



HAL
open science

Facteurs de risque d'hyper-immunisation chez les patients en échec d'une première transplantation rénale avec retour en dialyse, réinscrits sur liste pour une seconde transplantation entre 2008 et 2020

Pierre Laurent

► To cite this version:

Pierre Laurent. Facteurs de risque d'hyper-immunisation chez les patients en échec d'une première transplantation rénale avec retour en dialyse, réinscrits sur liste pour une seconde transplantation entre 2008 et 2020. *Urologie et Néphrologie*. 2024. dumas-04820487

HAL Id: dumas-04820487

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04820487v1>

Submitted on 5 Dec 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2024

THESE n° 2024 - 195

**Facteurs de risque d'hyper-immunisation chez les patients
en échec d'une première transplantation rénale avec retour
en dialyse, réinscrits sur liste pour une seconde
transplantation entre 2008 et 2020**

Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine Spécialité : Néphrologie

Thèse présentée et soutenue publiquement le lundi 28 octobre 2024

LAURENT Pierre

Président du jury : Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN

Membres du jury : Monsieur le Professeur Nicolas GUILLAUME

Monsieur le Docteur Clément BRAULT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Gauthier FLAHAUT

Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Néphrologie

Chef du Service de Néphrologie, Médecine Interne, Dialyse, Transplantation (Pôle D.R.I.M.E)

Cher Professeur,

Je tiens à vous exprimer ma plus profonde gratitude pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury de thèse, mais également pour le soutien inestimable dont vous avez fait preuve tout au long de mon internat. Votre encadrement et vos conseils avisés ont été des éléments déterminants dans ma formation et ma progression. Vous avez su, par votre rigueur scientifique et votre humanité, m'accompagner dans ce parcours avec bienveillance, me permettant de m'épanouir tant sur le plan professionnel que personnel. Votre engagement à mes côtés a contribué à la réussite de mon internat, et je vous en suis infiniment reconnaissant.

J'espère que ce travail sera digne de vos attentes.

Monsieur le Professeur Nicolas GUILLAUME

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Immunologie – Greffe

Cher Professeur,

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Je tiens à vous remercier pour l'aide et la bienveillance que vous m'avez apportées pour

l'élaboration de ce travail.

Je serais honoré de collaborer avec vous pour d'autres projets.

Monsieur le Docteur Clément BRAULT

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Médecine Intensive – Réanimation

Cher Clément,

Tu me fais l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Ce fut un véritable plaisir de travailler à tes côtés pendant ces deux stages de réanimation.

La pédagogie, l'indulgence et l'accessibilité dont tu fais preuve chaque jour témoignent de ta

profonde humanité et de ton engagement envers la transmission du savoir.

Ces qualités, si précieuses, ont rendu mon parcours non seulement enrichissant sur le plan

académique, mais également sur le plan humain.

Pour cela je te témoigne ma plus grande reconnaissance.

Monsieur le Docteur Gauthier FLAHAUT

Praticien hospitalier

Néphrologie

Mon très cher Gauthier,

Tu me fais le grand honneur de diriger cette thèse.

Je tiens à te remercier sincèrement pour cela.

*Ton implication et ta disponibilité m'ont permis d'avancer avec sérénité dans la conception de
ce travail.*

*J'ai eu le plaisir de travailler avec toi dès mon deuxième semestre en néphrologie, et j'ai
découvert quelqu'un de passionné dans son métier, toujours de bonne humeur avec une verve à
toute épreuve.*

*Et comment ne pas mentionner ta succulente tarte au citron et ton flan vanille qui à chaque
bouchée, semblent capturer la douceur des moments partagés, et laissent en mémoire un parfum
d'éternité.*

A *ma famille*, pour qui j'ai la plus profonde gratitude. Je vous aime tous.

A *mon père*, tu as toujours été présent, me montrant par ton exemple la valeur du travail, de la persévérance et de la dévotion. Grâce à toi, j'ai appris de précieuses leçons qui me guideront toute ma vie. Merci pour la force et l'amour que tu nous montres à ta manière. A *ma mère*, pour l'abnégation dont tu as fait preuve et nos longues conversations.

A *Anthony*, mon cher frère et complice avec qui j'ai eu le plaisir de grandir et de réaliser les quatre cents coups. Grâce à toi, je me suis découvert à un âge beaucoup trop jeune le plaisir de fréquenter l'hôpital à la suite d'un coup de boule précisément asséné sur mon arcade sourcilière. Quoi qu'il en soit je suis fier d'avoir comme frère quelqu'un d'aussi cultivé et drôle que toi, même si tu as fait le choix des mathématiques, et pire encore, celui de l'enseignement.

A *Hugo*, mon petit (petit) frère que je n'ai pas la chance de voir très souvent. Sache que tu comptes beaucoup pour moi et que je serai toujours là pour te soutenir, et surtout, pour te cuisiner les petits plats que tu aimes tant.

A *mon grand-père et ma grand-mère paternels*, j'aurais aimé vous connaître davantage et être aussi proche qu'un petit-fils se doit de l'être de ses grands-parents. Je n'ai pas eu cette chance mais je vous aurai toujours dans mon cœur. J'aurais aimé vous voir dans cet auditoire.

A *Lucienne*, mes souvenirs de toi sont rares mais indélébiles. Tu me manques beaucoup.

A *Roger*, qui m'a offert le souvenir d'un beau voyage en Tunisie.

A *Christine*, je me souviens de nos trajets ensemble pour aller à l'école. Tu as toujours été présente et prête à rendre service.

A *Jeanne-Marie Dineur*, vos visites occasionnelles à la maison sont toujours agréables et nos discussions ne manquent jamais d'être enrichissantes.

A *ma belle-famille : Alexis, Clotilde, Etienne et Marie-Aude*. Je suis heureux de vous avoir rencontrés et vous remercie de l'accueil et la gentillesse dont vous avez fait preuve lors de mes venues à Saint-Genis-Laval.

A mes deux amis de toujours

A **Florian**, ce beau gosse ultime et mon plus vieil ami, Je repense souvent à nos années de collègue où, dès la quatrième, tu t'es montré impitoyable avec ce petit être chétif que j'étais. Heureusement, l'amour des MEUPORG nous a réunis. Je me souviens de moi, me baladant dans Orneval pendant qu'on discutait sur Darlubeug. On a fait beaucoup de chemin depuis ce temps. Maintenant, tu montes des PC de fou furieux, tu chasses tes proies à l'arc et tu bois de l'hydromel dans le crâne de tes ennemis. Et ça, c'est la classe ! Même si on ne sait toujours pas lire...

A **Laurine**, ma petite « Bobby » avec qui je me suis lié d'amitié très rapidement. En même temps, tu es une des rares personnes à connaître « les deux minutes du peuple » et à me sortir des répliques par cœur. C'est quand même croquignolesque. J'ai beaucoup apprécié jouer du piano avec toi au lycée entre les midis et terminer BOTW chez toi sans jamais acheter le jeu. J'espère qu'on se reverra bientôt pour faire une petite virée en dragster. Dédicace à tes parents **Corinne** et **Michel**, toujours dans les mêmes délires que nous.

Le temps m'a manqué ces derniers mois, mais j'ai hâte de vous revoir.

A mes amis

A **Jean**, qui fait battre les cœurs aussi bien dans la vie que dans sa spécialité, je te souhaite tout le bonheur du monde avec **Lucie** que je remercie également.

A **Roxane**, avec qui j'ai eu de bonnes tranches de rire pendant mon externat. Tu feras une excellente médecin.

A **Laeticia**, qui rendait les ED plus sympathiques avec ses pommes séchées.

A **Margot**, la meilleure danseuse de Lille.

A **Elodie**, tu seras incroyable comme médecin, j'en suis persuadé.

A **Hugo** et **Pauline**, pour un nouvel an et un tonus de fougou.

A **Clothilde**, **Cyprien**, **Pauline**, **Pierrick**, **Maxime L**, **Florian D**, **Joseph**, **Lise**, **Marie**, **Alexia**, **Xavier**, **Emeline** et **Albert** avec qui j'ai passé d'excellents moments, en particulier lors de voyages organisés par notre cher **David**.

A *l'ensemble de l'équipe médicale de néphrologie du CHU d'Amiens* qui m'a accueilli avec une profonde bienveillance durant une période de pandémie qui n'a pas rendu le changement de région très facile.

A *Coralie*, avec qui j'ai vécu un premier semestre incroyable riche en rires. Au cours de cet internat, tu t'es montrée particulièrement présente et à l'écoute, que ce soit sur le plan professionnel (pas trop longs mes nœuds de KT ?) que sur le plan personnel. Tu es une personne d'une grande valeur qui me redonne foi en l'humanité.

A *Pierre-François*, j'ai eu le plaisir de travailler avec vous le temps d'un semestre. Ce fût un temps trop court mais riche en enseignement sur la transplantation.

A *Pierre P*, grand par le nom ET par l'esprit, tu m'as pris sous ton aile lors de mon premier semestre et tu m'as accompagné tout au long de mon internat. Merci pour tes précieux conseils néphrologiques quand j'étais en panique.

A *Malek*, lorsqu'on va au supermarché acheter des glaces pour un patient, on ne peut qu'être fondamentalement bon.

A *Hakim*, pour votre confiance et votre maîtrise de la néphrologie intensive.

A *Maïté*, pour ta rigueur et ton mental d'acier, sans toi le service de néphrologie tomberait.

A *Dimitri*, pour la richesse des connaissances que tu transmets avec plaisir et aisance. Je voulais aussi te remercier pour ton aide sur l'option de soins intensifs.

A *Ophélie*, qui apporte un peu de douceur dans ce monde de brutes. J'aimerais avoir aussi souvent le sourire que toi.

A *Najeh*, notre père de la dialyse qui ne loupe jamais une occasion de nous offrir un petit chocolat pour nous remonter le moral.

A *Marianne*, quel plaisir de travailler avec toi ! Te voir prendre soin de nos petits dialysés avec autant de gentillesse et de patience est une source d'inspiration.

A *Thibault F*, c'est toujours un plaisir de partager une petite mousse avec un Lillois.

A *Claire*, si vous ne savez pas quel était le taux de créatinine d'un patient le 10 juillet 2006, vous pouvez demander à Claire et sa mémoire incroyable. Merci de m'avoir formé à la biopsie de greffon.

A *François*, pour nos longues discussions en HDJ sur la physiologie rénale.

A *Caroline*, pour tes connaissances étendues en néphrologie et en infectiologie.

A *Quentin*, pour ta disponibilité et ton flegme légendaire.

A *Pauline*, qui m'a aidé à mettre un pied dans la recherche. Tu avais suffisamment d'énergie pour faire tourner un service à toi seule, prendre chaque interne par la main, et planifier des petites soirées jeux de société. Je te suis vraiment redevable pour l'aide que tu m'as apportée.

