent plus de risque d'hémorragie [49].

L'hémorragie par rupture du transplant, menaçant à la fois le transplant et le receveur, est exceptionnelle. La rupture artérielle du greffon se manifeste par une douleur violente de la fosse iliaque, un empâtement local, une anurie et des signes généraux d'hémorragie interne. Elle est souvent associée à un rejet aigu ou une thrombose veineuse et nécessite une

intervention en urgence avec une hémostase de la plaie par des lambeaux musculaires ou matériel hémostatique résorbable ou treillis hémostatique résorbable dans lequel on entoure le rein afin de conserver le greffon mais la transplantectomie est souvent nécessaire.

1-2-2 Thromboses vasculaires :

Elles peuvent toucher l'artère ou la veine du transplant. Elles sont rares mais graves avec le plus souvent la perte du greffon. Le diagnostic est évoqué devant l'apparition rapide d'une anurie sur un transplant déjà fonctionnel, associée parfois à une hématurie macroscopique sans caillots. Le diagnostic est plus difficile devant un transplant non encore fonctionnel, d'où la nécessité de contrôler systématiquement la vascularisation du transplant par un doppler [45] dès le premier jour post-transplantation étayée par une élévation des LDH [46].

Les facteurs favorisants la survenue d'une thrombose vasculaire sont multiples [50, 64] :

- anastomose de mauvaise qualité
- lésions d'athérome chez le receveur et chez le donneur
- dissection de l'intima de l'artère du transplant passée inaperçue ou de l'artère iliaque au niveau de la zone de clampage
- donneur ou receveur âgé, greffons pédiatriques, patient hyperimmunisé
- anomalies anatomiques du greffon (artères multiples ou athéromateuses)
- ischémie froide prolongée (> 30 heures), transplantation itérative, rejet sévère
- morbidité du receveur (diabète, sepsis, hypotension artérielle)
- L'existence d'un anticorps antiphospholipide, d'un facteur V Leiden muté ou d'une mutation G20210A du gène de la prothrombine multiplieraient par trois environ le risque de thrombose.

1-2-2-1 Thrombose artérielle précoce :

La thrombose artérielle est très rare, de 1% à 2% [50], le plus souvent secondaire à une malposition de l'artère du greffon (plicature ou torsion) [51]. Elle est généralement responsable d'un infarcissement indolore de l'ensemble du greffon se manifestant par une anurie. Le diagnostic repose sur [51] :

- l'échodoppler qui montre un transplant hypoéchogène, sans flux intra-parenchymateux
- l'artériographie ou l'angioscanner rénal qui confirme l'occlusion proximale de l'artère rénale et implique la décision de détransplanter en dehors d'une thrombose très récente

En cas d'artères multiples, la thrombose peut toucher une branche de division de l'artère principale ou polaire et par conséquent n'entraîne pas la perte du transplant. Cette thrombose peut rester asymptomatique ou être responsable d'un infarctus segmentaire au niveau d'un pôle rénal et se manifeste par une insuffisance rénale aiguë fébrile avec élévation des LDH

[64]. Elle peut aussi être à l'origine d'une HTA par ischémie parenchymateuse ou d'une fistule urinaire par nécrose du bassinet ou de l'uretère s'il s'agit une artère polaire inférieure. Aucune tentative de désobstruction n'est envisageable. Il faut se limiter à exciser les tissus nécrotiques et utiliser l'épiploon pour combler la perte de substance et aider à la cicatrisation.

1-2-2 Thrombose veineuse précoce :

L'incidence des thromboses veineuses varie de 0,5 % à 4 % [50]. La thrombose veineuse peut avoir lieu en post-opératoire immédiat, mais la plupart des cas surviennent entre 3 et 9 jours [46]. Elle a été rapportée plus fréquemment avec les transplants droits qu'avec les transplants gauches. La veine rénale, beaucoup plus courte à droite, risque d'être « aplatie » par la traction liée au positionnement du transplant, ce qui favorisera sa thrombose. D'où la règle actuelle de garder la totalité de la veine cave inférieure du côté droit pour effectuer un allongement de la veine et diminuer ce risque.

Elle se manifeste par une baisse brutale du DFG, une fébricule, une oligurie et un gros rein douloureux [50]. Elle aboutit à l'infarctus et parfois à la rupture du greffon avec choc hémorragique. L'échodoppler montre un greffon volumineux avec absence de flux veineux et inversion du flux diastolique.

La thrombose veineuse est souvent secondaire à une faute technique mais peut être en rapport avec une compression de la veine rénale par un hématome ou une lymphocèle ou dans le cadre d'un rejet hyperaigu avec œdème interstitiel massif [50]. Le diagnostic est souvent tardif nécessitant une transplantectomie mais parfois quelques cas de sauvetage par thrombo-aspiration sont possibles [64].

Le véritable traitement est donc préventif : dépistage systématique la première semaine, allonger la veine rénale droite par un patch de VCI, éviter toute plicature ou traction sur le pédicule vasculaire, prescrire un traitement anticoagulant adapté et maintenir un état hémodynamique stable.

1-2-3 Hématurie :

Elle est quasi-constante mais de faible abondance et de courte durée. Son origine est souvent à l'extrémité distale de l'uretère du transplant. Elle se tarit en 2 à 3 jours sans mesure particulière. Elle est parfois abondante avec un risque de formation de caillots intra-vésicaux. Il faut alors les aspirer par voie endoscopique et mettre en place un lavage continu à faible débit par une sonde à double courant. L'hématurie peut aussi être consécutive à une biopsie du transplant. L'hématurie persistante et abondante après biopsie rénale justifie le recours à l'angiographie qui permet de faire le diagnostic d'une éventuelle fistule artérioveineuse et, le cas échéant, de la traiter par embolisation sélective.

1-2-4 Sténose de l'artère du greffon :

Elle survient, dans la majorité des cas, après le troisième mois et dans l'année qui suit la transplantation. Son incidence est variable, allant de 1 à 23% [50] expliquée par le dépistage « systématique ou non » par échodoppler permettant de découvrir des sténoses asymptomatiques. Le diagnostic est le plus souvent évoqué devant une HTA sévère ou réfractaire au traitement habituel, un souffle à l'auscultation du transplant et une altération de la fonction rénale avec parfois des œdèmes aigus du poumon en flash. L'examen de première intention est l'échodoppler qui montre, au niveau de la sténose, une accélération du flux sanguin avec des vitesses circulatoires laminaires très rapide ($V_{max} > 190$ cm/s) associé à un écoulement sanguin turbulent en aval de la sténose. Le diagnostic doit être confirmé par une angio-IRM ou un angioscanneur.

Les causes sont multiples et parfois associées [46] :

- lésions de l'intima lors du prélèvement (clampage, étirement, canulation)
- malposition de l'artère ou du greffon responsable de plicature ou de torsion
- incongruence anastomotique
- lésions athéromateuses des artères du donneur ou du receveur.

Le traitement est indiqué si la sténose est symptomatique > 60% [46] ou si le risque de thrombose est élevé, par une angioplastie transluminale avec ou sans stent. La reprise chirurgicale est indiquée en cas de sténoses précoces très serrées (4 à 8 premières semaines, en raison de la fragilité de l'anastomose), en cas de sténoses anastomotiques (risque accru de dissection) et en cas d'échecs de l'angioplastie transluminale.

1-3 Complications urinaires :

L'incidence des complications urinaires varie entre 5 et 15% [46].

1-3-1 Fistule urinaire :

Elles représentent les complications urologiques les plus fréquentes dans le premier mois post-transplantation. Elles varient de 2 à 5% [64]. Elles peuvent siéger à tous les niveaux mais sont surtout fréquentes en cas d'anastomose urétéro-urétérale ou pyélo-urétérale [45]. En cas d'anastomose urétéro-vésicale, la fistule urinaire est secondaire à une nécrose du bas uretère, malvascularisé et/ou traumatisé lors du prélèvement.

Le diagnostic est évoqué devant une douleur de la loge de greffe, un écoulement d'urine par le Redon urétéal encore en place ou par l'orifice cutané, une cassure de la diurèse, un œdème cutané surtout au niveau des organes génitaux externes et l'existence d'une collection latéro-vésicale ou périrénale anéchogène à paroi fine à l'échographie [64]. L'analyse biochimique est nécessaire pour faire la différence avec une lymphorrhée. La cystographie ou l'uroscanner

confirment le diagnostic. L'opacification par voie antégrade après pose d'une néphrostomie s'il existe une dilatation des voies urinaires, ou par voie rétrograde au cours d'une urétéropélographie, constitue l'examen de référence permettant de localiser la fistule et d'en préciser l'importance. Ce dernier examen nécessite une anesthésie générale.

Le traitement repose sur le drainage des urines par sonde urétérale JJ et/ou vésicale et un drainage de l'urinome s'il existe. Une intervention chirurgicale est rarement nécessaire avec une réfection de l'anastomose urétéro-vésicale si l'uretère est suffisamment long et bien vascularisé, ou en utilisant l'uretère natif.

1-3-2 Obstruction urétérale :

L'obstruction urétérale au-delà du 1^{er} mois reste fréquente de l'ordre de 5% [64]. Les causes sont multiples :

- Sténose anastomotique ou sténose de l'uretère distal d'origine ischémique
- Compression extrinsèque par un hématome ou une lymphocèle
- Caillot, lithiase, granulome distal, Fibrose péri-urétérale, tumeur urothéliale

La cause principale est la sténose de l'uretère distal d'origine ischémique. Le diagnostic est évoqué devant l'apparition d'une dilatation des cavités pyélo-calicielles du greffon rénal à l'échographie, associée à une insuffisance rénale.

La majorité des sténoses apparaissent dans l'année qui suit la transplantation, dont 70% dans les 3 premiers mois [45, 64]. Cependant, le risque augmente avec le temps, passant de 2% à 1 an à 9% à 10 ans [45]. Le siège de prédilection des sténoses, dans plus de 80% des cas, est l'anastomose urétéro-vésicale [45].

Le premier geste à réaliser est le drainage des voies excrétrices soit par la mise en place d'une sonde JJ par voie endoscopique, soit par la mise en place d'une néphrostomie percutanée sous contrôle échographique.

Une pyélo-urétérographie antégrade précise le siège de la sténose, son importance et sa longueur, ce qui permet de mieux adapter le traitement.

La prévention repose sur le respect de la vascularisation urétérale, la rigueur dans la réalisation de l'anastomose urétéro-vésicale et la mise en place d'une sonde double J.

1-3-3 Reflux vésico-urétéal :

Son incidence en transplantation rénale est variable (10 à 80%) [45]. Il est fréquent en cas d'anastomose urétéro-vésicale de type Lich et Grégoire, en particulier si le trajet urétéal sous-muqueux est court [64]. Il est souvent asymptomatique mais peut être responsable d'épisodes récidivants de pyélonéphrite aiguë du transplant. Le diagnostic repose sur la

cystographie rétrograde avec clichés per-mictionnels. Sa recherche doit être systématique devant l'apparition, après transplantation rénale, d'une infection urinaire fébrile.

Le traitement endoscopique du reflux par injection sous muqueuse de macroplastiques ou d'acide hyaluronique, est indiqué en première intention. En cas d'échec, il est possible de réaliser soit une réimplantation urétéro-vésicale, soit une anastomose pyélo-urétérale quand l'uretère natif est disponible et utilisable et en l'absence d'uropathie malformatrice et de reflux préexistant.

2- Complications immunologiques :

Le diagnostic de certitude du rejet aigu ou chronique est histologique et repose sur la classification de BANFF (Annexe 1) [95].

2-1 Rejet hyperaigu humoral :

Le rejet hyperaigu est exceptionnel depuis l'utilisation du cross-match sur lymphocytes T et B (par microlymphocytotoxicité et/ou par cytométrie de flux). Il survient très précocement entre le déclamping artériel et les 24 premières heures. Il est dû à la présence d'anticorps circulants préformés dirigés contre les antigènes du donneur et survient en cas de :

- présence d'anticorps anti-HLA lymphocytotoxiques circulants chez le receveur qui se sont développés suite à des greffes précédentes, des transfusions sanguines ou des grossesses antérieures
- présence d'isoagglutinines anti-ABO en cas de greffe ABO incompatible
- présence d'anticorps anti-cellules endothéliales ou anti-monocytes

Deux tableaux cliniques sont possibles, soit une destruction immédiate per-opératoire du greffon rénal au déclamping artériel avec à l'examen macroscopique un greffon mou, de couleur violacé et œdémateux imposant la détransplantation immédiate, soit une anurie dans les 24 premières heures post-greffe (non fonction primaire du greffon ou arrêt brutal de la diurèse) avec fièvre et greffon volumineux douloureux avec à l'imagerie :

- Scintigraphie : Perfusion nulle
- Angioscanner : Aspect d'arbre mort, absence de néphrographie
- Echodoppler : Absence de vascularisation rénale

L'analyse microscopique montre une nécrose des cellules endothéliales avec une dénudation de la lame basale. À l'examen immunohistochimique, le fragment C4d de la voie classique du complément est positif au niveau des capillaires et des artères, signant l'origine humorale du rejet et permettant de différencier d'une thrombose artérielle ou veineuse primaire. Le pronostic est généralement mauvais et aboutit souvent à la nécessité d'une détransplantation

chirurgicale d'où la nécessité d'un traitement préventif reposant sur un cross-match systématique et la recherche d'anticorps anti-cellules endothéliales avant une 2^{ème} greffe.

Ce type de rejet voit son incidence augmentée entre 20 et 60% en cas de greffes à « haut risque immunologique » notamment en cas de greffe rénale ABOi, malgré une désensibilisation pré-greffe [46].

2-2 Rejet aigu cellulaire :

Il s'agit du type de rejet le plus fréquent et survient typiquement entre le 10^{ème} jour et la fin du 3^{ème} mois post-greffe. Mais il peut survenir à tout moment, même plusieurs années après la greffe, en particulier lors d'une mauvaise compliance thérapeutique du patient ou lors d'une minimisation excessive de l'immunosuppression. Il est dû à la reconnaissance des alloantigènes du greffon par les lymphocytes T du receveur. Son incidence est relativement basse de 5 à 25% depuis l'utilisation d'immunosuppresseurs modernes associant le tacrolimus, les stéroïdes et le mycophénolate mofétil [52].

La clinique est variable, parfois asymptomatique, révélée par une insuffisance rénale aiguë avec une diurèse conservée et une augmentation de la créatininémie de plus de 25% ou une cassure de la pente de décroissance de la créatininémie dans la phase précoce de reprise de la fonction du greffon. Parfois, le rejet est symptomatique avec un début explosif associant en quelques heures :

- . Signes généraux : Etat subfibrile, malaise, asthénie, HTA
- . Réduction de la diurèse avec prise de poids
- . Signes locaux : gros rein douloureux, empâtement de la fosse iliaque

L'imagerie (Echographie, Echodoppler, Scintigraphie) permet d'exclure les complications vasculaires (thrombose vasculaire), une lymphocèle ou une fuite urinaire pouvant expliquer la dysfonction rénale.

L'histologie confirme le diagnostic en montrant une infiltration du greffon par des cellules inflammatoires mononucléées envahissant progressivement le cortex du greffon. L'infiltrat inflammatoire est essentiellement constitué de lymphocytes T ($CD4^+$ et $CD8^+$), parfois des monocytes et des lymphocytes B. L'étude à l'IF montre l'absence de C4d et la présence de fibrine, d'immunoglobulines (IgM et IgG) et de complément dans les parois vasculaires.

En l'absence de traitement, la destruction du greffon est inéluctable. L'évolution est favorable dans 90% des cas sous un traitement précoce [46]. Le traitement repose sur la corticothérapie en IV (bolus de méthylprednisolone à fortes doses) associées aux échanges plasmatiques en cas de rejet à composante vasculaire avec cross-match positif. En cas de cortico-résistance, l'utilisation des globulines anti-lymphocytaires est recommandée.

Les facteurs de bon pronostic sont le rejet aigu avant 6 mois, la cortico-sensibilité et le rejet de bas grade.

2-3 Rejet aigu humoral :

Le rejet aigu humoral doit être évoqué devant une altération de la fonction rénale survenant dans les 1^{er} jours ou semaines post-greffe [56]. Il est rarement infra-clinique. Son incidence varie de 0 à 10% selon les séries [54,55] et augmente en cas de patients à haut risque immunologique (sujets hyperimmunisés, ABOi, 2^{ème} ou 3^{ème} greffe). Il résulte de l'interaction entre les DSA et les cellules endothéliales tapissant la lumière des vaisseaux du greffon. Il est médié par des anticorps présents à titre très bas avant la greffe (cross match négatif) ou synthétisés après transplantation : anticorps anti-HLA, anticorps anti-cellules endothéliales, anti-MHC class I chain-related protein A (MICA), anti-vimentine, ou anticorps anti-récepteurs de type 1 de l'angiotensine II [56]. Le rejet aigu humoral est surtout observé chez les patients transfusés, les femmes aux antécédents de grossesse ou ayant des pertes antérieures de greffon. Le diagnostic repose sur la triade suivante [56] :

- au moins une de ces lésions histologiques :

- . Tubulaire : nécrose tubulaire aiguë
- . Capillaire : capillarite glomérulaire et/ou péri-tubulaire
- . Artérielle : nécrose fibrinoïde intra ou transmurale

- fixation du C4d sur les capillaires péri-tubulaires à l'immunofluorescence

- présence dans le sang périphérique de DSA, anti-HLA le plus souvent.

Cette recherche est positive par les techniques sensibles telles que le Luminex® dans environ 90% des cas lorsque le C4d est positif et dans moins de 10% lorsque le C4d est négatif [56].

On peut également trouver d'autres lésions histologiques sévères : hémorragie interstitielle, endartérite intime, micro-angiopathie thrombotique. La présence de polynucléaires et de macrophages est très évocatrice de rejet humoral.

Le traitement du rejet aigu humoral est non codifié et a pour objectifs d'éliminer ou d'inactiver les DSA présents chez le receveur, d'inhiber la synthèse et/ou la fixation de nouveaux anticorps et d'inhiber les lymphocytes B activés et les plasmocytes. Il peut comporter échanges plasmatiques, Ig IV, rituximab, majoration du traitement immunosuppresseur d'entretien, et en cas de résistance à ces traitements Eculizumab et/ou Bortezomib.

2-4 Rejet aigu tardif :

Il survient après le 3^{ème} mois post-greffe. Il peut correspondre à un premier événement ou à une récidive de rejet survenu antérieurement. En général, il est secondaire à une

immunosuppression insuffisante ou à une mauvaise compliance thérapeutique de la part du patient.

La réponse au traitement et le pronostic en termes de fonction rénale et de survie du greffon à moyen et long termes sont inférieurs à ceux des rejets aigus habituels [53]. Il annonce souvent la survenue d'un rejet chronique et une perte accélérée du greffon [46].

3- Complications médicales :

3-1 Insuffisance rénale aigue fonctionnelle :

Les causes sont multiples :

- hypovolémie efficace par déshydratation extracellulaire liée à un excès d'ultrafiltration lors de la dialyse pré-greffe, à des pertes liquidiennes per-opératoire ou à l'utilisation de diurétiques en post-greffe.
- utilisation d'IEC ou d'AINS
- présence d'une insuffisance cardiaque ou hépatique

La restauration de la volémie permet une récupération de la fonction rénale. La prévention repose sur un maintien du poids du patient > 7% du poids sec pour favoriser la diurèse et éviter l'hypovolémie.

3-2 Reprise retardée de la fonction du greffon (RRF) :

Il n'existe actuellement pas de consensus dans la littérature pour définir la reprise retardée de la fonction du greffon. La définition la plus répandue [62] est la nécessité d'au moins une séance de dialyse dans la première semaine post-transplantation. Elle peut être également définie par :

- l'absence de reprise immédiate de la diurèse [46]
- une créatininémie supérieure à 250 µmol/L au 5^{ème} jour postopératoire
- la présence de lésions de nécrose tubulaire aigue à l'histologie rénale

La fréquence de la RRF varie selon la définition et est de 4 à 10% en greffe de donneurs vivants et de 5 à 50% en greffe de donneurs décédés [57]

Le diagnostic positif est posé devant [46] :

- l'absence ou la faible reprise de la diurèse
- l'absence de diminution de la créatininémie
- et après élimination des complications vasculaires (thrombose vasculaire) et chirurgicales à l'échodoppler, des complications immunologiques et des complications iatrogènes (toxicité aiguë aux anticalcineurines).

L'histologie est réalisée si la durée de l'IRA se prolonge au delà de 10 jours et permet de confirmer la présence d'une nécrose tubulaire aiguë et d'éliminer une récidive de la maladie

initiale, un rejet humorale ou cellulaire ou une pyélonéphrite aiguë. La RRF est un diagnostic d'élimination et correspond à l'expression clinique et histologique de l'ischémie-reperfusion [46].

Les facteurs favorisant la survenue d'une RRF sont multiples [62,64] :

- liées aux donneurs : âge élevé > 55 ans, rein pédiatrique, utilisation de drogues vasopressives en réanimation (adrénaline), collapsus prolongé, co-morbidités (diabète, HTA > 10 ans), donneur cadavérique
- liés à l'acte chirurgical : ischémie froide prolongée > 24h, mauvaise conservation du greffon, traction excessive des artères rénales
- liés au receveur : état hémodynamique précaire, diabète, HTA, hyperlipidémie, nombre de greffes, présence d'anticorps anti-HLA, compensation inadaptée lors de la reprise de la diurèse chez le receveur

La RRF est un facteur de risque de perte du greffon [58,64] et augmente le risque de rejet aigu cellulaire [62,64].

L'évolution est spontanée vers la reprise de la fonction rénale dans un délai variable (quelques jours à 3 semaines) [64]. La perte du greffon est exceptionnelle. Le traitement repose sur la dialyse jusqu'à la reprise de la fonction du greffon [62].

La prévention est primordiale et repose sur :

- l'amélioration de la qualité de la réanimation du donneur avec le maintien d'une diurèse > 300 cc/h et l'utilisation de liquide de conservation type UW
- bonne préparation du receveur avec une expansion volumique par du mannitol en per-opératoire [59]
- préférer la dopamine comme traitement vasopresseur [46]
- induction par du sérum anti-lymphocytaire en per-opératoire [60]
- réduire le temps d'ischémie froide [62]
- retarder l'introduction des anti-calcineurines [62] et préférer le bélatacept aux anti-calcineurines chez les patients à haut risque de RRF [63].

Munivenkatappa et al. ont montré que le sirolimus prolongerait la RRF [61]

4- Complications infectieuses :

Les infections constituent la cause majeure de morbi-mortalité pendant la 1^{ère} année post-greffe. En effet, 80% des transplantés présentent au moins un épisode infectieux.

