

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS  
ANNEE 2018

---

**THESE D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**Mention Spécialité – Discipline Néphrologie**

Présentée et soutenue publiquement le  
**Lundi 08 Octobre 2018 à 18 heures**

Salle des Thèses – Bâtiment E – 2<sup>ème</sup> étage  
3, rue des Louvels, 80000 AMIENS

**Madame Mathilde LANDO**

**TITRE DE LA THESE :**

**Impact de l'insuffisance rénale aiguë au stade précoce de l'allogreffe  
de cellules souches hématopoïétiques sur la reconstitution immunitaire:  
étude monocentrique rétrospective**

N° 2018 - 141

Le Président et Directeur de thèse,  
**Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN**

Les Membres du Jury,  
**Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU**  
**Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT**  
**Madame le Docteur Brigitte GUBLER**  
**Madame le Docteur Raïfah MAKDASSI**

**Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN**

**Professeur des Universités-Praticien Hospitalier**

**Néphrologie**

**Doyen, Directeur de l'Unité de Formation et de Recherche de Médecine d'AMIENS**

**Chef du service de Néphrologie, médecine interne, dialyse, transplantation**

Vous me faites l'honneur de présider le jury et de diriger cette thèse. J'ai choisi de rester à Amiens pour me former à la néphrologie et c'est sans regret que je termine cet internat qui a été formateur et enrichissant. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide et votre soutien tout au long de ces années. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU**  
**Professeur des Universités-Praticien Hospitalier**  
**Hématologie, transfusion**  
**Chef du service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire**  
**Chef du Pôle « Oncopôle »**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Le semestre que j'ai passé en hématologie a été une expérience enrichissante tant sur le plan médical qu'humain. Ce semestre a aussi été la source d'inspiration de ce travail de thèse alliant la néphrologie et l'hématologie.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT**  
**Professeur des Universités-Praticien Hospitalier**  
**Médecine interne**

C'est un honneur et un plaisir de vous avoir en tant que membre de mon jury de thèse.  
Le semestre passé en médecine interne a été formateur tant sur le plan théorique que  
pratique et m'a apporté la rigueur et la réflexion nécessaires à tout bon néphrologue.  
Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**Madame le Docteur Brigitte GUBLER**

**Maître de Conférences-Praticien Hospitalier**

**Immunologie**

**Responsable du Centre d'Activité « Oncobiologie moléculaire »**

**Pôle « Biologie, pharmacie et santé des populations »**

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

**Madame le Docteur Raifah MAKDASSI**

**Praticien Hospitalier**

**Néphrologie**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre accompagnement et les précieux conseils, émanant de votre riche expérience, que vous m'avez transmis durant ces années d'internat. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

A *Clément*, pour l'amour que l'on partage, ta patience et ton soutien depuis tant d'années, pour l'implication que tu as eu dans ce travail, les précieux conseils et les corrections.

A *mes parents*, pour votre amour et votre soutien inconditionnel qui m'ont permis d'arriver où j'en suis aujourd'hui.

A *Grégoire et Thibaut* mes frères, *Anne-Laure et Maud* mes belles sœurs adorées et bien sûr *Jade*, le précieux temps que nous partageons est la définition même du bonheur.

A *Patrick et Patricia* mes beaux-parents, *Emeline, Valentin et Amaury*.

A tous les médecins qui ont contribué à ma formation de néphrologie : *Najeh, Marianne, Pierre-François, Hakim, Claire, Justine, Dimitri et Caroline*.

A *Ophélie*, sans toi mon internat n'aurait pas été le même... tous ces semestres passés à tes côtés, dans les bons moments comme les plus durs, et ce n'est pas fini.

A *Maryam*, tu m'as adoptée dès le début de l'internat et as toujours été présente, tu m'as tant apporté, je ne te remercierai jamais assez. *Ornella*, je suis fière de te compter parmi mes plus fidèles amies et de savoir que je peux compter sur toi, tu as toujours les mots justes. *Mathieu*, une année entière passée à tes côtés pour le pire et surtout pour le meilleur, ta bonne humeur a rendu ces semestres moins difficiles. *Jihane* toujours fidèle au poste, c'est toujours un plaisir de te revoir. Bien plus qu'une amitié est née durant ces quelques mois où nous étions tous néphrologues en herbe, vous avez rendu ce semestre inégalable.

A *Maïté*, au-delà de ton amitié, et du brillant médecin que tu es, tu as su me convaincre que la néphrologie était la plus belle spécialité du monde, je ne t'en remercierai jamais assez.

A *Victoria*, merci pour ces dix années riches en souvenirs, en confidences, et en moments inoubliables.

A nos amis globe-trotteurs : *Léa, Thibault, Jean-Denis, Delphine* (merci pour la relecture) dans l'attente de nos prochaines aventures.

Aux amis que l'internat m'a apportés semestre après semestre : *Clémence, Inès, Agathe et Julien, Audrey Ullmer, Hélène Kemp, Pierre, Pauline, Gauthier, Xiaoli, Coralie, Alexis, François, Clément Gourguechon, Amandine* (chouquette un jour, chouquette toujours...), *Audrey Lozier, Mickaël*.

Aux amis de l'externat: *Mathilde, Alexandra, Alice, Antoine*.

A *Julie et Meghann* mes amies de toujours.

Aux copains du laboratoire : *Lucie, Yuthiline, Maria, Olivier, Thibault*, l'année recherche a été une belle expérience grâce à vous.

A l'ensemble de mes co-internes de néphrologie et d'ailleurs : *Hélène, Ivona, Alex, Quentin*.

Aux équipes paramédicales et secrétaires de néphrologie, soins intensifs et hémodialyse qui nous facilitent la vie et rendent le quotidien plus agréable.

Sans oublier ma plus grande source d'inspiration : *Holi*.



## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	11
<b>1. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques</b> .....	11
<b>2. Insuffisance rénale aiguë</b> .....	12
<b>3. Insuffisance rénale aiguë post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques</b> .....	12
3.1 Epidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë post-allogreffe .....	12
3.2 Etiologies de l'insuffisance rénale aiguë post-allogreffe.....	12
3.3 Pronostic de l'insuffisance rénale aiguë post-allogreffe.....	13
<b>4. Reconstitution immunitaire post-allogreffe</b> .....	14
<b>5. Insuffisance rénale et conséquences sur le système immunitaire inné et adaptatif</b> .....	15
<b>6. Hypothèse et objectif de l'étude</b> .....	15
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	17
<b>1. Conception de l'étude et critères d'inclusion</b> .....	17
<b>2. Données colligées</b> .....	17
2.1 Démographie et comorbidités.....	17
2.2 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	17
2.3 Fonction rénale .....	17
2.4 Reconstitution immunitaire .....	18
2.5 Pronostic post-allogreffe .....	19
<b>3. Analyses statistiques</b> .....	19
<b>RESULTATS</b> .....	20
<b>1. Caractéristiques de la population</b> .....	20
<b>2. Caractéristiques et facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë post-allogreffe</b> .....	20
<b>3. Insuffisance rénale aiguë et reconstitution immunitaire post-allogreffe</b> .....	21
<b>4. Insuffisance rénale aiguë et risque d'infections tardives post-allogreffe</b> .....	22
<b>5. Insuffisance rénale aiguë et risque d'insuffisance rénale chronique post-allogreffe</b> .....	22
<b>6. Insuffisance rénale aiguë et survie post-allogreffe</b> .....	22
<b>DISCUSSION</b> .....	24
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	33
<b>TABLEAUX ET FIGURES</b> .....	41
<b>ANNEXES</b> .....	53
<b>RESUME</b> .....	54

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

AKIN : Acute Kidney Injury Network

CMV : cytomégalovirus

CSH : cellules souches hématopoïétiques

CSP : cellules souches périphériques

DFG : débit de filtration glomérulaire

GVH : graft versus host

GVL : graft versus leukemia

HR : hazard ratio

IC : intervalle de confiance

IL : interleukine

IRA : insuffisance rénale aiguë

IRC : insuffisance rénale chronique

KDIGO : Kidney Disease Improving Global

LB : lymphocytes B

LT : lymphocytes T

MAT : micro-angiopathie thrombotique

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

MO : moelle osseuse

NIH : national institute of health

NK : natural killer

OR : Odd-ratio

PNN : polynucléaires neutrophiles

RIFLE : Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease

SOS : syndrome d'obstruction sinusoidale

## INTRODUCTION

### 1. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) a une place de plus en plus importante dans la prise en charge des hémopathies malignes ou non. Le nombre d'allogreffes de CSH est en augmentation croissante ces dernières années. En France, 1958 allogreffes de CSH ont été déclarées à l'agence de biomédecine en 2016 contre 1252 greffes en 2006, soit une majoration de 50% en 10 ans. En 2016 en France, les quatre principales indications de l'allogreffe de CSH étaient la leucémie aiguë myéloblastique (41%), la leucémie aiguë lymphoblastique (14%), la myélodysplasie (10%), et les lymphomes non Hodgkiniens (10%) [1].

La procédure d'allogreffe de CSH s'effectue en plusieurs étapes. La première est le conditionnement qui consiste, selon son intensité, à détruire les cellules tumorales résiduelles et favoriser la prise de greffe chez le receveur. Il comporte une chimiothérapie, à laquelle est parfois associée une irradiation corporelle totale. Le conditionnement est, soit myéloablatif (chez les sujets jeunes) causant une aplasie irréversible en l'absence de réinjection de CSH, soit à toxicité réduite (chez les patients les plus fragiles du fait de leurs âge ou comorbidités) causant une aplasie transitoire et réversible [2]. La seconde étape est la réinjection d'un greffon composé de CSH issu de cellules souches périphériques (CSP), de moelle osseuse (MO) ou de cellules de sang de cordon placentaire. On parle d'allogreffe géno-identique si le donneur (issu de la fratrie) est HLA-identique au patient, d'allogreffe haplo-identique en cas de donneur familial avec un seul haplotype HLA commun, et d'allogreffe phéno-identique pour un donneur non apparenté inscrit au fichier international des donneurs. L'action sur l'hémopathie est double, à la fois liée au conditionnement et à l'action des CSH du donneur sur les cellules tumorales (« *graft versus leukemia* » - GVL).

Malgré l'amélioration de la survie globale au cours de l'allogreffe de CSH, la survenue de multiples complications limite la survie à long terme (49% de survie à 5 ans en France en 2016) [1]. La complication majeure de l'allogreffe de CSH est la réaction du greffon contre l'hôte (« *graft versus host* » - GVH) qui nécessite la mise en place d'un traitement immunosuppresseur au long cours. Les anti-calcineurines, seuls ou en association au mycophénolate mofétil, au méthotrexate ou au cyclophosphamide, sont majoritairement utilisés pour prévenir la GVH [3, 4]. Parmi les autres complications redoutées figurent les

infections (bactériennes, virales ou fongiques) et l'insuffisance rénale aiguë (IRA), qui contribue à augmenter significativement la morbi-mortalité des patients [5, 6].

## **2. Insuffisance rénale aiguë**

L'IRA est définie selon diverses classifications en stades de gravité croissante. Trois grands systèmes de classification sont actuellement utilisés et validés par les sociétés savantes : RIFLE (pour *Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease*), AKIN (pour *Acute Kidney Injury Network*) et KDIGO (pour *Kidney Disease Improving Global Outcomes*). Ils reposent principalement sur le taux de créatinine sérique, le débit de filtration glomérulaire (DFG) et/ou la diurèse (Tableau 1).

## **3. Insuffisance rénale aiguë post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

### **3.1 Epidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë post-allogreffe**

L'IRA est un phénomène relativement fréquent durant la procédure d'allogreffe de CSH. Elle apparaît chez 30 à 75% des patients allogreffés dans un délai médian de 30 jours [7–9]. Dans une étude réalisée chez 218 patients allogreffés, Mori et al. a montré que 30% des patients ont développé une IRA de stade 1, 16% une IRA de stade 2 et 16% une IRA de stade 3, selon la classification AKIN [8]. Les IRA survenant au cours de l'allogreffe de CSH sont donc le plus souvent légères ou modérées (classe R ou I de la classification RIFLE et stade 1 ou 2 des classifications AKIN et KDIGO). Le recours à la dialyse est nécessaire dans 10 à 30 % des cas [10, 11].

### **3.2 Etiologies de l'insuffisance rénale aiguë post-allogreffe**

Les causes d'IRA chez les patients allogreffés de CSH sont multiples et non-exclusives (Figure 1). Rares sont les cas histologiquement documentés en raison de la gravité de l'état clinique de ces patients et des troubles de l'hémostase contre-indiquant la biopsie rénale.

L'utilisation de *médicaments néphrotoxiques* est inévitable au cours de la prise en charge des patients allogreffés de CSH : les chimiothérapies utilisées lors du conditionnement,

les immunosuppresseurs utilisés pour la prévention de la GVH, ou encore les anti-infectieux utilisés en prophylaxie ou à visée curative, sont susceptibles de provoquer ou d'aggraver une IRA en raison de leur toxicité principalement tubulaire [8, 9, 12].

