



TRANSPLANTATION RENALE ABO INCOMPATIBLE ET SA FAISABILITE A FES EXPERIENCE GRENOBLOISE

Docteur

BEDDI MOHAMED LEMINE

Né le 31/12/1985 à Bareina (Mauritanie)

Pour l'obtention du

**Diplôme Médical de Spécialité
Néphrologie**

Equipe de Néphrologie
CHU HASSEN II Fès (Maroc)

- Pr SQALLI HOUSSAINI Tarik
- Pr KABBALI Nadia
- Pr CHOUHANI Basmat Amal

Equipe de Néphrologie CHUGA
Grenoble (France)

- Pr ROSTAING Lionel
- Dr JOUVE Thomas

Session JUIN 2018

Remerciement

A mes Maîtres

Au Maroc :

PROFESSEUR TARIK SQUALLI HOUSSAINI

Vous m'avez toujours réservé un accueil chaleureux et une disponibilité sans faille et ce malgré vos multiples obligations. Je ne peux que m'incliner devant un tel savoir vivre et être. Votre amabilité et votre gentillesse méritent toute notre admiration pour le maitre que vous êtes.

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de mon estime et de mon profonde reconnaissance. Qu'Allah vous protège.

PROFESSEUR NADIA KABBALI

Je vous remercie vivement pour la disponibilité et vos conseils. Cher Maitre nous avons apprécié dès le premier contact vos immenses qualités scientifique et humaine. Qui nous ont inspiré respect et admiration. Vous êtes pour moi un exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Un grand merci à Pr CHOUHANI Basmat Amal, à laquelle je souhaite tout le bien dans son chemin d'enseignante en Néphrologie

Merci à tous le royaume Chérifien pour son hospitalité durant ses quatre belles années passées ici.

En France :

Le Professeur ROSTAING Lionel

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.

Votre simplicité, votre modestie, votre disponibilité et votre goût du travail sont appréciés par tous et font de vous un universitaire modèle.

Nous ne saurons trouver des mots pour exprimer le respect et l'admiration que nous avons pour vous.

Veillez trouver ici cher Professeur l'expression de notre admiration et de notre profonde gratitude.

Dr JOUVE Thomas

Votre humanisme, votre culture scientifique et votre simplicité sont connus de tous et font de vous un maître respecté. Nous nous en inspirerons au cours de notre vie professionnelle. Qu'il nous soit permis de vous remercier très chaleureusement et de vous témoigner toute notre gratitude. Je souhaite tout le bien dans ton chemin d'enseignante en Néphrologie

Je remercie :

Dr Abdellatif SIDI ALY

Je n'oublierai jamais l'accueil chaleureux, l'amitié que vous m'avez toujours réservés et l'effort que vous avez fait pour contribuer à ma formation et celle de mes compatriotes.

Soyez assurés de ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

Puisse ce travail vous honorer et témoigner ma profonde admiration et affection.

Dr SIRAJEDINE Khaled

*Nous avons eu la chance et le privilège de profiter de votre enseignement de qualité et de
votre sagesse.*

*Permettez-nous, cher maître, de vous exprimer notre reconnaissance et notre profond
respect.*

Dr ALADIB Mohamed

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde
admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*A TOUTE L'EQUIPE DE NEPHROLOGIE HEMODIALYSE (Fès .Grenoble.
romans sur Isère)*

*Merci pour votre soutien et franche collaboration, ma profonde gratitude pour votre
disponibilité indéfectible*

Dédicace

A MON CHER ONCLE NAJEH Mon conseiller, et ami fidèle, qui m'a assisté dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles....

Je te suis très reconnaissant, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse.

À toute ma famille

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

Sommaire

Partie I : Revue de la littérature	10
INTRODUCTION.....	11
1. RAPPELS SUR LES GROUPES SANGUINS.....	15
2. LE PROTOCOLE GREFFE RENALE ABO INCOMPATIBLE	17
3. DESIMMUNISATION POUR LA GREFFE RENALE ABO-INCOMPATIBLE.....	18
4. STRATEGIES IMMUNOSUPPRESSIVES EN GREFFE RENALE ABOI	23
5. DEPOTS DE C4d SUR LES BIOPSIES RENALES	24
6. CONCEPT D'ACCOMMODATION	26
7. RISQUES INFECTIEUX ET NEOPLASIQUES.....	28
8. DEVENIR A LONG TERME DES PATIENTS AYANT EU UNE GREFFE RENALE ABO- INCOMPATIBLE	29
Partie II : Notre étude	31
I. PROTOCOLE D'ETUDE.....	32
II. RESULTATS.....	36
1. PATIENTS	36
2. Préparation en pré-greffe :	37
3. SURVIE DU PATIENTS ET DU GREFFON	38
4. FONCTION DU GREFFON	38
5. HISTOLOGIE RENALE	39
6. PERFUSION D'IMMUNOGLOBULINES (Ivig).....	39
7. COMPLICATIONS INFECTIEUSES.....	40
8. DESIMMUNISATION.....	41
9. COMPLICATIONS CHIRURGICALES	44
III. ANNEXES RESULTATS	45
IV. EVALUATION DU COÛT	58
V. DISCUSSION.....	59

VI.	LA FAISABILITÉ AU CHU HASSEN II FES.....	63
VII.	CONCLUSION.....	66
VIII.	REFERENCES.....	67
IX.	ANNEXE: CAS CLINIQUES	73

LISTE DES ABREVIATIONS

ABOi	: ABO incompatible
ABOc	: ABO compatible
ATG	: Globuline antithymocyte
BKV	: BK virus
CD4	: Cluster de différenciation 4
CD8	: Cluster de différenciation 8
CHU	: Centre hospitalo-universitaire
CMV	: Cytomégalovirus
C4d	: Fraction 4d du complément
D	: Donneur
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
DFPP	: Plasmaphérèse double filtration
DSA	: Donor specific antibodies
EBV	: Epstein Barr Virus
ECBU	: Etude cyto bactériologique des urines
EC-MPS	: Enteric-coated mycophenolate sodium
EP	: Echange plasmatique
FACS	: Fluorescence-activated cell sorting
FAV	: Fistule artério-veineuse
FIAT	: Fibrose Interstitielle et Atrophie Tubulaire
HLA	: Human leukocyte antigen
HLAi	: HLA incompatible
HTA	: Hypertension artérielle
IA	: Immunoabsorption

IF	: Immunofluorescence
Ig IV	: Immunoglobulines intraveineuses
IgM	: Immunoglobulines M
IgG	: Immunoglobulines G
IPP	: Inhibiteurs de la pompe à protons
IS	: immunosuppresseur
IRA	: Insuffisance rénale aigue
IRCT	: Insuffisance rénale chronique terminale
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IV	: Intraveineux
J	: Jour
LT	: Lymphocytes T
M	: Mois
MAT	: microangiopathie thrombotique
MMF	: Mycophénolate mofétil
MPA	: Acide mycophénolique
mTOR	: mammalian target of rapamycin
NF	: Non fait
NR	: Non retrouvé
NTIC	: Néphropathie tubulo-interstitielle chronique
PCR	: Polymerase chain reaction
PFC	: Plasma frais congelé
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PSE	: pousse-seringue électrique
R	: Receveur
RRF	: Reprise retardée de la fonction du greffon

SAL : sérum anti-lymphocytaire
SHU : syndrome hémolytique et urémique
TR : Transplantation rénale

Partie I :
Revue de la littérature

INTRODUCTION

La transplantation rénale représente une des illustrations les plus emblématiques des progrès réalisés par la médecine au cours de ces cinquante dernières années. C'est la solution certainement la plus satisfaisante à proposer aux patients présentant une insuffisance rénale terminale.

Plus de 50 ans après le succès des deux premières transplantations rénales réalisées à Boston et à l'hôpital Necker à Paris, la transplantation rénale est devenue le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale, car elle 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).

Un problème central, à savoir la carence d'organes constatée dans le monde entier, n'a pu jusqu'à présent être résolue de façon satisfaisante. De plus en plus, on note une stagnation, voire une diminution du nombre annuel de donneurs décédés.

C'est la raison pour laquelle, au cours des quinze dernières années, les dons de reins à partir de sujets vivants ont fait l'objet d'une promotion de plus en plus importante. Dans le passé, la compatibilité des groupes sanguins ABO représentait une condition *sine qua non*, et cela à la différence de la transplantation de cellules souches dans laquelle la compatibilité ABO n'est pas absolument nécessaire. L'incompatibilité avec les groupes sanguins ABO est une des causes les plus fréquentes qui empêchent un don de rein surtout dans nos pays où la grande partie des greffes rénales sont réalisées à partir de donneur vivant. De nouvelles méthodes thérapeutiques ont été développées au cours de ces dernières années, méthodes permettant de réaliser une transplantation rénale malgré une incompatibilité ABO entre donneur et receveur.

En 1955, Hume et al. ont rapporté les premières tentatives de transplantation rénale ABO incompatibles (ABOi), tentatives qui se sont soldées par la perte du

transplant dès les premiers jours post-opératoires. Des cas publiés ultérieurement, jusqu'à la moitié des années 80, ont montré une évolution variable. Seule une partie de ces transplantations avait été faites en toute conscience de l'incompatibilité ABO. Globalement, la survie du transplant était néanmoins très mauvaise.

Entre 1981 et 1989, l'équipe du professeur Alexandre, à Bruxelles, a réalisé 39 greffes rénales ABOi. Leur tout premier cas le fut par hasard : il s'agissait d'une greffe cadavérique d'un rein alloué par Eurotransplant, et 48 heures plus tard, l'équipe fut informée d'une erreur de groupe sanguin (incompatibilité), alors que le receveur était en train de normaliser sa fonction rénale, sans traitement particulier si ce n'est une induction par sérum antilymphocytaire, azathioprine et stéroïdes (sans ciclosporine). Néanmoins, ce programme a été stoppé en raison d'un très important taux de rejet aigu, avec perte de greffons.

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 eu égard au fait que la greffe rénale à partir de donneur décédé n'était pas possible dans ce pays, le shintoïsme – religion majoritaire au Japon – ne reconnaissant pas le concept de mort encéphalique mais uniquement celui de mort cardiaque. Malgré la splénectomie qui était la règle lors de la transplantation, le taux de rejet aigu vasculaire était très important et le taux de perte de greffon à un an de greffe était élevé, malgré une immunosuppression à base de ciclosporine, corticoïdes et azathioprine. Par la suite, les résultats se sont améliorés quand la ciclosporine et l'azathioprine ont été remplacés respectivement par le tacrolimus et l'acide mycophénolique. Toutefois, les résultats se sont vraiment améliorés plus tard quand la splénectomie a été remplacée par le Rituximab donné bien en amont de la greffe rénale.

Au cours des vingt dernières années, plus de 600 patients ont bénéficié d'une greffe rénale ABO incompatible au Japon[2], L'idée de base était d'éliminer les

isoagglutinines par une plasmaphérèse préopératoire et d'empêcher la néoformation d'anticorps par les lymphocytes B dans la rate par une splénectomie qui, la plupart du temps, était effectuée au moment de la transplantation. L'immunosuppression de base comportait le plus souvent une trithérapie comportant un anticalcineurine, des corticoïdes et un inhibiteur de la synthèse des bases puriques. Comparés aux receveurs de greffes rénales ABO compatibles, les résultats à long terme ne montrent après 9 ans, aucune différence significative, ni pour la survie des patients, ni pour celle du transplant. Cependant, on a noté un taux accru de complications durant la période juste après la transplantation. La mortalité enregistrée durant la première année après la transplantation était de 7%, le taux d'infection pratiquement de 20% et le taux de rejet aigu de 58%, taux très élevé en dépit d'une immunosuppression intensifiée

Au cours de l'année 2001, l'équipe suédoise de Tydén, a rapporté des résultats très satisfaisants de greffes rénales ABOi, réussies sans splénectomie. La splénectomie était remplacée à J-30 par l'administration d'une dose de rituximab (375 mg/m²). L'association à des techniques d'aphérèse pour l'épuration des anticorps déjà présents est le deuxième point majeur permettant une bonne évolution de la greffe rénale ABOi. La désimmunisation avant greffe reposait non pas sur des séances de plasmaphérèse mais sur des séances d'immunoabsorption spécifiques. L'immunosuppression, débutée à J-10 associait tacrolimus, corticoïdes, et mycophénolate mofétil. De plus, les patients recevaient un traitement d'induction par du sérum anti-lymphocytaire (SAL) de type Thymoglobulines® (Genzyme) en post-transplantation.

Ils ont à ce jour, une grande cohorte de patients transplantés rénaux avec donneurs vivants ABO incompatibles, dont les résultats montrent des taux de réussite similaires à ceux des greffes donneurs vivants ABO compatibles en terme de survenue de rejet aigu, de survie du greffon et de fonction du greffon.

1. RAPPELS SUR LES GROUPES SANGUINS

À l'orée du vingtième siècle, le monde de la recherche médicale se passionne pour l'immunologie naissante, particulièrement les mécanismes de défense antibactérienne, parmi les méthodes, encore rudimentaires, les techniques d'agglutination. C'est dans ce contexte en 1900 Karl Landsteiner, à l'Institut d'anatomo-pathologie de l'université de Vienne, publie le texte fondateur de l'existence des groupes sanguins. En 1924, Bernstein démontre que les groupes constituent des caractères héréditaires transmis selon les lois de Mendel. En 1950, ils ont été présentés comme étant un système d'antigène (Ag) et d'anticorps (Ac). Parmi tous les antigènes de groupes sanguins définis à ce jour, les antigènes ABO sont les plus importants en transplantation d'organes solides.

Groupes sanguins ABO

Les antigènes de groupes sanguins sont des polysaccharides avec un polymorphisme minime. Il y a trois antigènes majeurs : A (sous-types A1 et A2), B, et H (ce dernier correspondant au O). Uniquement deux d'entre eux (A et B) induisent des anticorps naturels (anti-A et anti-B). Ils sont exprimés sur les érythrocytes et sur d'autres tissus tels que l'endothélium vasculaire. Néanmoins, au niveau de 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.

Les anticorps anti-A et anti-B exercent sur l'endothélium leurs effets délétères dans le contexte de la greffe d'organe solide ABO incompatible. Ces polysaccharides sont des antigènes qui ne dépendent pas des lymphocytes T ; ainsi la production d'anticorps contre ce type d'antigènes ne requiert pas que ces lymphocytes T soient immuns. Au contraire, ces antigènes sont de faibles inducteurs d'une réponse immunitaire T spécifique. 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. Les antigènes de groupe sanguin sont des substances faiblement immunogènes, comparativement aux antigènes HLA ; cela est dû à leur nature biochimique, à leur distribution, probablement aussi à leur niveau d'expression et, enfin, à l'absence de lymphocytes T mémoires[3]

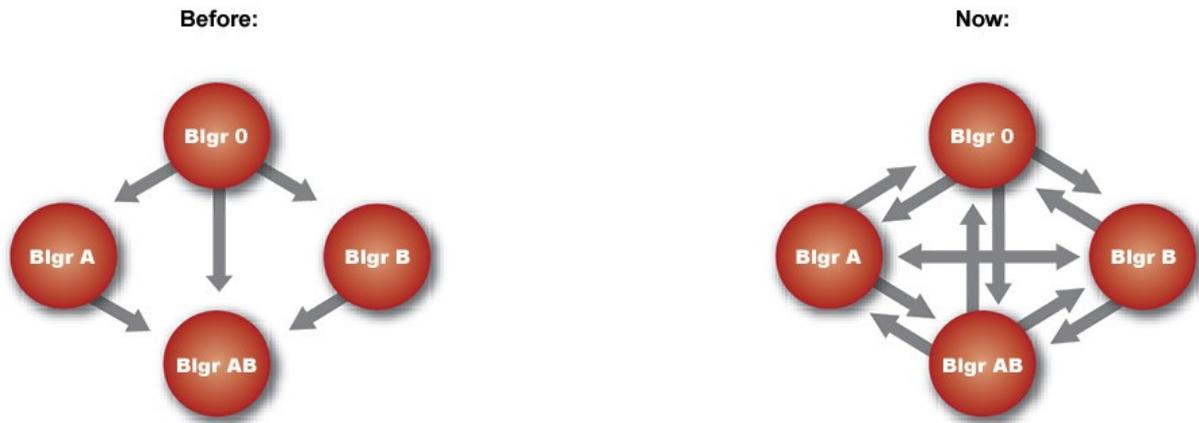
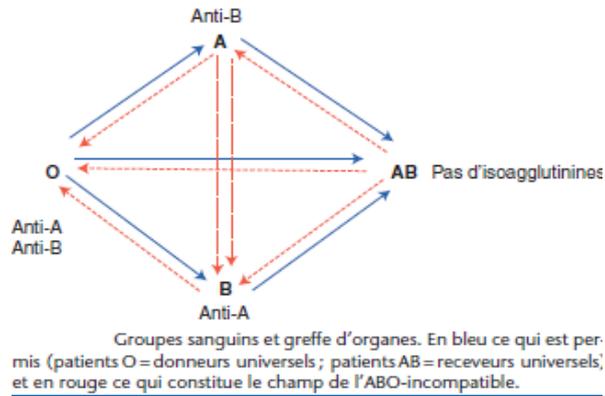
Anticorps dirigés contre les antigènes du groupe sanguin

Les anticorps dirigés contre les groupes sanguins A et B sont des anticorps naturels, essentiellement d'isotypes immunoglobulines M (IgM), mais il peut aussi y avoir des anticorps de type IgG anti-A/anti-B, particulièrement chez des individus de groupe O. Ces anticorps apparaissent durant le développement du système immunitaire ; ils sont dirigés contre des épitopes cross-réactifs qui sont portés par des éléments de la paroi des bactéries commensales digestives.

La quantification est classiquement faite par tests d'hémagglutination, mais cette méthode a une très grande variabilité inter-laboratoire. La titration est réalisée en utilisant des dilutions séquentielles et en retenant la dilution limite à laquelle l'hémagglutination disparaît. Cette titration des anticorps anti-A ou anti-B peut être améliorée en utilisant des microcolonnes en gel et par optimisation des diverses étapes d'incubation. Des études récentes ont montré qu'on pouvait également les mesurer par *fluorescence-activated cell sorting* (FACS), technique plus précise que l'hémagglutination ; cela permet de façon très précise la détermination des isotypes des immunoglobulines anti-A ou anti-B et de leurs sous-classes. 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.

Les situations dans lesquelles peut exister une greffe ABOi sont schématisées dans la figure suivante :

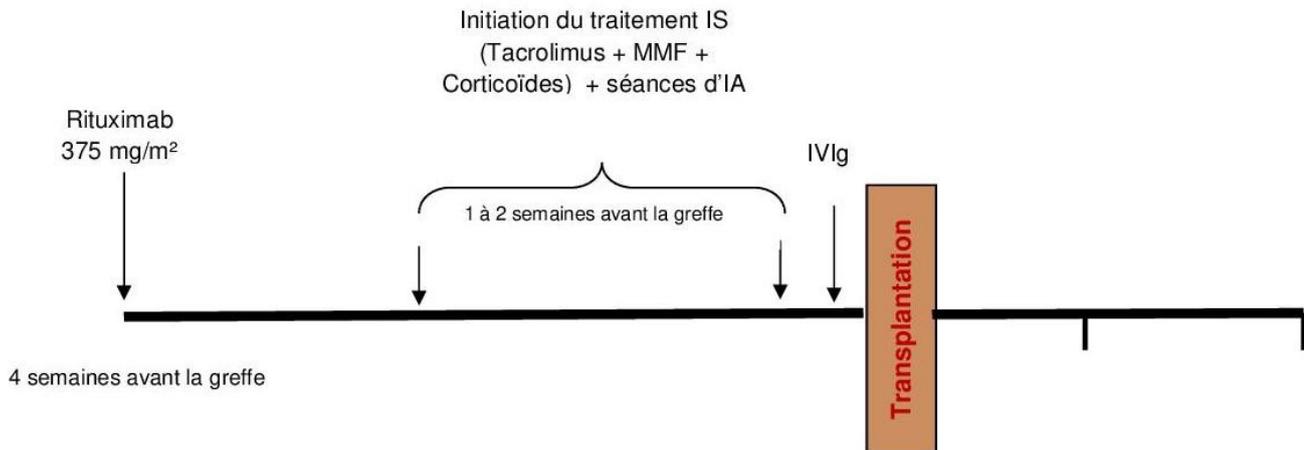
:



2. LE PROTOCOLE GREFFE RENALE ABO INCOMPATIBLE

Pendant de très nombreuses années la greffe rénale ABOi a été considérée comme contre-indiquée car l'on pensait qu'il y aurait un rejet immédiat hyper aigu conduisant à la perte du greffon. En raison du nombre croissant de patients présentant une insuffisance rénale terminale et de la pénurie de greffons issus de donneurs décédés dans le monde, la greffe à partir de donneur vivant s'est développée, y compris à travers la barrière des groupes sanguins (greffe rénale ABOi). De même, la greffe HLA-incompatible (HLAi) (avec cross-match positif) a été développée. C'est ainsi que la greffe ABO incompatible a vu le jour, grâce des protocoles nécessitant une splénectomie. Plus tard, ces protocoles ont été renforcés, permettant d'obtenir des résultats satisfaisants en termes de survie du patient et du greffon comme l'a montré l'équipe de Tyden en Suède, sans avoir recours à une splénectomie.