A *l'équipe de réanimation médicale* qui m'a donné le goût de la médecine intensive au point de vouloir revenir une seconde fois en stage.

A *Monsieur le Professeur Maizel*, vous m'avez accepté à deux reprises dans votre service et je vous en suis reconnaissant.

A *Monsieur le Professeur Slama*, vous maîtrisez aussi bien les calembours que l'échographie cardiaque.

A *Yoann*, pour les multiples gardes passées ensemble et ton raisonnement éclairé sur mes statistiques (et Hot Feuz).

A *Clément G*, pour les soirées pizza en garde.

A *Alexis*, qui a su marier exigence et déconade.

A *Loay*, qui m'a montré l'importance de bien connaître ses dossiers.

A *Bertrand*, pour mon premier pneumothorax iatrogène.

A *Mathieu*, toujours le mot pour rire.

A *Louis*, notre DJ toujours au taquet.

A *Benjamin ㄝㄣ*, merci d'avoir partagé avec nous ta passion pour la réanimation et pour le Japon.

A *Hélène*, mon hématologue-réanimatrice préférée (parce que tu dors moins que moi en garde).

A *Rosalie*, j'espère que tu t'éclates à Lyon.

A *Thierry*, notre kiné de choc (littéralement).

A *l'équipe d'infectiologie du CHU* : A *Monsieur le Professeur Lanoix*, *Monsieur le Professeur Schmit*, *Cédric*, *Florence*, *Florent*, *Adrien*, *Camille* et *Aurélia* pour m'avoir si gentiment accueilli.

A *tout(e)s les infirmier(e)s et aide-soignant(e)s* avec qui j'ai eu le plaisir de travailler dans les différents services. A *Wendy*, qui m'a invité à son mariage. A *Céline L*, notre maman des soins intensifs qui m'a soutenu à chaque instant. A *Jeanne*, que j'ai rencontrée en salle, suivie en réanimation et en dialyse. A *Eline*, *Valérie*, *Nicolas*, *Doudou*, *Margaux*, *Vanessa* et *Alexandra*.

A *Séverine*, ma sauveuse !! Tu m'as sacrément aidé pour mon recueil, plus que je ne l'aurais espéré. Je te dois des chocolats et des gâteaux à la demande.

Aux *secrétaires médicales*, sans qui la vie au CHU serait beaucoup plus difficile ! Mention spéciale à *Paméla*.

A mes co-internes et amis de néphrologie :

A **Amine**, je ne crois pas t'avoir vu une seule fois de mauvais poil, c'est incroyable.

A **Thibault Le Moulec**, ce sera un plaisir de te revoir entre les murs du service.

A **Thomas**, plusieurs infirmières en médecine interne m'ont dit que tu étais brillant. Tu crois que c'est vrai ou c'est juste ta voix suave ?

A **Sami**, notre PUPH de réanimation. Tu devrais me montrer une fiche de paie un jour vu les gardes que tu enchaînes.

A **Thanina**, on n'a pas beaucoup bossé ensemble, je crois, ou peut être que si. Entre ta discrétion et ma myopie, je ne sais plus. (Encore merci pour les gardes).

A **Lina**, enfin, **Madame la Professeure Dahmani**, plutôt, je suis désolé. Ne me renvoyez pas s'il vous plait.

A **Mathilde**, qui a ramené ~~le soleil~~ et la bonne humeur de Marseille. J'ai rarement vu autant d'euphorie à la vue d'une tempête de neige. Garde cette joie de vivre.

A **Alexandre**, amateur de sauss et de rouquin qui tabasse, on doit toujours aller à Amsterdam !

A **Zakaria** et **Guillaume**, nos petits bébés néphrologues.

A **Nesrine**, je ne t'ai pas côtoyée longtemps mais c'était agréable de travailler avec toi.

Et enfin, petite dédicace à **Théo** que je n'ai pas oublié. Tu as partagé un semestre de soins intensifs avec moi, et nos rapports initialement cordiaux sont rapidement devenus hostiles. Quoi qu'il en soit, j'ai découvert quelqu'un de formidable, gentil et dévoué envers ses patients et son entourage. J'ai hâte d'organiser de nouvelles soirées avec toi mon cher ami. (J'ai hâte aussi que tu passes en réa parce que 15 de PEP sur une VNI, ce n'est pas possible).

A mes co-internes et amis de réanimation :

A **Fufu**, pour ta capacité à catalyser les conversations et galvaniser les troupes quand on s'endort sur nos chaises.

A **Ornesta**, qui m'a sorti de la panade hématologique sur mes premiers patients, je n'y comprendrai jamais rien à vos chimiothérapies.

A **Giulio**, pour ta belle chevelure et ta capacité à ignorer le téléphone de garde.

A **Cyrille**, tu as toujours eu le chic pour poser des questions pertinentes.

A **Mehdi**, avec une franchise à toute épreuve.

A **Céline**, merci pour ton soutien pendant que je bossais ma thèse. J'espère que tu prends soins de ma tasse.

A **Claire**, l'œnologue du groupe, merci pour tes conseils en raisins qui piquent.

A **Emmanuelle**, le sniper de la réanimation, l'esprit mal placé aux remarques bien placées. J'affectionne particulièrement nos petites piques mutuelles. (C'est la dernière fois que je te complimente).

A **Juliette**, avec qui j'ai rapidement apprécié discuter de nos vies. Garde confiance en toi, tu es la meilleure d'entre nous.

A **Morgane**, malgré tout le savoir médical que j'empile depuis des années, c'est toi qui m'as appris la chose la plus importante : l'utilité des Maltesers.

A **Nawel**, qui aime bien châtie bien, il parait. Je pense que toute l'équipe t'adore.

A **Safwan**, dont le tiramisu a provoqué trois entrées dans le service.

A **Yacine**, cardiologue au grand cœur. J'aimerais que tu regardes le message que tu m'as envoyé le 23/08 à 23h57.

A **Maxime**, sûrement ma plus belle rencontre (amicale) de l'internat. Tu as tout de suite compris mon humour, compris mes références décalées. Tu m'as soutenu dans mes moments de doutes où le moral n'était pas toujours au rendez-vous. Je suis heureux de te compter parmi mes plus proches amis et je serai toujours là pour toi. On a dit pas d'photos !

Aux **autres co-internes** que j'ai rencontrés lors de mon parcours :

A **Océane**, the best médecin généraliste de la région, si tu as besoin d'avis n'hésite pas.

A **Audrey**, quand j'ai commencé l'internat, je me suis dit que je voulais être aussi calé que toi un jour. J'y travaille encore.

A **Caroline**, c'était chouette nos soirées courriers-sushis (et te voir prendre des coups de pancarte).

A **Wissam**, mon acolyte d'HDJ.

A **Alphane**, pour ton amour de Depeche Mode et d'Interstellar.

A **Intissar**, je n'ai pas beaucoup travaillé avec toi mais je t'aurais au moins fait goûter un macaron.

A **Camille (Molère)**, pour nos soirées et nos délires en vacances.

A **Julie**, toujours des histoires rocambolesques à raconter en soirée.

A **Agathe et Julien**, infectiologues en devenir avec énormément de potentiel.

A **Lara**, pour m'avoir montré qu'une ponction de genou n'était pas si difficile que ça.

A **Florian Y**, toujours partant pour un prochain concert ensemble !

A **Raphaëlle**, quand est-ce qu'on se refait un badminton ?

A **Charlotte, Marine, Thomas, Maxime B** pour tous ces moments.

Anne-Lise,

Dans la douce symphonie de ces mois passés à tisser des mots et des pensées, ton amour a été ma note la plus précieuse. Ton soutien a été le fil invisible qui a tenu ensemble mes doutes et mes espoirs, me permettant de transformer l'incertitude en force et les rêves en réalité. À chaque page, à chaque ligne, je te retrouve, silencieuse et patiente, comme une étoile qui veille dans le ciel nocturne.

À travers chaque heure de travail, chaque moment de doute ou de fatigue, tu as été ma lumière, ma brise calme et rassurante. Ton sourire a su apaiser mes inquiétudes, ton regard m'a offert le courage de poursuivre. C'est ton amour qui m'a permis de trouver en moi cette détermination pour gravir chaque montagne, franchir chaque obstacle, et aujourd'hui je me tiens ici, à l'aube de cette nouvelle étape, avec toi à mes côtés.

Merci, Anne-Lise, d'avoir cru en moi quand parfois je doutais, d'avoir offert ton écoute quand mes pensées se perdaient, et d'avoir été cette présence inestimable, constante et inébranlable. Cette thèse porte en elle, à chaque mot, la trace de ton amour, de ta patience et de ta tendresse. Sans toi, cette aventure n'aurait pas été la même. C'est à toi que je dédie ces mots, ce travail, et bien plus encore.

À toi, qui as été l'encre invisible de cette œuvre, dessinant avec grâce chaque sentier menant à l'accomplissement de mes objectifs, ton éclat transcende l'ordinaire, et mon cœur s'est épris de ta singularité, comme le vent s'attache au parfum des fleurs.

TABLE DES MATIERES

<i>LISTE DES ABREVIATIONS</i>	15
1. INTRODUCTION	16
1.1. La transplantation rénale	16
1.1.1. De l'inscription sur liste à la réalisation de la transplantation rénale	16
1.1.2. Echec d'une première transplantation rénale	17
1.2. Le système HLA	19
1.3. Immunisation anti-HLA	21
1.3.1. Mécanisme moléculaire	22
1.3.2. Implication en transplantation rénale	22
1.4. Recherche d'anticorps en transplantation rénale	23
1.4.1. La fluorométrie en flux (Luminex)	23
1.4.2. Le cross match	23
1.5. Recommandations de l'ABM	23
1.5.1. En vue d'une inscription sur liste d'attente	23
1.5.2. Monitoring des patients sur liste d'attente	24
1.6. Les patients hyperimmunisés	24
1.6.1. Définition de l'hyper-immunisation	24
1.6.2. Quelques chiffres en France	24
1.7. Facteurs de risques d'hyper-immunisation et rationnel de l'étude	25
2. MATERIEL ET METHODE	26
2.1. Design de l'étude	26
2.2. Population de l'étude	26
2.3. Données analysées	26
2.4. Analyses statistiques	28
3. RESULTATS	30
3.1. Caractéristiques des patients et hyper-immunisation au dernier suivi.	30
3.2. Etude chez les patients non hyperimmunisés à la réinscription devenus hyperimmunisés au dernier suivi	31
3.3. Facteurs associés à une deuxième transplantation	32
4. DISCUSSION	35
4.1. Interprétation des différents résultats	35
4.1.1. Objectif principal de l'étude	35
4.1.2. Objectifs secondaires de l'étude	39
4.1.3. Forces et limites de l'étude	45

5. <i>CONCLUSION</i>	47
6. <i>TABLEAUX ET FIGURES</i>	48
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	59
<i>RESUME</i>	65
<i>ABSTRACT</i>	66

LISTE DES ABREVIATIONS

MRC : Maladie rénale chronique
IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale
DFG : Débit de filtration glomérulaire
ARF : Arrêt fonctionnel du greffon
ABM : Agence de la Biomédecine
HLA : Human Leukocyte Antigen
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
MFI : Mean Fluorescence Intensity
DSA : Donor Specific Antibody
DSAdn : DSA de novo
LCT : Lymphocytotoxicité
PRA : Panel Reactive Antibody
TGI : Taux de greffon incompatible
CMV : Cytomégalovirus
EBV : Epstein Barr virus
OR : Odd ratio
HR : Hazard ratio
Tx : Transplantation
DéTx : Détransplantation
IS : Immunosuppresseur
HI : Hyperimmunisé
CNI : Inhibiteur de la calcineurine
CTC : Corticothérapie
M3 : Maastricht III

1. INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) correspond à l'état le plus avancé de l'insuffisance rénale chronique. Elle est définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 15 ml/min/1,73 m², marquant une perte quasi totale de la fonction rénale ¹.

