

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-89

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES d'Urologie

par

Aurélien GRAVELEAU

Né le 16/09/1993 à Cholet

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 24/06/2021

**IDENTIFICATION DE FACTEURS DE RISQUE D'ECHEC DES TROISIEMES
TRANSPLANTATIONS RENALES**

Président : Monsieur le Professeur Georges KARAM

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Julien BRANCHEREAU

Membres du jury : Monsieur le Professeur Jérôme RIGAUD
Monsieur le Professeur Gilles BLANCHO
Monsieur le Docteur Stéphane DE VERGIE
Madame le Docteur Delphine KERVELLA

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Georges KARAM, merci de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Merci pour votre bienveillance au quotidien dans le service et pour votre patience au bloc opératoire.

A Monsieur le Docteur Julien BRANCHEREAU, merci de m'avoir proposé ce sujet de travail. Merci pour ton aide précieuse et pour ta patience.

A Monsieur le Professeur Jérôme Rigaud, merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre énergie pédagogique. Evoluer dans votre service est un réel plaisir.

A Monsieur le Professeur Gilles BLANCHO, merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur Stéphane DE VERGIE, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Ta rigueur chirurgicale et ton humilité sont pour moi un exemple.

A Madame le Docteur Delphine KERVELLA, merci d'avoir accepté d'intégrer ce jury médico-chirurgical. C'est un honneur de te compter parmi nous.

A Madame Magali GIRAL, Madame Morgane PERE, Madame Clarisse KERLEAU pour leur contribution à ce travail

A Michel BARON qui m'a transmis sa passion pour l'urologie et la coelioscopie. Travailler dans votre service a été un réel bonheur.

A l'équipe de chirurgie pédiatrique, pour cette folle année passée ensemble

Au Docteur Sébastien FARAJ plus particulièrement, merci pour ton amitié, tu es pour moi un exemple à suivre

A Pauline, future radiologue de talent. Merci pour ton soutien et ton réconfort.

A ma mère, pour ta patience cent fois éprouvée. Merci pour ton soutien indéfectible tout au long de ces longues années.

A mon père, toutes mes pensées vont vers toi.

Abréviations :

ABM : Agence de la biomédecine
AICD : Artère iliaque commune droite
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
CIT : Cold ischemia time (Durée d'ischémie froide)
CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
DDAC : Donneurs décédés suite à un arrêt circulatoire
DGF : Delayed Graft Function (Retard au démarrage du greffon)
DIVAT : Données Informatisées et VAlidées en Transplantation
ECD : Expanded Criteria Donor (Donneur à critères élargis)
EER : Epuration extra-rénale
G1 : première transplantation rénale
Gx : x correspond au rang de la transplantation rénale
IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale
KDRI : Kidney Donor Risk Index (Indice de risque du greffon)
KDPI : Kidney Donor Profile Index (Profil de risque du greffon)
MVTE : Maladie veineuse thrombo-embolique
PKRAD : Polykystose rénale autosomique dominante
SCD : Standard Criteria Donor (Donneur à critères standards)
UNOS : United Network for Organ Sharing
VCI : Veine cave inférieure
WIT : Warm ischemia time (Durée d'ischémie tiède)

Table des matières :

I - Introduction

II - Matériels et méthodes

III - Résultats

3.1 Etude descriptive

- a) Population de l'étude
- b) Néphropathie causale et parcours de transplantation
- c) Comorbidités
- d) Transplantations antérieures
- e) Donneur
- f) Technique chirurgicale
- g) Complications chirurgicales
- h) Survie du greffon
- i) Retard au démarrage du greffon
- j) Décès avec un greffon fonctionnel
- k) Durée d'hospitalisation

3.2 Etude analytique

- a) Variables relatives au receveur
- b) Variables relatives au transplant rénal
- c) Variables relatives à l'intervention chirurgicale

IV - Discussion

4.1 Profil des receveurs d'une troisième transplantation rénale

- a) Démographie
- b) Néphropathie causale et parcours de transplantation

4.2 Caractéristiques des transplants utilisés lors d'une troisième transplantation rénale

4.3 Survie des patients receveurs d'une troisième transplantation rénale

4.4 Décès avec un transplant rénal fonctionnel

4.5 Survie des troisièmes transplants rénaux

4.6 Facteurs de risque d'échec d'une troisième transplantation rénale

4.7 Retard au démarrage du troisième transplant

4.8 Intervention chirurgicale

V - Conclusion

VI - Bibliographie

VII - Annexes

Voies d'abord chirurgical

I - Introduction

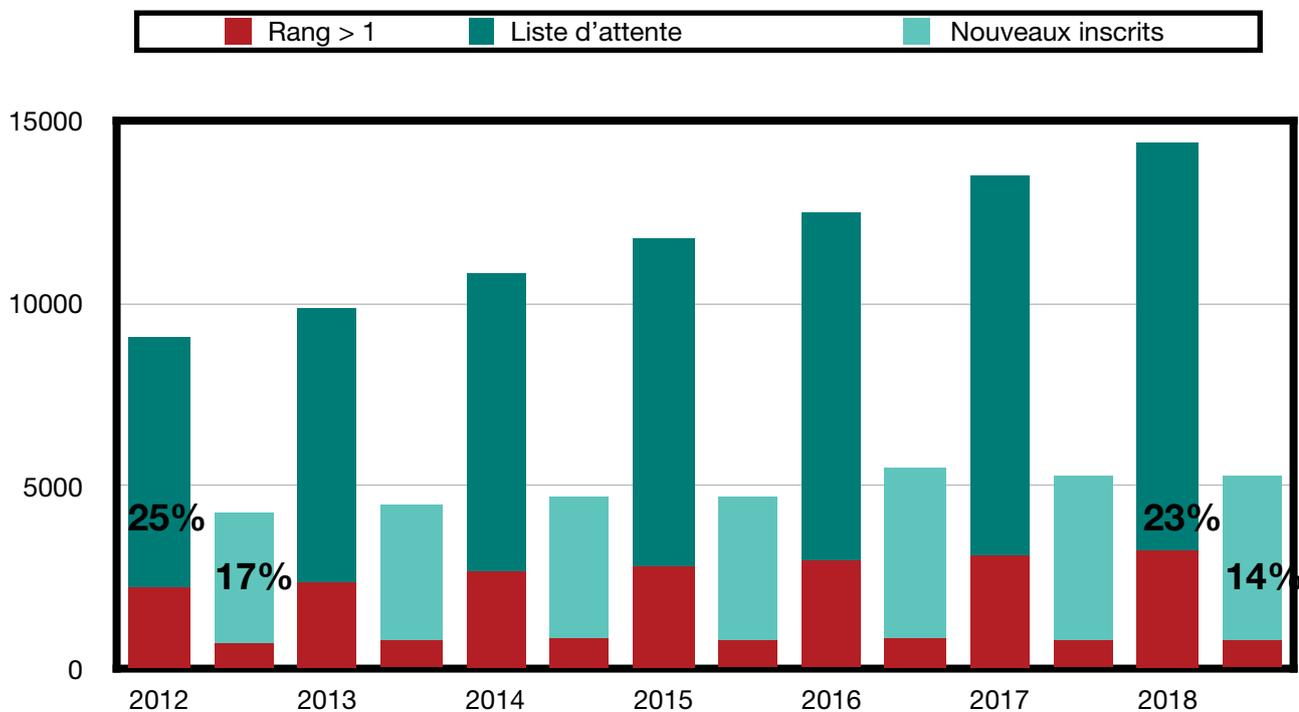
La transplantation rénale constitue le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).

Elle améliore la survie et la qualité de vie des patients sur liste d'attente en comparaison avec la dialyse tout en garantissant un coût inférieur pour la société (1).

La procédure chirurgicale est standardisée. Les complications chirurgicales, et parmi elles les complications urologiques, sont rares et bien connues des équipes de transplantation rénale.

En dépit d'une nette amélioration de la survie des greffons rénaux à court et moyen terme, notamment grâce à l'introduction de la Ciclosporine A en 1985, le rejet chronique et le retour en dialyse sont malheureusement inéluctables.

En France, la médiane de survie des greffons transplantés sur la période 2001-2005 est ainsi de 14 ans (rapport médical et scientifique 2019 de l'Agence de la biomédecine).



Evolution de la proportion de patients en attente d'une retransplantation (rang > 1) sur liste d'attente et parmi les nouveaux inscrits dans l'année* (Tableau 1)

*données du rapport 2019 de l'Agence de la biomédecine

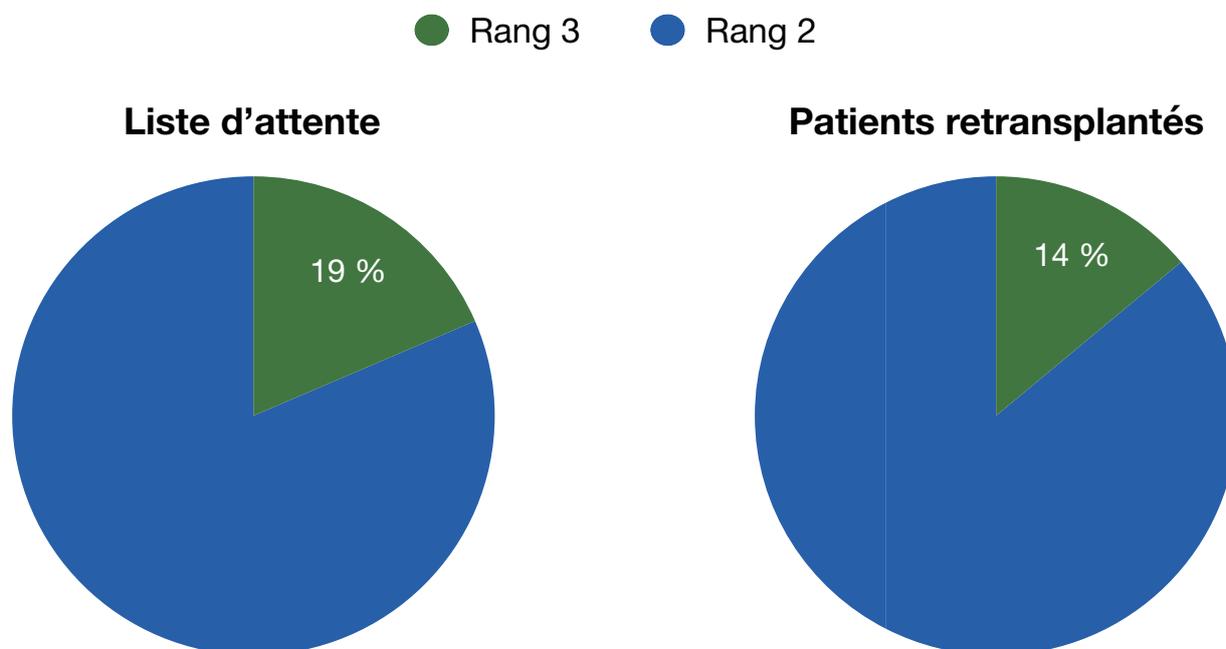
L'arrêt de fonctionnement des greffons rénaux représente désormais une cause fréquente d'insuffisance rénale terminale.

En 2018, les patients en attente d'une retransplantation représentaient un peu moins d'un quart (23%) de l'ensemble des malades inscrits sur la liste d'attente et 14% des patients nouvellement inscrits sur la même année.

Le pourcentage de candidats en attente d'une retransplantation est globalement stable sur les dernières années (Tableau 1).

Ces patients ont reçu 14% des transplants alloués au cours de l'année 2018.

Les patients en attente d'une troisième transplantation rénale (G3) sont minoritaires. Ils représentaient 4,2% de l'ensemble des patients sur liste d'attente et 1,6% des greffons attribués pour l'année 2018.

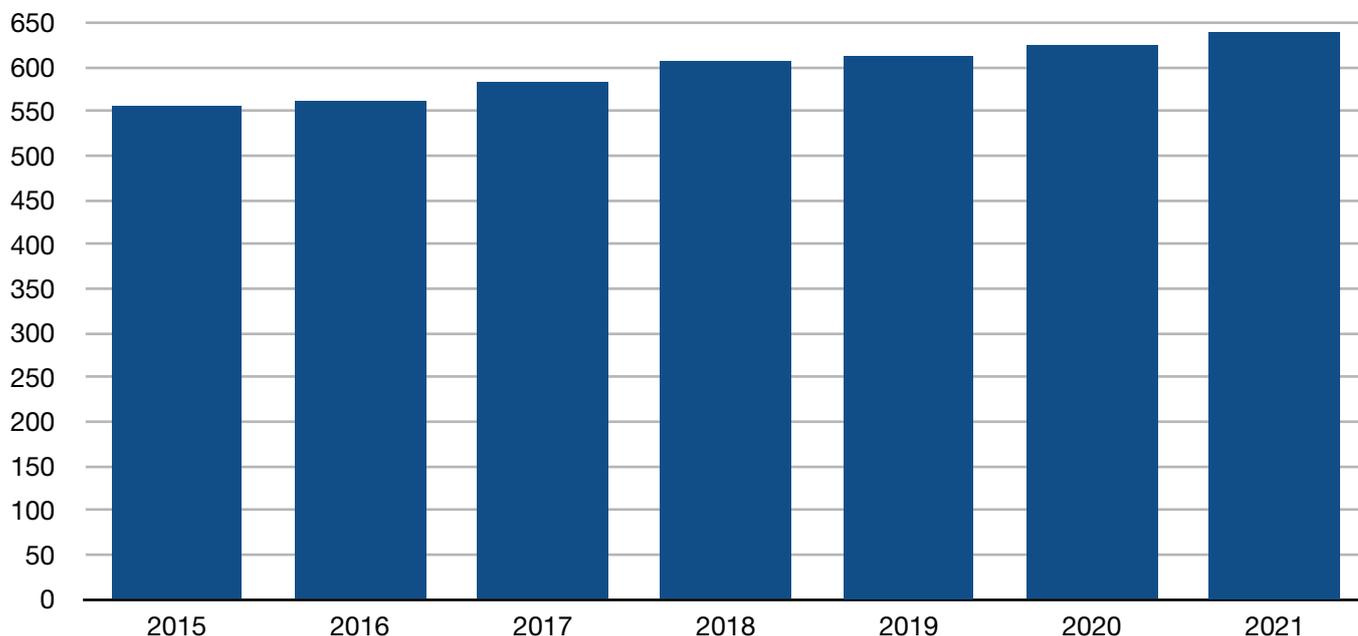


Proportion de patients en attente d'une troisième transplantation rénale au sein des candidats à une retransplantation (diagramme de gauche) et pourcentage de patients G3 au sein des patients retransplantés (diagramme de droite)**

**données de l'Agence de la biomédecine pour l'année 2020

D'après les chiffres de l'Agence de la biomédecine (ABM), il y a au premier janvier 2021 en France 638 patients en attente d'une troisième transplantation rénale soit une augmentation du nombre de candidats de presque 15% en 5 ans (Tableau 1).

