

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1510

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Damien GUINAULT

Le 13 mars 2017

**Pronostic global, rénal et immunologique des transplantés rénaux
admis en réanimation au Centre Hospitalier Universitaire de
Toulouse**

Directeur de thèse : Docteur Stanislas FAGUER

JURY

Monsieur le Professeur Nassim KAMAR

Président

Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU

Assesseur

Monsieur le Professeur Laurent ALRIC

Assesseur

Monsieur le Docteur Stanislas FAGUER

Assesseur

Madame le Docteur Laurence LAVAYSSIÈRE

Suppléant

Madame le Docteur Béatrice RIU

Membre invitée



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYASSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur Jacques LAGARRIGUE
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTES Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAUAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BUSCAIL Louis	Hépto-Gastro-Entérologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

Remerciements :

Aux membres du jury,

Au professeur Kamar,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci de nous offrir une formation exceptionnelle dans le domaine de la transplantation d'organe et également de m'avoir encadré pour ma première publication. Tu nous offres une grande liberté dans nos travaux, et ceci reflète la philosophie et l'ouverture d'esprit de l'ensemble du département de néphrologie et transplantation d'organe. Soit assuré de tout mon profond respect et de ma gratitude.

Au professeur Chauveau,

Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury. Je vous suis reconnaissant pour vos enseignements en néphrologie clinique, d'avoir accepté mon changement d'orientation vers la néphrologie, et d'avoir également vu d'un bon œil ma disponibilité qui a été indispensable dans le contexte que je traversais. Soyez assuré de tout mon profond respect et de ma gratitude.

Au professeur Alric,

Merci d'avoir accepté de siéger à mon jury. Mon sens clinique a énormément progressé à tes côtés, grâce à ta capacité à éclairer les dossiers les plus complexes avec ce que tu appelles le "regard extérieur". Je suis heureux que tu puisses m'apporter ce regard une énième fois. Merci encore d'avoir compris et approuvé mon choix de m'orienter vers la néphrologie.

Au docteur Faguer,

Comment te remercier pour tout ce que tu m'as apporté et appris depuis mon arrivée en néphrologie en 2014 ? J'ai énormément apprécié travailler à tes côtés, et j'ai appris de chacune de nos discussions. Tes mails de soutien lors des moments très difficiles ont été un moteur pour moi pour continuer d'avancer. J'espère que ce travail sur le transplanté rénal en réanimation en amènera d'autres. Je suis impatient de travailler sur mon mémoire de DESC avec toi dans les prochaines semaines.

Au docteur Lavayssière,

Je tenais à ce que tu sois présente dans mon jury. Je me souviens encore du jour où je t'ai dit que si j'étais passé en néphrologie avant, j'aurais fait mon droit au remord. Avec ton aide, ceci a pu se concrétiser. Merci d'apporter ton regard expérimenté sur ce travail.

Au docteur Riu,

Je suis heureux que tu fasses partie de mon jury. Etre ton interne m'a permis de mesurer l'immensité de ce qu'il me restait à apprendre dans le domaine de la réanimation. Je suis impatient d'apprendre de nouveau à tes côtés. Merci encore pour la confiance que tu m'accordes.

A toutes les équipes, médicales, paramédicales et autres que j'ai pu rencontré,

Aux médecins qui m'ont enseigné la médecine "au lit du malade" et bien plus.

David, je me souviens de chacun de tes enseignements. Mon semestre en néphrologie a sûrement été le plus difficile (les journées de 14 heures étaient un peu longues), mais l'expérience était extraordinaire. Je te suis tellement reconnaissant pour tout ce que tu m'as appris...

Grand merci également au docteur Olivier Cointault. Tu m'as souvent fait partager ta grande expérience en réanimation médicale et en médecine au sens large. A chaque doute sur le rapport bénéfice/risque d'un geste ou d'un examen, et quel que soit mon stage je n'ai jamais hésité à t'appeler. Ta capacité à transmettre ton expérience est un privilège pour tous les internes qui te croisent.

Marie-Béatrice, je suis content d'avoir pu croiser ta route et maintenant de te connaître. Merci pour tes messages de soutien. Merci à **Arnaud** pour tes discours passionnés et passionnant sur la médecine, à **Anne-Laure** alias sergent Hartman pour ton encadrement militaire ("As-tu doser les réticulocytes?"), **Joëlle, Laure, Antoine Huart, Florence.** J'ai appris de chacun d'entre vous.

A l'équipe de réanimation de Purpan, de qui j'ai beaucoup appris et de qui je vais encore beaucoup apprendre.

Stein, chaque semaine d'astreinte avec toi a été riche d'enseignement. Je regrette ton absence ce jour si particulier, et je suis impatient d'apprendre de nouveau avec toi. **Jean**, merci d'être présent aujourd'hui, je suis impatient d'avoir ton retour sur mon travail avec ton expertise sur les patients immunodéprimés. Je vais essayer de continuer de progresser un maximum à ton contact. **Guillaume**, merci à toi et **Florence** pour votre bonne humeur et votre porte toujours grande ouverte, vous apportez un réconfort inestimable à vos proches ! **David Russell, Edith, Clémence, Muriel**, je suis content de retrouver votre dynamisme, et j'espère apprendre encore beaucoup à vos côtés.

A l'équipe du SMIT, qui m'a énormément appris : **professeur Delobel, professeur Massip, professeur Marchou, Muriel, Lydie, Guillaume.** Votre simplicité et votre approche si singulière du patient force l'admiration, le stage au SMIT a été une expérience inoubliable et unique pour moi. Merci au docteur **Arista** du centre hospitalier d'Auch, dans la lignée des médecins du SMIT.

A l'équipe de réanimation du CH de Montauban, **Jérôme, Michel, Patrick, Sylvie, Frédéric**, merci pour tout ce que vous m'avez appris.

Aux médecins des équipes de médecine interne, qui m'ont appris à appréhender le patient dans sa globalité. Mention spéciale à mon ami le docteur **Nicolas Sigur.**

Aux docteurs **Hemery, Arreule** et **Hazgui** du centre hospitalier de Tarbes. Merci de m'avoir fait confiance et responsabilisé très rapidement.

Merci aux équipes paramédicales et aux secrétaires.

Si je devais citer tout le monde, cela doublerait le volume de ma thèse... Sachez que je me souviens de chacun d'entre vous, certains sont même devenus des amis. Merci aux plus expérimentés auprès de qui j'ai énormément appris. Remerciements particuliers aux secrétaires de l'UTO, **Maud, Marie et Cécile**, sans qui ce travail n'aurait pas été possible, et pour votre soutien à tout épreuve. Vous m'avez sorti un nombre incalculable de dossiers en un temps record...

A mes amis internes/co-internes/jeunes chefs

A Nicolas, Nelly et Matthieu, devenus amis très proches.

Camille et Juliette, mes 2 acolytes de premier semestre. On aura finalement pris des chemins très différents tous les 3. Je suis heureux de vous connaître et j'espère qu'on ne se perdra pas de vue !

La Marie et sa bonne humeur permanente. Bon courage pour ta soutenance de thèse dans 3 jours !

Marion Godart et son calme à toute épreuve (hum). Je suis content d'avoir pu vous rencontrer toi et Michelin. Je vous souhaite plein de bonnes choses pour la suite.

A Damien Vimpère, avec qui j'ai passé un semestre extraordinaire à l'UTO 2.

Au semestre passé à l'UTO 1 avec **Eloïse, Morgane et Nelly**.

Aux courageux chefs de cliniques (ou ex) de l'UTO : **David, Antoine, Inès, Olivier et Gaëlle**.

A tous les internes du DNTO, même à ceux avec qui je n'ai pas travaillé : **Alexis, Nico, Ruben, Clément...** A mes co-internes de réanimation, **Nicolas, Fabien, Charlène, Elena, Marion Sanchez, Anne-Sophie, Charlotte**.

~~Aux vacances~~ Au semestre passé à Auch avec une bande d'internes formidable : **Martin, Astrid, Alexandra, Jonathan, Jean, Anne, et tous les autres**.

A mes amis de la médecine interne, **Thomas (brother for ever !)** et **Thibault (le twerker fou)**.

Aux internes actuellement en stage à Tarbes : j'aurai aimé prendre le temps de mieux vous connaître.

A tous les autres, de qui j'ai croisé le chemin, parmi lesquels certains sont devenus des amis : **Valérie Hage, Guillaume Péré** (heureux que tu aies trouvé ton chemin !), **Béatrice Karam, Amandine, Serigne, Lucie Lelièvre, Marie-Anne, Benjamin Mouglin, Sylvain, Alice, Cécile, Marie...**

A mes amis les plus proches hors-médecine : Manu, Nurima, Maeva, Ben, Niak.

A mes amis/copains/connaissances du sport, du collègue et du lycée que je vois encore ou que je ne vois plus.

A tous les enseignants du collège Pierre Norange à Saint-Nazaire, qui travaillent dans une zone d'éducation prioritaire avec des conditions extrêmement difficiles. Sans vous, rien n'aurait été possible pour moi. Merci du fond du cœur de faire votre métier avec une si grande conviction malgré la misère sociale et le grand nombre d'échecs que vous rencontrez tous les jours.

A ma famille, et les dernières années difficiles que nous avons traversé, en particulier la dernière.

Maman, je pense que l'on ne pourra jamais te rendre tout ce que tu nous as donné. Tu es prête à traverser la France entière si on te le demande, prête à nous aider quelle que soit l'heure du jour ou de la nuit. La pression que tu as subit durant ces dernières années, à fortiori ces derniers mois a été immense, quasiment insoutenable, mais tu ne t'es jamais laissé abattre. De nombreuses échéances magnifiques nous attendent ces prochains mois et ces prochaines années, nous devons les apprécier et c'est ce que papa aurait voulu. La vie sera différente, pour toi au premier plan, mais sache que je serai toujours là pour toi.

A ma sœur Marine et mon frère Romain, avec qui j'ai un lien indéfinissable, les mots sont inutiles pour le décrire.

A papy François et mamie Jacqueline, vous qui m'avez permis de m'éloigner de mon quartier pour pouvoir travailler sereinement et sans relâche la médecine. Je vous serai éternellement reconnaissant pour votre soutien sans limite.

A mes oncles maternels, Laurent et Fabrice (et son petit Hadrieng), toujours présents pour nous et tellement bienveillants. A mon parrain **Jean-François** et ma tante **Jannick**.

A mes oncles et tantes paternels Christian, Patricia, Olivier, Valérie, Jean-Marc, Jacques, ma marraine Eliane. A mes cousins et tous nos souvenirs inoubliables ensemble : **Carine, Julien, Mélanie, Charles, Beverly, Juliette, Alex, Benjamin**.

Aux étoiles qui veillent sur nous, papy Jean-Marie, mamie Nicole et tante Josiane.

A ma belle-famille, leur gentillesse, leur confiance, leur soutien, et leur hospitalité extraordinaire: Zammo Farid, tante Sayde, Vanessa, Olivia, Georgio, Oliver, Orianna, Owen. Je n'oublierai jamais cette semaine passé à vos côtés avec mon père et ma mère. On en a même oublié la maladie... Je vous vois très bientôt maintenant, et je suis impatient. **A ma belle-sœur Alexandra** et son humour irrésistible !

A ma femme Céline,

Notre rencontre a été inattendue et exceptionnelle. Il n'y a pas de mots pour te dire ce que je ressens pour toi. Merci pour ton amour et ton soutien inconditionnel, même dans les moments les plus difficiles et malgré mon caractère... Tu es et tu seras à jamais la seule femme de ma vie. Beaucoup de choses nous attendent, des choses merveilleuses et des choses difficiles, mais je suis prêt à tout traverser avec toi.

Je dédie ce travail à la mémoire de mon père Jean-Michel Guinault, décédé le 13 janvier 2017.

Serment d'Hippocrate :

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Table des matières

1. ABREVIATIONS	13
2. INTRODUCTION	14
2.1. LE TRANSPLANTE RENAL EN REANIMATION : DONNEES DE LA LITTERATURE.....	15
2.1.1. Epidémiologie	15
2.1.2. Causes d'admission.....	19
2.1.3. Facteurs de risque d'admission en réanimation.....	19
2.1.4. Gestion de l'immunosuppression.....	20
2.1.5. Mortalité en réanimation et facteurs de risque.....	22
2.1.6. Etude de l'évolution de la fonction rénale après un séjour en réanimation.....	23
2.2. AGRESSION RENALE AIGUE ET MALADIE RENALE CHRONIQUE CHEZ LE TRANSPLANTE RENAL.....	24
2.2.1. Epidémiologie de l'insuffisance rénale aigüe en réanimation	25
2.2.2. Etiologies de l'insuffisance rénale aigüe chez le transplanté	25
2.2.3. La maladie rénale chronique est un facteur de risque d'insuffisance rénale aigüe.....	26
2.2.4. L'insuffisance rénale aigüe est un facteur de risque de maladie rénale chronique.....	26
2.3. MODIFICATIONS IMMUNOLOGIQUES AU COURS DE LA REANIMATION	28
2.3.1. Généralités.....	28
2.3.2. Principales études cliniques	30
2.4. CONCLUSION.....	31
3. OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE.....	32
4. MATERIEL ET METHODES	33
4.1. PERIODE ET CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	33
4.2. REANIMATION NEPHROLOGIQUE	33
4.3. CARACTERISTIQUES DE LA GREFFE.....	33
4.4. CARACTERISTIQUES DE LA REANIMATION.....	34
4.5. MODIFICATION DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR	35
4.6. DONNEES RECUEILLIES POUR LES 3 PRINCIPAUX OBJECTIFS DE L'ETUDE	35
4.7. ANALYSE STATISTIQUE	35
5. RESULTATS	36
5.1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AVANT L'ADMISSION EN REANIMATION	36
5.2. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'ADMISSION ET PRISE EN CHARGE.....	38
5.3. PRONOSTIC VITAL A COURT OU LONG TERME DES PATIENTS ADMIS EN REANIMATION	42
5.4. EVOLUTION DE LA FONCTION RENALE CHEZ LES SURVIVANTS	46
5.5. IMMUNISATION ANTI-HLA AU COURS DE LA REANIMATION.....	48
6. DISCUSSION	50
7. CONCLUSION	54
8. BIBLIOGRAPHIE.....	55

1. ABREVIATIONS

ARA	Agression rénale aiguë
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CGR	Culot de globules rouges
CMV	Cytomégalovirus
DFG	Débit de filtration glomérulaire, évalué par le CKD-EPI
EBV	Epstein Barr Virus
DSA	Donor Specific Antibody
HAS	Haute autorité de santé
HLA	Human Leucocyte Antigen
HSV	Herpès Simplex Virus
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IRC	Insuffisance rénale chronique
KDIGO	Kidney Disease : Improving Global Outcomes
MRC	Maladie rénale chronique
mTOR	mammalian Target Of Rapamycin
ND	Absence de données
PCR	Polymerase Chain Reaction
PRES	Posterior-reversible encephalopathy syndrome
RIFLE	Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function et End stage renal disease
TTV	Torque Teno Virus
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

2. INTRODUCTION

Chez les patients en insuffisance rénale terminale, la transplantation rénale lorsqu'elle est envisageable, est actuellement le traitement de référence puisqu'elle permet d'améliorer la durée de vie des patients et leur qualité de vie, tout en ayant un meilleur rapport coût/efficacité en comparaison à l'épuration extra-rénale.¹⁻³

Selon le dernier rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France (2015), la médiane de survie des greffons pour la période de greffe de 2001 à 2005 était de 163,3 mois, alors qu'elle était de 128,5 mois pour la période de greffe de 1986 à 1990.⁴ Cette amélioration est à mettre sur le compte du développement de nouvelles thérapeutiques immunosuppressives⁵ mais également à l'amélioration de la prise en charge des complications sévères associées à la transplantation (infections, hémorragies).

De multiples complications peuvent émailler les suites d'une transplantation rénale. Le traitement immunosuppresseur s'accompagne d'un risque de complications infectieuses, dont la nature varie selon le degré d'immunosuppression⁶, ainsi qu'à des pathologies malignes⁷. Par ailleurs, malgré la transplantation rénale, les patients gardent un statut d'insuffisant rénal chronique, avec ses complications inhérentes, notamment l'augmentation du risque cardiovasculaire.⁸ Enfin, ces patients ont souvent un long passé en dialyse, en partie lié au manque de donneurs,⁹ ce qui augmente également le risque cardiovasculaire.¹⁰ Ces différentes complications sont susceptibles d'induire diverses défaillances d'organes nécessitant une suppléance et par conséquent d'être admis en réanimation.

Notre service est régulièrement amené à prendre en charge ces patients. Le département de néphrologie et transplantation d'organe du centre hospitalier universitaire de Toulouse, à l'hôpital Rangueil, comporte en plus des lits d'hospitalisation traditionnelle de néphrologie et transplantation, une réanimation de 10 lits et une surveillance continue de transplantation de 18 lits. Il s'agit du centre de recours en région Midi-Pyrénées et la quasi-totalité des patients transplantés rénaux nécessitant une admission en réanimation (en dehors de la neurochirurgie et de la chirurgie cardiaque) nous est adressée. Après le passage en réanimation, la majorité de ces patients continuent à être suivis dans le département. Cette caractéristique était une opportunité pour analyser de manière précise le pronostic à court et long terme des transplantés rénaux admis en réanimation.

L'activité de greffe rénale de notre service augmente de façon continue depuis plusieurs années. Si l'on prend l'évolution depuis 2010 soit la date de début de notre étude, le nombre de greffe dans notre département a augmenté de 141¹¹ à 195 en 2014.⁹ Ceci amène à une augmentation du nombre d'admissions de transplantés rénaux en réanimation néphrologique.

Après une introduction détaillée synthétisant l'ensemble des données disponibles concernant le risque d'admission en réanimation des transplantés rénaux, leur pronostic à court terme et les conséquences à long terme de l'agression rénale aiguë sur la fonction du greffon, le degré d'immunisation et finalement la survie du patient, nous allons rapporter notre expérience de janvier 2010 à juin 2016.

2.1. LE TRANSPLANTE RENAL EN REANIMATION : DONNEES DE LA LITTERATURE

Les données concernant les patients immunodéprimés au sens large en état critique sont fréquentes dans la littérature, mais peu s'intéressent spécifiquement au pronostic du patient transplanté rénal. Les principales études, au nombre de 18, sont synthétisées dans le tableau 1.¹²⁻²⁹

2.1.1. Epidémiologie

Il est difficile d'estimer le pourcentage des patients transplantés rénaux admis en réanimation. Tout d'abord, la politique d'admission varie selon les centres. La grande variabilité de la mortalité en réanimation dans ces centres en témoigne (de 11%¹² à 42,6%²² toutes causes confondues d'admission), tout comme l'hétérogénéité des scores de gravité moyens à l'admission décrits dans ces études (APACHE II de 18,1¹³ à 25¹⁸, SOFA de 5²⁶ à 10,3²⁹, SAPS II de 34²⁷ à 48,2¹⁶). Deuxièmement, certaines réanimations prennent en charge les patients en post-opératoire immédiat de transplantation rénale, parfois la totalité des patients et parfois uniquement les patients à risque d'aggravation (notamment les greffes combinés), ce qui diminue considérablement la mortalité dans ces études.¹² Enfin, ces études sont majoritairement monocentriques, en dehors de :

-l'étude de Shorr *et al*,¹⁵ publiée en 2003, incluant 86 patients transplantés rénaux ayant présenté un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), recrutés par le codage des patients inclus sur le registre national des insuffisants rénaux terminaux des Etats-Unis.