Protocole de Stockholm



3. DESIMMUNISATION POUR LA GREFFE RENALE ABO-INCOMPATIBLE

La stratégie pour développer la transplantation rénale à travers la barrière des antigènes des groupes sanguins A ou B repose sur deux principes : d'une part, en pré-greffe, extraire du sang les anticorps dirigés contre les antigènes A et/ou B et, d'autre part, prévenir leur resynthèse pour éviter un rebond en post-greffe qui conduirait au rejet vasculaire. Cela repose sur une immunosuppression pré-greffe associant rituximab, tacrolimus, acide mycophénolique (mycophenolic acid [MPA]) et corticoïdes, et post-greffe associant traitement d'induction par sérum antilymphocytaire ou basiliximab, tacrolimus, MPA et corticoïdes. Néanmoins, quand la greffe rénale ABOi concerne un donneur de groupe sanguin A, il est indispensable de connaître le sous type c'est-à-dire A1 ou A2. En effet, dans le contexte d'une greffe ABOi avec un donneur A2, il n'est pas nécessaire de désimmuniser le receveur. Ainsi, plusieurs études dans cette configuration ont montré qu'en l'absence de désimmunisation, les résultats à long terme étaient similaires à ceux observés dans le contexte d'une greffe rénale ABO-compatible [4.5]

Épuration des anticorps dirigés contre les antigènes A et/ou B

Les techniques d'épuration des anticorps dirigés contre les antigènes A et/ou B sont, pour certaines, complexes voire sophistiquées. Elles ne peuvent être mises en pratique courante que si l'équipe paramédicale est dynamique, correctement formée, et surtout interactive avec les personnels médicaux et biomédicaux. Plusieurs techniques sont disponibles pour retirer du sang les anticorps dirigés contre les antigènes de groupe A et/ou B. Elles peuvent se diviser entre d'une part les méthodes qui retirent du plasma les protéines (échanges plasmatiques traditionnels) et celles qui retirent de façon sélective soit les immunoglobulines, soit une immunoglobuline spécifique. Dans toutes ces situations, la première étape de la procédure consiste à séparer le plasma, ce qui peut être fait soit par filtration, soit par centrifugation. Durant une plasmaphérèse classique, le plasma du receveur est retiré et remplacé soit par de l'albumine, soit par du plasma frais congelé, soit par une combinaison des deux. Durant cette procédure, des facteurs de la coagulation et des immunoglobulines utiles (telles que les anticorps antiviraux) sont aussi retirés. Il y a de fait un risque accru de saignement potentiel lors de la greffe rénale et un risque d'infections au décours de cette dernière. Pour éviter ces complications, la plupart des centres utilisent le plasma « frais » congelé (de type AB quand le receveur est A ou B et du groupe sanguin du donneur quand le receveur est O) lors des dernières séances d'échanges plasmatiques avant transplantation. Pour l'épuration sélective des immunoglobulines (isoagglutinines), deux options sont disponibles : après la séparation du plasma, les immunoglobulines peuvent être filtrées de façon semi-sélective (par exemple 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 antihumaines ayant la plupart des isotypes des anticorps. Ces techniques permettent de traiter de très grands

volumes de plasma et conduisent à une déplétion drastique des IgG. De fait, le risque d'infection est important après immunoadsorption, et un traitement substitutif par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IVIg) est recommandé en post-greffe (0,1 à 0,2 mg/kg) 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. Elles peuvent par ailleurs avoir un effet immunomodulateur.

Pour la greffe rénale ABOi, il existe une colonne d'immunoadsorption antigène spécifique (colonne Glycorex®). Ces colonnes sont recouvertes par les antigènes de groupe sanguin A ou B et permettent ainsi l'épuration sélective des anticorps anti-A ou anti-B. Une étude récente a montré qu'en utilisant ces colonnes spécifiques il n'y avait pas de déplétion pour les anticorps dirigés contre des protéines spécifiques telles que des anticorps IgG antitétaniques ou antidiphthériques mais néanmoins une réduction du taux total d'IgG et d'IgG spécifiques contre des antigènes polysaccharidiques tels que les anticorps IgG anti-*Pneumococcus*. [6.7]

La présence d'anticorps *core-chain-dependent* dirigés contre des épitopes non exposés dans les colonnes recouvertes d'antigènes spécifiques peut être une des raisons pour expliquer l'incapacité de ne pas épurer de façon adéquate les anticorps anti-A ou anti-B. Dans ce cas, on peut se porter vers une autre technique d'épuration. [8]

Techniques d'élimination des anticorps anti-A/anti-B (isoagglutinines).

Principe	Méthodes	Produit	Remarques techniques	Avantages	Désavantages	Épuration des anticorps
Plasmaphérèse	Plasmaphérèse standard		Séparation du plasma et épuration ultérieure Remplacement soit par de l'albumine, soit par du plasma frais congelé	Technique standard disponible de partout Efficace pour retirer tout type d'anticorps	Retire des anticorps utiles Interfère avec la coagulation (risque de saignement)	Tout isotype d'anticorps
	Plasmaphérèse par double filtration		1 ^{re} étape : séparation du plasma 2 ^e étape : filtration du plasma ; épuration semi-sélective des immunoglobulines Remplacement par albumine ou plasma frais congelé Compenser la perte d'albumine	Plus sélective pour épurer les immunoglobulines que la plasmaphérèse Très efficace	Interfère avec la coagulation (mais moins que la plasmaphérèse)	Tout isotype d'anticorps
Immunoabsorption	Adsorption antigène-spécifique	Colonnes A ou B Glycosorb®-ABO (Glycorex®)	1 ^{re} étape : séparation du plasma 2 ^e étape : immunoabsorption sur des colonnes recouvertes avec les antigènes de groupes sanguins Colonnes non réutilisables (en théorie)	Épuration sélective des anticorps Pas de déplétion des immunoglobulines Pas de solutés de remplacement	Coût élevé si pas de réutilisation des colonnes	Uniquement les isoagglutinines anti-A ou anti-B
	Adsorption non spécifique d'antigènes	Colonnes recouvertes de protéines A (Immunosorba®)	1 ^{re} étape : séparation du plasma 2 ^e étape : immunoabsorption sur des colonnes recouvertes de protéines A (colonne réutilisable)	Efficace pour l'épuration des immunoglobulines (surtout IgG) Pas de solutés de remplacement	Remplacer les immunoglobulines (Ig i.v.) Pas idéal dans le contexte ABOi (IgM)	Surtout IgG
		Colonnes recouvertes d'anti-immunoglobulines de mouton (Therasorb®)	1 ^{re} étape : séparation du plasma 2 ^e étape : immunoabsorption sur des colonnes recouvertes d'Ig de mouton antihumaines (réutilisation possible)	Efficace pour l'épuration des immunoglobulines (tout isotype d'Ig, y compris IgM) Pas de solutés de remplacement	Remplacer les immunoglobulines (Ig i.v.)	Tout type d'isotype

ABOi : ABO-incompatible ; IgM : immunoglobulines M ; IgG : immunoglobulines G ; Ig i.v. : immunoglobulines intraveineuses.

[9]

Trois études ont directement comparé des techniques différentes pour retirer ces anticorps. Dans deux d'entre elles, les patients traités par immunoabsorption spécifique d'antigènes ont été comparés à des patients épurés par une immunoabsorption par immunoglobulines de mouton antihumaines. 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 [10.11].

Protocoles de désimmunisation dans le contexte de la greffe rénale ABO-incompatible.

Équipe	Technique d'épuration des isoagglutinines	Blocage de la synthèse des anticorps	Traitement d'induction	Immunosuppression de maintenance
Johns Hopkins [12]	Plasmaphérèse et Ig i.v. faibles doses	Aucun (historiquement rituximab et/ou splénectomie)	Anti-CD25	ICN, MMF, stéroïdes
Mayo clinic [69]	Plasmaphérèse et Ig i.v. faibles doses	Rituximab (historiquement splénectomie)	ATG	ICN, MMF, stéroïdes
Tokyo women's medical university [65]	Plasmaphérèse ou plasmaphérèse double filtration	Aucun (historiquement rituximab et/ou splénectomie)	Anti-CD25	ICN, MMF, stéroïdes
Tydén, Suède [18]	Immunoabsorption spécifique d'antigène; Ig i.v. à J-1	Rituximab	Aucun	ICN, MMF, stéroïdes
Melbourne [20]	Plasmaphérèse (historiquement Ig i.v.)	Aucun	Anti-CD25	ICN, MMF, stéroïdes
Toulouse	Plasmaphérèse si titre isoagglutinines > 1/20 Immunoabsorption spécifique si titre isoagglutinines > 1/20 Immunoabsorption non spécifique si DSA associé	Rituximab	Anti-CD25 (historiquement ATG)	Tac, EC-MPS, stéroïdes

DSA : *donor specific antibodies* ou anticorps anti-HLA dirigé(s) contre un ou plusieurs antigènes HLA du donneur; Ig i.v. : immunoglobulines intraveineuses; ATG: globulines antithymocyte; ICN: inhibiteur de calcineurine; MMF: mycophénolate mofétil; Tac: tacrolimus; EC-MPS: *enteric-coated mycophenolate sodium*; DFPP: plasmaphérèse double filtration.

[9]

Seuil d'isoagglutinines à fixer avant de faire une greffe rénale ABO-incompatible

Les pratiques courantes en termes de seuil anticorps sont en général de permettre la greffe lorsque le titre est entre 1/4 (dilution au quart) et 1/32. Il existe toutefois une controverse pour savoir quel titre d'isoagglutinines anti-A/anti-B maximum peut être toléré avant de mettre en place un protocole de désimmunisation dans le cadre d'une greffe ABOi (existe-t-il un taux d'anticorps trop important, non accessible aux techniques actuelles?). Une étude montrait que cela n'était pas raisonnable pour des titres au-delà de 1/256 [12]. Cependant, ces patients étaient désimmunisés par plasmaphérèse conventionnelle.

À l'inverse, en utilisant des immunoabsorptions 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 [13]. Par ailleurs, pour un patient donné, n'existe pas encore de modèle de prédiction de 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 le greffe donneur vivant. Quoiqu'il en soit, ces contraintes font que la désimmunisation dans le contexte d'une greffe rénale ABO-incompatible est

généralement limitée au donneur vivant.

4. STRATEGIES IMMUNOSUPPRESSIVES EN GREFFE RENALE 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 humoral, 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 la molécule CD20 exprimée à la surface des lymphocytes B, par l'équipe suédoise de la Karolinska Institute de Stockholm [14], en 2002, a permis de ne plus recourir à la splénectomie. Administré en dose unique de 375 mg/m² 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 humoral à six mois (16,7% vs 26%), comparé à la splénectomie [14].

Shirakawa et al [15]. , Nakao et al [16].et Toki et al [17]. ont montré qu'une dose de rituximab de 200 mg/m² ou 100 mg/m² voir 50 mg/m², est aussi efficace sur la déplétion des lymphocytes B périphériques qu'une dose de 375 mg/m². De même, Fuchinoue et al.[18]ont révélé qu'il n'y avait pas de différence dans de fonction rénale 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 et doit être associé à des échanges plasmatiques ou à des immunoadsorptions.

Pour ce qui est du traitement immunosuppresseur de maintenance en greffe rénale ABOi, aucun essai randomisé n'est à ce jour disponible. Suite à une étude menée au Japon par Ishida et al[19]. comparant de façon séquentielle deux traitements immunosuppresseurs (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 pré-greffe et à une splénectomie lors de la greffe, la majorité des centres effectuant des greffes rénales ABOi utilise un traitement immunosuppresseur 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.

5. DEPOTS DE C4d SUR LES BIOPSIES RENALES :

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. Il se lie en effet de façon covalente et durable à la surface endothéliale, permettant de témoigner d'une interaction passée entre anticorps et endothélium.

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.

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 humoral

médié par les anticorps sont remplis lorsque des modifications histologiques spécifiques, et un dépôt de C4d sont mis en évidence[1].

Ceci ne semble toutefois pas être le cas pour les transplantations ABOi. Dans une analyse publiée [20]. 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 de greffons ABO compatibles (ABOc), seules 11% d'entre elles étaient C4d-positives, mais elles étaient toutes associées à des modifications histologiques signant un rejet humoral. Les auteurs en ont déduit que la mise en évidence d'une positivité pour le 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 synthétisés *de novo*, Takahashi et al [21]. 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 retrouvés sur la biopsie d'implantation mais étaient en revanche observés dans 16,1 % des biopsies effectuées une heure après l'implantation et dans 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 retrouvant 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 dus 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.

Comme la désimmunisation pré-greffe 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.

6. 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-ABO et d'un système du complément intact est qualifié d'accommodation.

Park et al. [22]. ont défini l'accommodation dans la greffe rénale ABOi par l'association :

- d'un anticorps anti-ABO détectable dans le sérum du receveur
- d'une histologie normale du greffon au microscope optique
- d'un antigène incompatible A ou B dans le greffon

- d'une fonction rénale du patient identique à celle d'un patient greffé ABOc 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 humoral.

Les mécanismes à la base de ce phénomène restent encore inconnus à ce jour mais plusieurs théories ont été proposées. Une résistance active du greffon est le mécanisme actuellement retenu par le biais d'une diminution de l'activation de la glycosyltransférase. 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 posséderait ainsi une antigénicité plus faible. 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'immunoabsorption préemptive après une transplantation ABOi en attendant l'accommodation [23.24]. mais cela ne semble pas nécessaire. D'autres centres réalisent des immunoabsorptions à la demande, en fonction des titres des anticorps anti-A ou anti-B surveillés régulièrement [25.26]. .

7. RISQUES INFECTIEUX ET NEOPLASIQUES

Du fait de la nécessité d'une immunosuppression plus importante chez les greffés rénaux ABOi (comparativement aux greffés rénaux ABO-compatibles), cela accroît le risque d'infections opportunistes. De plus, le traitement par rituximab entraîne une déplétion très prolongée des lymphocytes B. Une étude faite chez 361 transplantés rénaux *de novo* HLA-incompatibles ou ABOi et ayant reçu du rituximab a retrouvé un risque infectieux bactérien, fongique ou viral similaire à celui observé dans un groupe de transplantés rénaux *de novo* n'ayant pas reçu de rituximab.[27]. À l'opposé, Habicht et al. ont rapporté un risque accru d'infections virales, particulièrement à cytomégalovirus (CMV) et à polyomavirus (BKV) chez 21 transplantés rénaux *de novo* ABOi, comparativement à 47 transplantés rénaux *de novo* ABO compatibles [28]. De fait, chez les transplantés rénaux *de novo* ABOi il est important de mettre en place durant les six premiers mois post-greffe une prophylaxie virale anti-CMV, une prophylaxie anti-*pneumocystis jirovecii*, et éventuellement une prophylaxie durant les deux premiers mois post-greffe par ciprofloxacine pour prévenir

les infections à polyomavirus[29].

Pour ce qui est des cancers *de novo* après greffe rénale ABOi il n'y a pas de donnée en faveur d'un risque accru. Une étude rétrospective a comparé l'incidence de cancers *de novo* chez 63 transplantés rénaux ABOi par rapport à 189 transplantés rénaux ABO-compatibles et il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes [30].

8. DEVENIR A LONG TERME DES PATIENTS AYANT EU UNE GREFFE RENALE ABO-INCOMPATIBLE :

Les données récentes de registres, en particulier celles du registre japonais de transplantation rénale, ont montré que les résultats de la greffe rénale ABOi à long terme avec donneur vivant étaient au moins équivalents à ceux de la greffe rénale ABO-compatibles donneur vivant. Ceci pourrait s'expliquer par le préconditionnement que les patients reçoivent avant greffe, en particulier par le biais du rituximab. Néanmoins, il n'existe pas de données à long terme sur le devenir du titre des isoagglutinines.

Une étude japonaise a comparé 441 greffes rénales ABOi à plus de 1000 greffes rénales ABO-compatibles, toutes effectuées à partir de donneur vivant. La survie du greffon, après la première année, tendait à être discrètement plus basse dans le groupe greffe rénale ABOi. Mais cette différence n'est pas statistiquement significative après cinq et dix ans de greffe [31].

Une étude rapporte l'activité de greffe rénale ABOi aux États-Unis; elle a comparé plus de 700 greffes rénales ABOi à plus de 3000 greffes ABO-compatibles, toutes effectuées à partir de donneur vivant. Comme pour l'étude japonaise, la survie des patients était similaire mais la survie du greffon était discrètement, mais non statistiquement, significativement diminuée dans le groupe ABOi. Cette différence survenait dès les premières semaines post-greffe [32].

Le groupe suédois de Tydén et al. a comparé les résultats à trois ans de 15 patients ayant eu une greffe rénale ABOi à ceux de 30 patients ayant eu une greffe rénale ABO compatible dans le contexte de donneur vivant. Il n'a pas été trouvé de différence entre les deux groupes, en termes de survie de greffon à long terme et de fonction rénale [6].

L'ensemble de ces données montre qu'à long terme la survie du patient et du greffon pour les greffes ABOi est similaire à celle observée pour les greffes ABO-compatibles avec donneur vivant.

Partie II : **Notre étude**

I. PROTOCOLE D'ETUDE

- Etude rétrospective monocentrique entre le mois de juin 2015 et mois d'avril 2018, menée au CHU de Grenoble-Alpes, France.
- Portant sur 10 patients ayant bénéficié d'une greffe rénale ABO incompatible (ABOi).

➤ Objectifs principaux:

- ✓ Evaluer la survie des patients et du greffon au dernier suivi.
- ✓ Evaluer la faisabilité de la greffe ABOi au CHU HASSEN II à Fès (Maroc).

➤ Objectifs secondaires :

- ✓ Evaluer l'évolution du titre des isoagglutinines en post-greffe.
- ✓ Evaluer le taux de rejet aigu.
- ✓ Evaluer le taux de complications infectieuses.

➤ **Critères d'inclusion** : Patients bénéficiants d'une greffe rénale ABO incompatible, entre 2015 et avril 2018, avec ou sans anticorps anti-HLA, y compris DSA.

➤ **Critères de non-inclusion** : Patients bénéficiants d'une greffe rénale ABO compatible, dans la même période de temps.

Patients bénéficiants d'une greffe rénale ABO incompatible dans la même période de temps mais avec un recul de moins d'un an.

➤ Les patients inclus dans le cadre de la greffe ABO incompatible ont bénéficié d'une préparation immunologique (désimmunisation) basée sur le protocole suivant :

- ✓ **J- 30** : perfusion de Rituximab 375 mg/m² IV sur 4h; une deuxième perfusion à J-15 pour les patients avec DSA.
- ✓ **Immunosuppression**: débutée deux semaines (J-15) avant la greffe comportant tacrolimus (Prograf®) 0,075 mg/kg 2 fois par jour avec un

objectif de taux résiduel entre 8 et 12 ng/mL; mycophénolate mofétil (MMF) 1000 mgx2/j ou acide mycophénolique (EC-MPS: 720 mg x 2/j) et des corticoïdes (0,5 mg/kg/j).

- ✓ Séances d'immunoabsorption (spécifique ou non) ou de DFPP en fonction du titre des anticorps anti-ABO et de la présence ou non de DSA ; avec comme objectif d'avoir un titre d'isoagglutinines anti-A ou anti-B < ou = à 1/8 dilution le jour de la greffe.
- ✓ Perfusion d'immunoglobulines IV: 0,5 g/kg sur 4h, après la transplantation rénale si taux d'IgG < 4 g/L.

➤ Période de post-greffe :

- ✓ Une ponction biopsie rénale (PBR) est systématiquement réalisée à M1, à M3 et M12 puis en fonction de l'évolution, avec compte-rendu de la biopsie selon la classification de Banff (dont immunomarquage avec anti-C4d).

➤ Immunosuppression post-greffe:

- ✓ Traitement d'induction : Injection de basiliximab (Simulect®) 20 mg j0 et j4 ou Thymoglobulines® : 1 mg/kg/j pendant 5 jours pour les patients avec DSA.

Perfusion IV, au PSE, sur voie veineuse profonde, débutée au bloc dès que la voie centrale est posée, avant le déclampage, dans tous les cas.

- ✓ Methyl-prednisolone (Solumédrol®) :

Perfusion IV en 1/2 heure sur voie périphérique ou centrale.

- J0 (avant bloc opératoire) : 10 mg/kg (maximum 500 mg)
- J1 : 1 mg/kg
- J2 : 0,5 mg/kg

- ✓ Prednisone (Cortancyl®) : Per os, en 1 prise le matin

- J3 : 20 mg
 - J4 : 15 mg
 - A partir de J5 : 10 mg/jour à poursuivre jusqu'à J30
 - Après 1 mois, 5 mg/jour, maintenue jusqu'à au moins M6.
- ✓ Poursuite du tacrolimus avec les mêmes objectifs de taux résiduels qu'en pré-greffe et du MMF/EC-MPS aux mêmes doses qu'avant greffe pendant 2 semaines puis diminution de 50%. L'acide mycophénolique est aussi diminué en cas d'intolérances digestive ou hématologique.
- ✓ Relais du MMF / MPA par everolimus à 1 mois post-greffe pour limiter le risque de prolifération BK virus.

➤ **Traitement adjuvant :**

1. Prophylaxie des ulcères digestifs: Inhibiteur de la pompe à protons :

- Selon l'IPP disponible au CHU, avec la prémédication puis le soir.
- Jusqu'à l'arrêt de la corticothérapie.

2. Prophylaxie des mycoses : Amphotéricine B (FungizoneR)

- Solution buvable 10 % ; 1 cuillère à café matin, midi, soir.
- Jusqu'à la sortie.

3. Prophylaxie de l'infection à *Pneumocystis jirovecii*.

Cotrimoxazole (Bactrim Forte[®]), 1 / 2 cp le matin et Vitamine B9 (Spéciafoldine[®]) 5 mg le matin de J5 à M6.

4. Prophylaxie anti-CMV :

Pour les patients CMV D+/R- 6 mois et pour les patients CMV R+ 3 mois : Ganciclovir IV jusqu'à J5, dose adaptée à la fonction rénale puis Valganciclovir (Rovalcyte[®]) le matin, en une prise (900 mg/j; dose adaptée à la fonction rénale). Pour tous les patients, surveillance mensuelle de la PCR CMV après l'arrêt de la prophylaxie (au CHU, ou dans les différents centres périphériques). En cas d'infection à CMV,

l'immunosuppression ne sera pas modifiée.

L'analyse des données a été réalisée sur le logiciel EXCEL. Certaines courbes d'évolution de paramètres ont été extraites du logiciel de gestion médical du CHUGA CRISTAL-LINK.

II. RESULTATS

1. PATIENTS :

A ce jour, vingt-deux patients ont bénéficié d'une greffe rénale ABO incompatible depuis Juin 2015, dans le service de Néphrologie et Transplantation du CHU de Grenoble. Seuls les 10 premiers patients ont été inclus dans notre étude (pour avoir un recul d'un an au moins). La moyenne d'âge des donneurs était de 54 ans avec des extrêmes entre 30 et 73 ans; 5 femmes et 5 hommes. 9 donneurs vivants contre 1 donneur en état de mort encéphalique. 3 donneurs du groupe B et 7 du groupe A (3 de sous-groupe A1, pas de détermination de sous-groupe pour les autres) (Cf. tableau 1).