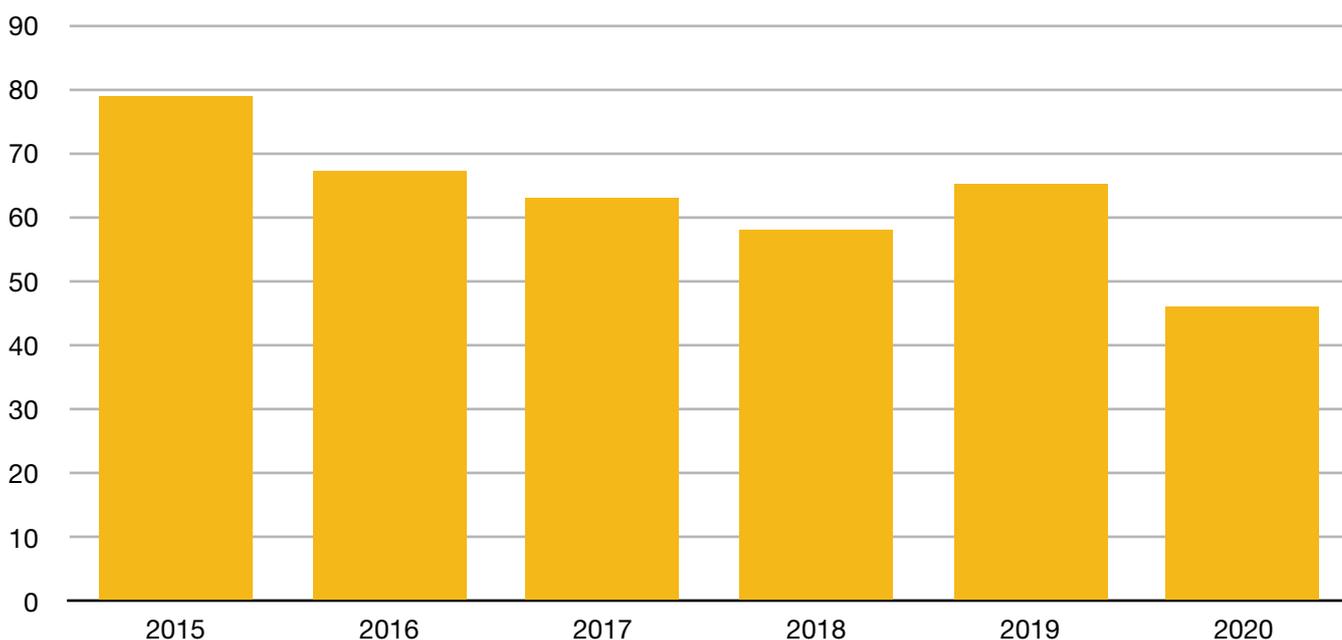
Tableau 1



Evolution du nombre de candidats sur liste d'attente pour une troisième transplantation rénale

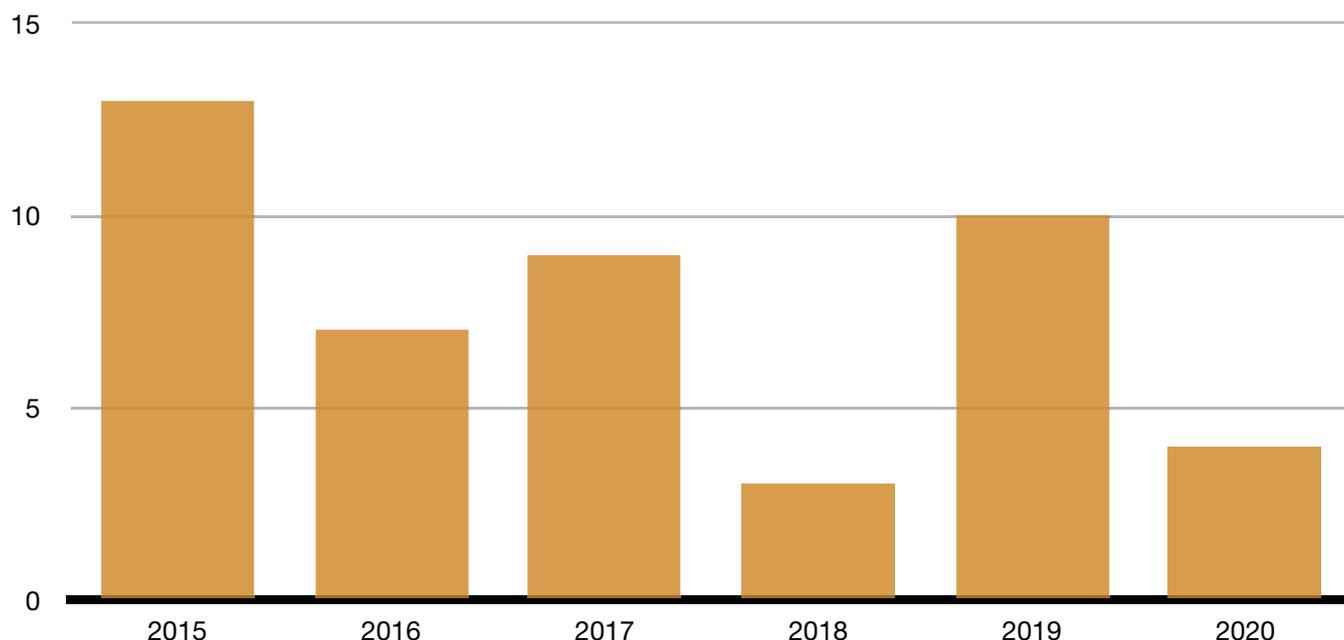
On comptait 105 nouveaux inscrits sur l'année 2020. Le nombre annuel de patients supplémentaires sur liste d'attente est stable sur les 5 dernières années.

Tableau 2



Le nombre de troisièmes transplantations réalisées chaque année est quant à lui en diminution avec 46 procédures dénombrées en 2020 soit une diminution de 42% depuis 2015 (Tableau 2).

Tableau 3



Evolution du nombre de troisièmes transplantations rénales issues de donneurs vivants en France

L'activité de transplantation rénale issue de donneurs vivants représente seulement 8,7% de l'activité globale (Tableau 3).

Cette proportion de patients candidats à une retransplantation (rang de greffe >1) est significative. Elle pourrait être amenée à augmenter dans les prochaines décennies avec le recours de plus en plus fréquent à des donneurs marginaux ainsi qu'avec l'ouverture de la transplantation rénale à des receveurs à haut risque.

Le retour en dialyse après échec de la première transplantation rénale est associé à une surmortalité de 78% (RR 1,78, IC 95% 1.71-1.86) en comparaison avec les patients sur liste d'attente pour une première transplantation (2).

L'analyse en sous-groupe de cette population révèle que c'est particulièrement le cas chez les patients diabétiques (RR 1.93, IC 95% 1.81-2.05) qui, de fait, semblent bénéficier tout particulièrement d'une retransplantation (3).

Une retransplantation (G2) offre aux patients un avantage en terme de survie par rapport à la dialyse.

Rao et al. retrouvait ainsi une diminution de 50 % de la mortalité dans le bras retransplantation. Il faut toutefois signaler que dans cette étude l'auteur ne faisait pas de distinction entre les patients inscrits et non-inscrits sur liste d'attente avec par conséquent un possible biais de sélection et une surestimation probable du gain en survie de la retransplantation pour les patients sur liste d'attente (4).

La survie des seconds transplants rénaux est similaire à celle des premiers transplants (5).

La retransplantation, à l'instar de la primo-transplantation (G1), apparaît donc comme le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale en cas d'échec de la première procédure.

En cas d'arrêt de fonctionnement des deux précédents transplants, il existe un bénéfice sur la survie du patient à réaliser une troisième transplantation en comparaison avec la dialyse (6).

Une retransplantation (G3) améliore la survie globale des patients sur liste d'attente en comparaison avec la dialyse (HR 0,38, IC95% 0,302-0,475 $p < 0,001$). Comme pour les receveurs d'une première greffe rénale ce bénéfice en survie n'apparaît que 8 mois après la transplantation (6).

Malgré une amélioration notable sur les dernières décennies, liée entre autre à une meilleure sélection des patients durant la période pré-opératoire ou encore à l'introduction de nouveaux traitements immunosuppresseurs, la survie des troisièmes greffons apparaît comme étant inférieure à celle des premiers et seconds transplants.

En France, sur la période 2007-2018, la survie des troisièmes greffons à 1 an, 5 ans et 10 ans est respectivement de 86%, 68% et 44% contre 92%, 79% et 60% pour les premiers greffons rénaux (rapport de l'Agence de la biomédecine).

Les données de la littérature semblent s'accorder sur cette survie inférieure des troisièmes greffons. Ces données sont issues pour leur grande majorité de séries rétrospectives monocentriques avec un faible nombre de patients inclus.

Les causes possibles à ces résultats inférieurs en terme de survie du greffon sont nombreuses.

On peut citer l'existence fréquente de comorbidités liées à une exposition prolongée à la dialyse et aux traitements immunosuppresseurs ou encore l'allo-immunisation plus importante de ces patients du fait des précédentes transplantations et transplantectomie(s) éventuelle(s).

Quand une troisième transplantation rénale est décidée par le patient et l'équipe médico-chirurgicale, il s'agit alors d'un véritable défi à la fois immunologique et chirurgical.

Le contexte actuel reste malheureusement celui d'une pénurie persistante de greffons rénaux issus de donneurs décédés.

Par ailleurs, la tendance actuelle est au recul de l'activité de transplantation rénale issue des donneurs vivants sur les deux dernières années (-6% de reins prélevés en 2019 en comparaison avec l'année 2018).

Ces patients, chaque année plus nombreux, entrent en « compétition » avec les patients en attente d'une première ou d'une seconde transplantation rénale alors même que, comme nous venons de l'évoquer, les échecs de transplantations dans ce groupe sont réputés plus nombreux.

Le coût sociétal d'une retransplantation est par ailleurs plus important que celui d'une transplantation (7).

Ce travail a pour objectif de préciser les indications d'une troisième transplantation rénale en essayant de déterminer les facteurs de risque d'échec de cette procédure.

L'objectif est également d'améliorer l'information délivrée à nos patients sur l'intervention chirurgicale, les suites à en attendre ainsi que sur les complications éventuelles.

II - Matériels et méthodes

Patients

Entre janvier 2000 et décembre 2018, 269 troisièmes transplantations rénales chez des receveurs majeurs ont été recensées au sein de la cohorte prospective multicentrique DI-VAT (Données Informatisées et VALidées en Transplantation).

Cette base de données nationale qui regroupe 8 Centres Hospitaliers Universitaires est soumise à des audits réguliers par un organisme indépendant ce qui permet de garantir un taux d'erreur inférieur à 1%.

Les données qui ont été extraites sont des variables relatives aux donneurs et aux receveurs et concernent les périodes pré-opératoire, per-opératoire et enfin post-opératoire.

Certaines de ces variables ont été sélectionnées dans la littérature pour leur intérêt pronostique potentiel sur la survie du troisième greffon (G3).

Le recueil de données a été réalisé en collaboration avec Madame Clarisse KERLEAU coordinatrice d'études cliniques à l'ITUN (Institut de Transplantation Urologie Néphrologie).

La base de donnée a reçu l'approbation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Un consentement écrit, libre et éclairé, est requis avant inclusion dans la base de données où l'ensemble des informations sont anonymisées.

S'agissant d'une étude rétrospective non interventionnelle portant sur des données existantes (hors loi Jardé), l'avis du comité de protection des personnes (CPP) n'était pas requis.

Traitement immunosuppresseur

Le traitement immunosuppresseur a peu changé au cours de la période de l'étude.

Il a consisté dans la plupart des cas en une tri-thérapie associant le Tacrolimus, le Mycophenolate mofetil ainsi qu'une corticothérapie.

Un traitement par Tacrolimus a été utilisé chez 90% des patients de l'étude et la Ciclosporine A a été utilisée dans 9% des cas.

Le mycophenolate mofetil ou l'acide mycophenolique étaient utilisés dans 94% des cas contre 1% des cas pour l'Azathioprine.

Enfin un traitement par corticoïdes était présent dans 91% des cas.

Analyse statistique

Les variables descriptives catégoriques sont exprimées en pourcentage.

Les variables continues sont analysées en moyenne, médiane et [Q1-Q3].

La survie du troisième greffon a été estimée selon la méthode de Kaplan-Meier.

La survie de G3 est définie comme l'intervalle de temps entre la transplantation et la survenue d'un retour en dialyse ou d'un décès avec un greffon fonctionnel.

La recherche principale sur les facteurs de risque d'échec des troisièmes transplantations a fait l'objet d'une analyse statistique univariée puis multivariée à l'aide d'un modèle de survie avec évènement compétitif (modèle de Fine et Gray).

L'ensemble de l'analyse statistique a été menée en collaboration avec Madame Morgane PERE (biostatisticienne).

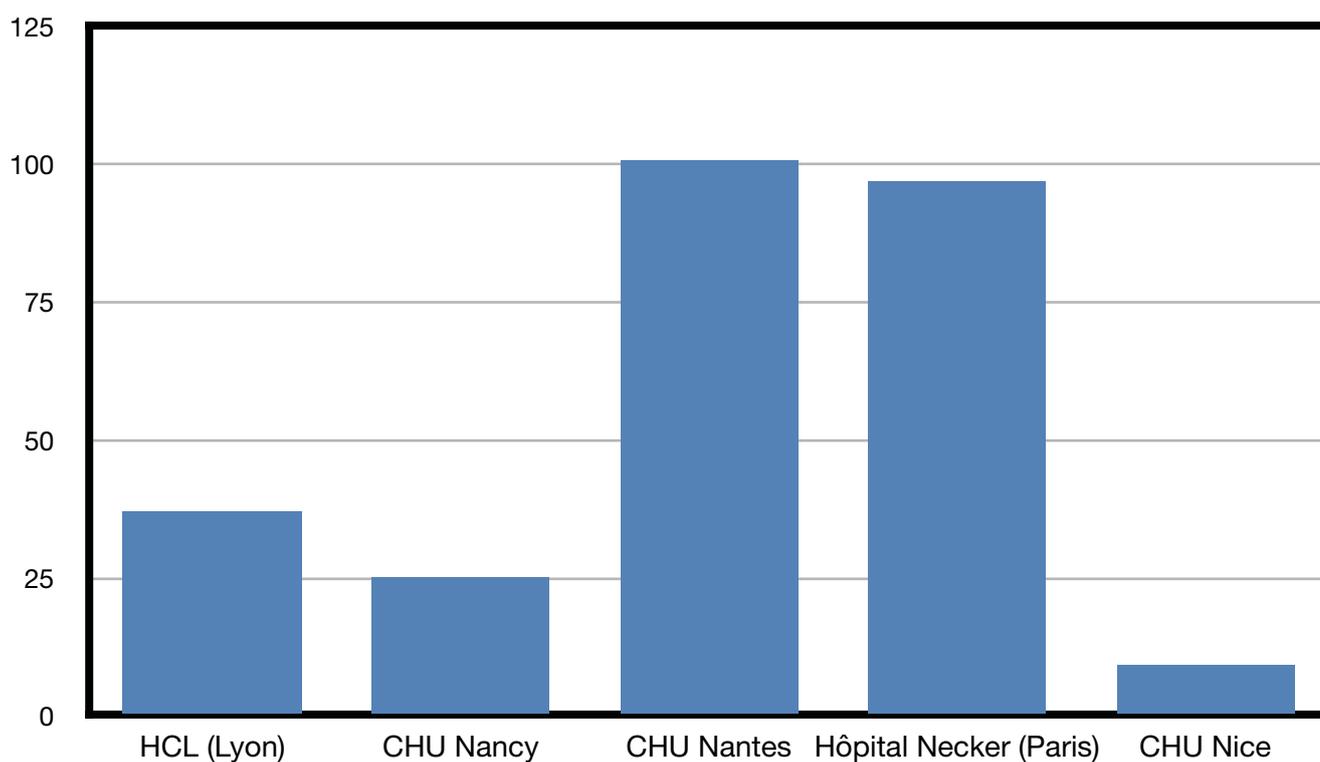
Les tests statistiques sont bilatéraux et ont été conduits à l'aide du logiciel SAS® version 9.4.

III - Résultats

3.1 Etude descriptive

a) Population de l'étude

Entre janvier 2000 et décembre 2018, 269 troisièmes transplantations rénales ont été réalisées chez des patients majeurs dans les 5 centres français sollicités (CHU de Nantes (38%), Hôpital Necker AP-HP (36%), Hospices Civils de Lyon (14%), CHU de Nancy (9%) et CHU de Nice (3%)).



Nombre de troisièmes transplantations rénales réalisées dans les 5 centres participants sur la période 2000-2018 (diagramme 1)

L'âge moyen du receveur à la transplantation (G3) était de 46 ans (médiane 47 ans ; Q1Q3 [37;54]).

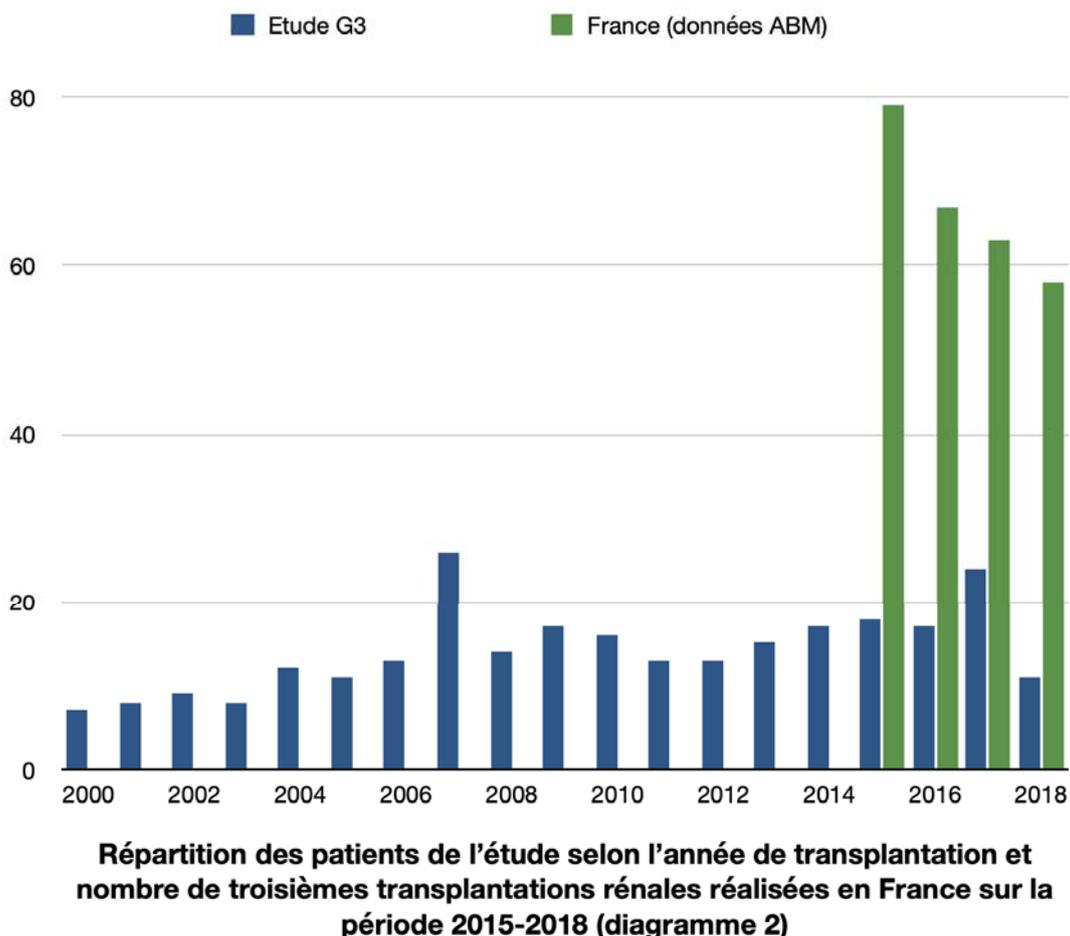
Dans 60% des cas, il s'agissait de patients de sexe masculin.

