



**HAL**  
open science

# Intérêt de l'utilisation de l'héparine en peropérateur des greffes rénales

Justine Denize

► **To cite this version:**

Justine Denize. Intérêt de l'utilisation de l'héparine en peropérateur des greffes rénales. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02181488

**HAL Id: dumas-02181488**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02181488>**

Submitted on 12 Jul 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

ANNEE 2018-2019

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

PAR

**Mme DENIZE Justine**

Née le 31 Août 1990 à Levallois Perret (92)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE MERCREDI 3 JUILLET 2019

**Intérêt de l'utilisation de l'héparine en  
peropératoire des greffes rénales**

**Président de jury : Monsieur le Professeur Christian PFISTER**

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur François-Xavier NOUHAUD**

**Membres du jury : Monsieur le Professeur Jean Nicolas CORNU**

**Monsieur le Professeur Dominique GUERROT**

**Monsieur le Professeur Louis SIBERT**

**Monsieur le Docteur Guillaume DEFORTESCU**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie

Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GULLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne

Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
<b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémie <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie

Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Anaïs <b>SOARES</b>	Bactériologie
-------------------------	---------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Sophie <b>MOHAMED</b>	Chimie Organique
---------------------------	------------------

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## REMERCIEMENTS

**Monsieur le Professeur Christian Pfister :** Vous me faites l'honneur d'être mon président de thèse. Merci de m'avoir accueillie avec bienveillance dans votre service et de me permettre de continuer de travailler avec vous pour mon post-internat. Je tiens à vous témoigner toute ma reconnaissance et mon profond respect.

**Monsieur le Dr François-Xavier Nouhaud :** Tout d'abord, je te remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, de ta patience et de ton aide précieuse pour ce travail. Ton sérieux et ta sympathie font partie de tes qualités et je n'ai pas de doute que cela va perdurer. Etre ton interne a vraiment été un plaisir et je suis contente de continuer à travailler à tes côtés.

**Monsieur le Professeur Jean Nicolas Cornu :** Nous sommes quasiment arrivés en même temps dans le service, et évoluer pendant mon internat avec toi a été très enrichissant. Tes connaissances m'ont toujours impressionnées et je n'en finis pas d'apprendre à tes côtés. Merci de m'avoir fait confiance tant sur le plan théorique que pratique. J'espère continuer sur cette bonne entente. Reçois le témoignage de toute ma gratitude.

**Monsieur le Professeur Dominique Guerrot :** Je vous remercie de me faire l'honneur d'être dans mon jury de thèse et d'avoir participé à l'accomplissement de celle-ci. Je suis très reconnaissante de votre gentillesse et de votre aide et vous remercie de juger ce travail qui témoigne de la bonne entente entre nos deux services.

**Monsieur le Professeur Louis Sibert :** Cher Monsieur Sibert, merci pour votre bonne humeur, votre humour et votre sympathie. Travailler à vos côtés était un plaisir, même si

parfois trop occasionnel. J'espère que malgré vos implications extrahospitalières vous continuerez à nous faire partager vos connaissances et ainsi participer à notre formation. Prenez soin de vous.

**Monsieur le Dr Guillaume Defortescu :** Merci pour tout. Merci d'avoir veillé sur moi depuis le début de mon internat et d'avoir été mon mentor. Les blocs avec toi ont parfois été mouvementés mais j'ai toujours été contente d'être ton interne et ces sautes d'humeur étaient vite oubliées devant ta gentillesse et au final ton caractère protecteur. J'ai hâte de commencer cette nouvelle étape de ma vie professionnelle à tes côtés.

**Martin :** Merci mon amoureux. Merci tout d'abord d'être ce que tu es. Merci de ton soutien sans faille. Merci de toujours croire en moi. Merci de me supporter et de m'apporter autant de force et de bonheur chaque jour. Cette thèse, je te la dois aussi, pour m'avoir tant encouragée et aidée à aller jusqu'au bout. Merci mille fois. Je t'aime.

**Maman :** Je ne sais même pas par où commencer. Merci d'avoir toujours été là pour moi et de m'avoir permis d'en être là aujourd'hui. Le parcours a été long et parfois difficile mais j'ai toujours pu compter sur ton soutien et ton amour. Il n'y a qu'une maman pour réaliser un tel exploit. On ne pourrait rêver meilleure mère. Je t'aime Maman.

**Clara :** Ma petite sœur chérie, je te remercie pour tes encouragements, ta gentillesse et ton amour inconditionnel. Il était impensable pour moi de passer ma thèse sans que tu sois là, tant tu es importante à mes yeux. Je te souhaite de réaliser tous tes rêves et j'espère être à tes côtés pour t'y aider. Je t'aime fort.

## Mes chefs d'urologie :

- **Hubert** : Merci de m'accueillir dans ton service et merci pour la confiance que tu m'as accordée au cours du semestre effectué à Elbeuf mais aussi par la suite. Ta générosité et ta bienveillance à mon égard m'ont beaucoup apporté, et je suis heureuse de pouvoir continuer à profiter de ton expérience.
- **Claire** : Tu as été une chef formidable. Douée, gentille, disponible et surtout très présente dans tous les moments, ceux de joie et de doute aussi. Tu le sais déjà tu es un exemple pour moi, et j'espère bien pouvoir continuer de suivre ta voie. Je te souhaite tout le bonheur du monde pour toi, Xavier, la superbe petite Rose et le futur bébé à venir.
- **Clara** : c'est avec honneur que je suis tes pas. Te redécouvrir en tant que chef n'a été que du bonheur et j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec toi. Tu es un exemple de professionnalisme et de rigueur. Je vous souhaite plein de joie et de bonheur avec Julien et la merveilleuse petite Sixtine.
- **Benoit** : c'est toujours un plaisir de travailler avec toi mais aussi d'aller boire des verres à la fin de la journée. Merci pour ta patience, pour avoir pris le temps de m'expliquer certains cas, certaines interventions, certaines pathologies. Tes conseils sont précieux.
- **Maximilien** : je suis contente de te retrouver bientôt dans le service et de travailler à tes côtés, avec ta bonne humeur qui te caractérise.
- **Elie** : C'est avec un grand plaisir que je reviens travailler à tes côtés à Elbeuf. Merci pour ton calme, ta patience et ta sympathie. Ne change pas.
- **Emeric** : parce que tu as été mon premier chef et mon ami, merci pour tout.

### **Mes co internes d'urologie :**

- **Annabelle** : merci pour ces années de soutien mutuel pendant notre internat, tu vois bientôt le bout courage! Il me tarde de travailler à tes côtés pour continuer à apporter ce petit côté girly à l'urologie rouennaise.
- **Hugo** : mon petit chou, toi qui es déjà bien grand, continue sur cette voie t'es plutôt bien parti. C'est chouette de travailler avec toi.
- **Théo** : j'espère que tu vas rester aussi sympathique, tu as un bel avenir prometteur.
- Aux autres internes d'urologie rouennais avec qui je n'ai pas eu beaucoup l'occasion de travailler: **Léa, Louis, Lucie** et **Vincent**. Je vous souhaite plein de bonnes choses.