La survenue d'un *état septique*, fréquent chez ces patients immunodéprimés, contribue au développement de l'IRA en induisant une vasodilatation périphérique responsable d'une hypovolémie relative, ainsi qu'une vasoconstriction des artéioles afférentes responsables d'une diminution de la perfusion rénale. Il existe aussi une toxicité tubulaire directe, secondaire à l'action de cytokines pro-inflammatoires [9, 13, 14]. La *déshydratation* est un phénomène commun dans les suites du conditionnement de l'allogreffe. Il apparaît fréquemment une hypovolémie secondaire aux difficultés d'hydratation (mucite), et aux pertes digestives (colite du neutropénique, GVH digestive) [13, 15]. Parmi les causes plus rares, on peut citer les *micro-angiopathies thrombotiques* (MAT), caractérisées par des lésions de l'endothélium vasculaire, souvent secondaires à l'utilisation de la ciclosporine, et favorisées par une infection ou par la GVH [13, 16]. La survenue d'un *syndrome d'obstruction sinusoidale* (SOS), complication hépatique rare liée à l'intensité du conditionnement, est susceptible de provoquer des lésions endothéliales des capillaires sinusoides hépatiques entraînant une nécrose et une fibrose hépatocellulaires. Il en résulte une hypertension portale et, dans les stades les plus sévères, un syndrome hépatorénal [8, 13, 17]. Le *syndrome de prise de greffe* entraîne des modifications de la volémie et de la perméabilité capillaire pouvant favoriser la survenue d'une IRA. Il survient principalement le premier mois post-allogreffe [18]. La *GVH aiguë* survient classiquement dans les 3 premiers mois suivant l'allogreffe de CSH. Elle peut donner une atteinte rénale d'origine multifactorielle : hypovolémie, infection secondaire aux immunosuppresseurs, néphrotoxicité des anti-calcineurines, infiltration rénale par les lymphocytes B (LB) du greffon [16, 19]. Enfin, les *cystites hémorragiques à BK virus et adénovirus* peuvent se compliquer d'authentiques néphropathies interstitielles aiguës [20, 21].

### **3.3 Pronostic de l'insuffisance rénale aiguë post-allogreffe**

La survenue d'une IRA dans la population des patients allogreffés de CSH a un impact sur la morbi-mortalité à court et long terme. Cet excès de mortalité est retrouvé dans de nombreuses études avec des risques relatifs allant de 3 à 9 [5, 6]. De nombreuses études ont montré que le risque de décès augmente avec la sévérité de l'atteinte rénale [8, 9, 22]. La

mortalité est majeure (jusqu'à 80% des patients) en cas de recours à l'épuration extra-rénale [10, 23]. Concernant la survie rénale, la survenue d'une IRA au stade précoce de l'allogreffe entraîne une augmentation du risque d'insuffisance rénale chronique (IRC) et de maladies rénales chroniques [7, 15, 24].

#### **4. Reconstitution immunitaire post-allogreffe**

La reconstitution immunitaire post-allogreffe de CSH est un processus long et complexe qui joue un rôle déterminant dans le pronostic de la maladie [25, 26]. En effet, la qualité de la reconstitution immunitaire est essentielle pour limiter la survenue des complications post-allogreffe (telles que les infections, la GVH ou encore les rechutes de l'hémopathie) et contribue à la survie à long terme [27].

La reconstitution de l'immunité innée est la plus précoce et survient dans les premiers mois après l'allogreffe [28]. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) apparaissent environ 2 semaines après l'allogreffe en cas de réinjection de CSP, et 3 semaines en cas de réinjection de MO [29, 30]. Les monocytes, les cellules dendritiques et les lymphocytes *natural killer* (NK) se normalisent dans le premier mois post-greffe [28, 31, 32].

La reconstitution de l'immunité adaptative est plus longue et peut atteindre plusieurs mois ou années [33, 34]. Les lymphocytes T (LT) mettent 6 à 12 mois à se reconstituer. Les LT cytotoxiques CD8+ sont les premiers à se normaliser après quelques mois alors que les LT auxiliaires CD4+ ont une reconstitution plus lente, pouvant atteindre 12 à 24 mois [33, 35]. Les LB se reconstituent de façon relativement tardive, environ 12 mois après l'allogreffe [35].

Les facteurs influençant la reconstitution immunitaire sont nombreux. Il s'agit principalement du type de greffon et de la quantité de cellules nucléées totales et CD34+ réinjectées, du type de greffe [35, 36] et de la compatibilité HLA [35–38], de l'âge et du sexe du donneur [37]. Le conditionnement, l'utilisation d'anticorps anti-thymoglobulines et la radiothérapie influencent aussi la reconstitution immunitaire [39–41]. Enfin, dans les suites de l'allogreffe, les facteurs influençant la reconstitution sont l'immunosuppression utilisée en prévention de la GVH, la survenue de GVH aiguë ou chronique et la présence d'une réactivation à cytomégalovirus (CMV) [35, 42, 43].

## **5. Insuffisance rénale et conséquences sur le système immunitaire inné et adaptatif**

On observe habituellement une augmentation du nombre et de l'activation des PNN au cours de l'IRC. Cependant, il existe des anomalies de leurs fonctions telles que la migration, le « *rolling* », la phagocytose et la bactéricidie [44, 45]. Enfin, plusieurs travaux ont démontré qu'il existe une augmentation de l'apoptose des PNN dans l'IRC [46].

Dans l'insuffisance rénale, il apparaît une diminution du nombre et de la fonction des cellules dendritiques [47]. L'incubation de cellules dendritiques en condition urémique altère leur différenciation et leur fonction avec une diminution de la capacité à produire de l'interféron alpha et à activer et différencier les LT [48, 49]. Le taux de lymphocytes NK semble aussi diminuer aux stades avancés de l'IRC [50].

L'immunité adaptative est également altérée en contexte urémique avec l'apparition d'une lymphopénie touchant les lignées B et T [51]. D'une part, il apparaît une lymphopénie B avec réduction des sous-populations lymphocytaires B immatures, naïves et mémoires [33, 51]. La diminution du taux de LB pourrait être liée à une plus grande susceptibilité de ces cellules à l'apoptose [52]. D'autre part, il apparaît une diminution des LT, avec une diminution des LT CD4+ naïfs et mémoires avec le déclin de la fonction rénale [53]. Cette lymphopénie pourrait être la conséquence à la fois d'une diminution de leur production thymique et d'une augmentation de leur apoptose [52–54]. Il existe aussi des altérations fonctionnelles avec une diminution des capacités de prolifération des LT CD4+ [55]. A contrario, le taux de LT CD8+ en contexte urémique a plutôt tendance à augmenter [53]. Enfin, il existe une diminution des LT régulateurs ainsi qu'une altération de leur fonction [56].

La principale conséquence des altérations immunitaires en contexte urémique est une augmentation du risque infectieux [57]. Ainsi, la mortalité liée au sepsis est multipliée par 30 chez les patients dialysés comparativement à la population générale [58]. D'autre part de nombreux travaux relatent une moindre réponse vaccinale aux stades avancés de l'IRC avec des taux de séroconversion plus faibles [59].

## **6. Hypothèse et objectif de l'étude**

Il existe peu de données évaluant la reconstitution immunitaire des patients allogreffés de CSH ayant présenté une IRA. Nous émettons l'hypothèse que la survenue d'une IRA au

stade précoce de la greffe pourrait avoir un impact sur la reconstitution immunitaire et le pronostic des patients à long terme. En effet, comprendre comment l'IRA agit sur la reconstitution immunitaire pourrait améliorer la prise en charge et le pronostic des patients allogreffés.

L'**objectif principal** de cette étude est de déterminer si la survenue d'une IRA précocement après l'allogreffe de CSH a un retentissement sur la reconstitution immunitaire. Les objectifs secondaires sont de caractériser l'IRA, d'évaluer les conséquences de la survenue d'une IRA précoce sur les complications tardives post-allogreffe de CSH, et notamment sur le risque infectieux et les rechutes, la fonction rénale, ainsi que la mortalité.



## **PATIENTS ET METHODES**

### **1. Conception de l'étude et critères d'inclusion**

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique au CHU Amiens-Picardie. Notre population est représentée par l'ensemble des patients adultes ayant bénéficié d'une première allogreffe de CSH entre le 1<sup>er</sup> juillet 2012 et le 30 avril 2018 dans le service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire. Nous avons exclu les patients ayant des antécédents d'allogreffe de CSH, ou présentant une non prise ou un rejet de greffe. Les informations cliniques et biologiques ont été recueillies à partir des dossiers papiers et informatiques des patients grâce au logiciel DX Care®. Le suivi a été arrêté au 15/07/2018.

### **2. Données colligées**

#### **2.1 Démographie et comorbidités**

Pour chaque patient, les données démographiques (sexe, date de naissance), la fonction rénale estimée selon la formule MDRD (pour *Modification of Diet in Renal Disease*) et les antécédents d'hypertension artérielle et de diabète au moment de l'inclusion ont été relevés.

#### **2.2 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

Les principales caractéristiques de la greffe ont été colligées : type d'hémopathie et statut hématologique au moment de la greffe, type de greffe et de greffon, richesse du greffon en cellules CD34+, conditionnement utilisé et dose d'irradiation corporelle totale, traitement immunosuppresseur en prévention de la GVH. Le caractère myéloablatif du conditionnement a été défini selon les critères du *National Institute of Health* (NIH) [2].

#### **2.3 Fonction rénale**

Les patients présentant une IRA survenant entre le début du conditionnement et le 30<sup>ème</sup> jour de la greffe étaient inclus dans le groupe IRA. L'IRA était définie selon la classification RIFLE par une diminution d'au moins 25% du DFG initial ou une augmentation

de 50% de la créatininémie. Les patients étaient considérés comme présentant une IRA si les modifications de créatinine ou DFG apparaissaient dans un délai maximal de 7 jours et persistaient au moins 48 heures. Du fait du caractère rétrospectif de notre étude, les critères basés sur la diurèse pour le diagnostic de l'IRA n'ont pas été utilisés. L'IRA a été caractérisée en termes de durée, de créatininémie maximale, de délai de survenue, de sévérité (selon les critères RIFLE, voir Tableau 1 pour les définitions) et de nécessité de recours à une épuration extra-rénale.

La prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II ou diurétiques durant les 30 premiers jours de greffe a été relevée, ainsi que l'utilisation d'agents anti-infectieux néphrotoxiques (vancomycine, aminosides, amphotéricine B, aciclovir, valganciclovir, foscavir).

Les complications liées au conditionnement ou à l'allogreffe de CSH pouvant influencer la fonction rénale ont été colligées. Il s'agissait de la survenue d'un SOS, d'une MAT, d'une GVH aiguë ou chronique nécessitant un traitement systémique et d'infections bactériennes, virales ou fongiques. Les infections considérées comme significatives, et retenues dans l'analyse étaient : les bactériémies, les chocs septiques, les réactivations virales traitées à CMV, EBV, HHV6 et JC virus, les aspergilloses broncho-pulmonaires invasives, les pneumocystoses et les fongémies. Les infections étaient considérées comme précoces si elles survenaient entre le début du conditionnement et les 30 premiers jours post-allogreffe, sinon elles étaient considérées comme tardives. Les infections à BK virus ont été recueillies séparément en raison de leur pathogénicité directe sur le rein.

## **2.4 Reconstitution immunitaire**

La reconstitution immunitaire a été évaluée sur plusieurs paramètres. A court terme, nous avons évalué la durée totale d'aplasie en jours. La sortie d'aplasie était définie par le premier de 2 jours consécutifs avec un taux de PNN supérieur à  $500/\text{mm}^3$  [60]. La sortie d'aplasie était considérée comme tardive si elle survenait dans un délai supérieur ou égal à 21 jours.

A plus long terme, ont été relevés à 3 mois, 6 mois et 1 an post-allogreffe le taux de leucocytes, PNN, lymphocytes totaux, LT auxiliaires CD4+, LT cytotoxiques CD8+, LB, lymphocytes NK ainsi que le taux de gammaglobulines.

## **2.5 Pronostic post-allogreffe**

Le pronostic des patients allogreffés a été évalué sur plusieurs paramètres. Nous avons recueilli les complications post-allogreffe suivantes : infections tardives, rechute de l'hémopathie initiale, survenue d'une GVH chronique nécessitant un traitement systémique, décès du patient à 3 mois, 2 ans et en fin de suivi, cause du décès. Les infections considérées comme significatives et retenues dans l'analyse étaient : les bactériémies, les chocs septiques, les réactivations virales à CMV, EBV, HHV6 et JC virus traitées, les aspergilloses broncho-pulmonaires invasives, les pneumocystoses et les fongémies. Les infections étaient considérées comme tardives si elles survenaient après les 30 premiers jours de greffe. Pour évaluer le pronostic rénal, nous avons recueilli les paramètres suivants : insuffisance rénale à 1 an, 2 ans et en fin de suivi (évaluée grâce au DFG estimé selon la formule MDRD). L'IRC était définie par un DFG inférieur à 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> pendant une durée d'au moins 3 mois selon les critères KDIGO.

## **3. Analyses statistiques**

La médiane et l'intervalle interquartile ont été utilisés pour décrire les variables quantitatives continues. Les médianes ont été comparées par le test de Mann Whitney. Les variables qualitatives sont exprimées en valeurs absolues et pourcentage. Le test du chi-2 a été utilisé pour comparer les variables qualitatives.

En analyse univariée, les proportions ont été comparées grâce au test du chi-2. Les risques ont été exprimés sous forme d'Odd-ratio (OR) avec un intervalle de confiance (IC) à 95%. Les différences entre les groupes ont été retenues pour un  $p < 0,05$ . Les variables pour lesquelles il existait une différence significative en analyse univariée avec un  $p < 0,05$  ont été incluses dans l'analyse multivariée grâce à un modèle de régression logistique.

La survie a été analysée par la méthode de Kaplan Meier. Les courbes de survie ont été comparées par le test du Log-rank.