Les infections bactériennes sont les plus fréquentes, suivies par les infections virales, puis par les infections fongiques [72]. L'incidence globale des infections après la greffe est maximale au cours du premier mois [73]. Les infections les plus fréquemment rencontrées la première

année sont les infections urinaires bactériennes suivies des infections broncho-pulmonaires [72].

La nature des agents pathogènes observés varie en fonction du temps :

- Au 1^{er} mois : infections post-opératoires nosocomiales conventionnelles et infections transmises par le greffon [74]

La prévention de ces infections comporte une ablation aussi rapide que possible de la sonde urinaire, des drains de redon et des cathéters veineux, une mobilisation précoce, une kinésithérapie respiratoire et une antibio-prophylaxie per-opératoire [74].

- Entre 2^{ème} et 6^{ème} mois : réactivation des infections latentes et infections opportunistes [46]
- Après le 6^{ème} mois : infections communautaires ou persistantes [46]

4-1 Infections virales :

4-1-1 Cytomégalovirus :

Le CMV humain n'infecte que l'homme, qui est son unique réservoir. Il peut être transmis par la plupart des fluides biologiques (salive, sang, sperme, lait, urines), par transfert transplacentaire, par une transplantation d'organe solide ou par une greffe de cellules souches hématopoïétiques [46].

En l'absence de stratégie préventive, la fréquence globale de l'infection à CMV après transplantation rénale est de 50 à 80% et la fréquence de la maladie de 30 à 60% [74]. Le risque d'infection à CMV est maximal entre le 2^e et le 6^e mois post-greffe. En fonction du statut sérologique du donneur et du receveur et du mode de transmission, on distingue :

- **la primo-infection** : le donneur CMV séropositif transmet le virus à un receveur CMV séronégatif par l'intermédiaire du greffon ou produits sanguins
- **la réactivation virale** : les patients CMV séropositifs réactivent leur propre virus après la transplantation, le donneur étant CMV séronégatif.
- **la surinfection virale** : les patients CMV séropositifs ne réactivent pas leur propre virus mais développent une primo-infection à un autre sérototype viral transmis par le donneur.

On distingue l'infection CMV de la maladie CMV par la présence ou non de signes cliniques :

- l'infection à CMV est liée à une réPLICATION asymptotique du CMV au niveau sanguin, sans invasion tissulaire et comporte :

- . infection latente : présence du génome du CMV non réPLICATIF, virémie négative et sérologie positive
- . infection active : présence du génome du CMV réPLICATIF, virémie positive
- la maladie à CMV est liée à une réPLICATION virale du CMV avec une virémie positive associée à des signes cliniques.

La maladie à CMV comprend le syndrome CMV et le CMV invasif :

- syndrome CMV : fièvre à 38°C, céphalées, malaise, arthralgies, myalgies, leucopénie, thrombopénie, syndrome mononucléosique, cytolysé hépatique
- CMV invasif avec une réPLICATION dans les organes cibles responsable de pneumopathie alvéolo-interstitielle diffuse hypoxémante, colite, œsophagite, pancréatite, hépatite, péricardite, néphrite, choriorétinite à CMV...

Le diagnostic repose sur la détection précoce des antigènes viraux à la surface des cellules infectées (antigénémie pp65) ou du génome viral par PCR.

L'infection à CMV est responsable d'une morbi-mortalité importante et :

- favorise le rejet aigu [65]
- augmente le risque de perte du greffon à long terme [66]
- augmente le risque de lésions vasculaires du greffon (HTA [68], sténose de l'artère du greffon [67], athérosclérose accélérée [69])
- augmente l'incidence des syndromes lymphoprolifératifs liés à l'EBV et des infections opportunistes [46]
- accroît le risque de survenue de diabète *de novo*

Le traitement de référence de la maladie à CMV fait appel au ganciclovir intraveineux ou à une double dose de valganciclovir [74]. Deux stratégies de prévention de l'infection à CMV sont possibles [70] :

- traitement préemptif : en post-greffe immédiat, le patient à risque de faire une infection à CMV, ne reçoit pas de traitement systématique. En revanche, une virémie CMV est effectuée toutes les semaines pendant le 1^{er} mois, puis ensuite toutes les 2 semaines jusqu'au 4^e mois, puis ensuite une fois par mois. En cas de virémie positive, un traitement est administré soit par valganciclovir per os soit ganciclovir par voie IV. Ce traitement est arrêté après s'être assuré que la virémie soit devenue négative à deux reprises et peut être associée à l'arrêt ou la diminution des doses du CellCept®, du Myfortic® ou de l'Imurel®.
- traitement prophylactique : c'est une stratégie basée sur l'administration au patient de façon systématique du valganciclovir :

- . si donneur séropositif et receveur séronégatif : 6 mois de valganciclovir à adapter fonction du débit de filtration glomérulaire
- . si receveur séropositif : 3 mois de valganciclovir à adapter au DFG

Khoury et al. [71] ont comparé les deux stratégies et ont montré que le taux d'infection à CMV est plus élevé dans le groupe préemptif. Reischig et al. [65] ont montré que le rejet aigu est plus fréquent dans le groupe préemptif comparé au groupe prophylactique. Ainsi le

traitement prophylactique prolongé est aujourd’hui recommandé chez les patients donneurs séropositifs et receveur séronégatif [70].

Le traitement prophylactique n’est pas associé à l’émergence de souche de CMV résistantes au valganciclovir [74]. Les deux stratégies (traitement préemptif et traitement prophylactique) sont aussi couteuses l’une que l’autre [46].

4-1-2 HHV6 et HHV7 :

Au décours de la transplantation rénale, l’infection virale à HHV-6 et HHV-7 peut être liée à une primo-infection (transmission du virus par le greffon ou transmission oro-pharyngée en post-greffe) ou à une réactivation virale [46]. Les prévalences varient entre 20 et 55% pour l’HHV-6 et entre 0 et 45% pour l’HHV-7 [46].

L’infection à HHV-6 ou HHV-7 survient majoritairement durant les 3 mois qui suivent la greffe. Elle induit une augmentation de la prévalence de l’infection à CMV [75] et une augmentation de l’incidence du rejet aigu [46].

Le diagnostic repose sur la virémie et la PCR et/ou culture. Si le patient est asymptomatique, aucun traitement n’est administré. En cas de co-infection avec le CMV, le ganciclovir ou le valganciclovir sont administrés [76].

4-1-3 Polyomavirus :

Après une primo-infection souvent asymptomatique qui survient dans l’enfance par voie respiratoire, les polyomavirus diffusent vers un ou plusieurs organes cibles par voie hématogène en utilisant les lymphocytes B pour persister à l’état latent dans les cellules tubulaires rénales et l’urothélium pour le virus BK et dans le cerveau pour le virus JC.

La néphropathie à JC virus est rare et le virus JC peut être responsable d’une leucoencéphalopathie multifocale progressive. Tandis que le BK virus peut être responsable d’urétérites, de cystites, de néphropathies, d’atteintes médullaires et de micro-angiopathie thrombotique.

En transplantation rénale, la réactivation du BK virus est habituellement asymptomatique dans un contexte de forte immunosuppression :

- 30% à 60% des transplantés rénaux développent une virurie à BKV [77]
- 10% à 20% développent une virémie à BKV [77]
- 5% à 10% développent une néphropathie à BKV [77] avec un délai moyen d’apparition de 6 à 13 mois post-transplantation [46]. Elle conduit à la perte du greffon chez 45 à 80% des sujets infectés en 1 à 3 ans [46].

Le diagnostic de l'infection virale repose sur la cytologie urinaire à la recherche d'inclusions virales nucléaires dans les cellules épithéliales encore appelées Decoy cells et sur la détection de l'ADN viral par PCR dans les urines et le sang

Le diagnostic de certitude de la néphropathie à BK virus repose sur :

- une augmentation de la créatininémie
- une virémie $> 10^4$ copies/mL et/ou une virurie $> 10^7$ copies/mL
- et la mise en évidence de lésions anatomopathologiques évocatrices comportant :
 - . un infiltrat interstitiel de cellules mononucléées (LT, PNN)
 - . des inclusions virales intranucléaires dans les cellules épithéliales du tube contourné proximal et du tube contourné distal
 - . des lésions de nécrose tubulaire liées à une réPLICATION intense du virus dans les cellules épithéliales tubulaires
 - . des lésions inflammatoires péri-tubulaires +/- des lésions de tubulite
 - . à l'immunohistochimie : anticorps anti-SV 40 positif

Le dépistage du BK virus en post-greffe est systématique tous les mois pendant 2 ans puis 1 fois par an jusqu'à la 5^{ème} année afin de prévenir sa réPLICATION virale [78,79].

Le traitement repose sur la substitution, la diminution ou arrêt de certains immunosuppresseurs avec le risque d'induire un rejet cellulaire aigu [78] :

- reconstituer une immunité cellulaire spécifique du BKV :
 - . Stratégie 1 : diminution de la dose des anticalcineurines de 20 à 50% puis diminution de la dose de MPA de 50% voir arrêt du MPA
 - . Stratégie 2 : diminution de la dose du MPA de 50% puis diminution de la dose des anticalcineurines de 20 à 50% puis arrêt du MPA
- Cible et dose :
 - . taux résiduel du tacrolimus < 6 ng/mL, de la cyclosporine < 150 ng/mL et du sirolimus < 6 ng/mL
 - . dose de MMF ≤ 1000 mg/j ou EC-MPS ≤ 720 mg/j.

- Conversion :

- . remplacer le tacrolimus par de faibles doses de cyclosporine
- . remplacer le MMF par de faibles doses d'inhibiteur de mTOR
- . remplacer les anti-calcineurines par de faibles doses d'inhibiteurs de mTOR

La diminution de l'immunosuppression permet une clairance virale complète au bout de 6 mois avec une fonction rénale stable chez 71% des patients [80].

4-1-4 Autres virus :

4-1-4-1 Herpès virus simplex de type 8 ou HHV-8 :

La séropositivité prétransplantation pour le HHV-8 ou la contamination par le greffon sont associées à la survenue de sarcome de Kaposi, essentiellement chez les patients du pourtour du bassin méditerranéen, de la péninsule arabique et du sud-est asiatique [81].

En France, une étude prospective multicentrique, réalisée chez les donneurs et les receveurs de reins de 2000 à 2003 [46], trouvait une séroprévalence de 1,08% chez les donneurs et de 3,24% chez les receveurs. Un sarcome de Kaposi était survenu chez 13% des patients séropositifs avant la greffe, essentiellement dans les trois premières années post-greffe. Dans le groupe des patients receveurs séronégatifs recevant un greffon issu d'un donneur séropositif, 4,6% des patients avaient développé une pathologie en rapport avec HHV-8.

La survenue d'un sarcome de Kaposi post-greffe est une urgence du fait du risque de dissémination. Le diagnostic repose sur des lésions cutanées maculaires, papulaires, voire nodulaires de couleur violacée, associées à un lymphoedème. Une atteinte muqueuse, en particulier oropharyngée, peut être présente. Les atteintes viscérales sont trouvées dans 40% des cas, touchant particulièrement le tractus digestif, les ganglions et les poumons.

En cas de suspicion d'un sarcome de Kaposi, il faut effectuer une biopsie de la lésion cutanée, une fibroscopie gastrique et pulmonaire, une coloscopie et un scanner thoracique à la recherche de lésions pulmonaires de Kaposi [81]. Le traitement consiste à arrêter les inhibiteurs de la calcineurine et de les remplacer par un inhibiteur de mTOR (sirolimus ou évérolimus). En l'absence d'amélioration, une chimiothérapie est alors indiquée mais de pronostic réservé.

4-1-4-2 Epstein Barr virus (EBV) :

90% des adultes ont une sérologie positive pour l'EBV et le traitement immunosuppresseur risque de réactiver une infection à EBV [81]. Cette infection est responsable d'un syndrome mononucléosique [74]. Ainsi les receveurs séronégatifs dont les donneurs sont séropositifs doivent avoir une prophylaxie par du valaciclovir pendant les 3 premiers mois post-greffe [81].

4-1-4-3 Virus varicelle-zona (VZV) :

La majorité des adultes ont eu une primo-infection au VZV. En greffe d'organes, le risque de survenue d'un zona est de 5 à 10% [81].

La survenue d'une varicelle chez un transplanté rénal est une urgence diagnostique et thérapeutique car peut être mortelle par la survenue de pneumopathie varicelleuse ou de méningo-encéphalite. Les receveurs séronégatifs dont les donneurs sont séropositifs doivent

avoir une prophylaxie par valaciclovir 500 mg 2x/j pendant 6 mois. L'apparition d'un zona nécessite la mise en place d'un traitement par valaciclovir 1 g x 4/j pendant 10 jours [81].

4-2 Infections bactériennes :

4-2-1 Infections urinaires :

Les infections urinaires sont les plus fréquentes en greffe rénale représentant 50% de toutes les complications infectieuses [82] malgré l'ablation précoce de la sonde urinaire et les précautions d'asepsie lors de sa mise en place responsable de cystites, urérites, pyélonéphrites du greffon voire de septicémies.

Un ECBU est à effectuer 1 fois par semaine les 2 premiers mois de greffe puis toutes les 2 semaines jusqu'à la fin du 6^e mois [81]. Les infections par bacilles Gram négatif représentent plus de 70% des cas d'infections urinaires [84].

Il ne faut traiter que les infections urinaires symptomatiques en adaptant le traitement aux données de l'antibiogramme. En cas d'infections urinaires sur sonde double J, le retrait de la sonde double J est systématique.

Les pyélonéphrites aiguës sont souvent de survenues brutales et toujours symptomatiques. En cas de suspicion de pyélonéphrite aiguë, il faut débuter immédiatement un traitement antibiotique pendant au moins 14 jours. Si la pyélonéphrite aiguë est récidivante ou si infections urinaires basses à répétition, il faut rechercher une anomalie urologique à type de reflux vésico-urétéral sur le greffon rénal ou une anomalie vésicale à type de diverticule, tumeur ou vessie neurologique. Les patients faisant des pyélonéphrites à répétition ont un risque accru de rejet aigu, de perte du greffon rénal et de rejet chronique [74].

4-2-2 Pneumopathies :

L'infection pulmonaire reste la hantise en transplantation rénale. Environ un transplanté rénal sur dix nécessite une admission pour un épisode d'infection respiratoire basse grave [74].

Le diagnostic étiologique doit être précoce et repose sur la fibroscopie avec brossage bronchique protégé associé au lavage bronchiolo-alvéolaire si pneumopathie d'allure atypique (pneumocystose ou aspergillose), d'emblée grave ou résistante à un traitement probabiliste [74].

En l'absence de prophylaxie, 5 à 10% des patients vont développer dans la 1^{ère} année post greffe une pneumocystose [81]. La prophylaxie repose sur l'association sulfaméthoxazole 400 mg et triméthoprime 80 mg 1 jour sur 2 pendant 6 mois.

Les infections aux mycobactéries sont beaucoup plus fréquentes chez les patients transplantés que dans la population générale [74]. Le germe le plus fréquemment trouvé est le mycobacterium tuberculosis. La réactivation de la tuberculose est essentiellement observée

dans les zones de forte pandémie avec de multiples présentations pulmonaire, ganglionnaire, digestive et/ou cérébrale. Le traitement repose sur les anti-bacillaires pour une durée de 6 mois à 1 an en sachant [81] :

- que certains anti-bacillaires sont des inducteurs enzymatiques (Rifampicine)
- qu'il faudra augmenter de façon très significative les doses de ciclosporine ou de tacrolimus (en les répartissant en 3 prises par jour au lieu de 2)
- que le risque de rejet aigu ou de rejet chronique sous traitement anti-bacillaire est important

4-2-3 Infections du tube digestif :

La survenue d'une diarrhée est fréquente chez les sujets transplantés. Les causes de la diarrhée en post-transplantation sont multiples : éléments prédisposants liés à la pathologie sous-jacente (neuropathie diabétique, etc.), infections, colites post-antibiotiques et effets secondaires des médicaments (cimétidine, IPP, hypoglycémiants, acide mycophénolique).

Le *Clostridium difficile* doit être recherché devant chaque diarrhée fébrile. Il existe des diarrhées propres à l'immunodéprimé liées à une infection à cryptosporidie ou à microsporidie, justifiant une recherche systématique en cas de diarrhée sévère du transplanté.

4-3 Infections fongiques :

On distingue deux types d'infections fongiques systémiques : les mycoses endémiques et les mycoses opportunistes (candidoses, cryptococcoses, aspergilloses et pneumocystoses) plus fréquentes dans le contexte de greffe rénale [46].

4-3-1 Candidose :

Elles représentent environ 2% des infections post greffe rénale [86].

L'espèce la plus fréquemment trouvé est le *Candida albicans*. La mise en évidence du germe peut se faire dans les selles ou le sang. La candida peut également être transmis par le liquide de conservation du greffon [85] pouvant être responsable d'anévrismes mycotiques et de rupture des anastomoses vasculaires du greffon entraînant sa destruction d'où l'intérêt de la recherche de candida dans le liquide de transport du greffon. Le traitement repose initialement sur le fluconazole.

4-3-2 Aspergillose :

L'aspergillose est une infection opportuniste rare dont le mode contamination est respiratoire par inhalation. La gravité de l'infection est liée au risque d'aspergillose pulmonaire invasive qui réalise une pneumonie aigue inflammatoire avec possibilité de diffusion hématogène à tous les organes. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de grandes quantités de levures dans les produits du LBA et/ou la détection d'antigènes solubles.

L'aspergillose invasive pulmonaire complique entre 0,7 et 4 % des transplantations rénales [46] avec une mortalité proche de 35% [87].

Le traitement de première intention est le voriconazole. En cas de résistance au voriconazole, l'amphotéricine B liposomale, mieux tolérée que l'amphotéricine B conventionnelle peut être intéressante, de même que la caspofongine [46].

4-3-3 Cryptococcose :

La cryptococcose est une infection due au *Cryptococcus Neoformans* devenue exceptionnelle et tardive survenant en moyenne plus de 10 ans après la transplantation [74]. Les cryptococcoses peuvent être transmises par le greffon ou être acquises au décours de la transplantation, mais il s'agit le plus souvent de la réactivation d'une infection latente ancienne [46]. Ils se traduisent le plus souvent par une méningite subaiguë ou chronique à liquide clair. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du germe à l'examen direct après coloration à l'encre de Chine ou de l'antigène soluble dans le LCR ou les hémocultures. La culture se fait sur milieu de Sabouraud.

Le traitement repose sur l'amphotéricine B liposomale par voie IV associé au flucytosine (Ancotil*). Le traitement d'entretien comporte le fluconazole. Le recours à la ponction lombaire itérative est possible pour éviter la survenue d'une hypertension intracrânienne [46].

4-3-4 Infections à « *Pneumocystis jiroveci* » :

La pneumocystose pulmonaire survient typiquement entre le 2^{ème} et le 6^{ème} mois post-greffe souvent après un traitement d'un rejet aigu ou comme surinfection d'une maladie à CMV [46]. Elle est responsable d'environ 5 à 10% des pneumopathies. Elle se manifeste sous la forme d'une pneumopathie interstitielle diffuse bilatérale hypoxémiant. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'agent pathogène sur les produits du LBA. Le traitement de première ligne est le triméthoprime-sulfaméthoxazole [46] qui doit être adaptée à la fonction rénale. Le traitement préventif à base de Bactrim® (1 comprimé tous les 2 jours pendant les 6 premiers mois) a permis d'en diminuer nettement la fréquence [74]. En cas d'allergie au Bactrim®, l'atovaquone ou le lévofloxacine peuvent être utilisés.

5- Complications métaboliques :

5-1 HTA :

L'HTA est présente chez 60 à 80% des receveurs en transplantation rénale [64]. Elle peut être modérée ou sévère apparaissant très rapidement après la greffe rénale ou à distance de la greffe.

Les causes de l'HTA du transplanté sont multiples [46] :

- HTA préexistante à la transplantation

- immunosuppresseurs : corticoïdes, ciclosporine, tacrolimus
- néphropathie chronique d'allo greffe
- récidive de la néphropathie initiale ou glomérulonéphrite de novo
- sténose de l'artère rénale du greffon
- reins natifs

Elle entraîne une augmentation de la morbidité cardiovasculaire avec un taux annuel de décès ou d'événements cardiovasculaires de 3,5 à 5% soit cinquante fois plus que la population générale [88], réduit la survie du greffon avec augmentation du risque de perte du greffon [89].

Le traitement repose sur [81] :

- régime à 6 g de sel par jour
- anti-calciques en évitant ceux interférant avec le cytochrome P450 (diltiazem, verapamil, lercanidipine), urapidil, béta-bloquants, diurétiques tel que furosémide
- bêtabloquant si le greffé souffre de coronaropathie ischémique ou troubles du rythme [64].
- les IEC et/ou ARA2 ne sont à utiliser qu'après avoir éliminé une sténose de l'artère du greffon par échodoppler, à dose modérée et en contrôlant au 5^{ème} et 10^{ème} jour le taux de créatinine et la kaliémie [46].

Les objectifs tensionnels sont une pression artérielle systolique à 140 et une pression artérielle diastolique à 85-90. Dans de très rares cas d'HTA résistante, et après élimination d'une sténose de l'artère du greffon et d'une néphropathie chronique d'allo greffe, la néphrectomie des reins natifs peut être discutée.

5-2 Dyslipidémie :

L'hyperlipidémie est très fréquente chez le transplanté rénal. Elle constitue un facteur de risque de morbidité cardiovasculaire chez le transplanté rénal [46] et se caractérise le plus souvent par une augmentation des taux plasmatiques de triglycérides, de cholestérol total, de LDL-cholestérol et d'apolipoprotéine B [90]. Ces dyslipidémies peuvent persister plus de 10 ans après la transplantation rénale [91]. Les causes sont multifactorielles [46,64] : âge élevé, sexe masculin, obésité, diabète, fonction rénale altérée, HTA, protéinurie, immunosuppresseur (Sirolimus, ciclosporine, tacrolimus) et corticoïdes. L'utilisation du sirolimus provoque chez la quasi-totalité des patients une hypertriglycéridémie importante avec hypercholestérolémie, principalement par blocage de la lipoprotéine lipase [64].

Le traitement repose sur [46,81]:

- des mesures générales (régime hypolipidique, exercice physique, réduction de la consommation d'alcool)

- le maintien des patients à des doses de corticoïdes et de ciclosporine les plus basses possible
- l'utilisation d'immunosuppresseurs affectant peu le métabolisme lipidique comme le tacrolimus ou le mycophénolate mofétil.
- l'utilisation de statines ou de fibrates dont la posologie doit être adaptée en fonction du traitement immunosuppresseur. Du fait de l'interférence entre statines et anticalcineurines, il faut diminuer de 50% la dose des statines [92]. La statine interférant le moins avec les anti-calcineurines est la fluvastatine [81]. Les objectifs thérapeutiques sont un LDL-cholestérol < 1g/L et une triglycéridémie < 4g/L [46].