**Service de chirurgie digestive** : Merci Mr Tuech de m'avoir accueillie dans votre service et de votre gentillesse. Merci à Manu d'avoir su me parler un peu, à Rachid de m'avoir épaulée, à Eglantine pour être devenue une amie drôlement chouette. Merci aussi aux autres chefs pour leur gentillesse : Lilian, Valérie et Haitham, Marlène et Sabrina. Merci à mes co internes, Marie, Guillaume, Laure, Pauline, Edouard et tous les autres, et pour nos collaborations futures.

**Service de chirurgie pédiatrique** : Un grand merci à Mme Liard, une seconde maman. Vous êtes un exemple, autant sur le plan chirurgical que humain, vous forcez l'admiration. Merci pour ce semestre passé chez vous et de toute votre gentillesse à mon égard. Merci également à Frédéric, j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec toi et tu m'as beaucoup appris. Merci à Mariette et à Diane. Petite pensée pour Lucie aussi qui rejoint le club des chirurgiens licornes.

**Service de vasculaire :** Merci au Pr Plissonnier et au Dr Benadiba pour l'accueil dans le service. Je pense également à Marie, Martin, Pascale, Claire et Michel Angelo qui ont été des chefs adorables, je vous souhaite plein de bonnes choses.

**Service d'Urologie de Saint Louis :** Pr Desgrandchamps, Pr Mongiat-Artus, Dr Masson-Lecomte qui m'a beaucoup impressionnée, Dr Meria, Dr Goujon, Dr Meyer et Dr Gaudez qui m'encourage depuis que je suis « toute petite ».

Merci aux chefs, **Sonia** pour ton sourire et ta positive attitude, **Camille** pour ton humour et **Alexis** pour ces bons moments chirurgicaux que tu m'as offerts.

Mention spéciale à **Anthony**, qui a été mon co interne puis mon chef, toujours avec la même gentillesse et la volonté de bien faire. Je te souhaite plein de bonheur avec ta jolie famille.

Autre mention spéciale à **Victor**, qui en plus d'avoir été à l'origine de mon désir de faire de l'urologie, a été un interne puis un chef toujours sympathique, souriant et surtout un exemple chirurgical. Continue à envoyer du rêve.

Merci à mes co internes : **Yassine** que j'ai suivi depuis la fac et qui restera toujours mon parrain, **Adrien, Raphaël, Pierre-Gilles** et **Romain**.

#### **Ma famille :**

- **Tonton Thierry :** Merci Tonton pour avoir été présent quand d'autres ont été absents. Continue de me faire rire. Je t'aime de tout mon cœur.
- **Carole et Richard, Thibaut et Marie :** merci à mon adorable belle famille, à votre soutien, votre gentillesse, votre bonne humeur et votre amour. Je vous aime.
- **Merci à mes oncles et tantes ainsi qu'à mes nombreux cousins.** Je suis chanceuse d'avoir une famille formidable.

- **A ma cousine Lucie** que j'admire et est toujours d'une aide précieuse. **A ma grande cousine Annick** et à toute la famille Banik.

#### **Mes amis :**

- **Julia et Alexandra** : Merci pour toutes ces années à vos côtés et qui ne sont finalement que le début de ce qui va nous arriver. Je ne pouvais rêver de meilleures amies que vous. Je vous souhaite de réaliser tous nos rêves, de continuer nos voyages, nos séances shopping, nos cocktails et nos discussions animées en profitant de la vie. Je vous aime fort.
- **Charlotte** : ma copiiiine, merci pour ton optimisme permanent, pour ta capacité à être une warrior dont je suis follement admirative et ta gentillesse. Reste comme tu es.
- **Salomé** : Merci d'avoir grandi à mes côtés, de ne jamais me juger, d'être toujours là depuis toutes ces années. Tu es mon rayon de soleil permanent et on est parties pour encore de belles années devant nous.
- **Isabelle** : ma maman licorne, qui est devenue une vraie maman tout court. Je te souhaite le meilleur, tu le mérites tellement. Tu es une personne formidable, brillante, pleine de joie de vivre et d'une gentillesse rare. Je t'adore.
- **Antoine** : le plus gentil des orthopédistes parisiens. Merci pour le soutien en fin d'externat et pour m'avoir convaincue une bonne fois pour toute qu'il fallait que je fasse de la chirurgie.
- **Bénédicte** : merci pour toutes ces discussions, ces petits thés pris en attendant les blocs, les pauses auraient moins de saveur sans toi! Je te souhaite plein de bonheur ainsi qu'à toute ta famille.
- **Toute la team des Copains et des « pas que » Copines des copains** : Anne-Laure, Marine, Juliette, Caroline, Priscilla et l'adorable petite Elisabeth, Allan, Emeric,

Vincent, Florent, Paul et Bachir. Merci de m'avoir si gentiment accueillie au sein de votre groupe.

- **A ma Sophie d'amour, Olivier et Stéphane** qui sont mes supporters depuis toujours.
- **A toutes les autres personnes que j'ai eu le plaisir de rencontrer à Rouen** : Jean-Edern mon orthopédiste d'amour, Silvia, Hélène, Lucie, tous les internes et chefs d'orthopédie et à tous ceux que j'oublie et j'en suis désolée.
- **A mes plus belles rencontres parisiennes durant mon externat** : Saskia mon modèle d'excellence sur terre, David et Danielle qui ont formé une famille de cœur, mais aussi tous mes co externes et chefs qui ont participé à ma formation.

**Aux équipes médicales et paramédicales des différents services et blocs opératoires où je suis passée.** Mention spéciale pour :

- l'équipe de consultation du service toujours bienveillante et disponible.
- les secrétaires du service Delphine maman licorne, Claire, Nathalie G, Nathalie H, Nathalie et Laetitia. Merci pour votre disponibilité et votre aide précieuse.
- Pensée particulière pour Delphine, mon autre maman licorne, toujours là pour me soutenir au bloc opératoire.

# SOMMAIRE

RÉSUMÉ.....	p.20
I) INTRODUCTION.....	p.21
II) MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	p.23
II.1) Type d'étude.....	p.24
II.2) Critères d'inclusion et d'exclusion.....	p.24
II.3) Technique chirurgicale de la transplantation rénale.....	p.24
II.4) Recueil des données.....	p.26
II.5) Analyse des données.....	p.27
III) RÉSULTATS.....	p.28
III.1) Description démographique de la population étudiée.....	p.29
III.2) Caractéristiques des greffons rénaux.....	p.29
III.3) Impact de l'héparinothérapie peropératoire sur le risque de thrombose des vaisseaux du greffon .....	p.33
III.4) Impact de l'héparinothérapie peropératoire sur le risque hémorragique.....	p.33
III.5) Impact de l'héparinothérapie peropératoire sur la survie du greffon.....	p.35
III.6) Facteurs de risque de thrombose vasculaire.....	p.35
IV) DISCUSSION.....	p.38
V) CONCLUSION.....	p.44
BIBLIOGRAPHIE.....	p.46
LEXIQUE .....	p.49

## RÉSUMÉ

### Introduction

Le traitement de référence de l'insuffisance rénale chronique terminale repose sur la transplantation rénale. La réalisation d'au moins deux anastomoses vasculaires pose la question de l'utilité d'une administration d'héparine intraveineuse pendant la greffe rénale. L'objectif de notre étude était de comparer l'incidence des thromboses vasculaires chez les patients en postopératoire d'une greffe rénale selon qu'ils avaient reçu ou non de l'héparine en peropératoire.