- l'étude de Canet *et al*, publiée en 2011,²¹ incluant 200 patients transplantés rénaux en détresse respiratoire (étude rétrospective sur une durée de 8 ans et incluant les patients de 8 réanimations françaises).

-l'étude d'Arulkumaran *et al*,²⁴ publiée en 2012, incluant 47 patients transplantés rénaux en état critique toutes causes confondues dans 2 réanimations de 2 centres hospitaliers universitaires au Royaume-Uni.

Etude (année de publication, auteur)	Méthodologie	Patients inclus*	Effectif (n)	Pourcentage admission (%)	Délai (mois) médian greffe/admission	Gestion anti-rejets	Mortalité	Définition ARA	Pronostic rénal
1995 - Sadaghdar ¹²	Prospectif Monocentrique	Général	71	41,6**	14,3 ****		✓		
1999 - Kogan ¹³	Rétrospectif Monocentrique	Général	12	1,4***	ND		✓		
2003 - Shorr ¹⁵	Rétrospectif Multicentrique	DRA	86	ND	18		✓		
2003 - Kirilov ¹⁴	Rétrospectif Monocentrique	Général	27	3,1**	4,4		✓		
2006 - Candan ¹⁷	Rétrospectif Monocentrique	DRA	24	3***	30 ****		✓		
2006 - Sun ¹⁶	Rétrospectif Monocentrique	DRA	21	ND	2,5 ****	✓	✓		✓
2007 - Aldawood ¹⁸	Prospectif Monocentrique	Général	80	ND	ND		✓		
2008 - Lak ¹⁹	Rétrospectif Monocentrique	Général	25	ND	6		✓		
2009 - Klouche ²⁰	Rétrospectif Monocentrique	Général	57	6,4**	11,5		✓		
2011 - Canet ²¹	Rétrospectif Multicentrique	DRA	200	6,6**	17		✓		✓
2012 - Mouloudi ²²	Mixte Monocentrique	Général	61	4,5**	18,5		✓		
2012 - Badin ²³	Rétrospectif Monocentrique	Général	62	ND	99,6****		✓	RIFLE	✓
2012 - Arulku-maran ²⁴	Rétrospectif Multicentrique	Général	47	8,2**	96****	✓	✓	MDRD	✓
2014 - Bige ²⁵	Rétrospectif Monocentrique	Sepsis	83	8,3**	21,9	✓	✓	RIFLE	✓
2014 - De Carvalho ²⁶	Rétrospectif Monocentrique	Sepsis	190	ND	25,2	✓	✓	KDIGO	
2014 - Guo Wei ²⁷	Rétrospectif Monocentrique	DRA	53	ND	43	✓	✓		
2015 - Ulas ²⁸	Rétrospectif Monocentrique	DRA	26	10,2**	10		✓		
2015 - Marques ²⁹	Rétrospectif Monocentrique	Général	50	27,7**	6,5		✓		

Tableau 1 : Etudes réalisées sur le transplanté rénal admis en réanimation

* Général = toutes causes confondues; DRA = détresse respiratoire aigue; Sepsis = cause infectieuse

** Dénominateur : nombre de patients greffés sur la période d'inclusion de l'étude

*** Dénominateur : nombre de patient greffés depuis le début du programme de greffe

**** Moyenne et non médiane

Le pourcentage d'admission des patients greffés rénaux en réanimation est schématisé dans la figure 1. La première étude portant sur le transplanté rénal en réanimation, publiée en 1995 par Sadaghdar *et al.*,¹² rapportait un pourcentage d'admission élevé en réanimation, de 41,6% des greffés rénaux et 24,4% si on exclut les patients pris en charge en post-opératoire immédiat et ceux avec des données manquantes. L'inclusion des patients admis en post-opératoire de greffe diminuait de façon drastique la mortalité (16% vs 3,7% si seuls les patients admis au cours du suivi post-transplantation étaient inclus). Dans les études suivantes, le pourcentage des patients admis est de 1,4%¹³ à 27,7%.²⁸ On note que le pourcentage d'admission a nettement diminué depuis l'étude pionnière, mais celui-ci tend à ré-augmenter sur les 15 dernières années.

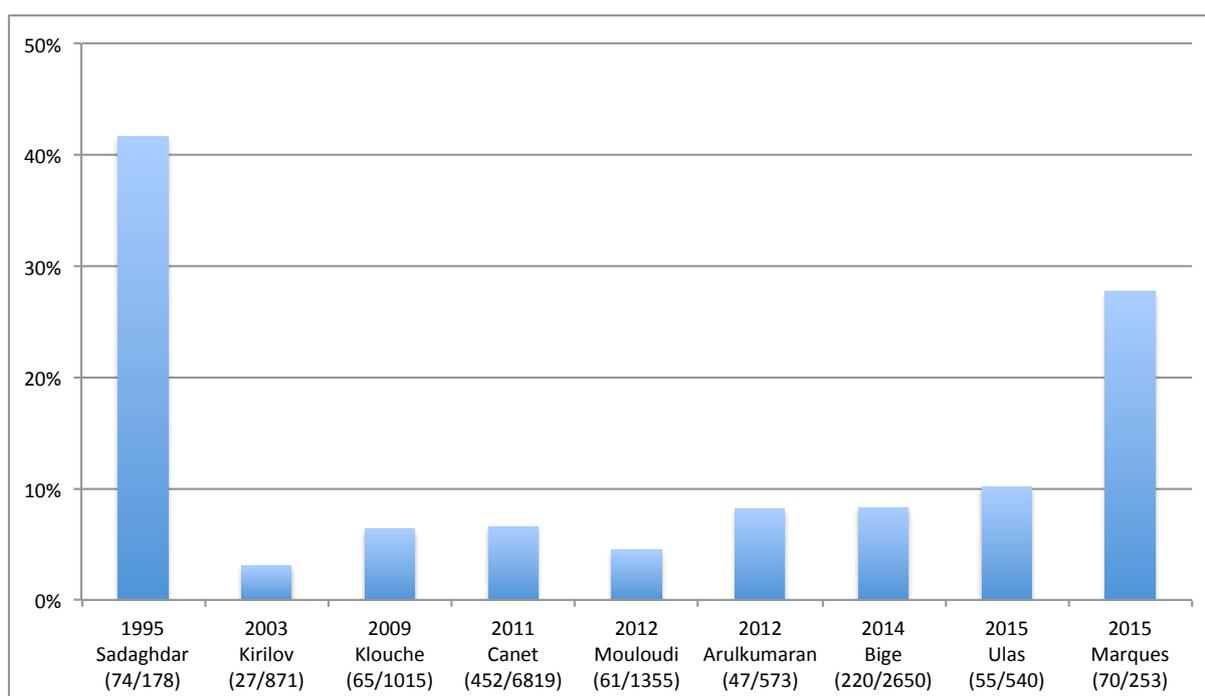


Figure 1 : Pourcentage d'admission des transplantés rénaux en réanimation (nombre de patients admis durant la période de l'étude/nombre de patients greffés durant cette période)

Bien qu'aucune étude n'en ait spécifiquement étudié les raisons, on peut supposer que si les techniques chirurgicales,³⁰⁻³³ la sélection des candidats à la greffe, les protocoles de prise en charge péri-opératoires,³⁴ et les protocoles de prophylaxie anti-infectieuse³⁵ se sont améliorés, d'autres facteurs expliquent l'augmentation récente du pourcentage de transplantés rénaux admis en réanimation. On peut citer l'augmentation de l'âge des receveurs³⁶ et sa morbidité induite,^{37,38} l'augmentation des donneurs à critères élargis et leur impact sur le pronostic³⁹ et la réalisation de greffes à haut risque immunologique⁴⁰ exposant le patient à une immunosuppression plus lourde.

Enfin, ces "pourcentages d'admission en réanimation" sont définis de façon imparfaite et sont difficiles à interpréter, puisque le dénominateur le plus souvent utilisé (ou utilisable) dans les études est constitué par le nombre de patients greffés sur la période de l'étude et non sur la cohorte active de transplantés rénaux avec greffons fonctionnels. La durée entre transplantation et réanimation est également très hétérogène selon les études : 2,5¹⁶ à 99,6 mois²³ si l'on prend en compte les études utilisant les moyennes, 4,4¹⁴ à 43 mois²⁷ si l'on prend en compte les études utilisant les médianes (figure 2). Ceci s'explique probablement par les différences de recrutement entre les services (réanimation médicale/chirurgicale) ainsi que par la proximité et le rattachement potentiels (ou non) avec un centre de greffe.

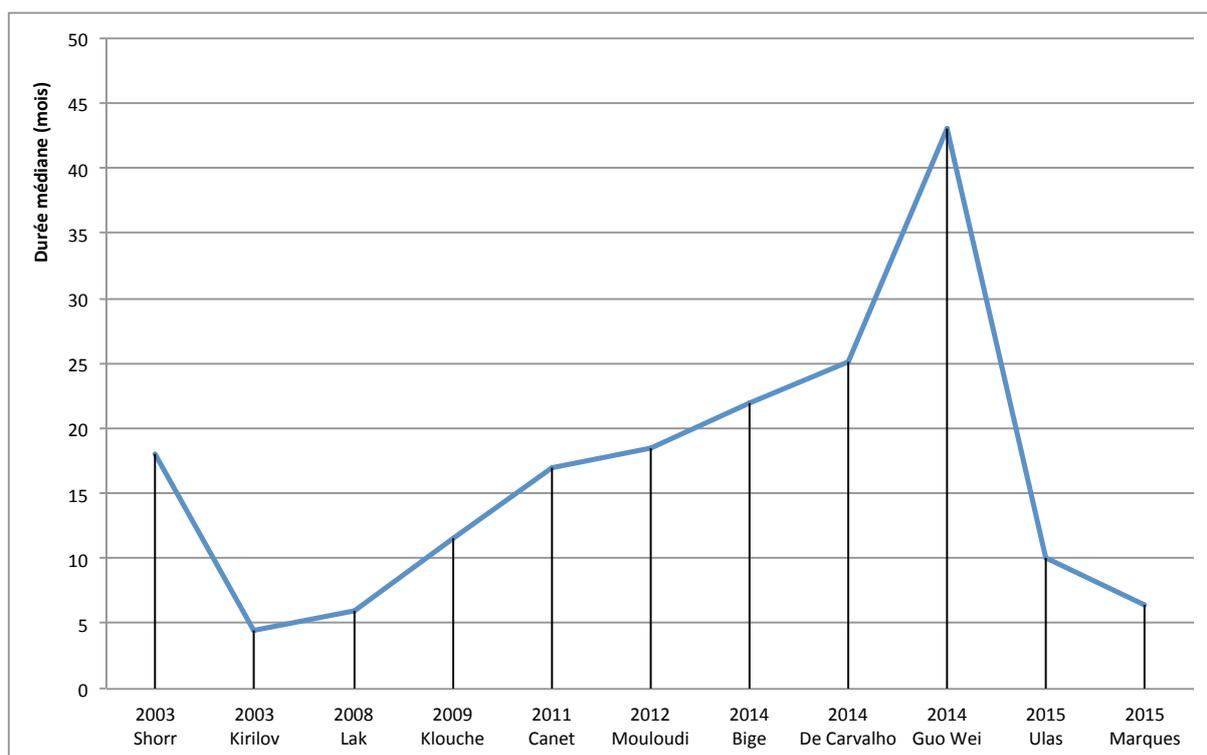


Figure 2 : Délai médian d'admission entre transplantation et date d'admission des patients inclus

2.1.2. Causes d'admission

Les causes d'admission des transplantés rénaux en réanimation sont principalement les infections (24 à 72%), les prises en charges post-opératoires (6 à 59%), et les causes neurologiques (0 à 84%) dans les études incluant les patients admis quelle qu'en soit la cause.^{12,14,18-20,22-24,29}

Chez les patients admis pour un sepsis sévère, l'origine de l'infection était principalement pulmonaire (respectivement 54 et 59,5%), urinaire (24 et 16,8%) ou intra-abdominales (10 et 9,5%).^{25,26} Dans 22% des cas, un germe est identifié dans les hémocultures, et dans 10% des cas, les foyers infectieux sont multiples.²⁵

Six études traitent exclusivement du transplanté rénal admis en détresse respiratoire.^{15-17,21,27,28} L'étude de Shorr *et al*¹⁵ incluait exclusivement des patients en SDRA identifiés par le codage, et par conséquent leurs causes ne sont pas explicitées. L'étude de Sun *et al*,¹⁶ n'incluait que les patients avec un SDRA compliquant une pneumopathie, et comptait 43% de pneumopathie à CMV, pourcentage qui semble relativement élevé au regard des prophylaxies actuelles et ne reflète donc probablement pas l'épidémiologie actuelle. L'étude de Candan *et al*¹⁷ et l'étude de Guo Wei *et al*²⁷ étaient peu précises sur les causes de détresse respiratoire ou de pneumopathie, décrivant les causes de façon sommaire et l'origine bactérienne, virale ou fongique. L'étude de Ulas *et al*²⁸ ne retrouvait de façon étonnante que des œdèmes pulmonaires cardiogéniques (44%) et des pneumopathies bactériennes (56%).

Finalement, la seule étude permettant d'obtenir une épidémiologie fiable des détresses respiratoires du transplanté rénal est l'étude de Canet *et al*,²¹ qui a l'avantage d'être précise, et d'être multicentrique. 47,8% des transplantés rénaux admis en réanimation présentaient des signes de détresse respiratoire aiguë. Dans cette étude portant sur 200 patients, 35,5% présentaient une pneumopathie bactérienne, 24,5% un œdème du poumon d'origine cardiogénique, 15,5% un SDRA extra-pulmonaire, 11,5% une pneumocystose, 3% une aspergillose invasive ou une candidose, 3% une pneumopathie virale, 3% une toxicité médicamenteuse. Le mécanisme était indéterminé chez 12,5% des patients. Les causes multifactorielles n'y sont malheureusement pas décrites, et concernent probablement une proportion non négligeable des patients.

2.1.3. Facteurs de risque d'admission en réanimation

Une seule étude s'est attachée à identifier les facteurs de risque d'admission en réanimation chez les transplantés rénaux (période post-opératoire immédiate).⁴¹ Sur 70 patients inclus dont 91,4% de patients avec donneur vivant, 14 ont été admis en post-greffe en réanimation soit 20%. Il est intéressant de noter que le seul test capable de prédire l'admission en réanimation était le seuil de métabolisme anaérobie (VO₂AT) évalué par la mesure fonctionnelle de la réserve cardiovasculaire,

alors que les tests "standards" utilisés en routine étaient mis en échec (échocardiographie et notamment E/E', électrocardiogramme, tests d'ischémies chez des patients sélectionnés). Le pourcentage d'admission en réanimation post-transplantation dans cette étude est de façon surprenante très élevé, évalué à 20%, d'autant plus que le critère de jugement principal était l'admission non planifiée pour instabilité hémodynamique persistante (71,4% ayant requis une suppléance par amines vasopressives).

Notons également qu'un BMI supérieur à 25 Kg/m² ne semble pas être un facteur de risque d'admission en réanimation.⁴²

2.1.4. Gestion de l'immunosuppression

Une des principales difficultés dans la prise en charge des patients transplantés rénaux admis en réanimation est lié au manque de données concernant la gestion du traitement immunosuppresseur. Il s'agit pourtant d'une question majeure puisque de la poursuite ou non du traitement peut dépendre le pronostic global en réanimation mais également le pronostic rénal et immunologique à moyen et long terme chez les survivants. Il en découle des pratiques très variables, laissées au libre arbitre du réanimateur en charge du patient ou de l'équipe de transplantation, basées sur des habitudes de service ou des arguments théoriques.

Les deux éléments principaux à retenir sont qu'à ce jour :

- Aucune étude n'a prouvé que l'allègement du traitement anti-rejet améliore la survie globale en réanimation et dans les mois qui suivent, notamment chez les patients septiques.
- Il n'a pas été prouvé non plus que le maintien du traitement immunosuppresseur à l'identique diminue le risque de rejet ultérieur ou d'insuffisance rénale terminale.

Les pratiques concernant la gestion du traitement immunosuppresseur sont très peu décrites. Certaines études décrivent le protocole immunosuppresseur habituel dans leur centre,^{12,15,20,21,26,29} la majorité n'évoque à aucun moment le traitement immunosuppresseur.^{13,14,17,18,19,22,23,28}

Plusieurs auteurs ont proposé une diminution importante de l'immunosuppression lors de l'admission en réanimation, leurs études sont résumées dans le tableau 2.^{16,24,26,27}

Etude (année, auteur)	Patients inclus*	Effectif (n)	Gestion de l'immunosuppression proposée	Score de gravité	Mortalité en réanimation (%)	Récupération rénale	Rejets : n (délai entre réanimation et rejet)
2006 Sun ¹⁶	DRA, 42,85% de pneumopathie à CMV	21	Prednisone 5 mg par jour Arrêt transitoire des autres immunosuppresseurs	SAPS = 48,2	38	57,2% (délai ?)	1 (31 mois)
2012 Arulkumaran ²⁴	Général	47	Diminution tacrolémie de 3 à 5 ng/mL Arrêt mycophénolate mofétil	APACHE II = 21	32	Pas de différence du DFG moyen à un an versus DFG de base (43 VS 49 mL/min, non significatif)	2 (14 jours et 17 mois)
2014 De Carvalho ²⁶	Sepsis sévères	190	Hémisuccinate d'hydrocortisone Arrêt transitoire des autres immunosuppresseurs	APACHE II = 20	38,4**	ND	ND
2014 Guo Wei ²⁷	DRA sur pneumopathies diverses	53	Corticoides à 1mg/kg/12h Arrêt transitoire des autres immunosuppresseurs	IGS 2 = 34	11,3	ND	0 (dans les 6 mois)

Tableau 2 : Etudes proposant une baisse de l'immunosuppression chez les patients admis en réanimation

* Général = toutes causes confondues; DRA = détresse respiratoire aiguë; Sepsis = cause infectieuse

** Mortalité hospitalière

Le nombre de rejets dans ces études dans les 6 mois qui suivent la réanimation était quasiment nul. Ces données ne permettent pas de suspecter une majoration du risque de rejet au premier abord. Néanmoins, ceci est à prendre avec la plus grande précaution du fait du caractère rétrospectif des études, de l'absence de groupe contrôle, de l'absence de données sur la durée de vie des greffons, sur l'émergence d'anticorps anti-HLA et sur l'anatomopathologie rénale (rejet infra-clinique). Notons également que dans une étude française rétrospective incluant 83 patients en état septique sévère, l'arrêt ou la diminution de l'immunosuppression n'était pas retrouvé comme facteur influençant la survie à J90 avec récupération de la fonction de base du greffon en analyse multivariée.²⁵

Toutefois, deux résultats suggérant un impact des immunosuppresseurs sur le parcours du transplanté rénal en réanimation doivent être rapportés :

-Un traitement immunosuppresseur par ciclosporine semble associé à une moindre survie avec récupération *ad integrum* de la fonction rénale à J90 versus les autres associations sans ciclosporine.²⁵

-L'utilisation de sérum anti-lymphocytaire pour un rejet antérieur était associé au risque de développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë en réanimation, avec un odd ratio de 3,85.¹⁵

Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans les autres études.