5-3 Diabète *de novo* post-greffe (DPT) :

Le diabète est défini par une glycémie à jeun > 1,26 g/L ou par 2 taux de glycémie prélevés au hasard > 2 g/L [81]. L'incidence du DPT est plus élevée chez les patients transplantés rénaux comparés à la population générale, variant de 2 à 50% selon les études [93]. La majorité de ces DPT surviennent au cours des 3 premiers mois post-transplantation [93].

Les facteurs de risque de survenue du DPT sont nombreux [94] :

- liés au receveur : âge > 60 ans, sexe masculin, IMC élevé, prédisposition génétique (diabète de type 2 familial), infection active par le VHC, intolérance au glucose préexistante
- liés à la transplantation : donneur cadavérique, nombre de mis-match, infection par CMV, traitement par corticoïdes en post-greffe, les anti-calcineurines (le tacrolimus est plus diabétogène que la ciclosporine)

Le DPT est responsable d'une diminution de la survie des patients et du greffon par rapport à ceux n'ayant pas développé un DPT [46].

La prévention du diabète *de novo* post-greffe repose sur [46] :

- la réduction de la surcharge pondérale avant la greffe
- le traitement des patients séropositifs au VHC avant la greffe rénale
- la réduction du risque de primo-infection ou de réactivation par CMV par un traitement prophylactique
- l'éviction ou la réduction des doses de corticoïdes et de tacrolimus ou le remplacement du tacrolimus par la ciclosporine

La surveillance en post-greffe immédiat comporte une glycémie une fois par semaine pendant le 1^{er} mois puis 2 fois par mois jusqu'au 4^e mois puis ensuite au moins 1 fois par mois. Le traitement repose sur les mesures hygiéno-diététiques et la baisse des doses de corticoïdes. En cas de persistance du DPT, il est parfois nécessaire d'introduire des antidiabétiques oraux tels que la metformine si la fonction rénale est correcte et en cas d'insuffisance rénale et/ou de diabète sévère, une insulinothérapie [81].

5-4 Hyperuricémie et goutte :

La maladie goutteuse est présente chez 3,5 à 28 % [46] des transplantés rénaux. Elle touche les sujets jeunes, hommes et femmes. Elle est précoce, souvent sévère, poly-articulaire et tophacée. Les tophus sont volontiers ulcérés et fistulisés, avec des surinfections possibles. Des accès goutteux peuvent survenir chez les patients traités par corticoïdes.

Les AINS sont contre-indiqués et la colchicine doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance rénale ou chez les patients traités par ciclosporine. L'augmentation transitoire de la corticothérapie peut être utile, en complément des antalgiques et applications locales de glace, de même qu'une infiltration cortisonique locale [46].

L'hyperuricémie, parfois très importante, indique la réduction ou le remplacement de la cyclosporine par le tacrolimus. Enfin, l'allopurinol est fréquemment utilisé, mais avec deux limites importantes :

- Sa posologie doit être adaptée à la fonction rénale, avec le risque d'une dose insuffisante et inefficace
- Sa prescription est contre-indiquée en cas de traitement par azathioprine augmentant la toxicité médullaire et le risque d'accident hématologique [46].

Partie II | Notre étude

I- Matériels et méthodes :

1- Cadre de l'étude :

Notre étude s'est déroulée au service de néphrologie-dialyse-transplantation d'organes (DNTO) du Centre Hospitalier Universitaire Rangueil de Toulouse, France.

2- Type et population d'étude :

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique, cas-témoins, colligeant tous les patients greffés ABOi avec donneur vivant au nombre de 44 réalisés au service de DNTO du Centre Hospitalier Universitaire Rangueil de Toulouse entre Avril 2011 et Juin 2015. Pour le groupe témoin, 44 patients greffés ABO compatibles avec donneur vivant ont été choisis en les appariant aux cas selon le sexe, la période de la greffe et l'âge au moment de la greffe.

3- Schéma immunosuppresseur utilisé pour la greffe rénale ABOi :

Jusqu'à la 15° greffe rénale ABOi, le sérum anti-thymocytaire (Thymoglobulines[®]) était utilisé (J0, J+1, J+3, et J+5 à 1,25 mg/kg par injection) puis a été remplacé (sauf quand la greffe ABO incompatible est associée à une greffe HLA incompatible) par du Basiliximab (20 mg IV à J0 et J+4).

Le schéma d'immunosuppression utilisé pour les patients greffés ABOi comporte :

- un programme de désimmunisation, fonction du titre des anti-A ou des anti-B, débuté si ce dernier est < 1/240 :

- . Si Titrage ≤ 1/8 : pas d'aphérèse pré-greffe
- . Si Titrage > 1/8 et ≤ 1/16 : échanges plasmatiques seuls, contre PFC de type AB
- . Si Titrage > 1/16 et ≤ 1/128: immunoadsorption spécifique +/- combinée à la DFPP
- . Si Titrage > 1/128 : 4 séances d'échanges plasmatiques ou DFPP avant de débuter l'immunoadsorption spécifique

Les séances d'aphérèse sont débutées en fonction du titre des isoagglutinines vers J-5 – J-10 pré-greffe.

L'immunoadsorption spécifique se fait sur colonnes Glycorex[®] anti-A ou anti-B sur générateur Comtec[®] afin d'obtenir un titre d'anti-A ou d'anti-B < 1/8. Chaque séance dure environ 4 heures et les colonnes ne sont pas réutilisées.

Immunosuppression :

- une injection de rituximab (Mabthera[®]) 375 mg/m² en IV sur 4 heures à J-30
- une immunosuppression chimique débutée à J-12 avant transplantation et comportant :
 - . Tacrolimus : 0,075 mg/kg 2 fois par jour avec comme objectifs des taux résiduels entre 8 et 12 ng/mL

. Myfortic® : 720 mg 2 fois par jour

. Prednisone: 0,5 mg/kg/j

- un titrage des isoagglutinines :

. Avant et après chaque séance d'immunoadsorption

. En post-opératoire tous les jours de J+1 à J+10, puis J+14, J+21, J+28 et tous les mois jusqu'à M6 puis 1 mois sur deux de façon continue

- une immunosuppression péri- et post-opératoire :

. Basiliximab en intraveineux 20 mg en pré-greffe immédiat et à J+4

. Méthylprednisolone en IV : 10 mg/kg en pré-greffe immédiat puis 250 mg à J+1, 125 mg à J+2, 90m g à J+3, puis à partir de J+4, on administre de la prednisolone en per os à 60 mg/j

. Poursuite du tacrolimus avec comme objectifs des taux résiduel de 7 à 12 ng /mL jusqu'à J+14 puis 3 à 6 ng/mL au-delà de J+15.

. Le Myfortic® est poursuivi à 720 mg x 2/j jusqu'à J+14, puis, à partir de J+15, il est stoppé et remplacé par Certican® (Evérolimus) 2 mg x 2/j pour obtenir des taux résiduels de 4 à 7 ng/mL.

Une prophylaxie anti-CMV est débutée à J-12 puis poursuivie en post-greffe immédiat pour une durée de 6 mois sauf si le donneur et le receveur sont séronégatifs (Valganciclovir 450 mg x2/j adapté à la fonction rénale). De même, une prophylaxie pour le *pneumocystis jirovecii* à base de triméthoprime/sulfaméthoxazole est débutée à J-10 pendant 1 an.

Les biopsies rénales systématiques étaient réalisées à J0, J+7, 1 mois, 6mois, 1an et 2 ans.

Figure 1 : Schéma immunosupresseur avant la greffe [3]

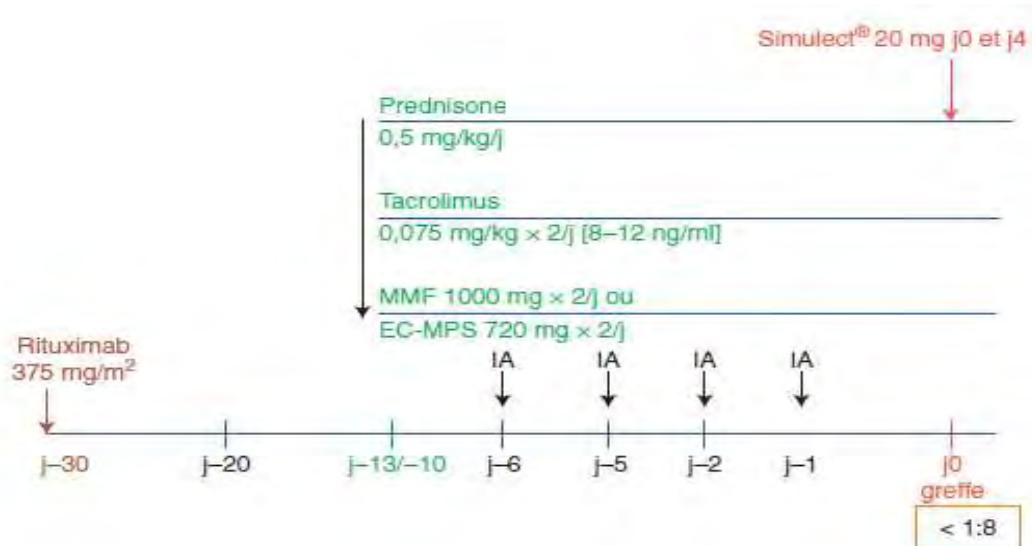
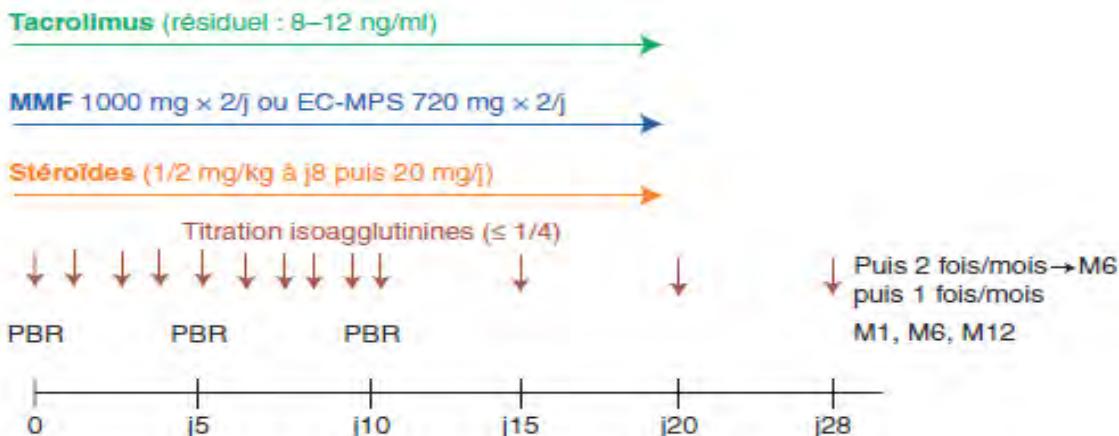


Figure 2 : Schéma immunosuppresseur après la greffe [3]



Pour les patients ABOc, le traitement d'induction reposait sur le Basiliximab (20 mg IV à J0 et J+4) sauf si le patient a un taux de PRA > 25%. Dans ce cas, le Basiliximab a été remplacé par du sérum anti-thymocytaire (Thymoglobulines®) à la dose de 1,25 mg/kg par injection à J0, J+2 et J+4. En outre, les patients ont reçu :

- Tacrolimus : 0,2 mg/kg par jour avec comme objectifs des taux résiduels entre 7 et 10 ng/mL entre J0 et J+30 et entre 5 et 7 ng/ml au-delà de J+30
- Acide mycophénolique 720 mg x 2/j ou Mycophénolate mofétil 1 g x 2/j de J0 à J+15 puis réduction des doses de moitié au-delà de J+15
- Méthylprednisolone en IV : 10 mg/kg en pré-greffe immédiat puis 2 mg/kg à J+1 et 1 mg/kg à J+2 puis décroissance rapide pour atteindre 10 mg/j de prednisolone en per os à J+30 et 5 mg/j à J+90.

La prophylaxie anti-CMV à base de Valganciclovir 450 mg x2/j adapté à la fonction rénale est administrée pour une durée de 3 mois sauf si le donneur et le receveur sont séronégatifs. La prophylaxie pour le *pneumocystis jirovecii* à base de triméthoprime/sulfaméthoxazole est administrée pendant 6 mois.

4- Objectifs de l'étude :

L'objectif de notre étude est de comparer l'incidence des différentes complications précoces survenant au cours des 6 premiers mois post-transplantation rénale à partir de donneur vivant entre les 2 groupes ABO incompatible et ABO compatible.

5- Matériels :

Le matériel d'études comportait :

- les dossiers des malades : dossiers informatisés et archives papier
- les fiches anesthésiques per-opératoires.
- les comptes rendus opératoires

6- Méthodes :

Nous avons relevé pour les deux groupes de patients greffés ABOi et ABOc avec donneur vivant pour une durée de suivi de 6 mois :

- le groupage ABO du donneur et du receveur, et les agglutinines irrégulières
- les iso-agglutinines anti-A et anti-B à J-30 et à J0 de la greffe pour le groupe ABOi
- âge au moment de la greffe pour les donneurs et les receveurs
- les durées de l'ischémie chaude et de l'ischémie froide
- le nombre de mismatch HLA
- la néphropathie initiale à l'origine de l'IRCT
- les paramètres biologiques suivant : hémoglobine, plaquettes, leucocytes, polynucléaires neutrophiles, taux de prothrombine, fibrinogène, temps de céphaline active, créatininémie et résiduel de tacrolimus à J-1, J0, J1, J2, J7, M1, M3 et M6.
- les transfusions sanguines en per-opératoires et dans les 10 jours post-greffe
- les complications infectieuses (bactériennes, virales, parasitaires et fongiques)
- les complications chirurgicales, hémorragiques, immunologiques, métaboliques, iatrogènes et métaboliques

Ces données ont été recueillies sur un tableau sur Excel 2007 pour faciliter leur analyse.

7- Définitions :

- Les complications précoces de la transplantation rénale sont toutes les complications survenant au cours des 6 premiers mois post-transplantation rénale.
- La reprise retardée de la fonction rénale est définie par une créatininémie à J+5 post-greffe > 250 µmol/l.
- Le diagnostic de tous les rejets a été confirmé par PBR selon la classification de Banff 2005-2007 (Annexe 1)

8- Analyses statistiques :

L'analyse statistique consiste en un calcul des moyennes, des écart-types et de la valeur-p grâce au test statistique chi deux (Pearson's Chi-squared test) et au test Student (Welch Two Sample t-test). Une valeur-p < 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées grâce à Excel 2007 et BiostaTGV.

II- Résultats :

1- Caractéristiques cliniques des donneurs et des receveurs en prégreffe rénale :

Les caractéristiques cliniques des receveurs et des donneurs étaient similaires dans les deux groupes ABOc et ABOi, à l'exception de :

- la durée d'ischémie froide qui était plus importante de $293,6 \pm 83,3$ minutes chez les receveurs ABOi contre $245,5 \pm 60,8$ minutes chez les receveurs ABOc ($p = 0,0028$)
- le nombre d'HLA mismatch qui était de $5,2 \pm 2,1$ dans le groupe ABOi contre $3,9 \pm 2,6$ dans le groupe ABOc ($p = 0,018$)
- le nombre de patients avec DSA qui était de 13 soit 29,5% des patients greffés ABOi contre 4 soit 9,1% des patients greffés ABOc ($p = 0,028$).
- le nombre de patients avec des anticorps anti-HLA positif qui était de 19 soit 43,2% des patients greffés ABOi contre 7 soit 15,9% des patients greffés ABOc ($p = 0,005$).
- le nombre de patients ayant comme traitement d'entretien le Tacrolimus qui était de 44 soit 100% des patients greffés ABOi contre 38 soit 86,4% des patients greffés ABOc ($p = 0,026$).
- le nombre de patients ayant comme traitement d'induction l'ATG qui était de 27 soit 61,4% des patients greffés ABOi contre 6 soit 13,6% des patients greffés ABOc ($p < 0,05$).
- le nombre de patients ayant comme traitement d'induction le basiliximab qui était de 17 soit 38,6% des patients greffés ABOi contre 34 soit 77,3% des patients greffés ABOc ($p < 0,05$).

Les receveurs du groupe ABOi ont été majoritairement de groupe O ($n = 38$) suivi du groupe B ($n = 4$) puis du groupe A ($n = 2$) (Tableau I).

Les médianes des iso-agglutinines anti-A et anti-B dans le groupe ABOi à J-30 étaient respectivement de 1/32 (1/2 - 1/80) et 1/20 (1/1 - 1/128). Les médianes des iso-agglutinines anti-A et anti-B dans le groupe ABOi à J0 étaient respectivement de 1/2 (1 - 1/32) et 1/2 (1 - 1/40) (Tableau I).

Tableau I : Caractéristiques cliniques des donneurs et receveurs en prégreffe

Paramètres	Groupe ABOi (n = 44)	Groupe ABOr (n = 44)	p-value
Age du receveur au moment de la greffe (Années)	44,7 +/- 13,5	45,2 +/- 13,1	0,85
Age du donneur au moment de la greffe (Années)	48,8 +/- 13	51,1 +/- 10,3	0,382
Sexe du receveur (Male/Femelle)	27 / 17	27 / 17	1
Durée de la greffe (Mois)	21,8 +/- 15,7	20,4 +/- 14,9	0,761
Titre des iso-agglutinines anti-A à J-30 (médiane)	1/32 (1/2 - 1/80)	NA	
Titre des iso-agglutinines anti-B à J-30 (médiane)	1/20 (1/1 - 1/128)	NA	
Titre des iso-agglutinines anti-A à J0 (médiane)	1/2 (1/1 - 1/5)	NA	
Titre des iso-agglutinines anti-B à J0 (médiane)	1/2 (1/1 - 1/5)	NA	
Survie du patient	44 (100%)	44 (100%)	1
Survie du greffon	43 (97,7%)	44 (100%)	0,93
Nombre de patients \geq 1 mismatch	42 (95,4%)	36 (81,8%)	0,089
Nombre d'HLA mismatch	5,16 +/- 2,13	3,93 +/- 2,64	0,018
Nombre de patients avec des Ac anti-HLA positif	19 (43,2%)	7 (15,9%)	0,005
Nombre de patients avec DSA	13 (29,5%)	4 (9,1%)	0,028
Clairance de l'inuline des donneurs (ml/min)	99,1 +/- 17,05	94,4 +/- 13,86	0,161
Induction par ATG	27 (61,4 %)	6 (13,6%)	0,00003
Induction par Basiliximab	17 (38,6%)	34 (77,3%)	0,0002
Nombre de patient sous tacrolimus	44 (100%)	38 (86,4%)	0,026
Nombre de patient sous ciclosporine	0	5 (11,4%)	0,055
Durée de l'ischémie froide (min)	293,6 +/- 83,3	245,5 +/- 60,8	0,0028
Durée de l'ischémie tiède (min)	67,2 +/- 23,6	60,9 +/- 25,1	0,228
Durée initiale d'hospitalisation en jours (médiane)	10,5 (5 - 45)	9 (5 - 24)	0,115
Groupe sanguin D \rightarrow R			
A+ \rightarrow O+	21		
A+ \rightarrow O-	7		
A+ \rightarrow B+	1		
A- \rightarrow O-	2		
B+ \rightarrow O+	4		
A- \rightarrow O+	3		
B+ \rightarrow A+	1		
AB+ \rightarrow O+	1		
AB+ \rightarrow B+	2		
AB- \rightarrow B+	1		
AB+ \rightarrow A+	1		

Tableau II : Causes de la MRC chez les receveurs

Paramètres	Groupe ABOi (n = 44)	Groupe ABOr (n = 44)	p-value
GNC d'étiologie indéterminée	8 (18,2 %)	12 (27,3 %)	
Diabète sucré	4 (9,1 %)	2 (4,5 %)	
HTA	6 (13,6 %)	5 (11,4 %)	
NTIC	5 (11,4 %)	3 (6,8 %)	
Néphropathie lupique	2 (4,5 %)	1 (2,3 %)	
Polykystose rénale	5 (11,4 %)	11 (25 %)	
Hypoplasie rénale	6 (13,6 %)	0	
Syndrome d'Alport	2 (4,5 %)	0	
Vascularite	0	2 (4,5 %)	
Néphronophtise	2 (4,5 %)	0	
Maladie de berger	3 (6,8 %)	7 (15,9 %)	
Maladie de Bartter	1 (2,3 %)	0	

2- Survie des patients et du greffon rénal et reprise retardée de la fonction rénale:

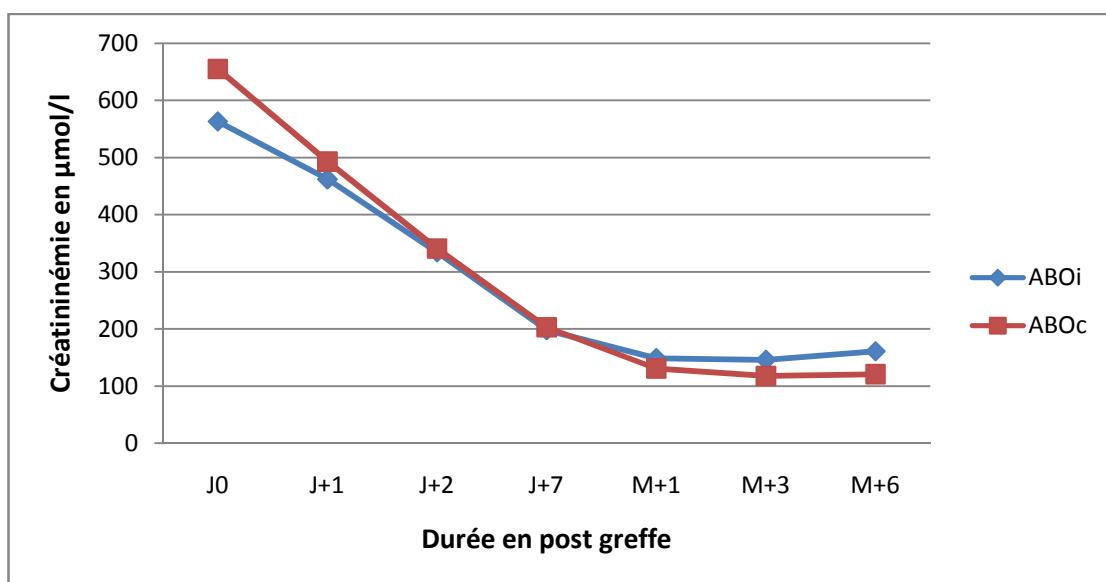
Il n'y a pas de différence statistiquement significative pour la survie des patients, la survie du greffon rénal et la reprise retardée de la fonction rénale entre les deux groupes ABOi et ABOr. La survie globale des patients était de 100% dans les deux groupes après 6 mois post-greffe. La survie du greffon était de 97,7 % dans le groupe ABOi et de 100% dans le groupe ABOr après 6 mois post-greffe. En effet, un seul patient dans le groupe ABOi a perdu son greffon à J0 post-greffe à la suite d'une thrombose veineuse rénale. La reprise retardée de la fonction rénale définie par une créatininémie à J+5 post-greffe > 250 µmol/l a été trouvée chez 13 patients greffés ABOi contre 14 patients greffés ABOr. 11,4 % des patients greffés ABOi ont eu recours à la dialyse en post-greffe avec en moyenne $2,4 \pm 1,5$ séances de dialyse par patient contre 6,8 % des patients greffés ABOr avec en moyenne $1,3 \pm 0,5$ séances de dialyse par patient ($p=ns$). La date de reprise de la fonction rénale était en moyenne $5,3 \pm 5,3$ jours pour le groupe ABOi contre $3,3 \pm 9,2$ jours pour le groupe ABOr (Tableau III).