Pour les receveurs, la moyenne d'âge était de 56 ans avec des extrêmes entre 23 et 77 ans. Parmi les receveurs, 6 étaient de sexe masculin contre 4 de sexe féminin. Un seul patient était du groupe A, les autres étant du groupe O. Il s'agit d'une première greffe pour 8 patients et d'une deuxième greffe pour les deux autres. La greffe était préemptive pour 3 patients, 6 patients étaient en hémodialyse, 1 patient était en dialyse péritonéale (Cf. tableau 2). Sur les 10 patients, 3 patients avaient des DSA avant la greffe (Cf. tableau 3).

A J-1 tous les patients avaient un titre d'anticorps anti-A ou anti-B inférieur ou égal à 1/8 (Cf. Figure 1, A-B-C-D).

En post-greffe : trois patients ont bénéficié de séances d'aphérèses. Le premier a requis de multiples techniques (EP, IA spécifique et semi-spécifique) en raison d'un rejet humoral très sévère avec signes de microangiopathie thrombotique (ce patient a dû être transplantéctomisé). Deux patients ont bénéficié de séances d'échanges plasmatiques pour une microangiopathie thrombotique dans un contexte infectieux (Un patient a fait un SHU typique post diarrhée à salmonelle à J 3 en post-greffe, l'autre à M3 un tableau de MAT dans un contexte de grippe et d'aspergillose pulmonaire invasive avec une bonne évolution).

2. Préparation en pré-greffe :

En pratique nos patients ont bénéficié de protocoles qui ont été modulés de façon à s'adapter à chaque patient surtout en termes de désimmunisation où les protocoles sont différents en fonction des titres d'iso-agglutinines.

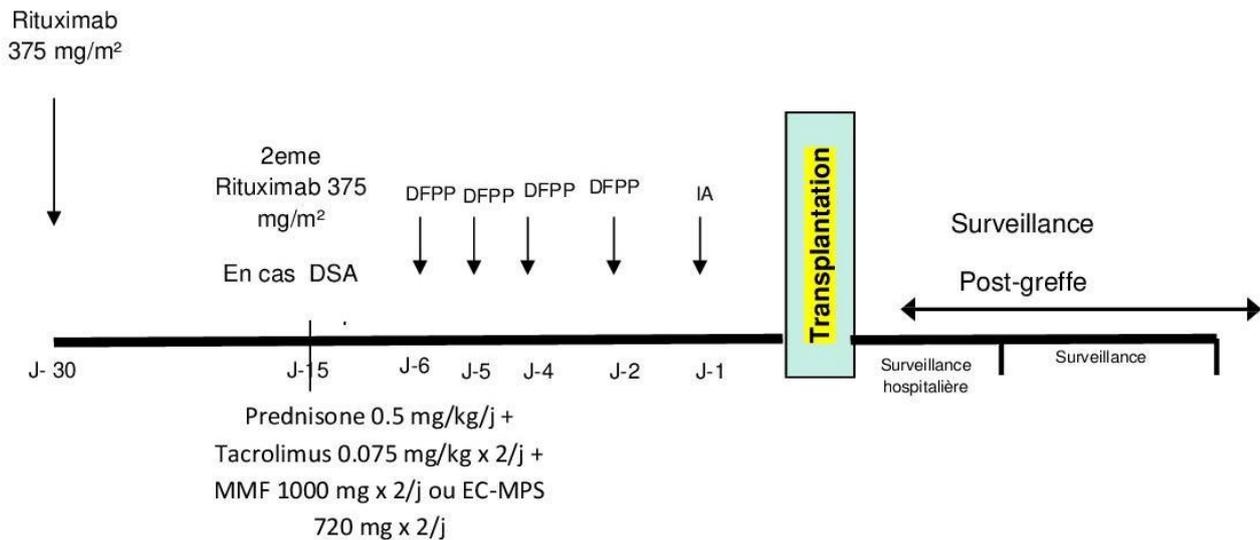
Rituximab : les 7 patients sans DSA ont bénéficié d'une injection à J-30 (+ou- 2jours) avec une dose moyenne à 580mg (500-750 mg). Les patients avec DSA ont bénéficié d'une injection à J-30 et une 2^{ème} à J-15 sauf un patient pour lequel il s'agit d'une greffe à partir d'un donneur cadavérique où le J0 n'était pas connu, il a donc reçu les doses à J-40 et J-25. La dose moyenne pour ces patients était de 1150 mg par patient.

Concernant l'immunosuppression par voie orale : tous les patients ont commencé entre la période de J-20 et J-10 avec du tacrolimus (Prograf[®]) 0,075 mg/kg 2 fois par jour avec un objectif de taux résiduel entre 8 et 12 ng/mL, du mycophénolate mofétil (MMF) 1000 mgx2/j ou acide mycophénolique (EC-MPS: 720 mg x 2/j) et des corticoïdes (0,5 mg/kg/j).

Concernant les protocoles de désimmunisation : 7 patients ont commencé à J-10, 1 patient a commencé à J-5 et un autre à J -2 car le titre d'iso agglutinines anti A ou anti B était faible, 1 patient en attente de donneur cadavérique (pour une greffe HLAi et finalement ABOi) a débuté à J-40.

Les patients ont eu en moyenne 4 séances d'aphérèse, soit par échanges plasmatiques (EP) soit par double filtration plasmatique (DFPP). 5 patients seulement ont eu besoin de séances d'immunoabsorption -IA- spécifiques (colonnes Glycorex) (une séance pour 3 patients et 2 séances pour 2 autres). les raisons de ce choix, sont basé sur l'intensité des isoagglutinine après les premières séances

Les dosages du titre d'iso agglutinines anti-A et anti-B, étaient réalisés à J-30 avant l'injection de rituximab puis avant et après chaque séance de désimmunisation



3. SURVIE DU PATIENTS ET DU GREFFON

La survie des patients est de 100 % au dernier suivi. La survie des greffons est de 90 % au même délai.

4. FONCTION DU GREFFON (cf. figure 2 et 3)

Un patient a été transplantectomisé à J26 de la transplantation suite à une nécrose corticale secondaire à un rejet humoral avec microangiopathie thrombotique. Il s'agissait d'une greffe ABO incompatible et HLA incompatible avec un donneur en état de mort encéphalique, réalisée après une désimmunisation à visée anti-HLA.

Il n'y a pas eu de reprise retardée de la fonction rénale pour les autres patients (tous avec donneur vivant).

Les autres transplantés avaient toujours un greffon fonctionnel au dernier suivi.

A J7, la créatininémie médiane était de 209 (58–832) $\mu\text{mol/L}$ soit un débit de filtration glomérulaire médian de 30 mL/min/1.73m² selon CKD-EPI.

A M1, la créatininémie médiane était de 102 (70–185) $\mu\text{mol/L}$ soit un débit de filtration glomérulaire médian de 53 mL/min/1.73m² selon CKD-EPI. La protéinurie était alors de 184 (110–520) mg/24h.

A M3, la créatininémie médiane était de 86 (70–291) $\mu\text{mol/L}$ soit un débit de

filtration glomérulaire de 65 mL/min/1.73m² selon CKD-EPI ; la protéinurie était alors de 320 (100–555) mg/24h.

A M6, la créatininémie médiane était de 125 (88–148) µmol/L soit un débit de filtration glomérulaire de 41 mL/min/1.73m² selon CKD-EPI; la protéinurie était alors de 242 (30–500) mg/24h.

A M12, la créatininémie médiane était de 129 (85–172) µmol/L soit un débit de filtration glomérulaire de 40 mL/min/1.73m² selon CKD-EPI.

Au dernier suivi, la créatininémie médiane était de 107 (86–108) µmol/L soit un débit de filtration glomérulaire de 50 mL/min/1.73m² selon CKD-EPI; la microalbuminurie était alors de 242 (30–500) mg/g de créatininurie.

5. HISTOLOGIE RENALE : (Cf. Tableaux 10 et 11)

Il n'y a pas eu de biopsie rénale réalisée au déclampage.

Pour les 9 patients analysés dans ce travail (après exclusion du patient transplantectomisé), à M1, les biopsies rénales étaient normales. A M3, pour les 6 patients qui ont bénéficié d'une biopsie nous retrouvons un cas de microangiopathie thrombotique pour la patiente qui a fait l'aspergillose pulmonaire et la grippe.

Les autres biopsies sont normales; on note un marquage C4d positif ce qui est normal pour une greffe ABO incompatible.

6. PERFUSION D'IMMUNOGLOBULINES (Ivlg) :

La perfusion des immunoglobulines polyvalentes est faite en fonction du taux d'IgG sériques à J4 post-greffe. Sur les 10 patients, seulement 4 patients ont eu besoin de perfusion d'immunoglobulines pour une dose cumulée moyenne de 18,75 g de Clairyg[®] par patient ; 6 patients n'en ont pas eu besoin.

La perfusion a été faite en post-greffe pour 3 patients (J15 et M3 ; J7, J20, et J23 ; J7) et en pré- et post-greffe pour un patient (J0 et J1)

7. COMPLICATIONS INFECTIEUSES

Sur les 9 patients analysés dans ce travail (après exclusion du patient transplantectomisé), un patient a développé une infection à BK virus, avec une néphropathie à BKV à M4 (non prouvée par biopsie car le patient prenait une double anti-agrégation plaquettaire par aspirine et clopidogrel), qui a nécessité la baisse du traitement immunosuppresseur notamment le Prograf® et le Myfortic® puis le remplacement du Myfortic® par le Certican®. Un patient a développé une infection à CMV à M6. Il s'agissait d'un vrai mismatch CMV (donneur +/- receveur -) avec prophylaxie par valganciclovir pour 6 mois post greffe, à l'arrêt de laquelle le patient a fait une primo-infection CMV. Cette infection a nécessité un traitement par GANCICLOVIR puis VALGANCICLOVIR avec évolution favorable. Aucune autre répllication virale n'a été constatée par ailleurs (toutes les PCR CMV et BK virus réalisées étaient négatives).

Il y a eu deux cas d'infection urinaire dont une avec pyélonéphrite aiguë et 1 cas de candidose buccale.

Nous avons observé un cas d'aspergillose pulmonaire invasive à M3 associée à une grippe compliquée par une microangiopathie thrombotique avec IRA d'évolutions favorables.

Enfin, il y a eu à J3 un cas de bactériémie à entérobactérie (salmonelle) compliquée d'un SHU typique avec évolution favorable sous traitement antibiotique (une séance d'échange plasmatique a été réalisé).

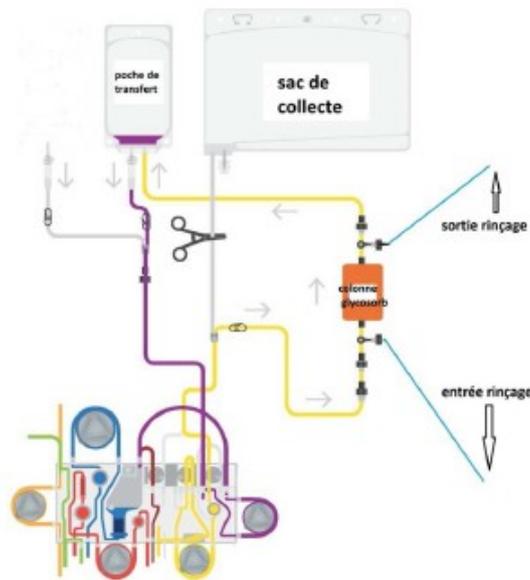
8. DESIMMUNISATION

AU CHU de Grenoble :

Les différentes techniques utilisées pour la désimmunisation en greffe rénale sont :

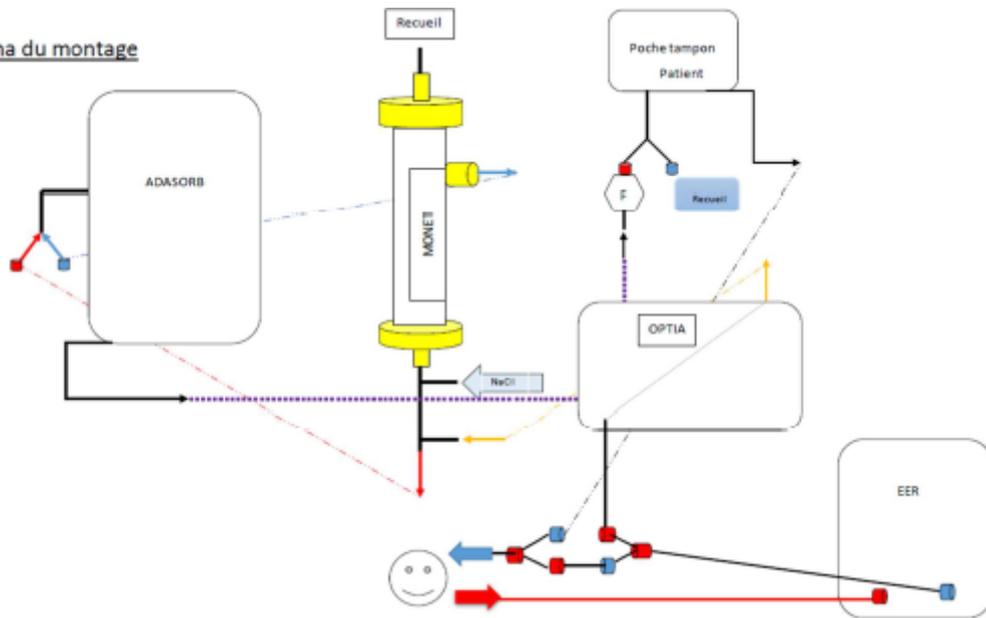
- EP classique soit par centrifugation ou filtration
- DFPP
- IA avec ou sans filtration par filtre MONET® (filtre de LDL aphérèse permettant l'épuration des IgM)
- IA sur colonne spécifique GLYCOREX pour l'adsorption des AC ANTI A et B et colonne GLOBAFFIN pour les AC anti HLA généralement une séance unique en préopératoire

Le protocole de chaque patient est établi en fonction de cinétique des AC.

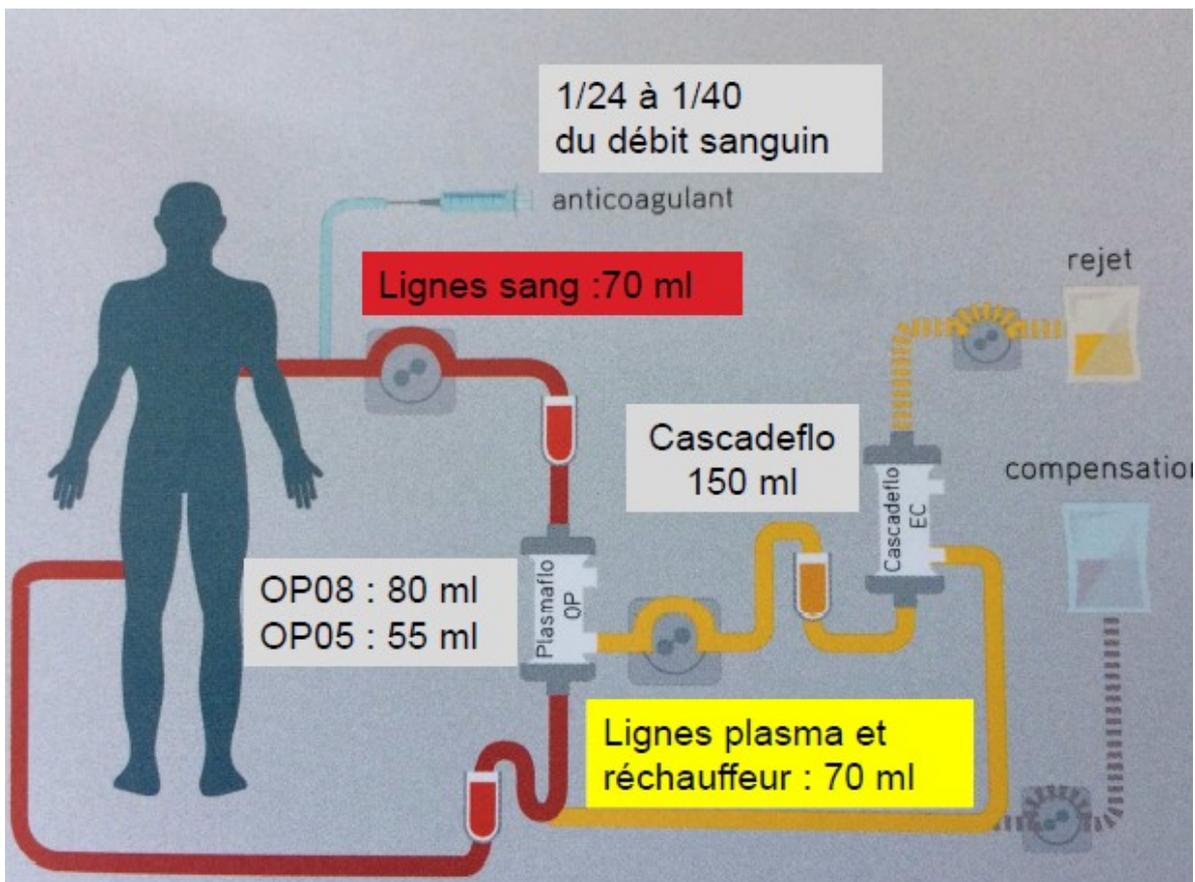


IA sur Colonne Glycorex

Schéma du montage



IA AVEC MONET



DFPP

❖ En pré-greffe: les protocoles de nos patients sont les suivants :

Le premier patient avec un titre d'anticorps anti-A après Rituximab à 1:32, a bénéficié d'une séance d'échange plasmatique à J-7 puis 2 séances d'IA (Glycorex) à J-3 et J-1. Le jour de la greffe le titre des anti-A était à 1:2.

Le deuxième patient avec un titre d'anticorps anti-B après Rituximab à 1:128, a bénéficié de 4 séances de DFPP à J-10, J-9, J-8, J-7 et une séance d'IA (Glycorex) à J-6 ; le jour de la greffe le titre anti B = 1:2.

Le troisième patient avec un titre d'anticorps anti-A après Rituximab à 1:64, a bénéficié de 5 séances de DFPP à J-10, J-9, J-7, J-6 et J-5 et une séance d'IA (Glycorex) à J-4 ; le jour de la greffe le titre anti A = 1:2.

Le quatrième patient avec un titre d'anticorps anti-A après Rituximab à 1:64, a bénéficié de 5 séances de DFPP à J-8, J-7, J-6, J-3 et J-2 et une séance d'EP à J-1 ; le jour de la greffe le titre anti-A = 1:4.

Le cinquième patient avec un titre d'anticorps anti-A après Rituximab à 1:64, a bénéficié de 4 séances de DFPP à J-10, J-8, J-6, et J-4 et une séance d'EP à J-3 ; le jour de la greffe le titre anti-A = 1:4.

Le sixième patient avec un titre d'anticorps anti-B après Rituximab à 1:16, a bénéficié d'une séance d'échange plasmatique à J-2 puis une 2ème séance d'EP avec IA (Glycorex) à J- ; le jour de la greffe le titre anti-A = 0.

Le septième patient avec un titre d'anticorps anti-A après Rituximab à 1:32 mais avec des anticorps anti-HLA en attente de greffe cadavérique ayant bénéficié de 7 séances d'IA+MONET, 12 séances d'IA (Globaffin), 7 séances de DFPP et une séance d'IA (Glycorex) à J 0 ; le jour de la greffe le titre anti-A = 1:2.

Le huitième patient avec un titre d'anticorps anti -B après Rituximab à 1 :32, a bénéficié d'une séance d'EP à j-10 puis une séance de DFPP à J-8 et ensuite deux séances d'EP à J-6 et J-1 ; le jour de la greffe le titre anti-B = 0.

Le neuvièmepatient avec un titre d'anticorps anti-A après Rituximab à 1:16, a bénéficié de une séance de DFPP à J-10, puis 3 séances d'EP J-8, J-6, et J-1 ; le Jour de la greffe le titre anti-A = 1:1.

Le dernier patient avecun titre d'anticorps anti-A après Rituximab à 1:64, a bénéficié d'une séance de DFPP à J-10, puis 2 séances d'EP J-8, J-6, et ensuite une séance de DFPP à J-3,une séance d'EP faite à J-1; le Jour de la greffe le titre anti-A = 1:2.

❖ En post-greffe,

Un patient a bénéficié de 5 échanges plasmatiques a M3 du fait d'une microangiopathie thrombotique dans un contexte de grippe et d'aspergillose pulmonaire invasive avec une évolution favorable, un deuxième patient a bénéficié d'une seule séance d'échange à plasmatique à J3 devant un tableau de microangiopathie thrombotique, avec un diagnostic final de SHU typique post diarrhée à salmonelle. Un troisième patient a bénéficié de3 séances d'IA (1 Glycorexet 2 Globaffin) devant une suspicion de rejet aigu humoral mais le patient est transplantectomisé après une évolution défavorable

9. COMPLICATIONS CHIRURGICALES

Sur les 9 patients analysés (après exclusion du patient transplantectomisé), un patient a présenté en post-opératoire, une déglobulisation avec un hématome autour du greffon qui a nécessité une transfusion sanguine par 2CG et une reprise chirurgicale mais il n'y avait pas de saignement actif retrouvé. Un autre patient a présenté en post-opératoire un écoulement lymphatique important mais sans nécessité de marsupialisation; enfin une patiente a présenté à distance de la greffe, une volumineuse lymphocèle péri-rénale qui a nécessité un drainage radioguidé.