2.1.5. Mortalité en réanimation et facteurs de risque

Rappelons que pour les raisons déjà décrites, la mortalité chez le patient transplanté rénal est relativement difficile à décrire du fait de la grande hétérogénéité des études, notamment en terme de gravité des patients à l'admission. De plus, la mortalité était décrite en réanimation (de 10,6% à 42,6% pour les patients tout venant^{13,22}) lors du séjour à l'hôpital ayant nécessité une admission en réanimation (42 à 51% pour les patients tous venant^{18,24}) à J28 (32,6%)²⁹ ou à J90 (25,3%)²³, soit des pourcentages relativement faibles et paraissant incohérents pris de façon indépendante, soulignant encore une fois la grande hétérogénéité des études.

Comme dans les autres populations de patients, les facteurs de risque indépendants associés à la mortalité en réanimation concernent principalement les défaillances d'organe à l'admission (score APACHE II,^{12,22} ventilation mécanique,^{12,20,29} créatinine,¹² épuration extra-rénale,^{18,22,29} pression artérielle moyenne²⁰), la durée de séjour en réanimation¹² et l'admission pour un sepsis²².

Les facteurs de risque indépendants de mortalité intra-hospitalière concernaient principalement les défaillances d'organe et l'admission pour un motif infectieux en réanimation. La durée de ventilation mécanique et l'admission pour un sepsis étaient associés à la mortalité.²⁴ Pour les patients en détresse respiratoire, on retrouvait l'état de choc, les infections fongiques et les infections bactériennes²¹. Pour les patients septiques, l'absence d'amélioration du SOFA à 24 heures, la ventilation mécanique, la défaillance hématologique, l'insuffisance rénale aiguë de stade 3 étaient des facteurs de risque de mortalité.²⁵

Dans deux études françaises, des critères de jugement composites intégrant l'évolution de la fonction rénale étaient utilisés :

- Chez 200 patients admis en détresse respiratoire aiguë, les facteurs associés à la survie à J90 sans dialyse étaient un SOFA bas, les infections non bactériennes, l'atteinte de 2 quadrants maximum sur la radiographie thoracique, une durée d'hospitalisation faible jusqu'à l'admission en réanimation, et un faible débit d'oxygène à l'admission.²¹
- Chez 83 patients septiques, les facteurs prédictifs de survie à J90 avec une fonction du greffon intact étaient une créatininémie de base basse, et un traitement immunosuppresseur sans ciclosporine.²⁵

En conclusion, si on prend en compte l'ensemble des facteurs de risques de mortalité, on note d'emblée l'absence des caractéristiques de la greffe : les scores de gravité et les défaillances d'organes sont au premier plan. On note également que dans l'ensemble de ces études, de nombreuses caractéristiques de la greffe ne sont pas prises en compte, laissant place à de nombreux facteurs de confusion potentiels.

Enfin, il faut préciser que la mortalité en réanimation et à l'hôpital est largement influencée par la politique de sortie de la réanimation de chaque service.⁴³ L'évaluation de la mortalité à plus long terme (J28, 3 mois, 6 mois) semble donc plus pertinente, la mortalité étant significative dans les mois suivants la sortie de réanimation du patient.⁴⁴ Ceci limite considérablement l'interprétation de la mortalité des patients transplantés rénaux admis en réanimation rapportée dans les études antérieures.

2.1.6. Etude de l'évolution de la fonction rénale après un séjour en réanimation

Si la priorité du réanimateur est la survie du patient, son objectif doit être dans la mesure du possible de préserver la fonction et ainsi la longévité du greffon, elle-même élément primordial du pronostic à plus long terme du patient.³ Peu d'études se sont attachées à décrire l'évolution de la fonction du greffon au décours de la réanimation.

On peut néanmoins estimer qu'à J90 de l'admission en réanimation, on peut répartir le pronostic rénal et vital des transplantés rénaux de la façon suivante : ^{21,23,25}

- 37,5 à 50,6% de survie avec retour à la fonction rénale de base.
- 12 à 20% d'aggravation de la maladie rénale chronique.
- 7,6 à 20% d'insuffisance rénale terminale.
- 22 à 25,3% de mortalité.

Notons également que la gravité de l'agression rénale aiguë selon la classification RIFLE semble être associée à un mauvais pronostic rénal.²³

L'interprétation de ces résultats est rendue délicate pour plusieurs raisons. Premièrement, pour les études de faible puissance, il est relativement difficile de mettre en évidence une accélération de l'évolution de la maladie rénale chronique significative même à un an, ce qui sous-estime potentiellement l'accélération de l'évolution de la maladie rénale chronique.²⁴ De plus, la plupart des auteurs ne distinguent pas les patients avec une néphropathie chronique d'allogreffe en cours d'évolutivité des patients avec une fonction rénale stable depuis plusieurs années. Deuxièmement, on peut également regretter l'existence de paramètres primordiaux non pris en compte tels que la présence d'anticorps anti-HLA et notamment de DSA, la présence d'une néphropathie à BK virus, le caractère ABO compatible ou non d'une greffe pour les donneurs vivants, le score de Banff sur la dernière biopsie réalisée avant la réanimation, la fonction rénale de base... Enfin, les transplantectomies et les thromboses vasculaires ont été probablement incluses dans les résultats, celles-ci étant à l'origine d'une dysfonction radicale et directe du greffon.

Ces études ne permettent donc pas d'évaluer le retentissement du syndrome de réponse inflammatoire systémique sur la fonction à long terme du greffon. Aucune étude n'a également le recul suffisant pour évaluer la durée de vie des greffons, qui est probablement le critère clinique le plus pertinent.

2.2. AGRESSION RENALE AIGUE ET MALADIE RENALE CHRONIQUE CHEZ LE TRANSPLANTE RENAL

Le rein greffé est sujet à de nombreuses agressions pouvant être à l'origine d'une dysfonction parmi lesquelles nous pouvons citer les lésions d'ischémie-reperfusion,⁴⁵ les pyélonéphrites du greffon^{46,47,48} et les infections systémiques,⁶ la toxicité des anticalcineurines,⁴⁹ les complications chirurgicales (comprenant les sténoses urétérales et les thromboses vasculaires)⁵⁰ et bien sûr les rejets.

Le contexte immunologique, la dénervation du greffon et donc la moins bonne réponse aux variations hémodynamiques, la réserve rénale moins importante à l'origine d'une réduction néphronique relative sont probablement des facteurs expliquant les dysfonctions aiguës du greffon pour des agressions parfois minimales. Ces épisodes d'agression rénale aiguë vont avoir un impact sur le niveau de fonction et la survie du greffon.

Chez le patient non transplanté, l'agression rénale aiguë a longtemps été considérée comme entièrement réversible, sans impact sur le pronostic rénal à long terme, bien que des données histologiques chez l'animal retrouvaient des lésions de fibrose, de raréfaction vasculaire et tubulaire, et des lésions inflammatoires interstitielles après ischémie rénale.^{51,52,53,54}

A partir de 2008, de multiples études ont permis d'aboutir au constat que l'insuffisance rénale aiguë et la maladie rénale chronique sont intimement liées.⁵⁵ Les données chez le transplanté rénal sont toutefois relativement rares, et les études sont de bien moins grande qualité méthodologique. Les quatre études réalisées chez le transplanté rénal après 3 mois de greffe sont résumées dans le tableau 3.^{56,57,58,59}

Etude	Méthodologie	Effectif (n)	Incidence de l'ARA (%)	Age (années)	DFG de base estimé (mL/min)	Suivi (mois)	Définition ARA	MRC et risque d'ARA	ARA accélère MRC	ARA et survie
2012 Nakamura ⁵⁹	Rétrospectif Monocentrique	59	20,4	43,6*	41	46,3*	RIFLE	✓	✓	
2012 Mehrotra ⁵⁸	Rétrospectif Multicentrique	3066	11,3	ND	54	36	Créatininémie >200%	✓	✓	✓
2015 Filiponi ⁵⁷	Rétrospectif Monocentrique	377	ND	49**	62	12	KDIGO	✓	✓	✓
2016 Nagarajan ⁵⁶	Rétrospectif Monocentrique	112	51,1	42,8*	65	47,5*	KDGIO	✓	✓	

Tableau 3 : Etudes réalisées sur l'impact de l'agression rénale aiguë chez le transplanté rénal après 3 mois de greffe

* moyenne **médiane - si pas d'annotation la durée de suivi est définie par de chiffre indiqué (et équivaut à la médiane et la moyenne)

2.2.1. Epidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation

Chez le sujet tout venant (non transplanté et transplanté) admis en réanimation, la prévalence de l'IRA, selon les critères KDIGO, varie de 19,2 à 57,3%.^{60,61} L'incidence de l'IRA en réanimation semble être plus importante chez les patients transplantés rénaux, de 29 à 74%.^{23,25} De façon intéressante et logique, l'admission en réanimation, témoin de la gravité générale, est un facteur de risque d'insuffisance rénale aiguë chez le transplanté.⁵⁷

Plusieurs paramètres nous empêchent de comparer les études traitant ou non spécifiquement du patient transplanté rénal : les critères d'inclusions, le recrutement des services en termes de pathologie ou de gravité, les méthodes d'estimation de la fonction rénale de base, les différences de fonction rénale de base et les définitions de l'insuffisance rénale aiguë sont variables d'une étude à l'autre. On peut toutefois estimer que le transplanté rénal en état critique est plus à risque de développer des épisodes d'insuffisance rénale aiguë que le sujet non transplanté.

2.2.2. Etiologies de l'insuffisance rénale aiguë chez le transplanté

Dans les études citées dans le tableau 3,^{56,59} concernant majoritairement des patients hors réanimation, les étiologies de l'insuffisance rénale aiguë se répartissaient entre :

- les infections au sens large de 45,8 à 47,3% dont un tiers à la moitié sont représentées par les pyélonéphrites du greffon.
- le rejet aigu dans 10,2 à 26,8% des cas.
- Les causes restantes sont constituées de façon non exhaustive par : la récurrence de la néphropathie initiale, la toxicité des anticalcineurines et autres.

Les étiologies de l'ARA en réanimation sont probablement différentes, constituées en premier lieu par des nécroses tubulaires aiguës dans le cadre des chocs et autres syndromes de réponse inflammatoire systémique. La transposition des résultats est donc à réaliser avec une grande prudence.

2.2.3. La maladie rénale chronique est un facteur de risque d'insuffisance rénale aigüe

Chez le patient non transplanté rénal

Il est maintenant bien établi que l'insuffisance rénale chronique expose à un risque plus élevé d'insuffisance rénale aigüe.⁶² Plus le débit de filtration glomérulaire est faible, plus le risque est prononcé avec par exemple un risque relatif à 3,35 pour un DFG de base à 45 mL/min versus 80 mL/min (95% CI, 2.75–4.07). Un ratio albuminurie/crétininurie à 300 mg/g majore le risque d'insuffisance rénale aigüe versus un ratio à 5 mg/g, avec un risque relatif à 2.73 (95% CI, 2.18–3.43).

Chez le transplanté rénal

La seule étude de grande puissance chez le transplanté rénal est l'étude de Mehrotra *et al*⁵⁸ comportant 28.904 patients dont 3.066 ayant développé une insuffisance rénale aigüe. Le DFG de base était indépendamment associé au risque de développer une insuffisance rénale aigüe : HR à 3,3 si DFG < 30 mL/min, HR à 1,6 si DFG de 30 à 59 mL/min et HR à 1 si DFG > 60 mL/min/1,73 m². A noter qu'on retrouvait également le DFG de base comme facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale aigüe nécessitant l'épuration extra-rénale.

Cette relation entre DFG de base et insuffisance rénale aigüe n'a pas pu être mise en évidence dans les études avec un effectif plus faible.^{56,58,59}

Aucune étude n'a étudié l'impact de la protéinurie ou de l'albuminurie dans la relation entre maladie rénale chronique et insuffisance rénale aigüe chez les transplantés rénaux.

2.2.4. L'insuffisance rénale aigüe est un facteur de risque de maladie rénale chronique

Données chez le non transplanté rénal

A la lumière de la littérature, les constatations suivantes sont bien établies chez le non transplanté rénal : l'insuffisance rénale aigüe est un facteur de risque de maladie rénale chronique, elle accélère sa progression et sa sévérité est corrélée avec la majoration du risque de son apparition et de sa progression, la protéinurie potentialise l'impact de l'agression rénale aigüe sur la fonction rénale au long terme, et il existe un effet cumulatif des épisodes d'agression rénale aigus.⁵⁵ Bien que la littérature soit beaucoup plus pauvre chez le transplanté rénal, les mêmes conclusions semblent ressortir sauf pour la protéinurie qui n'a pas été étudiée.

IRA ou ARA : Facteur de risque et accélérateur de maladie rénale chronique chez le transplanté rénal

Les données de la littérature permettent de tirer les conclusions suivantes :

-L'insuffisance rénale aigue est un facteur de risque de maladie rénale chronique. Dans une étude récente sur 219 patients,⁵⁶ 70,53% des patients ayant présenté une insuffisance rénale aigue ont progressé vers la maladie rénale chronique à 5 ans contre seulement 27,67% du groupe n'ayant pas présenté d'insuffisance rénale aigue ($p=0,044$). L'ARA dans la première année suivant la greffe était un facteur de risque indépendant d'évolution vers la maladie rénale chronique (HR : 7.32, 95% CI : 4.37–15.32, $p = 0.007$).

-L'insuffisance rénale aigue accélère l'évolution de la maladie rénale chronique. Dans une étude incluant 379 patients,⁵⁷ la créatininémie médiane était à 1,5 mg/dL chez les patients à 12 mois d'une IRA versus 1,2 mg/dL dans un groupe contrôle de patients sans antécédent d'ARA ($p<0,001$).

-L'insuffisance rénale aigue favorise l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale du greffon. Dans une étude incluant 219 patients,⁵⁶ la survie du greffon à 5 ans était meilleure dans le groupe de patients n'ayant pas présenté d'insuffisance rénale aigue (médiane 56 versus 22 mois ; $p=0,005$). Dans l'étude de Mehrotra *et al*,⁵⁸ l'insuffisance rénale aigue était corrélée avec le risque de perte du greffon au cours du suivi, avec un risque de relatif de 3.17 (2.91-3.46).

Influence de la sévérité de l'insuffisance rénale aigue chez le transplanté rénal

La sévérité de l'agression rénale aigue semble avoir un impact majeur sur la fonction rénale au long cours : la sévérité évaluée par la classification RIFLE est corrélée avec une diminution de la durée de vie du greffon.⁵⁹ La même constatation est faite avec l'insuffisance rénale aigue nécessitant une épuration extra-rénale, qui était un facteur de risque indépendant de maladie rénale chronique et un facteur diminuant la durée de vie du greffon.^{56,58,59}

ARA : effet cumulatif pour aboutir à l'insuffisance rénale chronique chez le transplanté

Nagarajan *et al*⁵⁶ ont montré que plusieurs épisodes d'insuffisance rénale aigue étaient associés de façon indépendante à l'insuffisance rénale chronique avec un risque relatif de 6,92 ($p=0,008$).

Impact de la cause de l'ARA

La présence du rejet comme étiologie potentielle d'insuffisance rénale aigue chez le transplanté rénal le différencie nettement du non transplanté, et nous encourage à interpréter les résultats avec précaution. Le rejet est effectivement un facteur de risque indépendant de progression vers la maladie rénale chronique avec un risque relatif de 2,5 à 9,92.^{56,59}

Néanmoins, même en excluant les rejets aigus, Filiponi *et al*⁵⁷ ont montré une augmentation significative de la créatininémie à 12 mois chez les patients ayant présenté un épisode d'insuffisance rénale aiguë, suggérant l'effet néfaste de tout épisode d'insuffisance rénale aiguë. **Les causes d'ARA étant différentes, la transposition de ces données au patient transplanté rénal ayant fait une insuffisance rénale aiguë en réanimation doit se faire avec prudence.**

Insuffisance rénale aiguë précoce

Une seule étude a étudiée l'impact de l'insuffisance rénale aiguë précoce incluant les 3 premiers mois suivant la greffe. L'insuffisance rénale aiguë selon les critères KDIGO dans les 6 mois suivant la greffe a un impact négatif sur le DFG à 1 an (50 versus 57 mL/min, p=0,01) mais cela ne concerne pas les insuffisances rénales aiguës pour une cause autre que le rejet. Malheureusement, cette étude est de faible puissance, comportant 58 patients en insuffisance rénale aiguë (soit une incidence de 21% de l'insuffisance rénale aiguë), ne permettant pas de conclure.⁶³

2.3. MODIFICATIONS IMMUNOLOGIQUES AU COURS DE LA REANIMATION

2.3.1. Généralités

Comme nous l'avons vu précédemment, le principal motif d'admission en réanimation du transplanté rénal est un état septique grave, dans 24 à 72% des cas.²³

Dans la population générale, les chocs septiques sont la 1^{ère} cause de décès en réanimation. La présentation initiale est principalement la conséquence de l'orage cytokinique pro-inflammatoire (p.ex. IL-1 β , IL-6, TNF- α) observé en réponse à l'infection. La caractérisation du rôle central de certaines cytokines dans la pathogénie des chocs septiques a conduit à la réalisation de divers essais cliniques interventionnels (anti-TNF α , épuration à haut volume avec des membranes de haute perméabilité ou avec des membranes adsorbantes, anti-TLR4) visant à réduire cet état hyper-inflammatoire. Jusqu'à présent, toutes ces tentatives se sont soldées par un échec.