L'indice de masse corporelle était inférieur à 25 kg/m² dans un peu plus de 75% des cas (médiane 22 kg/m² ; Q1Q3 [20;24,4]). Seulement 3% des patients étaient en situation d'obésité avec un IMC supérieur à 30 kg/m².

La technique d'épuration extra-rénale (EER) employée était l'hémodialyse dans 99% des cas avec seulement 1% de dialyse péritonéale.

La durée totale moyenne passée en dialyse était de 10,1 années (médiane 8,3 années ; Q1Q3 [4,5;14,4]) avec un délai moyen entre la mise en dialyse suite à l'échec de la deuxième transplantation et la seconde retransplantation (G3) de 6,7 années (médiane 4,5 années ; Q1Q3 [2,3;9,2]).

Il s'agissait d'une transplantation pré-emptive dans 4,5% des cas.



Le diagramme 2 compare le nombre de troisièmes transplantations rénales recensées dans notre étude à l'aide de la base de données DIVAT et le nombre de troisièmes transplantations rénales réalisées en France sur la période 2015-2018 (données Agence de la biomédecine).

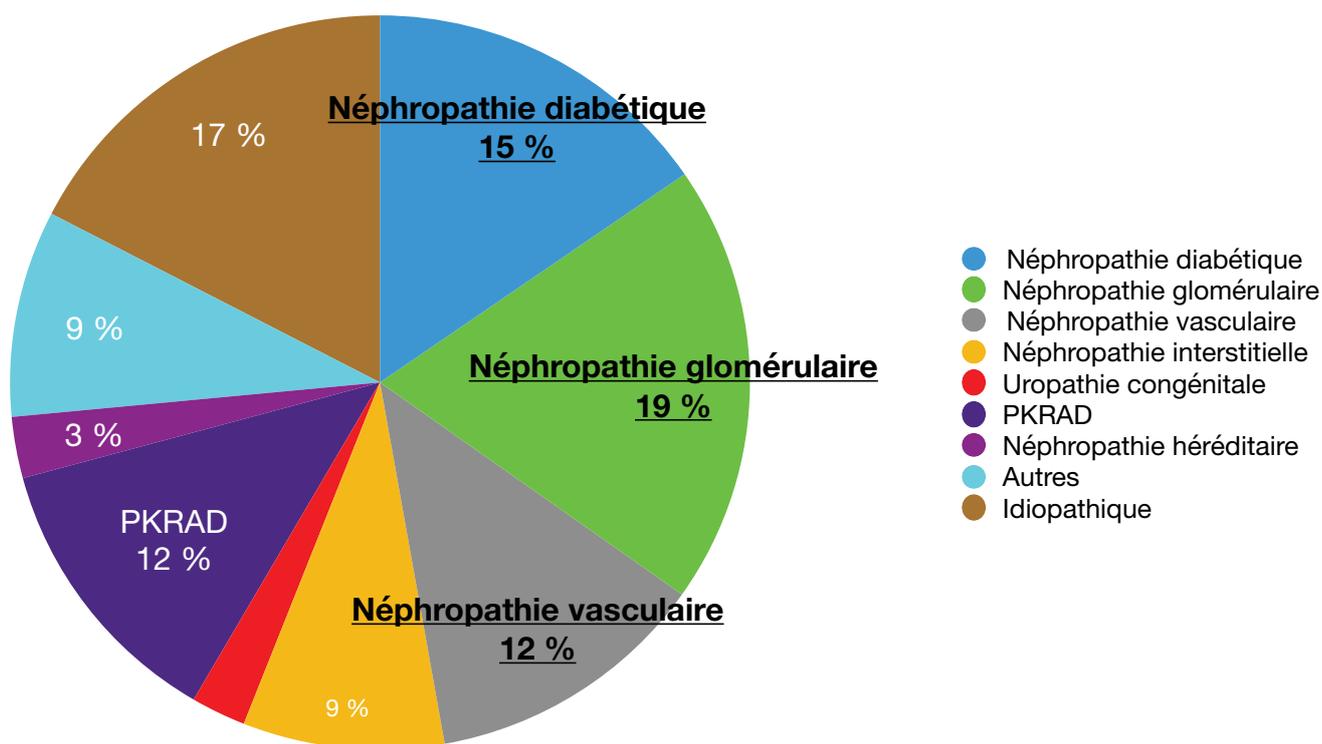
b) Néphropathie causale et parcours de transplantation

Quasiment un quart (21,9%) des patients de cette série étaient âgés de moins de 15 ans au moment de leur première transplantation rénale.

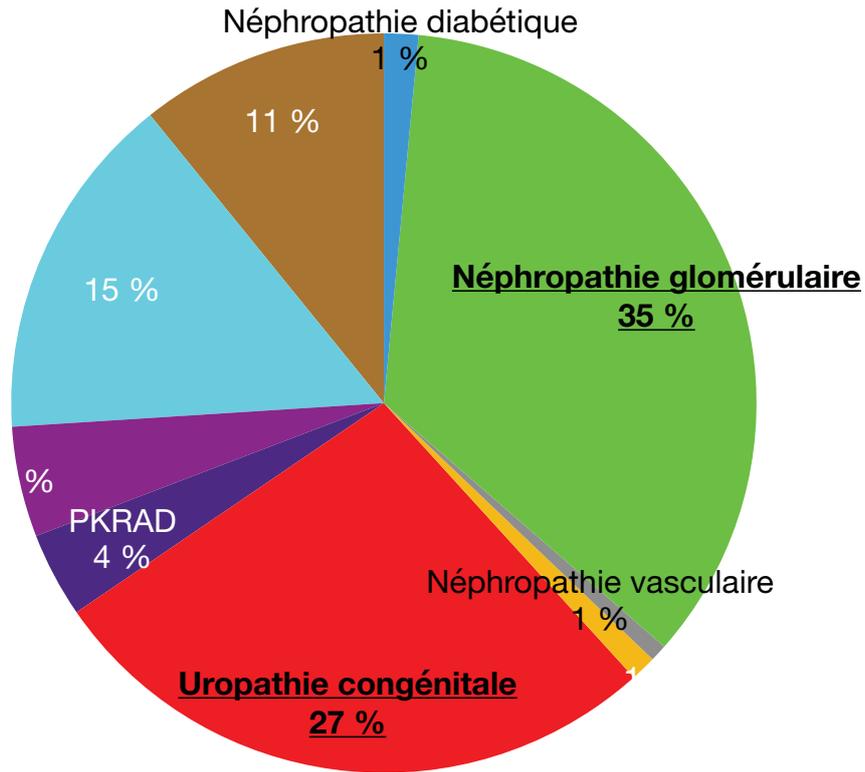
Les néphropathies glomérulaires (35%) et les uropathies malformatives (27%) représentent les deux principales causes de l'insuffisance rénale chronique chez les receveurs d'une troisième transplantation rénale.

Les néphropathies diabétiques (1%) et les néphropathies d'origine vasculaire (1%) sont sous-représentées au sein de cette population.

La prévalence de la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est de seulement 4% chez les receveurs G3 contre 12% tous rangs de transplantation confondus.



Néphropathies responsables de l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les nouveaux inscrits sur liste d'attente tous rangs confondus au cours de l'année 2019 (diagramme 3)



Néphropathies responsables de l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les receveurs d'une troisième transplantation rénale (diagramme 4)

c) Comorbidités

Les receveurs d'une troisième transplantation rénale sont en règle générale des patients jeunes mais qui présentent cependant de nombreuses comorbidités.

Les deux tableaux suivants indiquent la prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaires ainsi que la prévalence de différents événements cardiovasculaires et thrombo-emboliques veineux au sein de cette population.

Facteur de risque cardiovasculaire	Prévalence
Diabète (type I et type II)	8,6 %
Dyslipidémie	27,6 %
Hypertension artérielle	81 %
Tabagisme non sevré	26,8 %
Tabagisme sevré	25,6 %

Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires au sein de la population G3

Évènement cardio-vasculaire	Prévalence
Accident vasculaire cérébral	5,6 %
AOMI*	13 %
Coronaropathie	17,1 %
MVTE**	10,4 %

Antécédent d'évènement cardiovasculaire au sein de la population G3

* Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

** Maladie veineuse thrombo-embolique

De façon notable, il existe un antécédent de cancer chez 20% des patients receveurs d'une troisième transplantation rénale.

d) Transplantations antérieures

L'âge moyen lors des premières et secondes transplantations rénales était respectivement de 25 et 33 ans.

La durée médiane de fonctionnement du premier greffon (G1) était de 2,9 ans (Q1Q3 [0,3-8,3]) et la durée médiane de fonctionnement du second greffon (G2) était de 7,1 ans (Q1Q3 [2,3-12,75]).

e) Donneur

L'âge moyen du donneur était de 50 ans (médiane 53 ans ; Q1Q3 [43-59]).

Il s'agissait d'un rein issu d'un donneur décédé dans 89% des cas et d'un rein issu d'un donneur vivant dans 11% des cas. 33,9% des reins issus de donneurs décédés provenaient de donneurs à critères élargis (ECD).

La durée moyenne d'ischémie froide était de 20 heures (médiane 19 ans ; Q1Q3 [15-26]).

La créatininémie médiane au moment du prélèvement était de 77 uM (Q1Q3 [62-100]).

f) Technique chirurgicale

La voie d'abord privilégiée était la voie hétérotopique extra-péritonéale dans 79% des cas.

Dans cette situation la fosse iliaque droite était utilisée de façon préférentielle (78%).

Une transplantectomie était associée dans près de la moitié des cas (49%). 62% des premiers greffons et 36% des seconds greffons ont ainsi été retirés préalablement à la troisième transplantation ou bien au cours de la même procédure.

21% des transplantations ont été réalisées par voie intra-péritonéale.

Nous n'avons identifié aucune transplantation orthotopique.

Dans 85% des cas une sonde double J a été mise en place en per-opératoire.

La durée médiane d'ischémie tiède était de 38 minutes (Q1Q3 [30-48]).

g) Complications chirurgicales

L'analyse descriptive confirme qu'une troisième transplantation rénale est un geste chirurgical à haut risque vasculaire et urologique.

Complications urologiques

Dans notre série, 25 patients ont présenté une complication chirurgicale urologique de type fistule urinaire ou sténose urétérale.

14 d'entre eux ont présenté une fistule urinaire ce qui correspond à un pourcentage de 5,2%. Dans 75% des cas cette complication est apparue dans les deux premières semaines suivant la transplantation (médiane de survenue 8,5 jours; Q1Q3 [4-16]).

11 patients ont présenté une sténose urétérale soit un pourcentage de 4,1%. 75% de ces sténoses sont apparues dans les 5 premiers mois suivant la greffe (médiane de survenue 3,4 mois, Q1Q3 [0,5-4,9]).

Le taux de ré-intervention chirurgicale pour un reflux vésico-urétéral sur le transplant est de 2,2% (6 patients).

Il s'agissait de la complication la plus tardive avec un délai médian de survenue d'un peu moins de 10 mois (Q1Q3 [8,2-51])

Au total, cela représente un taux de complication chirurgicale urologique de 11,5%.

7,1% des patients ont présenté une lymphocèle avec nécessité d'une reprise chirurgicale.

Complications vasculaires

Le taux d'hémorragie du site opératoire justifiant à minima une transfusion voire une ré-intervention chirurgicale était de 19,7%.

Le taux de thrombose artérielle est de 5,2%.

Le délai médian de survenue est de 8,5 jours (Q1Q3 [3-14]).

Le taux de thrombose veineuse est de 2,97%.

Le délai médian de survenue est de 2,2 ans (Q1Q3 [4,5 jours-5,7 ans]).

Les chiffres des taux de thromboses sont toutefois à relativiser. Ils incluent en effet à la fois les thromboses qu'on peut qualifier de « significatives » avec thrombose totale et infarctus consécutifs et les thromboses partielles de diagnostic échographique.

h) Survie du greffon

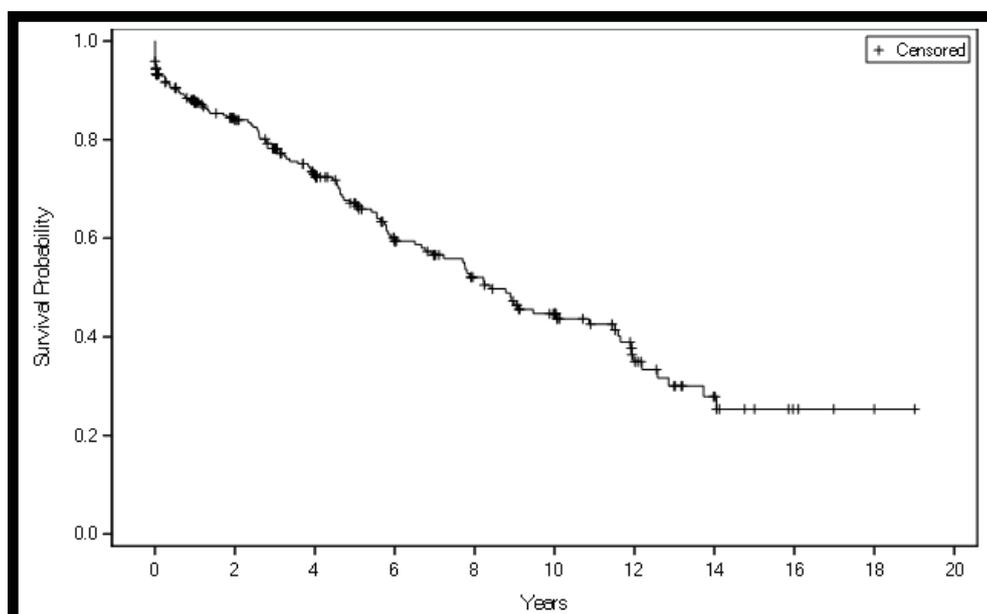
75 greffons ont cessé de fonctionner au cours de la période de suivi.

41 patients sont décédés avec un greffon fonctionnel sur la même période.

148 patients ont été perdus de vue au cours de la période de l'étude soit 55% de l'effectif.

Cela représente une survie du troisième greffon à 1, 5 et 10 ans de 88%, 73% et 62% respectivement.

La survie de G3 à 15 ans était de 57%.



La première cause d'arrêt de fonctionnement est immunologique (36%) avec notamment 28% de rejet chronique. Elle est suivie des décès avec un greffon fonctionnel qui représentent 35% des greffons perdus sur la période de l'étude.

Une complication chirurgicale est à l'origine de la perte du greffon dans 14,7% des cas (10 complications vasculaires et 1 complication urologique).

Cause de perte du greffon	N = 116
Rejet chronique	28 %
Rejet hyper aïgu	3 %
Cause immunologique (total)	36 %
Récidive de la maladie initiale	2 %
Complication vasculaire	9 %
Complication urologique	< 1 %
Décès avec un greffon fonctionnel	35 %
Autres	17 %

i) Retard au démarrage du greffon et durée d'ischémie tiède

Le taux de retard au démarrage du greffon (Delayed Graft Fonction ou DGF) est de 45% dans cette série alors même que le recours aux donneurs marginaux en rang 3 semble restreint.

La durée moyenne d'ischémie tiède est de 40 minutes (médiane 38 minutes ; Q1Q3 [30-48]).

Le temps de réalisation des anastomoses vasculaires est donc inférieur à 38 minutes dans 50% des cas et même réduit à moins de 30 minutes dans 25% des cas.

j) Décès avec un greffon fonctionnel

41 patients sont décédés avec un greffon fonctionnel sur la période étudiée soit 15,2% de l'effectif.

50% d'entre eux sont décédés dans les 5 années suivant la transplantation.

La première cause de décès chez ces patients immunodéprimés est représentée par les infections bactériennes et fongiques (28,58%). Les cancers représentent la deuxième cause de décès dans cette série (20%).

Ils sont suivis par les évènements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, cardiopathies ischémiques, AVC ischémiques et hémorragiques) qui sont à l'origine de 17,15% des décès au sein de cette population dont la durée totale médiane passée en dialyse est de 8,3 ans.

L'insuffisance cardiaque terminale d'origine non ischémique représente 11,43% des décès.

2 patients (5,71%) sont décédés des suites d'une hémorragie massive d'origine chirurgicale.

k) Durée d'hospitalisation

La durée médiane d'hospitalisation était de 15 jours (Q1Q3 [10-24]).

3.2 Etude analytique

Dans la seconde partie de l'étude, nous avons cherché à identifier des facteurs de risque d'échec d'une troisième transplantation rénale.

L'échec de greffe est ici défini comme le retour en dialyse après la troisième transplantation rénale.

a) Variables relatives au receveur

Durée de fonctionnement des greffons antérieurs

Comme on l'a précédemment évoqué, la littérature suggère que la durée de fonctionnement des deux précédents greffons, et tout particulièrement celle du second transplant rénal, est prédictive de la survie de G3.

Nous avons donc testé cette hypothèse dans notre série.