### Méthodes

Une étude rétrospective, incluant tous les patients greffés consécutivement entre janvier 2011 et décembre 2015 dans notre centre a été réalisée. Les patients ayant un traitement anticoagulant au long cours ont été exclus. Pour les patients ayant reçu de l'héparine en peropératoire, celle-ci était administrée à la dose de 15-20mg/kg. Un écho-doppler du greffon était systématiquement réalisé à J1 de la greffe rénale. En cas d'examen non concluant, un complément d'imagerie par IRM ou angioscanner était réalisé. La présence d'une thrombose vasculaire en postopératoire sur ces différents examens d'imagerie était évaluée et comparée entre les deux groupes de patients.

### Résultats

Un total de 261 patients a été inclus dans notre étude avec 2 groupes présentant des caractéristiques similaires. Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne l'incidence des thromboses vasculaires qui était de 6% pour les 2 groupes ( $p=1$ ). Aucune différence n'a été retrouvée également pour l'incidence des complications hémorragiques nécessitant une reprise chirurgicale (Clavien 3), ou une transfusion postopératoire précoce (Clavien 2). Aucune différence n'était observée entre les groupes concernant la reprise de fonction rénale, le nombre de transplantectomies précoces et la durée de vie du greffon.

### Conclusion

Les données de la littérature sur ce sujet sont très rares, nous rapportons ici nos résultats basés sur une analyse rétrospective de 261 patients. Il n'a pas été observé de différence significative pour l'incidence des thromboses vasculaires chez les patients ayant ou non reçu de l'héparine en peropératoire. Ces données méritent d'être confirmées dans le cadre d'une étude prospective randomisée.

*Mots clés : transplantation rénale, thrombose, héparine*

## **I) INTRODUCTION**

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique est en constante augmentation devant l'allongement de l'espérance de vie et l'augmentation de l'incidence de ses facteurs de risque. Le traitement de référence de cette pathologie au stade terminal repose sur la transplantation rénale.

En France, 84683 patients sont traités pour une insuffisance rénale chronique terminale en 2016. Parmi ces patients, 37811 sont porteurs d'un greffon rénal<sup>1</sup>. La transplantation rénale augmente l'espérance de vie<sup>1</sup>, est dix fois moins coûteuse que la dialyse et offre une qualité de vie supérieure. En 2018, 3546 greffes rénales ont été réalisées en France.

Les complications vasculaires représentent selon les séries, 3 à 15% des complications de cette chirurgie, avec 0,5% à 2% de thromboses artérielles et 0,4 à 6% de thromboses veineuses. Les thromboses surviennent la plupart du temps précocement en postopératoire et représentent un facteur de risque majeur de perte du greffon.

La réalisation d'au moins deux anastomoses vasculaires pose la question de l'utilité d'une administration d'héparine intraveineuse pendant la greffe rénale. Cette technique est d'ailleurs couramment utilisée en chirurgie vasculaire afin de limiter le risque de thrombose. Son utilisation diffère selon les équipes ainsi que les chirurgiens transplantateurs mais également selon les particularités chirurgicales du receveur et du transplant. A ce jour, aucune recommandation n'est disponible pour guider nos pratiques, faute de données suffisantes pour statuer sur cette question.

L'objectif de notre étude était d'analyser l'intérêt de l'administration d'héparine intraveineuse en peropératoire des greffes rénales en comparant le taux de thromboses vasculaires chez les patients transplantés ainsi que l'incidence des complications hémorragiques.

## **II) MATÉRIEL ET MÉTHODE**

## **II.1) Type d'étude**

Une étude de cohorte rétrospective monocentrique a été réalisée, portant sur les transplantés du rein au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen entre 2011 et 2015.

## **II.2) Critères d'inclusion et d'exclusion**

Tous les patients opérés consécutivement d'une greffe rénale dans le service d'Urologie du CHU de Rouen entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2015 ont été considérés pour inclusion dans notre étude. Les patients ayant un traitement anticoagulant au long cours ou pour lesquels les données périopératoires étaient manquantes ont été exclus.

## **II.3) Technique chirurgicale de la transplantation rénale**

La technique chirurgicale de la transplantation rénale est bien codifiée et s'adapte à la plupart des receveurs, mais elle doit toujours tenir compte à la fois du patient, de ses particularités chirurgicales ainsi que du transplant et de ses variations anatomiques.

Le premier temps consiste à préparer le greffon rénal ex situ. Une grande partie de la graisse péri-rénale est retirée afin de vérifier visuellement d'une part l'absence de tumeur rénale qui aurait échappé à l'imagerie préopératoire ainsi que la bonne décoloration parenchymateuse du greffon. Le nombre d'artère(s), de veine(s) et d'uretère(s) est identifié. La présence d'athérome ou de plaques calcifiées sur les vaisseaux est notifiée. Une injection intra-artérielle de liquide de conservation ramenant un liquide clair par la veine du transplant permet de vérifier la bonne perfusion de celui-ci. Dans le cas d'un rein droit, un allongement de la veine rénale habituellement courte est réalisé via un patch de veine cave inférieure. Cette reconstruction a pour but de faciliter l'anastomose et de réduire les risques de thrombose veineuse. Dans le cas d'un rein gauche, les veines afférentes de la veine rénale sont liées. L'artère est disséquée sur quelques centimètres sans rentrer dans le hile pour permettre de

gagner un peu de longueur facilitant l'anastomose. Le patch aortique, s'il est présent et de bonne qualité, est conservé. Les vaisseaux lymphatiques sont liés. On prendra garde à bien conserver la vascularisation urétérale.

Le patient est installé en décubitus dorsal. On pratique une incision iliaque arciforme droite ou gauche. Si l'opérateur décide de se positionner sur l'artère iliaque primitive, notamment en cas d'anastomose pyélo-urétérale, l'incision sera plus haute et plus médiane. Les aponévroses des muscles oblique externe et grand droit sont ouvertes. Le pédicule épigastrique est éventuellement lié. Le cordon est repéré et mis sur lac chez l'homme, chez la femme le ligament rond est sectionné. Les vaisseaux iliaques externes sont repérés et disséqués avec précaution afin de repérer les sites d'anastomoses artérielle et veineuse. Le péritoine est refoulé en haut et en dedans permettant la création de la future loge du greffon rénal. On procède ensuite au premier temps vasculaire, le greffon est positionné in situ ou secondairement placé dans sa loge avec une mobilisation initialement extra corporelle selon la préférence du chirurgien.

Pour les patients ayant reçu de l'héparine en peropératoire, celle-ci était administrée en intraveineuse juste avant le clampage des vaisseaux à la dose de 15 à 20mg/kg.

L'anastomose veineuse est réalisée en premier après clampage de la veine iliaque du receveur par un clamp type Satinsky ou deux clamps coudés. La phlébotomie est longitudinale, située sur la face antérieure. Sa longueur est adaptée en fonction du diamètre de la veine rénale du greffon afin de limiter les risques de thrombose veineuse. L'anastomose est réalisée en termino-latérale par un surjet de fil monobrin non résorbable type polypropylène. Une fois la suture terminée, un test d'étanchéité est pratiqué puis un clamp de type Bulldog est placé sur la veine du transplant. La veine iliaque est alors déclampée, le clamp proximal est enlevé en premier pour éviter l'hyperpression veineuse lors du retrait du clamp distal et du rétablissement du retour veineux.