Les résultats étaient considérés comme significatifs pour une probabilité inférieure à 0,05. L'analyse statistique a été faite à l'aide du logiciel SPSS® (v.21).

## RESULTATS

### 1. Caractéristiques de la population

Durant la période de l'étude, 202 patients ont été inclus dont 92 (46%) avec IRA (Figure 2). L'âge médian était de 54 (45-62) ans. La population était composée à 63% d'hommes. L'indication de l'allogreffe de CSH était dans 51% des cas une leucémie aiguë. Les patients étaient majoritairement en rémission complète au moment de la greffe (56%). Concernant les types de greffe : 54% étaient phéno-identiques, 36% géno-identiques, et 10% haplo-identiques. Les cellules souches périphériques étaient utilisées dans 86% des cas comme source de greffon. Les conditionnements étaient myéloablatifs dans 28% des cas et à toxicité réduite dans 72% des cas (Tableau 2).

Il n'y avait pas de différence entre les groupes IRA et non IRA, hormis sur la répartition des hémopathies. Il existait un nombre plus important de lymphomes (Hodgkinien ou non-Hodgkinien) dans le groupe IRA et plus de myélofibroses et de leucémies aiguës dans le groupe non IRA. En particulier, le DFG initial, le conditionnement, la dose d'irradiation, la quantité de cellules CD34+ réinjectées et l'utilisation de traitements immunosuppresseurs n'étaient pas différents entre les deux groupes (Tableau 2).

Comme attendu, la créatininémie maximale était significativement augmentée dans le groupe IRA en comparaison au groupe non IRA : 118 (97-185)  $\mu\text{mol/L}$  contre 78 (64-93)  $\mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,01$ ). La durée de suivi médiane était significativement plus courte dans le groupe IRA : 11 (2-33) mois contre 17 (7-31) mois ( $p = 0,04$ ) (Tableau 2).

### 2. Caractéristiques et facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë post-allogreffe

Dans notre cohorte, 92 patients (46%) ont présenté une IRA entre le début du conditionnement et les 30 premiers jours de greffe. Le délai médian de survenue de l'IRA était de 15 (7-21) jours après la réinjection de CSH. La durée médiane de l'IRA était de 8 (4-20) jours. La créatininémie maximale médiane était de 118 (97-185)  $\mu\text{mol/L}$ . Les IRA étaient de classe R dans 53% des cas, de classe I dans 24% des cas et de classe F dans 23% des cas. Le recours à la dialyse a été nécessaire dans 12% des cas.

En analyse univariée, les facteurs de risque de développer une IRA étaient la survenue d'une infection précoce (OR = 2,33; IC 95% : 1,31-4,15), d'un SOS (OR = 8,10; IC 95% : 1,76-37,21) et l'utilisation d'anti-infectieux néphrotoxiques (OR = 2,17; IC 95% : 1,23-3,83). En analyse multivariée, seule la survenue d'une infection précoce (OR = 1,94; IC 95% : 1,01-3,73) ou d'un SOS (OR = 5,96; IC 95% : 1,26-28,11) restait associée à une augmentation du risque d'IRA (Tableau 3). Concernant la survenue d'une infection précoce, la différence entre les groupes était significative pour les infections fongiques (13% dans le groupe IRA contre 3% dans le groupe non IRA ;  $p < 0,01$ ), mais pas pour les infections bactériennes ou virales (Annexe 1).

### **3. Insuffisance rénale aiguë et reconstitution immunitaire post-allogreffe**

Les patients du groupe IRA présentaient une durée d'aplasie médiane significativement plus longue que ceux du groupe non IRA : 19 (17-23) jours contre 17 (12-20) jours ( $p = 0,04$ ). De même, le nombre de patients ayant présenté une aplasie longue était plus important dans le groupe IRA : 37% contre 22% ( $p = 0,02$ ) (Tableau 4).

En analyse univariée, les facteurs de risque d'aplasie longue étaient la survenue d'une IRA (OR = 2,10; IC 95% : 1,13-3,90), ou d'une infection précoce (OR = 2,16; IC 95% : 1,16-4,01), l'irradiation corporelle totale (OR = 3,00; IC 95% : 1,35-6,64), et un greffon d'origine médullaire (OR = 6,43; IC 95% : 2,76-14,97), l'utilisation d'anti-thymoglobulines (OR = 0,49; IC 95% : 0,25-0,98) était un facteur protecteur. En analyse multivariée, il persistait une association significative entre la sortie d'aplasie tardive et l'existence d'une IRA (OR = 2,11; IC 95% : 1,05-4,24) et l'utilisation d'un greffon d'origine médullaire (OR = 7,62; IC 95% : 2,67-21,72) (Tableau 5).

Il n'a pas été mis en évidence de différence concernant le taux de leucocytes, PNN, lymphocytes totaux, LT CD4+, LT CD8+, LB, lymphocytes NK à 3 mois et 6 mois entre les patients du groupe IRA et du groupe non IRA. En revanche, le taux de gammaglobulines à 3 mois était significativement diminué dans le groupe IRA comparativement au groupe non IRA : 5,9 (3,6-8,7) g/L contre 7,7 (4,6-10,3) g/L ( $p = 0,03$ ). Cette différence n'était plus significative à 6 mois (Tableau 6).

#### **4. Insuffisance rénale aiguë et risque d'infections tardives post-allogreffe**

Dans notre cohorte, les infections tardives étaient significativement plus fréquentes dans le groupe IRA en comparaison au groupe non IRA : 62% contre 38% ( $p < 0,01$ ). La différence entre les groupes était significative pour les infections bactériennes (23 contre 7% ;  $p < 0,01$ ) et fongiques (15 contre 5% ;  $p = 0,03$ ) mais pas pour les infections virales (36 contre 34% ;  $p = 0,82$ ) (Tableau 4).

Les facteurs de risque d'infections tardives en analyse univariée étaient l'IRA (OR = 2,56; IC 95% : 1,39-4,71), le conditionnement de type myéloablatif (OR = 2,44; IC 95% : 1,26-4,75), l'IRC (OR = 3,03; IC 95% : 1,18-7,74), la GVH aiguë (OR = 1,95; IC 95% : 1,08-3,51). En analyse multivariée, il persistait une association significative entre la survenue d'une infection tardive et l'IRA (OR = 2,17; IC 95% : 1,10-4,26), le conditionnement de type myéloablatif (OR = 2,85; IC 95% : 1,35-6,02), l'IRC (OR = 2,71; IC 95% : 1,06-7,28) et la GVH aiguë (OR = 2,03; IC 95% : 1,03-3,98) (Tableau 7).

#### **5. Insuffisance rénale aiguë et risque d'insuffisance rénale chronique post-allogreffe**

Le DFG de fin de suivi était significativement réduit dans le groupe IRA comparativement au groupe non IRA : 63 (36-94) mL/min contre 87 (64-112) mL/min ( $p < 0,01$ ). En revanche, il n'y avait pas de différence significative concernant le DFG à 1 et 2 ans. De même, le nombre de patients présentant une IRC à distance de la greffe était significativement supérieur dans le groupe IRA : 23% contre 9% ( $p < 0,01$ ) (Tableau 4).

En analyse univariée, les facteurs de risque d'IRC post-allogreffe étaient l'IRA précoce (OR = 3,12; IC 95% : 1,29-7,55), les infections tardives (OR = 3,03; IC 95% : 1,18-7,74), le DFG initial  $< 90$  mL/min (OR = 9,94; IC 95% : 3,80-25,99), l'existence d'une MAT (OR = 6,50; IC 95% : 1,23-34,26) et l'irradiation corporelle totale (OR = 2,76; IC 95% : 1,01-7,54). En analyse multivariée, seul un DFG initial  $< 90$  mL/min était associé à la survenue d'une IRC (OR = 9,25; IC 95% : 3,35-25,58) (Tableau 8).

#### **6. Insuffisance rénale aiguë et survie post-allogreffe**

Il existe une diminution significative de la survie globale à 2 ans dans le groupe IRA comparativement au groupe non IRA : 48% contre 70% ( $p < 0,01$ ) (figure 3A). La survie à 2

ans était influencée par la sévérité de l'IRA selon le stade RIFLE : 62% en cas d'IRA grade R, 49% en cas d'IRA grade I et 13% en cas d'IRA grade F ( $p < 0,01$ ) (Figure 3B).

Le taux de décès en fin de suivi, était significativement augmenté dans le groupe IRA : 54,3% contre 33,6% ( $p < 0,01$ ). Le taux de décès en fin de suivi augmentait avec la sévérité de l'IRA : 41% de décès en cas d'IRA grade R, 50% en cas d'IRA grade I et 90% en cas d'IRA grade F ( $p < 0,01$ ) (Tableau 4). La cause du décès était plus fréquemment d'origine infectieuse chez les patients du groupe IRA : mais cette différence n'était pas significative (62 % contre 39 % ;  $p = 0,06$ ). Par ailleurs, il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant la survenue d'une GVH chronique (45 contre 42% ;  $p = 0,72$ ) ou d'une rechute de l'hémopathie initiale (18 contre 24% ;  $p = 0,37$ ) (Tableau 4).

Le seul facteur de risque de décès à 3 mois retrouvé en analyse univariée était l'IRA (OR = 5,59; IC 95 % : 2,49-12,54), (Tableau 9).

## DISCUSSION

Notre étude a permis de mettre en évidence que l'IRA au stade précoce de l'allogreffe de CSH était fréquente. Les facteurs de risque associés à l'IRA étaient la survenue d'une infection précoce et d'un SOS. L'IRA était associée à une reconstitution immunitaire altérée avec une durée d'aplasie plus longue et un taux de gammaglobulines significativement diminué à 3 mois. Les conséquences à plus long terme de l'IRA étaient une augmentation significative du risque d'infections tardives, une moins bonne fonction rénale à distance et une moins bonne survie à 2 ans.

Il n'existe que peu de données concernant les IRA survenant dans le premier mois post-allogreffe de CSH. La plupart des études évaluent la survenue d'une IRA dans les 100 jours suivant la greffe de CSH. Nous avons souhaité évaluer l'effet de l'IRA sur la reconstitution immunitaire précoce (et notamment sur la sortie d'aplasie). Pour cette raison, il était nécessaire d'évaluer la survenue d'une IRA et ses conséquences, sur un délai plus court. La fréquence de l'IRA post-allogreffe dans notre cohorte (46%) est concordante avec les rares données de la littérature. Seule une étude pédiatrique a évalué l'IRA dans le premier mois après l'allogreffe et retrouvait 52% d'IRA [61]. Sehgal et al. retrouvait 48% d'IRA survenant durant les deux premières semaines de l'allogreffe de CSH [17]. Enfin, Shingai et al. retrouvait 22% d'IRA avant la prise de greffe, qui survenait dans un délai médian de 21 jours [7].

La principale limite de ces données est qu'il existe une grande variabilité dans les différentes études concernant les définitions de l'IRA post-allogreffe. Nous avons choisi de définir l'IRA selon les critères de la classification RIFLE. En effet, il a été démontré que dans la population de patients allogreffés de CSH, cette classification était plus sensible que la classification AKIN, surtout pour les patients présentant des IRA légères [62]. Les critères de la classification KDIGO ont été peu évalués dans cette population et n'ont pas été comparés aux classifications RIFLE et AKIN.

Concernant les facteurs de risque d'IRA, notre étude a montré que la survenue d'une IRA était associée à la survenue d'infections précoces (OR = 1,94) et d'un SOS (OR = 5,96). Ces données sont concordantes avec celles de Mori et al. qui a montré que le SOS était associé à l'IRA avec un OR à 2,99. Le sepsis était associé à l'IRA de stade AKIN supérieur ou égal à 2 avec un OR à 2,36 [8]. Dans notre étude, les infections précoces étaient



principalement fongiques. Cela est en accord avec l'étude de Sehgal et al. dans laquelle les infections fongiques étaient significativement associées à la survenue d'IRA post-allogreffe avec un OR à 3,26 [17].

D'autres facteurs ont été décrits dans la littérature et peuvent être séparés en trois catégories selon qu'ils soient liés 1) au receveur, 2) au conditionnement ou au greffon de CSH, 3) aux complications survenant dans les suites de l'allogreffe de CSH. Concernant les facteurs liés au receveur, le diabète et une IRC préexistante sont associés à l'IRA post-allogreffe de CSH [8, 63]. Le diabète n'est pas apparu comme associé à l'IRA dans notre travail mais son incidence y était moindre. De même la présence d'une IRC préexistante dans notre travail était anecdotique : seuls 5 patients avaient un DFG compris en 50 et 60 mL/min avant l'allogreffe. L'utilisation d'un greffon obtenu à partir de sang de cordon [12], un conditionnement myéloablatif [9] ou une incompatibilité HLA donneur-receveur [61] sont aussi associés à l'IRA post-allogreffe. Les données concernant le conditionnement sont discordantes : certaines études sont en faveur d'une association péjorative [9], d'autres en faveur d'un effet protecteur [12], et d'autres encore, comme notre étude, ne retrouvent pas d'effet [8]. Concernant les complications liées à l'allogreffe de CSH et associées à la survenue d'une IRA, on peut citer la présence d'une MAT [16], l'admission en réanimation [5], une réactivation à CMV [64], une GVH aiguë sévère (grade 3 ou 4) [16], et l'administration de médicaments néphrotoxiques [8, 9, 12, 13]. La survenue d'une GVH aiguë dans notre travail n'était pas associée à la survenue d'une IRA, en partie parce que nous n'avons pas pris en compte la gravité de la GVH et que le délai d'évaluation de l'IRA était trop court. Les MAT n'étaient pas associées à la survenue de l'IRA mais étaient relativement rares dans notre cohorte.