À ce stade, les patients doivent recourir à des traitements de suppléance tels que la dialyse ou la transplantation rénale pour survivre. Selon le registre REIN de 2022, en France, l'IRCT touche 1383 personnes par million d'habitants, avec une incidence annuelle de 163 personnes par million d'habitants ².

Elle est associée à une morbidité et une mortalité élevées, en plus d'un fardeau financier considérable pour les systèmes de santé ³. En effet, le coût des soins pour les patients atteints d'IRCT, incluant la dialyse et les complications associées, est particulièrement élevé ³. De plus, cette maladie a un impact significatif sur la qualité de vie des patients, affectant leur bien-être physique, psychologique et social.

1.1. La transplantation rénale

Face à cette situation, la transplantation rénale, lorsqu'elle est possible, représente le traitement de choix, car elle offre une meilleure survie et une meilleure qualité de vie si l'on compare avec la dialyse à long terme ². Cependant, les ressources limitées en organes disponibles pour la transplantation exacerbent les défis liés à la gestion des patients atteints d'IRCT. En 2022, 3 356 transplantations ont été réalisées en France, alors que le nombre de patients en attente d'une transplantation rénale était d'environ 11 000 ². Ceci met en lumière l'importance de stratégies efficaces pour optimiser les soins et le suivi des patients.

1.1.1. De l'inscription sur liste à la réalisation de la transplantation rénale

Le parcours de transplantation rénale peut débuter de plusieurs façons : avant ou après la mise en dialyse, ou pour un patient déjà porteur d'un greffon en cas d'arrêt fonctionnel de ce dernier (ARF) ⁴. Une inscription préemptive est possible dès le stade 4 de la maladie rénale chronique (MRC), lorsque la fonction rénale chute sous 20 ml/min/1,73 m² dans les 12 à 18 mois, ou à un stade 5 avec un DFG inférieur à 15 ml/min/1,73 m², dialyse ou non ⁴.

Avant l'inscription, une évaluation médicale complète est effectuée pour déterminer l'éligibilité à la transplantation. Celle-ci inclut l'examen des antécédents médicaux, la gestion des comorbidités telles que l'hypertension et le diabète, ainsi que des tests immunologiques, notamment la recherche d'anticorps anti-HLA. Si l'évaluation est favorable, le patient est inscrit sur la liste nationale ou régionale gérée par l'Agence de la Biomédecine (ABM).

L'attente pour une transplantation peut durer des mois ou des années, selon la compatibilité immunologique, le groupe sanguin et le temps d'attente sur la liste ⁵. Lorsqu'un organe devient disponible, des tests supplémentaires, comme le cross match, sont effectués pour vérifier la compatibilité. Après confirmation, le patient est appelé d'urgence pour la transplantation.

Après la transplantation, le patient est surveillé pour prévenir le rejet et les complications post-opératoires telles que les infections ou thromboses. Un traitement immunosuppresseur à vie est initié pour réduire les risques de rejet, bien qu'il augmente le risque d'infections opportunistes et de néoplasies ⁶⁻⁸. Celui-ci sera adapté en fonction des complications survenant au cours de la période pendant laquelle le greffon sera fonctionnel. En somme, le parcours de transplantation rénale est un processus complexe, nécessitant une évaluation rigoureuse et un suivi permanent pour garantir la réussite de la transplantation.

1.1.2. Echec d'une première transplantation rénale.

L'échec d'une première transplantation rénale peut résulter de multiples causes, comme les rejets aigus ou chroniques ⁹, favorisés par l'inobservance thérapeutique ¹⁰, les infections ⁶ et les complications chirurgicales ¹¹.

Le rejet aigu humoral est une réponse immunitaire du receveur contre le greffon en lien avec le développement d'anticorps dirigés contre les antigènes du greffon, nommés DSA (Donor Specific Antibodies). Le rejet aigu humoral se manifeste par une inflammation de la microcirculation (glomérulite, capillarite péritubulaire), pouvant entraîner, selon la sévérité des lésions, l'apparition d'une protéinurie et/ou d'une dégradation plus ou moins sévère et plus ou moins rapide de la fonction du greffon. A l'heure actuelle, aucun traitement du rejet aigu humoral n'est codifié, mais de façon consensuelle, des traitements visant à dépléter les anticorps (échanges plasmatiques ou immunoadsorption), des traitements immunomodulateurs (immunoglobulines intra-veineuses), parfois combinés à des traitements ciblant les cellules productrices d'anticorps (rituximab ¹², daratumumab ¹³), peuvent être proposés.

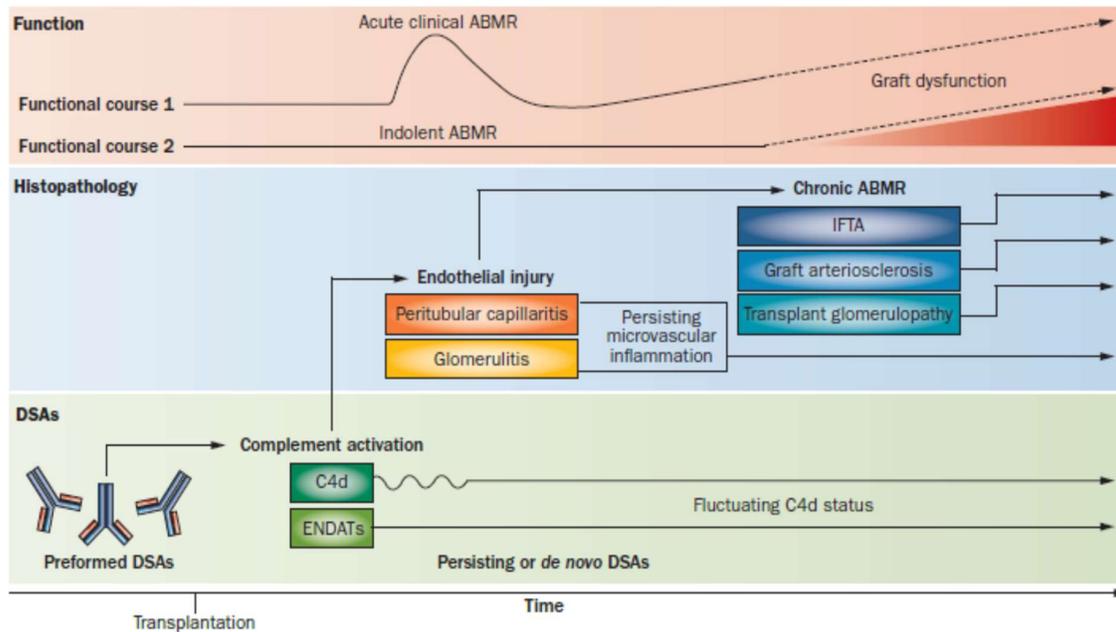


Figure A : Impact des DSA sur le greffon ¹⁴.

Le rejet humoral chronique se caractérise par l'apparition de lésions irréversibles de glomérulite chronique qui peuvent résulter soit de l'évolution défavorable de lésions de rejet humoral aigu, soit d'une inflammation chronique en lien avec la présence de DSA, conduisant de façon insidieuse à l'apparition de lésions fibreuses, sur une période de plusieurs mois ou années. Il se caractérise par une détérioration progressive de la fonction du greffon. Le rejet médié par des anticorps est ainsi la principale cause de perte de greffon ^{15,16}. La survenue d'un rejet humoral est indéniablement associée à une moins bonne survie du greffon ¹⁷.

Les infections opportunistes représentent une autre cause fréquente d'échec de la greffe. Du fait des traitements immunosuppresseurs, les patients transplantés rénaux sont particulièrement vulnérables aux infections virales (comme le cytomégalovirus), bactériennes et fongiques, qui peuvent altérer la fonction du greffon ou entraîner des complications systémiques sévères.

Enfin, des complications chirurgicales peuvent survenir dans les jours ou semaines qui suivent la transplantation, telles que des thromboses, des sténoses de l'artère rénale ou des complications urinaires qui peuvent compromettre la longévité du rein nouvellement transplanté.

Lorsque le greffon n'est plus en mesure d'assurer ses fonctions, le patient retourne en dialyse avec, si possible, un nouveau projet de transplantation si les conditions le permettent. L'un des principaux obstacles à cette nouvelle transplantation est l'apparition d'une immunisation parfois sévère avec le développement d'anticorps dirigés contre les antigènes des leucocytes humains (ou anticorps anti-HLA) ¹⁸.

1.2. Le système HLA

En 1924, un chirurgien observant des greffes de peau chez des enfants brûlés remarqua que les greffes suivantes étaient rejetées plus rapidement que la première, suggérant une « sensibilisation » du système immunitaire contre le donneur ¹⁹. Depuis, les mécanismes de reconnaissance immunitaire ont été mieux compris, expliquant comment le rejet d'un greffon est une réponse inscrite dans notre immunité. Le développement de traitements immunosuppresseurs dans les années 1980 a permis de mieux contrôler ces rejets, rendant la transplantation d'organes plus efficace. Le système immunitaire, en distinguant le « soi » du « non-soi » reconnaît les antigènes étrangers, ce qui déclenche la réponse immunitaire contre le greffon. Il a été découvert que les gènes codant pour les antigènes tissulaires spécifiques d'un individu se trouvent sur des locus appelés complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Chez l'homme, Jean Dausset et son équipe ont identifié ces antigènes, appelés HLA (human leukocyte antigens), en observant des anticorps formés après des transfusions ou des grossesses.

Le système HLA est polymorphe, codominant et transmis en bloc. Ainsi, la probabilité que deux individus aient le même assortiment de molécules HLA est très faible, ce qui constitue une des limites immunologiques à la transplantation ²⁰.