Le taux de créatininémie à J0, J+1, J+2, J+7, M+1, M+3 et M+6 ne trouvait pas de différence significative entre les deux groupes ABOi et ABOr. Le taux de créatininémie était légèrement plus élevé mais non statistiquement significative à M+3 et M+6 dans le groupe ABOi comparé au groupe ABOr avec respectivement 146 ± 80 µmol/l contre 118 ± 31 µmol/l à M+3 ($p= 0,052$) et 161 ± 133 µmol/l contre 121 ± 37 µmol/l à M+6 ($p= 0,097$) (Tableau III, Figure 3).

Tableau III : Survie des patients et du greffon rénal et reprise retardée de la fonction rénale

Paramètres	Groupe ABOi (n = 44)	Groupe ABOc (n = 44)	p-value
Survie du patient à 6 mois	44 (100%)	44 (100%)	1
Survie du greffon à 6 mois	43 (97,7%)	44 (100%)	0,93
Reprise retardée de la fonction rénale (Créatininémie à J+5 post-greffe > 250 µmol/L)	13 (29,5 %)	14 (31,8 %)	0,817
Patient ayant eu recours à la dialyse en post-TR	5 (11,4 %)	3 (6,8 %)	0,458
Date de reprise de la fonction rénale (jours)	5,3 +/- 5,3	3,4 +/- 9,2	0,364
Créatininémie en µmol/l			
J0	563 +/- 172	655 +/- 243	0,045
J+1	462 +/- 154	493 +/- 233	0,471
J+2	334 +/- 170	341 +/- 223	0,867
J+7	198 +/- 135	203 +/- 164	0,874
M+1	149 +/- 128	131 +/- 158	0,398
M+3	146 +/- 80	118 +/- 31	0,052
M+6	161 +/- 133	121 +/- 37	0,097

Figure 3 : Evolution de la créatininémie en post-greffe dans les deux groupes ABOi et ABOc



3- Complications immunologiques :

Tous les rejets ont été confirmés par une biopsie du greffon. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les complications immunologiques entre les deux groupes ABOi et ABOc. Nous n'avons pas trouvé de rejet hyperaigu dans les 2 groupes ABOi et ABOc. L'incidence du rejet aigu humorale était respectivement de 6,8% et 2,3% dans le groupe ABOi et ABOc ($p= 0,306$). Le rejet aigu cellulaire a été trouvé dans 9,1% des cas dans le groupe ABOi contre 11,4% des cas dans le groupe ABOc ($p= 0,725$). Deux patients greffés ABOi ont eu un rejet aigu mixte contre un seul patient dans le groupe ABOc. Le rejet

chronique humorale est survenu chez un seul patient aussi bien dans le groupe ABOi que dans le groupe ABOc (Tableau IV).

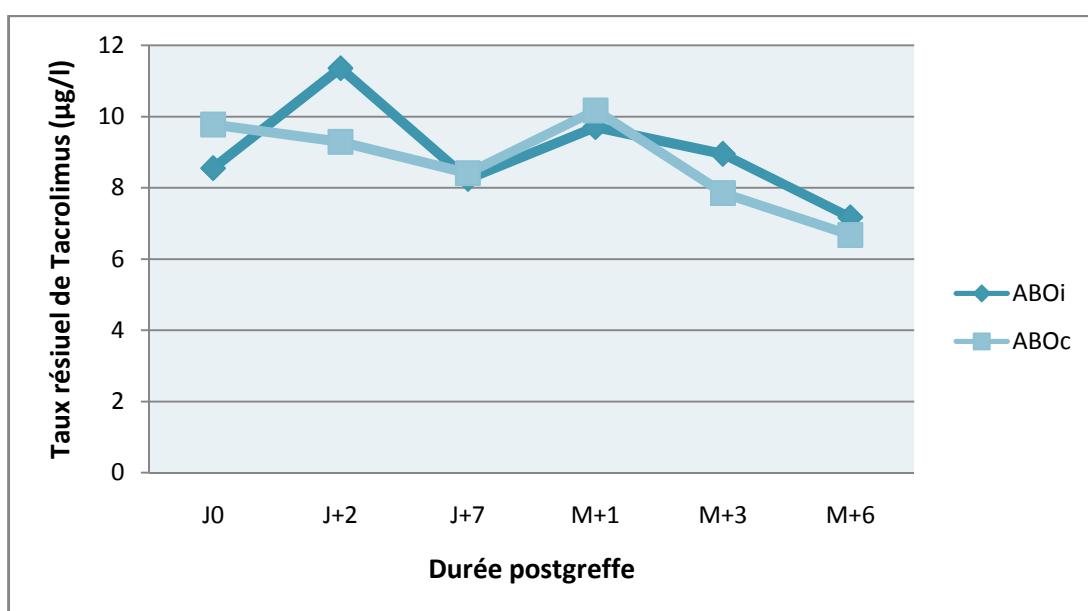
Tous les épisodes de rejets dans les deux groupes ont été traités avec une évolution favorable soit après 3 bolus de Méthylprednisolone (10 mg/kg) et si nécessité échanges plasmatiques, ou immunoadsorption, rituximab, sérum anti-lymphocytaire, voire eculizumab ou par une simple augmentation de la dose des immunosuppresseurs d'entretien fonction du type de rejet.

Le taux résiduel de tacrolimus était en moyenne dans les objectifs (7 à 12 ng/mL jusqu'à J+14 et 3 à 6 ng/mL au-delà de J+15) pour les deux groupes ABOi et ABOc (Tableau IV, Figure 4).

Tableau IV : Complications immunologiques

Paramètres	Groupe ABOi (n = 44)	Groupe ABOc (n = 44)	p-value
Complications Immunologiques (% patients)	10 (22,7%)	8 (18,2 %)	0,597
Rejet hyperaigu	0	0	NC
Rejet aigu humorale	3 (6,8 %)	1 (2,3 %)	0,306
Rejet aigu cellulaire	4 (9,1 %)	5 (11,4 %)	0,725
Rejet aigu mixte	2 (4,5 %)	1 (2,3 %)	0,556
Rejet chronique humorale	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)	1
Taux résiduel de Tacrolimus (ng/mL)			
J0	8,55 +/- 4,19	9,77 +/- 6,26	0,307
J+1	11,35 +/- 6,42	9,29 +/- 4,79	0,157
J+7	8,25 +/- 2,99	8,41 +/- 2,96	0,816
M+1	9,70 +/- 3,01	10,17 +/- 6,01	0,662
M+3	8,95 +/- 3,46	7,85 +/- 2,61	0,137
M+6	7,17 +/- 2,41	6,67 +/- 3,02	0,498

Figure 4 : Evolution du taux résiduel de Tacrolimus en post-greffe



4- Complications chirurgicales : (Tableau V)

Toutes les complications chirurgicales répertoriées dans le tableau 5 montrent l'absence de différence statistiquement significative entre les deux groupes ABOi et ABOc. Nous avons noté la présence d'une seule thrombose veineuse dans le groupe ABOi ayant conduit à la perte du greffon à J0 avec transplantectomie. La sténose artérielle est survenue dans 9% des cas dans le groupe ABOi contre 13% des cas dans le groupe ABOc ($p= 0,5$). Aucune des sténoses artérielles recensées n'a nécessité de traitement spécifique. Une sténose veineuse a été trouvée dans le groupe ABOi mais sans retentissement sur le greffon rénal. Deux cas de lâchages de suture de l'anastomose artérielle ont été trouvés dans le groupe ABOi responsable d'hémorragies nécessitant une reprise chirurgicale immédiate dans le premier cas et à la 7^{ème} heure dans le 2^{ème} cas avec une évolution favorable.

Une fistule urinaire compliquée d'urinome secondaire à une plaie urétérale nécessitant une reprise chirurgicale au 2^{ème} mois post-greffe a été trouvée chez un seul patient greffé ABOc. 18% des patients greffés ABOi ont eu une lymphocèle contre 16% dans le groupe ABOc ($p= 0,314$). Dans le groupe ABOi, parmi les 8 lymphocèles recensées, 4 ont été ponctionnées puis marsupialisées. En revanche, dans le groupe ABOc, parmi les 7 lymphocèles recensées, 3 ont été ponctionnées, 3 drainées chirurgicalement et 4 marsupialisées.

L'éventration a été trouvée dans 5 cas (11,4%) dans le groupe ABOi dont 3 opérés contre 2 cas (4,5%) dont 1 opéré dans le groupe ABOc ($p= 0,237$)

Un cas d'hydrocèle a été recensé dans chaque groupe, nécessitant un drainage chirurgical chez un patient greffé ABOc.

Tableau V : Complications chirurgicales (vasculaires, urinaires et locales)

Paramètres	Groupe ABOi (n = 44)	Groupe ABOc (n = 44)	p-value
Thrombose veineuse	1 (2,3 %)	0	0,314
Thrombose artérielle	0	0	NC
Sténose artérielle (% patients, traité)	4 (9,1 %; 0)	6 (13,6 %; 0)	0,5
Sténose veineuse	1 (2,3 %)	0	0,314
Lachage de suture de l'anastomose artérielle	2 (4,5 %)	0	0,152
Fistule urinaire	0	1 (2,3 %)	0,314
Urinome	0	1 (2,3 %)	0,314
Rétention aigue d'urine	1 (2,3 %)	0	0,314
Lymphocèle (% patients)	8 (18,2 %)	7 (15,9 %)	0,314
Eventration (% patients; Opéré)	5 (11,4 %; 3)	2 (4,5 %; 1)	0,237
Hydrocèle	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)	1
Brèche péritonéale	1 (2,3 %)	0	0,314
Hernie inguinale (% patients; Opéré)	0	1 (2,3 %; 1)	0,314

5- Complications hémorragiques : (Tableaux VI et VII)

Les complications hémorragiques sont plus fréquentes et plus importantes dans le groupe ABOi survenant chez 45,4% des patients, par comparaison au groupe ABOr survenant chez 18,1% des patients. Cette différence est statistiquement significative ($p= 0,006$).

12 patients greffés ABOi ont eu un saignement per-opératoire avec un nombre moyen de culots globulaires transfusés par patient en post-saignement de 5 contre seulement 2 patients greffés ABOr avec un nombre moyen de culots globulaires transfusés par patient en post-saignement de 5,5 ($p= 0,0004$).

De même, 7 patients greffés ABOi (15,9%) ont eu des hémorragies :

- 4 au niveau de la loge rénale dont 2 secondaires à un lâchage de suture de l'anastomose artérielle avec reprise chirurgicale respectivement à la 7^{ème} heure et immédiatement, un saignement artériolaire au niveau de l'oblique externe avec reprise chirurgicale à J0 et une lésion de la veine iliaque commune traité en per-opératoire
- une hémorragie du kyste ovarien droit
- une hémorragie digestive liée à un ulcère gastrique fundique traité par pose de clips à J+15 postgreffe
- une hémorragie sous capsulaire rénale nécessitant une reprise chirurgicale à J+2

Parmi les 7 hémorragies trouvées, 3 ont été responsable de choc hémorragique. Le nombre moyen de culots globulaires transfusés était de $9,1 \pm 3$. En revanche seulement un cas d'hémorragie par saignement artériolaire au niveau du psoas a été trouvé chez les patients greffés ABOr responsable de choc hémorragique traité immédiatement en per-opératoire et ayant nécessité une transfusion de 11 culots globulaires ($p= 0,026$).

Nous avons également trouvé respectivement dans les deux groupes ABOi et ABOr, 16 (36,4%) et 6 (13,6%) hématomes dont 3 ont nécessité un drainage dans le groupe ABOi ($p= 0,013$).

Par conséquent, nous avons noté que les transfusions de sang sont statistiquement plus fréquentes dans le groupe ABOi comparativement au groupe ABOr. En effet, 79,5% des patients dans le groupe ABOi ont été transfusés au cours des 10 premiers jours post-greffe avec un nombre moyen de culots globulaires transfusés de $3,5 \pm 3,4$ contre 27,2% des patients dans le groupe ABOr avec un nombre moyen de culots globulaires transfusés de $0,8 \pm 1,9$ ($p= 0,00002$). 31,8% des patients dans le groupe ABOi ont nécessité des transfusions per-opératoires contre 6,8% des patients dans le groupe ABOr ($p= 0,006$).

Sur le plan biologique, au cours du premier mois post-greffe, le taux de plaquettes est statistiquement plus faible dans le groupe ABOi comparativement au groupe ABOr. A partir

du 3^{ème} mois, nous remarquons que le taux de plaquettes est quasi-similaire entre les deux groupes ABOi et ABOc (Tableau VI, Figure 5).

Le TP des patients greffés ABOi est plus bas que celui des patients greffés ABOc à toutes les périodes mais cette différence n'est statistiquement significative qu'à J0, J+1, J+2 et M+1 ($p < 0,05$) (Tableau VI, Figure 6).

Le TCA est plus bas dans le groupe ABOi comparé au groupe ABOc à J0 avec respectivement $27,1 \pm 4,1$ contre $29,5 \pm 3,9$ ($p = 0,005$), pour ensuite être quasi-identique dans les deux groupes (Tableau VI, Figure 7).

Le taux d'hémoglobine (g/dL) est légèrement plus élevé dans le groupe ABOc comparé au groupe ABOi à J0, J+1, J+2 et J+7 post-greffe avec respectivement $10,9 \pm 1,5$ contre $10,1 \pm 1,4$, $10,9 \pm 1,3$ contre $10 \pm 1,3$, $10,5 \pm 1,4$ contre $9,8 \pm 1,2$ et $10,5 \pm 1,2$ contre $9,9 \pm 1,2$ ($p < 0,05$ pour chacun de ces temps). A partir du 1^{er} mois post-greffe, les taux d'hémoglobine dans les 2 groupes sont équivalents (Tableau VI, Figure 8).

Figure 5 : Evolution du taux de plaquettes en postgreffe

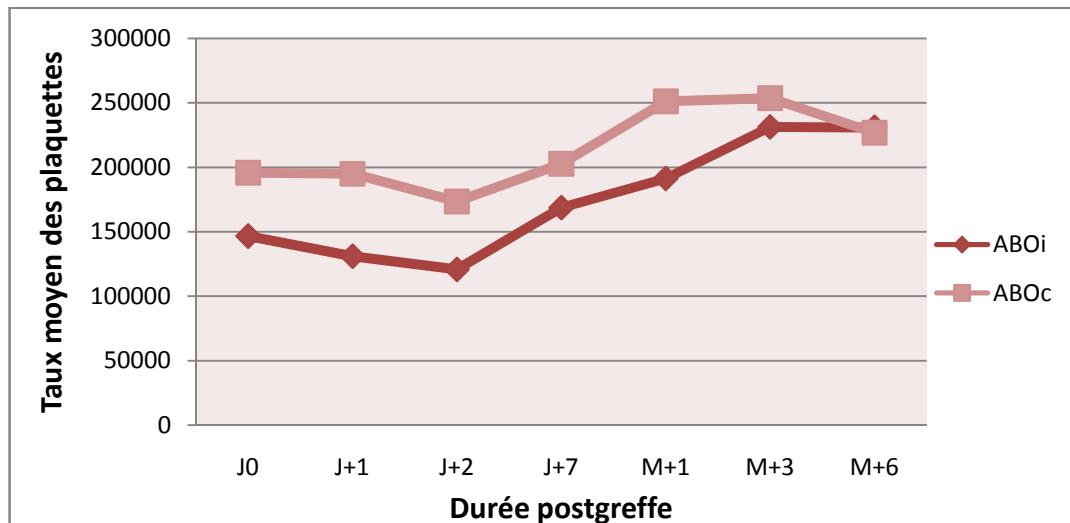


Figure 6 : Evolution du taux de prothrombine en postgreffe

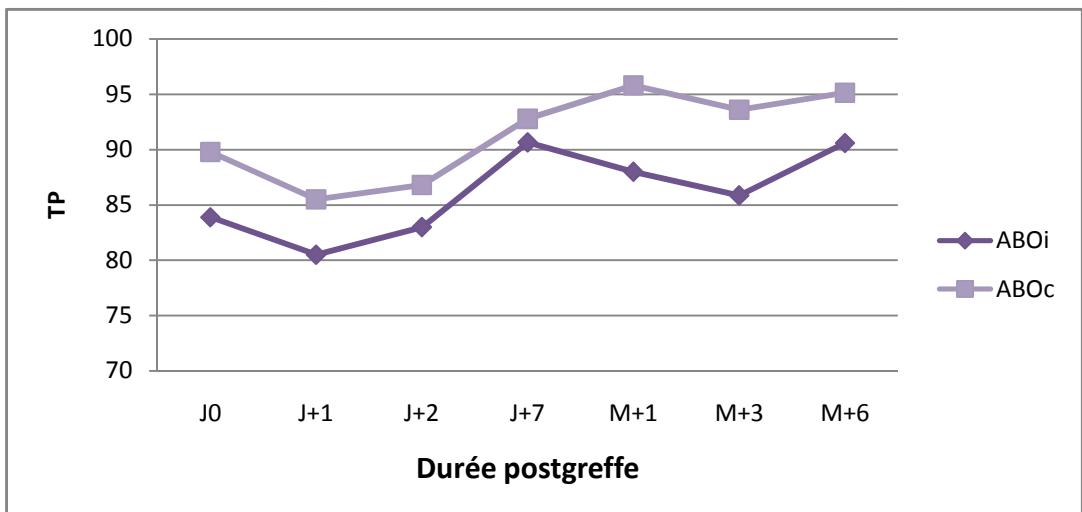


Figure 7 : Evolution du temps de céphaline activé en postgreffe

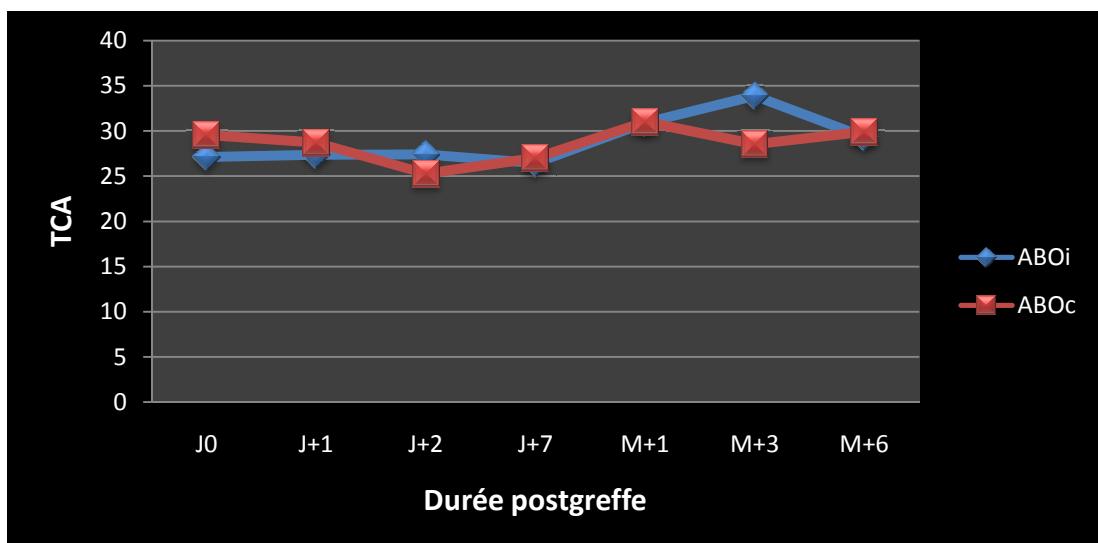


Figure 8 : Evolution du taux d'hémoglobine en post-greffe

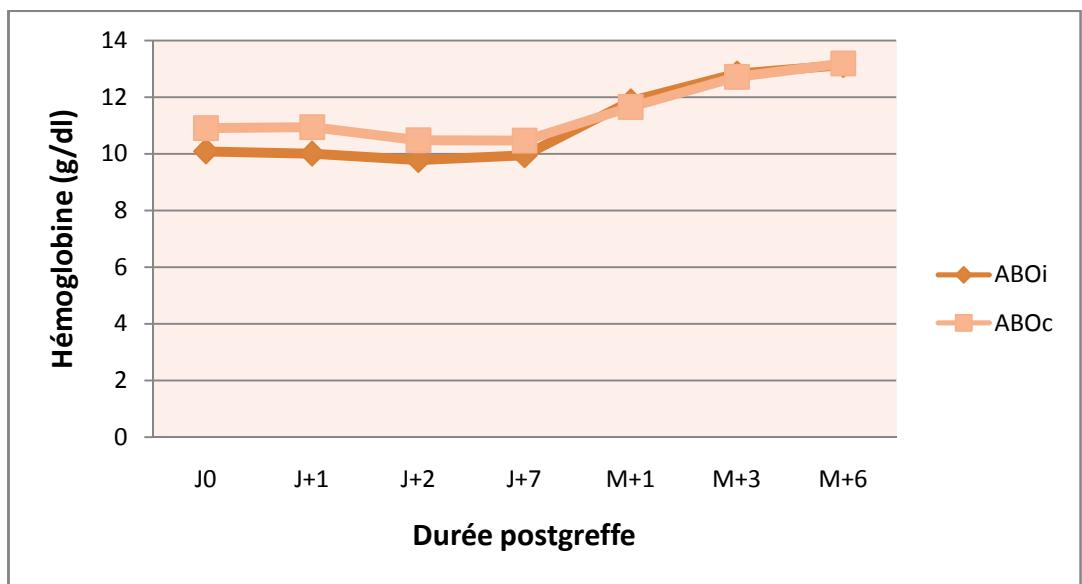


Tableau VI : Complications hémorragiques

Paramètres	Groupe ABOi (n = 44)	Groupe ABOc (n = 44)	p-value
Complications hémorragiques (%) patients			
Saignement per-opératoire	20 (45,4%)	8 (18,2 %)	0,006
Hématomes (% patients)	12 (27,3 %)	2 (4,5 %)	0,0004
Hémorragies (% patients)	16 (36,4 %)	6 (13,6 %)	0,013
Hématurie macroscopique persistante (> 5 jours)	7 (15,9 %)	1 (2,3 %)	0,026
Fibrinogène (g/l) à J0	3 (6,8 %)	2 (4,5 %)	0,645
Urée (mmol/l) à J0	1,9 +/- 0,6	3,6 +/- 1,6	0,00058
Moyenne des taux de plaquettes	17,1 +/- 9,6	23,3 +/- 10,1	0,0041
J0	146522 +/- 35879	195613 +/- 50938	0,00001
J+1	130909 +/- 35814	194840 +/- 59308	4,65 E-8
J+2	120636 +/- 39456	173295 +/- 50045	4,60 E-7
J+7	168584 +/- 74330	202772 +/- 57649	0,018
M+1	191295 +/- 65811	251295 +/- 86111	0,0004
M+3	231289 +/- 80473	253700 +/- 96207	0,267
M+6	230885 +/- 75462	226771 +/- 63276	0,805
Taux de prothrombine			
J0	83,9 +/- 12,1	89,79 +/- 9,5	0,012
J+1	80,5 +/- 11,2	85,5 +/- 8,1	0,018
J+2	83 +/- 9,8	86,8 +/- 6,9	0,056
J+7	90,6 +/- 8,6	92,8 +/- 7,6	0,306
M+1	88 +/- 13,8	95,8 +/- 6,4	0,010
M+3	85,9 +/- 17	93,6 +/- 9,2	0,056
M+6	90,6 +/- 15,4	95,1 +/- 10,8	0,261
Temps de céphaline activé			
J0	27,1 +/- 4,1	29,6 +/- 3,9	0,005
J+1	27,4 +/- 6,4	28,7 +/- 4,9	0,280
J+2	27,4 +/- 7,1	25,3 +/- 1,9	0,123
J+7	26,4 +/- 2,7	27 +/- 4	0,560
M+1	30,9 +/- 17,6	31 +/- 12,4	0,982
M+3	33,9 +/- 15,8	28,5 +/- 4,2	0,093
M+6	29,3 +/- 2,8	29,9 +/- 6	0,320
Hémoglobine (g/dl)			
J0	10,09 +/- 1,19	10,9 +/- 1,47	0,006
J+1	10,01 +/- 1,28	10,94 +/- 1,28	0,0009
J+2	9,78 +/- 1,22	10,47 +/- 1,41	0,017
J+7	9,95 +/- 1,21	10,46 +/- 1,23	0,055
M+1	11,85 +/- 1,59	11,65 +/- 1,25	0,519
M+3	12,83 +/- 1,62	12,71 +/- 1,58	0,749
M+6	13,13 +/- 2,12	13,19 +/- 1,80	0,889