La reconstitution immunitaire est un élément déterminant pour le pronostic des patients. Une mauvaise reconstitution immunitaire favorise la survenue d'infections en post-allogreffe [34]. Il a été démontré que la survenue d'infections au décours de l'allogreffe est favorisée par une lymphopénie B, une inversion du rapport CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> et un défaut de réponse aux toxines tétaniques [65]. Un taux élevé de lymphocytes totaux limite la survenue d'infections virales et fongiques [26]. En effet, de nombreux travaux retrouvent qu'une meilleure reconstitution en LT CD4<sup>+</sup> protège contre la survenue d'infections opportunistes et en particulier virales [66–68]. Le taux de lymphocytes NK pourrait moduler la survenue

d'infections fongiques invasives [69]. Un déficit en LB mémoires favorise particulièrement la survenue d'infections bactériennes à germes encapsulés [70].

La survenue de GVH est aussi influencée par la reconstitution immunitaire. Une lymphopénie B est associée à la survenue de GVH aiguë et chronique [43]. Les lymphocytes semblant les plus impliqués dans la survenue de GVH sont les LT régulateurs, une sous-population de LT CD4+ ayant pour rôle de maintenir la tolérance immunitaire. En effet, les LT régulateurs semblent limiter la survenue de GVH sans entraver l'effet GVL bénéfique de la greffe [71]. Un faible taux de LT régulateurs est associé à la survenue d'une GVH aiguë et/ou chronique [72]. De plus il a été démontré que l'infusion de LT régulateurs dans des modèles animaux et humains pourrait limiter la survenue de GVH [71, 73, 74].

La survenue d'une rechute de l'hémopathie peut également être influencée par la qualité de la reconstitution immunitaire [75]. Un taux de LT à 30 jours supérieur à  $450/\text{mm}^3$  est associé à une diminution significative des rechutes ( $21\pm 5\%$  contre  $44\pm 7\%$  ;  $p < 0,01$ ) [25]. Ceci peut-être expliqué par le fait que les lymphocytes, en particulier NK et T CD4+, jouent un rôle dans l'effet GVL [76]. En conséquence, une lente reconstitution lymphocytaire post-allogreffe est associée à une augmentation du risque de rechutes de l'hémopathie [26, 75].

La reconstitution immunitaire influence la survie à court et long terme des patients allogreffés. Dans un travail mené chez 1109 allogreffés de CSH, une lymphopénie  $< 2000/\text{mm}^3$  pendant les trois premiers mois post-allogreffe était associée à une diminution de la survie globale à 5 ans (28% contre 46% ;  $p < 0,01$ ), et à une augmentation de la mortalité non liée aux rechutes (40% ; contre 18% ;  $p < 0,01$ ) [77]. Un taux de LT à 30 jours supérieur à  $450/\text{mm}^3$  serait aussi associé à une amélioration significative de la survie globale ( $71\pm 5\%$  contre  $38\pm 6\%$  ;  $p < 0,01$ ) et à une diminution de la mortalité non liée aux rechutes ( $9\pm 3\%$  contre  $36\pm 6\%$  ;  $p < 0,01$ ) [25]. En particulier, un taux plus élevé de LB, LT totaux, LT CD4+, LT CD8+ et LT régulateurs après allogreffe de CSH améliore la survie globale [78, 79].

Notre étude est la première à mettre en évidence un lien entre l'IRA post-allogreffe et une reconstitution immunitaire altérée. Chez les patients du groupe IRA, la sortie d'aplasie était retardée de 2 jours comparativement aux patients du groupe non IRA. L'implication clinique de cette sortie d'aplasie retardée reste cependant à définir. En effet, si l'aplasie prolongée est un facteur de risque connu d'infection fongique [80] nous n'avons pas évalué leur moment de survenue, notamment par rapport à l'IRA et la sortie d'aplasie. De plus, nous avons évalué la survenue d'une IRA dans les 30 jours post-allogreffe, or la sortie médiane

d'aplasie était de 19 jours, par conséquent certains patients ont développé l'IRA après la sortie d'aplasie. Evaluer l'effet de l'IRA précédant la prise de greffe aurait été plus pertinent.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer les effets de l'IRA sur la reconstitution immunitaire. Le stress oxydant induit par l'IRA pourrait influencer la reconstitution des PNN, et donc la sortie d'aplasie, en retardant la prise de greffe [81, 82]. L'action du stress oxydant sur l'hématopoïèse serait liée à des effets génotoxiques et pro-apoptotiques [82]. De plus, la sortie d'aplasie retardée associée à l'IRA pourrait être la conséquence d'une accumulation des chimiothérapies utilisées dans le conditionnement du fait de la diminution de leur élimination rénale [83].

L'inflammation est un phénomène largement décrit au cours de l'IRA et pourrait moduler l'immunité et la reconstitution immunitaire dans les suites d'un épisode d'IRA après allogreffe de CSH [84]. Suite à une IRA, il apparaît une inflammation locale et systémique se traduisant par une augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires [85–87]. Cette augmentation semble être liée à une augmentation de leur production à la fois rénale et extrarénale ainsi qu'à la diminution de leur clairance par le rein [88, 89]. Par exemple, les macrophages péri-vasculaires situés dans la partie médullaire du rein produisent de l'IL-6 en réponse à la production de molécules par les cellules tubulaires rénales [86]. L'IL-6 semble particulièrement impliquée dans les phénomènes inflammatoires secondaires à une IRA [86, 90]. D'autres médiateurs de l'inflammation tels que l'IL-1 $\beta$ , -8, -10 et -12, le TNF $\alpha$  et l'endothéline ont été retrouvés au niveau pulmonaire [87, 88], plasmatique [89], cardiaque [91] ou hépatique [92], soulignant le caractère systémique des phénomènes inflammatoires dans l'IRA. Dans ces études, l'accumulation de cytokines favorisait l'apoptose des cardiomyocytes [91], et des hépatocytes [92] entraînant des anomalies de fonction des organes correspondants. L'apoptose des cellules de l'immunité pourrait être un des mécanismes de l'altération de la reconstitution immunitaire post-allogreffe au cours de l'IRA.

Une autre hypothèse est que l'IRA pourrait entraîner une sénescence immunitaire précoce, comme retrouvée dans l'IRC, qui fragiliserait la reconstitution immunitaire post-allogreffe de CSH. Betjes et al. a évalué le taux de lymphocytes T, leur sensibilité à l'apoptose et la longueur de leurs télomères, et a montré un vieillissement de 20 ans entre l'âge immunologique et l'âge physiologique des patients présentant une IRC terminale [54].

Dans notre travail, nous n'avons pas mis en évidence de différence en ce qui concerne le taux de leucocytes, PNN et lymphocytes à 3 et 6 mois entre les 2 groupes. Cependant l'absence de déficit quantitatif n'élimine pas un déficit fonctionnel.

Contrairement à l'IRC, il existe peu de données concernant l'impact de l'IRA sur l'immunité. Les données, concernant principalement des modèles murins, n'ont pas montré d'altération quantitative des populations leucocytaires. Cependant, des altérations fonctionnelles ont déjà été décrites. Ainsi, dans des modèles murins d'IRA, il apparaît des altérations du recrutement, du « rolling », de l'extravasation et de la transmigration des PNN [44, 93]. Ces anomalies fonctionnelles pourraient être secondaires à des altérations des protéines de surface des PNN telles que la selectine [44, 94] et à l'accumulation d'une toxine urémique pro-inflammatoire, la resistine, qui pourrait altérer le cytosquelette des PNN [95]. L'IRA semble aussi altérer les fonctions phagocytaires et bactéricides des macrophages [96].

Il n'a pas été décrit d'effet de l'IRA sur la fonction des lymphocytes, et notamment des LB. Pourtant, notre étude a montré une diminution significative du taux de gammaglobulines à 3 mois en cas d'IRA chez les patients allogreffés de CSH. Bien que modérée (5,9 g/L) et transitoire (disparition à 6 mois post-allogreffe), cette hypogammaglobulinémie pourrait participer à l'augmentation du risque d'infections tardives (principalement bactériennes et fongiques) mise en évidence dans notre étude [97]. Dans la littérature il existe peu de données sur le taux de gammaglobulines en contexte urémique mais l'existence d'une lymphopénie B a déjà été décrite [51]. Nous n'avons cependant pas mis en évidence de diminution significative des lymphocytes B chez nos patients. Une autre hypothèse pour expliquer cette hypogammaglobulinémie concerne la répartition des hémopathies dans les groupes IRA et non IRA. En raison d'une surreprésentation de lymphomes dans le groupe IRA, il est possible que ces patients aient été plus exposés au rituximab (un anticorps monoclonal anti-CD20).

Concernant la reconstitution post-allogreffe de CSH, même en l'absence d'IRA, il a été démontré que des anomalies fonctionnelles persistent pendant plusieurs mois sur de nombreuses lignées cellulaires, en dehors de tout déficit quantitatif. Ainsi, les lymphocytes NK, dont le nombre se normalise rapidement (environ 1 mois après l'allogreffe), ne sont fonctionnels (synthèse de cytokines pro-inflammatoires) que vers le 6<sup>ème</sup> mois post-allogreffe [32, 98]. Par conséquent, une des hypothèses permettant d'expliquer l'augmentation significative du risque infectieux dans le groupe IRA après allogreffe de CSH, est qu'il existe un déficit fonctionnel, plus que quantitatif, des cellules de l'immunité innée et adaptative. Ce déficit, déjà décrit dans l'allogreffe de CSH, semble être exacerbé en cas d'IRA.

Les anomalies induites par l'IRA concernant la reconstitution immunitaire pourraient favoriser la survenue d'infections. En effet, dans notre travail la survenue d'une IRA dans les 30 jours suivant l'allogreffe de CSH était significativement associée à la survenue d'infections tardives (au-delà de 30 jours suivant l'allogreffe de CSH).

Plusieurs études ont déjà fait preuve d'une augmentation du risque infectieux chez les patients présentant une IRA. Hoste et al. a montré une augmentation du risque de bactériémies chez des patients de réanimation présentant une IRA dialysée [99]. Bernier-Jean et al. a montré, chez 757 patients admis en réanimation, que l'IRA était associée à une augmentation significative du risque d'infection de novo avec un *hazard ratio* (HR) à 1,6 ( $p=0,01$ ). L'infection survenait dans un délai médian de 2 jours après l'IRA [100].

Une seule étude a évalué le risque d'infections à long terme après une IRA. Les auteurs ont évalué la survenue d'un état septique grave chez 2983 patients ayant présenté une IRA sévère (nécessitant une épuration extra-rénale) et chez 11932 patients n'ayant pas présenté d'IRA sévère avec un suivi de 4 ans. Les patients du groupe IRA sévère avaient une augmentation significative du risque de développer un état septique grave avec un HR à 2 ( $p<0,01$ ). Ce sur-risque prédominait dans l'année suivant l'IRA sévère puis diminuait progressivement (HR = 3,44 à 1 an ; 2,26 à 2 ans ; 2,05 à 3 ans). De plus, le sur-risque persistait même chez les patients ayant récupéré une fonction rénale permettant le sevrage de la dialyse (HR = 1,58 ;  $p<0,01$ ). Le risque restait significativement augmenté même après ajustement sur l'IRC [101]. Des études complémentaires sont nécessaires afin de comprendre quels sont les mécanismes impliqués.

Nous avons mis en évidence que la fonction rénale en fin de suivi était plus altérée chez les patients ayant présenté une IRA au stade précoce de l'allogreffe de CSH. L'IRA est un facteur de risque connu d'IRC dans la population générale [102]. Chez les patients allogreffés de CSH, l'IRA est aussi fortement associée au risque d'IRC [5, 8, 9]. Ando et al, dans une étude menée chez 158 patients ayant survécu en moyenne 6 ans après une allogreffe de CSH, a montré que la survenue d'une IRA (définie par un doublement de la créatininémie dans les 100 jours suivant l'allogreffe) était fortement associée à la survenue d'une IRC (OR ajusté = 9,92; IC 95% : 2,1-39,7 ;  $p<0,01$ ) [103]. Une autre étude menée sur 10 ans confirme l'association entre l'IRA et la survenue d'une IRC à distance (HR = 6,3 ;  $p<0,01$ ) [104]. Dans notre travail, l'IRA n'était pas associée à la survenue d'une IRC en analyse multivariée. Cependant, nous avons évalué l'IRC relativement précocement puisque

notre suivi médian était de 15 mois. Cette courte durée de suivi limite l'analyse de l'IRC qui est une complication survenant à long terme. Cette durée de suivi limitée était la conséquence des nombreux décès précoces survenant principalement dans le groupe IRA.

Les données sur la survie des patients allogreffés de CSH développant une IRC à distance sont peu nombreuses et contradictoires [105, 106]. La seule étude prospective, retrouve qu'un DFG < 40mL/min /1,73m<sup>2</sup> était associé au risque de décès avec un HR à 2,67 [105].