L'anastomose artérielle est ensuite réalisée. Après clampage de l'artère du receveur, en prenant soin de se mettre à distance d'éventuelles plaques d'athérome si cela est possible, l'artériotomie est réalisée à l'aide d'un bistouri froid à lame pointue. Un perforateur artériel peut être utilisé pour faciliter l'anastomose et réduire le risque de sténose. L'anastomose est à nouveau termino-latérale, avec un surjet ou des points séparés (en cas d'artère de petit calibre) de fil monobrin non résorbable type polypropylène. Une fois l'anastomose terminée, un clamp de type Bulldog est positionné sur l'artère du transplant. Le clamp d'aval sur l'artère du receveur est enlevé, puis le déclampage est réalisé en amont. Après s'être assuré de la bonne étanchéité des sutures vasculaires, le greffon est déclampé et sa recoloration est contrôlée. L'heure du déclampage est notée dans le compte rendu opératoire. La disposition des vaisseaux lorsque le greffon est placé dans sa loge définitive doit être harmonieuse.

Le dernier temps opératoire est celui de l'anastomose urinaire, réalisée le plus souvent dans notre centre selon la technique de Lich Grégoire.

#### **II.4) Recueil de données**

Pour chaque patient, les dossiers médicaux ont été étudiés rétrospectivement afin de colliger les données du compte-rendu opératoire et de la feuille d'anesthésie. Les informations démographiques des patients concernant l'âge au moment de la greffe, le sexe, l'IMC, la néphropathie causale, la prise d'un traitement antiagrégant, le score de Charlson, le type de dialyse avant greffe, les modalités du traitement immunosuppresseur et l'antécédent de greffe rénale ont été recueillies. Les données postopératoires ont été colligées rétrospectivement à partir du dossier informatique des patients.

Un écho-doppler du greffon était systématiquement réalisé à J1 postopératoire. En cas de doute à l'écho-doppler ou bien de forte suspicion clinique de thrombose vasculaire, un complément d'imagerie par angioscanner ou IRM pouvait être réalisé. La présence ou non

d'une thrombose vasculaire en postopératoire sur les différents examens d'imagerie a été recueillie pour chaque patient.

## **II.5) Analyses statistiques**

L'ensemble des données a été colligé dans une base de données informatique standardisée. La population de l'étude a été divisée en deux groupes selon que les patients avaient reçu ou non de l'héparine en peropératoire. Les 2 groupes ont été comparés en utilisant les tests statistiques appropriés (Chi<sup>2</sup>, test de Fisher, test T de Student). La présence ou non d'une thrombose vasculaire en postopératoire, définie par la confirmation d'une thrombose sur l'un des examens d'imagerie, était comparée entre les deux groupes, tout comme la survenue d'une complication hémorragique sévère (Clavien  $\geq 3$ ) ou la nécessité d'une transfusion postopératoire. Les facteurs pouvant influencer la survenue d'une thrombose vasculaire en postopératoire ont également été étudiés. Une valeur de  $p$  inférieure à 0,05 était retenue comme seuil de significativité.

## **III) RÉSULTATS**

### III.1) Description démographique de la population étudiée

Au total, 376 transplantations rénales consécutives ont été réalisées dans notre service du 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 31 décembre 2015. 37 patients recevaient un traitement anticoagulant au long cours. Pour 78 patients, les données permettant de savoir si de l'héparine intraveineuse avait été administrée en peropératoire étaient manquantes. Au total, 261 patients ont finalement été inclus dans notre étude, dont 51 dans le groupe ayant reçu de l'héparine en peropératoire et 210 dans le groupe contrôle (**Figure 1**).

Les caractéristiques des patients inclus sont présentées dans le **Tableau 1**. Il n'était pas noté de différence significative entre les deux groupes pour l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC) et la prise antérieure d'un traitement antiagrégant. Le nombre de patients ayant un score de Charlson supérieur ou égal à 3 ou une néphropathie initiale considérée comme thrombogène était comparable. La plupart des patients étaient en hémodialyse (78%) et prenaient un traitement immunosuppresseur comprenant du tacrolimus (91%). Il s'agissait pour la majorité d'entre eux (87%) de leur première greffe rénale.

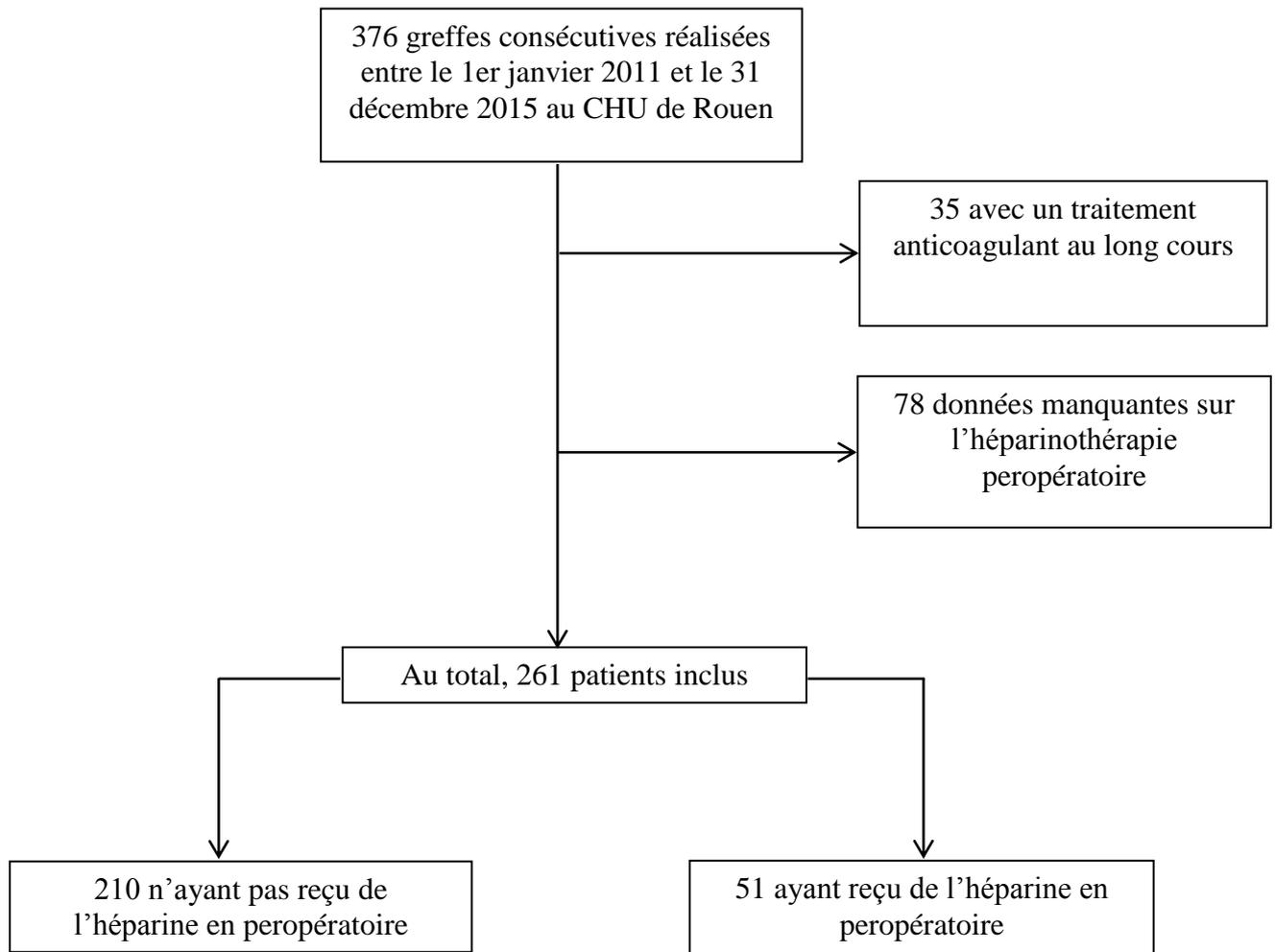
### III.2) Caractéristiques des greffons rénaux

Les caractéristiques des transplants sont répertoriées dans le **Tableau 2**. Le nombre de greffons issus de donneurs vivants était plus élevé dans le groupe avec héparine peropératoire: 47% *versus* 6% dans le groupe sans héparine qui possède un nombre de donneurs par mort encéphalique plus élevé (94%) ( $p < 0,001$ ).