III. ANNEXES RESULTATS

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des donneurs

	Age (ans)	Sexe	Poids (kg)	BMI (kg/m ²)	ABO	Créatininémie (µmol/L)	Clairance de la créatininémie selon CKD-EPI (mL/min/1.73m ²)	Protéinurie (g/24h)	HTA	Type de relation avec le receveur
D 1	73	F	65	24	A	69	76	Négative	NON	EPOUSE
D2	30	H	75	23.1	B	79	115	Négative	NON	COUSIN
D3	63	F	78	29.4	A	56	97	Négative	NON	EPOUSE
D4	71	H	82	27.4	A	75	82	Négative	NON	MARI
D5	51	H	82	28.7	A	80	98	Négative	NON	MARI
D6	47	F	59	23	B	61	104	Négative	NON	EPOUSE
D7	58	H	70	22.6	A	71	98	NF	NON	EME
D8	52	F	90	33	B	56	104	Négative	NON	MERE
D9	53	H	71	24	A	72	101	Négative	NON	MARI
D10	54	F	56	19.3	A	51	105	Négative	NON	EPOUSE

Tableau 2: Caractéristiques démographiques des receveurs

	Age (ans)	Sexe	Poids (kg)	BMI (kg/m ²)	Groupage ABO	Maladie rénale initiale	Nombre De greffe	Durée HD+/- DP (mois)
R1	80	H	79	26	O	PKR	1ère	0
R2	45	H	84	25	O	NG indéterminée	2ème	48 HD
R3	61	H	77	25	O	NAS	1ere	0
R4	64	F	63	25	O	N de reflux	1ere	24 HD
R5	44	F	67	26	O	PKR	1ère	12 HD
R6	76	H	58	22	A	NAS	1ère	24 HD
R7	61	H	55	19	O	M de berger	2ème	228 HD
R8	23	F	75	28	O	NG indéterminée	1ere	0
R9	54	F	54	19	O	GEM Idiopathique	1ere	3 HD
R10	56	H	56	26	O	PKR	1ere	16 DP

Tableau 3 : DSA avant la greffe

	J-30		J0	
	Type	MFI	Type	MFI
R1	Absent	Absent	Absent	Absent
R2	Absent	Absent	Absent	Absent
R3	Absent	Absent	Absent	Absent
R4	Absent	Absent	Absent	Absent
R5	Anti DR7	878	Absent	Absent
R6	Absent	Absent	Absent	Absent
R7	Anti DQ5	1951	Anti DQ5	1123
R8	Absent	Absent	Absent	Absent
R9	Absent	Absent	Absent	Absent
R10	Anti DQB1	1910	Absent	Absent

Tableau 4 : Immunosuppression en post-greffe (Tacrolimus)

TACROLIMUS													
	Résiduel	Dose (mg/j)	Résiduel (ng/mL)										
	J-7	J0	J0	J3	J7	J15	J21	J30	M3	M6	M9	M12	Dernier suivi
R1	29.7	4	11.9	3.9	5.4	9.63	10.7	8.6	9.1	4.5	6.5	5.6	8.3
R2	7	8	9.8	7.2	4.8	12	NR	NR	13.3	15.1	NR	NR	7.4
R3	6.4	12	11.9	7.7	4.9	8	13.5	12.8	4.8	2.6	5.6	5.4	1.9
R4	7.9	6	11.4	10.5	9.4	4.6	10.8	6.3	10.9	NF	NF	NF	NF
R5	6.3	6	4	6.6	9.7	9.8	9.8	8.3	10.6	6.8	6.1	4.8	6.1
R6	11	4	30.7	12.4	8	5.6	2.9	3.2	3.4	4.8	5.5	5.5	3.4
R7	7.7	6	8.3	13.4	9.2	9.2	3.6	5.9	NR	NR	NF	NF	NF
R8	4.3	8	6.4	2.8	6.6	7.5	9.1	NR	7.7	6.8	NR	5.4	5.4
R9	4.1	6	5.5	4.1	6.7	5.6	4.4	4.3	3.2	5	6.5	4.9	4.9
R10	11.9	4	11.1	4.8	5.8	10.4	10.5	8.7	8.4	8.1	8.5	7.4	5.6

Tableau 5 : Immunosuppression en post-greffe (Cellcept®/Myfortic®)

CELLCEPT®/MYFORTIC®											
	J0	J2	J5	J7	J15	J21	M3	M6	M9	M12	Dernier suivi
	Dose (g/j)										
R1	2000	2000	2000	2000	2000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
R2	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
R3	1440	1440	1440	1440	1440	1440	720	720	720	720	0
R4	720	720	720	720	720	720	720	720	720	720	720
R5	2000	2000	2000	2000	2000	2000	1000	1000	1000	1000	1000
R6	1440	1440	1440	1440	720	720	720	0	0	0	0
R7	2000	2000	2000	2000	2000	0	0	0	0	0	0
R8	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
R9	1440	1440	1440	1440	1440	720	720	720	720	720	720
R10	720	720	720	720	720	720	720	720	720	720	720

Tableau 5: Immunosuppression en post-greffe (Corticoïdes)

CORTICOIDES (Dose en mg/j)												
	J0	J2	J5	J7	J15	J21	J30	M3	M6	M9	M12	Dernier suivi
R1	500	300	40	20	30	30	30	5	5	2.5	2.5	2.5/2j
R2	500	300	40	20	10	10	10	10	10	10	10	10
R3	500	300	40	20	10	10	10	10	5	5	5	5
R4	500	300	30	30	10	10	10	5	5	5	5	5
R5	500	300	35	17.5	10	10	10	7.5	5	5	5	0
R6	500	300	30	20	10	10	10	15	10	10	5	5
R7	500	300	35	20	10	10	5	2.5	0	0	0	0
R8	500	300	35	20	10	10	10	10	10	10	10	10
R9	500	300	30	15	10	10	10	10	5	5	0	0
R 10	500	300	70	20	10	10	10	10	10	5	5	5

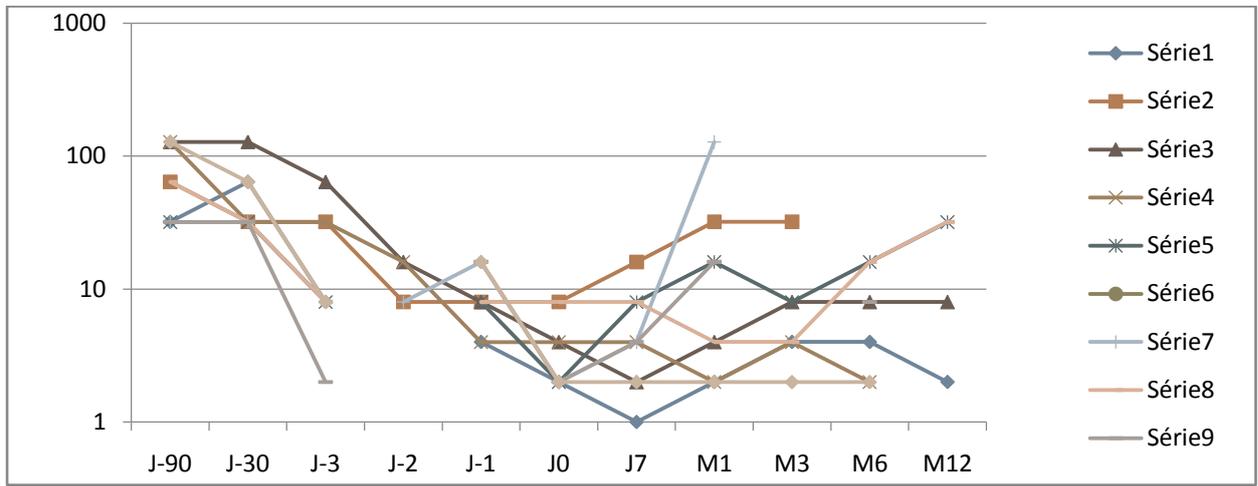
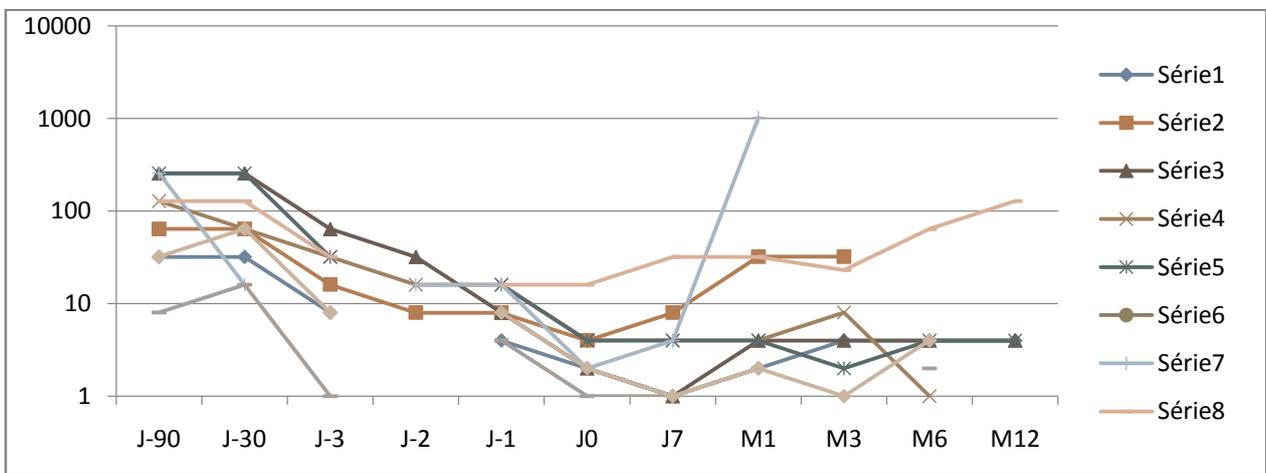
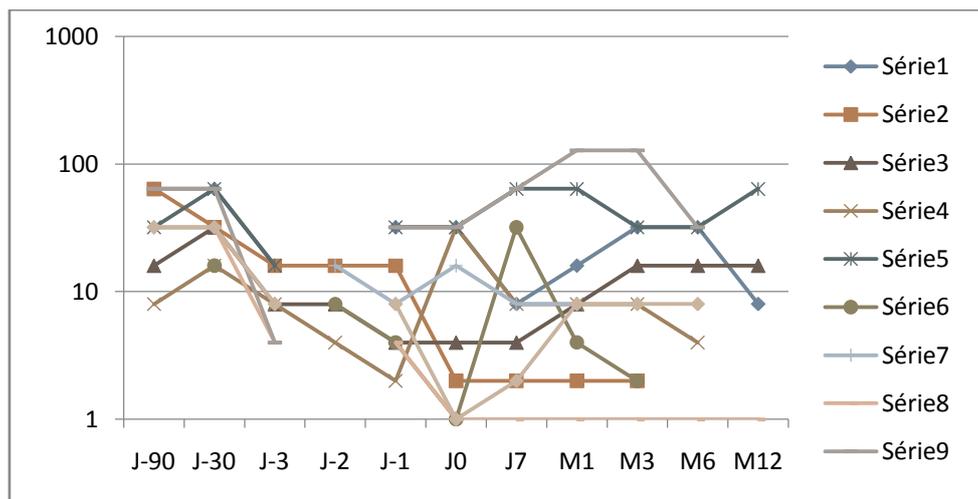


Figure 1: Evolution du titre des isoagglutinines avant et après la greffe rénale

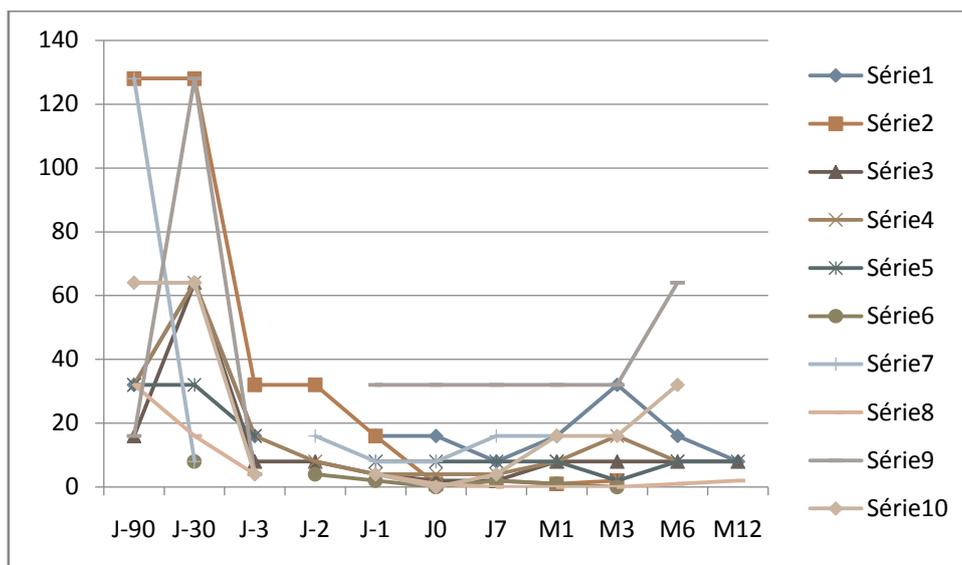
A. Titre d'isoagglutinines anti-A IgM dilution 1:2



B. Titre d'isoagglutinines anti-A IgG dilution 1:2



C. Titre d'isoagglutinines anti-B IgM dilution 1:2



D. Titre d' isoagglutinines anti-B IgG dilution 1:2

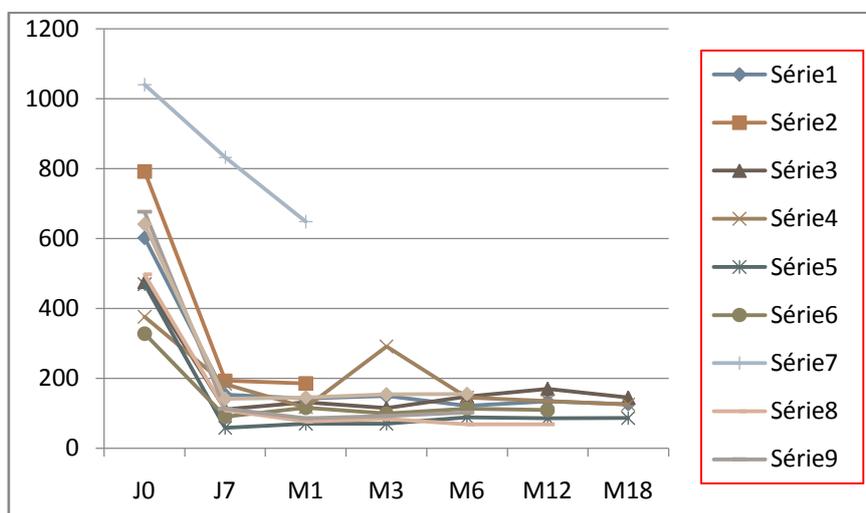


Figure 2: Evolution individuelle de la fonction rénale jusqu'au dernier suivi

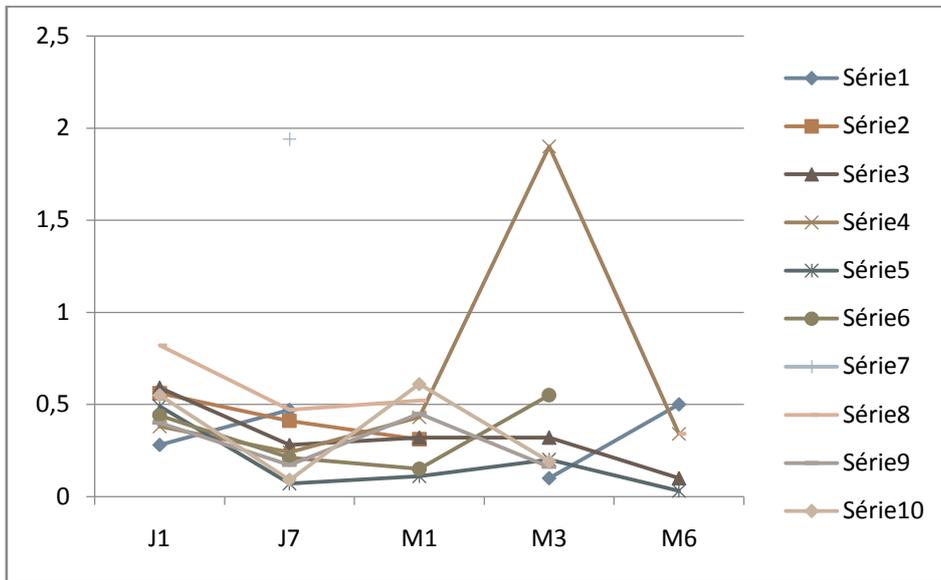


Figure 3 : Evolution de la micro albuminurie en post-greffe jusqu'au dernier suivi

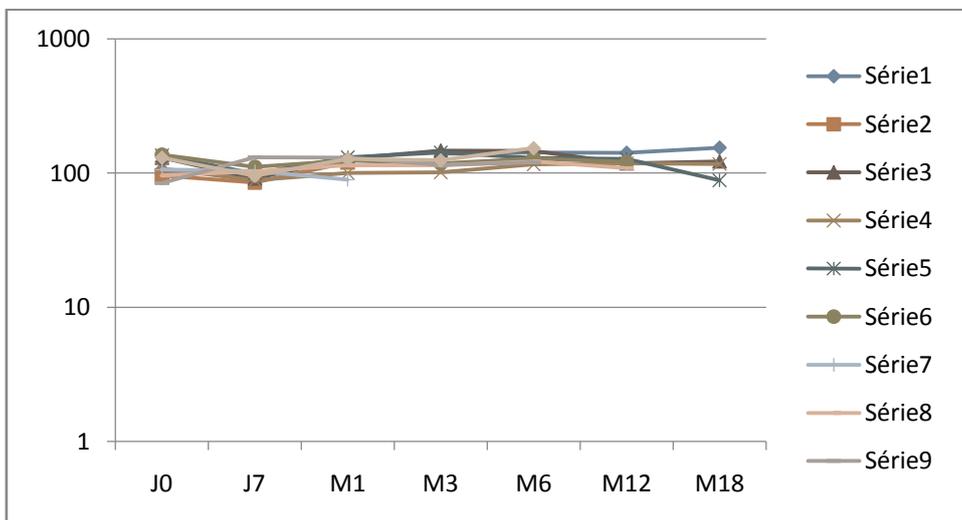


Figure 4 : Evolution individuelle de l'Hémoglobine jusqu'au dernier suivi

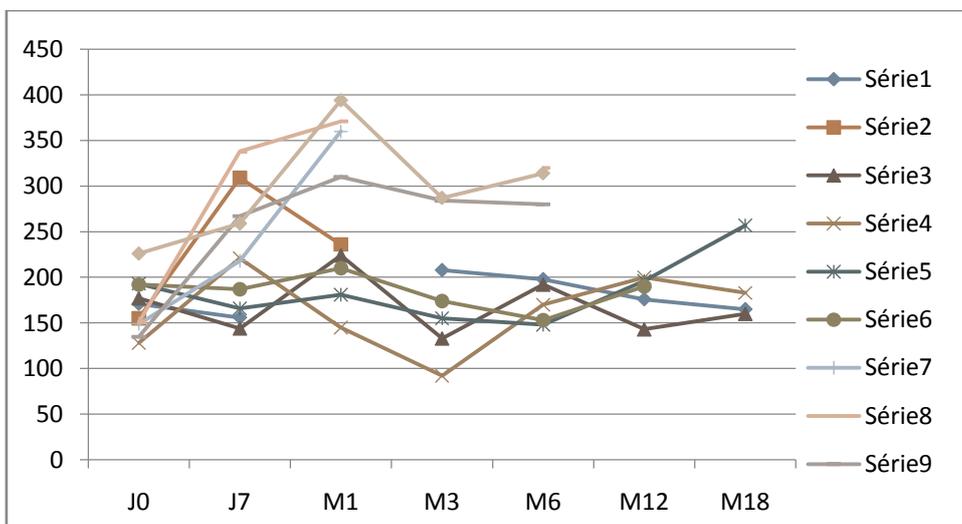


Figure 5 : Evolution individuelle du taux de plaquettes jusqu'au dernier suivi

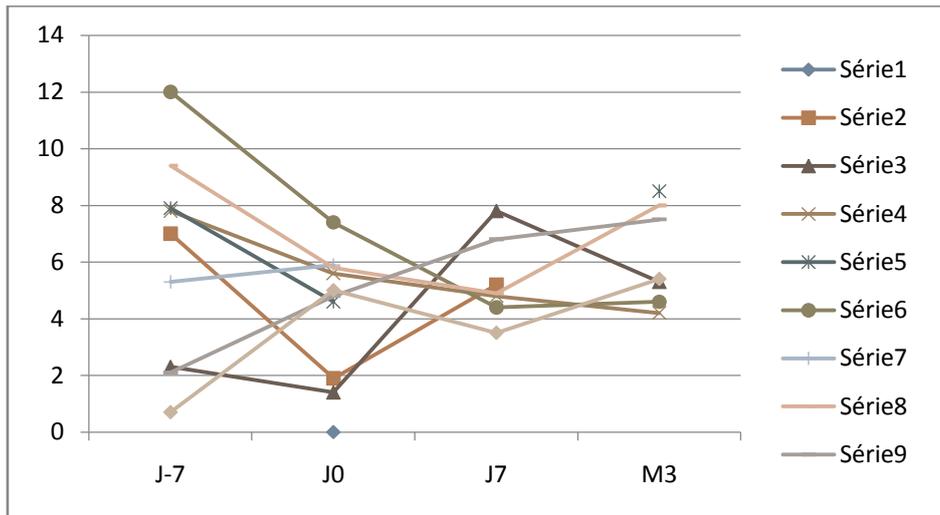


Figure 6 : Evolution individuelle du taux d'IgG jusqu'au dernier suivi

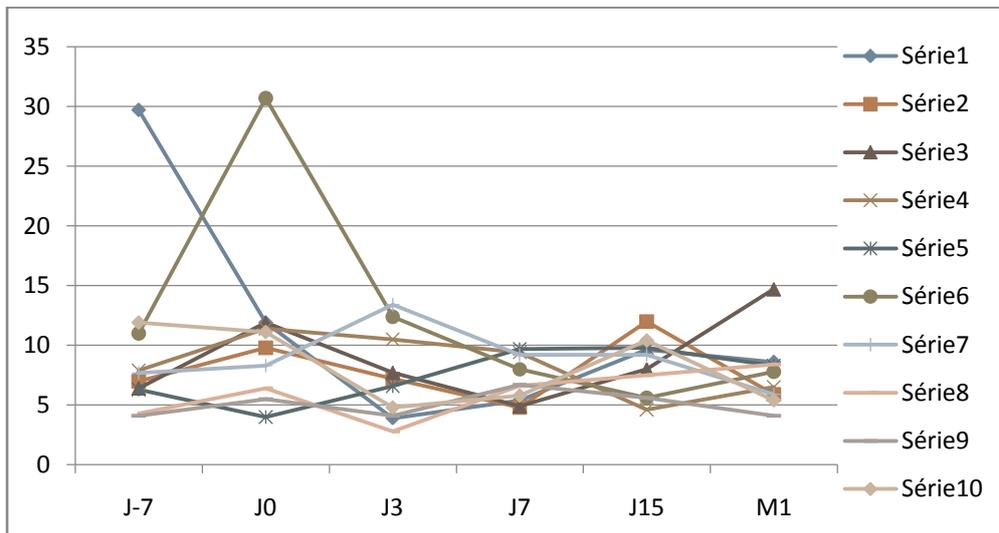


Figure 7 : Evolution individuelle du taux résiduelle du tacrolimus jusqu'au dernier suivi