Notre étude a mis en évidence une diminution significative de la survie à 2 ans des patients ayant présenté une IRA comparativement à ceux n'ayant pas présenté d'IRA (48% contre 70% ; p<0,01). L'effet de l'IRA post-allogreffe de CSH sur la survie est retrouvé dans la plupart des études menées sur ce sujet. Une méta-analyse incluant 6 études et 1211 patients retrouvait un risque relatif de décès évalué à 2,22 après développement d'une IRA (p<0,01) [107]. Piñana et al. retrouvait un OR ajusté à 3,4 pour l'effet de l'IRA sur la mortalité à 100 jours [63]. La survenue d'une IRA impacte à la fois la survie globale et la survie sans rechute [19]. Il a été montré que le pronostic diffère selon le moment de survenue de l'IRA. Ainsi, Sehgal et al. a montré que la survenue d'une IRA avant la prise de greffe était associée à une diminution significative de la survie globale à 100 jours, comparativement à la survenue d'une IRA après la prise de greffe (56,5% contre 90,9% ; p<0,01) [17].

Dans la littérature, tout comme dans notre travail, il existe une corrélation entre la survie post-allogreffe et la sévérité de l'IRA [8, 22]. En effet, Mori et al. a montré que l'IRA stade 3 de la classification d'AKIN était associée au risque de décès avec un HR à 5,49 [8]. La reconstitution immunitaire altérée et l'augmentation du risque d'infections tardives mis en évidence dans notre étude jouent probablement un rôle dans la mortalité à long terme des patients présentant une IRA au cours de l'allogreffe de CSH.

Notre étude est la première à s'intéresser à l'effet de l'IRA sur la reconstitution immunitaire post-allogreffe de CSH. Notre effectif se rapprochait de celui des principales études retrouvées dans la littérature concernant l'IRA au cours de l'allogreffe de CSH. Notre cohorte était relativement homogène et comportait uniquement des adultes et des greffes allogéniques.

Notre travail comporte plusieurs limites. Le caractère rétrospectif et monocentrique de notre travail est une faiblesse évidente. Notre suivi est relativement court, limitant l'évaluation des complications tardives comme la survenue d'une IRC.

Il a été difficile de déterminer l'étiologie des IRA car l'analyse du ionogramme urinaire, du sédiment urinaire ou de la protéinurie n'était pas disponible pour tous les patients. De plus la réalisation de biopsies rénales était le plus souvent inenvisageable en raison des troubles de l'hémostase et de la gravité de l'état clinique des patients. Enfin, la durée et la posologie des différents néphrotoxiques n'ont pas été recueillies, limitant l'interprétation de leur rôle dans la survenue de l'IRA.

Nous n'avons pas évalué l'effet de l'IRA sur la reconstitution des érythrocytes et des plaquettes car, d'une part l'insuffisance rénale est susceptible de modifier leur production, d'autre part le recours transfusionnel itératif rendait leur interprétation difficile. Par ailleurs, de nombreux paramètres immunitaires n'ont pas été évalués du fait du caractère rétrospectif de notre travail, tels que les sous-populations des différents lymphocytes (mémoires, naïfs, régulateurs), les sous-classes d'immunoglobulines, la réponse aux antigènes vaccinaux. Leur étude pourrait être utile pour mieux comprendre les mécanismes par lesquels l'IRA favorise la survenue d'infections tardives après allogreffe de CSH.

Nous savons que la créatinine plasmatique est un marqueur imparfait de l'altération de la fonction rénale en raison de sa cinétique lente (augmentation après 24 à 48 heures suite à l'agression rénale) et de son manque de sensibilité et spécificité. De plus, les patients allogreffés sont rapidement dénutris et sarcopéniques à cause des troubles digestifs ou de la mucite causés par le conditionnement. Par conséquent, la créatinine plasmatique a tendance à spontanément diminuer au cours de l'hospitalisation chez ces patients. Les épisodes d'IRA peuvent donc être sous-estimés dans cette population.

De nouveaux biomarqueurs font leur apparition pour tenter d'établir plus précocement le diagnostic d'IRA. On peut citer la cystatine C, le NGAL urinaire (*Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*), l'IL-18, KIM-1 urinaire (*Kidney Injury Molecule-1*) ou L-FABP urinaire (*Liver-type Fatty Acid Binding Protein*) [108–110]. Ces marqueurs pourraient être intéressants pour le diagnostic précoce de l'agression rénale au cours de l'allogreffe de CSH. Une étude publiée en 2015 a évalué dans un essai contrôlé l'intérêt du NGAL urinaire dans le diagnostic de l'IRA chez des patients allogreffés de CSH. Le diagnostic de l'IRA grâce au NGAL urinaire précédait de 48 heures celui établi par l'augmentation de la créatinine plasmatique [111]. Cependant, ces marqueurs n'ont pas encore été suffisamment étudiés dans cette population pour pouvoir être utilisés en pratique clinique.

En conclusion, notre étude a montré que la survenue d'une IRA post-allogreffe de CSH est associée à une reconstitution immunitaire altérée. Bien qu'il n'existe pas d'importantes anomalies quantitatives, les données de la littérature suggèrent l'existence d'anomalies fonctionnelles des cellules du système immunitaire. La survenue d'une IRA est associée à une durée d'aplasie plus longue ainsi qu'à une augmentation significative du risque d'infections tardives et une diminution de la survie à 2 ans. Améliorer le diagnostic et la prise en charge de l'IRA post-allogreffe de CSH, en favorisant la coopération entre hématologues et néphrologues, pourrait limiter la survenue de complications à court et long terme et ainsi améliorer la survie de ces patients.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Agence de biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France. 2016.
2. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:1628–33.
3. Gupta A, Punatar S, Mathew L, Kannan S, Khattry N. Cyclosporine Plus Methotrexate or Cyclosporine Plus Mycophenolate Mofetil as Graft Versus Host Disease Prophylaxis in Acute Leukemia Transplant: Comparison of Toxicity, Engraftment Kinetics and Transplant Outcome. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016;32:248–56.
4. Ram R, Gafter-Gvili A, Yeshurun M, Paul M, Raanani P, Shpilberg O. Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43:643–53.
5. Helal I, Byzun A, Rerolle JP, Morelon E, Kreis H, Bruneel-Mamzer MF. Acute renal failure following allogeneic hematopoietic cell transplantation: incidence, outcome and risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22:437–43.
6. Lopes JA, Jorge S, Gonçalves S, Resina C, Silva S, de Almeida E, et al. Contemporary analysis of the influence of acute kidney injury (AKI) after myeloablative hematopoietic cell transplantation on long-term patient's survival. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:139–41.
7. Shingai N, Morito T, Najima Y, Kobayashi T, Doki N, Kakihana K, et al. Early-onset acute kidney injury is a poor prognostic sign for allogeneic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:1557–62.
8. Mori J, Ohashi K, Yamaguchi T, Ando M, Hirashima Y, Kobayashi T, et al. Risk assessment for acute kidney injury after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation based on Acute Kidney Injury Network criteria. *Intern Med.* 2012;51:2105–10.
9. Yu Z-P, Ding J-H, Chen B-A, Liu B-C, Liu H, Li Y-F, et al. Risk factors for acute kidney injury in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Chin J Cancer.* 2010;29:946–51.
10. Parikh CR, McSweeney PA, Korular D, Ecker T, Merouani A, Taylor J, et al. Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int.* 2002;62:566–73.
11. Gruss E, Bernis C, Tomas JF, Garcia-Canton C, Figuera A, Motellón JL, et al. Acute renal failure in patients following bone marrow transplantation: prevalence, risk factors and outcome. *Am J Nephrol.* 1995;15:473–9.
12. Kagoya Y, Kataoka K, Nannya Y, Kurokawa M. Pretransplant predictors and posttransplant sequels of acute kidney injury after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:394–400.
13. Krishnappa V, Gupta M, Manu G, Kwatra S, Owusu O-T, Raina R. Acute Kidney Injury in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Review. *Int J Nephrol.* 2016;2016:5163789.
14. Jaguś D, Lis K, Niemczyk L, Basak GW. Kidney dysfunction after hematopoietic cell transplantation-Etiology, management, and perspectives. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2018.
15. Hingorani S. Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2016;374:2256–67.

16. Saddadi F, Najafi I, Hakemi MS, Falaknazi K, Attari F, Bahar B. Frequency, risk factors, and outcome of acute kidney injury following bone marrow transplantation at Dr Shariati Hospital in Tehran. *Iran J Kidney Dis.* 2010;4:20–6.
17. Sehgal B, George P, John MJ, Samuel C. Acute kidney injury and mortality in hematopoietic stem cell transplantation: A single-center experience. *Indian J Nephrol.* 2017;27:13–9.
18. Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, Hama A, Muramatsu H, Tanaka M, et al. Engraftment syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Transplant.* 2009;13:831–7.
19. Liu Y, Xu L, Zhang X, Wang Y, Liu K, Chen H, et al. Acute kidney injury following haplo stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53:483–6.
20. Holt DA, Sinnott JT, Oehler RL, Bradley EA. BK virus. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992;13:738–41.
21. Baldwin A, Kingman H, Darville M, Foot AB, Grier D, Cornish JM, et al. Outcome and clinical course of 100 patients with adenovirus infection following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26:1333–8.
22. Piñana JL, Perez-Pitarch A, Garcia-Cadenas I, Barba P, Hernandez-Boluda JC, Esquirol A, et al. A Time-to-Event Model for Acute Kidney Injury after Reduced-Intensity Conditioning Stem Cell Transplantation Using a Tacrolimus- and Sirolimus-based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23:1177–85.
23. Satwani P, Bavishi S, Jin Z, Jacobson JS, Baker C, Duffy D, et al. Risk factors associated with kidney injury and the impact of kidney injury on overall survival in pediatric recipients following allogeneic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:1472–80.
24. Shimoi T, Ando M, Munakata W, Kobayashi T, Kakihana K, Ohashi K, et al. The significant impact of acute kidney injury on CKD in patients who survived over 10 years after myeloablative allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:80–4.
25. Savani BN, Mielke S, Rezvani K, Montero A, Yong AS, Wish L, et al. Absolute lymphocyte count on day 30 is a surrogate for robust hematopoietic recovery and strongly predicts outcome after T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13:1216–23.
26. Kim DH, Kim JG, Sohn SK, Sung WJ, Suh JS, Lee KS, et al. Clinical impact of early absolute lymphocyte count after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2004;125:217–24.
27. Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, Varanasi PR, Holler E, Greinix H, et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2016;7:507.
28. Storek J. Immunological reconstitution after hematopoietic cell transplantation - its relation to the contents of the graft. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8:583–97.
29. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol.* 2005;23:5074–87.
30. Gonçalves TL, Benvegnú DM, Bonfanti G. Specific factors influence the success of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Oxid Med Cell Longev.* 2009;2:82–7.

31. Rommeley M, Spies-Weissart B, Schilling K, Hochhaus A, Sayer HG, Scholl S. Reconstitution and functional analyses of neutrophils and distinct subsets of monocytes after allogeneic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137:1293–300.
32. Ullah MA, Hill GR, Tey S-K. Functional Reconstitution of Natural Killer Cells in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2016;7:144.
33. Alho AC, Kim HT, Chammas MJ, Reynolds CG, Matos TR, Forcade E, et al. Unbalanced recovery of regulatory and effector T cells after allogeneic stem cell transplantation contributes to chronic GVHD. *Blood*. 2016;127:646–57.
34. Geddes M, Storek J. Immune reconstitution following hematopoietic stem-cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20:329–48.
35. Heining C, Spyridonidis A, Bernhardt E, Schulte-Mönting J, Behringer D, Grüllich C, et al. Lymphocyte reconstitution following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study including 148 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39:613–22.
36. Fedele R, Martino M, Garreffa C, Messina G, Console G, Princi D, et al. The impact of early CD4+ lymphocyte recovery on the outcome of patients who undergo allogeneic bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. *Blood Transfus*. 2012;10:174–80.
37. Baron F, Storer B, Maris MB, Storek J, Piette F, Metcalf M, et al. Unrelated donor status and high donor age independently affect immunologic recovery after nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:1176–87.
38. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, Appelbaum FR, Bensinger W, Buckner CD, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med*. 1989;320:197–204.
39. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*. 2014;124:344–53.
40. Roll P, Muhammad K, Stuhler G, Grigoleit U, Einsele H, Tony H-P. Effect of ATG-F on B-cell reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2015;95:514–23.
41. Chung B, Barbara-Burnham L, Barsky L, Weinberg K. Radiosensitivity of thymic interleukin-7 production and thymopoiesis after bone marrow transplantation. *Blood*. 2001;98:1601–6.
42. D’Costa S, Slobod KS, Benaim E, Bowman L, Cunningham J, Holladay M, et al. Effect of extended immunosuppressive drug treatment on B cell vs T cell reconstitution in pediatric bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:573–80.
43. Storek J, Wells D, Dawson MA, Storer B, Maloney DG. Factors influencing B lymphopoiesis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2001;98:489–91.
44. Rossaint J, Spelten O, Kässens N, Mueller H, Van Aken HK, Singbartl K, et al. Acute loss of renal function attenuates slow leukocyte rolling and transmigration by interfering with intracellular signaling. *Kidney Int*. 2011;80:493–503.
45. Anding K, Gross P, Rost JM, Allgaier D, Jacobs E. The influence of uraemia and haemodialysis on neutrophil phagocytosis and antimicrobial killing. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2067–73.
46. Majewska E, Baj Z, Sulowska Z, Rysz J, Luciak M. Effects of uraemia and haemodialysis on neutrophil apoptosis and expression of apoptosis-related proteins. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2582–8.