Le nombre de greffons droits en fosse iliaque droite était plus élevé dans le groupe sans héparine peropératoire : 43% *versus* 18% dans le groupe avec héparine ( $p < 0,001$ ) tandis que le nombre de greffon gauche en fosse iliaque gauche était plus élevé dans le groupe avec héparine ( $p = 0,002$ ).

Le nombre d'artère(s) et de veines(s) des greffons des deux groupes n'était pas différent.

Les greffons issus de donneurs marginaux étaient autant représentés et l'utilisation d'une machine de perfusion pour les greffons ne différait pas entre les deux groupes.



**Figure 1. Flow chart détaillant la population de l'étude.**

	Pas d'héparine peropératoire (n=210)	Héparine peropératoire (n=51)
Âge (moyenne)	53 (17-78)	53 (23-75)
Sexe		
Féminin	82 (39%)	22 (43%)
Masculin	128 (61%)	29 (57%)
IMC (moyenne)	25.31 (15-36)	25.34 (15.7-35.5)
Traitement antiagrégant	50 (24%)	15 (29%)
Score de Charlson ≥3	84 (40%)	17 (33%)
Néphropathie initiale thrombogène	101 (48%)	25 (49%)
Type de dialyse		
Hémodialyse	165 (79%)	38 (75%)
Dialyse péritonéale	29 (14%)	9 (18%)
Pas de dialyse	16 (7%)	4 (7%)
Traitement immunosuppresseur		
Tacrolimus	191 (91%)	47 (92%)
Ciclosporine	14 (6%)	3 (6%)
Autre	5 (3%)	1 (2%)
Greffe n°		
1	180 (86%)	47 (92%)
≥2	30 (14%)	4 (8%)

**Tableau 1. Caractéristiques démographiques de la population.**

<sup>‡</sup> Test T de Student. † Test de Chi2. \* Test de Fisher.

	Pas d'héparine peropératoire (n=210)	Héparine peropératoire (n=51)	
Type de donneur			
Donneur vivant	12 (6%)	24 (47%)	<i>p</i> < 0,001†
Mort encéphalique	197 (94%)	26 (51%)	<i>p</i> < 0,001†
DDAC <sup>(a)</sup>	1	1 (2%)	
Positionnement du greffon			
Droit en FID	90 (43%)	9 (18%)	<i>p</i> < 0,001†
Droit en FIG	20 (10%)	5 (10%)	
Gauche en FID	16 (7%)	5 (10%)	<i>p</i> = 0,61†
Gauche en FIG	83 (40%)	32 (62%)	<i>p</i> = 0,002†
Nombre d'artère(s)			
1	177 (84%)	43 (84%)	
≥2	33 (16%)	8 (16%)	
Nombre de veine(s)			
1	202 (96%)	48 (94%)	
≥2	8 (4%)	3 (6%)	
Donneur marginal <sup>(b)</sup>	91 (43%)	17 (33%)	<i>p</i> = 0,19†
Machine de perfusion	60 (29%)	10 (20%)	<i>p</i> = 0,19†

**Tableau 2. Caractéristiques des greffons rénaux.**

† Test de Chi2.

FID = fosse iliaque droite. FIG = fosse iliaque gauche.

<sup>(a)</sup>DDAC = donneurs décédés après arrêt circulatoire

<sup>(b)</sup>Donneur marginal = les donneurs à critères élargis ou donneurs marginaux correspondent ici à un sujet de plus de 60 ans ou répondant à la nouvelle définition par l'United Network for Organ Sharing (UNOS) qui inclut également les donneurs âgés de 50 à 59 ans et porteurs de 2 à 3 facteurs de risque de dysfonction rénale (hypertension artérielle, mort encéphalique de cause cérébro-vasculaire ou créatininémie > 130 μmol/l).

### **III.3) Impact de l'héparinothérapie peropératoire sur le risque de thrombose des vaisseaux du greffon**

51 patients greffés ont reçu de l'héparine en peropératoire et 210 n'en ont pas reçu. Les résultats comparant les deux groupes sont répertoriés dans le **Tableau 3**. Dans le groupe avec héparine, 3 thromboses vasculaires ont été observées (soit 6%) dont 1 thrombose de l'artère du greffon et 2 cas de thrombose veineuse. Dans le groupe sans héparine, 13 cas de thromboses ont été identifiés : 5 cas de thrombose veineuse dont 2 associés à des thromboses artérielles et 8 cas de thrombose artérielle seule dont 5 cas de thrombose d'artère polaire. Tous les cas sont survenus durant le premier mois postopératoire. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes sur le risque de survenue de thrombose ( $p=1$ ).

### **III.4) Impact de l'héparinothérapie peropératoire sur le risque hémorragique**

Dans le groupe ayant reçu de l'héparine, 3 d'entre eux (6%) ont présenté un hématome ayant nécessité une reprise chirurgicale précoce *versus* 11 (5%) dans le groupe sans héparine (**Tableau 3**). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes ( $p=1$ ). Nous n'avons pas non plus mis en évidence de différence statistiquement significative sur la nécessité de transfusion postopératoire ( $p=0,55$ ) ni sur la survenue d'accident des anticoagulants ( $p=0,35$ ). Le taux d'hématurie macroscopique compliquée était similaire entre les deux groupes. De même, il n'y avait pas de différence significative sur la survenue d'une lymphocèle.

	Pas d'héparine peropératoire (n=210)	Héparine peropératoire (n=51)	
Thrombose vasculaire	13 (6%)	3 (6%)	$p = 1^*$
Artère	5	1	
Veine	5	2	
Artère polaire	6	0	
Hématome nécessitant une reprise chirurgicale	11 (5%)	3 (6%)	$p = 1^*$
Transfusion postopératoire	57 (27%)	16 (31%)	$p = 0.55^\dagger$
Lymphocèle	4 (2%)	0 (0%)	$p = 1^*$
Hématurie macroscopique compliquée <sup>(c)</sup>	5 (2%)	3 (6%)	$p = 0.38^*$
Accident des anticoagulants	1 (0.4%)	1 (2%)	$p = 0.35^*$
Reprise de la fonction rénale			
Lente <sup>(d)</sup>	34 (16%)	4 (8%)	$p = 0.24^*$
Retardée <sup>(e)</sup>	65 (31%)	20 (40%)	
Transplantectomie	5 (2%)	2 (4%)	$p = 0.33^*$
Retour en dialyse (suivi à 1 an)	17 (8%)	3 (6%)	$p = 1^*$

**Tableau 3. Résultats.**

† Test de Chi2. \* Test de Fisher.