A l'heure actuelle, plus de 27000 allèles codant pour le HLA de classe I, et plus de 11000 allèles codant pour le HLA de classe II ont été identifiés. De nouveaux allèles sont constamment découverts et sont répertoriés dans une base de données accessible au public ²¹.

Les gènes codant pour le système HLA sont situés sur le bras court du chromosome 6.

Une première région code pour le CMH de classe I comprenant les gènes du HLA A, B et C.

La deuxième région code pour le CMH de classe II comprenant 3 paires de gènes : HLA DP (A et B), HLA DQ (A et B) et HLA DR (A et B). (*Figure A*).

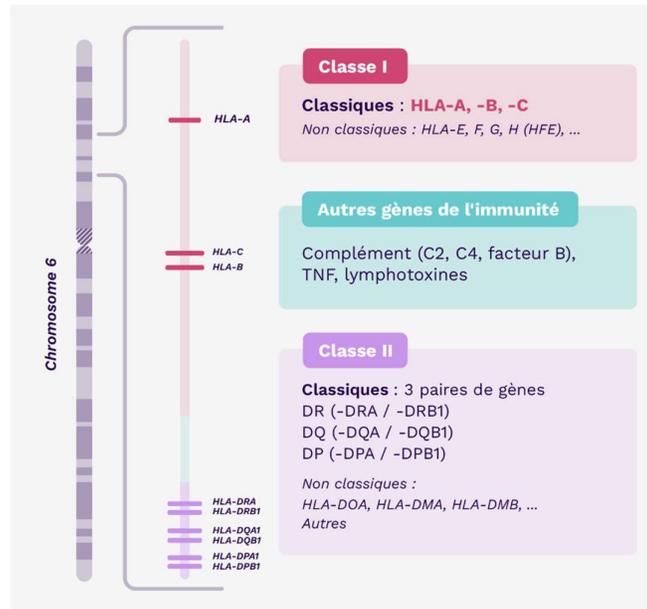


Figure B : Localisation chromosomique des gènes codant pour le CMH ²⁰.

Les molécules du CMH de classe I sont des glycoprotéines présentes sur toutes les cellules nucléées, constituées d'une chaîne lourde alpha et d'une bêta-2-microglobuline. Elles sont codées par les gènes HLA-A, HLA-B et HLA-C, et interagissent avec les lymphocytes T CD8 en exposant des fragments protéiques endogènes, permettant à ces cellules de reconnaître et de détruire les cellules infectées. Les molécules de classe II du CMH sont généralement présentes sur les cellules présentatrices d'antigènes (comme les macrophages et les lymphocytes B) et interagissent avec les lymphocytes T CD4 en exposant des fragments protéiques exogènes dégradés dans le lysosome (*figure C*). Ces molécules sont composées de deux chaînes polypeptidiques (alpha et bêta) codées par les gènes HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR. Les domaines polymorphes des molécules HLA de classe I et II permettent de lier des peptides antigéniques, avec les molécules de classe I liant des peptides de 8 à 11 acides aminés, et celles de classe II, des peptides de 12 à 25 acides aminés.

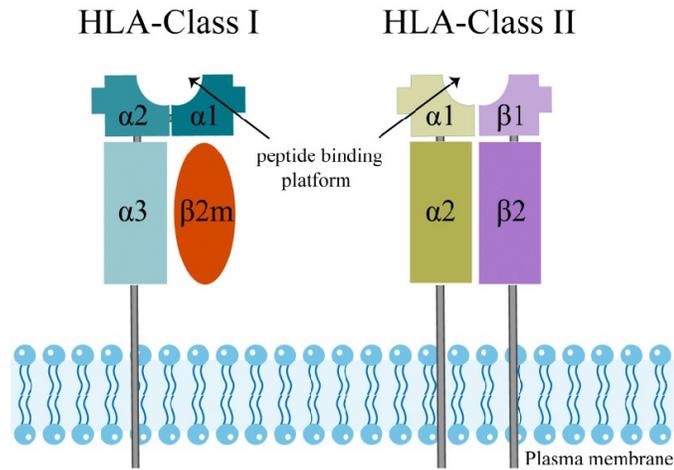


Figure C : Structure des molécules HLA de classe I et II ²².

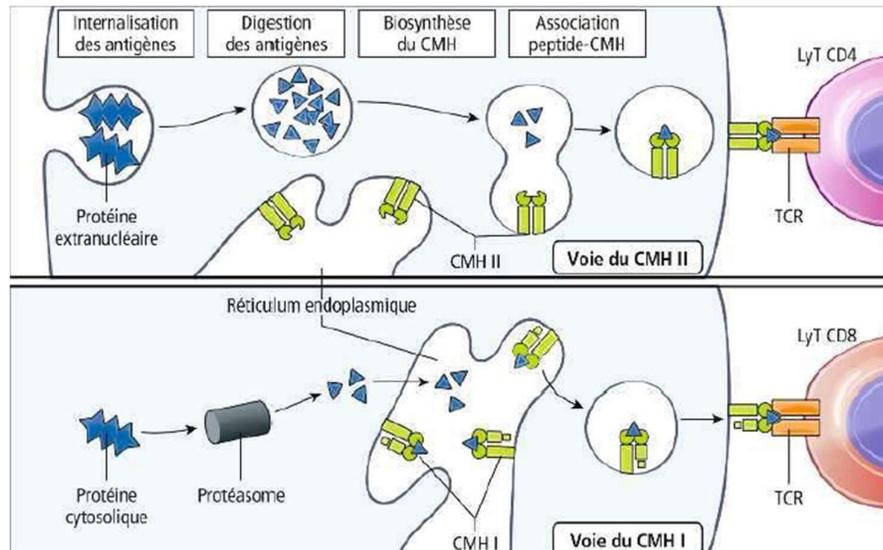


Figure D : Présentation des peptides par les molécules du CMH ²³.

1.3. Immunisation anti-HLA

Les anticorps anti-HLA sont qualifiés d'anticorps « immuns », car ils ne sont produits qu'à la suite d'une exposition à des antigènes étrangers, comme lors d'une transfusion sanguine, d'une grossesse ou d'une transplantation antérieure. Contrairement à cela, les anticorps « naturels », tels que ceux du système de groupe sanguin ABO, sont présents dès la naissance sans nécessité d'une sensibilisation préalable à des antigènes externes.

1.3.1. Mécanisme moléculaire

Les anticorps reconnaissent des motifs sur les antigènes nommés épitopes. Un épitope est une région spécifique d'une molécule antigénique. Il est composé de 15 à 20 acides aminés, qui est reconnue par les anticorps²⁴⁻²⁶. Dans le cadre de l'immunisation anti-HLA, les épitopes sont des segments des antigènes HLA que les anticorps du receveur identifient et ciblent. Les anticorps ne reconnaissent pas l'ensemble de la molécule HLA, mais plutôt des régions spécifiques à la surface de celle-ci. La reconnaissance d'un épitope par un anticorps anti-HLA peut déclencher une réaction immunitaire. La diversité des épitopes sur les différentes molécules HLA complique la compatibilité entre donneurs et receveurs et augmente les risques d'immunisation, en particulier pour les patients déjà sensibilisés.

Plus récemment a émergé le concept d'éplet. Un éplet est une sous-unité d'un épitope, considérée comme l'épitope fonctionnel, correspondant à un petit groupe de 1 à 3 acides aminés situés à la surface de la molécule HLA. Le concept d'éplet est central dans l'analyse fine des incompatibilités HLA, car il permet de comprendre comment un même épitope peut être partagé par différentes molécules HLA. Les éplets sont de petites unités déterminantes de la spécificité antigénique. Un même éplet peut être présent sur plusieurs antigènes HLA différents, et la réponse immunitaire à cet éplet peut ainsi engendrer une réactivité croisée entre différentes molécules HLA, ce qui complique encore la recherche de compatibilité en transplantation^{26,27}.

1.3.2. Implication en transplantation rénale

Les patients immunisés, en particulier ceux portant des anticorps dirigés contre le greffon (DSA), sont à risque de développer des phénomènes de rejets par la fixation de ces anticorps anti-HLA sur l'endothélium du greffon qui exprime les molécules du CMH de classe I et II du donneur. Ces rejets peuvent apparaître quelques heures après le rétablissement de la perfusion du rein transplanté si ces anticorps ont été préformés avant la transplantation. Ces anticorps peuvent également être formés après celle-ci, ils sont dans ce cas appelés DSA de novo (DSA_{dn}). Il est donc primordial de détecter efficacement ces anticorps afin d'éviter ce genre d'évènement grâce à plusieurs techniques.

1.4. Recherche d'anticorps en transplantation rénale

1.4.1. La fluorométrie en flux (Luminex)

La technologie Luminex, utilisée depuis 2010 pour détecter les anticorps anti-HLA chez les receveurs avant une transplantation, repose sur des microsphères en polystyrène recouvertes de molécules HLA spécifiques qui capturent les anticorps dans le sérum. Un anticorps secondaire fluorescent, marqué à la phycoérythrine, permet de visualiser cette liaison. L'analyse par lasers détermine la spécificité des anticorps via l'intensité de fluorescence médiane (MFI) ²⁸.

Selon l'ABM, il n'existe pas de seuil consensuel de MFI dans la littérature pour déterminer la pathogénicité d'un DSA préformé ²⁹ même si le seuil de 2000 est souvent retenu dans la mesure où le cross match en lymphocytotoxicité est négatif ³⁰.

1.4.2. Le cross match

Juste avant la transplantation, un cross match en lymphocytotoxicité est réalisé afin de détecter la présence éventuelle de DSA. Pour cela, le sérum du receveur est mis en contact avec les lymphocytes du donneur. Si une lyse cellulaire se produit, le cross match est considéré comme positif et la transplantation est contre-indiquée.

1.5. Recommandations de l'ABM

1.5.1. En vue d'une inscription sur liste d'attente

Avant une transplantation, il est nécessaire de réaliser un typage HLA pour le locus A, B, DR, et DQ du patient. Ensuite, une recherche d'anticorps anti-HLA de classe I et II doit être effectuée sur au moins deux sérums prélevés à trois mois d'intervalle.

Les demandes d'examen d'histocompatibilité doivent être accompagnées d'une fiche répertoriant tous les événements immunisants survenus chez le receveur, tels que des transfusions, des grossesses ou des transplantations d'organes antérieures. En cas d'événement immunisant, deux prélèvements de sérum doivent être réalisés, entre les jours 15 à 21, puis à 30 jours après l'événement. Enfin, les sérums doivent être conservés congelés dans une sérothèque, selon une politique définie conjointement entre le biologiste d'histocompatibilité et le clinicien responsable de la transplantation ³¹.