Tableau 10: Biopsies rénales post-greffe rénale (M1 et M3)

J30		M3		
Descriptif	C4d	Descriptif	C4d	
R1	Non faite	Pas de signes histologiques de rejet aigu cellulaire ou humoral, lésions vasculaires chroniques (artériosclérose) héritées du donneur.	un marquage diffus des capillaires péri-tubulaires par le C4d.	
R2	quelques infiltrats inflammatoires interstitiels sans tubulite ni capillarite péri-tubulaire.	Le marquage des capillaires péri-tubulaires par le C4d est POSITIF	Non faite	
R3	Non faite			
R4	<p>J5 : Lésions vasculaires chroniques artérielles légères héritées du donneur.</p> <p>- Lésions tubulo-interstitielles chroniques légères, FIAT I.</p>	un marquage diffus des capillaires péri-tubulaires par le C4d.	<p>-Lésions histologiques de microangiopathie thrombotique dans quelques capillaires glomérulaires et artéiole glomérulaire) et de nécrose tubulaire aiguë focale.</p> <p>- Absence de rejet aigu cellulaire.</p> <p>- Lésions vasculaires chroniques artérielles sévères héritées du donneur.</p> <p>- Lésions tubulo-interstitielles chroniques légères, FIAT I.</p>	Non faite
R5	Pas de rejet aigu cellulaire ni humoral.	Négatif	Non faite	
R6			<p>- Pas de rejet aigu cellulaire ou humoral.</p> <p>- Lésions vasculaires chroniques artériolaires.</p> <p>- Pas de lésions tubulo-</p>	Le marquage des capillaires péri-tubulaires par le C4d est POSITIF

			interstitielles chroniques – Absence de stigmates d'infestation virale.	
R7	J9 :FIAT1. Pas de rejet aigu cellulaire ni humoral J 20 : aspect histologique de NÉCROSE CORTICALE. J26 : Pièce de transplantectomie emportant un parenchyme rénal totalement nécrosé, de type ischémique, siège d'un infiltrat inflammatoire subaigu et de thromboses vasculaires.	J9 : Le marquage des capillaires péri-tubulaires par le C4d est POSITIF	Non faite	
R8	Pas de rejet cellulaire ou humoral. Lésions vasculaires chroniques artériolaires légères .	Le marquage des capillaires péri-tubulaires par le C4d est POSITIF	Pas de rejet aigu cellulaire ou humoral. Lésions vasculaires chroniques artériolaires. Pas de lésions tubulo-interstitielles chroniques significatives, FIAT 0.	Le marquage des capillaires péri-tubulaires par le C4d est POSITIF
R9	Pas de rejet Lésions vasculaires chroniques artériolaires. – Pas de lésions tubulo-interstitielles chroniques significatives, FIAT 0. Pas de récurrence de la néphropathie initiale	Le marquage des capillaires péri-tubulaires par le C4d est POSITIF	– Pas de rejet aigu cellulaire ou humoral. Lésions vasculaires chroniques touchant les vaisseaux de tout calibre. Absence de glomérulonéphrite sous-jacente.	Le marquage des capillaires péri-tubulaires par le C4d est POSITIF
R10	Pas de rejet aigu cellulaire ou humoral. Discrètes lésions vasculaires chroniques segmentaires d'une section de moyen calibre. Pas de lésions tubulo-interstitielles chroniques significatives.	Le marquage des capillaires péri-tubulaires par le C4d est POSITIF	M3 : aspect histologique NORMAL tout au plus de minimes lésions vasculaires chroniques.	Le marquage des capillaires péri-tubulaires par le C4d est POSITIF

Tableau 11 : PBR jusqu'au dernier suivi

	M6		M12	
	Descriptif	C4d	Descriptif	C4d
R1	Non Fait	Non Fait	Non Fait	Non Fait
R2	Non Fait	Non Fait	Non Fait	Non Fait
R3	Non Fait	Non Fait	Non Fait	Non Fait
R4	<p>Pas de rejet cellulaire ou humoral.</p> <p>Lésions de glomérulite et présence de quelques doubles contours des membranes basales glomérulaires d'allure séquellaires.</p> <p>Lésions tubulo-interstitielles chroniques très légères, FIAT 0-1. – Lésions vasculaires chroniques artériolaires</p>	Négatif.		
R5	Non faite		Non faite	
R6			aspect histologique sensiblement normal, pas d'inflammation interstitielle, pas d'argument en faveur d'un rejet aigu.	Le marquage des capillaires péricapillaires par le C4d est POSITIF
R7	Non faite		Non faite	
R8			FIAT0-1.	Le marquage des

	M6		M12	
	Descriptif	C4d	Descriptif	C4d
			Pas de signe de rejet aigu cellulaire ou humoral. Pas de lésions vasculaires chroniques	capillaires péritubulaires par le C4d est POSITIF
R9	Non faite		Non faite	
R 10	Non faite		Non faite	

IV. EVALUATION DU COÛT :

En France le coût d'une transplantation rénale classique (ABO compatible) est estimé à 65000 euros pour la première année et 20000 euros après la première année .le coût d'une année de dialyse est estimé à 85000 euros.

A ce coût de la première année de greffe rénale ABO compatible se rajoutent les frais de préparation pour une greffe rénale ABO incompatible qui sont les suivants :

- Une perfusion de Rituximab à J-30 estimé à 1200 euros
- 15 jours d'immunosuppresseur par voie orale avec la surveillance du taux résiduel pendant cette période estimé à 750 euros
- 4 séances en moyenne entre DFPP et EP estimé à 1200 euros x4
- Une séance d'IA sur colonne Glycorex estimé à 4000 euros
- Le dosage d'iso agglutinine une fois avant l'injection de Rituximab et une fois avant le début des desimmunisations puis une fois avant et après chaque séance d'aphérèse (au nombre de 5) et dans la période de post greffe de J0 à J7 Puis tous les 6 mois estimé à 200 euros .
- Le coût des biopsies à M1M3 et M12 estimé à 200x3 euros

Le coût total pour la première année est autour de 77000 euros qui reste toujours inférieur du coût d'une année de dialyse.

Après la première année il n'y a pas de différence de coût par rapport à une greffe ABO compatible.

V. DISCUSSION

Dans cette étude, nous faisons part de l'expérience grenobloise en matière de greffe rénale ABO incompatible, concernant les dix premiers patients, durant la période allant de juin 2015 à avril 2017.

A ce jour, vingt-deux patients ont bénéficié d'une greffe ABO incompatible dans notre service, mais seulement les dix premiers patients (disposant d'un recul de 1 an au moins) sont analysés dans ce travail. Les patients ont essentiellement bénéficié avant la greffe d'un protocole de préparation immunologique basée sur le protocole de l'équipe de Tyden et al.[33].

La survie des patients est de 100% et celle du greffon est de 90% dans notre série. Nos résultats sont comparables, à ceux obtenus au Japon et en Suède où l'on utilise des protocoles de désimmunisation, comportant l'immunoabsorption (colonnes spécifiques anti-A ou anti-B) ou la plasmaphérèse par double filtration, et le rituximab.

L'équipe suédoise de Tyden a montré qu'à court et moyen termes, les résultats de ces greffes étaient comparables à ceux des greffes rénales ABO compatibles donneur vivant, en termes de survie du patient et du greffon. Ils ont rapporté les résultats à long terme. Ils ont inclus dans cette étude 20 receveurs ayant plus d'un an de suivi ; parmi ceux-ci les adultes ont été comparés à 30 adultes ayant eu une greffe ABO compatible, et les enfants ont été comparés à des enfants ayant eu une greffe ABO compatible.[33]. Avec un suivi moyen de 3 ans pour les receveurs adultes, aucune différence de survie des patients n'a été trouvée (100% pour les greffes ABO incompatibles et 96,7% pour les greffes ABO compatibles), ni pour la survie du greffon (86,7% dans les deux groupes). Deux greffons ont été perdus dans le groupe ABO incompatible, l'un à cause d'une thrombose de l'artère rénale et l'autre pour non observance du traitement. L'équipe du Royal Melbourne Hospital a rapporté son

expérience chez 37 transplantés rénaux ABO incompatibles, avec un taux de survie des patients et du greffon de 100%. Lesuivi moyen était de 26 mois post greffe.

Actuellement, les données du registre japonais de transplantation rénale ABOi avec donneurs vivants permettent d'envisager cette solution comme un traitement de routine eu égard aux résultats à long terme très satisfaisants.

Dans notre étude, un seul patient sur dix a perdu son greffon et aucun n'a fait de rejet aigu humoral ou cellulaire pour les autres.

L'observation selon laquelle le nombre de rejets aigus cellulaires est très faible dans les séries rapportant des patients ayant eu une greffe rénale ABO incompatible est possiblement en rapport avec le fait que la majorité reçoit un traitement d'induction lourd combinant sérum anti-lymphocytaire et rituximab.

Par ailleurs, Toki et al. [17].ont rapporté en greffe rénale ABO incompatible le fait qu'une injection pré-greffe de rituximab à la dose de 50 mg/m² ou de 375 mg/m² permettait d'obtenir la même déplétion lymphoïde B et des résultats cliniques à court terme similaires.

Est-il indispensable de donner du rituximab avant greffe rénale ABO incompatible ? L'équipe du Royal Melbourne Hospital, a rapporté son expérience où les patients ne recevaient pas d'induction par rituximab (ni splénectomie) mais une induction par basiliximab aux doses conventionnelles (20 mg IV en pré-greffe et à J4). Comparativement à des transplantés rénaux donneur vivant recevant la même induction et le même traitement immunosuppresseur de base (stéroïdes, tacrolimus et MMF) l'incidence à 1 an du rejet aigu cellulaire était de 6,7% dans le groupe ABO incompatible contre 10% dans le groupe ABO compatible. Quant à l'incidence du rejet aigu humoral, elle était de 3,3% dans le groupe ABO compatible contre 0% dans le groupe ABO incompatible. Néanmoins, il faudra voir ce que sont les résultats à long terme [34].

Concernant le titre limite d'isoagglutinine acceptable le jour de la greffe, il n'y a pas véritablement de consensus. En effet certains centres considèrent que le taux d'isoagglutinines acceptable avant la greffe ABO incompatible, devrait être inférieur ou égal à 1/16.[35]. En Allemagne, Wilpert et al considérait que ce taux devrait être inférieur à ¼, [36]. tandis que Chung et al.enCorée,ont fixé le taux limite d'isoagglutinines à 1/32 avant la greffe [37].. Dans notre série, les patients ne pouvaient être greffés que si leur taux d'isoagglutinines était inférieur à 1/8.

Faut-il faire systématiquement des séances d'immunoabsorption ou de plasmaphérèse en post-greffe rénale ABO incompatible? Tyden et al.[33].font systématiquement trois séances d'IA en post-greffe. Ce n'est pas le cas des centres japonais [17.18].Nous avons fait le choix de ne pas faire d'IA ou d'EP à titre systématique en post-greffe mais uniquement s'il y avait des signes cliniques, biologiques ou histologique laissant suspecter un rejet humoral/vasculaire.

L'utilisation de rituximab chez les transplantés rénaux peut être associé à un nombre accru de complications infectieuses [38].Dans la série que nous rapportons ici, nous avons observé un nombre limité de complications infectieuses, essentiellement de type virales (BK virus .CMV.et aspergillose). L'équipe du Medical School Hannover a rapporté un taux élevé de complications infectieuses dans le groupe des patients greffés ABO incompatibles (60%) contre seulement 30% chez les greffés ABO compatibles [39]. En particulier, ils ont retrouvé la présence d'une néphropathie à BKV chez 25% des patients ABO incompatible contre un taux (attendu) de 8,5% chez les ABO compatibles. Cependant, Tyden et al. [40]. N'ont pas retrouvé de différence dans l'incidence des infections virales entre transplantés rénaux ABO compatibles et ABO incompatibles. Dans notre série, 1 patient a présenté une virémie à BK virus, justifiant le relais du MMF par everolimus. En effet, il a été montré chez des transplantés rénaux de novo recevant une immunosuppression à base soit de ciclosporine/acide

mycophénolique soit de ciclosporine/évérolimus que l'incidence d'infection à BK virus était significativement la plus faible sous l'association ciclosporine/évérolimus[41].

VI. LA FAISABILITÉ AU CHU HASSEN II FES

Transplantation Rénale Au Maroc:

La transplantation rénale a commencé en 1985, et s'est développée en 1990 en réalisant la 1ère greffe à partir de donneur vivant apparenté faite par une équipe marocaine.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) toucherait plus de 3 millions de marocains dont beaucoup arrivent chaque année au stade terminal. En 2018, on compte près de 27500 dialysés dans 415 centres publics et privés, A ce chiffre s'ajoutent quelques centaines de patients sur la liste d'attente de dialyse. Avec 1200 dialysés incidents, la majorité est traitée par hémodialyse. Il y a aussi près de 500 greffes rénales au total [42].

Les principales causes de l'insuffisance rénale chronique au Maroc, sont le diabète et l'hypertension artérielle : ainsi, plus de 50% de la population atteinte de MRC est constituée principalement de diabétiques et d'hypertendus. Les pathologies héréditaires ne représentent que 4 % des causes de l'IRC terminale. L'IRC est aujourd'hui un vrai problème de santé publique du fait de l'augmentation de son incidence et de sa prévalence, elle est surtout coûteuse quand il s'agit d'un malade en stade avancé, ce qui est souvent le cas puisqu'uniquement 30% des personnes atteintes de cette pathologie au Maroc savent qu'elles sont malades. Quand un malade est à un stade avancé, deux options se présentent, à savoir la dialyse ou la greffe.

L'hémodialyse coûte beaucoup plus cher que la greffe. Il faut compter près de 850 DH la séance à raison de 3 séances par semaine, soit 2.550 DH. L'hémodialyse revient à 10.200 DH par mois et 122 400 DH par année. Le coût est un lourd fardeau surtout pour les personnes qui n'ont pas de couverture médicale.

Concernant la greffe rénale, les chiffres ne sont pas encourageants : seulement une cinquantaine de greffes annuelles, réalisées par les six hôpitaux autorisés à fin

2014 bien que ce soit le meilleur traitement de suppléance ce qui offrira aux patients une meilleure qualité de vie, moins de dépenses ; et à l'état, plus de budget qu'il pourrait investir dans d'autres perspectives et notamment le dépistage ciblé.

AU CHU HASSEN II Fès :

Depuis 2010 l'année où le ministère de la santé a donné l'autorisation de réaliser des greffes dans le service de néphrologie-hémodialyse-transplantation rénale du CHU Hassan II de Fès. 23 patients ont été transplantés dans le service, 21 à partir de donneur vivant et 2 greffes à partir de donneur cadavérique. Parmi les obstacles qui empêchent le développement de greffe dans le service l'incompatibilité ABO constitue souvent une raison pour l'arrêt du bilan pré greffe d'où l'intérêt de réaliser ce travail.

Les obstacles au développement de la transplantation rénale ABOi a Fès:

- La loi relative au don, au prélèvement et à la transplantation d'organes et de tissus humains au Maroc qui exige la compatibilité ABO et HLA pour la transplantation d'organe solide

Chapitre 3 : De la transplantation [43].

Article 24 : Préalablement à la transplantation de l'organe, le médecin responsable doit s'assurer de l'accord du receveur. Il s'assure également que l'organe n'est atteint d'aucune maladie transmissible ou susceptible de mettre en danger la vie du receveur. Il vérifie dans les limites des données acquises de la science, que l'organe devant être transplanté est compatible avec l'organisme receveur.

Le ministre de la santé détermine, sur proposition du conseil national de l'Ordre national des médecins, les examens qui doivent être effectués préalablement à la transplantation des organes.

II-3. Procédure d'attribution du rein [44].

L'attribution d'un greffon rénal ne peut se faire qu'au bénéfice d'un patient inscrit sur la liste d'attente. Cette dernière est mise à jour régulièrement au décours du

staff mensuel de transplantation et déposée auprès de l'Unité de Transplantation du Service de Néphrologie. Une copie est obligatoirement remise, tous les mois, à la direction de l'hôpital.

1ère étape : Favoriser la transplantation rénale en iso-groupe ABO.

L'objectif est de ne pas défavoriser les candidats à la greffe du groupe O. Pour cela, il faudra appliquer la procédure d'attribution, d'abord parmi les candidats de même groupe sanguin ABO que le donneur. Si absence de candidats, appliquer la procédure parmi les candidats de groupes sanguins ABO compatibles.

2ème étape: Concilier l'équité et l'efficacité thérapeutique.

L'attribution du greffon rénal se fera après établissement d'un score calculé sur quatre éléments :

- la durée d'attente depuis la date d'inscription sur la liste d'attente ;
- le nombre et la hiérarchisation des compatibilités HLA
- équité entre groupes A, B et AB en cas de proposition d'un greffon non iso-groupe
- la différence d'âge entre donneur et receveur.
- Gérer la particularité des greffes rénale ABO :
 - Le Rituximab est disponible dans le CHU HASSEN II à FES
 - Monitoring des anticorps anti-A et anti-B ?
 - Matériel pour la désimmunsation et une équipe formée sur la technique sachant qu'à Fès on fait l'échange plasmatique classique?
 - Le surcoût ?

VII. CONCLUSION

Devant la pénurie de reins provenant de donneurs décédés et le nombre croissant de candidats à la greffe rénale à Fès, il est nécessaire de développer la greffe rénale 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 franchir la barrière de l'incompatibilité ABO, une désimmunisation prégreffe est nécessaire reposant sur les techniques d'aphérèses (échanges plasmatiques, DFPP, immunoadsorption) et une immunosuppression adaptée à chaque patient associant le rituximab et la trithérapie tacrolimus, acide mycophénolique et corticoïdes précédée par un traitement d'induction à base de basiliximab.

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 un surcout négligé par rapport au résultat attendu et qui reste toujours inférieur du coût de dialyse.

VIII. REFERENCES

1. Haas Met al, The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials.
2. Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant.* 2004; 4:1089-96.
3. Breimer ME, Mølne J, Nordén G. Blood group A and B antigen expression in human kidneys correlated to A1/A2/B, Lewis, and secretorstatus. *Transplantation* 2006; 82:479-85.
4. Bryan CF, Winklhofer FT, Murillo D. Improving access to kidney transplantation without decreasing graft survival: long-term outcomes of blood group A2/A2B deceased donor kidneys in B recipients. *Transplantation* 2005; 80:75-80.
5. Redfield RR, Parsons RF, Rodriguez E, Mustafa M, Cassuto J, Vivek K, et al. Underutilization of A2 ABO incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant* 2012; 26:489-94.
6. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008; 85:1745-54.
7. Valli PV, Puga YG, Fehr T. Changes in circulating antibody levels induced by ABO antibody adsorption for ABO-incompatible kidney transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9:1072-80
8. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al. The efficacy of antigen-specific immunoadsorption and rebound of anti-A/B antibodies

- in ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:2394-400.
9. Greffe rénale ABO-incompatible L. Rostaing, A. Allal, F. Sallusto, B. Debiol, L. Esposito, N. Doumerc, S. Maggioni, X. Game, N. Kamar
 10. Morath C, Becker LE, Leo A. ABO-incompatible kidney transplantation enabled by non-antigen-specific immunoadsorption. *Transplantation* 2012; 93:827-34.
 11. Teschner S, Stippel D, Grunenbergr R, Beck B, Wahba R, Gathof B, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using regenerative selective immunoglobulin adsorption. *J Clin Apher* 2012; 27:51-60.
 12. Lawrence C, Galliford JW, Willicombe MK. Antibody removal before ABO-incompatible renal transplantation: how much plasma exchange is therapeutic? *Transplantation* 2011; 92:1129-33.
 13. Fehr T, Stussi G. ABO-incompatible kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012; 17:376-85.
 14. Tydén G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* 2003; 76:730-1.
 15. Shirakawa H, Ishida H, Shimizu T. The low dose of rituximab in ABO incompatible kidney transplantation without a splenectomy: a single center experience. *Clin Transplant* 2011; 25:878-84.
 16. 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
 17. 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,” *Transplant International*, vol. 22, no. 4, pp. 447-454, 2009.
18. S. Fuchinoue, Y. Ishii, T. Sawada et al., “The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with Rituximab induction,” *Transplantation*, vol. 91, no. 8, pp. 853-857, 2011.
 19. 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.
 20. Setoguchi K, Ishida H, Shimmura H, Shimizu T, Shirakawa H, et al. Analysis of renal transplant protocol biopsies in ABO-incompatible kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7:1-9.
 21. Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Rev* 2013; 27:1-8.
 22. 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,” *American Journal of Transplantation*, vol. 3, no. 8, pp. 952-960, 2003.
 23. Tydén G, Kumlien G, Fehrmann I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant*. 2005; 5:145-8.
 24. Norden G, Briggs D, Cockwell P et al. Blood group ABO incompatible live donor renal transplantation using carbohydrate based immunoadsorption and anti-CD20 antibody treatment. *Xenotransplantation*, 2006; 13(2):148-53.
 25. Takahashi K. Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation.