Nous avons ainsi comparé la survie de G3 selon la durée de fonctionnement de G1 et la durée de fonctionnement de G2. La survie des greffons était ainsi classifiée :

- survie comprise entre 30 jours et 5 ans
- survie supérieure à 5 ans

Dans ce groupe de patients, une survie du second greffon inférieure à 5 ans ne constitue pas un facteur prédictif négatif de la survie de G3 (HR 1,29, IC95% 0,32-5,29 p=0,75).

Variable	HR	IC 95%	p-value
Greffe 1 pédiatrique (< 15 ans)	1,14	0,68-1,93	0,61
Survie G1 < 5 ans versus 30 jours - 5 ans	0,70	0,27-1,79	0,74
Survie G2 < 5 ans versus 30 jours - 5 ans	1,29	0,32-5,29	0,75
Durée totale en dialyse	1	1-1	0,20

Influence de l'âge lors de la première transplantation, de la durée de fonctionnement des premiers (G1) et seconds (G2) transplants et de la durée totale passée en dialyse sur la survie du troisième transplant (analyse multivariée)

La survie du premier greffon rénal ne semble pas non plus prédictive de la survie de G3 (HR 0,70, IC95% 0,27-1,79 p=0,74).

Le fait de recevoir une première greffe rénale avant l'âge de 15 ans ne constitue pas un facteur pronostique (HR 1,14, IC95% 0,68-1,93 p=0,61).

Variable	HR	IC 95%	p-value
Survie G1 < 30 jours versus > 5 ans	1,03	0,45-2,35	0,74
Survie G2 < 30 jours versus > 5 ans	1,28	0,64-2,55	0,75

Influence de la durée de fonctionnement des premiers (G1) et seconds (G2) transplants sur la survie du troisième transplant (analyse univariée)

Une survie très courte (inférieure à 30 jours) du premier ou du second greffon n'est pas associée à la survie de G3.

Ceci est en accord avec les données de la littérature. Un échec très précoce est fréquemment en lien avec un problème d'ordre technique sans valeur informative sur le comportement immunologique des précédents greffons et donc du troisième transplant.

Facteurs de risque cardiovasculaires modifiables et non modifiables

Variable	HR	IC 95%	p-value
Sexe-ratio>1 (masculin)	0,72	0,46-1,13	0,1519
Antécédent de diabète	1,12	0,52-2,42	0,7719

Association entre la présence d'un facteur de risque cardiovasculaire et la survie du troisième transplant (analyse univariée)

Nous n'avons pas démontré d'association entre le sexe du receveur et la survie de G3 (sexe-ratio masculin : HR 0,72, IC95% 0,46-1,13 p=0,1519).

La survie des troisièmes greffons chez les patients diabétiques n'est pas inférieure à celle des patients non diabétiques (HR 1,12, IC95% 0,52-2,42 p=0,7719).

La durée totale passée en dialyse ne semble pas influencer négative la survie de G3 (p=0,2012).

b) Impact des caractéristiques du greffon sur la survie du troisième transplant

Age du donneur

L'analyse univariée démontre que l'âge du donneur est corrélé de façon positive avec le risque d'échec de la troisième greffe (HR 1,03, IC 1,01-1,05 p=0,0068).

Cette donnée se confirme sur l'analyse multivariée (HR 1,03, IC 1,01-1,05 p=0,0046).

Durée d'ischémie froide

La prolongation de la durée d'ischémie froide est également associée à une moins bonne survie de G3 de façon statistiquement significative (HR 1,02, IC 1,00-1,05 p=0,0227).

Type de donneur

L'analyse univariée fait poindre un moins bon résultat des greffons issus des donneurs à critères élargis (HR 1,59, IC 0,99-2,55 p=0,0557). Ce résultat n'est toutefois pas statistiquement significatif et n'est pas confirmé après ajustement sur l'analyse multivariée.

L'analyse du sous-groupe « donneurs à critères élargis » ne permet pas de mettre en évidence de bénéfice sur la survie du greffon à l'utilisation d'une machine de perfusion (HR 0,78, IC95% 0,19-3,28 p=0,7392).

Les greffons issus de donneurs vivants sont associés de façon statistiquement significative à une meilleure survie de G3, que ce soit sur l'analyse univariée (HR 0,25, IC 0,06-0,95 p=0,0420) ou sur l'analyse multivariée (HR 0,26, IC 0,07-0,98 p=0,0473).

Variable	HR	IC 95%	P-value
Âge du donneur	1,03	1,01-1,05	0,0068
Type de donneur (vivant versus décédé)	0,25	0,06-0,95	0,0420
Type de donneur (ECD versus SCD)	1,59	0,99-2,55	0,0557
Utilisation d'une machine de perfusion (donneurs ECD)	0,78	0,19-3,28	0,73
Durée d'ischémie froide	1,02	1-1,05	0,0227
Durée d'ischémie tiède	0,99	0,96-1,02	0,4188

Retentissement des différents critères de qualité du transplant sur la survie de celui-ci (analyse univariée)

Variable	HR	IC 95%	P-value
Âge du donneur	1,03	1,01-1,05	0,0046
Type de donneur (vivant versus décédé)	0,26	0,07-0,98	0,0473

Retentissement de l'âge du donneur et du type de donneur sur la survie du troisième greffon (Analyse multivariée)

Il apparaît donc que les différents critères de qualité du greffon influencent de manière statistiquement significative la survie de G3.

c) Variables relatives à la troisième transplantation

La transplantation du premier ou du second greffon n'est pas associée à une moins bonne survie de G3.

La voie d'abord chirurgicale (extra-péritonéale ou intra-péritonéale) n'impacte pas la survie de G3 dans cette étude.

La durée d'ischémie froide a été peu capturée dans cette série avec 61% de données manquantes. Elle n'est pas associée ici à la survie du troisième greffon (HR 0,99, IC 0,96-1,02 p=0,4188).

La survenue d'une complication urologique ou d'une lymphocèle bien que fréquente n'a pas d'effet négatif sur la survie de G3. Elle semble même constituer un facteur « protecteur » sur l'analyse multivariée (HR 0,32, IC 0,15-0,71 p=0,0049).

Il apparaît clairement en revanche que la survenue d'une thrombose artérielle ou veineuse obère le pronostic de G3 (analyse multivariée, HR 2,05, IC 1,01-4,17 p=0,0472).

Variable	HR	IC 95%	P-value
Transplantectomie du premier transplant	1,76	0,7-4,41	0,23
Transplantectomie du second transplant	1,05	0,48-2,33	0,89
Voie d'abord extra-péritonéale versus voie d'abord intra-péritonéale	1	0,6-1,67	0,99
Durée d'ischémie tiède	0,99	0,96-1,02	0,4188
Complication urologique*	0,38	0,18-0,83	0,0155
Complication vasculaire**	1,94	0,94-4,01	0,0730

Retentissement de la survenue d'une complication chirurgicale sur la survie du troisième transplant (analyse univariée)

Variable	HR	IC 95%	P-value
Complication urologique*	0,32	0,15-0,71	0,0049
Complication vasculaire**	2,05	1,01-4,17	0,0472

Retentissement de la survenue d'une complication chirurgicale sur la survie du troisième transplant (analyse multivariée)

*lymphocèle, reflux vésico-urétéral, sténose de l'anastomose urinaire et fistule urinaire

** thrombose veineuse et thrombose artérielle

IV - Discussion

4.1 Profil des receveurs d'une troisième transplantation rénale

Démographie

Les patients qui reçoivent une troisième transplantation rénale constituent une population singulière.

Il s'agit de patients jeunes. L'âge moyen des receveurs dans notre série est de 46 ans.

Une étude de la base de donnée américaine de l'UNOS (United Network for Organ Sharing) conduite par Redfield et al. (2492 patients) retrouvait un âge moyen de 39 ans lors d'une troisième transplantation rénale contre 46 ans lors d'une primo-transplantation ($p=0,004$) (6).

Selon les données de cette même étude, le sexe-ratio en rang 3 est de 1,4 hommes pour une femme, sans différence avec le sexe-ratio constaté lors d'une première transplantation ($p=0,756$) (6). Cela correspond au sexe-ratio observé dans cette étude avec 60% d'hommes.

Ces patients sont fortement allo-immunisés. Ils présentent par ailleurs de nombreuses comorbidités du fait d'une immunosuppression prolongée et d'un temps total passé en dialyse non négligeable.

Aux antécédents médicaux souvent nombreux viennent s'ajouter les antécédents chirurgicaux qui comprennent bien évidemment les 2 transplantations antérieures mais également les complications chirurgicales consécutives éventuelles et enfin les transplantectomies parfois associées.

Ces patients transplantés pour la troisième fois constituent cependant, avec les patients sur liste d'attente pour une troisième transplantation rénale, un sous-groupe ultra-sélectionné de l'ensemble des patients en échec d'une seconde transplantation qui seuls profitent vraisemblablement de cette procédure à haut risque.

Néphropathie causale et parcours de transplantation

Les uropathies malformatives représentent 27% des néphropathies responsables de l'insuffisance rénale terminale au sein de ce groupe de patients.

Loupy et al. dans une série française de 56 patients note que les malformations urologiques (aplasies, dysplasies et hypoplasies rénales) représentent 11% des néphropathies en cause en rang 3 contre seulement 1% chez les patients primo-transplantés (10,11).

Le reflux vésico-urétéral et l'atteinte interstitielle consécutive représentent 20% des néphropathies causales dans la série de Kienzl-Wagner et al. (41 patients) (24). Ce chiffre atteint près de 25% dans l'étude rétrospective monocentrique de Mazzucchi et al. (18 patients) (9).

Dans notre série, un reflux vésico-urétéral était en cause dans 11% des cas.

Les néphropathies diabétiques et les néphropathies vasculaires et hypertensives à l'origine d'une forte morbi-mortalité et qui représentent respectivement 22% et 25% des causes d'insuffisance rénale terminale sur la liste d'attente tous rangs de transplantation confondus sont moins représentées au sein de cette population. Notre étude retrouve ainsi seulement 1% de néphropathies diabétiques et 1% de néphropathies vasculaires.

Dans la série autrichienne de Kienzl-Wagner et al., ces pathologies représentaient ainsi chacune environ 5% des néphropathies causales (24).

Cette faible prévalence des néphropathies vasculaires et diabétiques a conduit Loupy à émettre l'hypothèse d'un meilleur état vasculaire chez ces patients avec un possible biais de sélection et une influence positive sur la survie des patients et des transplants rénaux (10,11).

Ces malades commencent leur parcours de transplantation à un âge précoce.

L'âge moyen lors de la première transplantation rénale est ici de 25 ans. Dans près d'un quart des cas (22%), les patients étaient âgés de moins de 15 ans au moment de leur première transplantation rénale.

Loupy et al. retrouvait un âge moyen de 27 ans lors de la première transplantation rénale (10,11).

Evaluation pré-opératoire

La prévalence des évènements cardio-vasculaires et thromboemboliques veineux est importante au sein de cette population.

L'évaluation pré-opératoire de l'état vasculaire artériel et veineux de ces patients doit donc être particulièrement rigoureuse. Les protocoles varient selon les équipes de transplantation.

L'existence fréquente d'un antécédent thromboembolique veineux (10,4%) pose la question d'une échographie avec doppler veineux systématique en complément de l'imagerie en coupe pour s'assurer de la perméabilité de l'axe ilio-cave.

La fiabilité des examens complémentaires pré-opératoires est cependant limitée. Il est difficile de prédire par exemple si une fosse iliaque est utilisable. En témoigne les 4 cas de conversion de la voie extra-péritonéale vers la voie intra-péritonéale rapportés par Dabare et al. dans une série récente (13).

4.2 Caractéristiques des transplants utilisés lors d'une troisième transplantation rénale

Les transplants alloués lors d'une troisième transplantation rénale sont prélevés chez des donneurs jeunes.

L'âge moyen du donneur est ainsi de 50 ans dans notre série.

La série de Redfield et al. (2492 patients) retrouve un âge moyen du donneur au moment du prélèvement de 35 ans (6). Loupy et al. note un âge moyen du donneur en rang 3 de 37 ans contre 43 ans en rang 1 et cette différence est statistiquement significative ($p < 0,05$) (10,11).

Dans cette étude, nous avons observé une durée moyenne d'ischémie froide de 20 heures. De façon notable, cette durée était supérieure à 26 heures dans 25% des cas.

La durée moyenne d'ischémie froide lors d'une troisième transplantation rénale dans les différentes séries publiées est comprise entre 13 heures et 33 heures (6,8,10,11,12,13,14).

Dans la série qui regroupe le plus grand nombre de patients, Redfield et al. démontre que l'ischémie froide du transplant en cas de troisième transplantation rénale est prolongée avec une durée moyenne de 20,7 heures contre 17,9 heures lors d'une seconde transplantation ($p = 0,01$) (6).

Malgré une durée d'ischémie froide prolongée, il ressort de cette étude que les transplants utilisés en rang 3 sont des transplants de meilleure qualité avec un KDRI/KDPI de 0,895/31% contre 0,979/48% pour les transplants utilisés en rang 1 et 0,980/48% pour les transplants utilisés en rang 2 ($p < 0,001$) (6).

L'utilisation d'un transplant prélevé chez un donneur marginal est rare.

Les transplants issus de donneurs à critères élargis (ECD) représentent seulement 33,9 % de l'ensemble des transplants issus de donneurs en état de mort encéphalique utilisés dans cette série. Ce chiffre est à mettre en perspective avec un pourcentage de donneurs à critères élargis de 52% en rang 1 en 2019 (rapport de l'agence de la biomédecine).

Dans notre étude, un seul transplant était issu d'un donneur décédé après arrêt circulatoire de type Maastricht 2.

Redfield et al. note que le recours aux donneurs à critères élargis est moins fréquent lors d'une troisième transplantation rénale avec 8,6% de donneurs ECD en rang 3 contre 14,5% en rang 1 ($p < 0,001$) (6).

Il existe une forte disparité à l'échelle internationale en ce qui concerne l'utilisation des transplants issus de donneurs vivants pour la troisième transplantation rénale.

La principale étude française conduite par Loupy et al. comprenait seulement 3% de transplants prélevés chez des donneurs vivants. Notre série de patients comporte quant à elle 11% de transplants issus de donneurs vivants.

A l'inverse, dans les séries anglo-saxonnes, les reins issus de donneurs vivants représentent 26% à 49% de l'ensemble des greffons utilisés (6,13). La série néerlandaise de Ooms et al. comprenait 36% de donneurs vivants (12).

Ces patients fragiles et fortement allo-immunisés se voient donc attribuer les meilleurs transplants.

Cet élément contribue probablement à surestimer les résultats de la troisième transplantation.

Il ressort de l'analyse multivariée que la qualité du transplant a un impact significatif sur la durée de fonctionnement de celui-ci.

L'âge du donneur et la durée d'ischémie froide sont des facteurs de risque indépendants d'échec de la troisième transplantation rénale. L'utilisation d'un transplant issu d'un donneur vivant améliore de façon statistiquement significative le pronostic de la transplantation.

Cette donnée vient contredire les travaux de Dabare et al. qui concluait à une survie équivalente du troisième transplant quel que soit le type de donneur (13).

4.3 Survie des patients receveurs d'une troisième transplantation rénale

Article	Période	N	1 an	5 ans	10 ans
Hagan, Transplantation (2003)	1974-2001	38	100 %	97 %	NA
Reboux, Transplantation Proceedings (2005)	1989-2004	35	NA	91,4 %	NA
Mazzucchi, Transplantation (2006)	1990-2004	18	76 %	NA	NA
Loupy, Transplantation (2007)	1974-2005	56	98 %	96 %	89 %
Izquierdo, Transplantation Proceedings (2010)	1985-2008	74	92,7 %	90,6 %	NA
Redfield, Transplantation (2015)	1995-2009	2492 (registre)	NA	NA	NA
Ooms, American Journal of Transplantation (2015)	1995-2013	70	90 %	79 %	61 %
Dabare, Transplantation (2019)	2000-2017	69	96 %	90 %	83 %

**Survie des patients receveurs d'une troisième transplantation rénale (Tableau 1)
(N=nombre de patients inclus dans l'étude)**

Dans une étude cas-témoins portant sur 70 troisièmes transplantations réalisées entre 1995 et 2013, Ooms et al. n'a pas démontré de différence statistiquement significative entre la survie à moyen et long terme des patients receveurs d'une première, d'une seconde ou d'une troisième transplantation rénale (12).

Dabare et al. dans une étude rétrospective monocentrique portant sur 77 troisièmes et quatrièmes transplantations rénales réalisées entre 2000 et 2017 (groupes contrôles : 2154 premières transplantations et 330 secondes transplantations) ou encore Izquierdo et al. dans une série de 74 troisièmes transplantations (groupe contrôle : 358 secondes transplantations) ne retrouvaient pas de différence statistiquement significative entre la survie des patients selon le rang de la procédure (13,14).

La survie des patients semble donc équivalente quelque soit le rang de la transplantation. Les résultats de ces études doivent cependant être interprétés avec prudence compte tenu des effectifs restreints et d'un manque de puissance statistique.

Il convient par ailleurs de rappeler que l'âge du receveur au moment de la transplantation diminue significativement la survie des patients transplantés.

De la même façon, la période de réalisation de la transplantation retentit sur la survie des patients. Les patients transplantés ces dernières années sont volontiers plus âgés et présentent plus de comorbidités que les patients transplantés au cours des précédentes décennies.