1.5.2. Monitoring des patients sur liste d'attente

Pour les patients non immunisés en attente de transplantation, une recherche d'anticorps anti-HLA sur sérum est recommandée tous les 3 mois, avec un intervalle maximal de 6 mois. Une recherche annuelle des anticorps IgM par lymphocytotoxicité (LCT) sur lymphocytes T ou totaux est également recommandée.

Pour les patients immunisés, des prélèvements trimestriels sont aussi préconisés. Une recherche d'anticorps en LCT, incluant l'isotype IgM, est recommandée une fois par an et lors des pics d'immunisation pour la détermination du PRA (Panel Reactive Antibody) ³¹.

Le PRA est défini par le pourcentage de réactivité du sérum du receveur contre un panel d'antigènes HLA. Historiquement, le sérum du patient était testé contre les lymphocytes d'un panel de 40 à 100 donneurs, représentant la diversité HLA de la région. Le pourcentage de réactions positives donnait le pourcentage de PRA ³². Ainsi, plus le PRA est élevé, plus le patient est immunisé.

1.6. Les patients hyperimmunisés

1.6.1. Définition de l'hyper-immunisation

L'hyper-immunisation est définie par un taux de greffon incompatible (TGI) $\geq 85\%$ ³¹. Le TGI se base sur le pourcentage de donneurs proposés sur les 5 dernières années contre lesquels le receveur a développé des anticorps anti-HLA.

1.6.2. Quelques chiffres en France

En France, l'hyper-immunisation représente un enjeu majeur dans le domaine des transplantations rénales, en raison de ses répercussions directes sur l'accès à une nouvelle transplantation pour les patients déjà sensibilisés. En 2016, les patients hyperimmunisés représentaient 14% des nouveaux inscrits sur liste d'attente ³³. La probabilité d'être transplanté à 24 mois est de 29% contre 52% chez les non immunisés ³³. 331 greffons ont été attribués à des patients hyperimmunisés, soit environ 10% de l'activité de greffe en France ³³. Les patients hyperimmunisés représentent plus de la moitié des patients en attente pour une seconde transplantation en France.

1.7. Facteurs de risques d'hyper-immunisation et rationnel de l'étude

Les facteurs de risques d'hyper-immunisation identifiés dans la littérature sont multiples et concernent principalement des événements favorisant l'exposition à des antigènes étrangers comme, par exemple, les transfusions sanguines qui exposent les patients à des antigènes HLA étrangers, entraînant une sensibilisation accrue, comme le montrent diverses études³⁴⁻³⁹. Les grossesses sont également un facteur de risque important⁴⁰. De plus, l'échec d'une première transplantation, en particulier en cas de rejet aigu ou chronique, entraîne une sensibilisation du système immunitaire avec production d'anticorps anti-HLA^{15,16}. Le temps passé en dialyse est également corrélé à une augmentation du risque d'hyper-immunisation^{41,42}. Enfin, les antécédents de transplantation représentent un facteur prédominant dans le processus d'hyper-immunisation. En outre, une attente prolongée sur liste d'attente est associée à une survie du second greffon plus faible et à une mortalité plus importante⁴³⁻⁴⁶.

Malgré ces connaissances, certaines zones d'ombre persistent dans la littérature. La plupart des études se concentrent sur la sensibilisation après une première transplantation, mais les données sur les patients réinscrits pour une seconde transplantation après l'échec de la première transplantation sont limitées. L'impact de facteurs cliniques après reprise de la dialyse, tels que les complications infectieuses ou le maintien de l'immunosuppression ne fait pas l'objet de consensus⁴⁷⁻⁵⁰. De plus, il existe peu d'études approfondies sur les données longitudinales à long terme, qui permettraient de déterminer la manière dont les pratiques influencent l'hyper-immunisation entre deux transplantations.

L'objectif principal de ce travail est d'étudier les facteurs de risque spécifiques d'hyper-immunisation chez les patients en échec d'une première transplantation rénale avec retour en dialyse et réinscrits sur liste pour une seconde transplantation.

Les objectifs secondaires se concentrent sur deux points :

- L'étude des facteurs d'hyper-immunisation chez les patients ayant gardé un TGI < 85% lors de l'ARF.
- L'analyse des facteurs associés à une deuxième transplantation.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, observationnelle et monocentrique au sein du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) d'Amiens.

2.2. Population de l'étude

Tous les patients réinscrits sur la liste d'attente pour une seconde transplantation rénale au CHU d'Amiens entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2020 ont été inclus dans l'étude, à condition d'avoir subi un échec de leur première transplantation rénale et entraînant un retour en dialyse. Les patients ayant reçu une transplantation combinée (rein-pancréas ou rein-foie) ainsi que ceux dont les données étaient incomplètes ont été exclus de l'analyse. Les patients pouvaient avoir été transplantés dans d'autres centres, et à une date antérieure à la période des réinscriptions pour être inclus.

Les patients ont été sélectionnés via la base de données CRISTAL (Agence de Biomédecine) et le recueil a été complété au CHU d'Amiens grâce au logiciel DxCare.

2.3. Données analysées

Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients, de la base de données CRISTAL pour les informations relatives aux donneurs, ainsi que des bordereaux de prélèvements pour les caractéristiques des greffons. Ces données visaient à identifier les facteurs de risque d'hyper-immunisation et portaient sur les caractéristiques des receveurs, des donneurs et des greffons, ainsi que sur les complications et les événements intercurrents au cours du suivi post-transplantation, de même que sur les événements survenus après le retour en dialyse.

Les informations concernant les receveurs incluaient le sexe, l'âge, les caractéristiques morphologiques (taille, indice de masse corporelle), la présence d'hypertension artérielle (HTA), de dyslipidémie, les principaux antécédents médicaux et chirurgicaux, la néphropathie initiale, la date de diagnostic de la maladie, la date de mise en dialyse et la date de la première transplantation. Les données relatives aux donneurs comprenaient l'âge, le type de donneur (donneur vivant, donneur en état de mort encéphalique, ou donneur à cœur arrêté selon la classification de Maastricht), les antécédents médicaux tels que le diabète ou l'HTA, la créatininémie à l'admission

et la créatininémie finale, la protéinurie, la diurèse horaire, le groupe sanguin, le rhésus, ainsi que les sérologies virales pour le cytomégalovirus (CMV) et le virus Epstein-Barr (EBV). La mention D+ ou D- indiquait que le donneur avait respectivement une sérologie positive ou négative, et R+ ou R- avait une signification similaire pour le receveur. Les incompatibilités antigéniques (« miss-match ») correspondaient aux antigènes HLA du donneur que le receveur ne possédait pas pour chaque sous-classe d'antigènes HLA (A, B, DR, et DQ). Chaque patient peut avoir 0, 1 ou 2 incompatibilités pour chaque sous-classe.

Les caractéristiques des greffons incluait leur anatomie. Le temps d'ischémie froide correspondait à la durée écoulée entre l'heure de clampage de l'aorte chez le donneur et l'heure de clampage de la veine chez le receveur. Le temps d'ischémie tiède faisait référence à la période des anastomoses vasculaires, soit l'intervalle de temps entre l'heure de clampage veineux et celle du déclampage artériel chez le receveur. L'ischémie chaude, lorsqu'elle était présente, correspondait à la période où le greffon était à température corporelle sans perfusion adéquate. Les caractéristiques du donneur qui définissaient un rein à critère élargi comprenaient l'âge ≥ 60 ans, ou l'âge de 50 à 59 ans associé à deux des éléments suivants : accident vasculaire cérébral comme cause de décès, hypertension préexistante ou créatinine sérique terminale supérieure à 1.5 mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$)⁵¹.

Les données post-transplantation incluait le traitement d'induction, le traitement immunosuppresseur d'entretien au cours de la première transplantation rénale ainsi que les éventuels changements de traitement. Nous avons également recueilli la proportion de patients dont la créatinine plasmatique en post-transplantation rénale passait sous la barre des 250 $\mu\text{mol/L}$ ainsi que le retard de fonction de greffon qui était défini par l'incapacité du greffon à fonctionner immédiatement, avec la nécessité d'une dialyse dans la première semaine post-transplantation. Si une unique séance d'hémodialyse avait lieu durant la première journée post-transplantation pour traiter une surcharge hydrosodée ou une hyperkaliémie menaçante, suivie d'une amélioration de la fonction du greffon, elle n'était pas comptabilisée. Les transfusions post-transplantation incluait les transfusions de culots globulaires, de plaquettes ou de plasma frais congelé. Les rejets aigus humoraux, cellulaires et les lésions borderline étaient définis selon la classification de Banff (*annexe 2*). Les complications infectieuses, chirurgicales et néoplasiques étaient également recueillies.

Les données liées à la reprise de la dialyse incluaient la date de remise en dialyse, qui correspondait à la date d'arrêt fonctionnel du greffon, la durée de survie du greffon (mesurée par l'intervalle entre la date de transplantation et la date de retour en dialyse), la date de réinscription sur la liste de transplantation, qui pouvait précéder l'arrêt de fonction du greffon (ARF), le maintien d'une immunosuppression lors de la reprise de la dialyse et lors du dernier taux global d'immunisation (TGI), ainsi que les complications immunologiques et infectieuses, la détransplantation, le décès, la deuxième transplantation, le délai entre la remise en dialyse et la réinscription, et la survenue éventuelle d'une seconde transplantation.

En raison de l'absence d'historisation des TGI par l'Agence de la Biomédecine (ABM), le TGI lors de la réinscription a été estimé en analysant les anticorps anti-HLA présents dans les sérums antérieurs, les plus proches de la date de réinscription. Nous avons utilisé l'outil Virtual PRA Calculator du laboratoire de référence Eurotransplant pour générer un PRA, en saisissant manuellement les anticorps anti-HLA. Le dernier TGI était défini comme la date de la dernière recherche d'anticorps anti-HLA, marquant la fin du suivi du patient dans cette étude.

2.4. Analyses statistiques

Pour répondre aux objectifs de ce travail, nous avons commencé par décrire l'ensemble des variables disponibles sur l'ensemble des patients puis selon l'hyper-immunisation ou non au dernier suivi ($TGI \geq 85\%$). Dans cette analyse, nous avons décrit les variables en termes d'effectif et pourcentage pour les variables qualitatives et de moyenne et d'écart-type pour les variables quantitatives. Des tests statistiques ont ensuite été réalisés afin de juger de la significativité des différences observées. Les tests choisis pour la comparaison de variables qualitatives étaient des tests du χ^2 d'indépendance (sans correction quand tous les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5 et avec correction de continuité de Yates lorsque certains effectifs étaient compris entre 2,5 et 5 pour les tableaux 2x2) ou des tests exacts de Fisher (si certains effectifs théoriques étaient inférieurs à 2,5 pour les tableaux 2x2 ou inférieur à 5 le cas échéant). Pour les variables quantitatives, il s'agissait de tests de Student (si les deux groupes avaient des effectifs supérieurs à 30 ou si les effectifs étaient inférieurs à 30 mais que les données suivaient une loi normale – vérifié à l'aide d'un test de Shapiro-Wilk) ou des tests non paramétriques de Mann-Whitney (si les conditions précédemment citées n'étaient pas respectées).