Tableau VII : Transfusions sanguines

Paramètres	Groupe ABOi (n = 44)	Groupe ABOr (n = 44)	p-value
Nombre de patients transfusés dans 10 premiers jours	35 (79,5%)	12 (27,3 %)	0,00002
Patients transfusés en per-op	14 (31,8 %)	3 (6,8 %)	0,006
Patients transfusés à J0	12 (27,3 %)	3 (6,8 %)	0,023
Patients transfusés à J1	10 (22,7 %)	4 (9,1 %)	0,145
Nombre moyen de culots globulaires transfusés par patient	3,5 +/- 3,4	0,8 +/- 1,9	0,00019
Nombre moyen de culots globulaires transfusés par patient post saignement	5,5 +/- 4,0	5,5 +/- 7,7	1
Nombre moyen de culots globulaires transfusés par patient post hémorragie	9,1 +/- 3	11	NC

6- Complications infectieuses :

Les complications infectieuses étaient plus fréquentes dans le groupe ABOi touchant 72,7% des patients contre 47,7% des patients greffés ABOr (p= 0,016). En revanche, aucune différence significative n'a été évidente dans l'incidence d'infections virale, bactérienne, fongique et parasitaire entre les deux groupes (p = 0,16 ; 0,13 ; 0,078 et 0,314 respectivement) (Tableaux VIII et IX).

Treize patients (29,5%) greffés ABOi ont développé une infection à BK virus. Douze patients ont présenté une virurie à BK virus survenant en moyenne à J+63 ± 47. Huit patients ont présenté une virémie à BK virus survenant en moyenne à J+116 ± 49 et 3 patients ont présenté une néphropathie à BK virus avec une moyenne de survenue à 140 ± 69 jours (Tableau VIII). Le traitement a reposé sur la baisse de la dose de tacrolimus dans 5 cas et/ou un remplacement du Myfortic par du Certican dans 10 cas permettant une évolution favorable de l'infection à BK virus.

Dans le groupe ABOr, six patients (13,6%) ont développé une infection à BK virus. Ces six patients ont présenté une virurie à BK virus survenant en moyenne à J+92 ± 71 et 2 patients ont présenté une virémie à BK virus survenant en moyenne à J+75 ± 21. Aucun cas de néphropathie à BK virus n'a été décelé dans le groupe ABOr (Tableau VIII). Le traitement a reposé sur la baisse de la dose de tacrolimus dans 4 cas et/ou un remplacement du Myfortic par du Certican dans 2 cas et/ou baisse de la dose du myfortic dans 1 cas permettant une évolution favorable de l'infection à BK virus.

L'infection à CMV est survenue chez 2 patients (4,5%) du groupe ABOi et chez 3 patients (6,8%) du groupe ABOr (Tableau VIII). Les infections à CMV dans le groupe ABOr ont nécessité un traitement à base de valganciclovir dans 2 cas et de ganciclovir remplacé ensuite

du fait de l'acquisition d'une résistance par du Maribavir, avec de plus remplacement du Myfortic par du certican dans un cas.

54,5% des patients greffés ABOi ont développé une infection bactérienne contre 38,6% des patients greffés ABOr. Le germe le plus incriminé est l'*Escherichia coli* dans les 2 groupes. Les infections bactériennes étaient dominées par les infections urinaires. 23 épisodes de cystite ont été trouvés dans le groupe ABOi dont 11 sont survenues avant l'ablation de la sonde JJ contre 12 épisodes de cystite dans le groupe ABOr dont 7 avant l'ablation de la sonde JJ. De même, la pyélonéphrite aiguë est survenue dans 8 cas dont 4 avant l'ablation de la sonde JJ et 7 cas dont 2 cas avant l'ablation de la sonde JJ respectivement dans le groupe ABOi et dans le groupe ABOr. Quatre cas de pneumopathies ont été trouvés dans le groupe ABOi survenant chez 9,1% des patients contrairement au groupe ABOr où aucun cas de pneumopathie n'a été recensé (Tableau IX). Ces infections bactériennes ont généralement bien répondu au traitement antibiotique.

Trois infections fongiques à *Candida sp.* dont une responsable d'un choc septique et une infection parasitaire à Sarcopte ont été décelées dans le groupe ABOi avec une évolution favorable sous traitement (Tableau VIII).

Sur le plan biologique, le taux de leucocytes était statistiquement équivalent dans les 2 groupes sauf à J+1 et M+3 où le taux de leucocytes dans le groupe ABOi était respectivement en moyenne de 14912 ± 5548 et 5767 ± 3655 contre 12111 ± 3890 et 6714 ± 2501 dans le groupe ABOr ($p = 0,007$ à J+1 et $p = 0,0003$ à M+3) (Tableau X, Figure 9).

Tableau VIII : Complications virales, parasitaires et fongiques

Paramètres	Groupe ABOi (n = 44)	Groupe ABOr (n = 44)	p-value
Complications infectieuses (% patients)	32 (72,7%)	21 (47,7%)	0,016
Complications virales			
Total patient (% patients; moyenne survenue en J)	16 (36,4 %; 81 +/- 64)	10 (22,7 %; 74 +/- 63)	0,16
Total patient atteint BK virus (% patients; moyenne de survenue en jours)	13 (29,5 %; 72 +/- 55)	6 (13,6 %; 92 +/- 71)	0,069
BK virus dans les urines (% patients; Moyenne de survenue en jours)	12 (27,3 %; 63 +/- 47)	6 (13,6 %; 92 +/- 71)	0,11
BK virus dans le sang (% patients; Moyenne de survenue en jours)	8 (18,2 %; 116 +/- 49)	2 (4,5 %; 75 +/- 21)	0,043
Néphropathie à BK virus (% patients; Moyenne de survenue en jours)	3 (6,8 %; 140 +/- 69)	0	0,078
CMV (% patients; Moyenne de survenue en jours)	2 (4,5 %; 180)	3 (6,8 %; 83 +/- 39)	0,645
HSV type 1 (% patients; moyenne survenue en J)	1 (2,3 %; 8)	0	0,314
VHE (% patients; Moyenne de survenue en jours)	0	1 (2,3 %; 3)	0,314
VHC (% patients; Moyenne de survenue en jours)	0	1 (2,3 %; 10)	0,314
Complications fongiques (<i>Candida</i>)	3 (6,8 %; 90 +/- 70)	0	0,078
Complications parasitaires (Sarcopte)	1 (2,3 %; 180)	0	0,314

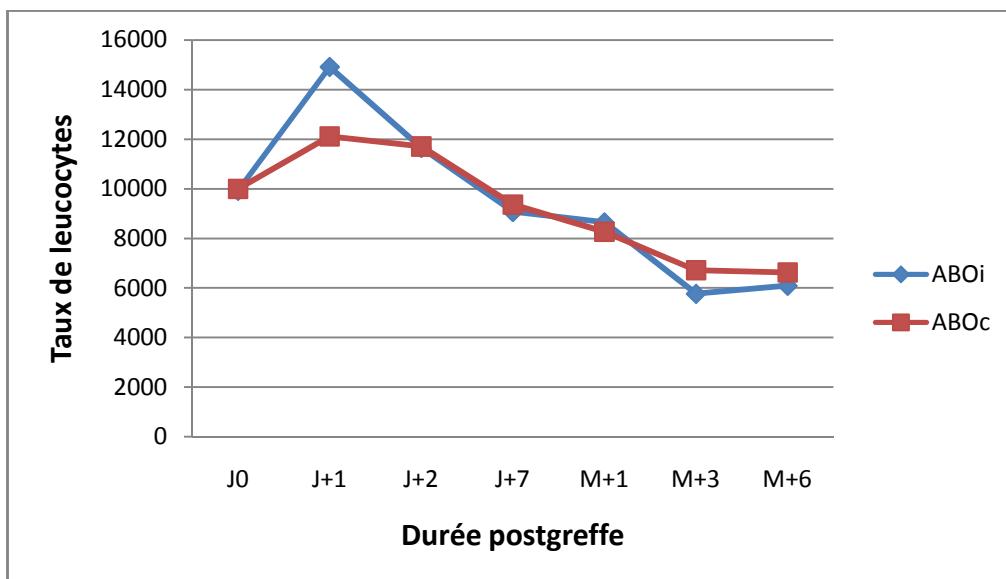
Tableau IX : Complications bactériennes

Paramètres	Groupe ABOi (n = 44)	Groupe ABOr (n = 44)	p-value
Total patient (% patients; Moyenne survenue en J)	24 (54,5 %; 67 +/- 65)	17 (38,6 %; 77 +/- 66)	0,13
Cystites (% patients; Moyenne de survenue en J)	15 (34,1 %; 65 +/- 66)	8 (18,2 %; 53 +/- 41)	0,089
Liquide de conservation du greffon (% patients)	2 (4,5 %)	0	0,152
PNA (% patients; Moyenne de survenue en jours)	6 (13,6 %; 66 +/- 53)	7 (15,9 %; 107 +/- 80)	0,76
Pneumopathies (% patients; Moyenne de survenue en jours)	4 (9,1 %; 115 +/- 77)	0	0,04
Infections cutanées (% patients; Date de survenue en jours)	2 (4,5 %; 60 et 1)	0	0,152
Septicémie (% patients; Moyenne survenue en J)	5 (11,4 %; 58 +/- 65)	4 (9,1 %; 75 +/- 82)	0,724
Kyste rénal primitif (% patients; Moyenne de survenue en jours)	0	1 (2,3 %; 18)	0,314
Lymphocèle (% patients; Moyenne de survenue en jours)	0	1 (2,3 %; 180)	0,314
Angines (% patients; Moyenne de survenue en jours)	0	1 (2,3 %; 150)	0,314
Germes rencontrés			
<i>E.Coli</i>	23	15	
<i>E.Faecalis</i>	6	1	
<i>P.Aeruginosa</i>	3	2	
<i>Staphylocoque Aureus</i>	2	2	
<i>Staphylocoque Epidermidis</i>	2	0	
<i>Streptocoque Viridans</i>	3	1	
<i>Klebsiella</i>	1	4	

Tableau X : Taux de leucocytes

Paramètres	Groupe ABOi (n = 44)	Groupe ABOr (n = 44)	p-value
J0	9921 +/- 4205	9999 +/- 5696	0,941
J+1	14912 +/- 5548	12111 +/- 3890	0,007
J+2	11656 +/- 5432	11707 +/- 3191	0,956
J+7	9068 +/- 3340	9366 +/- 3125	0,666
M+1	8641 +/- 4447	8265 +/- 2625	0,630
M+3	5767 +/- 3655	6714 +/- 2501	0,0003
M+6	6091 +/- 3590	6627 +/- 2311	0,460

Figure 9 : Evolution du taux de leucocytes en post-greffe



7- Complications métaboliques et iatrogènes :

Dans l'ensemble, on ne trouve pas de différence statistiquement significative dans la survenue des complications métaboliques et iatrogènes dans les deux groupes ABOi et ABOc (Tableau XI).

Six patients dans le groupe ABOi et cinq patients dans le groupe ABOc ont présenté une leucopénie < 1500 / mm³ ayant nécessité un traitement à base de Granocyte®.

L'HTA post-transplantation nécessitant au moins un anti-hypertenseur a été observé chez 28 patients ABOi et 22 patients ABOc.

Tableau XI : Complications métaboliques et iatrogènes

Paramètres	Groupe ABOi (n = 44)	Groupe ABOc (n = 44)	p-value
Diabète sucré après TR	2 (4,5 %)	2 (4,5 %)	1
Ostéoporose / Ostéopénie post-TR	13 (29,5 %)	10 (22,7 %)	0,466
Leucopénie post-TR < 1500 mm ³	6 (13,6 %)	5 (11,4 %)	0,747
Tubulopathies médicamenteuses du greffon	12 (27,3 %)	9 (20,4 %)	0,453
Diarrhées médicamenteuses post-TR persistantes plus de 3 semaines	4 (9,1 %)	2 (4,5 %)	0,397
Thrombose veineuse post-TR	9 (20,4 %)	7 (15,9 %)	0,58
HTA après TR	28 (63,6 %)	22 (50 %)	0,196

8- Durée d'hospitalisation initiale:

La durée d'hospitalisation initiale nécessaire à la transplantation rénale était légèrement plus élevée dans le groupe ABOi mais statistiquement non significative entre les 2 groupes ABOi et ABOc avec respectivement une médiane de 10,5 jours (5 - 45) et de 9 jours (5 - 24) (p= 0,115) (Tableau I).

Partie III | Discussion

L'intérêt de la greffe rénale ABOi est d'augmenter le nombre de transplantation rénale avec donneur vivant afin de palier à la pénurie d'organes, de diminuer la durée d'attente des patients candidats à la greffe rénale et d'améliorer la qualité de vie des patients. Pour surmonter la barrière de l'incompatibilité ABO, une désimmunisation pré-greffe est nécessaire. La première approche fut l'association des échanges plasmatiques à la splénectomie remplacée par la suite par le rituximab permettant une meilleure survie du greffon et une moindre incidence du rejet humoral aigu et des infections [4, 12, 23, 34, 96, 97]. L'immunosuppression doit être adaptée à chaque patient. Elle repose le plus souvent sur l'association du tacrolimus, de l'acide mycophénolique et des corticoïdes.

Nous avons comparé la fréquence et la nature des différentes complications précoces survenant au cours des 6 premiers mois post-transplantation rénale à partir de donneur vivant entre 2 groupes : ABO incompatibles au nombre de 44 et ABO compatibles également au nombre de 44 en les appariant selon le sexe, la période de la greffe et l'âge au moment de la greffe.

Nous avons pu constater :

- l'absence de différence statistiquement significative pour la survie des patients, la survie du greffon rénal, la reprise retardée de la fonction rénale et la durée d'hospitalisation initiale nécessaire à la greffe entre les deux groupes ABOi et ABOc
- l'absence de différence statistiquement significative pour les complications immunologiques, chirurgicales, métaboliques et iatrogènes entre les deux groupes ABOi et ABOc.
- la fréquence élevée et l'importance des complications hémorragiques post-opératoires dans le groupe ABOi comparativement au groupe ABOc expliquant le recours aux transfusions sanguines de façon plus élevée dans le groupe ABOi
- la fréquence élevée des complications infectieuses, en particulier des infections à BK virus, dans le groupe ABOi comparativement au groupe ABOc.

1- Survie des patients et du greffon rénal :

Dans notre étude, la survie globale des patients était de 100% dans les 2 groupes ABOi et ABOc à 6 mois post-greffe. Ce taux de survie des patients greffés ABOi est similaire à celui trouvé dans d'autres études (Oettl [22], Flint [98], Lipshutz [102] et Hatakeyama [119]). De même, dans l'étude de Hwang et al. [101], le taux de survie à 1 an était de 98,2% dans le groupe ABOc et de 94,3% dans le groupe ABOi. La survie globale des patients est excellente et quasi-identique aussi bien à court-terme et à long-terme dans la plupart des études [12, 96, 99, 103, 104, 106, 107, 116].

La survie du greffon à 6 mois post-greffe dans notre étude était de 97,7 % dans le groupe ABOi et de 100% dans le groupe ABOc. Elle est comparable à celles trouvées dans les études de Habicht [103], Genberg [23], Montgomery [99], Fuchinoue [25], Flint [98], Tyden [100], Hwang [101] et Hatakeyama [119] qui étaient respectivement dans le groupe ABOi de 95%, 93%, 94%, 100%, 100%, 91,4 % et 100% et dans le groupe ABOc de 98%, 97%, 97%, 99%, 100%, 96%, 95% et 95%.

Dans notre série, l'évolution du taux de créatininémie à 6 mois post-greffe ne trouvait pas de différence significative à n'importe quel moment post-greffe entre les deux groupes ABOi et ABOc. Cette absence de différence significative a été également trouvée dans l'étude de Hwang [101], de Habicht [103] et de Becker [104]. Dans son étude, Habicht [103] compare 21 patients greffés ABOi à 47 patients greffés ABOc et trouve respectivement pour chaque groupe un taux de créatininémie en mmol/l de 137 +/- 5,8 et 139 +/- 10,5 à la 6^{ème} semaine post-greffe, 144 +/- 7 et 145 +/- 12 au 3^{ème} mois post-greffe et 141 +/- 8 et 150 +/- 13 au 6^{ème} mois post-greffe.

2- Complications immunologiques :

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les complications immunologiques entre les deux groupes ABOi et ABOc.

L'incidence du rejet aigu humoral était respectivement de 6,8% et 2,3% dans le groupe ABOi et ABOc ($p= 0,306$). Schachtner et al. [97], dans une étude comparant 35 greffés ABOi à 62 greffés ABOc, ont trouvé une incidence du rejet aigu humoral de 3% et de 4% respectivement (NS). De même, Wilpert et al. [43] et Becker et al. [104] ont trouvé une incidence du rejet aigu humoral respectivement de 4,7% et 3% dans le groupe ABOi et de 5% et 3% dans le groupe ABOc (NS). En revanche, Chung et al. [116], dans une étude comportant 183 patients greffés dont 143 patients greffés ABOc, 32 patients greffés ABOi avec des titres bas d'anticorps anti-A/B $\leq 1/256$ et 8 patients greffés ABOi avec des titres élevés d'anticorps anti-A/B $\geq 1/512$, ont trouvé une incidence de rejet aigu humoral de 0,7%, 3,2% et 25% respectivement. Cette incidence plus élevée statistiquement significative de rejet aigu humoral dans le groupe ABOi avec titres élevés d'anticorps est liée au rebond rapide et fréquent des anticorps anti-A/B après la greffe rénale d'où la nécessité d'une surveillance étroite et plus rigoureuse de ces patients. Won et al. [121], dans une étude récente regroupant 95 patients greffés ABOi, ont signalé que le rebond des titres des isoagglutinines dans les deux premières semaines post-greffe peut être un facteur de risque de rejet aigu humoral. Les facteurs identifiés augmentant le risque de rebond des titres des isoagglutinines dans les 2 premières semaines post-greffe sont un titre initial élevé des isoagglutinines, un intervalle court entre

l'administration du rituximab et les échanges plasmatiques et le groupe sanguin O. La plasmaphérèse post-opératoire pour prévenir l'élévation du titre des isoagglutinines n'est pas recommandée.

Hatakeyama et al. [119] ont comparé 29 patients greffés ABOc à 13 patients greffés ABOi désimmunisés avec de faibles doses de rituximab (100 mg/m^2), sans splénectomie. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans l'incidence du rejet aigu humorale qui était de 3,5% dans le groupe ABOc et de 15% dans le groupe ABOi.

Le rejet aigu cellulaire a été trouvé dans 9,1% des cas dans le groupe ABOi contre 11,4% des cas dans le groupe ABOc ($p= 0,725$). Plusieurs études ont affirmé l'absence de différence statistiquement significative de l'incidence du rejet aigu cellulaire entre les patients greffés ABOc et les patients greffés ABOi [43,97,103,108] même en présence de titres initiaux élevés d'anticorps anti-A/B en pré-greffe [116] et d'utilisation de faibles doses de rituximab (100 mg/m^2) [119]. Becker et al. [104], dans une étude comparant 34 patients greffés ABOi à 68 patients greffés ABOc, ont trouvé un taux de rejet aigu cellulaire identique de 12%.

3- Complications chirurgicales :

Toutes les complications chirurgicales répertoriées dans notre étude (thrombose des vaisseaux rénaux, lymphocèle, éventrations, déhiscence de plaie, fistules urinaires) montrent l'absence de différence statistiquement significative entre les deux groupes ABOi et ABOc.