<sup>(c)</sup>Hématurie macroscopique compliquée = hématurie nécessitant une transfusion et/ou la mise en route de lavages intravésicaux voire une reprise chirurgicale.

<sup>(d)</sup>Reprise lente de la fonction rénale = créatininémie spontanément  $\geq 250 \mu\text{mol/L}$  pendant les 7 premiers jours postopératoires.

<sup>(e)</sup>Reprise retardée de la fonction (RRF) = nécessité d'au moins 1 séance de dialyse dans les 7 premiers jours postopératoires.

### **III.5) Impact de l'héparinothérapie peropératoire sur la survie du greffon**

Il n'a pas été observé de différence sur la reprise de fonction rénale en postopératoire entre les deux groupes (**Tableau 3**). 40% des patients dans le groupe avec héparine ont présenté une reprise retardée de la fonction rénale versus 31% dans le groupe sans héparine ( $p=0,24$ ).

Aucune différence n'a également été retrouvée entre les deux groupes sur le nombre de transplantectomies réalisées dans le 1<sup>er</sup> mois post-greffe et la nécessité d'avoir de nouveau recours à la dialyse dans la 1<sup>ère</sup> année post-greffe.

### **III.6) Facteurs de risque de thrombose vasculaire**

Dans notre étude, aucun facteur de risque de thrombose vasculaire n'a été identifié (**Tableau 4**). Le groupe avec thrombose vasculaire et le groupe sans thrombose présentaient les mêmes caractéristiques démographiques. Le nombre de patients traités avant la greffe par dialyse péritonéale était faible dans les deux groupes (6% dans le groupe thrombose et 15% dans l'autre groupe). Les traitements immunosuppresseurs ne différaient pas entre les deux groupes, une majorité de patients recevait un traitement comprenant du tacrolimus plutôt que de la ciclosporine. La plupart des greffons étaient issus de donneurs en état de mort encéphalique. Le type de rein et sa position ainsi que le nombre de vaisseaux ne semblait pas différer entre les deux groupes. Les temps d'ischémie froide et tiède étaient également similaires.

Concernant la fonction du greffon (**Tableau 5**), la reprise retardée de fonction rénale et le nombre de transplantectomies était comme attendu plus important pour les patients ayant présenté une thrombose vasculaire que pour ceux sans thrombose (respectivement  $p=0,001$  et  $p<0,001$ ).

	Thrombose vasculaire (n=16)	Pas de thrombose vasculaire (n=245)	
Âge receveur (moyenne)	52	53	$p = 0.48^{\text{ns}}$
IMC (moyenne)	25.4	25.3	$p = 0.28^{\text{ns}}$
Sexe			
Féminin	9 (56%)	95 (39%)	$p = 0.17^{\dagger}$
Masculin	7 (44%)	150 (61%)	
Traitement antiagrégant	6 (37.5%)	59 (24%)	$p = 0.23^{\dagger}$
Score de Charlson $\geq 3$	7 (44%)	94 (38%)	$p = 0.69^{\dagger}$
Néphropathie initiale thrombogène	8 (50%)	118 (48%)	$p = 0.89^{\dagger}$
Type de dialyse			
Hémodialyse	13 (81%)	190 (78%)	$p = 0.51^*$
Dialyse péritonéale	1 (6%)	37 (15%)	
Pas de dialyse	2 (13%)	18 (7%)	
Greffe n°			
1	14 (87%)	212 (87%)	$p = 1^*$
$\geq 2$	2 (13%)	33 (13%)	
Traitement immunosuppresseur			
Tacrolimus	13 (81%)	225 (92%)	$p = 0.17^*$
Ciclosporine	2 (13%)	15 (6%)	
Autre	1 (6%)	5 (2%)	
Donneur			
Mort encéphalique	13 (81%)	210 (86%)	$p = 0.54^*$
Donneur vivant	3 (19%)	33 (13%)	
DDAC	0	2 (1%)	
Rein			
Droit en FID	7 (44%)	92 (38%)	$p = 0.81^*$
Droit en FIG	1 (6%)	24 (10%)	
Gauche en FID	0	21 (8%)	
Gauche en FIG	8 (50%)	107 (44%)	

Nombre d'artères $\geq 2$	3 (19%)	25 (10%)	$p = 0.39^*$
Nombre de veines $\geq 2$	1 (6%)	10 (4%)	$p = 0.51^*$
Présence d'artère(s) polaire(s)	4 (25%)	34 (14%)	$p = 0.26^*$
Machine de perfusion	4 (25%)	66 (27%)	$p = 1^*$
Donneur marginal	8 (50%)	100 (41%)	$p = 0.47^\dagger$
Héparine peropératoire	3 (19%)	48 (20%)	$p = 1^*$
Temps d'ischémie froide (heures)	14.2	14.2h	$p = 0.37^\ddagger$
Temps d'ischémie tiède (minutes)	45.6	44	$p = 0.23^\ddagger$

**Tableau 4. Facteurs de risque de thrombose vasculaire.**

$^\ddagger$  Test T de Student.  $^\dagger$  Test de Chi2. \* Test de Fisher.

	Thrombose vasculaire (n=16)	Pas de thrombose vasculaire (n=245)	
Reprise de la fonction rénale			
Lente	0 (0%)	38 (16%)	$p = 0,16^*$
Retardée	11 (69%)	74 (30%)	$p = 0,001^\dagger$
Transplantectomie	6 (38%)	1 (0,4)%	$p < 0,001^*$

**Tableau 5. Fonction du greffon selon la survenue d'une thrombose vasculaire.**

$^\dagger$  Test de Chi2. \* Test de Fisher.

## **IV) DISCUSSION**

A notre connaissance, nous rapportons ici les résultats de la plus importante cohorte parmi les études disponibles dans la littérature sur ce sujet. Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative pour la survenue d'une thrombose vasculaire entre les patients ayant reçu de l'héparine en peropératoire de leur greffe rénale et ceux n'en ayant pas reçu.

La principale étude publiée à ce jour sur ce sujet est celle de P. Mohan et al.<sup>2</sup> qui avaient comparé 2 groupes de 100 patients. Le premier groupe avait reçu 5000 unités d'héparine en peropératoire juste avant le clampage des vaisseaux et le deuxième n'en avait pas reçu. Les groupes étaient comparables en termes d'âge, de sexe, du nombre de transplantations rénales, du nombre de vaisseaux du transplant, de reprise retardée de fonction du greffon, de durée d'ischémie et d'âge du donneur. Tous les patients avaient une immunosuppression à base de ciclosporine. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes sur la prévalence de la thrombose des vaisseaux du greffon (6% dans le premier groupe, 4% dans le deuxième groupe). Ces chiffres concernant l'incidence des thromboses rejoignent ceux que nous rapportons dans notre étude, ainsi que ceux de Robertson et al.<sup>3</sup> dans la littérature.

Les patients pédiatriques n'étaient pas inclus dans notre étude, cette pratique n'étant pas réalisée dans notre service. La thrombose vasculaire dans cette population semble plus importante durant la première année post-greffe<sup>4</sup>. Cependant ces résultats n'ont pas pu être confirmés dans notre étude et l'intérêt de l'héparine en peropératoire de la population pédiatrique n'a pas pu être évalué.