A partir de cette première analyse, nous avons sélectionné les variables significativement associées avec un seuil de significativité de 0,05 pour réaliser des modèles de régression logistique univariés et multivariés. Le modèle multivarié a été réalisé sur l'ensemble des variables utilisées pour cette analyse à l'exception des variables qui forçaient l'analyse sur un sous-groupe uniquement. Dans ces analyses les Odd Ratios (OR) bruts et ajustés ont été rapportés ainsi que leur intervalle de confiance à 95 %.

Dans un deuxième temps, la même stratégie d'analyse a été appliquée dans le sous-groupe des patients dont le TGI était inférieur à 85 % à la réinscription sur les listes de transplantation. Au cours de cette analyse, seules les caractéristiques des patients depuis la réinscription ont été utilisées et du fait du faible effectif de ce sous-groupe, seuls des modèles de régression logistique univariés ont été réalisés.

Ensuite, une description de certaines caractéristiques des patients a été réalisée selon que ceux-ci ont bénéficié ou non d'une deuxième transplantation. Les indices statistiques et tests utilisés étaient les mêmes que ceux décrits précédemment. Sur ce second critère de jugement, nous avons ensuite réalisé une analyse de survie puisque nous disposions de manière précise des dates de deuxième transplantation ou de fin de suivi. Puisque pour cet évènement le décès constituait un risque compétitif de deuxième transplantation, nous avons tout d'abord réalisé une courbe d'incidence cumulée selon la méthode de Fine and Gray permettant de distinguer l'évènement étudié et son évènement compétitif. Une deuxième courbe prenant en compte le groupe de patients (présentant ou non une hyper-immunisation) a été réalisée. Les courbes d'incidence cumulée pour les deux évènements ont été comparées entre les deux groupes par le test de Gray. Pour ces courbes, le T0 choisi était la date d'arrêt fonctionnel du greffon. Sur l'ensemble des variables significativement associées à 0,05 dans le descriptif précédent, nous avons alors réalisé des modèles de Cox cause-spécifiques permettant de prendre en compte le risque compétitif de décès. Nous avons ainsi obtenu des Hazards Ratio (HR) bruts. Pour chaque variable, nous avons vérifié l'hypothèse de proportionnalité des risques (supposant un HR constant au cours du temps) à travers l'analyse des résidus de Schoenfeld. Lorsque cette hypothèse n'était pas respectée, l'interaction entre le temps et la variable en question a été modélisée et les résultats ont été présentés de manière stratifiée selon un découpage déterminé à partir de l'analyse visuelle des résidus. Enfin, sur les variables dont les HR étaient significatifs au seuil de 0,05, nous avons ensemble réalisé un modèle de régression multivarié pour obtenir les HR ajustés. Toutes ces analyses présentées dans la section suivante ont été réalisées avec les logiciels R (version 4.0.2) et Rstudio (version 2024.04.2+764).

3. RESULTATS

3.1. Caractéristiques des patients et hyper-immunisation au dernier suivi.

La base de données d'analyse était constituée de 146 patients ayant bénéficié d'une première transplantation rénale avec échec de transplantation et remise en dialyse. Ils étaient 32,2 % à être des femmes, 81,5 % étaient caucasiens, 4,1 % avaient plus de 65 ans pour une moyenne d'âge de 37,0 ans ($\pm 14,6$ ans) et leur IMC moyen était normal ($24,8 \text{ kg} / \text{m}^2 \pm 4,1$) (*tableau 1*). L'antécédent le plus courant était l'HTA qui concernait 88,4 % des patients. Concernant les donneurs pour la première transplantation, l'âge moyen était de 40,1 ans ($\pm 17,1$ ans) et il s'agissait de femmes dans 27,3 % des cas. Concernant la recherche d'anticorps chez les patients, au moment de la transplantation, le TGI était en moyenne de 3,9 % ($\pm 13,1$ %), celui à la réinscription sur les listes de transplantation était de 56,6 % ($\pm 38,7$ %) et le dernier TGI était en moyenne de 64,7 % ($\pm 37,7$ %).

Sur l'ensemble des facteurs étudiés, 18 variaient significativement selon le statut d'hyper-immunisation du patient à la dernière recherche d'anticorps (*tableau 1*). L'âge à la transplantation était ainsi plus bas chez les hyperimmunisés. Le TGI à la réinscription était plus élevé chez les patients hyperimmunisés au dernier suivi, le délai entre l'ARF et le dernier TGI, et celui entre la réinscription et le dernier TGI étaient plus longs chez les patients hyperimmunisés. Les patients hyperimmunisés au dernier suivi étaient plus nombreux à avoir été détransplantés, et chez ces mêmes patients, le délai entre l'échec de transplantation et la détransplantation était plus long que chez ceux qui avaient été détransplantés sans devenir hyperimmunisés. Nous constatons également que le délai entre la réinscription et la deuxième transplantation et enfin le délai entre l'ARF et la deuxième transplantation étaient plus longs lorsque les patients étaient hyperimmunisés au dernier suivi. Parmi les facteurs qualitatifs, la probabilité de TGI supérieur à égal à 85 % au dernier suivi était significativement plus élevée pour les patients ayant eu un donneur de sexe masculin, une reprise retardée du greffon, un rejet du greffon, un arrêt du traitement immunosuppresseur lors de l'ARF, un arrêt des CNI et des corticoïdes ultérieur à la remise en dialyse, un rejet aigu post-retour en dialyse et enfin pour ceux ayant eu une détransplantation. Pour tous ces facteurs, la part des patients ayant présenté ces différents événements était ainsi plus élevée dans le groupe des patients ayant un TGI supérieur ou égal à 85 % au dernier suivi. *A contrario*, une reprise immédiate de fonction du greffon, et la survenue d'une néoplasie après la première transplantation, réduisaient le risque de devenir hyperimmunisé.

Les modèles de régression univariés ont toutefois montré un effet finalement non significatif du rejet post ARF et du délai entre l'échec et la détransplantation lorsque cette dernière a eu lieu sur la probabilité d'hyper-immunisation au dernier suivi (*tableau 2*). Ceci est probablement dû à l'effectif réduit. Dans le modèle de régression multiple, nous avons pu voir que le fait d'avoir un donneur de sexe masculin et la valeur du TGI à la réinscription étaient les deux seuls facteurs qui restaient significativement associés à l'hyper-immunisation au dernier suivi après ajustement sur l'ensemble des variables (excepté la reprise du greffon, l'arrêt de CNI et de CTC et les délais relatifs à la détransplantation et la deuxième transplantation puisque ces événements n'étaient mesurées que sur un sous-groupe de patients). Ainsi, la cote d'hyper-immunisation des patients ayant un donneur de sexe masculin était 5,49 fois plus élevée que la cote d'hyper-immunisation de ceux ayant un donneur de sexe féminin (IC 95 % = 1,04 ; 29,02) ajusté sur tous les autres facteurs. De la même façon, pour une augmentation de 1 % de la valeur du TGI à la réinscription, la cote d'hyper-immunisation était 1,06 fois plus importante (IC 95 % = 1,03 ; 1,08) ajusté sur tous les autres facteurs. La probabilité d'hyper-immunisation était donc plus importante pour ces deux facteurs.

3.2. Etude chez les patients non hyperimmunisés à la réinscription devenus hyperimmunisés au dernier suivi

Sur l'ensemble des patients hyperimmunisés au dernier suivi, 89 avaient un TGI inférieur à 85 % lors de leur réinscription sur les listes de transplantation, ce qui représentait 61 % des patients. Parmi eux, 32,1 % avaient un donneur de sexe féminin, 70,2 % avaient changé d'IS pendant la première transplantation et 66,3 % avaient un traitement IS à la dernière recherche d'anticorps (*tableau 3*). Les patients étaient 44,6 % à avoir poursuivi les CNI et respectivement 14,3 %, 50,0 % et 92,6 % à avoir poursuivi les MMF, inhibiteur de mTOR et les CTC. De plus, 57,3 % avaient eu une deuxième transplantation.

Les patients ayant un donneur de sexe féminin étaient 38,5 % dans le groupe des patients non hyperimmunisés au dernier suivi contre 6,2 % chez les patients hyperimmunisés ($p = 0,0134$) (*tableau 3*). L'arrêt des CNI et des CTC favorisait le développement d'une hyper-immunisation. En revanche, la poursuite d'un traitement immunosuppresseur jusqu'au dernier suivi réduisait le risque de devenir hyperimmunisé. Le fait d'avoir eu une deuxième transplantation était plus fréquent chez les patients non hyperimmunisés à la dernière recherche d'anticorps (respectivement 64,8 % et 27,8 %). Enfin, les délais entre ARF/réinscription et détransplantation, ainsi que le délai entre ARF/réinscription et deuxième transplantation étaient tous significativement plus longs pour

les patients devenus hyperimmunisés après le retour en dialyse, passant par exemple de 24,9 mois en moyenne entre la réinscription et la deuxième transplantation à 51,8 mois en moyenne parmi les patients ayant une deuxième transplantation.

Par le biais des analyses de régression logistique, tous les facteurs restaient associés significativement au TGI au dernier suivi excepté le délai entre la détransplantation et le dernier TGI qui n'était plus significatif (OR = 1,06 ; IC 95 % = 1,00 ; 1,13) (*tableau 4*). Ainsi, nous pouvons voir par exemple que la probabilité d'avoir une hyper-immunisation au dernier suivi était 4,78 fois plus importante chez les patients n'ayant pas bénéficié d'une seconde transplantation. Autrement dit, le fait d'avoir une deuxième transplantation était associé avec le fait de ne pas être hyperimmunisé au dernier suivi.

3.3. Facteurs associés à une deuxième transplantation

Nous rappelons que sur l'ensemble des patients, 88 soit 60,3 % des patients avaient bénéficié d'une deuxième transplantation (*tableau 1*). Parmi les facteurs étudiés, une grande majorité était associée au fait d'avoir eu ou non une deuxième transplantation (*tableau 5*). En effet, les patients ayant eu cette deuxième transplantation étaient significativement plus jeunes (33,6 ans en moyenne contre 42,3 ans), avec un poids plus faible (70 kg en moyenne contre 75 kg) et avec moins de comorbidités cardio-vasculaires. En effet, ils avaient moins de diabète (5,7 % contre 15,5 %), moins d'HTA (81,8 % contre 98,3 %) et moins de dyslipidémie (56,8 % contre 81 %). Ces patients avaient des donneurs plus jeunes, moins de reins à critères élargis sur le premier rein transplanté, moins de diabète post transplantation (NODAT) et de néoplasie pendant la première transplantation, moins de transfusion post ARF et au contraire, ils étaient plus nombreux à avoir été détransplantés (38,6 % contre 19 %). Nous avons également pu voir que le TGI au dernier suivi n'était pas significativement associé à la deuxième transplantation ($p = 0,2781$).