Une des explications avancées pour expliquer ces échecs successifs tient à l'identification d'un équilibre subtil entre une réponse pro- et anti-inflammatoire à l'infection dès les premières heures du sepsis.⁶⁴ Des données récentes obtenues chez des patients présentant un état inflammatoire aigu sévère (neurochirurgie, brûlés, polytraumatisés)⁶⁵ ou décédés d'un choc septique^{66,67} suggèrent en effet une réponse immunitaire globale bi-phasique : état hyper-inflammatoire à la phase aiguë (conséquence d'une activation prédominante de l'immunité innée) puis immunodépression induite (immunité adaptative).

De fait, l'amélioration des techniques de réanimation des états de choc et la précocité de leurs mises en œuvre ont permis une diminution de la mortalité à la phase aiguë des chocs septiques (mortalité résiduelle : hyper-inflammation non-contrôlable). **La mortalité « retardée », liée aux infections secondaires, semble en revanche désormais au premier plan. Ces infections peuvent être bactériennes et compliquer des gestes invasifs (ventilation mécanique, cathéter) mais peuvent aussi impliquer des agents pathogènes habituellement observés chez des patients sévèrement immunodéprimés (virus CMV, EBV, HSV ; champignons de type Aspergillus ou Candida).⁶⁸ La principale problématique chez le patient transplanté rénal, soumis au traitement immunosuppresseur, réside probablement dans la majoration du risque infectieux.**

Les mécanismes moléculaires à l'origine de cet état d'immunosuppression sont multiples et intriqués, mais impliquent plus particulièrement l'immunité adaptative.⁶⁴ Ainsi, on peut observer dès la phase précoce, la sécrétion de cytokines immunomodulatrices comme l'IL-10 et l'interferon- γ , puis progressivement une majoration du compartiment lymphocytaire T régulateur, une polarisation des lymphocytes T CD4+ vers un profil Th2 avec une diminution de la diversité du TCR et une baisse d'expression du CD28, une diminution de la production d'anticorps spécifique de l'antigène par les lymphocytes B.

Depuis quelques années, le concept d'épuisement lymphocytaire T (« T-cell exhaustion » ; ETL) a émergé dans le domaine des infections virales chroniques (CMV, HCV, VIH) et de la cancérologie (mélanome, cancer pulmonaire, hémopathies)⁶⁹. En contexte de stimulation antigénique importante et prolongée, on peut observer une baisse de la prolifération lymphocytaire induite par un antigène, associée à une modification du panel de marqueur membranaire à la surface des lymphocytes T et/ou des monocytes (expression de CTLA-4, TIM-3, LAG-3, PD-1, PD-L1 ; inhibition du récepteur à l'IL-7). L'abolition du signal induit par le récepteur PD-1 (invalidation génique ou blocage ciblé par un anticorps anti-PD-1) permet de lever cet « épuisement » lymphocytaire T. Ceci se traduit, chez le rongeur par une survie meilleure lorsque les animaux sont soumis à un choc septique bactérien ou fongique⁷⁰ et chez l'homme, par une survie prolongée chez des patients atteints de cancer métastatiques ou de lymphomes réfractaires et traités par anticorps anti-PD-L1.⁷¹⁻⁷³ **Inversement, le développement d'un épuisement lymphocytaire T pourrait faire le lit des infections secondaires, et notamment opportunistes.**

La figure 3 résume les différentes réponses immunitaires de l'hôte face aux infections dans le cadre des chocs septiques.

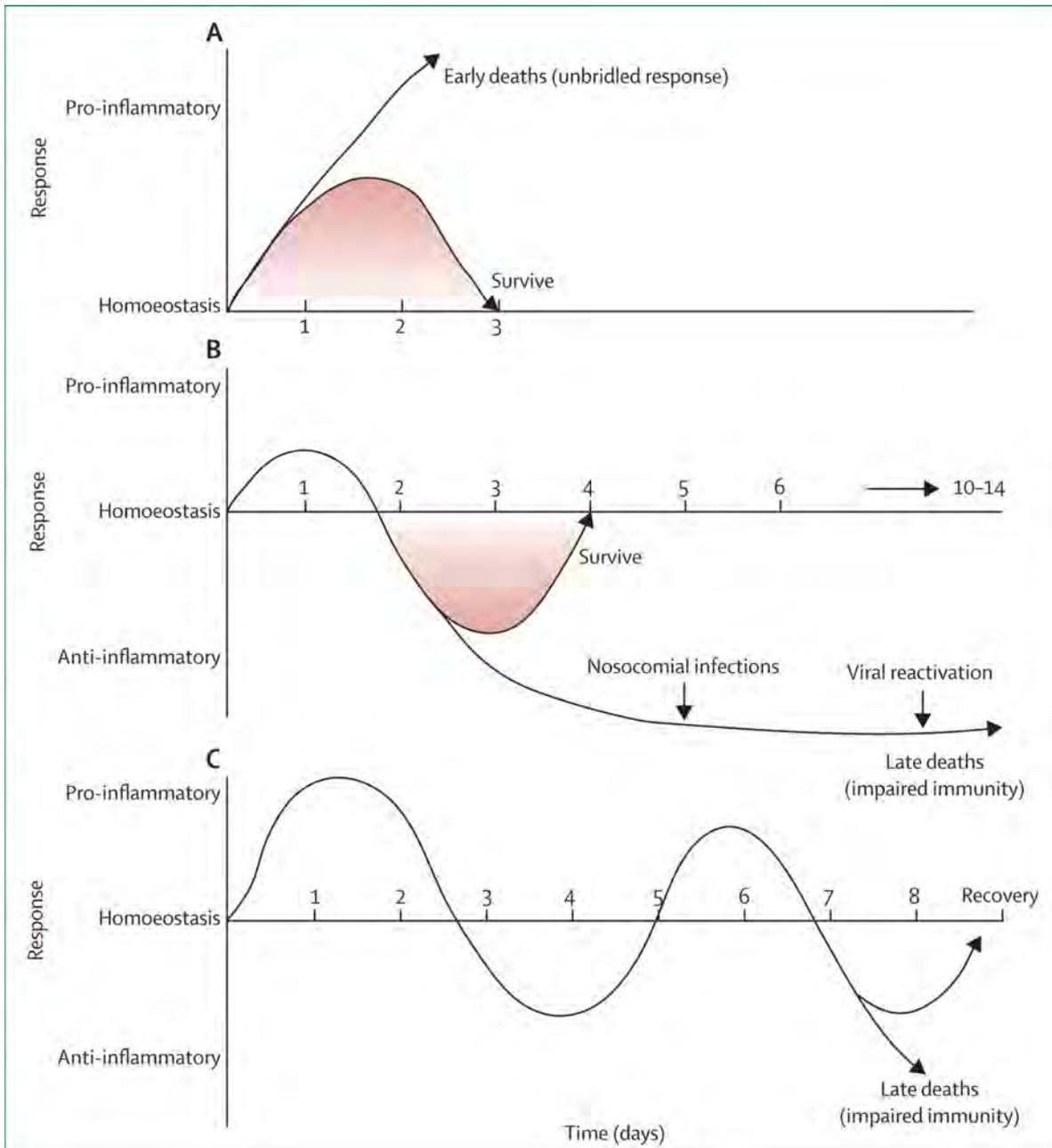


Figure 3 : Profil de la réponse immunitaire, dépendante du germe et de l'hôte ⁷⁴

2.3.2. Principales études cliniques

Quelques publications rapportent une surexpression précoce des marqueurs d'épuisement lymphocytaire T chez les patients admis en réanimation pour un choc septique.⁷⁴ Aucune donnée n'est disponible chez le transplanté d'organe solide sous immunosuppresseurs et a fortiori chez le transplanté rénal.

Shao *et al*⁷⁵ ont récemment montré chez 76 patients en choc septique (59 patients en sepsis non grave et 29 sujets contrôles) qu'à J3 ou J4 du début du Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SIRS) les monocytes des patients septiques graves exprimaient plus PD-L1 que les sujets septiques non graves ($p < 0,05$) et qu'un pourcentage de monocytes exprimant PD-L1 supérieur à 44% prédisait la mortalité à J28 avec une AUC à 0,73 (0,89 si combiné à l'IGS 2). Il s'agit de la première étude montrant une corrélation chez l'homme entre mortalité et épuisement lymphocytaire T.

La plus grande cohorte, multicentrique (2 réanimations) ayant tenté d'éclairer le sujet a été publiée dans le JAMA en 2016 par Van Vught *et al.*⁷⁶ 232 (13,5%) admissions en réanimation pour sepsis sur 1719 étaient compliquées par une infection secondaire, avec une mortalité à J60 plus élevée (44.2% vs 29.1%, $p < 0.01$). Les patients avec une infection secondaire étaient les plus graves, avec un score APACHE IV (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV) à 90 versus 79, ($p < 0,01$). Les mêmes tendances sont notées chez les patients admis pour un motif non septique.

Le profil d'expression des gènes était différent entre les patients et les contrôles sains, avec une surexpression marquée de diverses molécules anti et pro-inflammatoires. L'analyse du métabolisme cellulaire des patients avec une infection secondaire montrait que le jour de l'infection secondaire, les patients développaient un profil reflétant une diminution de la glycolyse et de la glycogénèse, qui semble impliquée dans les fonctions leucocytaires et notamment dans l'activation de la voie des mTOR.⁷⁷

2.4. CONCLUSION

A la lumière de ces données de la littérature et des limites des études chez le transplanté rénal, il est difficile de faire la synthèse et de savoir si les pathologies amenant le patient en réanimation induisent un état de tolérance immunologique ou si le risque de rejet peut être majoré par une diminution intempestive du traitement immunosuppresseur, sans bénéfice sur la survie. Il convient néanmoins d'admettre que la problématique demeure probablement bien plus complexe qu'une telle schématisation.

3. OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la mortalité hospitalière et à long terme des patients transplantés rénaux admis dans la Réanimation de Transplantation du CHU de Toulouse et d'en établir les facteurs prédictifs.

Les objectifs secondaires sont

-d'évaluer les conséquences de l'agression rénale aigüe et d'établir les facteurs prédictifs de progression de la maladie rénale chronique.

-d'estimer le risque de rejet et de développement d'anticorps anti-HLA dans les 6 mois qui suivent l'admission en réanimation et d'en établir également les facteurs prédictifs.

4. MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique.

4.1. PERIODE ET CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Pour être inclus dans cette étude, les patients devaient être âgés de plus de 18 ans, avoir reçu une transplantation rénale, avec un greffon fonctionnel au moment de l'admission en réanimation, et avoir été admis dans la réanimation de Transplantation du CHU de Toulouse entre le 1er janvier 2010 et le 30 juin 2016. Les patients ont été identifiés à partir des données du PMSI. Etaient exclus les patients en post-opératoire immédiat de la greffe rénale ou d'une greffe combinée (foie/rein, pancréas/rein ou coeur/rein), ainsi que les greffés rénaux remis en dialyse avant l'entrée en réanimation.

4.2. REANIMATION NEPHROLOGIQUE

Dans notre réanimation comportant 10 lits, un réanimateur spécialisé en néphrologie et transplantation d'organe est présent 24 heures sur 24, 7 jours sur 7. La décision d'admettre un patient avec une pathologie menaçant son pronostic vital était prise collégalement avec l'équipe médicale, en dehors des cas d'urgence vitale immédiate.

Les décisions de mise en place des techniques de suppléance d'organe et des modifications de l'immunosuppression étaient laissées à l'appréciation du médecin réanimateur en charge du patient.

4.3. CARACTERISTIQUES DE LA GREFFE

A partir du dossier médical (dossier papier, logiciel ORBIS, logiciel SINED) et du logiciel CRISTAL (portail de l'agence de biomédecine), l'ensemble des informations relatives à la greffe était recueillies : pathologie rénale initiale, durée cumulée de dialyse, date de la greffe, rang de la greffe, retard à la reprise de fonction ainsi que sa durée, et nombre de séances de dialyse nécessaire le cas échéant, induction, antécédent de rejet et traitement, néphropathie à BK virus ancienne ou évolutive, immunosuppression, fonction rénale de base (DFG évalué par l'équation CKD-EPI), la protéinurie ou l'albuminurie dans les 6 mois qui précèdent l'admission en réanimation. Les résultats des biopsies rénales réalisées dans l'année qui précède l'entrée en réanimation et l'année qui suit étaient également recueillies, relues par notre anatomopathologiste si nécessaire afin de remettre à jour le score de Banff.

Depuis 2008, les anticorps anti-HLA sont recherchés par la technique du Luminex dans notre centre, permettant une évaluation précise (et de manière récurrente) du degré d'immunisation. Les caractéristiques de l'éventuelle immunisation anti-HLA avant la réanimation et dans les 6 mois suivant l'admission étaient donc colligées. Afin de limiter tout facteur confondant immunisant non pris en compte, les données suivantes ont été recueillies : la transfusion au cours de la réanimation, une transplantectomie au cours de la réanimation,^{78,79} l'arrêt fonctionnel du greffon (amenant à l'allègement ou l'arrêt du traitement anti-rejet), l'admission pour un rejet. Lorsque l'information était disponible, la présence d'une prolifération virale CMV ou EBV dans les 6 mois précédant l'admission en réanimation, et la présence d'une virémie BK ou d'une virurie BK avant la réanimation, étaient colligées.

4.4. CARACTERISTIQUES DE LA REANIMATION

Les motifs d'admission en réanimation ont été séparés en plusieurs catégories :

- Sepsis
- Détresse respiratoire aiguë
- Trouble neurologique aigu
- Défaillance rénale isolée
- Post-opératoire de chirurgie urgente : septique / hémorragique / autre
- Post-opératoire de chirurgie programmée
- Etat de choc non septique : cardiogénique, hémorragique, hypovolémique non hémorragique, hypersensibilité, indéterminé
- Arrêt cardio-respiratoire

La détresse respiratoire aiguë était définie par une saturation en oxygène <90% ou une pression artérielle en oxygène < 60 mmHg en air ambiant, associée avec une dyspnée sévère ou une fréquence respiratoire > 30 cycles par minute ou des signes cliniques de détresse respiratoire.⁸⁰

Chez les patients admis pour un motif infectieux, le site ainsi que l'origine bactérienne et/ou fongique (Aspergillose ou Candidose) et/ou parasitaire (pneumocystose) et/ou virale (CMV, HSV, virus respiratoire) étaient relevés.

La sévérité de la pathologie était évaluée par l'Indice de Gravité Simplifié 2 (IGS 2), le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)⁸¹ à l'entrée, ainsi que les suppléances d'organe. L'agression rénale aiguë était classifiée selon les guidelines Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO).⁸² La durée d'épuration extra-rénale correspondait à la durée durant laquelle le patient était dépendant de la dialyse ou de l'hémodiafiltration et non le nombre de séances. La ventilation mécanique était définie par le recours à la ventilation non invasive ou à la ventilation trachéale, et

l'indication était laissée à l'appréciation du réanimateur en charge du patient. La défaillance hépatique était définie par un facteur V < 50% sans CIVD et avec perturbations du bilan hépatique.

4.5. MODIFICATION DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

Les modifications du traitement anti-rejet sont difficiles à décrire de façon précise dans un travail rétrospectif. Durant les hospitalisations prolongées en réanimation, elles se réfèrent aux modifications apportées au traitement durant la première semaine. La durée des modifications de traitement n'est pas précisée. L'augmentation des corticoïdes est définie par l'introduction ou l'augmentation des corticoïdes à au moins 10 mg d'équivalent prednisone, ou à l'introduction d'une corticothérapie substitutive par hémisuccinate d'hydrocortisone. Les autres modifications décrites sont l'arrêt des anti-métabolites, l'arrêt des anticalcineurines, l'arrêt des inhibiteurs de mTOR. La présence ou non d'un anti-métabolite dans le traitement du patient en réanimation était également notifiée.

4.6. DONNEES RECUEILLIES POUR LES 3 PRINCIPAUX OBJECTIFS DE L'ETUDE

- Pour l'étude de mortalité, la mortalité des patients en réanimation et à l'hôpital, la date des dernières nouvelles ainsi que le statut du patient à ce moment (mort ou vivant) étaient recueillis.
- Pour l'étude de l'évolution de la fonction du greffon, les créatininémies ainsi que le DFG estimé selon la formule CKD-EPI étaient recueillies à la sortie de la réanimation, ainsi qu'à 1, 3, 6 mois (+/- 1 mois) ainsi que la date éventuelle d'arrêt fonctionnel du greffon. Dans cette partie de l'étude, seuls les patients admis après 1 mois suivant la transplantation rénale, c'est à dire ayant atteint leur nadir de créatininémie et vivants à 6 mois ont été inclus.
- Pour l'étude de l'immunisation au cours de la réanimation, les patients inclus dans l'analyse étaient ceux vivants à 6 mois, avec disponibilité du statut immunologique avant et après réanimation.

4.7. ANALYSE STATISTIQUE

Les variables continues sont données en moyenne et écart-type, et les groupes comparés par un test de Mann-Whitney. Les variables discontinues sont données en nombre absolu et en pourcentage, et les groupes comparés par un test exact de Fisher. Les variables significatives en analyse univariée (mortalité hospitalière) ont été incluses dans l'analyse multivariée (régression logistique pas-à-pas).

Pour évaluer la survie à moyen et long terme, et identifier ses facteurs prédictifs, une comparaison des courbes de survie (analyse de Kaplan-Meier) a été réalisée pour chaque variable qualitative à l'aide d'un test de type Log Rank. Les variables significatives ont secondairement été testées dans une analyse multivariée (modèle de Cox).

Pour être considérée comme significative, la valeur p devait être inférieure à 0.05.

5. RESULTATS

5.1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AVANT L'ADMISSION EN REANIMATION

Entre le 1er janvier 2010 et le 30 juin 2016, 286 transplantés rénaux (correspondant à 359 séjours) ont été admis en réanimation néphrologique, parmi lesquels 200 correspondaient aux critères d'inclusion (Figure 4). Parmi ces 200 malades, 95 avaient été greffés dans cette même période. En comparaison, le nombre total d'individus ayant bénéficié d'une transplantation rénale au cours de cette même période était de 1216. Avec un recul post-transplantation moyen de $37,7 \pm 22,9$ mois, 7,8% (95/1216) des patients transplantés ont nécessité une hospitalisation en réanimation.

Les caractéristiques générales des 200 patients (ratio homme/femme 126/74) sont décrites dans le tableau 4.

La néphropathie ayant motivée la réalisation d'une transplantation rénale était majoritairement une néphropathie diabétique (19,5%), une polykystose rénale (17,5%) ou une glomérulopathie (29,5%, dont 12% de néphropathies à dépôts d'IgA). Les comorbidités les plus fréquentes étaient une cardiopathie (48,5%), une artériopathie (42%) et/ou un diabète (35,5%).

Les données concernant le traitement d'induction étaient disponibles chez 192 patients : 162 (84,4%) ont eu une induction (sérum lymphocytaire, 46,9% ; inhibiteurs du récepteur de l'interleukine 2, 37,5%). Parmi les 188 patients pour lesquels l'information était disponible, 93 (49,5%) avaient eu une reprise de fonction retardée en post-greffe.