Concernant les caractéristiques des greffons rénaux, un nombre plus important de transplants issus d'un donneur vivant était observé dans le groupe ayant reçu de l'héparine. Cela s'explique par l'utilisation quasiment constante dans notre service d'une dose d'héparine intraveineuse peropératoire lors des greffes issues de donneurs vivants pendant cette période.

Cette particularité permettait aussi d'expliquer la différence entre les transplants droits et gauches entre les deux groupes, les greffons étant issus de donneurs vivants étant le plus souvent des reins gauches.

A propos du risque hémorragique et notamment ici d'hématome nécessitant une reprise chirurgicale, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Il n'y avait pas non plus de différence concernant le nombre de transfusions réalisées suggérant que l'héparinothérapie n'était pas associée à un risque majoré de complication hémorragique. Ces résultats différaient de ceux de la littérature qui retrouvaient un nombre de transfusions plus élevé dans le groupe avec héparine peropératoire<sup>2</sup> et également pour l'héparine administrée précocement en postopératoire<sup>5,6,7,8</sup> avec des résultats cependant plus équivoques pour les greffes rein-pancréas<sup>9</sup>. A noter que dans notre étude, les patients ayant un traitement anticoagulant préopératoire étaient exclus contrairement aux autres études. Cela peut expliquer l'absence de différence concernant le risque de saignement entre les deux groupes de cette population.

Très peu de données sont disponibles dans la littérature concernant l'administration d'héparine et la survie du greffon. Nous savons cependant que la durée de vie du greffon est considérablement impactée en cas de thrombose vasculaire avec un risque important de perte précoce de fonction du greffon et de transplantectomie<sup>10</sup>. La reprise retardée ou lente de fonction du greffon ne semble ici pas modifiée par l'administration d'héparine. A propos de la survie du greffon à 1 an, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant le nombre de transplantectomies et de patients nécessitant un retour en dialyse. Comme attendu, chez les patients présentant une thrombose vasculaire, la reprise retardée de la fonction rénale était plus courante avec un nombre de transplantectomies plus élevé, la thrombose étant elle-même l'un des principaux facteurs de risque de dysfonction précoce ou de perte du greffon. Nous avons pu observer que les principales causes de retour en dialyse à 1 an en dehors des

transplantectomies, étaient néphrologiques (notamment par toxicité des immunosuppresseurs, rejet chronique ou récurrence de la néphropathie initiale sur le greffon).

Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé de facteurs périopératoires associés à un risque accru de thrombose vasculaire. Dans une revue de la littérature, Keller et al.<sup>11</sup> identifiait comme principaux facteurs de risque les donneurs de plus de 60 ans (donneurs marginaux) et de moins de 6 ans, les receveurs pédiatriques de moins de 6 ans, l'instabilité hémodynamique per et postopératoire, la dialyse péritonéale<sup>12</sup>, la néphropathie diabétique, l'antécédent de thrombose et une durée d'ischémie froide supérieure à 24 heures. Un greffon correspondant à un rein droit et la présence d'artères multiples du transplant, précédemment considérés comme des facteurs de risque majeurs de thrombose n'ont pas été retrouvés dans des études plus récentes<sup>2,8,10-17</sup>. Cependant, la plupart des études étaient rétrospectives avec de faibles effectifs, augmentant le nombre de données manquantes et le risque de biais.

A cela il faut ajouter les causes de thrombose peropératoires liées au geste chirurgical en lui-même et à sa complexité : une malposition du greffon et de ses vaisseaux, une anastomose vasculaire sténosante, des lésions peropératoires des vaisseaux ou une compression vasculaire extrinsèque. Nous n'avons donc pas confirmé ces facteurs de risque au sein de notre population. Cependant, le caractère rétrospectif de notre étude, les données non disponibles pour certaines variables, et l'effectif faible de patients ayant présenté une thrombose vasculaire limitent fortement l'interprétation de ces résultats.

Il est à noter que l'effet prothrombotique de la ciclosporine a été décrit dans plusieurs études anciennes<sup>18-19</sup>. Son mécanisme repose sur une toxicité endothéliale par altération de la fibrinolyse, activation des mécanismes procoagulants et altération de la régulation plaquettaire. Seulement un faible pourcentage des patients recevaient ce traitement immunosuppresseur dans notre étude ce qui peut expliquer qu'aucune différence n'a été mise en évidence concernant le taux de thromboses selon le type d'immunosuppresseur. Le

tacrolimus était principalement utilisé et les autres types d'immunosuppresseurs étaient le plus souvent administrés dans le cadre de protocoles d'études. Le tacrolimus montre un avantage par rapport à la ciclosporine au niveau de la survie du rein transplanté, de l'incidence des complications chirurgicales et de l'incidence des thromboses du rein transplanté comme rapporté par Graff et al.<sup>20</sup> (2% *versus* 9%, p=0,03).

La recherche de thrombophilie n'était pas systématique chez nos patients greffés sans antécédent particulier. Nous ne disposions donc pas de toutes données quant à leur risque thrombotique dû à la présence d'éventuels anticorps ou mutations à risque. A ce jour, les données de la littérature ne sont pas assez solides pour conclure à la nécessité de réaliser un bilan de thrombophilie de manière systématique chez tous les patients en attente de greffe rénale.

Les limites de notre étude tenaient de son caractère rétrospectif. Pour les patients ayant reçu de l'héparine en peropératoire, l'indication de son administration étaient à la discrétion du chirurgien et nous ne disposions que de données limitées concernant les conditions vasculaires peropératoires. Nous ne pouvons donc pas exclure que dans cette population d'insuffisants rénaux chroniques avec une incidence plus élevée de pathologies cardiovasculaires, certains patients aient eu un risque de thrombose plus élevé avec des conditions vasculaires peropératoires défavorables qui aient pu influencer l'indication ou non d'héparine peropératoire et donc être à l'origine d'un biais de sélection.

Il n'existe à ce jour toujours aucune recommandation sur l'administration d'héparine en peropératoire des greffes rénales. Les recommandations de l'European Association of Urology préconisent de ne pas administrer de manière systématique d'héparine à titre préventif pendant la période postopératoire des patients recevant un rein d'un donneur vivant sauf en cas de greffe sur prothèse vasculaire<sup>21</sup>. Il n'est pas mentionné de conduite à tenir pour l'héparine peropératoire quel que soit le type de donneur.

Les données actuelles de la littérature ne sont pas en faveur d'une héparinothérapie peropératoire pour limiter le risque de thrombose du greffon. Le maintien de bonnes constantes hémodynamiques du receveur pendant l'intervention et en particulier au moment du déclampage des vaisseaux du greffon paraît nécessaire pour limiter ce risque, en association avec un placement des vaisseaux du greffon le plus harmonieux possible tenant compte des conditions vasculaires du receveur. De plus, les caractéristiques propres à chaque patient doivent être prises en compte dans le calcul du risque de thrombose.

## **V) CONCLUSION**

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative sur l'incidence des thromboses vasculaires du greffon entre les patients ayant reçu ou non de l'héparine en peropératoire d'une greffe rénale. Il n'a par ailleurs pas été mis en évidence de risque accru de complications, notamment hémorragiques dans le groupe ayant reçu de l'héparine. Cette étude vient confirmer les rares résultats disponibles sur ce sujet.