Dans les séries précédemment citées, l'âge moyen des receveurs d'une troisième transplantation rénale est faible. La période de recrutement de ces séries rétrospectives est souvent étendue. Certaines d'entre elles incluent des patients transplantés depuis 1970.

Ces éléments peuvent contribuer à surestimer la survie des receveurs d'une troisième transplantation rénale et masquer ainsi une possible diminution de la survie des patients en rang 3 de transplantation.

4.4 Décès avec un transplante fonctionnel

Dans notre série de patients, les décès avec un transplante fonctionnel étaient responsables de plus d'un tiers (35%) des échecs de transplantation. Ils représentent ainsi la seconde cause d'échec des troisièmes transplantations rénales après les causes immunologiques (36%).

Dans la moitié des cas, ces décès surviennent au cours des cinq années qui suivent la retransplantation rénale.

La principale cause de décès sont les infections bactériennes et fongiques (29%). Viennent ensuite les cancers (20%) et enfin les événements cardiovasculaires (17%).

Le taux de décès avec un transplante fonctionnel apparaît comme important dans la littérature (Tableau 3).

Ces décès sont responsables de 18% à 38% des échecs de troisièmes transplantations rénales dans les différentes séries disponibles (9,10,15).

Les décès sont principalement secondaires à des infections non contrôlées ou à des événements cardiovasculaires.

Il apparaît dès lors déterminant de continuer de leur proposer une surveillance clinique et para-clinique extrêmement rapprochée.

L'incidence des cancers au sein de cette population souligne l'importance d'une prévention primaire et secondaire actives et accrues.

4.5 Survie des troisièmes transplants rénaux

Dans la plus importante série existante qui comprend 2492 patients transplantés entre 1995 et 2009, Redfield et al. (2015) constate que la survie des troisièmes transplants est inférieure à celle du groupe contrôle comprenant 183 202 primo-transplantations (6).

Ces données américaines viennent confirmer les données de l'Agence de la biomédecine précédemment évoquées (rapport médical et scientifique 2019).

Article	Survie mesurée	1 an	5 ans	10 ans
Hagan, Transplantation (2003)	Censurée pour les décès	90 %	62 %	NA
Reboux, Transplantation Proceedings (2005)	<u>Non censurée pour les décès</u>	NA	82,8 %	NA
Mazzucchi, Transplantation (2006)	<u>Non censurée pour les décès</u>	61 %	NA	NA
Loupy, Transplantation (2007)	<u>Non censurée pour les décès</u>	91 %	74 %	57 %
Izquierdo, Transplantation Proceedings (2010)	Censurée pour les décès	88 %	76,4 %	NA
Redfield, Transplantation (2015)	Censurée pour les décès	NA	69,9%* 79,2%**	NA
Ooms, American Journal of Transplantation (2015)	Censurée pour les décès	76 %	61 %	47 %
Dabare, Transplantation (2019)	Censurée pour les décès	86 %	74 %	58 %
<u>ETUDE G3</u>	<u>Non censurée pour les décès</u>	88 %	73 %	62 %

Survie du troisième transplant rénal (Tableau 2)

* donneurs décédés ** donneurs vivants

Dans notre étude, la survie des troisièmes transplants à 1 an, 5 ans et 10 ans est respectivement de 88%, 73% et 62%. Ces chiffres sont comparés à ceux de la littérature dans le Tableau 2.

La survie de G3 dans cette série est en accord avec les chiffres retrouvés dans les études conduites au cours de l'ère moderne, c'est à dire après l'introduction des inhibiteurs de la calcineurine en 1985.

Elle apparaît comme encourageante avec près de 60% de greffons fonctionnels à 15 ans.

La médiane de survie des greffons est de 8,4 ans.

Sur la courbe de survie présentée dans la partie « Etude descriptive », on note un décrochage franc de la courbe de survie des troisièmes transplants dans les mois suivants la troisième transplantation.

Ooms et al., dans une étude cas-témoins portant sur 99 retransplantations réalisées dans une fosse iliaque ipsilatérale, notait un taux de transplantectomies au cours de la première année de 16% contre 5% seulement en rang 1 ($p < 0,001$). Les deux indications de transplantectomie les plus fréquentes étaient le rejet cellulaire (31%) et les thromboses vasculaires (31%). Les thromboses vasculaires n'étaient pas définies de façon précise dans cette étude (12).

Sur la courbe de survie du troisième transplant on constatait un effondrement initial au cours des premiers mois suivant la procédure puis la courbe était plus ou moins parallèle à celle des 2 groupes contrôles (première et seconde transplantations rénales) (12).

Dans l'étude de registre de Redfield et al., les auteurs notent une nette augmentation du pourcentage d'échecs précoces de transplantation au cours du premier mois suivant l'intervention en comparaison avec le groupe contrôle (9,2% versus 3,2%, $p < 0,001$). Les causes de l'échec ne sont pas précisées dans cette série (6).

Article	Rejet hyper aigu	Rejet chronique	Récidive de la maladie initiale	Décès avec un greffon fonctionnel	Thrombose vasculaire	Chirurgicale (dont urologique)	Autres
Hagan (2003)	0 %	80 %	7 %		13 %	0 %	0 %
Reboux (2005)	0 %	33 %	0 %	33 %	0 %	17 %	17 %
Mazzucchi (2006)	0 %	12,5 %	25 %	37,5 %	25 %	0 %	0 %
Loupy (2007)	14 %	41 %	4 %	18 %	9 %	14 %	0 %
Izquierdo (2010)	NA	70 %	NA		NA	NA	NA
Ooms (2015)	NA	NA	NA		NA	NA	NA
Dabare (2019)	0 %	45 %	4,5 %		23 %	0 %	27,5 %
ETUDE	3 %	28 %	2 %	35 %	9 %	NA	23 %

Causes de l'arrêt de fonctionnement des troisièmes transplantations rénales (Tableau 3)

Dans une étude de 2003 portant sur 38 troisièmes transplantations Hagan et al. rapporte une survie du troisième transplant à 1 an et 5 ans de 90% et 62% respectivement. Il affirme que les complications chirurgicales constituent une cause inhabituelle d'échec d'une troisième transplantation rénale avec 13% de transplants perdus du fait d'une thrombose vasculaire.

Dans notre série, le taux de thrombose artérielle est de 5% et le taux de thrombose veineuse de 3%. Les thromboses vasculaires sont responsables de 9% des échecs de transplantations. Ce chiffre est comparable à celui retrouvé par Loupy dans une étude où les troisièmes transplantations sont réalisées par voie extra-péritonéale ou par voie intra-péritonéale (cf. Annexes) (10,11). Il est nettement inférieur à celui observé dans les séries où seule la voie extra-péritonéale est utilisée comme celle de Mazzucchi et al. (9).

Bien que les causes immunologiques représentent la cause principale d'échec des troisièmes transplantations rénales dans les séries publiées (Tableau 3), les causes chirurgicales et notamment les thromboses artérielles et veineuses représentent une cause non rare d'échec des troisièmes transplantations rénales.

Dans la série française de Loupy, une complication chirurgicale était à l'origine de l'échec de la transplantation dans près d'un quart des cas (23%) (10,11).

Dans cette même étude une analyse statistique multivariée démontrait que la survenue d'une complication vasculaire influence négativement la survie du greffon (RR 6,13, $p=0,0115$) alors que la survenue d'une complication urologique n'est pas prédictive d'un échec de transplantation ($p=0,82$) (6).

Article	Voie d'abord	Taux de complication (total)	Taux de reprise chirurgicale	Lymphocèle	Fistule urinaire	Sténose anastomose urinaire	Thrombose veineuse	Thrombose artérielle	Sténose anastomose artérielle
Hagan (2003)	EP + IP	NA	6 %	NA	2 %	NA	NA	NA	NA
Reboux (2005)	EP + IP	34 %	28 %	11 %	2,8 %	5,7 %	0 %	0 %	5,7 %
Mazzucchi (2006)	EP	19% complications majeures*	0 %	0 %	0 %	9,5 %	4,8 %	9,5 %	0 %
Loupy (2007)	EP + IP	41 %	NA	7 %	11 %	9 %	0 %	4 %	9 %
Redfield (2015)	Données chirurgicales non disponibles								
Ooms (2015)	EP	NA	48 %	NA	14%**		8 %	0 %	
Dabare (2019)	EP+ IP	32 %	NA	8 %	1 %	0 %	8 %	5 %	
ETUDE	EP + IP	44 %	NA	7,1 %	5,2 %	4,1 %	3 %	5 %	0 %

Voies d'abord et complications chirurgicales des troisièmes transplantations rénales (Tableau 4)

*complications entraînant soit une reprise chirurgicale soit la perte du greffon

**la complication urologique est définie par la mise en place d'une néphrostomie percutanée

EP : voie extra-péritonéale

IP : voie intra-péritonéale

Il apparaît donc que la survie des troisièmes transplantations rénales est inférieure du fait notamment d'un taux élevé d'échecs au cours de la première année. Bien que les causes immunologiques soit fréquemment en cause, les causes chirurgicales et notamment thrombotiques constituent une cause non rare d'échec des troisièmes transplantations rénales en particulier en cas de réutilisation d'une fosse iliaque déjà opérée.

4.6 Facteurs de risque d'échec d'une troisième transplantation rénale

Résultats des transplantations antérieures (première et seconde transplantations rénales)

Il a été émis l'hypothèse que la durée de fonctionnement des transplants et la survenue d'un rejet aigu lors des transplantations antérieures puissent être des éléments prédictifs des résultats (survie du transplant et survenue d'un rejet aigu) des transplantations ultérieures.

En 2001, Arndorfer et al. a pu démontrer qu'une survie du premier transplant supérieure à 36 mois influençait positivement la survie du second transplant. La courbe représentant le risque relatif d'échec du second transplant selon la durée de fonctionnement du premier transplant était une courbe en cloche avec un risque relatif non statistiquement différent de 1 au delà de 36 mois et proche de 1 avant 15 jours (17).

L'explication fournie par l'auteur est la suivante. Avant 36 mois, les mécanismes en cause dans l'échec de transplantation sont d'origine immunologique et donc à même de se répéter en cas de nouvelle transplantation avec par conséquent une influence négative sur la survie du transplant suivant. Après 36 mois, la cause est souvent une dysfonction chronique du greffon dont l'origine est complexe et pas exclusivement immunologique sans retentissement sur les résultats de la transplantation ultérieure.

Avant 15 jours, les causes de l'échec sont d'origine immunologique mais également chirurgicale/technique avec un retentissement moindre sur les résultats de la transplantation ultérieure.

Dans une étude récente portant sur près de 12000 retransplantations, il a été démontré que les résultats du premier transplant influencent les résultats du second transplant. Une survie prolongée du premier transplant est associée à une meilleure survie du second transplant. La créatininémie à 1 an suivant la primo-transplantation est corrélée de façon négative à la survie du second transplant de telle sorte que 10 points de créatininémie supplémentaires à 1 an sont associés à un sur-risque évalué à 0,74 après ajustement (18).

La survenue d'un rejet aigu ou d'un retard au démarrage en rang 1 était associée à la survenue du même évènement en rang 2 (18).

Nous n'avons pas démontré d'influence de la durée de fonctionnement du premier ou du second transplant sur la durée de fonctionnement du troisième transplant.

Dans la série de Redfield et al. une survie du second transplant inférieure à 5 ans était un facteur de risque d'échec de la troisième transplantation qu'il s'agisse d'un transplant issu d'un donneur décédé ou d'un donneur vivant (6).

Une durée de fonctionnement du second transplant inférieure à 30 jours n'était pas prédictive de la durée de fonctionnement du troisième transplant (6).

Nous n'avons pas non plus démontré d'effet de la transplantectomie du premier ou du second transplant sur la survie du troisième transplant.

Loupy avait mis en évidence une augmentation du taux d'anticorps anti-HLA circulants chez les patients ayant eu une transplantectomie entre la seconde et la troisième transplantation rénale (taux d'anticorps anti-HLA 49% versus 20%, $p < 0,01$) mais sans retentissement sur la survie du troisième transplant (10,11).

Survenue d'un rejet aigu

La survenue d'un rejet aigu influe négativement sur la survie du troisième transplant avec une survie à 5 ans de seulement 36% contre 82% en l'absence d'un épisode de rejet ($p = 0,0007$) (8). Loupy et al. retrouve un résultat similaire avec une survie à 5 ans de 58% contre 84% en l'absence d'un épisode de rejet aigu (10,11).

Allo-immunisation et statut hyper-immunisé du receveur

Le statut hyper-immunisé du receveur, défini par un taux d'anticorps anti-HLA supérieur à 80%, n'avait pas de retentissement sur la fonctionnalité du transplant à 5 ans dans une étude rétrospective de 38 troisièmes greffes rénales menée par Hagan et al.. Il retrouvait une survie à 5 ans de 47% pour les patients hyper-immunisés contre 73% pour les non hyper-immunisés mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,255$) probablement du fait d'un manque de puissance (8).

Dans la série rétrospective de Redfield, il apparaît sur l'analyse multivariée que le taux d'anticorps anti-HLA est un facteur de risque indépendant d'échec d'une troisième transplantation rénale (6).

Quand le taux d'anticorps anti-HLA est intégré comme une covariable à un modèle multivarié le rang de greffe n'a plus d'influence sur la survie du greffon.

Matching HLA

Loupy et al. ont étudié le rôle de l'appariement HLA sur la survie du troisième greffon. Alors que Coupel et al. dans une série de 233 retransplantations (G2) avait pu démontrer l'impact positif d'un appariement complet HLA-DR (HLA-DR full match) sur le résultat de la retransplantation, Loupy et al. retrouve un lien entre un appariement complet HLA-A (HLA-A full match) et une meilleure survie du greffon à 10 ans (90% contre 38%, $p < 0,01$). Il s'agissait cependant d'une analyse univariée et ce résultat n'était pas confirmé sur l'analyse multivariée.

Ces trois derniers éléments (survenue d'un rejet aigu, taux d'anticorps anti-HLA et appariement HLA) n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique au cours de notre travail.

4.7 Retard au démarrage du troisième transplant

Article	Type de donneur	Durée moyenne IF	Durée moyenne IT	DGF
Mazzucchi (2006)	72% donneurs décédés 28% donneurs vivants	18 heures 45 minutes	NA	52 %
Loupy (2007)	97% donneurs décédés	24 heures	56 minutes	51 %
Redfield (2015)	73,6% donneurs décédés 26,4% donneurs vivants	16 heures 54 minutes	NA	33,2% (donneurs décédés) et 7% (donneurs vivants)
Dabare (2019)	51% donneurs décédés 49% donneurs vivants	13 heures	NA	79% (donneurs décédés) 17% (donneurs vivants)
<u>ETUDE</u>	89% donneurs décédés 11% donneurs vivants	20 heures	38 minutes	45 %

Alors même que le recours aux donneurs marginaux semble limité, le taux de retard au démarrage du greffon est de 45% dans cette série. Ce taux est en accord avec les chiffres de 51% et 52% rapportés par Loupy et Mazzuchi (9,10,11).

Ce chiffre est nettement supérieur aux 7% et 17% de retard au démarrage rapportés par Redfield et Dabare dans leurs séries de troisièmes transplantations rénales avec transplants issus de donneurs vivants (6,13).

Le dernier rapport de l'Agence de la biomédecine indique des taux de retard au démarrage pour la période 2015-2018 de 7%, 26% et 31% pour les transplants issus respectivement de donneurs vivants, de donneurs à critères standards et enfin de donneurs à critères élargis.

Une durée d'ischémie tiède prolongée est un des facteurs explicatifs. Il apparaît cependant ici que les durées d'ischémie tiède sont finalement peu augmentées eu égard à la complexité du geste avec 50% des anastomoses vasculaires réalisées en moins de 40 minutes.

Ces interventions complexes sont en effet réalisées par des chirurgiens transplantateurs experts.

4.8 Intervention chirurgicale

La troisième transplantation rénale est un geste morbide.

Les complications urologiques sont fréquentes.

On peut noter toutefois qu'elles semblent moins nombreuses dans cette série que dans les études où les endoprothèses urétérales sont peu ou pas utilisées. Le taux de fistule urinaire rapporté dans notre série est de 5,2%.

Loupy rapportait quant à lui un taux de fistule urinaire de 11% (sonde double J dans 60% des cas) (10,11).

La fistule urinaire est la complication urologique la plus fréquente dans le mois suivant une transplantation. Son incidence varie de 2 à 5% (30).

Le taux de sténose urinaire dans notre série était de 4,1% et inférieur aux 9% rapportés par Loupy (10,11).

La sténose urétérale représente la complication urologique la plus fréquente au delà du premier mois. Elle est essentiellement d'origine ischémique. Son incidence varie de 2 à 7,5% dans la littérature (30).

L'utilisation d'une sonde double J de façon systématique dans ces situations ou la dissection vésicale est souvent difficile paraît donc pertinent.

La réalisation d'une anastomose urétéro-urétérale de réalisation fréquente dans cette étude (25%) apparaît être une option fiable en cas d'impossibilité de dissection de la vessie. C'est potentiellement un autre facteur expliquant le taux plus faible de complications urologiques dans cette série.

La prévalence des uropathies malformatives doit cependant inciter à la prudence concernant l'utilisation des uretères natifs.

Dans cette étude, les complications urologiques, bien que fréquentes ne diminuent pas la survie de G3. Cela vient corroborer les données de la littérature.