Jusqu'à l'admission en réanimation, la totalité des patients recevait une association d'immunosuppresseurs, combinant le plus souvent une corticothérapie (92,9%), un inhibiteur de la calcineurine (81,3%) et un antimétabolite (azathioprine, mycophenolate mofetil (82,3%)). 26/190 (13,7%) avait un antécédent de rejet humoral et 34/191 (17,8%) de rejet cellulaire. Parmi les 188 patients avec une évaluation immunologique disponible avant la réanimation, 71 (37,8%) avaient des anticorps anti-HLA dont 23/186 (12,4%) avaient des DSA (2 avec génotype donneur non connu). 16/142 patients (11,3%) avaient une virémie CMV positive dans les 6 mois qui précédaient l'admission en réanimation, et 39/127 (30,7%) une virémie EBV. La dernière BK virurie était positive chez 28 des 115 patients testés (24,3%).

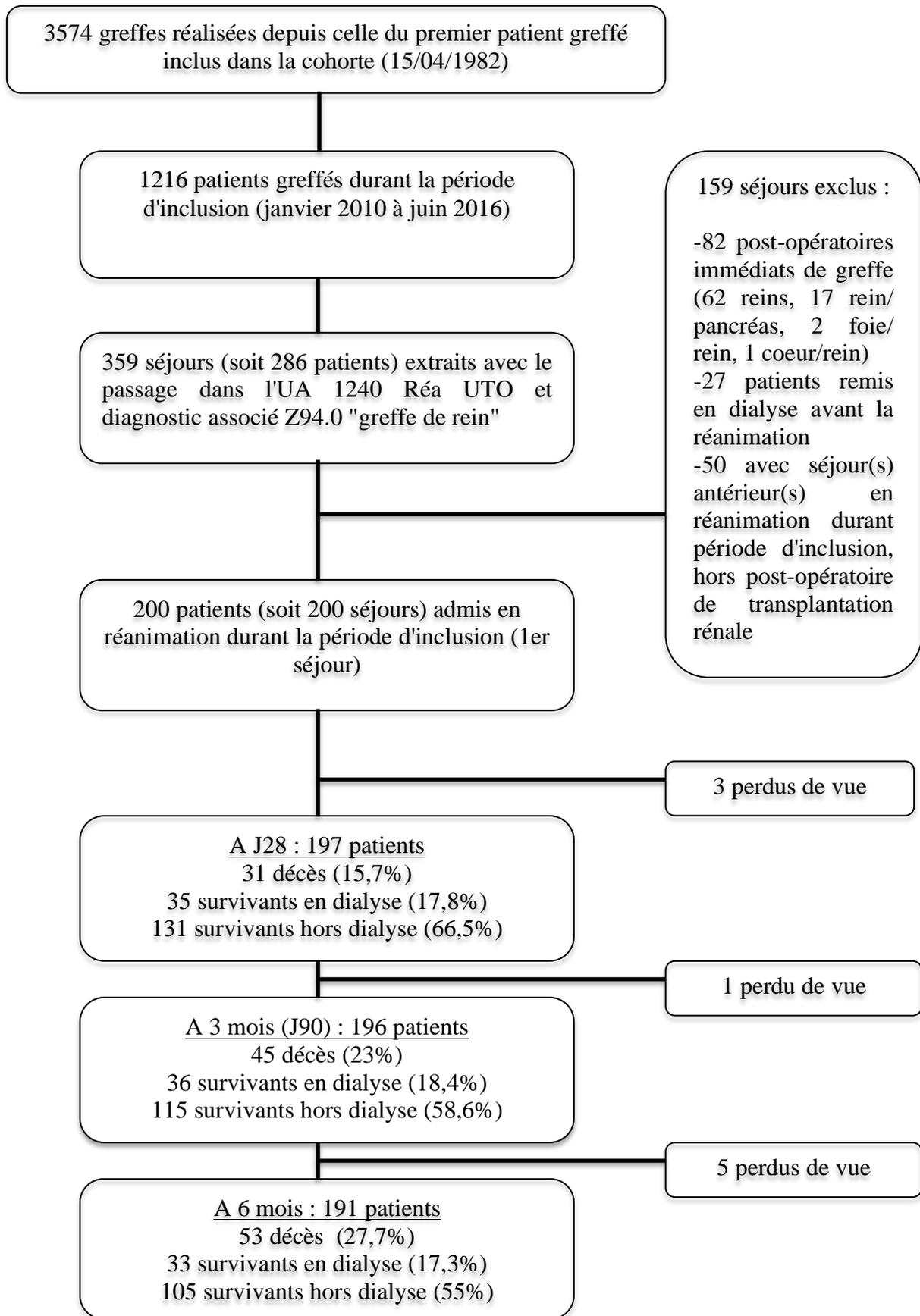


Figure 4 : diagramme de flux

5.2. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'ADMISSION ET PRISE EN CHARGE

A l'admission, l'âge moyen était de 58,5 ans \pm 13,5 et le délai moyen depuis la transplantation rénale était de 69,9 \pm 77,9 mois. L'IGS2 moyen était de 52,1 \pm 19,1 et le score SOFA de 6,7 \pm 3,3. Les causes d'admission sont détaillées dans le tableau 5. Les principaux motifs d'admission étaient constitués par une détresse respiratoire (27,5%), un sepsis sévère/choc septique (26,5%), une prise en charge post-opératoire (23%), un trouble neurologique aigu (6%). Au total 114 (57%) des admissions avaient un motif infectieux en comptabilisant les admissions pour une pathologie médicale (p.ex. patients admis pour détresse respiratoire secondaire à une pneumopathie) ou une pathologie chirurgicale (p.ex. péritonite). Parmi les 114 patients (57%), 57 étaient d'origine pulmonaire (28,5%), 26 d'origine urinaire (13%), 24 d'origine digestive (12%), et 7 d'autre origine (3,5%).

En réanimation, la durée moyenne de séjour était de 8,4 \pm 10,6 jours. 171 patients (85,5%) ont présenté une insuffisance rénale aigue dont 103 (51,5%) ont nécessité une épuration extra-rénale. 107 patients (53,5%) ont bénéficié d'une ventilation mécanique, 97 (48,5%) d'un support vasopresseur, et 142 (71%) ont nécessité la transfusion de culots globulaires. Les modifications les plus souvent apportées au traitement immunosuppresseurs étaient une augmentation des corticoïdes (68%) et un arrêt des anti-métabolites pour les patients concernés (37,4%).

	Population globale (n=200)	Survivants (n=160)	Décédés (n=40)	<i>P</i>
Caractéristiques de base				
Age moyen	58,5+/-13,5	57,5+/-13,5	62+/-12,5	0,07
Sexe masculin, n (%)	126 (63)	97 (60,6)	29 (72,5)	0,20
Caractéristiques pré-greffe				
Durée moyenne de dialyse pré-greffe en mois	49+/-54,5 ¹	48+/-52 ²	52+/-64 ³	0,70
Immunosuppression en cours, avant la greffe, n (%) ⁴	14 (7)	13 (8,1)	1 (2,5)	0,31
Néphropathie initiale, n (%)				
Néphropathie diabétique	39 (19,5)	31 (19,4)	8 (20)	-
Polykystose rénale	35 (17,5)	28 (17,5)	7 (17,5)	-
Néphropathie à dépôts d'IgA	24 (12)	18 (11,3)	6 (15)	-
Glomérulonéphrite autre	35 (17,5)	29 (18,1)	6 (15)	-
Néphroangiosclérose	20 (10)	17 (10,6)	3 (7,5)	-
Uropathie	11 (5,5)	9 (5,6)	2 (5)	-
Congénitales/autres	36 (18)	28 (17,5)	8 (20)	-
Caractéristiques et historique de la greffe, n (%)				
Donneur vivant	15/198 (7,6)	14/158 (8,9)	1/40 (2,5)	0,31
Reprise de fonction retardée	93/188 (49,5)	76/152 (50)	17/36 (47,2)	-
Première greffe rénale	166 (83)	136 (85)	30 (75)	0,20
Greffe combinée	12 (6)	9 (5,6) ⁵	3 (7,5) ⁶	0,70
Induction :				
Aucune	30/192 (15,6)	23/154 (14,9)	7/38 (18,4)	0,62
Sérum anti-Lymphocytaire	90/192 (46,9)	74/154 (48)	16/38 (42)	0,58
Anti-récepteur de l'IL 2	72/192 (37,5)	57/154 (37)	15/38 (39,5)	0,85
Antécédent rejet(s) humoral (humoraux)	26/190 (13,7)	19/142 (13,4)	7/38 (18,4)	0,43
Traitement par Rituximab	37/194 (19,1)	27/156 (17,3) ⁷	10/38 (26,3) ⁸	0,36
Antécédent rejet(s) cellulaire(s)	34/191 (17,8)	28/143 (19,6)	6/38 (15,8)	0,82
Rejet traité par SAL	10/191 (5,2)	10/143 (7)	0/38 (0)	0,20
DFG de base moyen	46,5+/-28,3	42,6+/-28,6	49,3 +/- 29,1	0,21
Traitement anti-rejet, n (%)				
Corticoïdes	184/198 (92,9)	148/159 (93,1)	36/39 (92,3)	1,00
Anticalcineurines :				
Non	37/198 (18,7)	28/159 (17,6)	9/39 (23,1)	0,49
Tacrolimus	123/198 (62,1)	104/159 (65,4)	19/39 (48,7)	0,97
Ciclosporine	38/198 (19,2)	27/159 (17)	11/39 (28,2)	0,12
Antimétabolites	163/198 (82,3)	137/159 (86,2)	26/39 (66,7)	0,008
Inhibiteur de mTOR				
Everolimus	22/198 (11,1)	19/159 (11,9)	3/39 (7,7)	-
Sirolimus	14/198 (7,1)	10/159 (6,3)	4/39 (10,3)	-
Bélatacept	8/198 (4)	6/159 (3,8)	2/39 (5,1)	0,65

Tableau 4 : Caractéristiques des 200 patients et mortalité hospitalière (1/2)

1 : données sur 195 patients

2 : données sur 157 patients

3 : données sur 38 patients

4 : Corticoïdes > 10 mg d'équivalent prednisone et/ou autre(s) immunosuppresseur(s)

5 : 8 greffes combinées rein/pancréas, 1 greffe foie/rein

6 : 1 greffe combinée rein/pancréas, 2 greffes foie/rein

7 : 16 pour rejet humoral, 3 pour lymphome, 8 pour induction/désensibilisation

8 : 5 pour rejet humoral, 4 pour lymphome, 1 pour induction/désensibilisation puis pour lymphome

	Population globale (n=200)	Survivants (n=160)	Décédés (n=40)	P
Comorbidités, n (%)				
Cardiopathie	97 (48,5)	73 (45,6)	24 (60)	0,11
Artériopathie	84 (42)	60 (37,5)	24 (60)	0,01
Pathologie respiratoire chronique	23 (11,5)	17 (10,6)	6 (15,5)	0,41
Diabète	71 (35,5)	56 (35)	15 (37,5)	0,81
Hépatopathie	12 (6)	7 (4,4) ⁹	5 (12,5) ¹⁰	0,07
Hémopathie active ou amylose	9 (4,5)	6 (3,8)	3 (7,5)	1
Néoplasie solide active	11 (5,5)	6 (3,8)	5 (12,5)	0,05
Statut infectieux et immunologique avant admission en réanimation				
Immunisé	71/188 (37,8)	59/152 (38,8)	12/36 (33,3)	0,57
DSA	23/186 (12,4)	19/150 (12,7)	4/36 (11,1)	1
Virémie CMV dans les 6 mois	16/142 (11,3)	9/107 (8,4)	7/35 (20)	0,071
Virémie EBV dans les 6 mois	39/127 (30,7)	24/96 (25)	15/31 (48,4)	0,024
BK virurie positive	28/115 (24,3)	18/90 (20)	10/25 (40)	0,039
Motif général d'admission en réanimation				
Réanimation médicale	154 (77)	120 (75)	34 (85)	0,21
Réanimation chirurgicale	46 (23)	40 (25)	6 (15)	-
Caractéristiques à l'admission				
Délai moyen depuis la greffe	69,9 +/- 77,9	66,9 +/- 75	83,5 +/- 88,1	0,27
IGS 2 moyen	52,1 +/- 19,1	48,2 +/- 17,3	67,8 +/- 18,2	<0,001
SOFA score moyen	6,7 +/- 3,3	6,2 +/- 3	8,6 +/- 3,7	<0,001
Hémoglobine (g/dL), moyenne	9,8 +/- 1,8	9,7 +/- 1,8	10 +/- 1,8	0,34
Plaquettes (G/L), moyenne	187 +/- 105,5	183 +/- 100	202 +/- 126,5	0,3
Neutropénie < 500 G/L, n (%)	4 (2)	4 (2,5)	0 (0)	0,58
Séjour en réanimation, n (%)				
Epuration extra-rénale	103 (51,5)	76 (47,5)	27 (67,5)	0,033
Acute Kidney Injury				
Non	29 (14,5)	25 (15,6)	4 (10)	-
Stade 1	49 (24,5)	42 (26,3)	7 (17,5)	-
Stade 2	8 (4)	6 (3,8)	2 (5)	-
Stade 3	113 (56,5)	86 (53,8)	27 (67,5)	0,008
Ventilation mécanique	107 (53,5)	78 (48,8)	29 (72,5)	0,008
Support vasopresseur	97 (48,5)	68 (42,5)	29 (72,5)	0,001
Encéphalopathie	37 (18,5)	23 (14,4)	14 (35)	0,005
Défaillance hépatique	11 (5,5)	5 (3,1)	6 (15)	0,01
Transfusion de CGR	142 (71)	109 (68,1)	33 (82,5)	0,08
Gestion de l'immunosuppression, n (%)				
Absence de modification	45/188 (23,9)	45/150 (30)	0/38 (0)	0,017
Augmentation corticoïdes ou corticothérapie substitutive	136 (68)	100 (62,5)	36 (90)	0,2
Arrêt des anticalcineurines	40/161 (24,8)	25/131 (19,1)	15/30 (50)	0,004
Arrêt des antimétabolites	61/163 (37,4)	48/137 (35)	13/26 (50)	0,85
Anti-métabolite en réanimation	95/188 (50,5)	81/150 (54)	14/38 (37)	-
Arrêt inhibiteur de mTOR ¹¹	26/36 (72,2)	20/29 (69)	6/7 (85,7)	-

Tableau 4 : Caractéristiques des 200 patients et mortalité hospitalière (2/2)

9 : 5 transplantés hépatiques parmi les sujets considérés sans hépatopathie

10 : 2 transplantés hépatiques parmi les sujets considérés sans hépatopathie

11 : Associé à l'introduction d'anticalcineurines

Motif d'admission en réanimation	Nombre de cas (/200)		Décès hospitaliers (/40)	
	n	%	n	%
Motif général				
Détresse respiratoire aiguë	55	27,5	13	32,5
Sepsis	53	26,5	11	27,5
Trouble neurologique aigu	12	6	3	7,5
Monodéfaillance rénale	10	5	0	0
Choc non septique	18	9	6	15
Hémorragique	9	4,5	2	5
Autre	9	4,5	4	10
Post-opératoire directs	46	23	6	15
Post-chirurgie urgente	43	21,5	6	15
Septique (péritonites)	14	7	4	10
Hémorragique	12	6	1	2,5
Autre	17	8,5	1	2,5
Post-chirurgie programmée	3	1,5	0	0
Arrêt cardio-respiratoire	2	1	0	0
Autres	4	2	1	2,5
Toutes causes infectieuses				
Site principal :				
Poumon	57	28,5	10	25
Urinaire	26	13	3	7,5
Digestif/biliaire	24	12	10	25
Autres	7	3,5	2	5
Germe(s) impliqué(s)				
Bactérie supposée/prouvée	101	50,5	20	50
Aspergillose	8	4	5	12,5
Candida	8	4	3	7,5
Pneumocystis jirovecii	7	3,5	4	10
CMV	5	2,5	2	5
Autre(s) virus (HSV, virus respiratoires)	2	1	1	2,5
Détresse respiratoire aiguë				
Œdème aigu pulmonaire	29	14,5	5	12,5
Infection pulmonaire	46	23	9	22,5
Pneumopathie médicamenteuse	1	0,5	0	0
Multifactoriel	22	11	3	7,5
Trouble neurologique aigu				
Accident vasculaire cérébral	2	1	1	2,5
Etat de mal épileptique	4	2	1	2,5
PRESS	2	1	0	0
Encephalopathie métabolique/iatrogène	4	2	1	2,5
Monodéfaillance rénale				
Rejet	6	3	0	0
Autre	4	2	0	0

Tableau 5 : Causes des décès

5.3. PRONOSTIC VITAL A COURT OU LONG TERME DES PATIENTS ADMIS EN REANIMATION

Parmi les 200 patients inclus dans cette étude, 25 (12,5%) patients sont décédés en réanimation, 40 (20%) à l'hôpital, 45 à J90 (22,5%) et 53 à 6 mois (26,5%) (Figure 4). Après un suivi médian de 18 mois (extrêmes 0 – 82), la médiane de survie globale (Figure 5) n'était pas atteinte (survie à M80 estimée à 60%).