47. Agrawal S, Gollapudi P, Elahimehr R, Pahl MV, Vaziri ND. Effects of end-stage renal disease and haemodialysis on dendritic cell subsets and basal and LPS-stimulated cytokine production. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:737–46.
48. Lim WH, Kireta S, Leedham E, Russ GR, Coates PT. Uremia impairs monocyte and monocyte-derived dendritic cell function in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;72:1138–48.
49. Verkade MA, van Druningen CJ, Op de Hoek CT, Weimar W, Betjes MGH. Decreased antigen-specific T-cell proliferation by moDC among hepatitis B vaccine non-responders on haemodialysis. *Clin Exp Med*. 2007;7:65–71.
50. Vacher-Coponat H, Brunet C, Lyonnet L, Bonnet E, Loundou A, Sampol J, et al. Natural killer cell alterations correlate with loss of renal function and dialysis duration in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1406–14.
51. Pahl MV, Gollapudi S, Sepassi L, Gollapudi P, Elahimehr R, Vaziri ND. Effect of end-stage renal disease on B-lymphocyte subpopulations, IL-7, BAFF and BAFF receptor expression. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:205–12.
52. Fernández-Fresnedo G, Ramos MA, González-Pardo MC, de Francisco AL, López-Hoyos M, Arias M. B lymphopenia in uremia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:502–10.
53. Yoon J-W, Gollapudi S, Pahl MV, Vaziri ND. Naïve and central memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2006;70:371–6.
54. Betjes MGH, Langerak AW, van der Spek A, de Wit EA, Litjens NHR. Premature aging of circulating T cells in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2011;80:208–17.
55. Meier P, Dayer E, Ronco P, Blanc E. Dysregulation of IL-2/IL-2R system alters proliferation of early activated CD4+ T cell subset in patients with end-stage renal failure. *Clin Nephrol*. 2005;63:8–21.
56. Meier P, Golshayan D, Blanc E, Pascual M, Burnier M. Oxidized LDL modulates apoptosis of regulatory T cells in patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1368–84.
57. Dalrymple LS, Go AS. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1487–93.
58. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int*. 2000;58:1758–64.
59. Ghadiani MH, Besharati S, Mousavinasab N, Jalalzadeh M. Response rates to HB vaccine in CKD stages 3-4 and hemodialysis patients. *J Res Med Sci*. 2012;17:527–33.
60. Bensinger WI, Clift R, Martin P, Appelbaum FR, Demirer T, Gooley T, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced hematologic malignancies: a retrospective comparison with marrow transplantation. *Blood*. 1996;88:2794–800.
61. Koh K-N, Sunkara A, Kang G, Sooter A, Mulrooney DA, Triplett B, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:758–64.
62. Ando M, Mori J, Ohashi K, Akiyama H, Morito T, Tsuchiya K, et al. A comparative assessment of the RIFLE, AKIN and conventional criteria for acute kidney injury after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:1427–34.

63. Piñana JL, Valcárcel D, Martino R, Barba P, Moreno E, Sureda A, et al. Study of kidney function impairment after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A single-center experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:21–9.
64. Meijer E, Boland GJ, Verdonck LF. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:647–57.
65. Maury S, Mary JY, Rabian C, Schwarzing M, Toubert A, Scieux C, et al. Prolonged immune deficiency following allogeneic stem cell transplantation: risk factors and complications in adult patients. *Br J Haematol*. 2001;115:630–41.
66. Servais S, Lengline E, Porcher R, Carmagnat M, Peffault de Latour R, Robin M, et al. Long-term immune reconstitution and infection burden after mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:507–17.
67. Small TN, Avigan D, Dupont B, Smith K, Black P, Heller G, et al. Immune reconstitution following T-cell depleted bone marrow transplantation: effect of age and posttransplant graft rejection prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1997;3:65–75.
68. Storek J, Gooley T, Witherspoon RP, Sullivan KM, Storb R. Infectious morbidity in long-term survivors of allogeneic marrow transplantation is associated with low CD4 T cell counts. *Am J Hematol*. 1997;54:131–8.
69. Stuehler C, Kuenzli E, Jaeger VK, Baettig V, Ferracin F, Rajacic Z, et al. Immune Reconstitution After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Association With Occurrence and Outcome of Invasive Aspergillosis. *J Infect Dis*. 2015;212:959–67.
70. D’Orsogna LJ, Wright MP, Krueger RG, McKinnon EJ, Buffery SI, Witt CS, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients have defects of both switched and igm memory B cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:795–803.
71. Edinger M, Hoffmann P, Ermann J, Drago K, Fathman CG, Strober S, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells preserve graft-versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Nat Med*. 2003;9:1144–50.
72. Li Q, Zhai Z, Xu X, Shen Y, Zhang A, Sun Z, et al. Decrease of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells and TGF-beta at early immune reconstitution is associated to the onset and severity of graft-versus-host disease following allogeneic haematogenesis stem cell transplantation. *Leuk Res*. 2010;34:1158–68.
73. Trzonkowski P, Bieniaszewska M, Juścińska J, Dobyszek A, Krzystyniak A, Marek N, et al. First-in-man clinical results of the treatment of patients with graft versus host disease with human ex vivo expanded CD4+CD25+CD127- T regulatory cells. *Clin Immunol*. 2009;133:22–6.
74. Cohen JL, Boyer O. The role of CD4+CD25hi regulatory T cells in the physiopathogeny of graft-versus-host disease. *Curr Opin Immunol*. 2006;18:580–5.
75. Powles R, Singhal S, Treleaven J, Kulkarni S, Horton C, Mehta J. Identification of patients who may benefit from prophylactic immunotherapy after bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia on the basis of lymphocyte recovery early after transplantation. *Blood*. 1998;91:3481–6.
76. Maggs L, Kinsella F, Chan YLT, Eldershaw S, Murray D, Nunnick J, et al. The number of CD56dim NK cells in the graft has a major impact on risk of disease relapse following allo-HSCT. *Blood Adv*. 2017;1:1589–97.

77. Kim HT, Armand P, Frederick D, Andler E, Cutler C, Koreth J, et al. Absolute lymphocyte count recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:873–80.
78. Gooptu M, Kim HT, Chen Y-B, Rybka W, Artz A, Boyer M, et al. Effect of Antihuman T Lymphocyte Globulin on Immune Recovery after Myeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation with Matched Unrelated Donors: Analysis of Immune Reconstitution in a Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018.
79. Kim DH, Sohn SK, Won DI, Lee NY, Suh JS, Lee KB. Rapid helper T-cell recovery above  $200 \times 10^6/l$  at 3 months correlates to successful transplant outcomes after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:1119–28.
80. Sun Y, Meng F, Han M, Zhang X, Yu L, Huang H, et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1117–26.
81. Himmelfarb J, McMonagle E, Freedman S, Klenzak J, McMennamin E, Le P, et al. Oxidative stress is increased in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2449–56.
82. Bai L, Best G, Xia W, Peters L, Wong K, Ward C, et al. Expression of Intracellular Reactive Oxygen Species in Hematopoietic Stem Cells Correlates with Time to Neutrophil and Platelet Engraftment in Patients Undergoing Autologous Bone Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018.
83. Simon N, Coiteux V, Bruno B, Taque S, Charbonnier A, Souchet L, et al. [Dose adaptation of the drugs used for hematopoietic stem-cell transplantation in patients with comorbidity: Obesity, chronic renal disease or hepatopathy: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer.* 2017;104:S99–105.
84. Masouridi-Levrat S, Simonetta F, Chalandon Y. Immunological Basis of Bone Marrow Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2016;7:362.
85. Faubel S, Lewis EC, Reznikov L, Ljubanovic D, Hoke TS, Somerset H, et al. Cisplatin-induced acute renal failure is associated with an increase in the cytokines interleukin (IL)-1beta, IL-18, IL-6, and neutrophil infiltration in the kidney. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;322:8–15.
86. Kielar ML, John R, Bennett M, Richardson JA, Shelton JM, Chen L, et al. Maladaptive role of IL-6 in ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3315–25.
87. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:547–58.
88. Hoke TS, Douglas IS, Klein CL, He Z, Fang W, Thurman JM, et al. Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:155–64.
89. Andres-Hernando A, Dursun B, Altmann C, Ahuja N, He Z, Bhargava R, et al. Cytokine production increases and cytokine clearance decreases in mice with bilateral nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:4339–47.
90. Klein CL, Hoke TS, Fang W-F, Altmann CJ, Douglas IS, Faubel S. Interleukin-6 mediates lung injury following ischemic acute kidney injury or bilateral nephrectomy. *Kidney Int.* 2008;74:901–9.

91. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:1549–58.
92. Golab F, Kadhodaee M, Zahmatkesh M, Hedayati M, Arab H, Schuster R, et al. Ischemic and non-ischemic acute kidney injury cause hepatic damage. *Kidney Int.* 2009;75:783–92.
93. Singbartl K, Bishop JV, Wen X, Murugan R, Chandra S, Filippi M-D, et al. Differential effects of kidney-lung cross-talk during acute kidney injury and bacterial pneumonia. *Kidney Int.* 2011;80:633–44.
94. Zarbock A, Schmolke M, Spieker T, Jurk K, Van Aken H, Singbartl K. Acute uremia but not renal inflammation attenuates aseptic acute lung injury: a critical role for uremic neutrophils. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:3124–31.
95. Singbartl K, Miller L, Ruiz-Velasco V, Kellum JA. Reversal of Acute Kidney Injury-Induced Neutrophil Dysfunction: A Critical Role for Resistin. *Crit Care Med.* 2016;44:e492-501.
96. Silva RC, Landgraf MA, Corrêa-Costa M, Semedo P, Cenedeze MA, Pacheco-Silva A, et al. Acute kidney injury reduces phagocytic and microbicidal capacities of alveolar macrophages. *Cell Physiol Biochem.* 2013;31:179–88.
97. Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Schmidt CM, Sandkovsky U. What is the impact of hypogammaglobulinemia on the rate of infections and survival in solid organ transplantation? A meta-analysis. *Am J Transplant.* 2013;13:2601–10.
98. Foley B, Cooley S, Verneris MR, Curtsinger J, Luo X, Waller EK, et al. NK cell education after allogeneic transplantation: dissociation between recovery of cytokine-producing and cytotoxic functions. *Blood.* 2011;118:2784–92.
99. Hoste EAJ, Blot SI, Lameire NH, Vanholder RC, De Bacquer D, Colardyn FA. Effect of nosocomial bloodstream infection on the outcome of critically ill patients with acute renal failure treated with renal replacement therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:454–62.
100. Bernier-Jean A, Beaubien-Souligny W, Ducruet T, Duca A, Albert M, Lavergne V, et al. Risk of de novo infection following acute kidney injury: A retrospective cohort study. *J Crit Care.* 2018;48:9–14.
101. Lai T-S, Wang C-Y, Pan S-C, Huang T-M, Lin M-C, Lai C-F, et al. Risk of developing severe sepsis after acute kidney injury: a population-based cohort study. *Crit Care.* 2013;17:R231.
102. Soto K, Campos P, Pinto I, Rodrigues B, Frade F, Papoila AL, et al. The risk of chronic kidney disease and mortality are increased after community-acquired acute kidney injury. *Kidney Int.* 2016;90:1090–9.
103. Ando M, Ohashi K, Akiyama H, Sakamaki H, Morito T, Tsuchiya K, et al. Chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation: prevalence and risk factors. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:278–82.
104. Jo T, Arai Y, Kondo T, Kitano T, Hishizawa M, Yamashita K, et al. Chronic Kidney Disease in Long-Term Survivors after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Retrospective Analysis at a Single Institute. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23:2159–65.
105. Hingorani S, Pao E, Stevenson P, Schoch G, Laskin BL, Gooley T, et al. Changes in Glomerular Filtration Rate and Impact on Long-Term Survival among Adults after Hematopoietic Cell Transplantation: A Prospective Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018.

106. Zhou W, Sultana R, Diong C, Goh Y-T, Gopalakrishnan S, Ho A, et al. Long-term renal outcome after allogeneic hemopoietic stem cell transplant: A comprehensive analysis of risk factors in an Asian patient population. *Clin Transplant*. 2017;31.
107. Parikh CR, Sandmaier BM, Storb RF, Blume KG, Sahebi F, Maloney DG, et al. Acute renal failure after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1868–76.
108. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1752–61.
109. Kim Y, Cho YS, Kym D, Yoon J, Yim H, Hur J, et al. Diagnostic performance of plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and creatinine for acute kidney injury in burn patients: A prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2018;13:e0199600.
110. Wang K, Xie S, Xiao K, Yan P, He W, Xie L. Biomarkers of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6937947.
111. Taghizadeh-Ghehi M, Sarayani A, Ashouri A, Ataei S, Moslehi A, Hadjibabaie M. Urine neutrophil gelatinase associated lipocalin as an early marker of acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Ren Fail*. 2015;37:994–8.