Ainsi, ces résultats suggèrent qu'il ne serait pas nécessaire d'envisager une héparinothérapie systématique en peropératoire d'une greffe rénale. Néanmoins, selon les constatations peropératoires, si une injection intraveineuse d'héparine est envisagée, elle semble raisonnable car non associée à un risque accru de complications hémorragiques.

Cependant, ces données méritent d'être validées dans le cadre d'une étude prospective afin de statuer définitivement sur la conduite à tenir et pouvoir établir des recommandations.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Rapport annuel REIN, Agence de Biomédecine, 2016.
2. Mohan P, Murphy DM, Counihan A, Cunningham P, Hickey D. The role of intraoperative heparin in cyclosporine treated cadaveric renal transplant recipients. *J Urol*, 199. 162: 682.
3. Robertson A.J., Nargund V., Gray D.W., Morris P.J. Low dose aspirin as prophylaxis against renal-vein thrombosis in renal-transplant recipients *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 1865-1868
4. Van Lieburg AF, de Jong MC, Hoitsma AJ, Buskens FGM, Schroder CH, Monnens LAH. Renal transplant thrombosis in children. *Journal of Pediatric Surgery*. 1995; 30(4):615–619.
5. Bakkaloglu H, Salmaslioglu A, Tunca F, Serin KR, Agcaoglu O, Nane I, Kocak T, Aydin AE, Genc FA, Eldegez U. Is heparinization necessary in the early postoperative period of renal transplantation from cadaveric donors? *Transplantation Proceedings*, 2012. 44, 1690-1693.
6. Ringenberg T, Desanto H, Opsha Y, Costello J, Schiller D. Evaluation of Bleeding Rates in Renal Transplant Patients on Therapeutic Intravenous Heparin. *Hosp Pharm*, 2013. 48(11):936-941,957.
7. Mathis AS, Davé N, Shah NK, Friedman GS. Bleeding and thrombosis in high-risk renal transplantation candidates using heparin. *Ann Pharmacother*, 2004 Apr. 38(4):537-43.
8. Osman Y, Kamal M, Soliman S, Sheashaa H, Shokeir A, Shehab El-Dein AB. Necessity of routine postoperative heparinization in non-risky live-donor renal transplantation: results of a prospective randomized trial. *Urology* 2007. 69; 4, 647-651.
9. Adoalsamh G, Anderson P, Al-Abbassi A, McAlister V, Luke PP, Sener A. Heparin infusion in simultaneous pancreas and kidney transplantation reduces graft thrombosis and improves graft survival.

10. Bakir N, Sluiter WJ, Ploeg J, Van Son WJ, Tegzess AM. Primary renal graft thrombosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1996. 140-147.
11. Keller AK, Jorgensen TM, Jespersen B. Identification of risk factors for vascular thrombosis may reduce early renal graft loss: a review of recent littérature. *J Transplant*, 2012 ; 2012 : 793461.
12. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al. Dialysis modality and the risk of allograft thrombosis in adult renal transplant recipients. *Kidney International*. 1999; 55(5):1952–1960.
13. Benedetti E, Troppmann C, Giltingham K, et al. Short- and long-term outcomes of kidney transplants with multiple renal arteries. *Annals of Surgery*. 1995; 221(4):406–414.
14. Englesbe MJ, Punch JD, Armstrong DR, Arenas JD, Sung RS, Magee JC. Single-center study of technical graft loss in 714 consecutive renal transplants. *Transplantation*. 2004; 78(4):623–626.
15. Mazzucchi E, Souza AA, Nahas WC, Antonopoulos IM, Piovesan AC, Arap S. Surgical complications after renal transplantation in grafts with multiple arteries. *International Brazilian Journal of Urology*. 2005; 31(2):125–130.
16. Hernández D, Rufino M, Armas S, et al. Retrospective analysis of surgical complications following cadaveric kidney transplantation in the modern transplant era. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006; 21(10):2908–2915.
17. Sanni A, Wilson CH, Wyrley-Birch H, et al. Donor risk factors for renal graft thrombosis. *Transplantation Proceeding*. 2007; 39(1):138–139.
18. Jones R, Murie J, Ting A, Dunnill M, Morris P. Renal vascular thrombosis of cadaveric renal allografts in patients receiving cyclosporine, azathioprine and prednisolone triple therapy. *Clin Transplant* 1988 ; 2 : 122-6.
19. Gruber SA, Chavers B, Payne WD, et al. Allograft renal vascular thrombosis-lack of increase with cyclosporine immunosuppression. *Transplantation* 1989; 47(3): 475–8.

20. Graff J, Klinkhardt U, Harder S, et al. Immunosuppressive therapy regimen and platelet activation in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 411-8.
21. Rodríguez Faba O, Boissier R, Budde K, Figueiredo A, Taylor CF, Hevia V, Lledó García E, Regele H, Zakri RH, Olsburgh J, Breda A. European Association of Urology Guidelines on Renal Transplantation: Update 2018. *Eur Urol Focus*. 2018 Mar; 4(2):208-215.

# LEXIQUE

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

EAU : European Association of Urology

FID : Fosse iliaque droite

FIG : Fosse iliaque gauche

IMC : Indice de masse corporelle

RRF : Reprise retardée de la fonction rénale

## RÉSUMÉ

### Introduction

Le traitement de référence de l'insuffisance rénale chronique terminale repose sur la transplantation rénale. La réalisation d'au moins deux anastomoses vasculaires pose la question de l'utilité d'une administration d'héparine intraveineuse pendant la greffe rénale. L'objectif de notre étude était de comparer l'incidence des thromboses vasculaires chez les patients en postopératoire d'une greffe rénale selon qu'ils avaient reçu ou non de l'héparine en peropératoire.

### Méthodes

Une étude rétrospective, incluant tous les patients greffés consécutivement entre janvier 2011 et décembre 2015 dans notre centre a été réalisée. Les patients ayant un traitement anticoagulant au long cours ont été exclus. Pour les patients ayant reçu de l'héparine en peropératoire, celle-ci était administrée à la dose de 15-20mg/kg. Un écho-doppler du greffon était systématiquement réalisé à J1 de la greffe rénale. En cas d'examen non concluant, un complément d'imagerie par IRM ou angioscanner était réalisé. La présence d'une thrombose vasculaire en postopératoire sur ces différents examens d'imagerie était évaluée et comparée entre les deux groupes de patients.

### Résultats

Un total de 261 patients a été inclus dans notre étude avec 2 groupes présentant des caractéristiques similaires. Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne l'incidence des thromboses vasculaires qui était de 6% pour les 2 groupes ( $p=1$ ). Aucune différence n'a été retrouvée également pour l'incidence des complications hémorragiques nécessitant une reprise chirurgicale (Clavien 3), ou une transfusion postopératoire précoce (Clavien 2). Aucune différence n'était observée entre les groupes concernant la reprise de fonction rénale, le nombre de transplantectomies précoces et la durée de vie du greffon.

### Conclusion

Les données de la littérature sur ce sujet sont très rares, nous rapportons ici nos résultats basés sur une analyse rétrospective de 261 patients. Il n'a pas été observé de différence significative pour l'incidence des thromboses vasculaires chez les patients ayant ou non reçu de l'héparine en peropératoire. Ces données méritent d'être confirmées dans le cadre d'une étude prospective randomisée.

*Mots clés : transplantation rénale, thrombose, héparine*