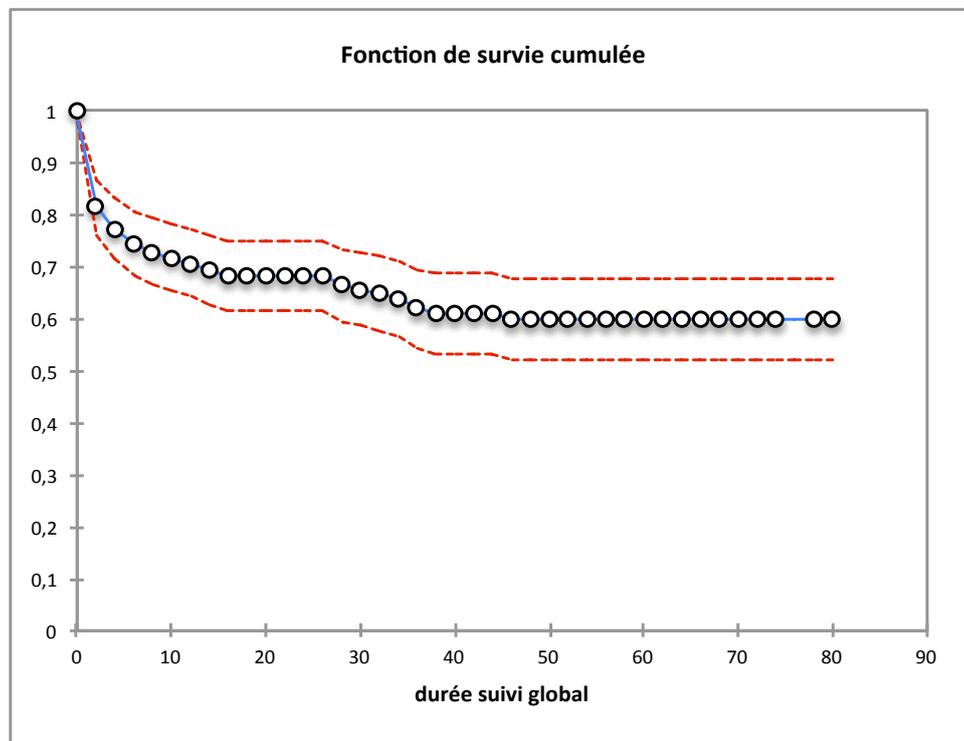


Figure 5 : courbe de survie globale en mois (médiane de survie non atteinte)

En analyse univariée, les facteurs associés à la mortalité hospitalière étaient une prolifération EBV dans les 6 mois qui précédaient l'admission en réanimation ($p=0,024$), une virurie BK positive ($p=0,039$), un traitement en cours par antimétabolite ($p=0,008$), une artériopathie ($p=0,01$), un IGS2 élevé ($p<0,0001$), un SOFA à J1 élevé ($p<0,001$), le recours à une épuration extra-rénale ($p=0,033$), une ventilation mécanique ($0,008$), un support vasopresseur ($p=0,001$), une défaillance neurologique ($p=0,005$) ou hépatique ($P=0,01$), une modification de l'immunosuppression ($p=0,017$) et en particulier un arrêt des inhibiteurs de la calcineurine en réanimation ($0,004$). Les caractéristiques et l'historique de la greffe ainsi que la cause d'admission ne semblait pas avoir d'impact sur le pronostic. Les résultats sont résumés dans les tableaux 4 et 5.

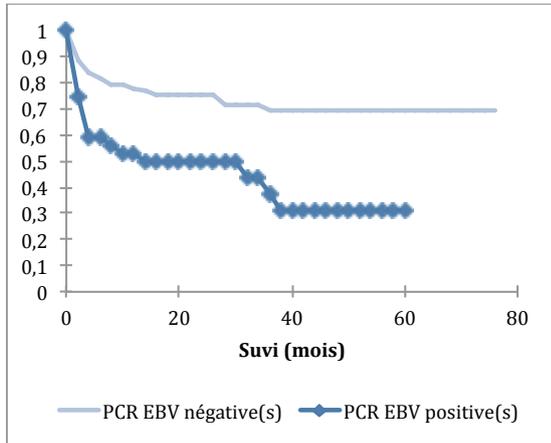
En analyse multivariée, une prolifération EBV identifiée au cours des 6 mois précédents l'admission en réanimation et le score IGS2 à l'admission étaient indépendamment associés à la mortalité hospitalière (tableau 6).

	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	p
IGS 2	1,07	1,03 à 1,11	<i>0,001</i>
Prolifération EBV dans les 6 mois précédents	4,35	1,52 à 12,5	<i>0,006</i>
Suppléance rénale	0,80	0,24 à 2,67	<i>0,72</i>
Traitement vasopresseur	1,40	0,45 à 4,3	<i>0,56</i>
Ventilation mécanique	1,08	0,37 à 3,17	<i>0,9</i>
Encéphalopathie	1,30	0,4 à 4,21	<i>0,66</i>
Défaillance hépatique	1,76	0,3 à 10,44	<i>0,54</i>
Pas de modification de l'immunosuppression	1,37	0,35 à 5,3	<i>0,62</i>

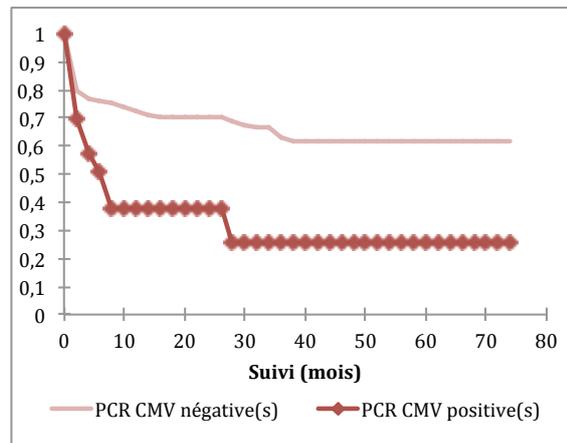
Tableau 6 : Analyse multivariée, facteurs de risque de mortalité hospitalière

Dans un deuxième temps, nous nous sommes attachés à préciser la survie à moyen et long terme à l'aide de courbes de survie de type Kaplan-Meier (Figure 6). En analyse univariée (test du Log Rank), les facteurs associés à une plus forte mortalité étaient un âge supérieur à 60 ans ($p=0,001$), une PCR EBV ou CMV positive dans les 6 mois qui précède l'admission en réanimation (respectivement $p<0,001$ et $p=0,003$), l'existence d'une artériopathie ($p=0,006$), une défaillance hépatique à l'admission ($p=0,01$), et la nécessité d'une suppléance d'organe telle que l'épuration extra-rénale ($p=0,012$), le support vasopresseur ($p=0,017$) ou la ventilation mécanique ($p=0,003$).

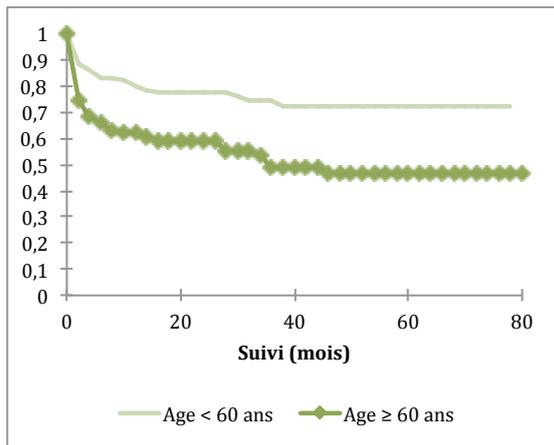
En analyse multivariée (modèle de Cox) (Tableau 7), les facteurs prédictifs de mortalité à moyen et long terme étaient le score IGS2 à l'admission et la présence d'une prolifération EBV dans les 6 mois précédents l'admission en réanimation.



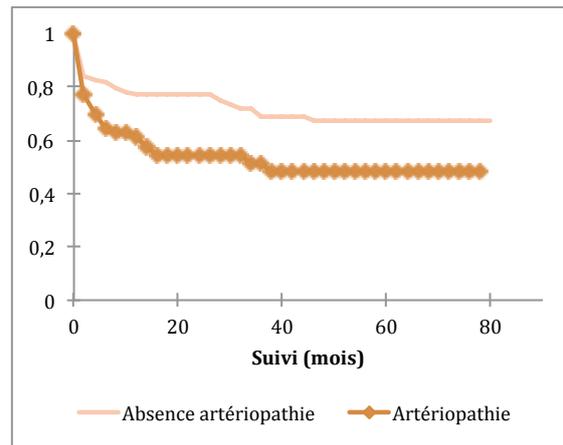
Virémie EBV dans les 6 mois précédent l'admission en réanimation ($p < 0,001$)



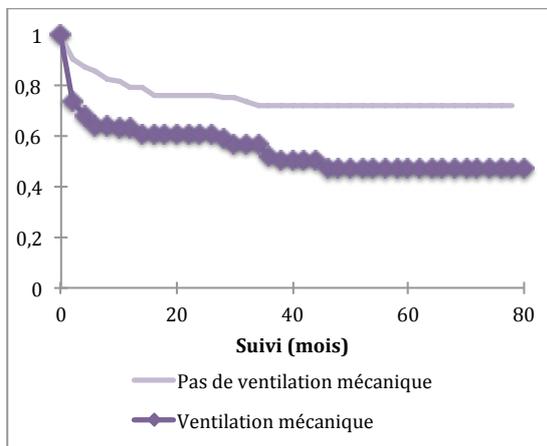
Virémie CMV dans les 6 mois précédent l'admission en réanimation ($p = 0,003$)



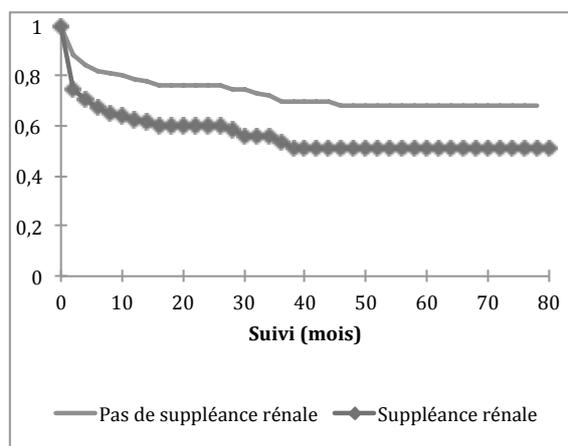
Age supérieur à 60 ans ($p = 0,001$)



Artériopathie ($p = 0,006$)



Ventilation mécanique ($p = 0,003$)



Suppléance rénale ($p = 0,012$)

Figure 6 : Pronostic à moyen et long terme des transplantés rénaux en réanimation, analyse univariée (analyse de Kaplan-Meier)

	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	<i>p</i>
IGS 2	1,04	1,02 à 1,06	<i><0,001</i>
Prolifération EBV dans les 6 mois précédents	3,84	1,99 à 7,44	<i><0,001</i>
Artériopathie	1,28	0,68 à 2,43	<i>0,45</i>
Suppléance rénale	1,71	0,79 à 3,68	<i>0,17</i>
Défaillance hémodynamique	1,14	0,56 à 2,31	<i>0,72</i>
Ventilation mécanique	0,81	0,41 à 1,6	<i>0,54</i>
Défaillance hépatique	1,21	0,45 à 3,27	<i>0,7</i>
Arrêt des anticalcineurines	0,94	0,42 à 2,09	<i>0,87</i>

Tableau 7 : Pronostic à moyen et long terme des transplantés rénaux en réanimation, analyse multivariée (modèle de Cox)

5.4. EVOLUTION DE LA FONCTION RENALE CHEZ LES SURVIVANTS

Afin d'évaluer les conséquences d'une hospitalisation en réanimation sur la fonction du greffon à moyen terme, nous avons inclus dans cette analyse les 113 patients présentant une fonction rénale stable avant l'admission en réanimation (*i.e.* à plus d'un mois de leur greffe rénale) et encore en vie 6 mois après l'hospitalisation en réanimation. La figure 6 schématise l'évolution du stade de la maladie rénale chronique (MRC) à distance de la réanimation.

Globalement, une progression d'au moins un stade de la MRC était observée chez 34 patients (30,1%) à 1 mois et 51 (45,1%) à 6 mois (Figures 7 et 8).

Cette proportion passe de 10,5% à 1 mois, à 34,2% à 6 mois chez les patients avec une insuffisance rénale aiguë de grade 1 de la classification KDIGO, versus 46,4% à 1 mois et 55,4% à 6 mois chez les patients avec une insuffisance rénale aiguë de grade 3. Une insuffisance rénale aiguë de stade ≥ 3 était significativement associée au risque de progression de la MRC, comparativement aux IRA de stade <3 ($p=0.048$)

La progression de la maladie rénale était significativement plus fréquente chez les patients avec une MRC stade 4 ou 5 (58%), comparativement aux patients avec une MRC stade 1 à 3 (28.1% ; $p=0,006$).

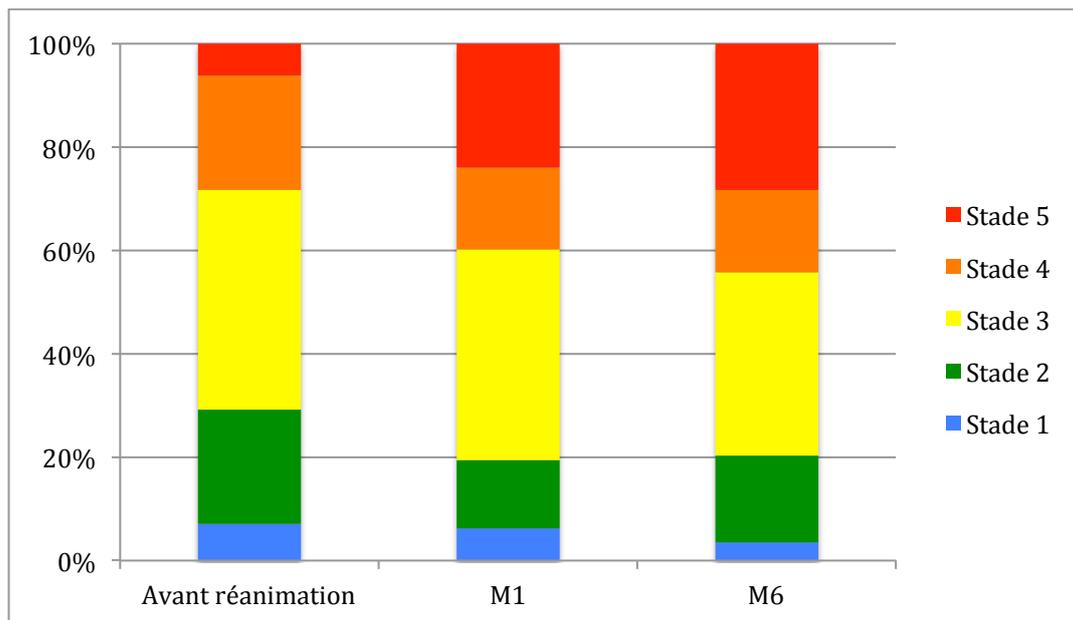
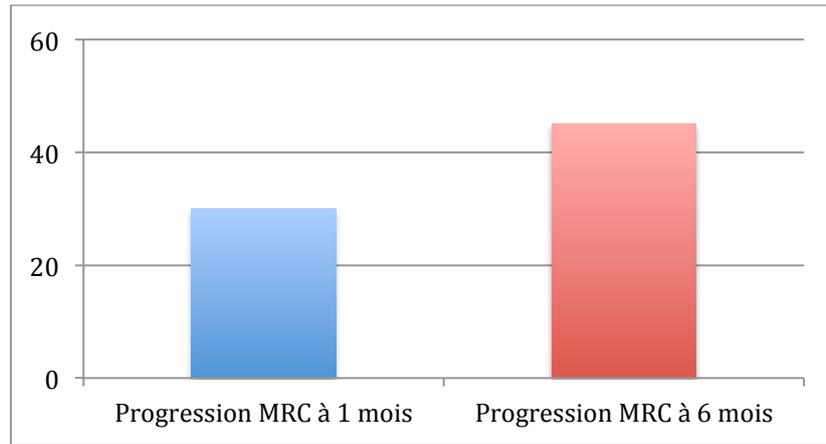


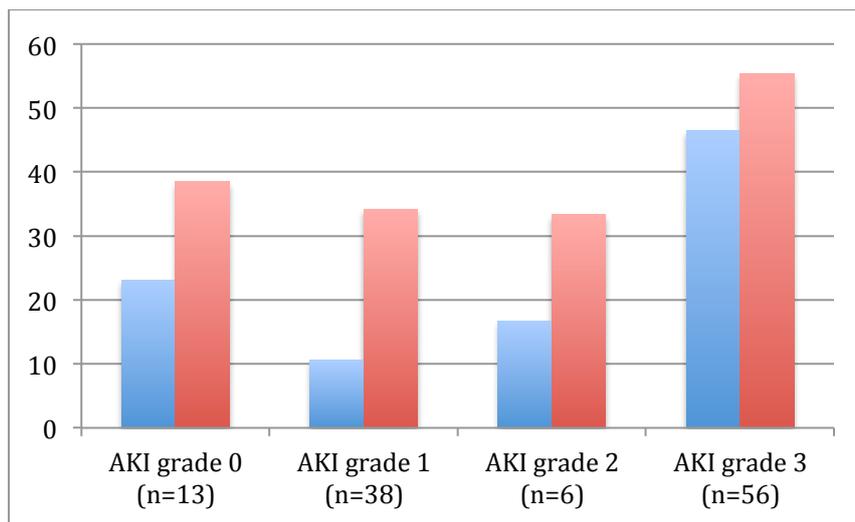
Figure 7 : évolution du stade de la maladie rénale chronique à 1 et 6 mois de la réanimation

%



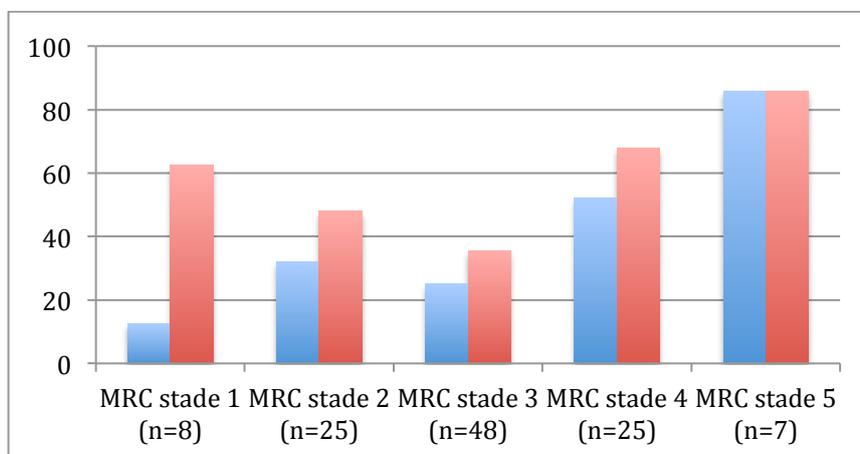
Population globale et légende

%



Selon grade AKI

%



Selon stade de l'IRC

Figure 8 : Progression d'au moins un stade de la maladie rénale chronique selon la classification HAS

5.5. IMMUNISATION ANTI-HLA AU COURS DE LA REANIMATION

Les données concernant l'immunisation et l'émergence éventuelle d'anticorps anti-HLA dans les 6 mois suivants la réanimation étaient disponibles chez 119 malades (tableau 8) : 18 ont développé des anticorps anti-HLA (15,1%) dont 11 étaient des DSA (9,2%). Parmi ces 18 patients, 9 avaient un greffon fonctionnel à 1 mois : 4/9 (45%) ont développé un rejet prouvé (n=3) ou non (n=1) par une biopsie rénale. Chez 1 de ces 4 patients, un des anticorps anti-HLA apparu au cours de la réanimation ou dans les semaines qui ont suivis était un DSA.

En comparaison, dans le groupe de 101 patients ne s'étant pas immunisés, 3 parmi les 81 (3,7%) patients avec un greffon fonctionnel à 1 mois ont développé un rejet : rejet borderline (n=1), rejet cellulaire (n=1), persistance d'un rejet humoral sur une biopsie de contrôle (n=1).