A l'inverse la survenue d'une complication vasculaire de type thrombose veineuse ou artérielle obère le pronostic des G3 sur l'analyse multivariée. Leur incidence est importante en rang 3. Dans notre groupe de patient nous avons constaté 5,2% de thromboses artérielles et 3% de thromboses veineuses.

Leur incidence semble majorée en cas de retransplantation en fosse iliaque ipsilatérale en comparaison avec la voie intra-péritonéale. Ooms et al. retrouve ainsi une incidence d'évènements thrombotiques deux fois supérieure (8%) à celle observée par Loupy (4%) (10,11,12).

La transplantation hétérotopique par voie extra-péritonéale est une procédure longue et complexe. Elle est responsable d'une forte morbidité (9,12).

Il n'a toutefois pas été démontré de surmortalité associée à cette procédure.

Les résultats en terme de survie du greffon sont inférieurs en partie à cause du taux important d'échec au cours de la première année post-transplantation du fait d'un risque thrombotique plus élevé.

Lorsque cette voie d'abord est privilégiée la vigilance concernant le risque de thrombose vasculaire doit être renforcée.

La transplantation hétérotopique par voie intra-péritonéale est moins étudiée dans la littérature. Elle représentait 21% des voies d'abord pratiquées dans notre série soit 54 procédures au total. Ceci constitue la plus importante série de transplantations réalisées par voie intra-péritonéale rapportée en France.

Dans les séries rapportées, cette voie d'abord n'est pas associée à une surmortalité comme le craignait Mazzuchi et al.. Le taux de complications chirurgicales est comparable à la voie extra-péritonéale (10,11). Elle ne retentit pas sur la survie du greffon (10,11).

Elle permet d'accéder aux gros vaisseaux rétropéritonéaux à distance de la zone de fibrose cicatricielle. Cela explique probablement le taux moins important de thrombose dans les séries où la voie intra-péritonéale est utilisée.

L'abord intra-péritonéal ouvre également la voie à la transplantation par voie coelioscopique robot assistée.

Elle est responsable d'une morbidité pariétale plus importante et pose le problème de la gestion de l'iléus réflexe pour l'alimentation et l'immunosuppression.

Une étude comparant la voie intra-péritonéale et la voie extra-péritonéale paraît nécessaire.

La principale force de cette étude tient au nombre de patients inclus. Il s'agit à notre connaissance de la plus large série de troisièmes transplantations rénales rapportée en Europe et de la deuxième plus importante dans la littérature après l'étude de registre de Redfield et al..

Comme le montre le diagramme 2 (partie 4.1) une part non négligeable des troisièmes transplantations rénales a été réalisée en dehors des centres collaborant au projet DIVAT. Il s'agit d'autant de procédures pour lesquelles nous ne disposons d'aucune donnée.

Nous avons pu conduire une analyse statistique multi-variée concernant un nombre important de variables per-opératoires choisies dans la littérature pour leur intérêt pronostique éventuel.

Une des limites de cette étude tient à son caractère rétrospectif et au biais de sélection qui en découle. Les résultats de cette étude en terme de survie du greffon ne sont applicables qu'à une population de patients ultra-sélectionnée et pas à l'ensemble des patients en échec d'une seconde transplantation rénale.

Le nombre de patients perdus de vue est important et représente 55% de l'effectif. Ces patients étaient considérés dans notre analyse statistique comme des succès de la transplantation ce qui contribue probablement à surestimer la survie des greffons lors d'une troisième transplantation rénale.

La base de donnée DIVAT est un outil précieux pour les équipes de transplantation de part la somme d'informations qu'elle rassemble. Elle capture cependant de façon parcel- laire les informations relatives à la procédure chirurgicale (sites d'anastomoses vascu- laires, durée opératoire, pertes sanguines etc.) ce qui vient compliquer l'analyse des complications chirurgicales rapportées.

V - Conclusion

Cette large série confirme la bonne fonction à court et long terme des troisièmes transplantations rénales.

Cette procédure chirurgicale complexe engendre un taux de complications vasculaires et urologiques important ce qui retentit de façon significative sur la survie du transplant au cours de la première année.

Dans ce contexte, la réutilisation d'une fosse iliaque déjà opérée est plus à risque de complication et potentiellement d'échec de transplantation qu'une transplantation réalisée par voie intra-péritonéale (transplantation dite « en position de troisième greffe »).

Notre étude souligne l'impact majeur de la qualité du transplant et notamment de l'âge du donneur sur la fonction du troisième transplant.

La longue ischémie froide des troisièmes transplantations rénales retentit sur la survie du transplant et doit être réduite à son minimum en optimisant les tests de compatibilité entre donneur et receveur.

La transplantation rénale à partir d'un donneur vivant permet de réduire la durée d'ischémie froide mais également de réaliser cette procédure complexe de façon programmée.

L'activité donneur vivant semble donc être la solution optimale pour une troisième transplantation rénale.

VI - Bibliographie

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, 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;341(23):1725-1730. doi:10.1056/NEJM19991203412303
2. Rao PS, Schaubel DE, Jia X, Li S, Port FK, Saran R. Survival on dialysis post-kidney transplant failure: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2):294-300. doi:10.1053/j.ajkd.2006.11.022
3. Gallichio MH, Hudson S, Young CJ, Diethelm AG, Deierhoi MH. Renal retransplantation at the University of Alabama at Birmingham: incidence and outcome. *Clin Transpl*. Published online 1998:169-175.
4. Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SSA. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation*. 2006;82(5):669-674. doi:10.1097/01.tp.0000235434.13327.11
5. Coupel S, Giral-Classe M, Karam G, et al. Ten-year survival of second kidney transplants: impact of immunologic factors and renal function at 12 months. *Kidney Int*. 2003;64(2):674-680. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00104.x
6. Redfield RR, Gupta M, Rodriguez E, Wood A, Abt PL, Levine MH. Graft and patient survival outcomes of a third kidney transplant. *Transplantation*. 2015;99(2):416-423. doi:10.1097/TP.0000000000000332
7. Hornberger JC, Best JH, Garrison LP. Cost-effectiveness of repeat medical procedures: kidney transplantation as an example. *Med Decis Making*. 1997;17(4):363-372. doi:10.1177/0272989X9701700401
8. Hagan C, Hickey DP, Little DM. A single-center study of the technical aspects and outcome of third and subsequent renal transplants. *Transplantation*. 2003;75(10):1687-1691. doi:10.1097/01.TP.0000062536.34333.BB
9. Mazzucchi E, Danilovic A, Antonopoulos IM, et al. Surgical aspects of third and subsequent renal transplants performed by the extraperitoneal access. *Transplantation*. 2006;81(6):840-844. doi:10.1097/01.tp.0000203559.57088.f6
10. Loupy A, Anglicheau D, Suberbielle C, et al. Long-term outcome of third kidney transplants. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(9):2693-2700. doi:10.1093/ndt/gfm226
11. Loupy A, Anglicheau D, Timsit MO, et al. Impact of surgical procedures and complications on outcomes of third and subsequent kidney transplants. *Transplantation*. 2007;83(4):385-391. doi:10.1097/01.tp.0000251407.66324.f9
12. Ooms LSS, Roodnat JI, Dor FJMF, et al. Kidney retransplantation in the ipsilateral iliac fossa: a surgical challenge. *Am J Transplant*. 2015;15(11):2947-2954. doi:10.1111/ajt.13369

13. Dabare D, Kassimatis T, Hodson J, et al. Outcomes in Third and Fourth Kidney Transplants Based on the Type of Donor. *Transplantation*. 2019;103(7):1494-1503. doi:10.1097/TP.0000000000002428
14. Izquierdo L, Peri L, Piqueras M, et al. Third and fourth kidney transplant: still a reasonable option. *Transplant Proc*. 2010;42(7):2498-2502. doi:10.1016/j.transproceed.2010.04.064
15. Reboux AH, Kamar N, Fort M, et al. A Third Renal Transplantation: Is It Relevant and Is It Worth It? *Transplantation Proceedings*. 2005;37(10):4199-4202. doi:10.1016/j.transproceed.2005.11.043
16. Heaphy ELG, Poggio ED, Flechner SM, et al. Risk factors for retransplant kidney recipients: relisting and outcomes from patients' primary transplant. *Am J Transplant*. 2014;14(6):1356-1367. doi:10.1111/ajt.12690
17. Arndorfer JA, Meier-Kriesche HU, Ojo AO, et al. Time to first graft loss as a risk factor for second renal allograft loss. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):1188-1189. doi:10.1016/s0041-1345(00)02379-4
18. Nghiem DD. Orthotopic kidney retransplantation in simultaneous pancreas kidney transplant patients with renal failure. *Transplant Proc*. 2008;40(10):3609-3610. doi:10.1016/j.transproceed.2008.06.072
19. Halawa A. The third and fourth renal transplant; technically challenging, but still a valid option. *Ann Transplant*. 2012;17(4):125-132. doi:10.12659/aot.883703
20. Nourbala MH, Ghaheri H, Kardavani B. Our experience with third renal transplantation: results, surgical techniques and complications. *Int J Urol*. 2007;14(12):1057-1059; discussion 1059. doi:10.1111/j.1442-2042.2007.01910.x
21. Gil-Vernet JM, Gil-Vernet A, Caralps A, et al. Orthotopic renal transplant and results in 139 consecutive cases. *J Urol*. 1989;142(2 Pt 1):248-252. doi:10.1016/s0022-5347(17)38721-9
22. Musquera M, Peri LL, Alvarez-Vijande R, Oppenheimer F, Gil-Vernet JM, Alcaraz A. Orthotopic kidney transplantation: an alternative surgical technique in selected patients. *Eur Urol*. 2010;58(6):927-933. doi:10.1016/j.eururo.2010.09.023
23. Howard RJ, Patton PR, Reed AI, et al. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation*. 2002;73(12):1923-1928. doi:10.1097/00007890-200206270-00013
24. Kienzl-Wagner K, Mark W, Maglione M, et al. Single-center experience with third and fourth kidney transplants. *Transpl Int*. 2011;24(8):780-786. doi:10.1111/j.1432-2277.2011.01269.x
25. Lamattina J, Sollinger H, Becker Y, Mezrich J, Pirsch J, Odorico J. Long-term pancreatic allograft survival after renal retransplantation in prior simultaneous pancreas-kidney recipients. *Am J Transplant*. 2012;12(4):937-946. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03916.x

26. Lledó-García E, González J, Martínez-Holguín E, Herranz-Amo F, Hernández-Fernández C. Beyond the Limits: How to Avoid a Surgical Nightmare in the Third and Subsequent Renal Transplantation Procedures. *Curr Urol Rep.* 2020;21(2):13. doi:10.1007/s11934-020-0964-7
27. Ojo A, Wolfe RA, Agodoa LY, et al. Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: multivariate analyses from the United States Renal Data System. *Transplantation.* 1998;66(12):1651-1659. doi:10.1097/00007890-199812270-00014
28. Laging M, Kal-van Gestel JA, Haasnoot GW, et al. Transplantation results of completely HLA-mismatched living and completely HLA-matched deceased-donor kidneys are comparable. *Transplantation.* 2014;97(3):330-336. doi:10.1097/01.TP.0000435703.61642.43
29. Park SC, Moon IS, Koh YB. Second and third kidney transplantations. *Transplant Proc.* 2006;38(7):1995-1997. doi:10.1016/j.transproceed.2006.06.018
30. Culty T, Timsit M-O, Neuzillet Y, Badet L, Kleinclauss F, Membres du Comité de transplantation de l'Association française d'urologie (CTAFU). [Urological complications of renal transplantation]. *Prog Urol.* 2014;24(12):723-732. doi:10.1016/j.purol.2014.06.004

VII - Annexes

Voies d'abord chirurgical

Les deux premières transplantations rénales consistent dans la grande majorité des cas en un abord extra-péritonéal de la fosse iliaque droite puis de la fosse iliaque contralatérale.

Contrairement aux deux premières transplantations, la troisième transplantation rénale est une procédure qui n'est pas standardisée. Plusieurs voies d'abord sont ainsi décrites dans la littérature :

- la transplantation hétérotopique par voie extrapéritonéale
- la transplantation hétérotopique par voie intrapéritonéale
- la transplantation orthotopique (voie extra-péritonéale)

a) Transplantation hétérotopique par voie extra-péritonéale

La voie d'abord extra-péritonéale est la voie d'abord la plus étudiée dans la littérature.

Il s'agit d'une retransplantation en fosse iliaque ipsilatérale c'est à dire déjà opérée.

Dans la plupart des études disponibles, elle est associée à une transplantectomie soit préalable dans la majorité des cas soit plus rarement synchrone. Elle n'est cependant pas indispensable à la réalisation du geste comme le rappelle Kienzl-Wagner dans une série de 41 transplantations réalisées par voie extra-péritonéale dans 96% des cas et sans aucune transplantectomie associée. Les greffons sont en effets atrophiés et constituent rarement un obstacle à l'implantation du nouveau greffon en fosse iliaque.

Mazzucchi a rapporté en 2006 une des toutes premières séries sur le sujet. Celle-ci comprenait 18 troisièmes transplantations (G3), 2 quatrièmes transplantations (G4) et enfin 1 cinquième transplantation (G5) réalisées entre 1990 et 2004. Il s'agissait exclusivement de transplantations réalisées par voie extra-péritonéale.

Pour expliquer leur choix de privilégier la voie d'accès extra-péritonéale, les auteurs évoquent les complications chirurgicales urologiques et digestives aux conséquences potentiellement dramatiques qui peuvent survenir lors d'une transplantation intra-péritonéale chez ces patients fragiles. Ils rappellent également que les biopsies rénales qui seront nécessaires chez ces patients fortement allo-immunisés sont plus difficile à réaliser lorsque le greffon est positionné dans la cavité péritonéale (9).

La procédure décrite est la même que pour une primo-transplantation avec quelques différences notables.

Une transplantectomie était systématiquement associée et réalisée au cours d'une première intervention. L'indication de la transplantectomie n'était pas précisée.

Les anastomoses vasculaires étaient réalisées en position céphalique afin d'éviter la zone cicatricielle.

	Anastomose veineuse	Anastomose artérielle
Iliaque externe	82 %	67 %
Iliaque commune	12 %	24 %
VCI/Aorte	6 %	9 %

Sites d'anastomose veineuse et artérielle (Mazzuchi et al.)

L'anastomose artérielle est ainsi réalisée sur l'artère iliaque externe en position céphalique ou sur l'artère iliaque commune.

L'anastomose veineuse, quand elle n'est pas réalisée sur la veine iliaque externe, est réalisée sur la veine iliaque commune ou bien sur la veine cave inférieure dont la dissection est plus aisée.

L'anastomose urinaire consistait en une anastomose urétéro-vésicale de type Lich-Gregoir dans la majorité des cas (90%). Il pouvait s'agir d'une anastomose urétéro-urétérale en cas de dissection vésicale impossible ce qui était le cas dans 10% des cas.

On peut noter le très faible recours à une endoprothèse urétérale dans ce groupe de patients (9,5%).

Un drainage au contact était réalisé une fois sur deux.

Le caractère complexe de la retransplantation en fosse iliaque ipsilatérale transparait dans cette étude au travers des deux paramètres objectifs rapportés que sont le temps opératoire et le taux de transfusion.

La durée opératoire moyenne était de 327 minutes dans le groupe retransplantation contre 212 minutes dans le groupe primo-transplantation (G1) ($p < 0,0001$). Le taux de transfusion dans le groupe retransplantation atteint 52% contre seulement 5,7% dans le groupe G1 ($p < 0,0001$). Le volume moyen transfusé n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes.

La retransplantation dans la fosse iliaque ipsilatérale est donc un geste à fort risque hémorragique.

On notait dans cette série un taux de complications majeures (une complication majeure étant définie comme une complication entraînant soit une reprise chirurgicale soit la perte du greffon) de 19%.

L'incidence des thromboses artérielles avec infarctus rénal total était évaluée à 9,5%. Il s'agissait à chaque fois d'anastomoses réalisées sur l'artère iliaque externe. Ce chiffre est cependant à pondérer pour les greffes de rang 3 compte tenu du fait qu'un des cas de thrombose rapporté est survenu sur un greffon de rang 4.

On notait par ailleurs un cas (4,8%) de thrombose d'une branche de la veine rénale diagnostiquée à l'occasion d'une échographie systématique. Cette thrombose infra-clinique a été traitée avec succès par une anticoagulation.

Une sténose précoce (30 jours post-opératoires) de l'anastomose urinaire était notée dans 9,5% des cas. Il s'agissait à chaque fois de patients avec une anastomose urétéro-vésicale selon Lich Gregoir non protégée par une endoprothèse urétérale.

De façon surprenante les auteurs ne font état d'aucun cas de fistule urinaire.

La survie des patients à 1 an était de seulement 76% contre 90% pour le groupe G1 sans toutefois de différence statistiquement significative entre les deux groupes. La mortalité était essentiellement d'origine infectieuse (3 pneumopathies) et cardiovasculaire (1 accident vasculaire cérébral).

La survie du greffon (non censurée pour les décès) à 1 an était de 46% pour les donneurs décédés et de 75% pour les donneurs vivants contre 86% (donneurs vivants et donneurs décédés, seul chiffre disponible) dans le groupe G1 ($p < 0,0001$).