- Amsterdam Elsevier, 2004.
26. 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.
 27. Kahwaji J, Sinha A, Toyoda M. Infectious complications in kidney-transplant recipients desensitized with rituximab and intravenous immunoglobulin. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6: 2894-900.
 28. Habicht A, Bröker V, Blume C, Lorenzen J, Schiffer M, Richter N, et al. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients: a single centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:4124-31.
 29. Wojciechowski D, Chanda R, Chandran S, Lee B, Webber A, Macaraig M, et al. Ciprofloxacin prophylaxis in kidney transplant recipients reduces BK virus infection at 3 months but not at 1 year. *Transplantation* 2012; 94:1117-23.
 30. Yamamoto T, Kawaguchi T, Watarai Y. Potent immunosuppression for ABO-incompatible renal transplantation may not be a risk factor for malignancy. *Transplant Proc* 2012; 44:210-3.
 31. 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.
 32. Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, James NT, Montgomery RA, Segev DL. Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 2012; 93:6039.
 33. Tydén G, Kumlien G, Fehrmann I. ABO inkompatibel kidney

- transplantations without splenectomy, using antigen - specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant.* 2005; 5:145-8.
34. S.M. Flint, R. G Walker, C. Hogan, M.N Haeusler, A. Robertson, D.M A. Francis, R. Millar, M. Finlay, A. Landgren and S.J.Cohney. Successful ABO incompatible kidney transplantation with antibody removal and standars immunosuppression. *Américan journal of Transplantation* 2011 ;11 :1016 -1024
 35. K. Takahashi. Recent findings in ABO-incompatible kidney transplantation: classification and therapeutic strategy for acute antibody-mediated rejection due to ABO-blood-grouprelated antigens during the critical period preceding the establishment of accommodation. *Clinical and ExperimentalNephrology*, vol. 11, no. 2, pp. 128-141, 2007
 36. J.Wilpert, K. G. Fischer, P. Pisarski et al. Long-termoutcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation based on antigen-specific desensitization. An observational comparative analysis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*,vol. 25, no. 11, pp. 3778-3786, 2010.
 37. 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*, vol. 33, no. 2, pp. 150-158, 2011
 38. Kamar N, Milioto O, Puissant-Lubrano B, Esposito L, Pierre MC, Mohamed AO, Lavayssière L, Cointault O, Ribes D, Cardeau I, Nogier MB, Durand D, Abbal M, Blancher A, Rostaing L. Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. *Am J Transplant.* 2010 Jan; 10(1): 89-98
 39. Antje Habicht, Verena Bröker, Cornelia Blume, Johan Lorenzen, Mario

Schiffer, Nikolaus Richter, Juergen Klempnauer, Hermann Haller, Frank Lehner and Anke Schwarz. Increase of infectious complications in ABO incompatible kidney transplant recipients: a single centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 0 : 1-8

40. Tyden G, Genberg H, Tollemar J et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, study of single-dose rituximab as induction in renal transplantation. *Transplantation* 2009; 87:1325 -1329.
41. Tedesco Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, Walker R, Wang Z, Zibari G, Kim YS. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010 Jun; 10(6):1401-13.
42. Société marocaine de néphrologie 2018
43. Dahir n° 1-99-208 du 13 jourmada I 1420 portant promulgation de la loi n° 16-98 relative au don, au prélèvement et à la transplantation d'organes et de tissus humains.
44. Arrêté de la ministre de la santé n° 2250-09 du 26 chaabane 1430 (18 août 2009) fixant les règles de bonne pratique de prélèvement, de transplantation, de conservation ET de transport d'organes et de tissus humains.

IX. ANNEXE: CAS CLINIQUES

Cas clinique 1 : ME... P...

- Histoire néphrologique :

Colique néphrétique en 1983 puis récidence en 1988 ayant conduit à la découverte d'une dysplasie rénale multi-kystique. Une insuffisance rénale apparait en 2007 et se dégrade depuis assez rapidement. La créatinine actuelle est à 398µmol/l.

- Traitement pré-greffe (en dehors des immunosuppresseurs):

Olmesartan+HCZ, Rosuvastatine, Finasteride, Omeprazole, Lercanidpine, Furosemide

- Etat Avant La Transplantation :

Patient en IRCT non encore en dialyse.

- En pré-greffe rénale :

- ✓ Rituxmab 375 mg/m² en IV sur 4h à J-30 avant la greffe.

- ✓ J-10 : début du traitement immunosuppresseur (IS) par Prograf® 3mg x2/j ;

Cortancyl® 10 mg/j ; Cellcept® 500 mg x2/j

- ✓ Pas de perfusion d'IVIg

- Désimmunisation : 1 séance d'EP

2 séances d'IA (Glycorx)

date	20/06/15	22/06/15	24/06/15	25/06/15
Desimmunisation	EP	IA	IA	Greffe

- Transplantation rénale : le 25/06/15

- Greffe rénale sans incident

- Ischémie froide = 1H06

- Anastomose vasculaire : 1A principale ,1V, 1 uretère

- Anastomose urétéro-vesicale; sonde JJ

- Induction : Basiliximab à J0 et J4

- TTT IS à la sortie : Prograf® 2.5mg x2/j, Cellcept® 500 mg 2x2/j, Cortancyl® 10 mg par jour

- **Evolution et complications infectieuses**

- ✓ Reprise chirurgicale : non
- ✓ Reprise immédiate de la fonction rénale
- ✓ Reprise de diurèse : J0
- ✓ Doppler rénal à J1 : normal
- ✓ Doppler rénal à J5 : normal
- ✓ EP post-greffe : 0
- ✓ Pas de perfusion des IgIV en post-greffe
- ✓ Dialyse : 0 séances en post-greffe
- ✓ Complications infectieuses :
 - BK virus : non
 - CMV : non
 - Autres : ECBU désondage avec entérocoque, traitée par AMOXICILLINE 7j

- **Autres complications :**

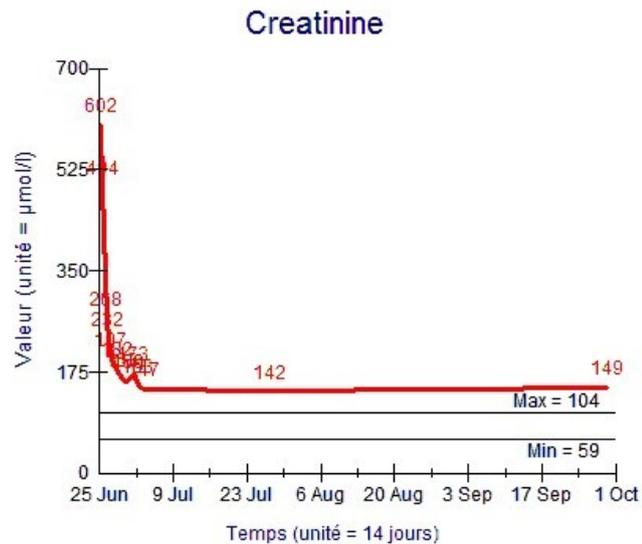
Déséquilibre d'un diabète de type 2 sous corticothérapie, introduction d'ADO

- **Evolution du titre des isoagglutinines avant et après la greffe**

Titrage	J-30	J-5 PRE	J-5 POST	J-1 PRE	J-1 POST	J0	J1	J2	J5	J7	M1	M3	M12	M18
IgG ANTI A	32 ©	32 ©	4 ©	4 ©	1 ©	2 ©		2 ©	2 ©	1 ©	2 ©	4 ©	4 ©	2 ©
IgM ANTI A	64	32	4	4	1	2	2	2	2	1	2	4	2	4
IgG ANTI B	64	64	16	16	16	16		16	32	8	16	32	8	8
IgM ANTI B	128	64	16	32	32	32	32	16	32	8	16	32	8	64

Donneur du groupe A---→Receveur du groupe O

- Devenir de la fonction rénale après la greffe



- Biopsie

M3 : pas de signes histologiques de rejet aigu cellulaire ou humoral (catégorie 1 de la classification de Banff 2007) ; lésions vasculaires chroniques (artériosclérose) héritées du donneur. En IF on note un marquage diffus des capillaires péri-tubulaires par le C4d. L'ensemble est à intégrer dans la catégorie diagnostique « fixation de C4d sans évidence morphologique de rejet actif », dont la signification est à discuter. Score de Banff : g0, t0, v0, i0 (moins de 10% de la surface corticale), cg0, ct1, ci1, cv2, ah0, mm1, ptc0, C4d3 (en IF).

Cas clinique 2 : TU... A...

- **Histoire néphrologique :**
 - Néphropathie glomérulaire non précisée
 - Première greffe rénale (DVA par sa sœur) en 2003. Retour en hémodialyse en 2012. Immunosuppression pendant cette greffe : Ciclosporine, Azathioprine, Stéroïdes
- **Traitement pré-greffe (en dehors des immunosuppresseurs):**

Amlodipine, Hydrochlorothiazide, Aspirine, Rocaltrol, Carvédilol.
- **Etat avant la transplantation :**
 - 3 fois par semaine
 - Poids de base : 86.5 Kg. Taille : 182 cm
 - Prise de poids inter dialytique de plusieurs kg. Diurèse résiduelle : nulle
 - Type d'abord vasculaire : FAV RRG
- **En pré-greffe rénale :**
 - ✓ Rituximab 375 mg/m² en IV sur 4h à J-30 avant la greffe
 - ✓ J-15 : début TTT IS par Prograf[®] 3mg x2/j ; Cortancyl[®] 30 mg/j ; Cellcept[®] 500 mg x2/j
 - ✓ Pas de perfusion d'IVIg
- **Désimmunisation :**

Date	23/07/16	24/07/16	25/07/16	26/07/16	27/07/16	04/08/16
Desimmunisation	DFPP	DFPP	DFPP	DFPP	IA	Greffe

- **Transplantation rénale : le 04/08/16**
 - Greffe rénale sans incident
 - Ischémie froide = 1H22
 - Anastomose vasculaire : 1A principale ,1V, 1 uretère

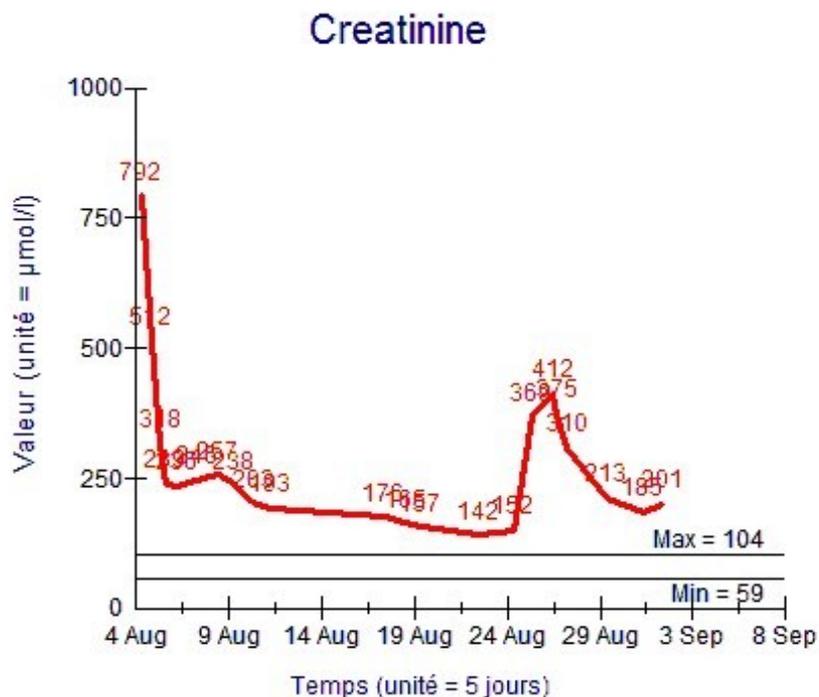
- Anastomose urétéro-vesicale; sonde JJ
- Induction : Basiliximab à J0 et J4
- TTT IS à la sortie : Prograf® 5.5mg x2/j, Cellcept ® 500 mg x2/j, Cortancyl® 10 mg par jour
- **Evolution et complications infectieuses**
 - ✓ Reprise chirurgicale : non
 - ✓ Reprise immédiate de la fonction rénale
 - ✓ Reprise de diurèse : J0
 - ✓ Doppler rénale à J1 : normal
 - ✓ Doppler rénale à J5 : normal
 - ✓ EP post-greffe : 0
 - ✓ Dialyse : 0 séances en post-greffe
 - ✓ Perfusion d'IVIg : Clairyg® 5g le 04/08
Clairyg® 10g le 05/08
 - ✓ Complications infectieuses :
 - BK virus : non
 - CMV : non
 - Autres : RAS
 - ✓ Autres complications : **Insuffisance rénale aiguë obstructive sur caillotage post-biopsie du greffon à M1**

- Evolution du titre des isoagglutinines avant et après la greffe

Titration	J-30	J-7 PRE	J-7 POST	J-1 PRE	J-1 POST E	J1	J2	J5	J7	M1	M3
IgG ANTI A	64	32	16	8	1	4	4	4	8	32	32
IgM ANTI A	32	64	16	8	2	8	4	8	16	32	32
IgG ANTI B	128 ©	128 ©	64 ©	16 ©	2 ©	1 ©	1 ©	2 ©	2 ©	1 ©	2 ©
IgM ANTI B	32	64	16	16	1	2	1	1	2	2	2

Donneur du groupe B---→Receveur du groupe O

- Devenir de la fonction rénale après la greffe



- Biopsie

M1 : quelques infiltrats inflammatoires interstitiels sans tubulite ni capillarite péri-tubulaire. Le marquage des capillaires péri-tubulaires par le C4d est POSITIF, à replacer dans le contexte immunologique (greffe de donneur vivant ABO-incompatible). Score de Banff : g0, t0, v0, i0, cg0, ct0, ci0, cv0, ah0, mm0, ptc0, C4d3. FIAT 0.

Cas clinique 3: MO... G...

- **Histoire néphrologique** :
 - Glomérulosclérose d'origine vasculaire diagnostiquée en 1992 sur deux biopsies dans un contexte d'une hématurie microscopique, d'une protéinurie, et d'une HTA.
 - Début d'insuffisance rénale à l'âge de 30 ans
 - Création de fistule radio-radiale gauche en décembre 2015
 - Clairance à 11 ml/mn
- **Traitement pré-greffe (en dehors des immunosuppresseurs):**

Aspirine, Manidipine, Quinine+Thiamine, Furosemide, Colecalciferol, Bicarbonate de sodium, Allopurinol, Fluvastatine.
- **Etat avant la transplantation** :

Greffe préemptive :

- **En pré-greffe rénale** :
 - ✓ Rituximab 375 mg/m² en IV sur 4h à J-30 avant la greffe
 - ✓ J-15 : début TTT IS par Prograf® 3mg x2/j ; Cortancyl® 30 mg/j ; Myfortic® 360 mg 2 x2/j
 - ✓ Pas de perfusion d'IVIg
- **Désimmunisation** :

Date	18/04/16	19/04/16	21/04/16	22/04/16	23/04/16	24/04/16	28/04/16
Desimmunisation	DFPP	DFPP	DFPP	DFPP	DFPP	IA	Greffe

- **Transplantation rénale** : le 28/04/16
 - Greffe rénale sans incident
 - Ischémie froide = 1H46
 - Anastomose vasculaire : 2A,2V, 1 uretère
 - Anastomose urétéro-vesicale; sonde JJ
 - Induction : Basiliximab à J0 et J4

- TTT IS à la sortie : Prograf® 3mg x2/j, Myfortic® 360 mg 2x2/j, Cortancyl® 10 mg par jour
- **Evolution et complications infectieuses**
 - ✓ Reprise chirurgicale : non
 - ✓ Reprise immédiate de la fonction rénale
 - ✓ Reprise de diurèse : J0
 - ✓ Doppler rénale à J1 : normal
 - ✓ Doppler rénale à J5 : normal
 - ✓ EP post greffe : 1
 - ✓ perfusion des IVIg en post-greffe Clayrig® pour une dose totale de 15g
 - ✓ Dialyse : 0 séances en post-greffe
 - ✓ Complications infectieuses :
 - BK virus : non
 - CMV : non
 - Autres : RAS

Autres complications : à J3 le patient présente un tableau d'hémolyse et de thrombopénie. La créatinine stagne aux alentours de 200 µmol/l. Une première séance d'échanges plasmatiques est réalisée. 3 hypothèses sont évoquées : un SHU infectieux dans un contexte de diarrhées depuis la veille de la greffe mais sans fièvre, un rejet humoral avec un titre d'anticorps IgG et IgM inférieur ou égal à 1 :2 ou une toxicité du Prograf® devant un T0 à 17.

L'hypothèse retenue est finalement celle d'un SHU infectieux typique devant la mise en évidence d'une entérobactérie sur une hémoculture qui s'avère être une salmonellespecies .L'antibiothérapie initiale par Rocéphine®, Oflocet® et Flagyl® est rétrogradée par Oflocet® à J7. Le patient n'a pas reçu de nouvelle séance d'EP.

Cet épisode infectieux a pu être favorisé par une forte immunosuppression avec des IgG à 3g/l, ayant nécessité l'administration de Clayrig® pour une dose totale de 0,2 mg/kg.

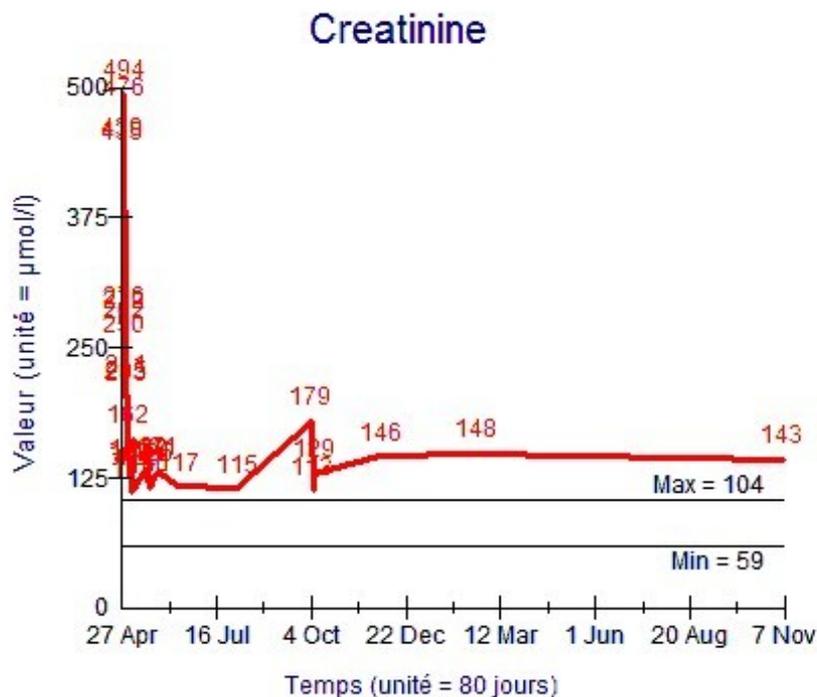
L'évolution a été favorable.

- Evolution du titre des isoagglutinines avant et après la greffe

Titration	J-30	J-7 PRE	J-7 POS T	J-1 PRE	J-1 POS T	J0	J1	J2	J5	J7	M1	M3	M12	M18
IgG ANTI A	256 ©	64 ©	32 ©	8 ©	1 ©	2 ©	1 ©	1 ©	1 ©	1 ©	4 ©	4 ©	4 ©	8 ©
IgM ANTI A	128	64	32	8	4	4	1	1	2	2	4	8	4	4
IgG ANTI B	64	8	4	4	4	2	2	1	2	2	8	8	8	8
IgM ANTI B	32	16	8	4	8	4	2	2	4	4	8	16	8	8

Donneur du groupe A---->Receveur du groupe O

- Devenir de la fonction rénale après la greffe



- Biopsie

Le patient n'a pas été biopsié car il prenait une double anti-agrégation plaquettaire par aspirine et clopidogrel), à fortes doses.

Cas clinique 4 : FB... S...

- **Histoire néphrologique :**
 - Une IRC sur néphropathie de reflux vésico-urétéral bilatéral reconnu en 1978. Il a alors bénéficié d'une cure de chirurgie urétérale bilatérale
 - Elle est en hémodialyse depuis juin 2014, d'abord à domicile puis en centre. Sa diurèse est normale
 - HTA

- **Traitement pré-greffe (en dehors des immunosuppresseurs):**

Amlodipine +Valsartan, Allopurinole, Acide folique, Atorvastatine, Lanthane.

- **Etat avant la transplantation :**

Dialyse

- 3 fois par semaine
 - Poids de base : 63,8 Kg. Taille : 157 cm
 - Prise de poids inter dialytique de 1 Kg. Diurèse résiduelle : conservée
 - Type d'abord vasculaire : FAV HC gauche
- **En pré greffe rénale :**
 - ✓ 1 cure de Rituximab 375 mg/m² en IV sur 4h à J-30 avant la greffe le 06/09/16
 - ✓ Traitements à partir du 26/09/16
 - Myfortic® 360 mg : 2.0.2
 - Prograf® 1 mg : 3.0.3
 - Prednisone 30mg : 1.0.0
 - Pas de perfusion d'IVIg
 - Une transfusion par 2CG

- Desimmunisation :

Date	28/09/16	29/09/16	30/09/16	03/10/16	04/10/16	05/10/16	06/10/16
Desimmu- nisation	DFPP	DFPP	DFPP	DFPP	DFPP	EP	Greffe

- Transplantation rénale : le 06/10/16
 - Greffe rénale sans incident
 - Ischémie froide = 1H10
 - Anastomose vasculaire : 1A ,1V, 1 uretère
 - Anastomose urétéro-vesicale; sonde JJ
 - Induction : Basiliximab à J0 et J4
 - TTT IS à la sortie : Prograf® 3mg x2/j, Myfortic® 360 mg x2/j, Cortancyl® 30 mg par jour
 - Relais précoce du Myfortic® à J15 pour everolimus (Certican®).
- Evolution et complications infectieuses
 - ✓ Reprise chirurgicale : non
 - ✓ Reprise immédiate de la fonction rénale
 - ✓ Reprise de diurèse : J0
 - ✓ Doppler rénale à J1 : normal
 - ✓ Doppler rénale à J5 : normal
 - ✓ EP post greffe : 0
 - ✓ Dialyse : 0 séances en post greffe
 - ✓ Complications infectieuses :
 - BK virus : non
 - CMV : non
 - Autres : aspergillose pulmonaire invasive et grippe.IU à *E. Coli*de sensibilité intermédiaire

Autres complications :

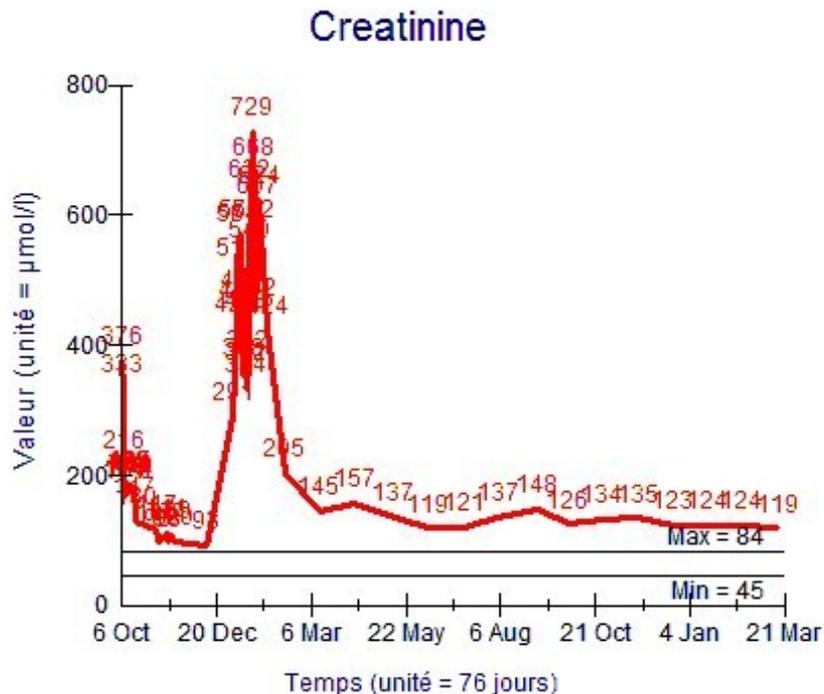
- Persistance d'un écoulement séro-hématique puis séreux par le redon puis l'orifice de redon, initialement à plus de 400mL/jour. Créatinine sur écoulement : 240µmol/l, confirmant un écoulement séreux.
- 1 mois après transplantation rénale : apparition d'une lymphocèle compressive sans retentissement sur la fonction du greffon, ayant nécessité un drainage radiologique.
- A M3 de la transplantation rénale la patiente a présenté une grippe A associée à une aspergillose pulmonaire avec un tableau d'IRA par MAT imputée au Tacrolimus et/ou à la grippe. Persistance de l'insuffisance rénale ayant nécessité 5 séances d'échange plasmatique et d'hémodialyse 2 fois par semaine. Pour cette raison, le Tacrolimus a été remplacé par le Bélatacept.
- A M5 sevrage d'hémodialyse avec une créatininestable autour de 150 µmol.