L'immunisation au cours ou dans les suites de la réanimation était significativement associée à un risque de rejet (4/9 vs. 3/81, p=0.0015).

Parmi les 18 patients s'étant immunisés, un évènement immunisant indépendant de la réanimation a pu être identifié chez 11 (transplantectomie n=4 ; arrêt des immunosuppresseurs en raison d'une dysfonction terminale du greffon n=3 dont 2 transplantectomisés dans les 6 mois suivant la réanimation ; rejet humoral motivant l'admission en réanimation ou concomitante de son admission n=4). **Finalement, l'immunisation a pu être rattachée à la réanimation chez 7 patients** (dont un patient ayant développé un DSA), dont 5 (71,4%) avaient bénéficié d'une transfusion de CGR. 5 (71,4%) étaient immunisés avant la réanimation, dont 3 (42,9%) avec DSA. 5 (71,4%) étaient traités par l'association corticoïdes-tacrolimus-mycophénolate mofétil, 1 (14,3%) par corticoïdes-tacrolimus-évérolimus et 1 (14,3%) par corticoïdes-belatacept-mycophénolate mofétil. 4 (57,1%) n'avaient eu aucun changement de leur traitement anti-rejet en réanimation, 2 (28,6%) avaient eu une augmentation des corticoïdes ou d'une corticothérapie substitutive, 2 (28,6%) un arrêt des antimétabolites, 4 (57,1%) avaient des antimétabolites poursuivis en réanimation. 3 (42,9%) rejets ont été recensés dans les 6 mois qui suivent la réanimation, dont 2 (28,6%) humoraux prouvés.

	Immunisation avec DSA	Immunisation	Absence d'immunisation	P
Effectif	11	18	101	
Caractéristiques de base				
Age moyen [écart-typé]	46,2 [32,6-59,8]	46,1 [32,8-59,4]	57 [43,2-70,8]	
Sexe masculin, n (%)	9 (81,8)	14(77,8)	54 (53,5)	
Historique de la greffe, n (%)				
Induction : Aucune	1 (9)	2 (11,1)	15/99 (15,2)	
Sérum anti-Lymphocytaire	5 (45,5)	9 (50)	45/99 (45,5)	
Anti-récepteur de l'interleukine 2	5 (45,5)	7 (38,9)	38/99 (38,4)	
Antécédent rejet(s) humoral (humoraux)	2 (18,2)	2 (11,1)	12/97 (12,4)	
Traitement par Rituximab	3 (27,3)	3 (16,7)	22/98 (22,4)	
Antécédent rejet(s) cellulaire(s)	2 (18,2)	2 (11,1)	17/97 (17,5)	
Rejet traité par SAL	1 (9,1)	1 (5,6)	7/97 (7,2)	
DFG de base moyen en mL/min [écart-typé]	31,5 [8,2-54,8]	33,6 [11,3-55,9]	41,7 [12,5-70,9]	
Traitement anti-rejet, n (%)				
Corticoïdes	11 (100)	18 (100)	95 (93,1)	
Anticalcineurines	9 (81,8)	15 (83,3)	84 (82,4)	
Antimétabolites	10 (90,9)	16 (88,9)	86 (84,3)	
Inhibiteur de mTOR	3 (27,3)	4 (22,2)	19 (18,6)	
Bélatacept	0 (0)	1 (5,6)	2 (2)	
Statut infectieux avant entrée, n(%)				
Immunisé	6 (54,5)	12 (66,7)	36 (35,6)	0,02
DSA	1 (9,1)	5 (27,8)	12 (11,9)	0,13
Virémie CMV dans les 6 mois précédents	2/7 (28,6)	2/12 (16,7)	6/72 (8,3)	0,32
Virémie EBV dans les 6 mois précédents	1/5 (20)	2/11 (18,2)	14/63 (22,2)	1,00
BK virurie positive	2/6 (33,3)	3/11 (27,3)	11/62 (17,7)	0,71
Motif général d'admission				
Infectieux	3 (27,3)	7 (38,9)	54 (52,9)	0,61
Rejet	3 (27,3)	4 (22,2)	3 (2,9)	0,01
Autre	5 (45,4)	7 (38,9)	45 (44,1)	
Caractéristiques à l'admission				
Distance de la greffe en mois	48,6 [1,6-95,6]	45,4 [0-91,6]	60,9 [0-141,8]	
IGS 2 moyen [écart-typé]	43,7 [29,3-69,3]	43,7 [28,7-58,7]	47,3 [29,2-65,4]	
SOFA score moyen [écart-typé]	6 [3,4-8,6]	5,6 [2,8-8,4]	6,2 [3,1-9,3]	
Séjour en réanimation, n (%)				
Acute Kidney Injury				
Non	1 (9,1)	1 (5,6)	17 (16,7)	
Stade 1	0 (0)	4 (30,8)	27 (26,5)	
Stade 2	0 (0)	0 (0)	7 (6,9)	
Stade 3	10 (90,9)	13 (72,2)	51 (50)	0,12
Transfusion en réanimation	8 (72,7)	14 (77,8)	70 (68,6)	0,58
Durée de séjour : jours [écart-typé]	6,2 [0,2-12,2]	5,9 [0,6-15,5]	7,7[0-19,3]	
Transplantectomie pendant réanimation	3 (27,3)	4 (28,6)	10 (10)	0,22
Remise en dialyse pendant réanimation	8 (72,7)	10/18 (55,6)	24 (23,5)	
Gestion de l'immunosuppression, n(%)				
Absence de modification	0 (0)	5 (27,8)	32/97 (33)	
Augmentation corticoïdes ou corticothérapie substitutive	10 (90,9)	12 (66,7)	61/95 (64,2)	
Arrêt des anticalcineurines	7/9 (77,8)	8/15 (53,3)	12/84 (14,3)	
Arrêt des antimétabolites	7/10 (70)	9/16 (56,3)	26/86 (30,2)	
Anti-métabolite en réanimation	8 (72,7)	12 (66,7)	57/97 (58,8)	
Arrêt inhibiteur de mTOR	3/3 (100)	3/4 (75)	13/19 (68,4)	
Post-réanimation				
Reprise dialyse à 6 mois	9 (81,8)	10/18 (55,6)	21/101 (20,6)	0,006
DFG moyen à 6 mois : mL/min [écart-typé]	4 [0-13,1]	15,5 [0-35,3]	36,8 [8,6-65]	

Tableau 8 : Immunisation chez les patients survivants et non perdus de vue à 6 mois, avec statut immunologique HLA connu avant et dans les 6 mois post réanimation

6. DISCUSSION

Dans ce travail, nous décrivons de manière détaillée le pronostic global, rénal et immunologique des patients transplantés rénaux admis en réanimation. Nous montrons qu'outre la gravité de la maladie ayant nécessité un transfert en réanimation (score de gravité IGS2 moyen 52,1 / SOFA moyen 6,7), le degré d'immunodépression avant la réanimation estimé par l'identification d'une infection virale active (à Epstein-Barr virus en particulier) est significativement associé à la mortalité à court et long terme de ces patients.

Avec 200 patients inclus, notre étude dispose d'une des plus grande cohorte de transplantés rénaux admis en réanimation, après l'étude multicentrique de Canet *et al.*²¹ Toutefois, la durée prolongée du suivi dans notre étude (en moyenne 25,4 mois), nous a permis de mieux appréhender le pronostic global de ces patients et de s'affranchir des éventuels biais liés aux différentes politiques d'admission et de sortie de réanimation. Troisièmement, la grande majorité des patients inclus étaient suivis dans notre centre, permettant de recueillir des données précises avant et après réanimation en terme de survie, d'évolution de la fonction rénale et d'immunisation. Cette dernière caractéristique fait de notre étude un travail appréhendant le transplanté rénal de façon globale, sous un maximum d'aspects pouvant influencer son pronostic à court ou long terme. A terme, ceci devrait permettre d'aboutir à une individualisation des prises en charge des transplantés rénaux en réanimation en le considérant comme une population à part des autres immunodéprimés (p.ex. patients d'oncohématologie ou avec une infection active par le VIH).

Comme toute étude rétrospective, ce travail présente des limites méthodologiques. Premièrement, son caractère monocentrique limite la généralisation des résultats avec un effet centre probable, lié à notre expertise pour les transplantés rénaux : les praticiens de réanimation sont tous néphrologues et la moitié d'entre eux suivent des transplantés rénaux en consultation. La mortalité précoce relativement faible au regard des scores de gravité à l'admission en réanimation est également un argument en faveur d'une prise en charge optimisée, adaptée aux transplantés rénaux. Néanmoins, c'est précisément cet aspect et la localisation du service de réanimation au sein du département de néphrologie et transplantation d'organe qui nous a permis de recueillir des données de manière précise. Deuxièmement, le caractère rétrospectif est une limite importante puisque malgré un recueil rigoureux et le plus complet possible, il existe encore des données manquantes. Avec l'inclusion de 200 patients sur une période de 6,5 ans et une augmentation de la file active de transplantés rénaux suivis dans notre centre d'années en années, des études prospectives sont désormais envisageables.

La diversité des causes d'admissions dans notre service témoigne de l'hétérogénéité des complications qui peuvent émailler les suites d'une transplantation rénale. En accord avec les données la littérature, 57% des patients ont été admis pour une infection sévère dont le point de départ était le plus souvent pulmonaire (50%) ou urinaire (22,8%).^{25,26} La plus grande proportion de sepsis à point de départ

abdominal (21,1%) s'explique probablement par la capacité de notre service à accueillir les patients en post-opératoire de chirurgie digestive lourde (p.ex. avec une péritonite). Les autres points de départ infectieux (6,1%) étaient représentés par les infections du système nerveux central, les endocardites, les infections de la peau et des parties molles et les infections ostéo-articulaires. Si les infections bactériennes prouvées ou supposées étaient les plus fréquentes (88,6%), les aspergilloses, les candidoses, les pneumocystoses et les viroses prouvées représentaient respectivement 7%, 7%, 6,1% et 6,1% des patients. L'infection impliquait plusieurs des germes précités dans 14,8% des cas.

Parmi les motifs d'admission dans notre service, on identifiait 27,5% de détresses respiratoires aiguës, 26,5% de sepsis sévères/chocs septiques, 23% de post-opératoires directs, 9% de chocs non septiques, 6% de troubles neurologiques aigus, 5% d'insuffisances rénales aiguës et 3% d'autres motifs. Ces données concordent globalement avec l'épidémiologie rapportée dans les études antérieures, bien que le profil des patients admis soit très variable selon les centres.^{12,14,18,19,20,22,23,24,29}

Avec une mortalité de 12,5% en réanimation, 20% à l'hôpital, 22,5% à J90 et 26,5% à 6 mois, nos résultats sont relativement bons et comparables avec ceux des larges études de Canet *et al*²¹ et Bige *et al*²⁵ en prenant en compte les scores de gravité. Ils semblent meilleurs que la majorité des études antérieures et que la mortalité hospitalière prédite à 50,7% par l'IGS2 (IGS2 moyen 52 +/- 19,1). Plusieurs raisons peuvent expliquer ces résultats et notamment la mauvaise capacité des scores de gravité à prendre en compte les défaillances d'organes chroniques et notamment rénale, l'expertise des réanimateurs de notre centre dans la prise en charge des transplantés rénaux (effet centre). Il a été suggéré dans une étude rétrospective que la mortalité des transplantés d'organe solide admis à l'hôpital pour septicémie documentée serait moindre que celle des sujets « tout venant », mais ces résultats nécessitent une confirmation et ne prennent pas en compte les patients de réanimation seuls.⁸³ Les études traitant exclusivement du transplanté rénal en réanimation semblent montrer, à l'inverse, un risque de mortalité plus élevé pour les transplantés rénaux que les groupes contrôles, comprenant des patients de réanimation « tout venant ».^{12,14,20,22} **En résumé**, il est vraisemblable que les scores de gravité utilisés dans la population générale pour estimer la mortalité en réanimation ne soient pas adaptés à la population des transplantés rénaux et que le suivi régulier de ces patients permet un diagnostic et donc un traitement plus précoce d'une complication intercurrente. La responsabilité de leur immunosuppression dans le pronostic vital en réanimation est difficile à établir (majoration du déficit immunitaire versus prévention des formes graves, fibrosantes, de SDRA ?). La connaissance par l'équipe médicale de réanimation de la majorité des patients transplantés en amont de la situation critique motivant l'appel du réanimateur a également pu influencer les politiques d'admission (tri des admissions).

De manière intéressante, nous confirmons que les caractéristiques générales de la greffe n'ont pas d'impact sur le pronostic vital à court et moyen terme des transplantés rénaux admis en réanimation, à l'inverse des scores de gravité et des défaillances d'organes.¹²⁻²⁹ La principale nouveauté apportée est l'impact des proliférations virales sur le pronostic vital à court et moyen terme. En premier lieu, une prolifération virale EBV détecté par PCR sérique dans les 6 mois qui précède l'admission en réanimation a été retrouvée comme facteur indépendant prédictif de mortalité hospitalière et de mortalité à moyen terme. Dans des études antérieures, environ 50% des patients non immunodéprimés admis en réanimation développaient une virémie EBV entre le 5^{ème} et le 8^{ème} jour de réanimation. Une virémie EBV était significativement associée à un score SOFA plus élevé et à un risque plus élevé de développer des infections fongiques, mais l'association à la mortalité n'était pas significative.⁶⁸ Les virus latents tels que l'EBV sont normalement éteints par la veille immunitaire. Cet équilibre fragile peut être perturbé lors de l'affaiblissement des cellules immunitaires effectrices, comme par exemple à l'occasion d'un traitement immunosuppresseur ou par la seconde phase du sepsis.^{75,76} Dès lors, les réactivations virales puis leurs répliquions sont à interpréter comme des marqueurs de « sur-immunodépression », dont le pouvoir pathogène propre est débattu en l'absence d'atteinte tissulaire.⁸⁴⁻⁸⁹ Les transplantés rénaux en syndrome de réponse inflammatoire systémique sévère cumulent donc 2 sources d'épuisement lymphocytaire potentielles. La notion d'une prolifération EBV avant même l'admission en réanimation pourrait amener à modifier nos pratiques en réanimation, en termes de maintien du traitement immunosuppresseur et des éventuelles prophylaxies infectieuses (en particulier antifongiques).

Dans ce travail, nous montrons que l'insuffisance rénale aiguë influence de façon significative la progression de la maladie rénale chronique des transplantés rénaux, et cette interaction est majorée par le stade HAS de l'insuffisance rénale chronique préexistante et par la sévérité de l'IRA selon le grade KDIGO. L'albuminurie de base, qui est le plus souvent un reflet de la sévérité de la néphropathie chronique d'allogreffe,^{90,91} semble être un facteur aggravant. L'agrandissement de notre cohorte et une plus grande durée de suivi nous permettront de mieux caractériser les liens réciproques entre insuffisance rénale aiguë, maladie rénale chronique et insuffisance rénale terminale chez le transplanté rénal ayant recours à la réanimation. Nous pourrions y intégrer nos données anatomopathologiques avec le score de Banff.

L'immunisation dans les suites de la réanimation est non négligeable dans notre étude. Parmi les 119 patients avec des données disponibles, nous avons retenu le séjour en réanimation comme seul élément immunisant chez 7 (5,9%), dont un patient ayant développé des DSA. L'immunisation "liée à la réanimation" est difficile à appréhender et est probablement surestimée pour 2 raisons principales. Premièrement, avec la grossesse et la transplantation, la transfusion est l'un des principaux événements immunisants. Ainsi, parmi 250 patients transfusés dans l'année qui suit une transplantation rénale, nous avons estimé l'émergence d'anticorps anti-HLA dans l'année qui suit à 12,8%, de DSA à 7,8%, de rejets cellulaires à 12,8% et de rejets humoraux à 6%.⁹² Dans notre cohorte, 84 patients ont été

transfusés parmi les 119 (70,6%) chez qui des données immunologiques précises étaient disponibles. Parmi les 7 patients avec une immunisation "liée à la réanimation", 5/7 (71,4%) ont été transfusés. S'il est difficile à évaluer, l'impact de la transfusion dans l'émergence d'anticorps anti-HLA chez nos patients est donc probable. Deuxièmement, le schéma rétrospectif de notre étude rend délicate l'imputabilité de l'immunisation au séjour en réanimation. Les dosages d'anticorps anti-HLA précédents la réanimation et suivants la réanimation ont été réalisés à des délais variables, parfois longs, et on ne peut exclure l'existence d'évènements intercurrents immunisants.

Il est également intéressant de noter que dans notre cohorte, les 7 patients ayant fait un rejet dans les 6 mois suivant la réanimation avaient été admis avec en délai moyen de 1+/-1 mois suivant la greffe. Cinq patients sur sept avaient déjà bénéficié d'une greffe antérieure (pour 4 (57,1%) il s'agissait d'une deuxième greffe, pour 1 (14,3%) il s'agissait d'une troisième greffe), 5 patients sur 7 étaient immunisés avant la greffe et 6 patients sur 7 ont été transfusé par des culots de globule rouge pendant la réanimation. Dans notre étude les rejets dans la période suivant la réanimation ont concerné exclusivement les patients à risque immunologique élevé et proches de la transplantation rénale : cela concerne 7 patients sur 54 (13%) admis dans les 6 mois post-réanimation. Les données de la littérature concernant le risque de rejet dans l'année qui suit la transplantation rénale l'estiment entre 15 et 20%.^{93,94} Néanmoins, seule une étude avec comparaison avec un groupe contrôle pourrait permettre de conclure à l'absence de majoration du risque de rejet chez les transplantés rénaux ayant fait un séjour en réanimation.

7. CONCLUSION

En résumé, nous rapportons ici les résultats d'une large étude épidémiologique concernant le pronostic des patients transplantés rénaux admis en réanimation au CHU de Toulouse entre janvier 2010 et juin 2016. Dans cette vaste cohorte de 200 patients, la mortalité hospitalière (20%) et à long terme (40% à 5 ans) étaient significativement associées aux score de gravité à l'admission en réanimation mais également au degré d'immunosuppression attesté par la présence d'une virémie EBV les mois précédents l'admission en réanimation. Parmi les survivants, le risque de progression de la maladie rénale chronique préexistante était évalué à 45,1% à 6 mois et était prédit par le stade de la MRC préexistante et la sévérité de l'IRA (stade KDIGO). Enfin, 15,1% des patients se sont immunisés (anticorps anti-HLA ou DSA) dans les 6 mois suivants le séjour en réanimation mais l'immunisation a pu être attribué à la réanimation elle-même chez 5,9%.