Les décès avec un greffon fonctionnel (38%) ainsi que les thromboses artérielles (25%) représentaient les deux principales causes d'échec de G3 à 1 an suivies de la récurrence de la maladie initiale (25%) et du rejet chronique (13%).

L'incidence d'un retard au démarrage (DGF) était de 52% versus 29% lors d'une G1 ($p = 0,028$). Une prolongation de la durée d'ischémie tiède (WIT) en lien avec la difficulté de réalisation des anastomoses vasculaires est une des explications possibles. Cette donnée n'est malheureusement pas disponible dans cette étude.

Les auteurs évoquent par ailleurs une corrélation positive entre la survenue d'un retard au démarrage et la créatininémie à 1 an. Les données n'ont toutefois pas été rendues disponibles.

Dans cette série qui inclut un faible nombre de patients sur une période de temps assez vaste, il apparaît que la retransplantation dans la fosse iliaque ipsilatérale est une procédure complexe à haut risque hémorragique et thrombotique. La morbidité du geste de façon générale est importante.

Les auteurs ne font toutefois pas état d'une surmortalité notamment précoce qui lui serait associée.

La première série de patients français a été publiée en 2007 par Loupy et al.. Celle-ci portait sur 56 transplantations majoritairement réalisées par voie extra-péritonéale (64% des cas).

Le taux de complications post-opératoires était très élevé à 41%. Les auteurs notaient 11% de fistules urinaires au cours du premier mois et 9% de sténoses urétérales.

L'équipe néerlandaise de Ooms a publié en 2015 les résultats d'une étude cas-témoin dans laquelle sont analysés les résultats de 99 retransplantations dans une fosse iliaque ipsilatérale réalisées sur la période 1995-2013 chez des patients adultes. Le groupe comprenait essentiellement des troisièmes transplantations rénales (70 patients) mais également 5 transplantations de rang 2 (fosse iliaque contralatérale inutilisable) ainsi que des transplantations de rang 4 (N=18), 5 (N =5) et 6 (N=1).

Les transplantations combinées rein-foie et rein-pancréas étaient exclues afin de faciliter l'analyse des résultats notamment chirurgicaux.

Les patients étaient comptés plusieurs fois en cas de retransplantations multiples.

L'intervention consistait la encore en un abord extra-péritonéal de la fosse iliaque. Contrairement à la primo-transplantation il n'existait pas de latéralité préférentielle puisque la fosse iliaque gauche était autant utilisée (46%) que la fosse iliaque droite (54%).

La transplantectomie du greffon précédent était systématique dans cette série et réalisée dans 94% au cours d'une intervention antérieure. L'indication de la transplantectomie n'était la non plus pas précisée.

L'anastomose veineuse était une anastomose termino-latérale sur la veine iliaque externe (87 patients). En cas d'impossibilité d'utiliser la veine iliaque externe, le chirurgien utilisait soit la veine iliaque commune soit la veine cave inférieure. Chez 2 patients l'anastomose veineuse était une anastomose termino-terminale réalisée sur la veine du précédent greffon.

L'anastomose artérielle était également une anastomose de type termino-latérale sur l'artère iliaque externe (88 patients) ou l'artère iliaque commune si l'axe iliaque externe était inutilisable. Chez 2 patients l'anastomose artérielle était une anastomose termino-terminale réalisée sur l'artère du précédent greffon. Dans 2 situations le chirurgien a eu recours à une prothèse vasculaire.

	Anastomose veineuse	Anastomose artérielle
Iliaque externe	90 %	91 %
Iliaque commune	7 %	5 %
VCI/Aorte	1 %	0 %
Autres	2% (veine du précédent greffon)	2% (artère du précédent greffon) 2% (prothèse vasculaire)

Sites d'anastomose veineuse et artérielle (Ooms et al.)

L'anastomose urinaire consistait en une anastomose urétéro-vésicale de type Politano-Leadbetter (62%) ou de type Lich-Gregoir (38%).

La stratégie concernant la mise en place ou non d'une endoprothèse urétérale a changé au cours de l'étude : pas de sonde double J jusqu'en 2003 puis sonde double J uniquement si diurèse résiduelle jusqu'en 2010 puis sonde double J systématique.

Chacune de ces procédures chirurgicales était appariée avec 3 premières transplantations (297 patients contrôles au total) sur l'âge et le sexe du receveur, l'année de transplantation et le type de donneur (donneur décédé ou donneur vivant).

La survie des G3 était inférieure à celle des premiers greffons rénaux du groupe contrôle (HR 2,22, $p < 0,001$).

La courbe de survie selon Kaplan-Meier du groupe de l'étude (N=99) mettait en évidence un net décrochage au cours des premiers mois suivants la transplantation avec un nombre important de greffons perdus puis était parallèle à celle des 2 groupes contrôles (G1 et G2) après 1 an de suivi.

La survie des patients n'était quant à elle pas influencée par le rang de la greffe.

La retransplantation en fosse iliaque ipsilatérale apparaît à nouveau dans cette étude comme une procédure complexe.

La durée opératoire est significativement plus importante que lors d'une première greffe rénale (241 minutes en moyenne contre 180 minutes, $p < 0,001$) alors même que la transplantectomie avait déjà été réalisée dans la plupart des situations.

La durée d'ischémie tiède, reflet de la difficulté de réalisation des anastomoses vasculaires, était de 29 minutes en moyenne sans différence avec le groupe primo-transplantation ($p = 0,591$).

Le volume des pertes sanguines est plus important en rang 3 (médiane 500 mL contre 300 mL, $p < 0,001$) contrairement aux résultats de Mazzuchi et al. qui retrouvait un taux de transfusion plus important sans différence des volumes sanguins transfusés.

Cette procédure semble donc responsable d'hémorragies non seulement plus fréquentes mais également plus graves. La réalisation d'une hémostase de qualité dans une fosse iliaque remaniée est techniquement difficile et peut contribuer à expliquer cette différence.

Ces éléments n'avaient cependant pas d'impact sur la durée d'hospitalisation avec une durée médiane de séjour de 2 semaines ($p = 0,118$).

La définition de la thrombose vasculaire dans cette étude est imprécise et sujette par conséquent aux interprétations quant à son origine immunologique ou chirurgicale. Les thromboses veineuses et artérielles sont confondues sous le terme d'évènement thrombotique. Le taux d'évènements thrombotiques est nettement plus important dans le groupe retransplantation en comparaison avec le groupe primo-transplantation (8% contre 1,3%, $p=0,003$).

Il en résulte un pourcentage de transplantectomie à 1 an de 16% contre 5% seulement dans le groupe G1 ($p<0,001$). La seconde cause de transplantectomie après les évènements thrombotiques (31% des néphrectomies) est le rejet aigu (31%).

Le taux de complication urologique est équivalent entre les premières et les troisièmes greffes.

Le critère de jugement est cependant critiquable (mise en place d'une néphrostomie percutanée) et il faut noter des taux de complications urologiques importants dans les groupes G1 et G3 (18% et 14% respectivement).

Le taux de ré-intervention chirurgicale à 1 an pour saignement ou complication urologique ne diffère pas entre les 2 groupes.

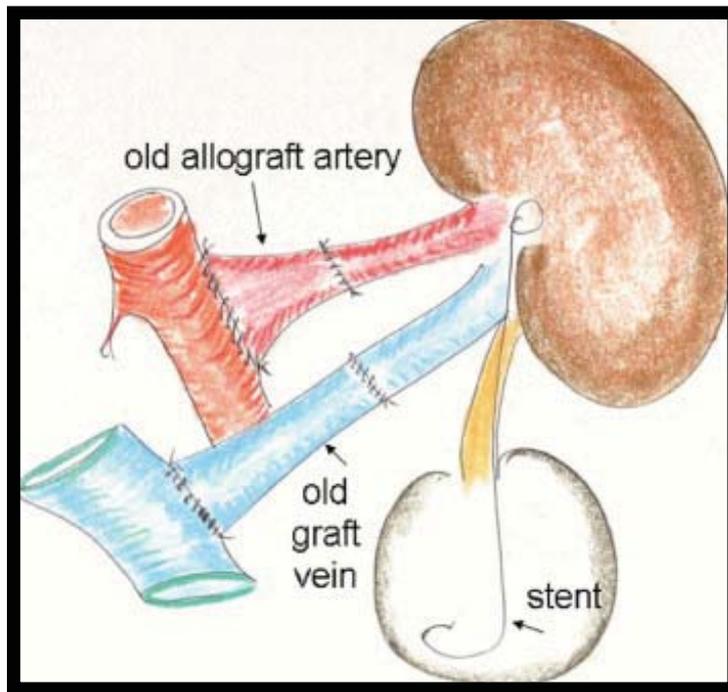
Les 2 greffons avec anastomose termino-terminale sur la veine du précédent greffon n'ont pas présenté de complication post-opératoire immédiate. Le premier greffon a cessé de fonctionner après 35 mois du fait d'un rejet chronique et le second fonctionnait toujours à 71 mois au moment du décès du receveur.

Les 2 greffons avec anastomose termino-terminale sur l'artère du précédent greffon ont tous les deux été repris dans les 96 heures pour hémorragie. Le premier greffon a cessé de fonctionner après 35 mois du fait d'un rejet chronique (anastomose veine et artère sur les vaisseaux du précédent greffon) et le second fonctionnait toujours à l'arrêt de l'étude.

En 2008, Nghiem a pour la première fois décrit la réutilisation des vaisseaux du précédent greffon pour la réalisation des anastomoses vasculaires.

Il rapporte le cas de 6 patients ayant reçu une transplantation combinée rein-pancréas en échec de leur transplantation rénale.

La perméabilité des vaisseaux rénaux était vérifiée à l'aide d'une scintigraphie rénale au Technétium-99 métastable et d'une échographie-doppler. Après une transplantectomie réalisée par voie intra-capsulaire, les vaisseaux étaient repérés puis spatulés pour la réalisation de l'anastomose.



Troisième transplantation hétérotopique utilisant les vaisseaux du précédent greffon
Crédit illustration : Nghiem (2008)

D'après l'auteur, cette approche est facilitée par un traitement immunosuppresseur d'entretien qui prévient le développement d'adhésions autour du greffon et facilite la dissection intra-capsulaire.

Elle permet une réduction significative du temps opératoire (1 heure en moyenne) en comparaison avec une approche extra-péritonéale classique. La durée moyenne d'hospitalisation était de 6 jours. La durée de suivi moyenne était de 39 mois. Nghiem ne rapportait pas de complication chirurgicale et notamment pas de sténose artérielle.

La retransplantation dans la fosse iliaque ipsilatérale est une des options chirurgicales envisageables. Elle est souvent recommandée par les auteurs comme la voie d'abord de première intention.

b) Transplantation hétérotopique par voie intra-péritonéale

Contrairement à la voie d'abord extra-péritonéale, la voie d'abord intra-péritonéale est très peu étudiée dans la littérature dans le contexte d'une troisième transplantation rénale chez l'adulte.

Les deux principales séries existantes ont été publiées en 2003 (Hagan et al.) et 2007 (Loupy et al.) et comprennent respectivement 13 et 25 transplantations réalisées par voie intra-péritonéales. La voie intra-péritonéale et ses complications n'y sont pas étudiées de façon indépendante.

D'un point de vue technique, l'incision consiste en une laparotomie médiane sous-ombilicale dans 65% des cas et une laparotomie xipho-pubienne dans les cas restants (Loupy).

L'anastomose veineuse est réalisée préférentiellement avec la veine cave inférieure plutôt qu'avec la veine iliaque commune droite dont la dissection est plus délicate (8). Le clampage est latéral/partiel réalisé à l'aide d'un clamp de Satinsky (8).

L'anastomose artérielle consiste essentiellement en une anastomose avec l'artère iliaque commune droite ou exceptionnellement en une anastomose réno-aortique (8).

L'anastomose réno-aortique expose à un risque important de sténose anastomotique.

L'anastomose urinaire est identique à celle réalisée en cas d'abord extra-péritonéal et consiste en une anastomose urétéro-vésicale selon Lich-Gregoir dans 100% des cas dans la série de Hagan et al. et dans 61% des cas dans la série de Loupy et al.

L'ouverture de la cavité péritonéale chez ces patients fragiles soumis à des protocoles d'immunosuppression renforcés peut laisser craindre une évolution défavorable en cas de survenue notamment d'une complication digestive ou d'une fistule urinaire (Mazzuchi).

Les deux séries citées précédemment ne rapportent pas de décès en lien avec une complication chirurgicale.

Dans la série mixte (voie extra-péritonéale et voie intra-péritonéale) de Hagan et al. le pourcentage de greffons perdus du fait d'un problème technique était de 13%.

Le taux de réintervention chirurgicale était de 6% (3 patients) comprenant un saignement d'origine veineuse et une fistule urinaire en rapport avec un uretère dévascularisé.

La dernière complication rapportée était une ischémie colique sigmoïdienne dont l'origine n'est pas précisée avec nécessité d'une chirurgie de Hartmann et une remise en continuité à 6 mois. La voie d'abord utilisée n'est malheureusement pas précisée.

La série française de Loupy et al. comprend 25 transplantations réalisées par voie intra-péritonéale soit 36% de l'effectif global.

Le taux de thromboses veineuse et artérielle rapporté était de 3,2%. Ce chiffre est inférieur à ceux retrouvés dans les séries où la voie d'abord est exclusivement extra-péritonéale. Mazzuchi et al. retrouvait par exemple un taux de thrombose artérielle de 9,5%.

Dans cette série la voie d'abord intra-péritonéale n'influçait ni le taux de complication chirurgicale ni la survie des troisièmes greffons en comparaison avec la voie d'abord extra-péritonéale.

Pour terminer, Nourbala et al. rapporte le cas de 9 troisièmes transplantations rénales réalisées par voie intra-péritonéale.

Dans cette série où les anastomoses vasculaires sont atypiques (anastomose termino-terminale sur l'artère iliaque interne ou sur l'artère mésentérique inférieure), il note la survenue d'une éviscération dans près d'un quart des cas sans toutefois de retentissement sur le fonctionnement du greffon.

L'auteur ne rapporte aucun cas de lymphocèle ou d'infection du site opératoire.

Le taux de survie des greffons à 1, 2 et 3 ans an était de 88%, 66% et 58%.

Le choix de la voie d'abord la plus adaptée au patient est complexe. Elle dépend des antécédents du patient et notamment de transplantectomie ou de chirurgie abdominale. Elle dépend également de l'état vasculaire de l'axe iliaque (8).

Les conversions de la voie extra-péritonéale vers la voie intra-péritonéale ne sont pas rares.

Dans une série où il rapporte les résultats de 19 troisièmes transplantations rénales réalisées par voie intra-péritonéale, Dabare et al. note que dans 21% des cas il s'agit d'une conversion per-opératoire du fait d'une dissection impossible de la fosse iliaque ou des vaisseaux iliaques externes.

Cette voie d'abord permet de s'affranchir des difficultés liées à une fosse iliaque multi-opérée encore potentiellement occupée par un greffon non fonctionnel.

Elle n'est pas responsable d'une surmortalité précoce.

Le taux de thrombose est potentiellement inférieur à celui retrouvé lors d'une retransplantation dans la fosse iliaque ipsilatérale.

Les complications chirurgicales existent malgré tout. Leur profil est différent.

On peut noter une forte incidence des complications de paroi à type d'éviscérations, d'éventrations ou encore d'infections du site opératoire.

A l'inverse, les lymphocèles dont l'incidence est élevée en cas de voie extra-péritonéale sont de façon logique exceptionnelles en cas d'ouverture de la cavité péritonéale.

Les incisions sont plus douloureuses et posent la question de la gestion péri-opératoire et post-opératoire de la douleur.

Par ailleurs, l'ouverture de la cavité péritonéale peut induire un iléus réflexe en particulier chez les patients qui présentent une neuropathie végétative (patients diabétiques). Cela retentit sur la prise des traitements immunosuppresseurs et leur surveillance.

L'alimentation des patients à la phase initiale est une autre problématique avec un possible recours transitoire à une alimentation parentérale avec les risques infectieux que cela comporte.

Enfin les biopsies sont techniquement plus difficiles lorsque le greffon est positionné dans la cavité péritonéale.

Avec toute la prudence requise compte-tenu des faibles effectifs des études citées et du faible niveau de preuve qui en découle il apparaît que la voie d'abord intra-péritonéale est une option réalisable et sûre chez des patients sélectionnés.

c) Transplantation orthotopique (voie extra-péritonéale)

Pour les patients qui ne sont pas éligibles à une transplantation hétérotopique du fait d'une athérosclérose aorte-iliaque sévère, d'une thrombose ilio-cave, d'une fibrose cicatricielle extensive dans les quadrants iliaques ou encore d'une obésité, la transplantation rénale orthotopique est une option envisageable.