Schachtner et al. [97], Hwang et al. [101] et Becker et al. [104] affirment également l'absence de différence en termes d'incidence de ces différentes complications chirurgicales entre les groupes ABOi et ABOc.

Nous avons noté la présence d'une seule thrombose veineuse rénale dans le groupe ABOi ayant conduit à la perte du greffon à J0 avec transplantectomie. 18% des patients greffés ABOi ont eu une lymphocèle contre 16% dans le groupe ABOc ($p= 0,314$). Habicht et al. [103] trouvent une incidence plus élevée mais non statistiquement significative du taux de lymphocèle dans le groupe ABOi avec la survenue de cette dernière chez 19% des patients greffés ABOi contre 6,4% des patients greffés ABOc (NS). En revanche, Hwang et al. [101] trouvent la présence d'une lymphocèle chez seulement 2,9% des patients greffés ABOi contre 0,7% des patients greffés ABOc.

4- Complications hémorragiques :

L'originalité de notre étude est que la même équipe médicale a pris en charge à la fois les périodes préopératoire et postopératoire. Par conséquent, nous étions très attentifs pendant la phase préopératoire afin de prévenir et / ou corriger les troubles de la coagulation. Dans notre série, les techniques d'aphérèse utilisées pendant la période de désensibilisation étaient la

plasmaphérèse, la DFPP, l'immunoadsorption semi-spécifique, l'immunoadsorption spécifique ou une combinaison de deux de ces techniques. La plasmaphérèse [126] et la DFPP [127] sont responsables d'une diminution du taux de fibrinogène dans le sang contrairement à l'immunoadsorption [126].

Hanafusa et al. [122] ont montré que la DFPP et à un degré moindre la plasmaphérèse conduisent à une déplétion du facteur XIII pouvant ainsi augmenter le risque de saignement péri-opératoire. Ils préconisent ainsi d'administrer du plasma frais congelé à la dernière séance de plasmaphérèse pour éviter le saignement péri-opératoire en augmentant partiellement le facteur XIII car celui-ci à une vitesse de production lente.

Nous avons trouvé dans notre étude une incidence des complications hémorragiques plus importante dans le groupe ABOi survenant chez 45,4% des patients, par comparaison au groupe ABOc survenant chez 18,1% des patients ($p= 0,006$). Cette incidence élevée de complications hémorragiques dans le groupe ABOi a déjà été rapportée dans plusieurs études [12,13,43,44,101,103,110,111,114,116,120].

Dans notre étude, un saignement per-opératoire a été trouvé chez 27,3% des patients greffés ABOi contre seulement 4,5% des patients greffés ABOc ($p= 0,0004$). Cette incidence est comparable à celles trouvées dans les études de Hwang [12] et de Chung [116] qui étaient respectivement dans le groupe ABOi de 25%, et 12,5% et dans le groupe ABOc de 6% et 1,9% ($p < 0,05$).

De plus, 15,9% de nos patients greffés ABOi ont eu des hémorragies contre seulement 2,3% des patients greffés ABOc ($p= 0,026$). Nous avons également observé des hématomes de paroi très conséquents chez 16 patients ABOi (36,4%) contre seulement 6 patients ABOc (13,6%) ($p= 0,013$).

Cela concorde avec les données de la littérature. En effet, Hwang et al. [101] et Habicht et al. [103] ont noté la survenue d'hémorragies respectivement chez 17,1% et 9,5% des patients greffés ABOi et 2,2% et 2% des patients ABOc ($p < 0,05$). De même, dans une étude récente, Lentine et al. [114], dans l'étude USRDS (United States Renal Data System), ont trouvé la présence de complications hémorragiques chez 13,5% des patients greffés ABOi contre 6,9% des patients ABOc ($p < 0,05$). De plus, le risque ajusté d'hémorragie précoce était deux fois plus élevé chez les patients greffés ABOi comparativement aux patients greffés ABOc (Risque relatif ajusté 1.85, Intervalle de confiance 95%, 1.19-3.24) [114].

Par conséquent, les transfusions sanguines sont statistiquement plus fréquentes dans le groupe ABOi comparativement au groupe ABOc. En effet, 79,5% de nos patients greffés ABOi ont été trans fusés au cours des 10 premiers jours post-greffe avec un nombre moyen culots

globulaires transfusés de 3,5 +/- 3,4 contre uniquement 27,3% des patients greffés ABOc avec un nombre moyen de culots globulaires transfusés de 0,8 +/- 1,9 ($p= 0,00002$). En per-opératoire, 31,8% des patients greffés ABOi ont été transfusés contre seulement 6,8% des patients greffés ABOc ($p= 0,006$).

De Weerd et al. [110], dans une étude récente comparant 65 patients greffés ABOi désensibilisés par la DFPP ou l'immunoadsorption à 130 patients greffés ABOc, ont rapporté qu'en per-opératoire et de J+2 à J+14, le taux de patients transfusés était plus élevé dans le groupe ABOi avec respectivement 29% et 40% dans le groupe ABOi contre 12% et 18% dans le groupe ABOc ($p < 0,05$). De même, la perte de sang en per-opératoire était plus élevée dans le groupe ABOi avec 544 ml en moyenne contre 355 ml dans le groupe ABOc ($p < 0,05$). En analyse multivariée, seul le nombre de séances d'immunoadsorption pré-opératoire fut corrélé au nombre de transfusions sanguines ($p<0,05$).

Hwang et al. [101] ont trouvé que l'incompatibilité ABO était le seul facteur de risque significatif pour les complications hémorragiques.

Plusieurs explications à l'incidence élevée des complications hémorragiques dans le groupe ABOi comparé au groupe ABOc sont trouvées dans la littérature :

- l'administration de doses plus élevées d'héparine en péri-opératoire dans l'artère du greffon après néphrectomie dans le groupe ABOi. Cette hypothèse est soutenue par le fait que la diminution de la dose d'héparine de 10000 UI à 4000 UI a permis de diminuer l'incidence des complications hémorragiques [44, 111].
- le risque accru de saignement observé chez les greffés ABOi peut aussi refléter une coagulopathie et une thrombocytopathie résultant des traitements d'aphérèse (échanges plasmatiques, DFPP et immunoadsorption) nécessaires en pré-transplantation. Ces techniques d'aphérèse, surtout les échanges plasmatiques, élimineraient les facteurs de coagulation et nécessiteraient l'utilisation soit de l'héparine ou du citrate pour éviter la coagulation dans le circuit [112,113,114,120]. En effet, une séance d'échange plasmatique réduit le fibrinogène d'environ 60% [114].
- la splénectomie [114]
- la coagulopathie liée à l'urémie [120]
- Schaefer et al [123] considèrent que l'immunoadsorption avec une colonne GLYCOSORB est une cause de saignement post-opératoire après greffe ABOi.
- l'anémie est une cause de saignement surtout si associée à une thrombopénie [124]

- Kim et al. [120] dans une étude comportant 70 patients greffés ABOi divisés en 2 groupes, 9 patients soit 13% ayant saigné et 61 patients n'ayant pas saigné, ont mis en évidence des facteurs de risque de saignement qui sont :

- . la transplantation préemptive ($p= 0,01$)
- . le taux d'urée dans le sang élevé en prégreffe ($p= 0,02$)
- . le titre élevé d'anticorps anti-ABO après plasmaphérèse $> 1/16$
- . la thrombopénie $< 100000/\text{mm}^3$ après échanges plasmatiques pré-opératoire ($p= 0,02$)

- . le TCA prolongé après échanges plasmatiques ($p = 0,007$)

Nous essayons toujours d'éviter l'utilisation de la plasmaphérèse à J-1 de la greffe. Dans le cas contraire, on administre du plasma frais congelé comme solution de remplacement. La DFPP n'a jamais été effectuée à J-1 de la greffe.

Malgré ces précautions, en pré-greffe immédiat et jusqu'au premier mois post-greffe, les patients greffés ABOi avaient une baisse statistiquement significative du taux de fibrinogène, du taux plaquettes, du taux de prothrombine et du taux d'hémoglobine comparativement aux patients greffés ABOr. La baisse de ces facteurs contribuait aux saignements périopératoires. Ces paramètres biologiques ont ensuite tendance à s'équilibrer entre les 2 groupes.

De Weerd et al. [110] trouvent également que :

- le taux d'hémoglobine après immunoadsorption est plus bas dans le groupe ABOi comparativement au groupe ABOr avec respectivement $11 +/- 0,2 \text{ g/dl}$ et $12,1 +/- 0,1 \text{ g/dl}$ ($p < 0,0001$)
- le taux de plaquettes est plus bas à J0 dans le groupe ABOi du fait de l'immunoadsorption spécifique comparativement au groupe ABOr puis il s'égalise entre les deux groupes à J+7 post-greffe.
- le TP et le TCA sont statistiquement identiques entre les deux groupes ABOi et ABOr

De Weerd et al. [110] ont conclu que l'immunoadsorption spécifique réduit, comme pour les échanges plasmatiques par centrifugation, le taux de plaquettes dans le sang mais ne conduit pas à des changements des tests de coagulation. Ainsi, l'immunoadsorption spécifique ne serait pas à l'origine du taux élevé de complications hémorragiques chez les patients greffés ABOi comparé aux patients greffés ABOr. Renner et al. [111] confirment cette hypothèse en montrant chez 14 patients greffés ABOi que le taux de fibrinogène, de plasminogène, de D-dimères et d'antithrombine III étaient similaires avant et après immunoadsorption.

De ces études et la nôtre, nous concluons qu'il est important de corriger les facteurs de risques modifiables et potentiels de saignement per et post-opératoires tels que :

- taux d'urée dans le sang en augmentant la durée des séances d'hémodialyse en pré-greffe
- amélioration des facteurs de coagulation par transfusion en pré-greffe de plasma frais congelé et en limitant le nombre de séances d'aphérèse pré-greffe (si possible) ou de cibler le titres des isoagglutinines pré-transplantation à $\leq 1/16$ (si possible).

La limitation du risque de saignement périopératoire est importante également dans le cas ou une transfusion sanguine, en dépit de l'immunosuppression, peut provoquer une immunisation anti-HLA et augmenter le risque de survenue de rejet humoral [20].

5- Complications infectieuses :

Les complications infectieuses, dans notre étude, étaient plus fréquentes dans le groupe ABOi touchant 72,7% des patients contre uniquement 47,7% des patients greffés ABOc ($p= 0,016$).

En revanche, aucune différence significative n'était trouvée dans l'incidence d'infections virale, bactérienne, fongique et parasitaire entre les deux groupes ($p = 0,16 ; 0,13 ; 0,078$ et $0,314$ respectivement) en dehors de l'infection à BK virus, définie par au moins un épisode de virémie BK dans le sang, qui était trouvé chez 18,18% des patients greffés ABOi contre 4,54% des patients greffés ABOc ($p < 0,05$). De même, nous avons constaté que cette infection à BK virus survenait de façon plus précoce dans le groupe ABOi avec une moyenne de survenue à $72 +/- 55$ jours contre $92 +/- 71$ jours dans le groupe ABOc.

Cette fréquence élevée de complications infectieuses et plus spécifiquement d'infection à BK virus dans le groupe ABOi a été trouvé dans plusieurs études [97,101,104,106,119,131].

Habicht et al. [103] ont rapporté un risque accru d'infections virales, particulièrement à cytomégalovirus et à polyomavirus chez 21 transplantés rénaux *de novo* ABOi comparativement à 47 transplantés rénaux *de novo* ABOc. L'infection à BK virus responsable de néphropathie associée au BK virus a été trouvée chez 25% des patients ABOi contre 8,5% des patients ABOc. Hwang et al. [101] ont trouvé une infection à BK virus chez 17,1% des patients ABOi contre 2,9% des patients ABOc ($p < 0,05$).

Chung et al. [116] ont mis en évidence que les patients greffés ABOi avec des titres initiaux d'anticorps anti-A/B élevés $\geq 1/512$ avaient des complications infectieuses surtout virales plus fréquentes que les patients greffés ABOi avec des titres initiaux d'anticorps anti-A/B bas $\leq 1/256$ et que les patients greffés ABOc. En effet l'incidence des infections virales était respectivement de 50%, 18,8% et 25%.

Récemment, Schachtner et al. [97] ont rapporté que les patients ABOi avaient un risque accru d'infection lymphocytes T-dépendante comparativement aux patients ABOc. Ceci est probablement lié à la désimmunisation pré-greffe par le rituximab responsable d'une diminution des cellules B qui jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigène provoquant ainsi une diminution des cellules T activées. De même, vu qu'un petit nombre de lymphocytes T et de lymphocytes NK expriment le CD20, le rituximab entraîne directement une baisse des lymphocytes T et des lymphocytes NK. Dans leur étude comportant 35 patients greffés ABOi et 62 patients greffés ABOc, les complications infectieuses étaient plus fréquentes, surtout dans les 2 premiers mois post-greffe, touchant 60% des patients ABOi contre 20% des patients ABOc ($p < 0,05$). L'infection à CMV, la néphropathie associée au BK virus et le sepsis sévère étaient trouvés respectivement chez 46%, 9% et 14% des patients ABOi contre 21%, 0% et 5% des patients ABOc ($p < 0,05$).

De même, ils ont noté une baisse significative, chez les patients ABOi dans la période post-greffe précoce, des lymphocytes T spécifiques du CMV et du BK virus, des lymphocytes T CD3 + et CD4+, de l'interféron gamma et de l'IL-10 ($p < 0,05$).

Hatakeyama et al. [119], dans une étude comparant 29 patients ABOc à 13 patients ABOi utilisant des doses faibles de rituximab (100 mg/m²) sans splénectomie, ont trouvé l'absence de différence statistiquement significative dans la survenue des complications virales entre les 2 groupes qui était respectivement de 48% et de 23%.

Kamar et al. [109] ont, en revanche, rapporté l'absence de différence statistiquement significative du taux d'infection entre les patients greffés avec rituximab et les patients greffés sans rituximab sauf pour l'infection à polyomavirus qui était relativement élevée touchant 64,3% des patients greffés sous rituximab.

Dans une étude comparant 62 patients greffés ABOi à 221 patients HLA incompatibles, Sharif et al. [125] ont montré que, malgré des protocoles de désimmunisation pré-transplantation et des thérapies d'immunosuppression post-transplantation similaires, les patients ABOi avaient significativement plus de néphropathie associées au BK virus que les patients HLA-incompatibles (17,7% contre 5,9%, respectivement; $p = 0,008$). Ils ont trouvé que l'âge et l'incompatibilité ABO étaient des facteurs prédictifs indépendants de néphropathie associée au BK virus dans les analyses de régression logistique. En outre, des biopsies protocolaires réalisées à 1 an montrant la présence de dépôts de C4d, sans caractéristiques histologiques de glomérulite et capillarite par phénomène d'accommodation, étaient significativement moins fréquentes chez les patients ABOi avec néphropathie à BK virus (40%) que chez les patients ABOi sans néphropathie à BK virus (75,8% ; $p = 0,04$).

On pourrait donc supposer que l'absence du phénomène d'accommodation serait un facteur de risque de survenue de la néphropathie associée au BK virus chez les patients greffés ABOi. Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative dans l'incidence des infections bactériennes, fongiques et parasitaires comme dans la majorité des études [103,104,106]. 54,5% de nos patients greffés ABOi ont développé une infection bactérienne contre 38,6% des patients greffés ABOc ($p = 0,13$). Les infections bactériennes étaient dominées par les infections urinaires. 34,1% des patients ABOi ont développé une infection urinaire contre 18,2% des patients ABOc ($p = 0,089$). Becker et al. [104] ont trouvé également une infection urinaire chez 38% des patients ABOi contre 33% des patients ABOc ($p > 0,05$).

Lentine et al. [114], en se basant sur les données du registre USRDS, a trouvé, dans la période post-greffe précoce (< 90 jours), que les patients ABOi, comparativement aux patients ABOc, avaient significativement plus d'infections de paroi (12,7% contre 7,3%, respectivement), plus de cas de pneumopathie (7,6% contre 3,8%, respectivement) et plus d'infections des voies urinaires et de pyélonéphrites (24,1% contre 15,3%, respectivement). En outre, dans les modèles ajustés, la greffe ABOi était associée à deux fois plus de risque de pneumopathie (Risque relatif ajusté 2,2, Intervalle de confiance 95% : 1,14-4,33) et un risque 55% plus élevé d'une infection urinaire ou de pyélonéphrite (Risque relatif ajusté 1,56, Intervalle de confiance 95% : 1,05-2,30) dans les premiers 90 jours post-greffe. L'utilisation d'une prophylaxie à base de sulfaméthoxazole-triméthoprime pour une durée de 6 mois post-greffe peut expliquer l'absence de ces complications dans notre cohorte.

6- Complications métaboliques et iatrogènes :

Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative dans la survenue des complications métaboliques et iatrogènes dans les deux groupes ABOi et ABOc, ce qui concorde avec la majorité des études [12,97,101,114,115].

L'HTA post-transplantation nécessitant au moins un anti-hypertenseur a été observée chez 63,6% des patients ABOi et 50% des patients ABOc. Hwang et al. [12] a trouvé des taux similaires avec la survenue d'une HTA chez 66,7% des patients ABOi contre 78% des patients ABOc.

4,5% de nos patients aussi bien ABOi qu'ABOc ont présenté un diabète sucré post-transplantation nécessitant le recours à un traitement hypoglycémiant. Schachtner [97], Hwang [101] et Lentine [114] ont trouvé un taux plus élevé avec respectivement un diabète sucré post-greffe chez 20%, 20,7% et 27,7% des patients ABOi contre 15%, 15,6% et 26,2% des patients ABOc ($p < 0,05$).

Une leucopénie < 1500 / mm³ ayant nécessité un traitement à base de Granocyte® a été trouvée chez 13,6% de nos patients ABOi contre 11,4% des patients ABOc ($p = 0,747$). En revanche, Hwang et al. [12] ont trouvé une fréquence plus élevée de leucopénie dans le groupe ABOi survenant chez 16,7% des patients ABOi contre 2% des patients ABOc ($p < 0,05$).



Conclusion

En raison de la pénurie de reins provenant de donneurs décédés et le nombre croissant de candidats à la greffe rénale, il est nécessaire de développer la greffe à partir du donneur vivant et d'y inclure les greffes rénales ABOi afin de diminuer la durée d'attente des patients candidats à la greffe rénale et d'améliorer la qualité de vie de ces derniers.

Pour surmonter la barrière de l'incompatibilité ABO, une désimmunisation prégreffe est nécessaire reposant sur les techniques d'aphérèses (échanges plasmatiques, DFPP, immunoadsorption) et une immunosuppression adapté à chaque patient associant le rituximab et la trithérapie tacrolimus, acide mycophénolique et corticoïdes précédée par un traitement d'induction à base de basiliximab ou de sérum anti-lymphocytaire.

Plusieurs études montrent que les résultats à long terme de la greffe rénale ABOi sont aussi bons que ceux observés pour la greffe rénale ABOc avec donneur vivant [129,130]. Cependant, dans la période post-greffe précoce, les patients greffés ABOi sont sujets à plus de complications. En effet, les patients ABOi ont plus de complications hémorragiques en période péri-opératoire ou en post-transplantation immédiate [13,44,101,110,114,120]. Le risque accru de saignement observé chez les greffés ABOi est attribué essentiellement aux séances d'aphérèse réalisés en pré-opératoire précoce [44,112,113,120,127].

En plus de ces complications hémorragiques, les lymphocèles nécessitant un traitement spécifique ont été plus fréquentes dans le groupe ABOi dans l'étude de Habicht et al [103].

La plupart des études montrent également que les patients ABOi ont une incidence élevée de complications infectieuses et plus spécifiquement d'infections à BK virus et de néphropathies associées au BK virus comparativement aux patients ABOc [97,101,103,125,131].

En revanche, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la plupart des études entre les deux groupes ABOi et ABOc en terme de complications immunologiques notamment le rejet aigu humorale, métaboliques et iatrogènes [12,43,97,101,104,114,115,119]. Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique, cas-témoins, colligeant tous les patients greffés ABO incompatibles avec donneur vivant au nombre de 44 réalisés au service de DNTO du Centre Hospitalier Universitaire Rangueil de Toulouse entre Avril 2011 et Juin 2015 et ayant un suivi post-greffe d'au moins trois mois. Pour le groupe témoin, 44 patients greffés ABOc avec donneur vivant ont été choisis en les appariant aux cas selon le sexe, la période de la greffe et l'âge au moment de la greffe. Le but de notre étude est de comparer la fréquence et la nature des différentes complications précoces survenant au cours des 6 premiers mois post-transplantation rénale à partir de donneur vivant entre les 2 groupes. L'originalité de cette étude repose sur le fait que la même équipe médicale a surveillé les patients à la fois en pré et en post-transplantation. Par conséquent, nous étions très attentifs

pendant la phase préopératoire afin de prévenir et/ou corriger les troubles de la coagulation, potentiellement causés par les techniques d'aphérèses, contribuant aux saignements pendant ou immédiatement après la transplantation rénale.

Les caractéristiques cliniques des receveurs et des donneurs étaient similaires dans les deux groupes ABOc et ABOi à l'exception du fait que les patients ABOi avaient significativement plus de disparités HLA par rapport aux patients ABOi avec un nombre d'HLA mismatch qui était respectivement de $5,2 \pm 2,1$ dans le groupe ABOi contre $3,9 \pm 2,6$ dans le groupe ABOc ($p = 0,018$). De même, le nombre de patients avec des anticorps anti-HLA positifs était de 19 soit 43,2% des patients greffés ABOi contre 7 soit 15,9% des patients greffés ABOc ($p = 0,005$). Par conséquent, le nombre de patients avec DSA était plus élevé dans le groupe ABOi comparativement au groupe ABOc avec respectivement 13 soit 29,5% et 4 soit 9,1% ($p = 0,028$). Enfin, la durée d'ischémie froide était plus importante de $293,6 \pm 83,3$ minutes chez les receveurs ABOi contre $245,5 \pm 60,8$ minutes chez les receveurs ABOc ($p = 0,0028$).

La survie des patients était excellente dans les 2 groupes (100%), et seulement un greffon rénal a été perdu dans le groupe ABOi à la suite d'une thrombose veineuse du greffon à J0 post-greffe. La durée d'hospitalisation initiale nécessaire à la greffe rénale était légèrement plus élevée dans le groupe ABOi mais statistiquement non significative entre les 2 groupes ABOi et ABOc avec respectivement une médiane de 10,5 jours (5 - 45) et de 9 j (5 - 24) ($p = 0,115$).