A présent, concernant les analyses de survie pour cet événement recueilli de manière prospective (*figure 1*), environ 181 mois après la date d'arrêt fonctionnel du greffon, la probabilité de deuxième transplantation était de 78,2 %. Concernant le risque compétitif de décès, la probabilité de décès ou le risque de décès 15 ans après l'arrêt fonctionnel du greffon était de 17,7 %. La probabilité de bénéficier d'une deuxième transplantation dépassait les 50 % à 54,7 mois après l'arrêt fonctionnel du greffon, soit environ 4,5 ans. Enfin, la probabilité de deuxième transplantation augmentait rapidement au fil des mois jusqu'à environ 77 mois (près de 6,5 ans) après l'arrêt fonctionnel du greffon (atteignant alors 62,5 %) et stagnait ensuite jusqu'à 104 mois (plus de 8,5 ans).

Délai à partir duquel le reste des évènements se concentraient majoritairement jusqu'à 150 mois (12,5 ans) où la probabilité de deuxième transplantation atteignait les 74,1 %. Les évènements au-delà de ce délai étaient très rares. Concernant le risque compétitif de décès, celui-ci semblait augmenter de manière régulière tout au long du suivi, même si après 100 mois (plus de 8 ans), les décès se faisaient de plus en plus rares.

Concernant les probabilités d'évènements selon la valeur du dernier TGI, la probabilité de deuxième transplantation était significativement différente entre les patients avec et sans hyper-immunisation ($p = 0,0041$) (*figure 2*). En effet, la probabilité de deuxième transplantation en cas d'hyper-immunisation était plus faible. Nous remarquons cette tendance jusqu'à environ 77 mois après l'arrêt fonctionnel du greffon. Après ce délai, si la probabilité de deuxième transplantation n'augmentait plus du tout dans le groupe des TGI < 85 %, (la probabilité restera à 79,8 % jusqu'à la fin du suivi) à partir d'environ 100 mois, la probabilité de deuxième transplantation, alors à 49,1 % dans le groupe des patients hyperimmunisés, continuait progressivement d'augmenter et atteignait 78,9 % en fin de suivi, soit le même niveau environ que dans le groupe des patients non hyperimmunisés. Enfin, concernant le risque de décès, celui-ci ne différait pas significativement entre le groupe de patients présentant ou non une hyper-immunisation ($p = 0,3699$).

Concernant les facteurs associés à la probabilité de survenue d'une deuxième transplantation, nous avons retrouvé moins de facteurs associés qu'avec l'analyse par simples tests statistiques. En effet, les facteurs qui réduisaient significativement la probabilité de bénéficier d'une deuxième transplantation étaient la dyslipidémie, la grossesse avant transplantation, la néoplasie pendant la première transplantation, le traitement IS à l'arrêt de suivi de la transplantation, la transfusion post ARF, le détransplantation ainsi que le TGI ≥ 85 % au dernier suivi (*tableau 6*).

Après avoir vérifié la proportionnalité des risques pour chacun des facteurs étudiés (impliquant un effet de la variable constant au cours du temps) à travers l'analyse des résidus de Schoenfeld, nous avons pu voir que le fait d'avoir eu un traitement IS à l'arrêt du suivi de la transplantation et la détransplantation n'avaient pas un effet constant au cours du temps sur le risque de deuxième transplantation (résidus présentés pour ces deux variables en annexe 1). En effet, pour le traitement IS nous pouvons voir un effet qui semblait être nul jusqu'à environ 100 mois après l'arrêt fonctionnel du greffon mais qui semblait être négatif à partir de 100 mois. A l'inverse, pour la détransplantation, l'effet semblait être négatif jusqu'à environ 25 mois après l'arrêt fonctionnel du greffon mais nul au-delà de ce délai.

Ainsi, à partir de l'analyse de ces résidus, nous avons modélisé l'interaction avec le temps dans les modèles de régression pour ces deux variables.

Ces modèles avec interaction ont ainsi confirmé que cette interaction était significative ($p = 0,0031$ pour le traitement IS et $p = 0,0304$ pour la détransplantation), c'est pourquoi le modèle présenté pour ces deux variables a été stratifié et que les HR sont présentés pour chaque période identifiée grâce à l'analyse des résidus.

Après ajustement sur l'ensemble des facteurs étudiés qui étaient significativement associés au risque de deuxième transplantation à 0,05 dans leur modèle univarié (excepté la valeur du dernier TGI), les facteurs dont ces associations persistaient étaient la dyslipidémie, le délai entre la maladie et l'EER, la transfusion post ARF et la détransplantation (*tableau 6, multivarié 1*). A noter toutefois que puisque la grossesse avant transplantation ne concernait qu'un sous-échantillon de patientes, cette variable n'a pas été intégrée au modèle de régression multivarié. Ainsi, la dyslipidémie était associée à une moindre probabilité de deuxième transplantation : la probabilité instantanée de deuxième transplantation rénale chez les patients ayant une dyslipidémie était 50 % plus faible que chez les patients n'ayant pas de dyslipidémie, en tout temps après l'arrêt fonctionnel du greffon et ajusté sur les autres facteurs étudiés (IC 95 % = 0,32 ; 0,79). En définitive, le fait de ne pas avoir de dyslipidémie était associé significativement à la probabilité d'avoir une deuxième transplantation. C'était également le cas pour la détransplantation, pour laquelle le risque de deuxième transplantation des patients ayant eu une détransplantation était 67 % plus faible que celui des patients n'ayant pas eu de détransplantation en tout temps dans les 25 premiers mois après l'arrêt fonctionnel du greffon et ajusté sur les autres facteurs (IC 95 % = 0,11 ; 0,98).

Enfin, lorsque que nous rajoutons dans le modèle multivarié le fait d'avoir un TGI ≥ 85 % (*tableau 6, multivarié 2*) nous pouvons voir que par rapport au modèle 1, la néoplasie et le traitement IS à l'arrêt du suivi de la transplantation après les 100 premiers mois étaient de nouveau significatifs, comme en univarié, mais que la transfusion post ARF n'était plus liée au risque de deuxième transplantation. Ainsi, les facteurs liés à la deuxième transplantation étaient la dyslipidémie, le délai entre la maladie et l'EER, la néoplasie après la première transplantation, le traitement IS à l'arrêt du suivi de la transplantation après les 100 premiers mois, la détransplantation dans les 25 premiers mois et le fait d'avoir un dernier TGI ≥ 85 %. Pour ce dernier facteur, ajusté sur tous les autres, le risque de deuxième transplantation était plus faible de 63 % chez les patients ayant un dernier TGI ≥ 85 %.

4. DISCUSSION

4.1. Interprétation des différents résultats

4.1.1. Objectif principal de l'étude

Ce travail rétrospectif a permis d'analyser les caractéristiques et le devenir de 146 patients ayant bénéficié d'une première transplantation avec arrêt fonctionnel du greffon, se traduisant par un retour en dialyse, précédant ou succédant à une réinscription sur liste d'attente pour une seconde transplantation au CHU d'Amiens. Au sein de cette population, 75 patients étaient considérés comme hyperimmunisés à la date de la dernière recherche d'anticorps anti-HLA et 71 étaient considérés comme non hyperimmunisés.

L'objectif principal de cette étude était d'identifier les facteurs de risque d'hyper-immunisation dans cette catégorie de patients. Les résultats obtenus permettent de mettre en évidence certains de ces facteurs.

Les patients hyperimmunisés étaient plus jeunes au moment de la première transplantation, avec une moyenne d'âge de 34,5 ans, contre 39,8 ans pour les patients non hyperimmunisés. Cela est cohérent avec la littérature qui a déjà mis en évidence un risque plus important d'immunisation anti-HLA chez les patients jeunes qui, par leur longévité, sont exposés plus longtemps à des antigènes étrangers ⁵². Cette association est cependant perdue dans l'analyse multivariée. Les analyses montrent que le sexe du donneur est un facteur déterminant d'hyper-immunisation. Les patients ayant reçu un greffon d'un donneur masculin présentent un risque plus élevé d'hyper-immunisation au dernier suivi. Aucune étude ne met en évidence de réponse immunitaire plus forte vis-à-vis des antigènes HLA masculins. Cependant, de nombreuses études mettent en exergue des rejets chroniques du greffon avec une durée de survie moins importante chez les receveurs de sexe féminin ayant reçu un greffon issu d'un donneur de sexe masculin ⁵³⁻⁵⁵. Cela pourrait être dû à l'implication du complexe mineur d'histocompatibilité H-Y lié au chromosome Y absent chez les femmes ^{56,57}.

La reprise retardée de fonction du greffon était également associée à une hyper-immunisation, elle est souvent le résultat d'une ischémie-reperfusion prolongée, ce qui induit une inflammation et une activation du système immunitaire. Cette réponse immunitaire est un facteur important dans la formation d'anticorps contre les antigènes du greffon, pouvant même aboutir à des rejets aigus et

à une immunisation ⁵⁸⁻⁶⁰. De manière évidente, l'EER post transplantation apparaît également comme un facteur significatif de développement d'une hyper-immunisation car les patients ayant un retard de reprise de fonction du greffon bénéficient par définition de séances d'épuration extra-rénale. De plus, la reprise retardée du greffon peut être la conséquence d'un temps d'ischémie prolongé induisant une altération du greffon et un contexte inflammatoire majeur favorisant l'exposition d'antigènes du donneur au système immunitaire du receveur. Il peut également être consécutif à des complications chirurgicales ayant nécessité des transfusions ⁵⁹. Certaines membranes de dialyse, en particulier les membranes plus anciennes fabriquées à partir de matériaux bio-incompatibles (comme la cellulose), peuvent provoquer de l'inflammation et activer le système immunitaire ^{61,62}. Cependant, aucune étude n'a mis en évidence d'immunisation HLA directement en lien avec la dialyse.

L'association observée dans l'analyse univariée montre que les patients qui ont connu un rejet de greffon après une transplantation initiale ont un risque accru de développer une hyper-immunisation. Cela est particulièrement pertinent car ces événements immunologiques stimulent la production d'anticorps anti-HLA, exacerbant la sensibilisation antigénique ^{15,16}. Cette association n'est pas retrouvée dans l'analyse multivariée.

L'absence de néoplasie chez les patients transplantés a été identifiée comme un facteur significatif, notamment en univarié. Ce résultat est important car il suggère une relation indirecte entre l'absence de cancer post-transplantation et le développement d'une hyper-immunisation.