## TABLEAUX ET FIGURES

**Tableau 1** : Définition de l'IRA selon la créatinine sérique et/ou le DFG d'après les classifications RIFLE, AKIN et KDIGO

	RIFLE		AKIN		KDIGO
<b>Risk</b>	↗ créatinine x 1,5 ↘ 25% DFG initial	<b>1</b>	↗ créatinine x 1,5 ↗ créatinine > 26 µmol/L en 48 h	<b>1</b>	↗ créatinine x 1,5 en 7 jours ↗ créatinine > 26 µmol/L en 48 h
<b>Injury</b>	↗ créatinine x 2 ↘ 50 % DFG initial	<b>2</b>	↗ créatinine x 2	<b>2</b>	↗ créatinine x 2
<b>Failure</b>	↗ créatinine x 3 créatinine > 354 µmol/L avec ↗ > 44 µmol/L en 48h ou ↘ 75 % DFG initial	<b>3</b>	↗ créatinine x 3 créatinine > 354 µmol/L avec ↗ > 44 µmol en 48h ou dialyse	<b>3</b>	↗ créatinine x 3 créatinine > 354 µmol/L ou dialyse

Abréviations: RIFLE : *Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease* ; AKIN : *Acute Kidney Injury Network* ; KDIGO : *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

**Tableau 2 : Caractéristiques de la population**

	<b>Non IRA n=110</b>	<b>IRA n=92</b>	<b>P</b>
<b>Age (années)</b>	53 (44-62)	55 (45-61)	0,55
<b>Sexe masculin</b>	66 (60,0)	62 (67,4)	0,28
<b>Hémopathie</b>			
Leucémie aiguë	60 (54,6)	43 (46,7)	
Lymphome	14 (12,7)	25 (27,2)	0,03
Myélodysplasie	9 (8,2)	11 (12)	
Myélofibrose	14 (12,7)	4 (4,3)	
Autre	13 (11,8)	9 (9,8)	
<b>Statut à l'inclusion</b>			
RP	26 (23,9)	16 (17,6)	
RC	58 (53,2)	55 (60,4)	0,70
Réfractaire	18 (16,5)	14 (15,4)	
Non traité	7 (6,4)	6 (6,6)	
<b>Type de greffe</b>			
Géno-identique	36 (32,7)	36 (39,1)	0,51
Phéno-identique	64 (58,2)	46 (50,0)	
Haplo-identique	10 (9,1)	10 (10,9)	
<b>Greffon</b>			
CSP	92 (84,4)	79 (86,8)	0,63
MO	17 (15,6)	12 (13,2)	
<b>Conditionnement</b>			
Myéloablatif	28 (25,5)	29 (31,5)	0,34
Toxicité réduite	82 (74,5)	63 (68,5)	
<b>ICT</b>	14 (12,7)	16 (17,4)	0,35
<b>Dose rayons (Gray)</b>	8 (8-12)	8 (5-8)	0,32
<b>Nombre de CD34+ (10<sup>6</sup>/kg)</b>	7,4 (4,1-8,0)	6,4 (4,3-8,0)	0,65
<b>Immunosuppresseurs</b>			
Ciclo	32 (29,1)	31 (34,1)	
Ciclo - MTX	35 (31,8)	29 (31,9)	0,77
Ciclo - MMF	37 (33,6)	25 (27,5)	
Ciclo - MMF - CYC	6 (5,5)	6 (6,5)	
<b>Anti thymoglobulines</b>	83 (75,5)	72 (78,3)	0,64
<b>DFG initial (mL/min)</b>	106 (87-130)	99 (87-121)	0,14
<b>DFG initial &lt; 90 mL/min</b>	28 (25,5)	32 (34,8)	0,15
<b>Créatinine maximale (µmol/L)</b>	78 (64-93)	118 (97-185)	<0,01
<b>Durée de suivi (mois)</b>	17 (7-31)	11 (2-33)	0,04

Résultats exprimés en médiane (quartiles) pour les variables quantitatives et n (%) pour les variables qualitatives. Abréviations : IRA : insuffisance rénale aiguë ; RP : réponse partielle ; RC : réponse complète ; CSP : cellules souches périphériques ; MO : moelle osseuse ; ICT : irradiation corporelle totale ; ciclo : ciclosporine ; MTX : méthotrexate ; MMF : Mycophénolate mofétile ; CYC : cyclophosphamide ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

**Tableau 3** : Facteurs de risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë au cours de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

	Non IRA n = 110 n (%)	IRA n = 92 n (%)	Univarié		Multivarié	
			OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<b>Infection précoce</b>	34 (39,1)	47 (51,1)	2,33 (1,31-4,15)	<0,01	1,94 (1,01-3,73)	0,04
<b>SOS</b>	2 (1,8)	12 (13,0)	8,10 (1,76-37,21)	<0,01	5,96 (1,26-28,11)	0,02
<b>Anti-infectieux néphrotoxiques</b>	51 (46,4)	60 (65,2)	2,17 (1,23-3,83)	<0,01	1,51 (0,78-2,90)	0,22
<b>GVH aiguë</b>	48 (43,6)	53 (58,2)	1,80 (1,03-3,16)	0,04	1,74 (0,96-3,16)	0,07
<b>Age &gt; 60 ans</b>	33 (30,0)	26 (28,3)	0,92 (0,50-1,69)	0,79		
<b>DFG base &lt; 90 mL/min</b>	28 (25,5)	32 (34,8)	1,56 (0,85-2,86)	0,15		
<b>HTA</b>	26 (23,6)	33 (35,9)	1,81 (0,98-3,33)	0,06		
<b>BK virus</b>	2 (1,8)	2 (2,2)	1,20 (0,17-8,69)	0,86		
<b>Diabète</b>	6 (5,5)	12 (13,0)	2,60 (0,93-7,23)	0,07		
<b>MAT</b>	1 (0,9)	4 (4,3)	4,95 (0,54-45,13)	0,12		
<b>Conditionnement MA</b>	28 (25,5)	29 (31,5)	1,35 (0,73-2,49)	0,34		
<b>IEC, ARA2, diurétiques</b>	32 (29,1)	38 (41,3)	1,71 (0,96-3,08)	0,07		
<b>ICT</b>	14 (12,7)	16 (17,4)	1,44 (0,66-3,14)	0,35		
<b>Greffon médullaire</b>	17 (15,6)	12 (13,2)	0,82 (0,37-1,82)	0,63		
<b>Greffe géno-identique</b>	36 (32,7)	36 (39,1)	1,32 (0,74-2,36)	0,34		

Abréviations : IRA : insuffisance rénale aiguë ; SOS : syndrome d'obstruction sinusoidale ; GVH : maladie du greffon contre l'hôte ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; HTA : hypertension artérielle ; MAT : micro-angiopathie thrombotique ; MA : myéloablatif, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARA2 : antagonistes de l'angiotensine 2 ; ICT : irradiation corporelle totale.

**Tableau 4 :** Effets de l'IRA sur l'aplasie, les complications post allogreffe, la fonction rénale à distance et le décès en fin de suivi

	<b>Non IRA</b>	<b>IRA</b>	<b>p</b>
<b>Durée aplasie (jours)</b>	17 (12-20)	19 (17-23)	0,04
<b>Aplasia longue</b>	24 (21,8)	34 (37,0)	0,02
<b>Infection tardive</b>	42 (38,5)	45 (61,6)	<0,01
Bactérienne	8 (7,3)	17 (23,3)	<0,01
Virale	37 (33,9)	26 (35,6)	0,82
Fongique	6 (5,5)	11 (15,1)	0,03
<b>GVH chronique</b>	41 (42,3)	28 (45,2)	0,72
<b>Rechute</b>	26 (23,6)	17 (18,5)	0,37
<b>DFG fin de suivi (mL/min)</b>	87 (64-112)	63 (36-94)	<0,01
<b>DFG 1 an (mL/min)</b>	90 (76-109)	83 (61-113)	0,10
<b>DFG 2 ans (mL/min)</b>	84 (71-101)	76 (61-100)	0,16
<b>IRC (DFG &lt;60 mL/min)</b>	9 (8,8)	16 (23,2)	<0,01
<b>Décès fin de suivi</b>	37 (33,6)	50 (54,3)	<0,01
IRA R		20 (40,8)	
IRA I		11 (50,0)	<0,01
IRA F		19 (90,5)	
<b>Cause de décès</b>			
Rechute	14 (36,8)	9 (18,0)	
Infection	15 (39,5)	31 (62,0)	0,06
GVH	5 (13,2)	2 (4,0)	
Autre	4 (10,5)	8 (16,0)	

Résultats exprimés en médiane (quartiles) pour les variables quantitatives et n (%) pour les variables qualitatives. Abréviations : IRA : insuffisance rénale aiguë ; GVH : maladie du greffon contre l'hôte. DFG : début de filtration glomérulaire, IRC : insuffisance rénale chronique.

**Tableau 5 : Facteurs de risque d'aplasie longue**

	<b>Aplasia non longue</b>	<b>Aplasia longue</b>	<b>Univarié</b>		<b>Multivarié</b>	
	<b>n = 144</b>	<b>n = 58</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
	n (%)	n (%)				
<b>IRA</b>	58 (40,3)	34 (58,6)	2,10 (1,13-3,90)	0,02	2,11 (1,05-4,24)	0,04
<b>Infections précoces</b>	50 (34,7)	31 (53,4)	2,16 (1,16-4,01)	0,01	1,88 (0,94-3,75)	0,07
<b>ICT</b>	15 (10,4)	15 (25,9)	3,00 (1,35-6,64)	<0,01	2,32 (0,92-5,81)	0,07
<b>Greffon médullaire</b>	10 (7,0)	19 (32,8)	6,43 (2,76-14,97)	<0,01	7,62 (2,67-21,72)	<0,01
<b>Anti thymoglobulines</b>	116 (80,6)	39 (67,2)	0,49 (0,25-0,98)	0,04	1,78 (-0,57-3,84)	0,42
<b>Conditionnement MA</b>	37 (25,7)	20 (34,5)	1,52 (0,79-2,94)	0,21		
<b>DFG initial &lt; 90 mL/min</b>	42 (29,2)	18 (31,0)	1,09 (0,56-2,12)	0,79		

Abréviations : IRA : insuffisance rénale aiguë ; ICT : irradiation corporelle totale ; MA : myéloablatif ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

**Tableau 6 : Reconstitution immunitaire à 3 et 6 mois**

	3 mois			6 mois		
	Non IRA	IRA	p	Non IRA	IRA	p
<b>Leucocytes</b> (/mm <sup>3</sup> )	4100 (3000-4100)	4200 (2400-6200)	0,90	5000 (3400-6500)	5100 (3050-7025)	0,90
<b>PNN</b> (/mm <sup>3</sup> )	2750 (1300-4450)	2500 (1800-3925)	0,73	2800 (2000-4450)	3400 (1550-4500)	0,68
<b>Lymphocytes</b> (/mm <sup>3</sup> )	400 (240-500)	400 (200-600)	0,45	1050 (600-1400)	900 (400-1300)	0,43
<b>LT CD4+</b> (/mm <sup>3</sup> )	115 (63-192)	145 (80-250)	0,17	166 (87-268)	174 (72-269)	0,76
<b>LT CD8+</b> (/mm <sup>3</sup> )	186 (100-417)	314 (177-617)	0,05	289 (158-236)	387 (194-749)	0,44
<b>LB</b> (/mm <sup>3</sup> )	47 (3-156)	79 (8-146)	0,63	106 (4-177)	9 (0-158)	0,30
<b>LNK</b> (/mm <sup>3</sup> )	85 (49-179)	103 (69-139)	0,83	66 (61-117)	128 (98-368)	0,05
<b>Gammaglobulines</b> (g/L)	7,7 (4,6-10,3)	5,9 (3,6-8,7)	0,03	7,3 (5,6-9,2)	6,5 (4,5-7,8)	0,15

Résultats exprimés en médiane (quartiles) pour les variables quantitatives et n (%). Abréviations : IRA : insuffisance rénale aiguë ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; LT : lymphocytes T ; LB : lymphocytes B ; LNK : lymphocytes NK.

**Tableau 7** : Facteurs de risque d'infections tardives

	Pas d'infection tardive n = 95	Infections tardives n = 87	Univarié		Multivarié	
			OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<b>IRA</b>	28 (29,5)	45 (51,7)	2,56 (1,39-4,71)	<0,01	2,17 (1,10-4,26)	0,02
<b>Conditionnement MA</b>	19 (20,0)	33 (37,9)	2,44 (1,26-4,75)	<0,01	2,85 (1,35-6,02)	<0,01
<b>IRC</b>	7 (8,0)	17 (20,7)	3,03 (1,18-7,74)	0,02	2,71 (1,06-7,28)	0,04
<b>GVH aiguë</b>	40 (42,1)	51 (58,6)	1,95 (1,08-3,51)	0,03	2,03 (1,03-3,98)	0,04
<b>GVH chronique</b>	42 (50,0)	27 (36,5)	0,57 (0,30-1,09)	0,09		
<b>Infections précoces</b>	33 (34,7)	36 (41,4)	1,27 (0,70-2,42)	0,36		
<b>Rechutes</b>	21 (22,1)	20 (23,0)	1,05 (0,52-2,11)	0,89		
<b>Anti thymoglobulines</b>	73 (76,8)	64 (73,6)	0,84 (0,43-1,64)	0,61		

Abréviations : IRA : insuffisance rénale aiguë ; MA : myéloablatif ; IRC : insuffisance rénale chronique ; GVH : maladie du greffon contre l'hôte.