La reprise retardée de la fonction rénale, définie par une créatininémie à J+5 post-greffe $> 250 \mu\text{mol/l}$ a été trouvée chez 29,5% des patients greffés ABOi contre 31,8% des patients greffés ABOc. Le taux de créatininémie était légèrement plus élevé à différentes périodes post-greffe (J0, J+1, J+2, J+7, M+1, M+3, M+6) dans le groupe ABOi mais la différence était non statistiquement significative.

Sur le plan de la thérapie immunosuppressive, les patients ABOi recevaient plus fréquemment des globulines anti-thymocytes comme traitement d'induction que les patients ABOc (61,4% contre 13,6%, respectivement) et par conséquent les patients ABOc recevaient plus de basiliximab comme traitement d'induction que les patients ABOi (61,4% contre 13,6%, respectivement). Enfin, le nombre de patients ayant comme traitement d'entretien le tacrolimus était de 100% dans le groupe ABOi contre 86,4% dans le groupe ABOc ($p = 0,026$). En post-greffe, les concentrations résiduelles de tacrolimus ne différaient pas significativement entre les deux groupes. À 6 mois post-greffe, l'incidence du rejet aigu humoral était similaire dans les deux groupes ABOi et ABOc (6,8% contre 2,3%,

respectivement) et de même pour les rejets aigus cellulaires (9,1% contre 11,4%, respectivement) et le rejet chronique humorale (2,2% dans les 2 groupes).

Les complications hémorragiques sont plus fréquentes et plus importantes dans le groupe ABOi survenant chez 45,4% des patients, par comparaison au groupe ABOc survenant chez 18,1% des patients ($p= 0,006$).

Douze soit 27,3% des patients greffés ABOi ont eu un saignement per-opératoire important contre seulement 2 soit 4,5% des patients greffés ABOc ($p= 0,0004$). En outre, deux cas de lâchages de suture de l'anastomose artérielle ont été trouvés dans le groupe ABOi contre aucun cas dans le groupe ABOc. Par conséquent, 14 soit 31,8% des patients ABOi ont nécessité des transfusions per-opératoires contre 3 soit 6,8% des patients dans le groupe ABOc ($p= 0,006$).

Nous avons également trouvé respectivement dans les deux groupes ABOi et ABOc, 16 (36,4%) et 6 (13,6%) hématomes de la plaie chirurgicale ($p = 0,013$).

Par conséquent, les transfusions sanguines sont statistiquement plus fréquentes dans le groupe ABOi comparativement au groupe ABOc. En effet, 79,5% des patients dans le groupe ABOi ont été transfusés au cours des 10 premiers jours post-greffe avec une moyenne de $3,5 \pm 3,4$ culots globulaires contre 27,2% des patients dans le groupe ABOc avec une moyenne de $0,8 \pm 1,9$ culots globulaires ($p= 0,00002$).

La fréquence élevé des complications hémorragiques dans le groupe ABOi peut être expliquée par la baisse statistiquement significative, en pré-greffe immédiat et jusqu'au premier mois post greffe, du taux de fibrinogène, du taux de plaquettes, du taux de prothrombine et du taux d'hémoglobine comparativement aux patients greffés ABOc.

Toutes les complications chirurgicales répertoriées dans notre étude (thrombose des vaisseaux rénaux, lymphocèle, éventrations, déhiscence de plaie, fistules urinaires) montrent l'absence de différence statistiquement significative entre les deux groupes ABOi et ABOc. La survenue de lymphocèles conduisant à la compression des voies urinaires a été observées chez 8 patients soit 18% des patients ABOi et 7 soit 16% des patients ABOc (NS).

Les complications infectieuses, dans notre étude, étaient significativement plus fréquentes dans le groupe ABOi touchant 72,7% des patients contre 47,7% des patients greffés ABOc ($p= 0,016$). L'infection à BK virus, définie par au moins un épisode de BK virus dans le sang, était plus fréquente dans le groupe ABOi comparativement au groupe ABOc avec respectivement 18,18% contre 4,54% ($p < 0,05$). De même, cette infection à BK virus survenait de façon plus précoce dans le groupe ABOi avec une moyenne de survenue de 72 +/- 55 jours contre 92 +/- 71 jours dans le groupe ABOc. Mais cela ne s'est pas traduit par

plus de néphropathies associées au BK virus touchant 3 patients ABOi contre zéro patients ABOc.

Les pneumopathies étaient significativement plus fréquents chez les patients ABOi touchant 4 patients soit 9,1% et épargnant le groupe ABOc. Inversement, les cas de sepsis, de pyélonéphrite aiguë et d'infections fongiques étaient similaires dans les deux groupes.

Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative dans la survenue des complications métaboliques et iatrogènes dans les deux groupes ABOi et ABOc. En effet, l'HTA post-transplantation nécessitant au moins un anti-hypertenseur a été observée chez 63,6% des patients ABOi et 50% des patients ABOc ($p = 0,196$). De même, 4,5% des patients aussi bien ABOi qu'ABOc ont présenté un diabète sucré post-transplantation nécessitant le recours à un traitement hypoglycémiant. Une leucopénie $< 1500 / \text{mm}^3$ ayant nécessité un traitement à base de Granocyte® a été trouvée chez 13,6% de nos patients ABOi contre 11,4% des patients ABOc ($p = 0,747$). Enfin, une diarrhée durant plus de trois semaines a eu lieu chez quatre patients ABOi et deux patients ABOc (NS).

En conclusion, notre étude démontre que les patients transplantés ABOi ont d'aussi bon résultats que les patients ABOc. Cependant, dans les 6 mois post-greffe, les patients ABOi présentent des complications infectieuses plus fréquentes et en particulier plus d'infections à BK virus. De même, dans la période péri-opératoire et post-opératoire précoce, les patients ABOi ont significativement plus de complications hémorragiques nécessitant plus de transfusions sanguines d'où l'intérêt d'une gestion pré-opératoire plus prudente des facteurs de la coagulation.

Ainsi, nous recommandons :

- une gestion pré-opératoire plus prudente des facteurs de la coagulation car la déplétion des facteurs de coagulation en pré-transplantation rénale expliquerait le risque hémorragique accru en post-transplantation rénale chez les patients greffés ABOi
- une correction des facteurs de risque modifiables et potentiels de saignement per et postopératoire tels que :

. le taux d'urée élevé dans le sang en augmentant la durée des séances d'hémodialyse en pré-transplantation rénale

. la baisse des facteurs de coagulation :

- . par transfusion en pré-greffe de PFC
- . en limitant le nombre de séances d'aphérèse pré-greffe (si possible)
- . en ciblant le titres des isoagglutinines pré-transplantation $\leq 1/16$.

Références Bibliographiques

- 1. Hiesse C.** Epidémiologie de la transplantation rénale en France. EMC – Néphrologie 2014; 11(4) :1-10 [Article 18-025-C-10]
- 2. Maryvonne H.** L'évolution de la transplantation rénale ces 20 dernières années. Presse Med. 2011; 40: 1074-1080
- 3. Rostaing L, Allal A, Sallusto F, Debiol B, Esposito L, Doumerc N, et al.** Greffe rénale ABO-incompatible. EMC - Néphrologie 2015;12(2):1-10
- 4. Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyere M, et al.** Present experience in a series of 26 AB0-incompatible living donor allografts. Transplant Proc. 1987;19:4538–42.
- 5. Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyere M et al.** Splenectomy as a prerequisite for successful human ABO-incompatible renal transplantation. Transplant Proc, 1985; 17: 138-143.
- 6. Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al.; Japanese ABO-Incompatible Kidney Transplantation Committee.** Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. Am J Transplant 2004;4:1089-96
- 7. Tydén G, Kumlien G, Fehrmann I.** AB0 incompatible kidney transplants without splenectomy, using antigen specific immunoabsorption and rituximab. Am J Transplant. 2005; 5:145–8.
- 8. Tydén G, Donauer J, Wadström J, Kumlien G, Wilpert J, Nilsson T, et al.** Implementation of a Protocol for ABO-incompatible kidney transplantation: a three-center experience with 60 consecutive transplants. Transplantation 2007;83:1153–5.
- 9. Schwartz J, Stegall MD, Kremers WK, Gloor J.** Complications, Resource Utilizations, and Cost of AB0-Incompatible Living Donor Kidney Tranplantation. Transplantation. 2006; 82:155–63.
- 10. Tydén G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Fehrman I, et al.** The Stockholm experience with AB0-incompatible kidney transplants without splenectomy. Xenotransplantation. 2006;13:105–7.
- 11. Nordén G, Briggs D, Cockwell P, Lipkin G, Mjörnstedt L, Breimer ME, et al.** AB0-incompatible live donor renal transplantation using blood group A/B carbohydrate antigen immunoabsorption and anti-CD20 antibody treatment. Xenotransplantation. 2006;13:148–53.
- 12. Hwang JK, Kim SI, Choi BS, et al.** Short-term results of ABO-incompatible living donor kidney transplantation: comparison with ABO-compatible grafts. J Korean Surg Soc 2011; 81: 10.

- 13. B. H. Chung, J. Y. Lee, S. H. Kang et al.**, Comparison of clinical outcome between high and low baseline anti-ABO antibody titers in ABO-incompatible kidney transplantation, *Renal Failure*, 2011; 33:150–158.
- 14. D. J. Cook, B. Graver, and P. I. Terasaki**, ABO incompatibility in cadaver donor kidney allografts, *Transplantation Proceedings*, 1987; 19: 4549–4552.
- 15. N. P. Couch, R. E. Wilson, E. B. Hager, and J. E. Murray**, Transplantation of cadaver kidneys: experience with 21 cases, *Surgery*, 1966; 59: 183–188.
- 16. G. Dunea, S. Nakamoto et al.**, Renal homotransplantations in 24 patients, *British Medical Journal*, 1965;5426:7–13.
- 17. T. E. Starzl, T. L. Marchioro, J. H. Holmes et al.**, Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities, *Surgery*, 1964; 55: 195–200.
- 18. J. Thielke, B. Kaplan, and E. Benedetti**, The role of ABOincompatible living donors in kidney transplantation: state of the art, *Seminars in Nephrology*, 2007;4:408–413.
- 19. H. Genberg, G. Kumlien, L. Wennberg, and G. Tyden**, “Isoagglutinin adsorption in ABO-incompatible transplantation,” *Transfusion and Apheresis Science*, 2010;43:231–235.
- 20. H. Ishida, K. Tanabe, H. Toma, and T. Akiba**, Therapeutic apheresis therapy for ABO-incompatible renal transplantations, *Therapeutic Apheresis*, 2003;7:520–528.
- 21. R. A. Montgomery**, Renal transplantation across HLA and ABO antibody barriers: integrating paired donation into desensitization protocols, *Am J Transplant*. 2010;10:449–457.
- 22. T. Oettl, J. Halter, A. Bachmann et al.**, ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation: a prospective, single-centre analysis including serial protocol biopsies, *NDT*. 2009;24: 298-303.
- 23. H. Genberg, G. Kumlien, L. Wennberg, U. Berg, and G. Tyden**, ABO-incompatible kidney transplantation using antigen specific immunoabsorption and rituximab: a 3-year followup, *Transplantation*. 2008;85:1745–1754.
- 24. K. Tanabe**, Japanese experience of ABO-incompatible living kidney transplantation, *Transplantation*. 2007;84: S4–S7.
- 25. S. Fuchinoue, Y. Ishii, T. Sawada et al.**, The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with Rituximab induction, *Transplantation*. 2011;91: 853–857.
- 26. Patrizia Amicoa, Daniel Oertlib, Lorenz Gürkeb et al.**, La transplantation rénale ABO incompatible Rétrospective et perspective, *Forum Med Suisse* 2008;8(40):751–756
- 27. Karine Hadaya**. Transplantation rénale ABO incompatible. *Rev Med Suisse* 2012 ; 8 : 1310-3

- 27. M. E. BREIMER**, Surmonter les barrières classiques des groupes sanguins ABO en transplantation d'organe, Flammarion Médecine-sciences - Actualités néphrologiques 2006
- 28. Rouger P.** Influence des antigènes de groupes sanguins en transplantation. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-000-R-52, 2006.
- 29. Lawrence C, Galliford JW, Willicombe MK.** Antibody removal before ABO-incompatible renal transplantation: how much plasma exchange is therapeutic? *Transplantation* 2011;92:1129–33.
- 30. Fehr T, Stussi G.** ABO-incompatible kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:376–85.
- 31. Shirakawa H, Ishida H, Shimizu T.** The low dose of rituximab in ABOncompatible kidney transplantation without a splenectomy: a singlecenter experience. *Clin Transplant* 2011;25:878–84.
- 32. Ferraro AJ, Drayson MT, Savage CO, MacLennan IC.** Levels of autoantibodies, unlike antibodies to all extrinsic antigen groups, fall following B cell depletion with rituximab. *Eur J Immunol* 2008;38:292–8.
- 33. Ishida H, Miyamoto N, Shirakawa H.** Evaluation of immunosuppressive regimens in ABO-incompatible living kidney transplantation: single center analysis. *Am J Transplant* 2007;7:825–31.
- 34. Tydén G, Kumlien G, Fehrman I.** Successful ABOncompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoabsorption and rituximab. *Transplantation* 2003;76:730-1.
- 35. Setoguchi K, Ishida H, Shimmura H, Shimizu T, Shirakawa H, et al.** Analysis of renal transplant protocol biopsies in AB0-incompatible kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7:1–9.
- 36. Takahashi K, Saito K.** ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Rev* 2013;27:1–8.
- 37. Galili U.** Immune response, accommodation, and tolerance to transplantation carbohydrate antigens. *Transplantation*, 2004 ; 78 : 1093-1098.
- 38. Norden G, Briggs D, Cockwell P et al.** Blood group ABO incompatible live donor renal transplantation using carbohydrate based immunoabsorption and anti-CD20 antibody treatment. *Xenotransplantation*, 2006 ; 13(2):148-53.
- 39. Takahashi K.** Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation. Amsterdam Elsevier, 2004.

- 40. Milljae Shin, Sung-Joo Kim.** ABO Incompatible Kidney Transplantation-Current status and uncertainties, Hindawi Publishing Corporation Journal of Transplantation Volume 2011, Article ID 970421, 11 pages doi:10.1155/2011/970421
- 41. D. Toki, H. Ishida, S. Horita, K. Setoguchi, Y. Yamaguchi, and K. Tanabe,** Impact of low-dose rituximab on splenic B cells in ABO-incompatible renal transplant recipients, *Transpl Int.* 2009;22:447–454.
- 42. W. D. Park, J. P. Grande, D. Ninova et al.,** Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self-protection against antibody-mediated injury, *Am J of Transplant.* 2003;3: 952–960.
- 43. J.Wilpert, K. G. Fischer, P. Pisarski et al.** Long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation based on antigen-specific desensitization. An observational comparative analysis. *Nephrol Dial Transplantation* 2010; 25: 3778-3786
- 44. Zschiedrich S, Kramer-Zucker A, Jänigen B, Seidl M, Emmerich F, Pisarski P, Huber TB.** An update on ABO-incompatible kidney transplantation. *Transpl Int.* 2015;28(4):387-97.
- 45. G. Karam, F. Maillet, G. Braud, S. Battisti, J.-F. Hétet et al.,** Complications chirurgicales de la transplantation rénale. *Annales d'urologie* 41 (2007) 261–275
- 46. C. Legendre et al.,** La transplantation rénale, Médecine Sciences Publications Lavoisier
- 47. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Kuypers D, Winkler M, et al.** Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2005;5:2521–30.
- 48. Goel M, Flechner SM, Zhou L, Mastroianni B, Savas K, Derweesh I, et al.** The influence of various maintenance immunosuppressive drugs on lymphocele formation and treatment after kidney transplantation. *J Urol* 2004;171:1788–92.
- 49. Osman Y, Shokeir A, Ali-el-Dein B, Tantawy M, Wafa EW, el-Dein AB, et al.** Vascular complications after live donor renal transplantation: study of risk factors and effects on graft and patient survival. *J Urol* 2003;169:859–62.
- 50. Julia P., Alsac J.-M., Fabiani J.-N.** Complications vasculaires de la transplantation rénale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Chirurgie vasculaire, 43-310, 2011.
- 51. A. Ardelean , D. Mandry , M. Claudon.** Complications vasculaires de la transplantation rénale : conduite diagnostique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Journal de radiologie (2011) 92, 343-357

- 52. Manuel O, Venetz JP, Fellay J et al.** Efficacy and safety of universal valganciclovir prophylaxis combined with a tacrolimus/mycophenolate-based regimen in kidney transplantation. Swiss Med Wkly, 2007, 137 : 669-676.
- 53. Joseph JT, Kingsmore DB, Junor BJR et al.** The impact of late acute rejection after cadaveric kidney transplantation. Clin Transplant, 2001, 15 : 221-227.
- 54. Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA et al.** Complement activation in acute humoral renal allograft rejection : diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. J Am Soc Nephrol, 1999, 10 : 2208-2214.
- 55. Moll S, Pascual M.** Humoral rejection of organ allografts. Am J Transplant, 2005, 5 : 2611-2618.
- 56. Legendre C., Loupy A., Anglicheau D., Zuber J., Noël L.-H. et al.** Rejets aigus humoraux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-065-E-15, 2010.
- 57. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH et al.** Delayed graft function in kidney transplantation. Lancet, 2004, 364 : 1814-1827.
- 58. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr et al.** Association between delayed graft function and allograft and patient survival : a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24 : 1039-1047.
- 59. Koning OH, Ploerg RJ, Van Bockel JH et al.** Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation : a prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin solution in multi-organ donors. Transplantation, 1997, 63 : 1620-1628.
- 60. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA et al.** A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. Transplantation, 2003, 76 : 798-802.
- 61. Munivenkatappa R, Haririan A, Papadimitriou JC et al.** Tubular epithelial cell and podocyte apoptosis with de novo sirolimus based immunosuppression in renal allograft recipients with DGF. Histol Histopathol, 2010, 25 : 189-196.
- 62. A. Hertig,** Reprise retardée de fonction rénale Delayed graft function. Néphrologie et thérapeutiques (2008) 5, S184-S187
- 63. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T et al.** Belatacept Study Group. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. N Engl J Med 2005;353:770–81.

- 64.** Mourad G., Garrigue V., Bismuth J., Szwarc I., Delmas S., Iborra F. Suivi et complications non immunologiques de la transplantation rénale. EMC (Elsevier SAS, Paris), Néphrologie, 18-065-D-10, 2005.
- 65.** Reischig T, Jindra P, Hes O et al. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. Am J Transplant, 2008, 8 : 69-77.
- 66.** Hodson EM, Craig JC, Strippoli GF et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2008 : CD003774.
- 67.** Audard V, Matignon M, Hemery F et al. Risk factors and long-term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty. Am J Transplant, 2006, 6 : 95-99.
- 68.** Cheng J, Ke Q, Jin Z, Wang H et al. Cytomegalovirus infection causes an increase of arterial blood pressure. PLoS Pathog, 2009, 5 : e1000427.
- 69.** Vliegen I, Duijvestijn A, Grauls G et al. Cytomegalovirus infection aggravates atherogenesis in apoE knockout mice by both local and systemic immune activation. Microbes Infect, 2004, 6 : 17-24.
- 70.** Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. Transplantation, 2010, 89 : 779-795.
- 71.** Khoury JA, Storch GA, Bohl DL et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. Am J Transplant, 2006, 6 : 2134-2143.
- 72.** Snyder JJ, Israni AK, Peng Y et al. Rates of first infection following kidney transplant in the United States. Kidney Int, 2009, 75 : 317-26.
- 73.** San Juan R, Aguado JM, Lumbreiras C et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients : data from the RESITRA study group. Am J Transplant, 2007, 7 : 964-71.
- 74.** Mourad G., Garrigue V., Delmas S., Szwarc I., Deleuze S., Bismuth J., Bismuth M., Seconde M. Complications infectieuses et néoplasiques après transplantation rénale. EMC (Elsevier SAS, Paris), Néphrologie, 18-065-D-15, 2005.
- 75.** Razonable RR, Rivero A, Brown RA et al. Detection of simultaneous beta-herpesvirus infection in clinical syndromes due to defined CMV infection. Clin Transplant, 2003, 17 : 114-120.

- 76. Humar A, Asberg A, Kumar D et al.** An assessment of herpesvirus co-infections in patients with CMV disease : correlation with clinical and virologic outcomes. Am J Transpl, 2009, 9 : 374-81.
- 77. Daniel C. Brennan, Irfan Agha, Daniel L. Bohl et al.,** Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. Am J Transplant 2005; 5: 582-594
- 78. Hirsch H, Randhawa P and the AST Infectious Diseases Community of Practice.** BK virus in solid organ transplant recipients. Am J Transplant, 2009, 9 (suppl 4) : S136-S146.
- 79. Hirsch H, Brennan D, Drachenberg C et al.** Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation : interdisciplinary analyses and recommendations. Transplantation, 2005, 79 : 1277-1286.
- 80. Saad E, Bresnahan B, Cohen E et al.** Successful treatment of BK viremia using immunosuppression without antiviral therapy. Transplantation, 2008, 85 : 850-854.
- 81. Rostaing L.,** Gestion médicale de la période post-opératoire et de ses complications : Cours internationale de néphrologie sur la Transplantation Rénale, 14-16 Janvier 2013 ; Dakar.
- 82. De Souza RM, Olsburgh J.** Urinary tract infection in the renal transplant patient. Nature Clinical Practice Nephrology, 2008, 4 : 252-264.
- 83. Fishman JA.** Introduction : infection in solid organ transplant recipients. Am J Transplant, 2009, 9 (Suppl. 4) : S3-6.
- 84. Pellé G, Vimont S, Levy PP et al.** Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. Am J Transplant, 2007, 7 : 899-907.
- 85. Albano L, Bretagne S, Mamzer-Bruyneel MF et al.** Evidence that graft-site candidiasis after kidney transplantation is acquired during organ recovery : a multicenter study in France. Clin Infect Dis, 2009, 48 : 194-202.
- 86. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR et al.** Invasive fungal infections among organ transplant recipients : results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. Clin Infect Dis, 2010, 50 : 1101-1111.
- 87. Baddley JW, Andes DR, Marr KA et al.** Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. Clin Infect Dis, 2010, 50 : 1559-1567.
- 88. Ojo AO.** Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. Transplantation, 2006, 82 : 603-611.
- 89. Opelz G, Wujciak T, Ritze E.** Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Kidney Int, 1998, 53 : 217-222.