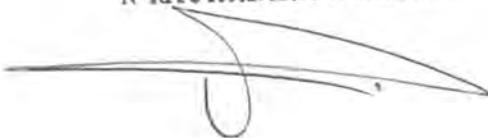
Afin d'améliorer la compréhension des interactions entre hôte, greffon et pathogènes, ces résultats nécessitent une confirmation par la réalisation d'un travail prospectif incluant la réalisation de PCR virales et d'une recherche d'anticorps anti-HLA à l'admission en réanimation et à distance, et l'étude de leur influence sur le risque de mortalité, d'infections secondaires, d'immunisation et de rejet.

Avis Favorable

Pr. N. KAMAR

20/2/2017.

Professeur Nassim KAMAR
Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes
CHU RANGUEIL
1, Avenue Jean Poulhès - TSA 50032
31059 TOULOUSE Cédex
Tél. : 05.61.32.23.35 - Fax : 05.61.32.39.89
N° RPPS 10002912698 N° Adeli 311101786



23_02_2017

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO



8. BIBLIOGRAPHIE

1. Czyżewski L, Sańko-Resmer J, Wyzgał J, Kurowski A. Assessment of health-related quality of life of patients after kidney transplantation in comparison with hemodialysis and peritoneal dialysis. *Ann Transplant*. 2014 Nov 9;19:576–85.
2. Schold JD, Buccini LD, Goldfarb DA, Flechner SM, Poggio ED, Sehgal AR. Association between kidney transplant center performance and the survival benefit of transplantation versus dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2014 Oct 7;9(10):1773–80.
3. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999 Dec 2;341(23):1725–30.
4. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2015 [Internet]. [cited 2017 Feb 5]. Available from: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/ldtf.htm>
5. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2715–29.
6. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2601–14.
7. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*. 2006 Dec 20;296(23):2823–31.
8. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, Ivanova A, Cole EH, Hunsicker L, et al. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2012 Sep;12(9):2437–45.
9. [cited 2016 Nov 16]. Available from: <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2014.pdf>
10. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *The Lancet*. 2016 Jul 16;388(10041):276–84.
11. [cited 2016 Nov 16]. Available from: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2012_rapport_annuel_rein.pdf
12. Sadaghdar H, Chelluri L, Bowles SA, Shapiro R. Outcome of renal transplant recipients in the ICU. *Chest*. 1995 May;107(5):1402–5.
13. Kogan A, Singer P, Cohen J, Grozovski E, Grunberg G, Mor E, et al. Readmission to an intensive care unit following liver and kidney transplantation: a 50-month study. *Transplant Proc*. 1999 Jun;31(4):1892–3.
14. Kirilov D, Cohen J, Shapiro M, Grozovski E, Singer P. The course and outcome of renal transplant recipients admitted to a general intensive care unit. *Transplant Proc*. 2003 Mar;35(2):606.
15. Shorr AF, Abbott KC, Agodoa LY. Acute respiratory distress syndrome after kidney transplantation: epidemiology, risk factors, and outcomes. *Crit Care Med*. 2003 May;31(5):1325–30.
16. Sun Q, Liu Z-H, Chen J, Ji S, Tang Z, Cheng Z, et al. An aggressive systematic strategy for acute respiratory distress syndrome caused by severe pneumonia after renal transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2006 Feb;19(2):110–6.

17. Candan S, Pirat A, Varol G, Torgay A, Zeyneloglu P, Arslan G. Respiratory problems in renal transplant recipients admitted to intensive care during long-term follow-up. *Transplant Proc.* 2006 Jun;38(5):1354–6.
18. Aldawood A. The course and outcome of renal transplant recipients admitted to the intensive care unit at a tertiary hospital in Saudi Arabia. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab.* 2007 Nov;18(4):536–40.
19. Lak M, Jalali AR, Badrkhahan SF, Hashemi M, Azizabadi Farahani M, Kardavani B, et al. Additional burden of intensive care to rehospitalizations following kidney transplantation: a study of rate, causes, and risk factors. *Iran J Kidney Dis.* 2008 Oct;2(4):212–7.
20. Klouche K, Amigues L, Massanet P, Garrigue V, Delmas S, Szwarc I, et al. Outcome of renal transplant recipients admitted to an intensive care unit: a 10-year cohort study. *Transplantation.* 2009 Mar 27;87(6):889–95.
21. Canet E, Osman D, Lambert J, Guitton C, Heng A-E, Argaud L, et al. Acute respiratory failure in kidney transplant recipients: a multicenter study. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(2):R91.
22. Mouloudi E, Massa E, Georgiadou E, Iosifidis E, Kydona C, Sgourou K, et al. Course and outcome of renal transplant recipients admitted to the intensive care unit: a 20-year study. *Transplant Proc.* 2012 Nov;44(9):2718–20.
23. Badin J, Longuet H, Guillon A, Barbet C, Halimi JM, Lebranchu Y, et al. Renal function of renal transplantation patients after hospitalization in an intensive care unit. *Transplant Proc.* 2012 Nov;44(9):2792–4.
24. Arulkumaran N, West S, Chan K, Templeton M, Taube D, Brett SJ. Long-term renal function and survival of renal transplant recipients admitted to the intensive care unit. *Clin Transplant.* 2012 Feb;26(1):E24–31.
25. Bige N, Zafrani L, Lambert J, Peraldi M-N, Snanoudj R, Reuter D, et al. Severe infections requiring intensive care unit admission in kidney transplant recipients: impact on graft outcome. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2014 Aug;16(4):588–96.
26. De Carvalho MA, Freitas FGR, Silva Junior HT, Bafi AT, Machado FR, Pestana JOM. Mortality predictors in renal transplant recipients with severe sepsis and septic shock. *PloS One.* 2014;9(11):e111610.
27. Tu G, Ju M, Zheng Y, Zhu D, Xu M, Rong R, et al. An interdisciplinary approach for renal transplant recipients with severe pneumonia: a single ICU experience. *Intensive Care Med.* 2014 Jun;40(6):914–5.
28. Ulas A, Kaplan S, Zeyneloglu P, Torgay A, Pirat A, Haberal M. Acute Respiratory Failure in Renal Transplant Recipients: A Single Intensive Care Unit Experience. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* 2015 Nov;13 Suppl 3:44–7.
29. Marques IDB, Caires RA, Machado DJB, Goldenstein PT, Rodrigues CE, Pegas JCR, et al. Outcomes and Mortality in Renal Transplant Recipients Admitted to the Intensive Care Unit. *Transplant Proc.* 2015 Nov;47(9):2694–9.
30. Ooms LSS, Roodnat JI, Dor FJMF, Tran TCK, Kimenai HJ a. N, Ijzermans JNM, et al. Kidney retransplantation in the ipsilateral iliac fossa: a surgical challenge. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2015 Nov;15(11):2947–54.
31. Doumerc N, Roumigué M, Rischmann P, Sallusto F. Totally Robotic Approach with Transvaginal Insertion for Kidney Transplantation. *Eur Urol.* 2015 Dec;68(6):1103–4.

32. Doumerc N, Beauval JB, Rostaing L, Sallusto F. A new surgical area opened in renal transplantation: a pure robot-assisted approach for both living donor nephrectomy and kidney transplantation using transvaginal route. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2016 Jan;29(1):122–3.
33. Levi Sandri GB, de Werra E, Mascianà G, Guerra F, Spoletini G, Lai Q. The use of robotic surgery in abdominal organ transplantation: A literature review. *Clin Transplant*. 2016 Oct 11;
34. Abramowicz D, Cochat P, Claas FHJ, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2015 Nov;30(11):1790–7.
35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1–155.
36. Les prélèvements et greffes d'organes sont de plus en plus pratiqués après 60 ans - Agence de la biomédecine [Internet]. [cited 2016 Nov 29]. Available from: <https://www.agence-biomedecine.fr/Les-prelevements-et-greffes-d>
37. Exterkate L, Slegtenhorst BR, Kelm M, Seyda M, Schuitenmaker JM, Quante M, et al. Frailty and Transplantation. *Transplantation*. 2016 Apr;100(4):727–33.
38. McKay D, Jameson J. Kidney transplantation and the ageing immune system. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Dec;8(12):700–8.
39. Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2008 Sep;52(3):553–86.
40. Rostaing L, Karam B, Congy-Jolivet N, Hage V, Sallusto F, Esposito L, et al. Successful Transplantation in ABO- and HLA-Incompatible Living Kidney Transplant Patients: A Report on 12 Cases. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther*. 2016 Oct;20(5):507–16.
41. Ting SMS, Iqbal H, Hamborg T, Imray CHE, Hewins S, Banerjee P, et al. Reduced functional measure of cardiovascular reserve predicts admission to critical care unit following kidney transplantation. *PloS One*. 2013;8(5):e64335.
42. Zrim S, Furlong T, Grace BS, Meade A. Body mass index and postoperative complications in kidney transplant recipients. *Nephrol Carlton Vic*. 2012 Aug;17(6):582–7.
43. Sirio CA, Shepardson LB, Rotondi AJ, Cooper GS, Angus DC, Harper DL, et al. Community-wide assessment of intensive care outcomes using a physiologically based prognostic measure: implications for critical care delivery from Cleveland Health Quality Choice. *Chest*. 1999 Mar;115(3):793–801.
44. Brinkman S, de Jonge E, Abu-Hanna A, Arbous MS, de Lange DW, de Keizer NF. Mortality after hospital discharge in ICU patients. *Crit Care Med*. 2013 May;41(5):1229–36.
45. Ponticelli C. Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jun 1;29(6):1134–40.
46. Giral M, Pascuariello G, Karam G, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int*. 2002 May;61(5):1880–6.
47. Pellé G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2007 Apr;7(4):899–907.

48. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2002 Aug 15;347(7):488–96.
49. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2009 Feb;4(2):481–508.
50. Hernández D, Rufino M, Armas S, González A, Gutiérrez P, Barbero P, et al. Retrospective analysis of surgical complications following cadaveric kidney transplantation in the modern transplant era. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2006 Oct;21(10):2908–15.
51. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2015 Aug;26(8):1765–76.
52. Ferenbach DA, Bonventre JV. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2015 May;11(5):264–76.
53. Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001 Nov;281(5):F887–899.
54. Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, Geng H, Saikumar P, Bidani AK. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 May;298(5):F1078–1094.
55. Hsu RK, Hsu C-Y. The Role of Acute Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2016 Jul;36(4):283–92.
56. Nagarajan M, Ramanathan S, Dhanapriya J, Dineshkumar T, Subramaniyan TB, Gopalakrishnan N. Impact of acute kidney injury on renal allograft survival. *Ren Fail*. 2016 Oct 24;1–5.
57. Filiponi TC, Requião-Moura LR, Tonato EJ, Carvalho de Matos AC, E Silva-Filho AP, de Souza Durão Junior M. Hospital Admission following Acute Kidney Injury in Kidney Transplant Recipients Is Associated with a Negative Impact on Graft Function after 1-Year. *PloS One*. 2015;10(9):e0138944.
58. Mehrotra A, Rose C, Pannu N, Gill J, Tonelli M, Gill JS. Incidence and consequences of acute kidney injury in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2012 Apr;59(4):558–65.
59. Nakamura M, Seki G, Iwadoh K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, et al. Acute kidney injury as defined by the RIFLE criteria is a risk factor for kidney transplant graft failure. *Clin Transplant*. 2012 Aug;26(4):520–8.
60. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, Maccariello ER, Madarasu RC, Tolwani AJ, et al. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2015 Aug 7;10(8):1324–31.
61. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015 Aug;41(8):1411–23.
62. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Gansevoort RT, Kimm H, Kovesdy CP, et al. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Age, Race, and Sex With Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2015 Oct;66(4):591–601.

63. Panek R, Tennankore KK, Kiberd BA. Incidence, etiology, and significance of acute kidney injury in the early post-kidney transplant period. *Clin Transplant*. 2016 Jan;30(1):66–70.
64. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013 Dec;13(12):862–74.
65. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H, et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med*. 2011 Dec 19;208(13):2581–90.
66. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA J Am Med Assoc*. 2011 Dec 21;306(23):2594–605.
67. Boomer JS, Shuherk-Shaffer J, Hotchkiss RS, Green JM. A prospective analysis of lymphocyte phenotype and function over the course of acute sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2012 Jun 28;16(3):R112.
68. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, Brownstein BH, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PloS One*. 2014 Jan;9(2):e98819.
69. Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nat Immunol*. 2011 Jun;12(6):492–9.
70. Chang KC, Burnham C-A, Compton SM, Rasche DP, Mazuski R, SMcDonough J, et al. Blockade of the negative co-stimulatory molecules PD-1 and CTLA-4 improves survival in primary and secondary fungal sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2013 Jan;17(3):R85.
71. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2455–65.
72. Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, Fagarasan S, Honjo T. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol*. 2013 Dec;14(12):1212–8.
73. Westin JR, Chu F, Zhang M, Fayad LE, Kwak LW, Fowler N, et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):69–77.
74. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis*. 2013 Mar;13(3):260–8.
75. Shao R, Fang Y, Yu H, Zhao L, Jiang Z, Li C-S. Monocyte programmed death ligand-1 expression after 3-4 days of sepsis is associated with risk stratification and mortality in septic patients: a prospective cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 2016 May 9;20(1):124.
76. Van Vught LA, Klein Klouwenberg PMC, Spitoni C, Scicluna BP, Wiewel MA, Horn J, et al. Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis. *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1469–79.
77. Cheng S-C, Quintin J, Cramer RA, Shephardson KM, Saeed S, Kumar V, et al. mTOR- and HIF-1 α -mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity. *Science*. 2014 Sep 26;345(6204):1250684.
78. Del Bello A, Congy N, Sallusto F, Cardeau-Desangles I, Fort M, Esposito L, et al. Anti-human leukocyte antigen immunization after early allograft nephrectomy. *Transplantation*. 2012 May 15;93(9):936–41.

79. Del Bello A, Congy-Jolivet N, Sallusto F, Guilbeau-Frugier C, Cardeau-Desangles I, Fort M, et al. Donor-specific antibodies after ceasing immunosuppressive therapy, with or without an allograft nephrectomy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2012 Aug;7(8):1310–9.
80. Azoulay E, Mokart D, Lambert J, Lemiale V, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Oct 15;182(8):1038–46.
81. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care Lond Engl*. 2008;12(6):R161.
82. Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care Lond Engl*. 2013 Feb 4;17(1):204.
83. Kalil AC, Syed A, Rupp ME, Chambers H, Vargas L, Maskin A, et al. Is bacteremic sepsis associated with higher mortality in transplant recipients than in nontransplant patients? A matched case-control propensity-adjusted study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Jan 15;60(2):216–22.
84. Cook CH, Martin LC, Yenchar JK, Lahm MC, McGuinness B, Davies EA, et al. Occult herpes family viral infections are endemic in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*. 2003 Jul;31(7):1923–9.
85. Dockrell DH. Human herpesvirus 6: molecular biology and clinical features. *J Med Microbiol*. 2003 Jan;52(Pt 1):5–18.
86. Chen Y, Bord E, Tompkins T, Miller J, Tan CS, Kinkel RP, et al. Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1067–74.
87. Chiche L, Forel J-M, Papazian L. The role of viruses in nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2011 Apr;24(2):152–6.
88. Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE, Goossens H, Pattyn SR, Elseviers MM, et al. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet Lond Engl*. 2003 Nov 8;362(9395):1536–41.
89. Libert N, Bigaillon C, Chargari C, Bensalah M, Muller V, Merat S, et al. Epstein-Barr virus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *Biomed J*. 2015 Feb;38(1):70–6.
90. Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS, et al. Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2007 Dec;7(12):2748–56.
91. Djamali A, Samaniego M, Torrealba J, Pirsch J, Muth BL. Increase in proteinuria >200 mg/g after late rejection is associated with poor graft survival. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2010 Apr;25(4):1300–6.
92. Ferrandiz I, Congy-Jolivet N, Del Bello A, Debiol B, Trébern-Launay K, Esposito L, et al. Impact of Early Blood Transfusion After Kidney Transplantation on the Incidence of Donor-Specific Anti-HLA Antibodies. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2016 Sep;16(9):2661–9.
93. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2562–75.

94. Yokoyama T, Konno O, Kihara Y, Nakamura Y, Iwamoto H, Kawachi S. Clinical Outcomes and Results of Pathological Findings of 1-year Protocol Biopsy in Recipients of ABO-Incompatible Living Donor Kidney Transplantants. *Transplant Proc.* 2016 Apr;48(3):831–5.

Overall, renal and immunologic outcome of kidney transplant recipients admitted in the Transplantation intensive care unit (University Hospital of Toulouse)

ABSTRACT :

In this retrospective study, we addressed the in-hospital and long-term mortalities of the 200 kidney transplant recipients admitted within the intensive care unit between January 2010 and June 2016. Predictive factors of death were identified. In-hospital mortality was 20% (27.7% at month 6). EBV blood proliferation in the 6 months preceding the admission in the ICU, and the SAPS2 gravity score both independently predicted the in-hospital and long term mortalities. Among the 113 patients with available data, 34 (30.1%) and 51 (45.1%) progressed to a more severe CKD stage at months 1 and 6, respectively. The severity of the acute kidney injury (KDIGO stages) and the preexisting chronic kidney disease both predicted the risk of progression of the CKD. Last, among the 119 patients with available data, HLA immunization was directly related to the ICU stay in 7 patients (5,9%) and was significantly associated with the probability of acute transplant rejection.

KEYWORDS : intensive care unit, kidney transplant recipients, mortality, survival, acute kidney injury, chronic kidney disease, immunization, recovery, outcome

**Pronostic global, rénal et immunologique des transplantés rénaux
admis en réanimation au Centre Hospitalier Universitaire de
Toulouse**

RESUME EN FRANÇAIS :

Dans cette étude rétrospective, nous avons évalué la mortalité hospitalière et à long terme des 200 patients transplantés rénaux admis en réanimation entre janvier 2010 et juin 2016 et identifié ses facteurs prédictifs. La mortalité hospitalière était de 20% (27,7% à 6 mois). Les facteurs de risque indépendants de mortalité hospitalière et à long terme étaient une prolifération EBV identifiée au cours des 6 mois précédents l'admission en réanimation et le score IGS2 à l'admission. Parmi les 113 patients évaluables, on notait une progression d'au moins un stade de la maladie rénale chronique chez 34 patients (30,1%) à 1 mois et 51 (45,1%) à 6 mois, avec une influence statistiquement significative de la sévérité de l'insuffisance rénale aiguë (stade KDIGO) et du stade de la maladie rénale chronique préexistante. Parmi 119 patients évaluables, l'immunisation a pu être rattachée à la réanimation chez 7 patients (5,9%) et était significativement associée à un risque de rejet au cours des 6 mois suivant le séjour en réanimation.

TITRE EN ANGLAIS : Overall, renal and immunologic outcome of kidney transplant recipients admitted in the intensive care unit (University Hospital of Toulouse)

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Néphrologie

MOTS-CLÉS : réanimation, transplanté rénal, mortalité, insuffisance rénale aiguë, maladie rénale chronique, immunisation, pronostic

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Stanislas FAGUER