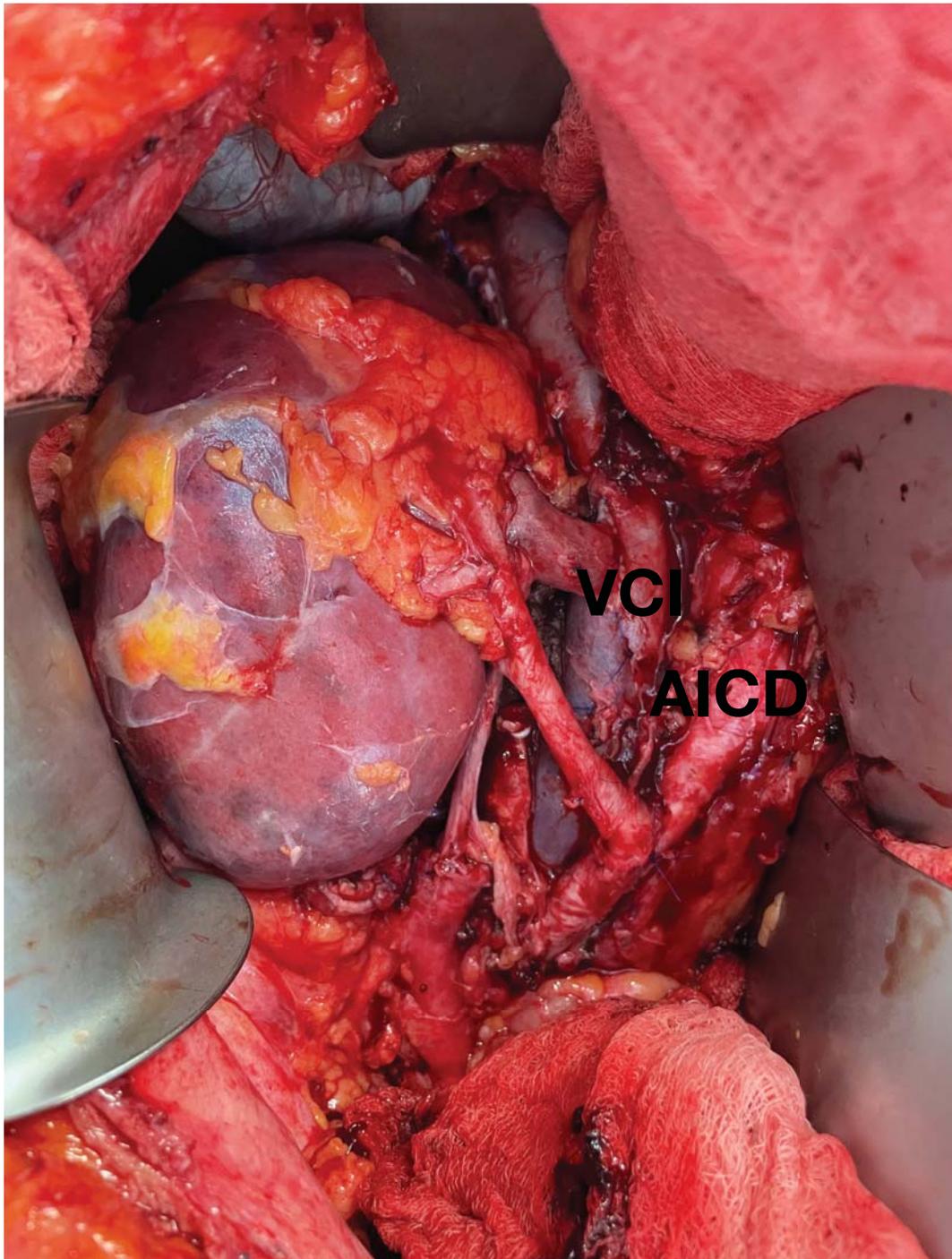
Cette technique a été employée pour la première fois en 1950 par Richard Lawler chez une patiente présentant une insuffisance rénale pré-terminale secondaire à une polykystose hépato-rénale.

Longtemps mise de côté du fait d'un risque réputé élevé de complication pancréatique, elle a été décrite pour la première fois en 1989 par Gil Vernet dans son article princeps «Orthotopic renal transplant and results in 139 consecutive cases». Il y rapporte une série de 139 patients opérés entre 1978 et 1987.

La technique rapportée est la suivante.

Avant l'intervention, la perméabilité de l'artère splénique est vérifiée (3,6% d'artères spléniques non utilisables). On vérifie également l'absence d'uropathie.

Le patient est installé en décubitus latéral droit. Le premier temps consiste à réaliser la néphrectomie gauche par voie rétropéritonéale via une lombotomie postéro-latérale emportant la douzième côte. L'artère rénale gauche, très souvent pathologique et inutilisable, est ligaturée. La veine rénale gauche est disséquée sur toute sa longueur jusque dans le hile rénal. Les vaisseaux spléniques sont repérés au travers du péritoine pariétal postérieur à la face antéro-médiale de la glande surrénale gauche puis disséqués. L'anastomose veineuse est réalisée avec la veine rénale native et l'anastomose artérielle avec l'artère splénique. La splénectomie n'est nécessaire que dans le cas où la veine splénique est elle aussi utilisée pour l'anastomose vasculaire.



**Transplantation rénale par voie intra-péritonéale
Voie d'abord dite « de troisième greffe »
(Crédit photographie : J. Branchereau)**

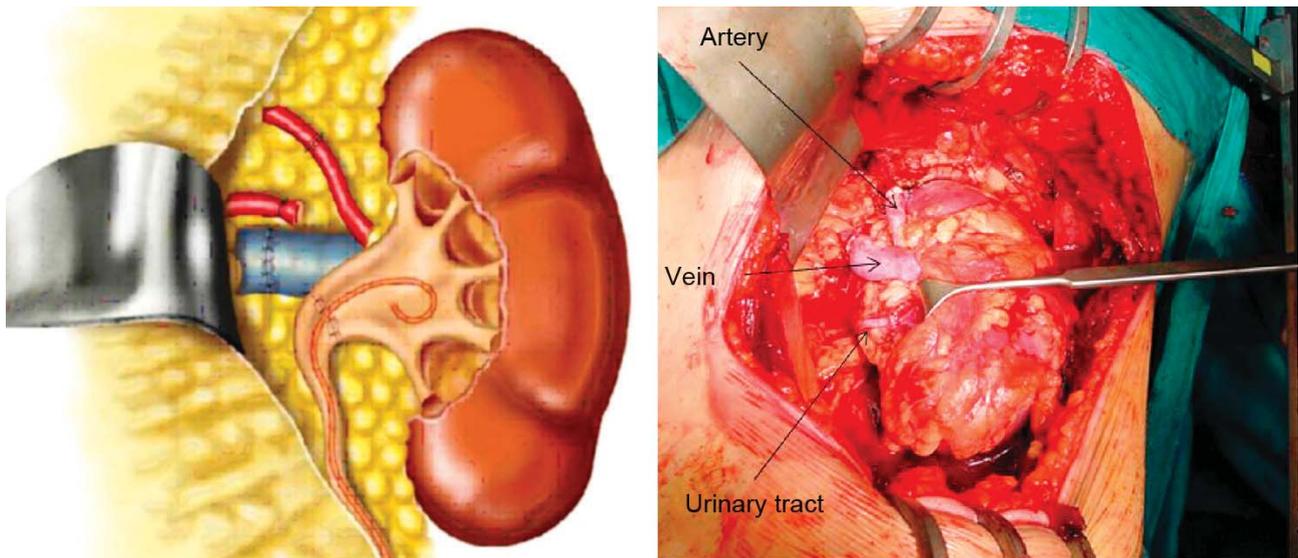
VCI : veine cave inférieure
AICD : artère iliaque commune droite

Le pyélon du rein natif a été disséqué jusque dans le hile afin de réaliser une anastomose pyélo-pyélique ou pyélo-urétérale après vérification au préalable de la perméabilité du système excréteur natif. La dissection poussée de la veine rénale native doit permettre de réaliser une anastomose urinaire sans tension. Un drainage par néphrostomie percutanée ou sonde double J est laissé en place pendant 15 jours.

Le temps opératoire moyen rapporté est de 140 minutes.

Le premier intérêt de cette technique selon Gil Vernet est de diminuer le risque de reflux vésico-urétéral qui est rendu responsable par l'auteur d'une part importante des échecs tardifs de greffe en cas de transplantation hétérotopique. Une ré-intervention sur une fosse iliaque déjà opérée, quand elle est nécessaire, s'avère par ailleurs être techniquement difficile et potentiellement dangereuse du fait de la proximité des vaisseaux iliaques et peut conduire éventuellement au retrait en urgence d'un greffon fonctionnel.

Cette technique permettait également d'éviter de provoquer une insuffisance érectile lorsque l'axe iliaque interne était utilisé pour l'anastomose vasculaire. Pour finir le greffon en position native est moins soumis aux traumatismes qu'un greffon en position iliaque.



Transplantation orthotopique
Crédit illustration et photographie : Musquera et al. (2010)

Le taux de sténose artérielle (sténose anastomose spléno-rénale) était de 3,2% (4 patients). Deux de ces sténoses ont été traitées par résection anastomose avec un bon résultat sans retentissement sur la fonction des greffons concernés.

L'auteur ne rapporte aucun cas de thrombose artérielle ou veineuse.

Deux reins ont été transposés en fosse iliaque du fait d'un vasospasme réfractaire de l'artère splénique (0,7%) et d'un mauvais retour veineux (0,7%) chez un patient pédiatrique avec un bon résultat.

Le taux de complication urologique était de 6,5% (8 patients) et incluait uniquement des fistules urinaires. Les données détaillées sont disponibles pour quatre d'entre eux. Chez 3 patients une réintervention avec nouvelle anastomose et omentoplastie a été réalisée avec un bon résultat. Une transplantectomie a du être réalisée chez le dernier patient du fait d'une fistule urinaire sur une anastomose calico-urétérale. C'est la seule transplantectomie consécutive à un problème d'ordre technique dans cette série.

À chaque fois un pédicule vasculaire trop court avec la tension consécutive sur l'anastomose urinaire était en cause.

L'auteur ne rapporte aucun cas de sténose urétérale ou encore de lymphocèle .

La morbidité pancréatique était limitée avec 1 cas seulement (0,7%) de fistule pancréatique.

Après une transplantation orthotopique les réinterventions pour réparation d'une complication vasculaire ou urologique ou les transplantectomies étaient plus simples qu'en fosse iliaque.

Le traitement des calculs était également simplifié (méat natif).

Musquera a publié en 2020 une actualisation de cette série avec 84 procédures supplémentaires réalisées entre 1987 et 2009 (223 patients au total). Contrairement à la cohorte historique, l'indication d'une transplantation orthotopique était impérative dans la majorité des cas. 42% présentaient ainsi une athérosclérose sévère et 29% des fosses iliaques inutilisables du fait des greffes antérieures. La moyenne d'âge était plus élevée (47 ans).

L'intervention était quasiment identique à celle décrite à l'origine par Gil Vernet. Elle différait de celle-ci par le type de drainage utilisé (endoprothèse urétérale plutôt que néphrectomie percutanée).

Le taux de complication vasculaire était globalement plus important dans cette série plus récente.

L'auteur notait un taux de sténose artérielle de 4%. Celles-ci étaient traitées par voie endovasculaire ou chirurgicalement. Les résultats ne sont pas précisés. Les taux rapportés de thrombose artérielle et de thrombose veineuse étaient respectivement de 5% et 1% avec 80% de transplantectomie dans ce groupe.

Ceci tient probablement au fait qu'il s'agissait d'indications impératives chez des patients plus âgés et comorbides.

Le taux de complication urologique était plus élevé à 11,9% (9,5% de fistule urinaire + 2,4% de sténose urinaire) sans toutefois de différence statistiquement significative.

Aucune complication pancréatique n'était rapportée.

La transplantation orthotopique semble donc être une option chirurgicale sûre chez des patients soigneusement sélectionnés chez qui une transplantation hétérotopique n'est pas réalisable.

VIII - Abstract

L'abstract présenté ici fait partie des abstracts sélectionnés pour le 114e congrès de l'association française d'urologie (AFU). Il a fait l'objet d'une communication orale le 18 novembre 2020.

Identification de facteurs de risque d'échec des troisièmes transplantations rénales, analyse multicentrique de 269 greffes.

a b d e e
Aurélien Graveleau , Morgane Péré , Clarisse Kerleau , Emmanuel Morelon , Lionel Badet ,
g g h h h
Marc Ladriere , Jacques Hubert , Christophe Legendre , Arnaud Méjean , Marc-Olivier Tismit ,
i i a a
Antoine Sicard , Laeticia Albano , Marie-Aimee Perrouin-Verbe , Stephane De Vergie , Olivier
a a c a a d
Bouchot , Pascal Glemain , Gilles Blancho , Jérôme Rigaud , Georges Karam Magali Giral , Ju-
a
lien Branchereau ; and DIVAT consorsium

(a) Clinique urologique, Hôpital Hôtel Dieu, CHU de Nantes, Nantes, France

(b) Plateforme de méthodologie et de biostatistique, Hôpital Hôtel Dieu, CHU de Nantes, Nantes, France

(d) Centre de néphrologie et de transplantation, Hôpital Hôtel Dieu, CHU de Nantes, Nantes, France

(e) Service de transplantation, néphrologie et immunologie clinique, Hôpital Edouard Herriot, Hospices de Lyon, Lyon, France

(g) Service de transplantation rénale, CHU Brabois, Nancy, France

(h) Service de transplantation rénale, Hôpital Necker AP-HP, Paris, France

(i) Service de néphrologie, Hôpital Pasteur, Nice, France

Introduction

La transplantation rénale est le meilleur traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale. En cas d'échec ou d'arrêt de fonction de deux précédents transplants, il persiste un bénéfice à une troisième transplantation (G3). La survie de ces transplants est inférieure aux précédents. L'objectif de cette étude est d'analyser les facteurs de risque de complications des G3 afin d'en préciser les indications.

Méthode

269 troisièmes transplantations rénales sur des receveurs Majeurs ont été recensées au sein de la cohorte prospective multicentrique DIVAT (Données Informatisées et VALidées en Transplantation). L'extraction de données a concerné des variables donneurs et receveurs pré-per et post-opératoires sélectionnées pour leur intérêt dans la littérature. L'analyse principale a été réalisée en univariée, puis en multivariée sur les facteurs de risque de complications et d'échecs des G3. Les valeurs descriptives sont analysées en médiane Q1-Q3.

Résultats

L'âge des receveurs G3 a été 48.00 ans [39.00;54.00], l'IMC a été de 22.10 kg/m² [20.10;24.60]. 135 (50.18%) avaient une insuffisance rénale d'origine urologique. L'âge des donneurs a été de 52.00 ans [41.00;59.00], dont 33.46% de donneur à critères élargis (ECD). L'ischémie froide (IF) a été de 20.36 heures [15.10;26.70]. 82 patients sont retournés en dialyse et 41 sont décédés principalement du fait de pathologies cardio-vasculaire (29%) et néoplasique (20%). 136 (58,30%) ont un G3 toujours fonctionnel, la survie des transplants G3 a été représentée selon Kaplan Meier (figure 1). Les facteurs influant significativement la survie des G3 ont été un transplant ECD ($p=0.0577$), l'âge du donneur ($p=0.0071$), l'IF ($p=0.0178$) et la survenue de complications vasculaires post greffe ($p=0.0755$). Un donneur vivant (DVA) impact positivement la survie G3 ($p=0.0345$).

Discussion

La survie des G3 est particulièrement influencée par des critères de qualité des transplants. L'IF doit alors être réduite au maximum. Une sélection optimale des donneurs en privilégiant les DVA augmente le succès des G3. Le risque de décès avec un transplant fonctionnel ici majeur doit être pris en compte dès la décision d'inscription et souligne l'importance du suivi.

Titre de Thèse : IDENTIFICATION DE FACTEURS DE RISQUE D'ECHEC DES TROISIEMES TRANSPLANTATIONS RENALES

Introduction : La transplantation est le meilleur traitement de l'insuffisance rénale terminale. Il persiste un bénéfice à réaliser une troisième transplantation rénale (G3) en cas d'échec des deux premières procédures. La survie des G3 est inférieure. L'objectif est d'analyser les facteurs de risque d'échec des troisièmes transplantations afin de préciser les indications de cette procédure.

Matériels et méthodes : 269 G3 ont été recensées au sein de la cohorte DIVAT sur la période 2000-2018. Les données extraites ont été sélectionnées pour leur intérêt pronostique potentiel dans la littérature. Nous avons mené une analyse statistique multivariée sur les facteurs de risque d'échec des G3.

Résultats : L'âge du donneur (HR 1,03, IC95% 1,01-1,05 p=0,0068) et la durée d'ischémie froide (HR 1,02, IC95% 1,00-1,05 p=0,0227) diminuent la survie des G3. Le recours à un donneur vivant améliore la survie des G3 (HR 0,25, IC95% 0,06-0,95 p=0,0420). Le recours à un donneur ECD semble diminuer la survie des G3 (différence non significative). Les décès avec un greffon fonctionnel sont responsables de 35% des échecs de transplantation.

Discussion : Le risque de décès avec un greffon fonctionnel est majeur et souligne l'importance d'une sélection pré-opératoire rigoureuse des patients et de leur surveillance attentive durant la période post-opératoire. La survie des G3 est particulièrement influencée par la qualité des greffons. L'ischémie froide a un impact significatif conséquent et doit être réduite au minimum. Le recours à un donneur vivant améliore de façon significative la survie des G3. Cette activité semble être la solution optimale et doit être encouragée.

RESUME

- TROISIEME TRANSPLANTATION RENALE
 - COMPLICATIONS VASCULAIRES
 - COMPLICATIONS UROLOGIQUES
 - FACTEURS DE RISQUE D'ECHEC DE TRANSPLANTATION
 - CAUSES DE DECES DU RECEVEUR
-

MOTS-CLES