- 90.** European Renal Association (ERA-EDTA), European Society For Organ Transplantation (ESOT), European Dialysis And Transplant Association. European best practice guidelines for renal transplantation (Part 2). Section IV : Long term management of the transplant recipient. IV.5 Cardiovascular risks. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17 : 24-31.
- 91.** Massy ZA, Kasiske BL. Post-transplant hyperlipidemia and management J Am Soc Nephrol, 1996, 7 : 971-977.
- 92.** Massy ZA, Andréjak M. The interest of statins in nephrology Presse Med. 2004, 33 :1207-12.
- 93.** Montori VM, Basu A, Erwin PJ et al. Posttransplantation diabetes : a systematic review of the literature. Diabetes Care, 2002, 25 : 583-592.
- 94.** Rodrigo E, Fernandez-Fresnedo G, Valero R et al. New-onset diabetes after kidney transplantation : risk factors. J Am Soc Nephrol, 2006, 17 : S291-295.
- 95.** Laure-Hélène Noël., Lésions élémentaires des rejets. 8^{ème} séminaire de formation médicale continue de la société de néphrologie. Paris, la pitié-Salpêtrière 2012
- 96.** K. Tanabe, K. Takahashi, S. Kazunori, T. Tokumoto et al. Long-Term Results of ABO-incompatible living kidney transplantation : A Single-Center Experience. Clinical Transplantation 65(2), 27 January 1998, pp 224-228
- 97.** Schachtner T, Stein M, Reinke P. ABO desensitization affects cellular immunity and infection control after renal transplantation. Transpl Int. 2015;28(10):1179-94.
- 98.** Flint SM, Walker RG, Hogan C, Haeusler MN, Robertson A, Francis DM, et al. Successful ABO-incompatible kidney transplantation with antibody removal and standard immunosuppression. Am J Transplant 2011;11:1016–24.
- 99.** Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, James NT, Montgomery RA, Segev DL. Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. Transplantation 2012;93:603–9.
- 100.** Tydén G, Kumlien G, Berg UB. ABO-incompatible kidney transplantation in children. Pediatr Transplant 2011;15:502–4.
- 101.** Hwang JK, Kim YK, Kim JM, Chung BH, Choi BS, Yang CW, Kim YS, Moon IS, Kim JI. Comparative analysis of ABO-incompatible living donor kidney transplantation with ABO-compatible grafts: a single-center experience in Korea. Transplant Proc. 2013;45(8):2931-6.
- 102.** G.S. Lipshutz, S. McGuire et al. ABO Blood Type-Incompatible Kidney Transplantation and Access to Organs. Arch Surg. 2011;146(4):453-458

- 103. Habicht A, Bröker V, Blume C, Lorenzen J, Schiffer M, Richter N, Klempnauer J, Haller H, Lehner F, Schwarz A.** Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients--a single centre experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(12):4124-31.
- 104. L.E. Becker, D.Siebert, C.Süsäl, G. Opelz et al.** Outcomes Following ABO-incompatible Kidney Transplantation Performed After Desensitization by Nonantigen-Specific Immunoabsorption. *Transplantation* 2015;00: 00–00
- 105. T. Nakao, H. Ushigome, K. Kawai, T. Nakamura, S. Harada, K. Koshino, T. Suzuki, T. Ito et al.** Evaluation of Rituximab Dosage for ABO-Incompatible Living-donor Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings* (2015), 47, 644e648
- 106. Opelz G, Morath C, Süsal C, Tran TH, Zeier M, Döhler B.** Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers. *Transplantation*. 2015 Feb;99(2):400-4.
- 107. Takahashi K, Saito S, Takahara S, The Japanese ABO-incompatible Kidney transplantation Committee.** Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2004;4:1089–96.
- 108. Ushigome H, Okamoto M, Koshino K, Nobori S, Okajima H et al.** Findings of graft biopsy specimens within 90 days after ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation compared with ABO-identical and non-identical transplantation. *Clin Transplant* 2010; 24 Suppl 22: 16-21
- 109. Kamar N, Milioto O, Puissant-Lubrano B, Esposito L et al.** Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. *Am J Transplant* 2010; 10: 89-98
- 110. de Weerd AE1, van Agteren M, Leebeek FW et al.** ABO-incompatible kidney transplant recipients have a higher bleeding risk after antigen-specific immunoabsorption. *Transpl Int*. 2015;28(1):25-33.
- 111. Renner FC, Czekalinska B, Kemkes-Matthes B, et al.** Postoperative bleeding after AB0-incompatible living donor kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 4164.
- 112. Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA et al.** Therapeutic plasma exchange reduces ABO titers to permit ABO-incompatible renal transplantation. *Transfusion* 2009; 49: 1248.
- 113. Tyden G, Kumlien G, Efvergren M.** Present techniques for antibody removal. *Transplantation*. 2007;84:S27.

- 114.** Lentine KL, Axelrod D, Klein C, Simpkins C, Xiao H et al. Early clinical complications after ABO-incompatible live-donor kidney transplantation: a national study of Medicare-insured recipients. *Transplantation*. 2014;98(1):54-65.
- 115.** N. Yoshimura, H. Ushigome, S. Nobori, T. Suzuki, K. Sakai et al. Usefulness and Safety of High-dose Mizoribine on ABO-incompatible Living Related Kidney Transplantation Using Anti-*cd20* and Anti-*cd25* Antibodies Without Splenectomy: 3-year Results. *Transplantation Proceedings*, 46, 391e394 (2014)
- 116.** Byung Ha Chung, Jeong Uk Lim, Yaeni Kim et al. Impact of the Baseline Anti-A/B Antibody Titer on the Clinical Outcome in ABO-Incompatible Kidney Transplantation. *Nephron Clin Pract* 2013;124:79–88
- 117.** Grim SA, Pham T, Thielke J, Sankary H et al. Infectious complications associated with the use of Rituximab for ABO-incompatible and positive cross-match renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2007; 21: 628–632.
- 118.** K. Tanabe, K. Takahashi, T. Tokumoto N. Ishikawa et al. Infectious Complications in ABO-Incompatible Living Donor Kidney Transplantation: A Single Center Experience. *Transplantation Proceedings*, 30, 3130–3132 (1998)
- 119.** S. Hatakeyama, T. Fujita, R. Murakami, Y. Suzuki, N. Sugiyama et al. Outcome Comparison of ABO-Incompatible Kidney Transplantation With Low-Dose Rituximab and ABO-compatible Kidney Transplantation : A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings*, 46, 445e448 (2014)
- 120.** Kim MH, Jun KW, Hwang JK, Kim JI, Chung BH et al. Risk factors for postoperative bleeding in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant* 2015;29(4): 365–372
- 121.** Dahae Won, Wonho Choe, Hee-jung Kim et al. Significance of Isoagglutinin Titer in ABO-Incompatible Kidney Transplantation. *J. Clin. Apheresis* 29:243–250, 2014.
- 122.** Hanafusa N, Hamasaki Y, Kawarasaki H, Kido R et al. The effect of different apheresis modalities on coagulation factor XIII level during antibody removal in ABO-blood type incompatible living related renal transplantation. *TransfusApher Sci.* 2013;49(2):254-8.
- 123.** Schaefer B, Tonshoff B, SchmidtJ et al. Bleeding complications in pediatric ABO-incompatible kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 327.
- 124.** Remuzzi G, Minetti L, Schieppati A. Treatment of anemia and bleeding in chronic kidney disease. In: CHRISTOPHER SW, ed. *Therapy in Nephrology and Hypertension*, 3rd edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 756.

- 125.** Sharif A, Alachkar N, Bagnasco S, Geetha D, Gupta G et al. Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO- and HLA-incompatible kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(8):1320-7.
- 126.** Zöllner S, Pablik E, Druml W, Derfler K, Rees A, Biesenbach P. Fibrinogen reduction and bleeding complications in plasma exchange, immunoabsorption and a combination of the two. *Blood Purif*. 2014;38(2):160-6.
- 127.** Yeh JH and Chiu HC. Coagulation abnormalities in serial double-filtration plasmapheresis. *J Clin Apher*. 2001;16(3):139-42.
- 128.** Fidler S, Swaminathan R, Lim W, Ferrari P et al. Peri-operative third party red blood cell transfusion in renal transplantation and the risk of antibody-mediated rejection and graft loss. *Transpl Immunol*. 2013;29(1-4):22-7.
- 129.** Tanabe K, Ishida H, Inui M, Okumi M et al. ABO-incompatible kidney transplantation: long-term outcomes. *Clin Transpl*. 2013;307-12.
- 130.** Aikawa A, Saito K, Takahashi K. Trends in ABO-incompatible kidney transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2015;13Suppl 1:18-22.
- 131.** Bentall A, Neil D, Sharif A, Ball S. ABO-incompatible kidney transplantation is a novel risk factor for BK nephropathy. *Transplantation*. 2015;99(2):e8-9.



ANNEXES

Annexe 1 : Classification de BANFF [95]

Un minimum de structures tissulaires est requis pour une analyse fiable :

- Biopsie « adéquate » : ≥ 10 glomérules et ≥ 2 artères de moyen calibre
- Biopsie « limite » : entre 7 et 9 glomérules et/ou 1 artère de moyen calibre
- Biopsie « insuffisante » : < 7 glomérules et/ou pas d'artère de moyen calibre

Classification de Banff 2005-2007

1- Rein normal

2- Anomalies à médiation humorale

- . Forme aiguë-C4d (+)/DSA (+)
 - . I- Nécrose tubulaire aiguë-inflammation minime
 - . II- Cellules inflammatoires dans les capillaires péri-tubulaires-thromboses,

MAT

- . III- Lésions vasculaires sévères (v3)
- . Forme chronique-active-C4d (+)/DSA(+)
 - . Glomérules avec doubles contours et/ou
 - . Feuilletage de la MB des capillaires péri-tubulaires et/ou
 - . Endartérite fibroproliférative et/ou
 - . FI/AT

3- Rejet Borderline: suspicion de rejet aigu cellulaire ($< i1$ ou $< t1$)

- . t1, t2 ou t3 avec i0 ou 1
- . i2 ou i3 avec t1

4. Rejet médié par les lymphocytes T

- . Rejet aigu à médiation cellulaire
 - . IA : infiltration cellulaire significative (i2/i3) et tubulite modérée multifocale (> 4 lymphocytes/section tubulaire)
 - . IB : infiltration cellulaire significative (i2/i3) et tubulite sévère (> 10 lymphocytes/section tubulaire)
 - . IIA : infiltration cellulaire significative (i2/i3) - artérite intime (v1)
 - . IIB : artérite intime sévère ($> 25\%$ de la lumière vasculaire; v2)
 - . III : Artérite transmurale ou nécrose fibrinoïde de la paroi musculaire (v3)
 - . Rejet chronique actif à médiation cellulaire : vasculopathie chronique du transplant avec endartérite fibroproliférante

5- Fibrose interstitielle et Atrophie tubulaire, sans élément d'orientation

- . Grade I : Fibrose interstitielle discrète et atrophie tubulaire (< 25% du cortex)
- . Grade II : Fibrose interstitielle modérée et atrophie tubulaire (25-50% du cortex)
- . Grade III : Fibrose interstitielle sévère et atrophie tubulaire (>50% du cortex)

Lésions aiguës à la classification de Banff

GLOMERULES	g0	Pas de glomérulite
Glomérulite	g1	Glomérulite dans <25% des glomérules
	g2	Glomérulite dans 25 à 75% des glomérules
	g3	Glomérulite dans >75% des glomérules
TUBES	t0	Peu ou pas d'infiltrat interstitiel (<10% du parenchyme non fibrosé)
Tubulite	t1	Plusieurs foyers de tubes présentant de 1 à 4 lymphocytes/section
	t2	Plusieurs foyers de tubes présentant de 5 à 10 lymphocytes/section
	t3	Plusieurs foyers de tubes présentant + de 10 lymphocytes /section ou au moins 2 foyers de destruction de la basale tubulaire avec i2/i3 et t2
INTERSTITIUM	i0	Peu ou pas d'infiltrat interstitiel (<10% du parenchyme non fibrosé)
Infiltrat	i1	10 à 25% de parenchyme inflammatoire
	i2	26 à 50% de parenchyme inflammatoire
	i3	> 50% de parenchyme inflammatoire
VAISSEAUX		
ARTERES	v0	Pas d'artérite
Artérite intime	v1	Artérite intime légère à modérée au moins une section artérielle
	v2	Artérite intime sévère avec obstruction >25% de la lumière vasculaire
	v3	Artérite transmurale et/ou nécrose fibrinoïde de la média
CAPILLAIRES	cpt0	< 3 cellules par section capillaire ou <10% de capillaires avec plus de 3 éléments
Capillarite péritubulaire	cpt1	3 à 4 cellules par section capillaire
	cpt2	5 à 10 cellules par section capillaire
	cpt3	>10 cellules par section capillaire

Lésions chroniques à la classification de BANFF

GLOMERULES		
Doubles contours	cg0	<10% des anses capillaires
	cg1	< 25% des anses capillaires du glomérule le plus atteint
	cg2	< 26% à 50% des anses capillaires du glomérule le plus atteint
	cg3	> 50% des anses capillaires du glomérule le plus atteint
Hypertrophie mésangiale	mm0	Pas d'hyperplasie mésangiale
	mm1	Hyperplasie mésangiale (au moins modérée) dans moins de 25% des glomérules
	mm2	Hyperplasie mésangiale (au moins modérée) dans 26 à 50% des glomérules
	mm3	Hyperplasie mésangiale (au moins modérée) dans >50% des glomérules
TUBES	ct0	Pas de tube atrophique
Atrophie tubulaire	ct1	<25% de tubes atrophiques
	ct2	De 26 à 50% de tubes atrophiques
	ct3	>50% de tubes atrophiques
INTERSTITIUM	ci0	Fibrose interstitielle <5% de la surface corticale
Fibrose interstitielle	ci1	6 à 25% de la surface corticale
	ct2	26 à 50% de la surface corticale
	ct3	>50% de la surface
VAISSEAUX		
Endartérite fibreuse	cv0	Pas d'endartérite fibreuse
	cv1	Endartérite réduisant de <25% la lumière vasculaire
	cv2	Endartérite réduisant de 26 à 50%
	cv3	Endartérite réduisant de plus de 50% la lumière
Hyalinose artériolaire	ah0	pas de hyalinose artériolaire
	ah1	Hyalinose légère à modérée d'au moins une artéiole
	ah2	Hyalinose modérée à sévère d'au moins une artéiole
	ah3	Hyalinose sévère de nombreuses artéioles

Annexe 2 : FICHE DE RECUEIL DES DONNEES

I- DONNEES INITIALES :

Nom et Prénom :

Date de Naissance :

Age (années) :

Sexe :

Date de Greffe :

Nombre de greffe :

Durée d'hospitalisation initiale en jours :

Durée de la greffe en mois :

Durée de l'ischémie froide en minutes :

Durée de l'ischémie chaude en minutes :

Néphropathie initiale :

Traitements d'induction (ATG ou Simulect) :

Anticorps anti-HLA :

II- ABO (GROUPE ABO INCOMPATIBLE) :

1- Groupage :

- Donneur :
- Receveur :

2- Rhésus :

- Donneur :
- Receveur :

3- Agglutinines irrégulières :

4- Iso-agglutinine :

- Anti-A :
 - . Dates :
 - . Titres :
- Anti-B :
 - . Dates :
 - . Titres :

III- J-1 PRE-GREFFE RENALE :

1- Bilan d'hémostase :

- Hb :
- Plaquettes :
- Globules blanc :
- PNN :
- TP (%) :
- Fibrinogène (g/l) :
- TCA :

2- Créatininémie $\mu\text{mol/l}$:

3- Résiduel Tacrolimus $\mu\text{g/l}$:

IV- J-0 GREFFE RENALE :

1- Bilan d'hémostase :

- Hb :
- Plaquettes :
- Globules blanc :
- PNN :
- TP (%) :
- Fibrinogène (g/l) :
- TCA :

2- Créatininémie $\mu\text{mol/l}$:

3- Résiduel Tacrolimus $\mu\text{g/l}$:

V- J+1 POST-GREFFE RENALE :

1- Bilan d'hémostase :

- Hb :
- Plaquettes :
- Globules blanc :
- PNN :
- TP (%) :
- Fibrinogène (g/l) :
- TCA :

2- Créatininémie $\mu\text{mol/l}$:

3- Résiduel Tacrolimus $\mu\text{g/l}$:

VI- J+2 POST-GREFFE RENALE :

1- Bilan d'hémostase :

- Hb :
- Plaquettes :
- Globules blanc :
- PNN :
- TP (%) :
- Fibrinogène (g/l) :
- TCA :

2- Créatininémie $\mu\text{mol/l}$:

3- Résiduel Tacrolimus $\mu\text{g/l}$:

VII- J+7 POST-GREFFE RENALE :

1- Bilan d'hémostase :

- Hb :
- Plaquettes :
- Globules blanc :
- PNN :
- TP (%) :
- Fibrinogène (g/l) :
- TCA :

2- Créatininémie $\mu\text{mol/l}$:

3- Résiduel Tacrolimus $\mu\text{g/l}$:

VIII- M+1 POST-GREFFE RENALE :

1- Bilan d'hémostase :

- Hb :
- Plaquettes :
- Globules blanc :
- PNN :
- TP (%) :
- Fibrinogène (g/l) :
- TCA :

2- Créatininémie $\mu\text{mol/l}$:

3- Résiduel Tacrolimus $\mu\text{g/l}$:

IX- M+3 POST-GREFFE RENALE :

1- Bilan d'hémostase :

- Hb :
- Plaquettes :
- Globules blanc :
- PNN :
- TP (%) :
- Fibrinogène (g/l) :
- TCA :

2- Créatininémie $\mu\text{mol/l}$:

3- Résiduel Tacrolimus $\mu\text{g/l}$:

X- M+6 POST-GREFFE RENALE :

1- Bilan d'hémostase :

- Hb :
- Plaquettes :
- Globules blanc :
- PNN :
- TP (%) :
- Fibrinogène (g/l) :
- TCA :

2- Créatininémie $\mu\text{mol/l}$:

3- Résiduel Tacrolimus $\mu\text{g/l}$:

XI- COMPLICATIONS INFECTIEUSES :

1- Complications bactériennes :

- Germes :
- Localisation :
- Diagnostic biologique :
- Traitement et durée :
- Date de survenue :

2- Complications virales :

- Virus :
- Localisation :

- Diagnostic :
 - . Urines :
 - . Sang :
- Histologie :
- Traitement :
- Date de survenue :

3- Complications fongiques :

- Germes :
- Localisation :
- Diagnostic biologique :
- Traitement et durée :
- Date de survenue :

4- Complications parasitaires :

- Parasites :
- Localisation :
- Sérologies :
- Traitement et durée :
- Date de survenue :

XII- COMPLICATIONS CHIRURGICALES :

1- Complications urinaires :

- Fistules urinaires :
- Urinomes :
- Autres :

2- Complications vasculaires :

- Thrombose artérielle :
- Thrombose veineuse :
- Autres :

3- Lymphocèles :

- Nombre de ponction :
- Marsupialisation :
- Traitement chirurgical :

4- Autres :

XIII- COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES :

1- Saignement per-opératoire :

2- Hématomes:

- Localisation :
- Date :
- Causes :
- Drainé ou non :

3- Hémorragies :

- Type :
- Localisation :
- Causes :
- Nécessité de reprise chirurgicale :
- Date :

4- Autres :

- Type :
- Date :

XIV- COMPLICATIONS IMMUNOLOGIQUES :

1- Rejet hyperaigu :

- Date :
- Traitement :
- Evolution :

2- Rejet aigu :

- Date :
- Type :
- Traitement :
- Evolution :

3- Rejet chronique :

- Date
- Type :
- Traitement :
- Evolution :

XV- REPRISE RETARDEE DE LA FONCTION RENALE :**1- Créatininémie à J5 post-op :****2- Causes :**

- NTA :
- Autres :

3- Date de reprise de la FR en jours :**4- Nombre de séance de dialyse****XVI- COMPLICATIONS IATROGENES :**

1- Présence (Oui/Non) :

2- Type :

3- Date :

XVII- TRANSFUSIONS SANGUINES :

- Présence (Oui/Non) :

- Per-opératoire :

- J0 :

- J+1 :

- J+2 :

- J+3 :

- J+4 :

- J+5 :

- J+6 :

- J+7 :

- J+8 :

- J+9 :

- J+10 :

Résumé

Introduction :

En raison de la pénurie de reins provenant de donneurs décédés et le nombre croissant de candidat à la greffe rénale, il est nécessaire de développer la greffe à partir du donneur vivant et d'y inclure les greffes rénales ABO incompatible (ABOi). La transplantation rénale à partir de donneur vivant est actuellement associée à une augmentation de la survie du patient et de l'allogreffe à long terme.

Objectifs :

L'objectif de notre étude est de comparer la fréquence et la nature des différentes complications précoces survenant au cours des 6 premiers mois post-transplantation rénale à partir de donneur vivant entre 2 groupes ABOi et ABO compatible (ABOc).

Patients et méthodes:

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique, cas-témoins, colligeant tous les patients greffés ABOi avec donneur vivant au nombre de 44 réalisés au service de néphrologie-dialyse-transplantation d'organes du Centre Hospitalier Universitaire Rangueil de Toulouse entre Avril 2011 et Juin 2015 et ayant un suivi post-greffe d'au moins trois mois. Pour le groupe témoin, 44 patients greffés ABOc avec donneur vivant ont été choisis en les appariant aux cas selon le sexe, la période de la greffe et l'âge au moment de la greffe.

Résultats:

Au cours des 6 premiers mois post-transplantation rénale, dans la période péri-opératoire et post-opératoire précoce, les patients greffés ABOi avaient significativement plus de complications hémorragiques comparé aux patients greffés ABOc, nécessitant ainsi plus de transfusions sanguines. Les complications hémorragiques ont été associée à une baisse statistiquement significative du taux de fibrinogène, de plaquettes, de prothrombine et d'hémoglobine chez les patients greffés ABOi comparativement aux patients greffés ABOc. De même, dans le groupe ABOi, les complications infectieuses étaient plus fréquentes, en particulier les infections à BK virus, comparées au groupe ABOc.

La survie des patients et du greffon rénal, les complications chirurgicales, immunologiques et métaboliques, ainsi que la durée d'hospitalisation initiale montraient l'absence de différence statistiquement significative entre les deux groupes ABOi et ABOc.

Conclusion:

Les patients transplantés ABOi ont d'aussi bon résultats que les patients ABOc. Cependant, les patients greffés ABOi ont significativement plus de complications hémorragiques comparés aux patients greffés ABOc nécessitant plus de transfusions sanguines. La déplétion des facteurs de coagulation en pré-transplantation rénale expliquerait le risque hémorragique accru en post-transplantation chez les patients greffés ABOi d'où l'intérêt d'une gestion pré-opératoire plus prudente des facteurs de la coagulation.

Mots-clés: Transplantation rénale, ABO incompatible, Complications hémorragiques, BK virus, Transfusion sanguine, Fibrinogène