**Tableau 8 :** Facteurs de risque d'insuffisance rénale chronique

	Non IRC	IRC	Univarié		Multivarié	
	n = 146	n = 25	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
	n (%)	n (%)				
<b>IRA</b>	53 (36,3)	16 (64,0)	3,12 (1,29-7,55)	0,01	2,27 (0,81-6,34)	0,12
<b>Infection tardive</b>	65 (44,5)	17 (70,8)	3,03 (1,18-7,74)	0,02	2,35 (0,79-6,96)	0,12
<b>DFG initial &lt; 90mL/min</b>	30 (20,5)	18 (72,0)	9,94 (3,80-25,99)	<0,01	9,25 (3,35-25,58)	<0,01
<b>MAT</b>	3 (2,1)	3 (12,0)	6,50 (1,23-34,26)	0,03	3,66 (0,34-39,58)	0,12
<b>ICT</b>	18 (12,3)	7 (28,0)	2,76 (1,01-7,54)	0,04	1,81 (0,51-6,43)	0,36
<b>Infection précoce</b>	52 (35,6)	13 (52,0)	1,96 (0,83-4,60)	0,12		
<b>Rechute</b>	35 (24,0)	7 (28,0)	1,23 (0,48-3,20)	0,67		
<b>Infection à BK virus</b>	9 (6,2)	2 (8,0)	1,32 (0,27-6,52)	0,73		
<b>GVHA</b>	72 (49,3)	11 (44,0)	0,81 (0,34-1,87)	0,62		
<b>GVHC</b>	58 (43,3)	11 (47,8)	1,20 (0,49-2,91)	0,68		
<b>Diabète</b>	14 (9,6)	2 (8,0)	0,82 (0,17-3,85)	0,80		
<b>HTA</b>	39 (26,7)	11 (44,0)	2,15 (0,90-5,15)	0,08		
<b>Conditionnement MA</b>	40 (27,4)	8 (32,0)	1,25 (0,50-3,12)	0,64		
<b>Anti-infectieux néphrotoxiques</b>	75 (51,4)	14 (56,0)	1,20 (0,51-2,83)	0,67		

Abréviations : IRA : insuffisance rénale aiguë ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; MAT : micro-angiopathie thrombotique ; ICT : irradiation corporelle totale ; GVH : maladie du greffon contre l'hôte ; HTA : hypertension artérielle ; MA : myéloablatif.

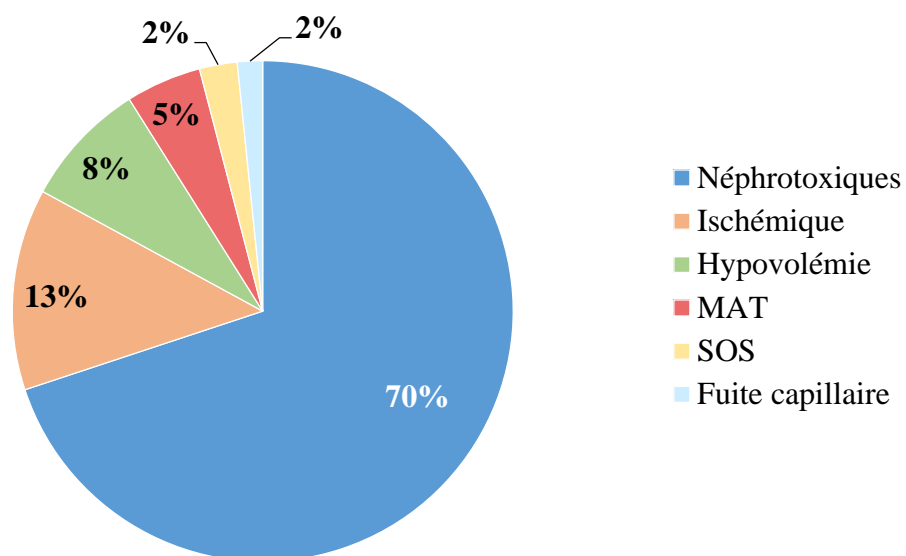


**Tableau 9 :** Facteurs de risque de décès à 3 mois

	Non décédé n = 160 n (%)	Décès n = 40 n (%)	Univarié		Multivarié	
			OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
<b>IRA</b>	61 (38,1)	31 (77,5)	5,59 (2,49-12,54)	<0,01	5,59 (2,49-12,54)	<0,01
<b>Rechute</b>	39 (24,4)	4 (10,0)	0,35 (0,12-1,03)	0,06		
<b>Infection précoce</b>	60 (37,5)	21 (52,5)	1,84 (0,92-3,70)	0,08		
<b>Infection tardive</b>	74 (46 ,3)	13 (65 ,0)	2,16 (0,82-5 ,69)	0,11		
<b>Conditionnement MA</b>	46 (28,8)	11 (27,5)	0,94 (0,43-2,04)	0,88		
<b>GHV aiguë</b>	77 (48,1)	22 (56,5)	1,39 (0,69-2,82)	0,35		
<b>Statut réfractaire</b>	26 (16,5)	6 (15,0)	0,89 (0,34-2,35)	0 ,82		

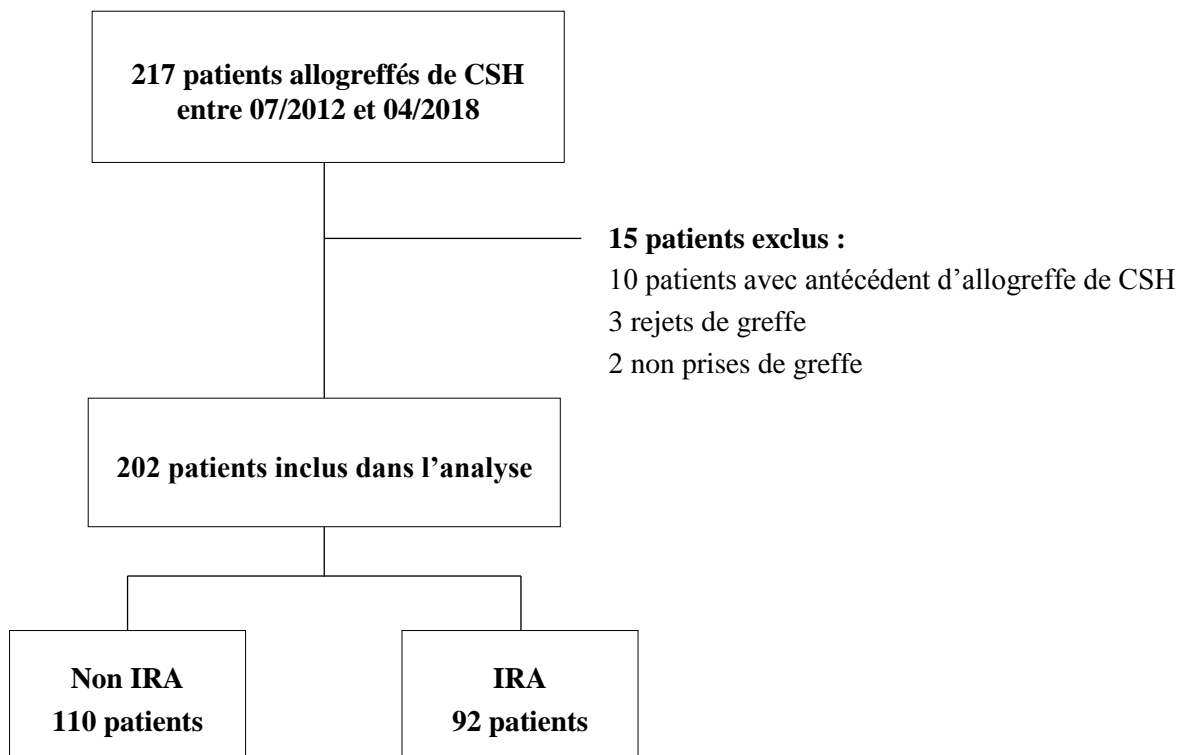
Abréviations : IRA : insuffisance rénale aiguë ; GVH : maladie du greffon contre l'hôte ; MA : myéloablatif.

**Figure 1** : Répartition des causes d'insuffisance rénale aiguë chez 123 patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques



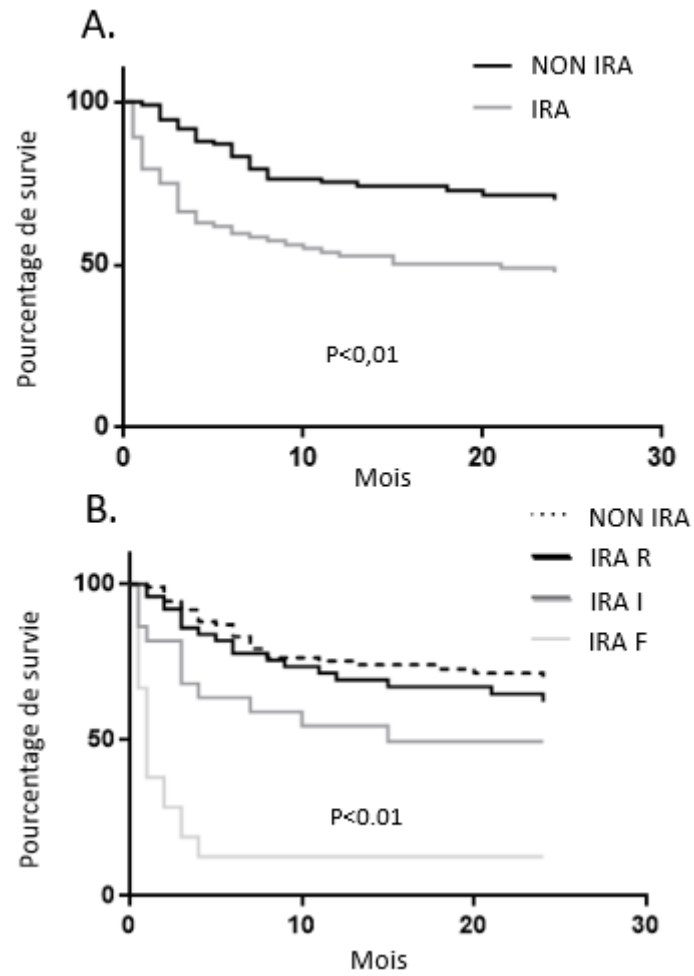
Abréviations : MAT : micro-angiopathie thrombotique ; SOS : syndrome d'obstruction sinusoïdale.  
Adapté de Saddadi et al. [16].

**Figure 2 : Diagramme de flux**



Abréviations : CSH : cellules souches hématopoïétiques ; IRA : insuffisance rénale aiguë.

**Figure 3 :** Courbes de survie à 2 ans chez les patients IRA et non IRA (A) et selon la sévérité de l'IRA (B)



Abréviations : IRA : insuffisance rénale aiguë, R : risk, I : injury, F : failure.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Type d'infections précoces

	<b>Non IRA</b>	<b>IRA</b>	<b>p</b>
<b>Infection précoce</b>	34 (30,9)	47 (51,1)	<0,01
Bactérienne	31 (28,2)	36 (39,1)	0,10
Virale	3 (2,7)	6 (6,5)	0,19
Fongique	3 (2,7)	12 (13,0)	<0,01

Résultats exprimés en n (%). Abréviations : IRA : insuffisance rénale aiguë.

**Impact de l'insuffisance rénale aiguë au stade précoce de l'allogreffe  
de cellules souches hématopoïétiques sur la reconstitution immunitaire :  
étude monocentrique rétrospective**

**RESUME**

*Introduction :* L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une complication fréquente au cours de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Nous souhaitons évaluer l'impact de la survenue d'une IRA sur la reconstitution immunitaire post-allogreffe.

*Méthode :* Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique incluant tous les patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH entre juillet 2012 et avril 2018 dans le service d'hématologie du CHU Amiens-Picardie. Les patients présentant une IRA, définie selon la classification RIFLE, dans les 30 jours suivant l'allogreffe étaient comparés aux patients sans IRA.

*Résultats :* Nous avons inclus 202 patients dont 92 (45%) ont présenté une IRA post-allogreffe. La survenue d'une IRA était associée à l'existence d'une infection précoce (OR = 1,94; IC 95% : 1,01 -3,73) et d'un syndrome d'obstruction sinusoidale (OR = 5,96; IC 95% : 1,26-28,11). Les conséquences de l'IRA sur la reconstitution immunitaire étaient une augmentation significative de la durée d'aplasie et de la survenue d'infection tardive. De même, il existait une altération du DFG de fin de suivi et la survie globale à 2 ans était réduite dans ce groupe.

*Conclusion :* Améliorer le diagnostic et la prise en charge de l'IRA post-allogreffe de CSH pourrait limiter la survenue de complications à court et long terme et ainsi améliorer la survie des patients.

**Mots clés : insuffisance rénale aiguë, greffe de cellules souches hématopoïétiques, reconstitution immunitaire, immunité.**

**Impact of acute kidney injury at the early stage of allogeneic stem cell transplantation on immune reconstitution: single-center retrospective study**

**ABSTRACT**

*Introduction:* Acute kidney injury (AKI) is a common complication during allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). We wish to evaluate the impact of AKI on immune reconstitution after allogeneic HSCT.

*Method:* We conducted a single-center retrospective study including all adult patients with an allogeneic HSCT performed between July 2012 and April 2018 in the Department of Haematology of Amiens University Hospital. Patients with AKI, based on the RIFLE criteria and occurring within 30 days after allogeneic HST, were compared to patients without AKI.

*Results:* We include 202 patients with allogeneic HST, of whom 92 (45%) had AKI. The occurrence of AKI was associated with early infection (OR = 1,94; IC 95% : 1,01 -3,73) or sinusoidal obstruction syndrome (OR = 5,96; IC 95% : 1,26-28,11). The consequences of AKI on immune reconstitution were a significant increase in the duration of aplasia and in the occurrence of late infection. Similarly, there was a significant impairment of GFR at the end of follow-up and 2 years overall survival.

*Conclusion:* Improving diagnosis and management of AKI during allogeneic HSCT may limit the occurrence of short- and long-term complications and may benefit patient survival.

**Key words: acute kidney injury, hematopoietic stem cell transplantation, immune reconstitution, immunity.**