- **Evolution du titre des isoagglutinines avant et après la greffe**

Titration	J-30	J-7 AVA NT	J-7 AP RES	J-1 AVAN T	J-1 APR ES	J0	J1	J2	J5	J7	M1	M3	M6
IgG ANTI A	64 ©	32 ©	16 ©	16 ©	4 ©	4 ©	4 ©	4 ©	4 ©	4 ©	4 ©	8 ©	1 ©
IgM ANTI A	32	16	8	4	1	4	2	2	4	2	2	4	2
IgG ANTI B	64	16	4	4	8	4	4	4	4	4	8	16	8
IgM ANTI B	16	16	4	2	16	32	8	8	8	16	8	8	4

Donneur du groupe A---→Receveur du groupe O

- Devenir de la fonction rénale après la greffe



- Biopsies rénales :

J5 : BANFF 2013 : g1, cg0, mm0, t0, ct1, v0, ptc0, cv1, ah1, C4d3, à replacer dans le contexte d'une greffe ABO incompatible.

- Biopsie adéquate, 5J post-transplantation
- Lésions vasculaires chroniques artérielles légères héritées du donneur
- Lésions tubulo-interstitielles chroniques légères ; FIAT I

M3 : Lésions histologiques de microangiopathie thrombotique (microthrombi fibrino-plaquettaires dans quelques capillaires glomérulaires et artériole glomérulaire) et de nécrose tubulaire aiguë focale

- Biopsie limite (<10 glomérules perméables), M3 post-transplantation
- Absence de rejet aigu cellulaire
- Lésions vasculaires chroniques artérielles sévères héritées du donneur
- Lésions tubulo-interstitielles chroniques légères, FIAT I

M6 : BANFF 2015 : Catégorie 1. Normal. C4d0

- Biopsie adéquate, 5 mois post-transplantation
- Pas de rejet cellulaire ou humoral

- Lésions de glomérulite et présence de quelques doubles contours des membranes basales glomérulaires d'allure séquellaire
- Lésions tubulo-interstitielles chroniques très légères, FIAT 0-1
- Lésions vasculaires chroniques artériolaires

Cas clinique 5 : Ba... N...

- **Histoire néphrologique :**
 - Polykystose hépatorénale découverte en 2000 sur bilan HTA
 - Evolution vers l'insuffisance chronique stade V avec hémodialyse depuis le 12 janvier 2015
 - Fistule artério-veineuse huméro-céphalique gauche (2014)
 - Néphrectomie droite par lombotomie (19 aout 2015), compliquée d'abcès de paroi
- **Traitement pré-greffe (en dehors des immunosuppresseurs):**

Carbonate de calcium, Rosuvastatine, Lanthane, Furosémide, Cinacalcet.

- **Etat avant la transplantation :**

Dialyse :

- 3 fois par semaine
 - Poids de base : 67.8 kg. Taille : 160cm
 - Prise de poids inter dialytique de 1,7 kg. Diurèse résiduelle : 400ml
 - Type d'abord vasculaire : Fistule artério-veineuse huméro-céphalique gauche
- **En pré greffe rénale :**
 - ✓ 2 cures de Rituximab 637,5 mg (28/10/15 et le 13/11/15)
 - ✓ + 2 cures de Methylprednisolone 100 mg (28/10/15 et 13/11/15)
 - ✓ Traitements à partir du 12/11/15 :
 - Cellcept® 500mg : 2.0.2
 - Prograf®1mg : 2.0.2 (augmenté à 3-0-3 le 25/11 au soir)
 - Prednisone 20mg : 1.0.0
 - Pas de perfusion d'IVIg

- **Desimmunisation :**

Date	16/11/15	18/11/15	20/11/15	22/11/15	23/11/15	26/11/15
Desimmunisation	DFPP	DFPP	DFPP	DFPP	EP	Greffe

- **Transplantation rénale :** le 26/11/15

- Greffe rénale sans incident
- Ischémie froide = 1H19
- Anastomose vasculaire : 1A ,1V, 1 uretère
- Anastomose urétéro-vesicale; sonde JJ
- Induction : Thymoglobulines de J0 à J5 (1 mg/kg/j),
- TTT IS à la sortie : Prograf® 3mg x2/j, Cellcept ® 500 mg x2/j, Cortancyl® 10 mg par jour

- **Evolution et complications infectieuses:**

- ✓ Reprise chirurgicale : non
- ✓ Reprise immédiate de la fonction rénale
- ✓ Reprise de diurèse : J0
- ✓ Doppler rénale à J1 : normal
- ✓ Doppler rénale à J5 : normal
- ✓ EP post greffe : 0
- ✓ Dialyse : 0 séances en post-greffe
- ✓ Complications infectieuses :
 - BK virus : non
 - CMV : non
 - Autres : RAS
- ✓ Autres complications : RAS

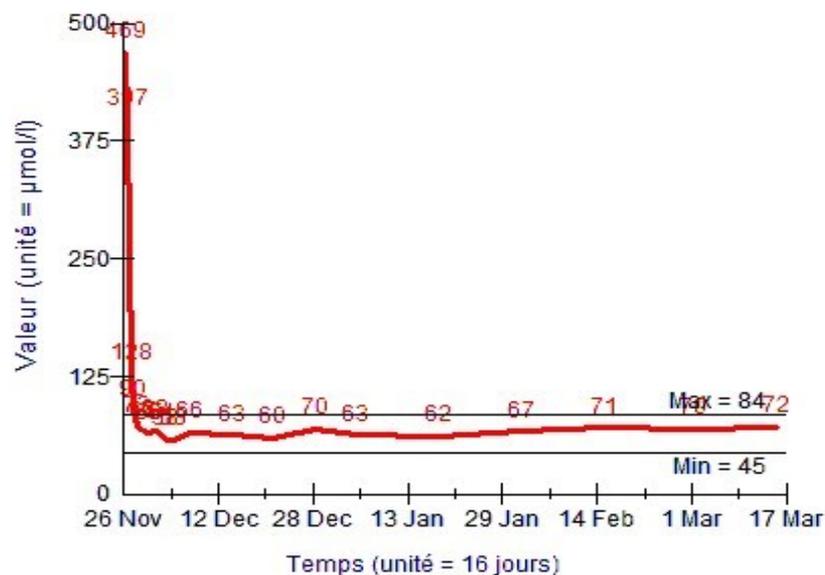
- Evolution du titre des isoagglutinines avant et après la greffe

Titrage	J-30	J-7 AV AN T	J-7 AP RE S	J-3 AV AN T	J-3 AP RE S	J-1	J0	J1	J2	J5	J7	M1	M3	M6	M12
IgG ANTI A	25 6 ©	64 ©	64 ©	32 ©	16 ©	16 ©	4 ©	4 ©	4 ©	4 ©	8 ©	4 ©	4 ©	4 ©	4 ©
IgM ANTI A	32	64	8	8	8	8	2	4	4	8	16	16	32	16	32
IgG ANTI B	32	16	4	16	4	8	8	8	8	8	16	8	16	8	8
IgM ANTI B	64	64	16	16	32	32	32	32	32	64	32	64	12 8	32	64

Donneur du groupe A---→Receveur du groupe O

Devenir de la fonction rénale après la greffe

Creatinine



- Biopsie

M3 : BANFF 2013 : Catégorie 1. Normal. C4d0

- Biopsie adéquate, 3 mois post-transplantation

- Pas de rejet aigu cellulaire ni humoral.

Cas clinique 6: AR... M.

- **Histoire néphrologique :**

- HTA depuis plus de 20 ans. Suivi médiocre.
- Insuffisance rénale chronique à partir de 2003. Pas de biopsie.
- Néphro angiosclérose probable.
- Première dialyse le 13 juin 2014 sur fistule AV.

- **Traitement pré-greffe (en dehors des immunosuppresseurs):**

Rilmenidine, Furosémide, Urapidil, Nicorandil, Rosuvastatine

- **ETAT AVANT LA TRANSPLANTATION :**

Dialyse :

- 3 fois par semaine
- Poids de base 58 kg. Taille : 161 cm
- Prise de poids inter dialytique de 2 kg. Diurèse résiduelle : inférieur à 500 cc
- Type d'abord vasculaire : FAV RR distale droite

- **En pré greffe rénale :**

- ✓ Rituximab 375 mg/m² en IV sur 4h à J-30 avant la greffe rénale.
- ✓ J-15 : début TTT IS par Prograf® 3mg x2/j ; Cortancyl® 30 mg/j ; Cellcept® 500 mg x2/j
- Desimmunisation :

Date	01/11/2016	02/11/2016	03/11/2016
Desimmunisation	EP	EP+IA	Greffe

- **Transplantation rénale :** le 03/11/16

- Greffe rénale sans incident
- Ischémie froide = 1H20
- Anastomose vasculaire : 1A principale ,1V, 1 uretère

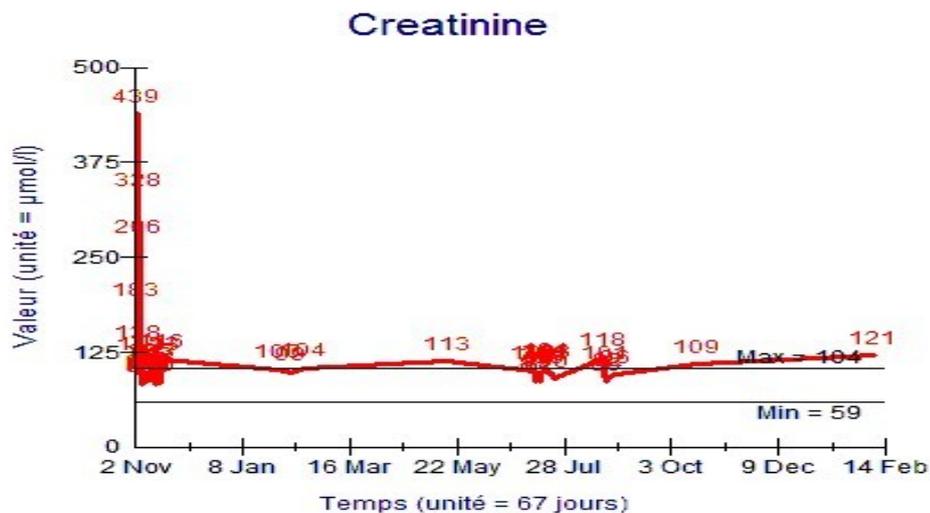
- Anastomose urétéro-vesicale; sonde JJ
- Induction : Simulect à J0 et J4
- TTT IS à la sortie : Prograf® 2mg x2/j, Myfortic® 3600 mg 2x2/j, Cortancyl® 10 mg par jour
- **Evolution et complications infectieuses**
 - ✓ Reprise chirurgicale : OUI
 - ✓ Reprise immédiate de la fonction rénale
 - ✓ Reprise de diurèse : J0
 - ✓ Doppler rénale à J1 : normal
 - ✓ Doppler rénale à J5 : normal
 - ✓ EP post greffe : 0
 - ✓ Dialyse : 0 séances en post greffe
 - ✓ Perfusion d'IVIg: Clairyg® 5 g le 18/11/2016
Clairyg® 20 g le 15/02/2017
 - ✓ Complications infectieuses :
 - BK virus : oui à M4 : Réactivation d'un BK virus avec une néphropathie à BK virus, pour laquelle un allègement du traitement immunosuppresseur a été réalisé.
 - CMV : non
 - Autres :Pyélonéphrite à *Enterococcus faecalis* d'évolution favorable sous Amoxicilline, poursuivie pour une durée totale de 3 semaines.
 - Une chirurgie sur sténose de l'urètre a M12. Les suites ont été compliquées par des infections urinaires à *E-Coli*
 - ✓ Autres complications :
 - Déglobulisation en post-greffe sur hématome rénal du pôle supérieur et sous-cicatriciel ayant nécessité une transfusion de 2 CGR et décaillotage au bloc le 8 novembre sans saignements actifs retrouvés.
 - En parallèle Syndrome coronarien aigu secondaire à une anémie d'évolution favorable, pic de troponine à 3. Reprise du Kardégic.

- Evolution des titres des isoagglutinines avant et après la greffe

Titration	J-30	J-2 AVA NT	J- 2APR ES	J-1 AVA NT	J-1 APR S	J1	J2	J7	M1	M3	M6	M12
IgG ANTI A												
IgM ANTI A												
IgG ANTI B	8 ©	4 ©	1 ©	2 ©	0 ©	0 ©	0 ©	1 ©	1 ©	0 ©	1 ©	8 ©
IgM ANTI B	16	16	8	4	1	1	2	8	4	2	2	4

Donneur du groupe B---→Receveur du groupe A

- Devenir de la fonction rénale après la greffe:



- Biopsies rénales:

- M3 : BANFF 2015 : Catégorie 1. Normal. C4d3 (à replacer dans le contexte de greffe par DVA ABO-incompatible)
- Biopsie adéquate, 3 mois post-transplantation
- Pas de rejet aigu cellulaire ou humoral
- Lésions vasculaires chroniques artériolaires
- Pas de lésions tubulo-interstitielles chroniques significatives; FIAT0

- Absence de stigmates d'infestation virale.
- M12 : aspect histologique sensiblement normal, pas d'inflammation interstitielle, pas d'argument en faveur d'un rejet aigu. Score de Banff 2015 : non applicable (nombre insuffisant de glomérules) g0, t0, v0, i1, cg0, ct0, ci0, cv1, ah0, mm0, ptc0, C4d2 (sur coupes déparaffinées) dans évidence morphologique de rejet.

Cas clinique 7 : MU... M...

- **Histoire néphrologique** :
 - Maladie de Berger avec IRCT en 1989 et hémodialyse la même année,
 - Première transplantation rénale en 1989 ; reprise des dialyses en 1997
 - HTA
- **Traitement pré-greffe (en dehors des immunosuppresseurs)**:
Atorvastatine, Aspirine, Cinacalcet, Calcium, Sevelamer.

Etat avant la transplantation :

Dialyse :

- Hémodialyse 3 fois par semaine pendant 4h
 - Poids de base : 55.5 kg. Taille : 166 cm
 - Prise de poids inter dialytique de 1-1,5 kg. Absence de diurèse résiduelle
 - Type d'abord vasculaire : FAV radio-radiale droite
-
- **En pré greffe rénale** :
 - ✓ Rituximab 375 mg/m² en IV sur 4h à J-30 avant la greffe le 26/12/16
 - ✓ J-15 : début TTT IS par Prograf[®]3mg x2/j ; Cortancyl[®]20 mg/j ; MYFORTIC[®] 360 mg x2/j
 - ✓ Pas de perfusion IVIg.

- Désimmunisation :

Date	Entre le 10/10 ET 21/10	Entre le 20/10 et le 04/11	7.8.9et 10/11/ 2016	14/11/ 2016	18/11/20 16	21/11/20 16	28/11/20 16	29/11/20 16	30/11/20 16	30/11/20 16
Désimmu- nisation	7 IA +MONET	10 IA	4 DFPP	DFPP	DFPP	IA	IA	DFPP	IA	Greffe

- Transplantation rénale : le 30/11/16
 - Greffe rénale sans incident
 - Ischémie froide = **11H47**
 - Anastomose vasculaire : 1A, 1V, 1 uretère
 - Anastomose urétéro-vesicale; sonde JJ
 - Induction : Thymoglobulines® de J0 à J5 (1 mg/kg/j)
 - TTT IS à la sortie : Prograf® 6mg x2/j, Cellcept® 500 mg x2/j, Cortancyl® 10 mg par jour
- Evolution et complications infectieuses
 - ✓ Reprise chirurgicale : OUI
 - ✓ Reprise immédiate de la fonction rénale : NON
 - ✓ Reprise de diurèse : J5
 - ✓ Doppler rénal à J1 : normal
 - ✓ Doppler rénal à J5 : normal
 - ✓ EP post greffe :
 - ✓ Dialyse : retours en dialyse
 - ✓ Perfusion d'IVIg : Clairyg® 7.5 g le 07/12/16
Clairyg® 7.5 g le 20/12/16
Clairyg® 5 g le 23/12/16

- ✓ Complications infectieuses :
 - BK virus : non
 - CMV : non
- ✓ AUTRES COMPLICATIONS :

Néphrologique :

- Reprise différée de la fonction rénale avec nécessité d'hémodialyse. Anurie immédiate puis reprise d'une diurèse jusqu'à 750 cc/j à J8.
- Biopsie rénale réalisée le 9/12 : absence de signe de rejet ; 22 glomérules perméables, C4d positif dans le contexte de greffe ABO incompatible.
- Installation d'une anurie à partir du 10/12, associée à l'apparition d'une anémie et d'une thrombopénie (MAT) : réalisation d'une échographie ne montrant pas d'hématome compressif ni de complication de la biopsie rénale. Réalisation d'un échange plasmatique associé à une séance d'hémodialyse le 11/12, pour suspicion de rejet humoral.
- Contrôle morphologique par scanner non injecté le 12/12 : épanchement péritonéal de faible abondance, infiltration de la graisse en regard du greffon, sans hématome compressif. Collection liquidienne développée à la partie inférieure du greffon avec extension en avant de la vessie, mesurant 54 mm de grand axe dans le plan axial, hypotonie pyélique urétérale avec un uretère mesuré jusqu'à 8 mm. Sonde JJ enroulée au sein de la vessie. Epanchement pleural bilatéral de faible abondance avec troubles ventilatoires au contact.
- Augmentation des anticorps anti-HLA avec un DSA type anti-DQ5 avec MFI à 2900 le 12/12 et majoration des stigmates de microangiopathie thrombotique sans hémolyse franche, ni consommation

du complément : décision de débiter bolus de corticoïdes et Eculizumab en induction selon le schéma des SHU atypiques.

- Augmentation des anticorps anti-A à 1/128 en IgG et 1/64 en IgM le 15/12/2016 : réalisation d'une immunoadsorption au Glycorex®, permettant d'améliorer transitoirement la situation, puisque les isoagglutinines sont au même taux le 16/12.

- Persistance d'une anurie, malgré l'amélioration de la NFS, faisant réaliser une biopsie rénale à visée pronostique le 21/12 : nécrose corticale sans espoir de récupération. Arrêt du Cellcept® dans ce contexte, et majoration du Cortancyl® à 40 mg après contrôle de la bactériémie.

- Poursuite des séances d'hémodialyse 3 fois par semaine à partir de l'installation de l'anurie.

- Urologiques :

- Hématome du greffon avec déglobulisation nécessitant des transfusions sanguines, stable sur les scanners.

- Ablation de la sonde JJ tombée dans la vessie le 14/12 matin, repose d'une sonde urinaire dans le même temps pour protection des sutures (vessie fragile). Ablation de la sonde urinaire devant l'anurie persistante le 18/12.

- Transplantectomie réalisée le 26/12 avec retrait d'un greffon noirâtre.

- Infectieux :

- Fièvre et foyer pulmonaire infectieux chez un patient immunodéprimé majeur, traités par Tazocilline® pendant 7 jours, d'évolution initialement favorable. Prélèvement grippe négatif à plusieurs

reprises et hémocultures négatives.

- Réapparition d'une fièvre 3 jours après arrêt de la Tazocilline® et hémocultures positives le 15/12 à CGP évoquant des streptocoques : reprise de la Tazocilline® le 15/12 au soir. Demande d'ETT dans le contexte et ablation de la VVC jugulaire droite le 16/12 : absence d'endocardite et de thrombophlébite suppurée au doppler des TSA. Le germe identifié est finalement un *Enterococcus faecium*, résistant à la Tazocilline®. La Cubicine® est introduite le 18/12, adaptée à la fonction rénale. Le scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien retrouve une régression partielle des hématomes péri-greffon et pelviens sans signe de surinfection. Par ailleurs sinusite maxillaire bilatérale et sinusite sphénoïdale gauche. A noter que la biopsie rénale retrouve des germes, probablement identiques au germe de la bactériémie. Dans ce contexte, il est décidé une transplantectomie en semi-urgence le 26/12.

- Hémocultures positives après transplantectomie les 27 et le 28/12 à *Escherichia coli*; introduction d'une antibiothérapie probabiliste par Ceftriaxone®, relayée par ciprofloxacine à poursuivre encore pour 10 jours après la sortie, soit 14 jours après négativation des hémocultures.

- Culture d'un hématome péri-greffon prélevé en per-opératoire positive à *Enterococcus faecium* déjà traité.

- Cardiaque :

- Deux épisodes d'ACFA en per-dialyse les 28/12 et 30/12 : introduction d'amiodarone et réévaluation prévue avec son cardiologue dans un mois. Pas d'anticoagulation dans le contexte de chirurgie récente.

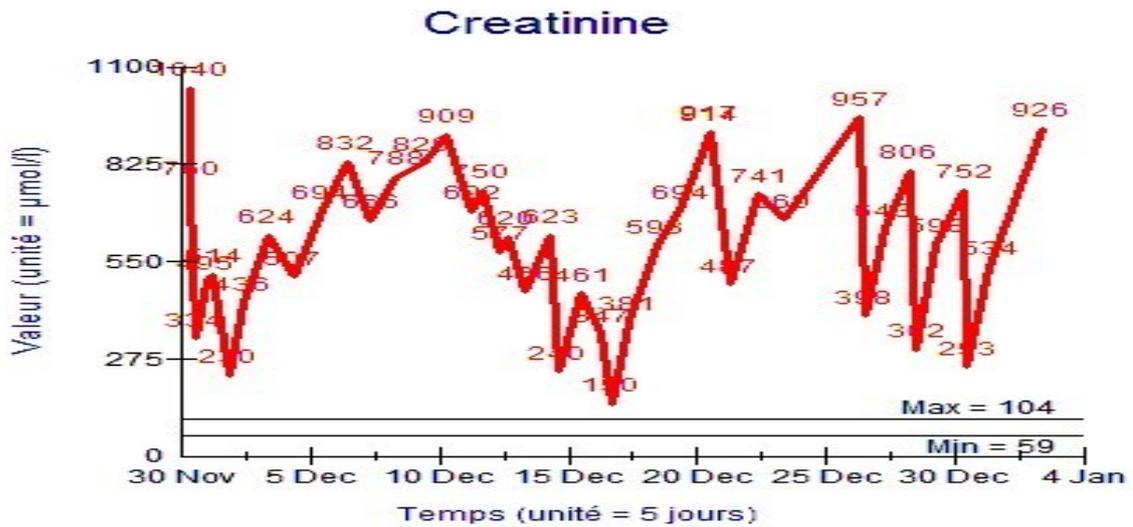
30/11/2016	11/12/2016	15/12/2016	20/12/2016	22/12/2016
Greffe	EP	IA	IA	IA

Evolution du titre des isoagglutinines avant et après la greffe

Titration	J-30	J-7 AV AN T	J-7 AP RE S	J-1 AV AN T	J-1 AP RE S	J0	J1	J2	J3	J5	J7	J15	J22	M9
IgG ANTI A	16 ©	16 ©	4 ©	16 ©	32 ©	2 ©	0 ©	0 ©	1 ©	2 ©	4 ©	12 8 ©	10 24 ©	51 2 ©
<u>IgM ANTI A</u>	32	32	32	8	32	2	2	2	2	2	4	64	12 8	64
IgG ANTI B	16	16	8	16	32	8	4	4	8	8	16	16	16	12 8
<u>IgM ANTI B</u>	32	32	16	16	32	16	8	8	8	8	8	16	8	

- Donneur du groupe A--->Receveur du groupe O

Devenir de la fonction rénale après la greffe



- **Biopsies rénales :**

- ❖ J9 : BANFF 2013 : Catégorie 5. FIAT1. C4d3 à replacer dans le contexte d'une greffe ABO et HLA incompatibles. Biopsie adéquate, J9 post-transplantation. Pas de rejet aigu cellulaire ni humoral

- ❖ Biopsie de greffon rénal à J 20 : aspect histologique de NÉCROSE CORTICALE. A noter sur les coupes tissulaires quelques amas de germes Gram+.

- ❖ Pièce de transplantectomie : parenchyme rénal totalement nécrosé, de type ischémique, siège d'un infiltrat inflammatoire subaigu et de thromboses vasculaires.

Cas clinique 8 : Al... J...

- **Histoire néphrologique :**
 - Un épisode de pyélonéphrite aiguë dans la petite enfance
 - Découverte en 2007 d'une bifidité urétérale droite et petit rein droit : UCRM normale et fonction rénale normale
 - PBR en avril 2012 pour insuffisance rénale (créatinine à 300 µmol/l) : fibrose et atrophie tubulaire ; dépôts isolés de C3 sur 2 glomérules.
 - Bilan immunologique: baisse discrète du C3, recherche de C3Nef faiblement positive

- **Traitement pré-greffe (en dehors des immunosuppresseurs):**

Carbonate de calcium

- **Etat avant la transplantation :**

- Dialyse : 1ère séance de dialyse au CHU de Grenoble le 16/01/2017 devant une créatininémie à 2420 µmol/l, urée à 66 mmol/l puis dialyse quotidienne jusqu'à la veille de la greffe
- Diurèse résiduelle : 1.5 l avec diminution depuis le début de la dialyse.
- Type d'abord vasculaire : cathéter jugulaire droit simple

- **En pré greffe rénale :**

- ✓ RITUXIMAB375 mg/m² en IV sur 4h à J-30 avant la greffe le 26/12/16
- ✓ J-15 : début TTT IS par Prograf®3mg x2/j ; Cortancyl®30 mg/j ; Cellcept® 500 mg x2/j
- ✓ **PAS D'IVIg**

- Désimmunisation :

Date	16/01/2017	18/01/2017	20/01/2017	25/01/2017	26/01/2017
Desimmunisation	EP	DFPP	EP	EP	Greffe

- **Transplantation rénale** : le 26/01/17
 - Greffe rénale sans incident
 - Ischémie froide = 1H20
 - Anastomose vasculaire : 1A principale ,1V, 1 uretère
 - Anastomose urétéro-vesicale; sonde JJ
 - Induction : Basiliximab à J0 et J4
 - TTT IS à la sortie : Prograf® 6mg x2/j, Cellcept ® 500 mg x2/j, Cortancyl® 10 mg par jour

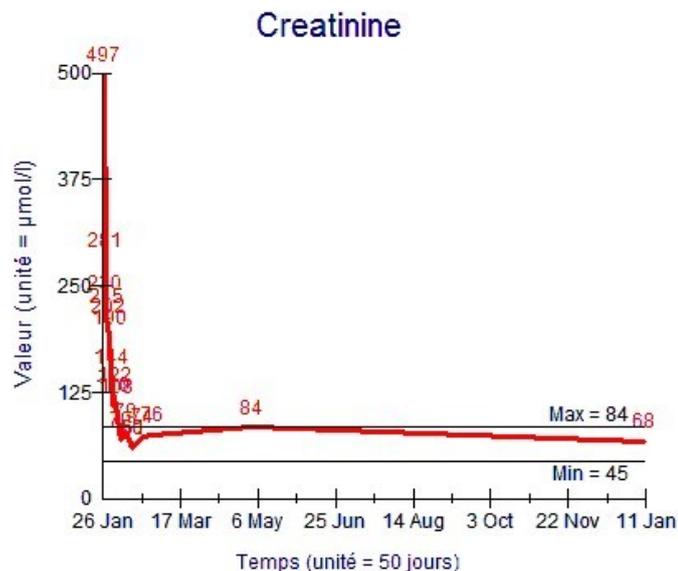
- **Evolution et complications infectieuses**
 - ✓ Reprise chirurgicale : non
 - ✓ Reprise immédiate de la fonction rénale.
 - ✓ Reprise de diurèse : J0
 - ✓ Doppler rénal à J1 : normal
 - ✓ Doppler rénal à J5 : normal
 - ✓ EP post greffe : 0
 - ✓ Dialyse : 0 séances en post greffe
 - ✓ Complications infectieuses :
 - BK virus : non
 - CMV : non
 - Autres : RAS
 - ✓ Autres complications : RAS

- Evolution du titre des isoagglutinines avant et après la greffe

Titrage	J-30	J-7 AV AN T	J-7 APR ES	J-1 AV AN T	J-1 APR ES	J1	J 3	J5	J7	M1	M3	M1 2
IgG ANTI A	128	64	32	16	16	16	16	16	32	32	64	128
IgM ANTI A	64	16	8	8	8	32	8	4	8	4	16	32
IgG ANTI B	32 ©	4 ©	4 ©	4 ©	1 ©	0 ©	0 ©	0 ©	0 ©	0 ©	0 ©	1 ©
IgM ANTI B	32	8	4	4	1	2	1	1	1	0	1	2

Donneur du groupe B---->Receveur du groupe O

- Devenir de la fonction rénale après la greffe



- Biopsies rénales :

- ❖ M1 : BANFF 2015 : Catégorie 5. FIAT1. C4d3 (à replacer dans le contexte de greffe par DVA ABO-incompatible)

- ✓ Biopsie adéquate, m1 post-transplantation.
- ✓ Pas de rejet cellulaire ou humoral.
- ✓ Lésions vasculaires chroniques artériolaires légères

❖ M3 : BANFF 2015 :

- ✓ Catégorie 1. Normal. C4d3. POSITIVITÉ DU C4d (à replacer dans le contexte de greffe par DVA ABO-incompatible)
- ✓ Biopsie adéquate, 3mois post-transplantation
- ✓ Pas de rejet aigu cellulaire ou humoral
- ✓ Lésions vasculaires chroniques artériolaires
- ✓ Pas de lésions tubulo-interstitielles chroniques significatives, FIAT 0

❖ M12 : BANFF 2015 :

- ✓ Catégorie 1. Normal. C4d3. Positivité du C4d (à replacer dans le contexte de greffe par DVA ABO-incompatible.
- ✓ FIAT0-1
- ✓ Pas de signe de rejet aigu cellulaire ou humoral
- ✓ Pas de lésions vasculaires chroniques

Cas clinique 9 : VE... G...

- **Histoire néphrologique**
 - Glomérulonéphrite extra-membraneuse (1977) traitée pendant 2 ans par Chloraminophène / corticoïdes (1984 à 1986). Recherche d'anticorps anti-PLA2R négative. Hémodialysée depuis décembre 2016.
 - HTA
- **Traitement pré-greffe (en dehors des immunosuppresseurs):**
Irbesartan, Nebivolol, Nicardipine, Esomeprazole, Zolpidem, Alprazolam.
- **ETAT AVANT LA TRANSPLANTATION :**
 - Dialyse : 2 fois par semaine
 - Poids de base : 54 kg. Taille : 168 cm
 - Diurèse résiduelle > 1 L
 - Type d'abord vasculaire : KT de Canaud jugulaire interne droit
- **En pré greffe rénale :**
 - ✓ Rituximab 375 mg/m² en IV sur 4h à J-30 et J-15 avant la greffe
 - ✓ J-15 : début TTT IS par Prograf[®] 3mg x2/j ; Cortancyl[®] 30 mg/j ; Myfortic[®] 360 mg x2/j
 - ✓ Pasd'IVIg
- **Désimmunisation :**

Date	06/03//2017	08/03/2017	10/03/2017	15/03/2017	16/03/2017
Desimmu- nisation	DFPP	EP	EP	EP	Greffe

- **Transplantation rénale : le 16/03/17**
 - Greffe rénale sans incident
 - Ischémie froide = 1H05
 - Anastomose vasculaire : 1A principale ,1V, 1 uretère
 - Anastomose urétéro-vesicale; sonde JJ

- Induction : Basiliximab à J0 et J4
- TTT IS à la sortie : Prograf® 5mg x2/j, Myfortic® 360 mg x2/j, Cortancyl® 10 mg par jour, à J14 de la greffe et le Myfortic® va être remplacé par le Certican®
- **Evolution et complications infectieuses**
 - ✓ Reprise chirurgicale : non
 - ✓ Reprise immédiate de la fonction rénale
 - ✓ Reprise de diurèse : J0
 - ✓ Doppler rénale à J1 : normal
 - ✓ Doppler rénale à J5 : normal
 - ✓ EP post greffe : 0
 - ✓ Dialyse : 0 séances en post greffe
 - ✓ Complications infectieuses :
 - BK virus : non
 - CMV : mismatch (donneur +/- receveur -) : introduction d'une prophylaxie par Rovalcyte® pour 6 mois post-greffe.
 - Juste après l'arrêt de Rovalcyte® la patiente a fait une primo-infection à CMV traitée avec évolution favorable
 - Autres : RAS

Autres complications :

- Hypertension post greffe nécessitant la reprise d'un inhibiteur calcique et des bêtabloquants.
- Anémie non carencielle ayant nécessité une transfusion peropératoire et une injection d'EPO en post-greffe.
- Devant l'apparition des aphtes buccaux sous Certican® un traitement par Myfortic® a été repris.

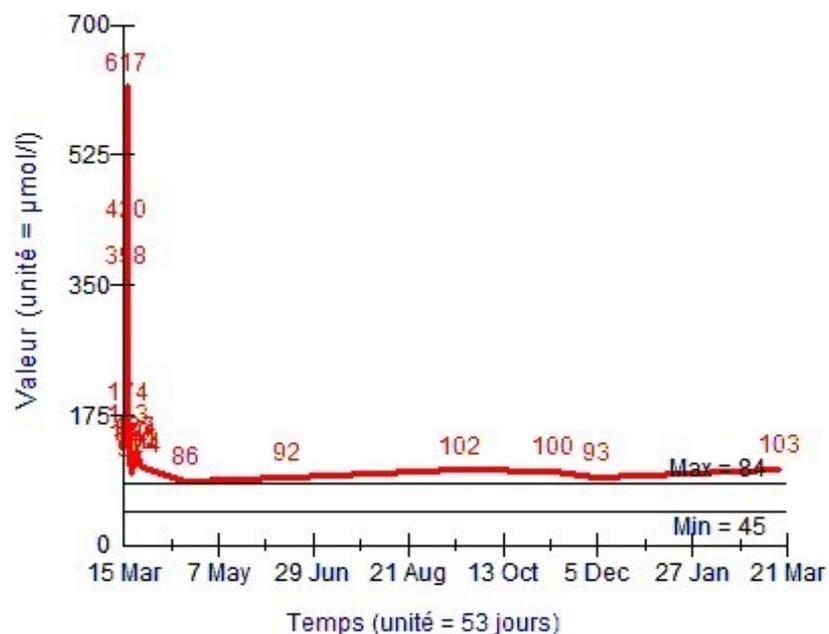
- Evolution du titre des isoagglutinines avant et après la greffe

Titration	J-30	J-7 AVANT	J-7 AP RE S	J-1 AV AN T	J-1 AP RE S	J0	J1	J3	J5	J7	M1	M6	M1 2
IgG ANTI A	16 ©	16 ©	2 ©	4 ©	0 ©	1 ©	1 ©	1 ©	1 ©	1 ©	2 ©	2 ©	4 ©
IgM ANTI A	32	32	8	16	1	2	2	2	4	4	16	8	16
IgG ANTI B	128	32	8	32	16	32	16	32	32	32	32	64	64
IgM ANTI B	64	32	8	32	32	32	32	16	32	64	12 8	12 8	12 8

Donneur du groupe A---→Receveur du groupe O

- Devenir de la fonction rénale après la greffe

Créatinine



- Biopsies rénales :

- ❖ M1 : BANFF 2015 : Catégorie 2. Rejet humoral C4d3 sans évidence morphologique de rejet. – Biopsie adéquate, 1 mois post-transplantation. – Lésions vasculaires chroniques artériolaires. – Pas de lésions tubulo-interstitielles chroniques significatives, FIAT 0.

– Pas de récurrence de la néphropathie initiale

❖ M3 : Catégorie 1. Normal. C4d3 (à rapporter au contexte de greffe ABOi).

FIAT0. – Pas de rejet aigu cellulaire ou humoral.

Lésions vasculaires chroniques touchant les vaisseaux de tout calibre.

Absence de glomérulonéphrite sous-jacente.

Cas clinique 10 : CH... F...

- **Histoire néphrologique :**
 - IRCT sur polykystose hépato-rénale, en dialyse péritonéale depuis novembre 2015
 - Néphrectomie droite partielle en janvier 2013 sur tumeur rénale bénigne
 - HTA
- **Traitement pré-greffe (en dehors des immunosuppresseurs):**
Irbesartan, Nebivolol, Furosémide, Esomeprazole, carbonate de calcium, Bromazépan, Cholécalférol.
- **Etat avant la transplantation :**
Dialyse :
Dialyse péritonéale automatisée 6j/7.
Poids de base : 72 kg.
Taille : 165 cm. Diurèse résiduelle évaluée à 1500 ml.
Type d'abord vasculaire : KT dialyse péritonéale (novembre 2015)
- **En pré greffe rénale :**
 - ✓ Rituximab 375 mg/m² en IV sur 4h à J-30 et J -15 avant la greffe.
 - ✓ J-30 : début TTT IS par Prograf® 3mg x2/j ; Cortancyl® 30 mg/j ; Myfortic® 360 mg 2x2/j
 - ✓ Pas d'IVIg
- **Désimmunisation :**

Date	20/03/17	22/03/17	24/03/17	27/03/17	29/03/17	30/03/17
Desimmunisation	DFPP	EP	FP	DFPP	EP	Greffe

- **Transplantation rénale** : le 30/03/17
 - Greffe rénale sans incident
 - Ischémie froide = 1H10
 - Anastomose vasculaire : 1A principale ,1V, 1 uretère
 - Anastomose urétéro-vesicale ; sonde JJ
 - Induction : Thymoglobulines® de J0 à J5 (0.75 mg/kg/j),
 - TTT IS à la sortie : Prograf® 2.5mg x2/j, Myfortic® 360 mg 2x2/j, Cortancyl® 10 mg par jour

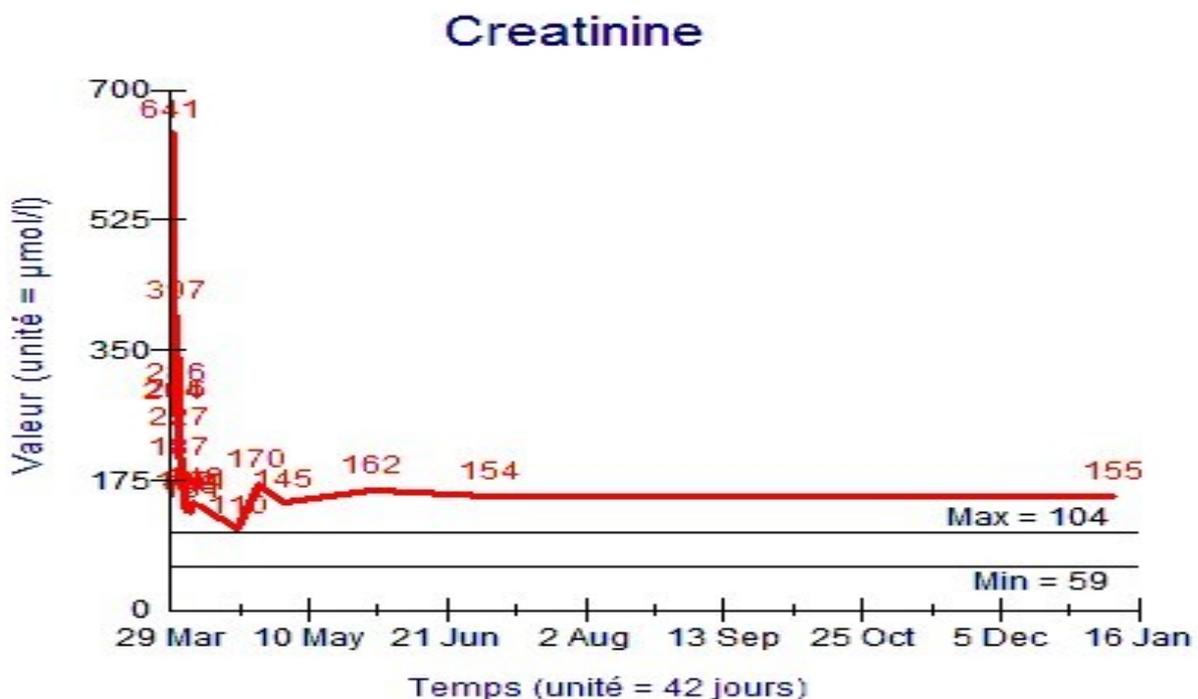
- **Evolution et complications infectieuses**
 - ✓ Reprise chirurgicale : non
 - ✓ Reprise immédiate de la fonction rénale.
 - ✓ Reprise de diurèse : J0
 - ✓ Doppler rénal à J1 : normal
 - ✓ Doppler rénal à J5 : normal
 - ✓ EP post-greffe : 0.
 - ✓ Dialyse : 0 séances en post greffe
 - ✓ Complications infectieuses :
 - BK virus : non
 - CMV : non
 - Autres : RAS
 - ✓ Autres complications : Persistance d'un écoulement important d'origine lymphatique dans le Redon (550 ml le 3/04) jusqu'à J4. Celui-ci est finalement retiré le 5/04, sans complication. L'échographie de contrôle après 48h ne révèle pas de collection importante autour du greffon.

- Evolution du titredes isoagglutinines avant et après la greffe

Titrage	J-30	J-7 AVA NT	J-7 APRE S	J-1 AVA NT	J-1 APRE S	J0	J2	J5	J7	M1	M3	M6	M9	M12
IgG ANTI A	64 ©	16 ©	4 ©	8 ©	2 ©	2 ©	1 ©	1 ©	1 ©	1 ©	1 ©	4 ©	4 ©	2 ©
IgM ANTI A	64	16	8	16	2	2	2	2	2	2	2	2	4	2
IgG ANTI B	64	16	2	4	0	0	1	2	4	16	16	32	32	32
IgM ANTI B	32	16	4	8	1	1	1	2	2	8	8	8	16	4

Donneur du groupe A---->Receveur du groupe

- Devenir de la fonction rénale après la greffe



- Biopsies rénales :

❖ M1 : BANFF 2015 : Catégorie 1. Normal. C4d3. POSITIVITÉ DU C4d (à replacer dans le contexte de greffe par DV ABO et HLA-incompatibles). – Biopsie adéquate, d'excellente qualité, 1 mois post-transplantation. – Pas de rejet aigu cellulaire ou humoral. – Discrètes lésions vasculaires chroniques segmentaires d'une section de

moyen calibre.

Pas de lésions tubulo-interstitielles chroniques significatives.

❖ M3 : aspect histologique NORMAL (catégorie 1 de la classification de Banff), tout au plus de minimales lésions vasculaires chroniques. Persistance d'une positivité du marquage par le C4d (à replacer dans le contexte immunologique de la transplantation). Score de Banff : g0, t0, v0, i0, cg0, ct0, ci0, cv1, ah1, mm0, ptc0, C4d3