Les patients qui n'ont pas développé de néoplasie après leur transplantation peuvent avoir bénéficié d'un suivi post-transplantation plus long ou d'une durée de transplantation plus longue. En conséquence, ils ont été exposés plus longtemps aux antigènes HLA du greffon, ce qui peut expliquer une hyper-immunisation progressive.

L'une des variables les plus fortement associées à l'hyper-immunisation est le TGI au moment de la réinscription sur la liste d'attente (OR ajusté = 1,06 pour chaque augmentation de 1 % du TGI). Ce résultat est attendu, car un TGI élevé indique que le receveur a déjà développé des anticorps anti-HLA contre un grand nombre de donneurs potentiels. La détransplantation se réfère à l'ablation d'un greffon rénal non fonctionnel après l'échec d'une transplantation. Cette procédure est souvent envisagée lorsque le greffon cesse de fonctionner et que sa présence pourrait provoquer des complications supplémentaires ou aggraver l'état clinique du patient.

L'analyse univariée montre que les patients ayant subi une détransplantation post ARF avaient un risque accru d'hyper-immunisation. L'inflammation provoquée par l'acte chirurgical peut contribuer à ce phénomène. De plus, de nombreux patients, lors de leur retour en dialyse, voient leur traitement immunosuppresseur réduit ou interrompu, même si le greffon reste en place. Dans ce contexte, le patient peut continuer à développer une immunisation contre son greffon, entraînant des rejets ou un syndrome d'intolérance du greffon^{50,63-65}. Ce dernier se manifeste par de la fièvre, des douleurs localisées au niveau du greffon, une hématurie et un syndrome inflammatoire, ce qui conduit souvent à l'ablation de ce dernier. La perte de l'association en multivariée peut laisser suggérer que ce n'est pas forcément l'acte chirurgical qui est responsable d'une hyper-immunisation, mais les événements qui ont conduit à l'ablation du greffon (rejets, intolérance du greffon) ou encore les transfusions associées. Il n'existe actuellement pas de consensus sur l'adaptation du traitement immunosuppresseur ni sur la réalisation d'une transplantectomie après un retour en dialyse. Certains centres préconisent l'ablation du greffon dès la reprise de la dialyse afin de limiter le risque d'immunisation⁶⁶. Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation du PRA après une néphrectomie⁶⁷⁻⁶⁹ alors que d'autres n'ont pas mis en évidence d'immunisation en cas de néphrectomie⁷⁰. Dans ce travail, le délai entre l'ARF et la détransplantation était plus élevé chez les patient hyperimmunisés vs non hyperimmunisés (14.4 vs 6.5 mois) même si cette différence était perdue dans notre modèle de régression logistique univarié.

Comme mentionné précédemment, le traitement immunosuppresseur est un pilier essentiel de la transplantation rénale. La gestion optimale de l'immunosuppression après la perte de fonction du greffon rénal chez les candidats potentiels à une seconde transplantation rénale reste incertaine⁴⁷. Jusqu'à récemment, les recommandations d'experts suggéraient une diminution progressive des traitements immunosuppresseurs avec l'arrêt des antimétabolites, suivie d'un retrait progressif des inhibiteurs de la calcineurine (CNI), généralement entre 1 et 3 mois, ainsi qu'un arrêt différé des corticoïdes selon la diurèse résiduelle et la survenue de symptômes liés à une intolérance du greffon^{71,72}.

Récemment, un groupe d'experts américains a recommandé l'arrêt des médicaments immunosuppresseurs un an après l'ARF, en l'absence de transplantation⁷³. Cette stratégie vise à minimiser les risques infectieux, cardiovasculaires et néoplasiques chez les patients avec un arrêt de fonction du greffon. En revanche, la British Transplantation Society préconise de maintenir l'immunosuppression lorsqu'une transplantation avec donneur vivant est prévue dans l'année suivant l'ARF⁷⁴. En effet, des études récentes ont montré une diminution de l'immunisation, facilitant ainsi un meilleur accès à une future transplantation si les CNI sont maintenus après

l'ARF, sans augmenter le risque d'événements cardiovasculaires ou infectieux ⁴⁹. Une autre étude a mis en évidence une absence de surrisque de rejet en cas d'arrêt total des immunosuppresseurs après l'ARF ⁷⁵. Ces divergences expliquent probablement le manque de consensus sur l'aménagement des traitements immunosuppresseurs chez le patient en attente d'une seconde transplantation. Notre étude met en évidence, en analyse univariée, un risque accru d'hyper-immunisation chez les patients dont le traitement immunosuppresseur a été interrompu lors du retour en dialyse. Les CNI et les corticoïdes constituaient les principaux traitements maintenus chez les patients poursuivant une immunosuppression. L'arrêt progressif des CNI et des corticoïdes était associé, dans les deux cas, à un risque d'hyper-immunisation, quelle que soit la durée du traitement.

La combinaison des deux délais entre l'ARF et le dernier TGI, ainsi qu'entre la réinscription et le dernier TGI, joue un rôle clé dans la progression de l'hyper-immunisation. Un délai prolongé expose le patient à une sensibilisation prolongée aux antigènes du greffon non fonctionnel ainsi qu'à des antigènes externes. L'effet combiné de ces deux délais augmente de manière significative le risque d'hyper-immunisation et nécessite une gestion proactive pour réduire la sensibilisation immunitaire avant une nouvelle transplantation ³⁹.

La dyslipidémie était moins fréquente chez les patients hyperimmunisés que chez ceux non hyperimmunisés (60 % contre 73,2 %, $p = 0,0904$). Bien que cette association ne soit pas très intuitive, une explication possible pourrait être que les patients hyperimmunisés reçoivent une prise en charge métabolique plus agressive, ou que l'hyper-immunisation affecte d'autres paramètres métaboliques de manière indirecte.

Les donneurs Maastricht III (M3) désignent les donneurs d'organes décédés après une décision d'arrêt des soins. Cette catégorie de donneurs fait partie du protocole de Maastricht, qui classe les donneurs en fonction des circonstances de leur décès. Les donneurs Maastricht III sont devenus une source importante d'organes pour la transplantation rénale, notamment en raison de la pénurie de greffons. Cependant, ces greffons peuvent être exposés à des périodes d'ischémie, en particulier à une ischémie chaude, avant leur prélèvement. Cette ischémie chaude peut entraîner des lésions tissulaires compromettant la reprise fonctionnelle immédiate du rein après la transplantation, augmentant ainsi le risque de reprise retardée du greffon. Les receveurs de greffons issus de donneurs Maastricht III bénéficient généralement d'un protocole d'immunosuppression plus agressif, ce qui peut limiter le risque d'hyper-immunisation.

Cela pourrait expliquer pourquoi davantage de patients non hyperimmunisés ont reçu des greffons de donneurs M3, bien que notre étude n'ait montré qu'une tendance statistique ($p = 0,065$).

L'incompatibilité HLA entre le donneur et le receveur représente un enjeu immunologique majeur dans la transplantation rénale. Bien que l'incompatibilité HLA ne soit peut-être pas apparue comme un facteur statistiquement significatif, elle joue un rôle déterminant dans le succès de la transplantation et l'apparition de complications immunologiques, notamment l'hyperimmunisation et le rejet^{35,41}. L'analyse de ce facteur, même si les résultats statistiques ne le démontrent pas directement, reste pertinente pour comprendre la dynamique globale des échecs de transplantation et de la gestion des patients en attente de transplantation. De plus, la sous-classe HLA-DQ n'a été considérée que tardivement dans les compatibilités donneur-receveur. Nous souffrons donc d'un manque de données sur les transplantations plus anciennes. De plus, les incompatibilités HLA-Cw et DP ne sont pas prises en compte par l'ABM dans l'attribution des greffons, bien que plusieurs études aient montré l'impact négatif du développement d'anticorps anti-Cw et anti-DP sur le risque de survenue d'un rejet humoral et la survie du greffon³⁰.

Dans notre échantillon, 30.7 % des patients hyperimmunisés ont présenté un DSA de novo contre 16.9% des patients non hyperimmunisés ($p = 0.0515$). Même si le seuil de significativité n'est pas atteint, probablement par manque de puissance, il est bien décrit dans la littérature que les DSA de novo jouent un rôle essentiel dans le rejet humoral et la perte progressive des greffons après la transplantation¹⁴.

4.1.2. Objectifs secondaires de l'étude

L'un des objectifs secondaires de cette étude était l'analyse des facteurs de risques d'hyperimmunisation chez les 89 patients ayant gardé un TGI < 85% au moment de la réinscription sur liste d'attente pour une seconde transplantation. Ayant eu la possibilité d'avoir des TGI au moment de la réinscription, il nous semblait intéressant d'analyser les facteurs d'hyper-immunisation indépendamment de tout événement ayant eu lieu pendant la première transplantation. 71 patients ont gardé un TGI < 85% lors du suivi post ARF et 18 patients ont développé une hyper-immunisation au dernier TGI.

Ainsi, les analyses observationnelles ont mis en évidence des associations similaires à celles décrites dans notre première analyse comme le sexe masculin du donneur, l'arrêt des CNI et des corticoïdes pendant la période d'attente d'une seconde transplantation, l'absence de traitements immunosuppresseurs au dernier TGI, ainsi que les délais entre l'ARF et le dernier TGI et entre la réinscription et le dernier TGI.

Dans l'analyse secondaire, la détransplantation revient non significative ($p = 0.5204$), ce qui peut s'expliquer en premier lieu par une baisse de puissance de l'analyse au vu de la réduction des effectifs de patients. Cependant, nous pouvons également expliquer cela par l'influence d'autres facteurs cliniques sur l'évolution du TGI entre la réinscription et le dernier suivi. Bien que la détransplantation reste une intervention cruciale pour réduire la stimulation antigénique, son effet direct sur la baisse du TGI à long terme peut être dilué par des facteurs externes tels que la sensibilisation préexistante, les complications post-transplantation (infections, transfusions) et la variabilité individuelle dans la réponse immunitaire. Ces facteurs expliquent pourquoi la détransplantation, bien que significative dans l'analyse principale, apparaît moins influente dans la dynamique complexe du TGI au cours de la période de réinscription à la transplantation.

Nous remarquons que, lorsque nous ciblons notre analyse sur les patients non hyperimmunisés lors de l'arrêt fonctionnel de leur premier greffon et qui le deviennent après leur remise en dialyse, les chances de bénéficier d'une deuxième transplantation ont été amoindries de façon significative. Nous pouvons nous demander si les événements responsables de l'apparition de l'hyperimmunisation compromettent également la faisabilité d'une deuxième transplantation rénale chez les patients concernés.

La dernière partie de cette étude visait à analyser les différents facteurs associés à une seconde transplantation chez les 146 patients, ainsi qu'à établir des courbes d'incidence cumulée dans cette population, d'abord globalement, puis en fonction du TGI.

Parmi les 146 patients, 88 ont bénéficié d'une seconde transplantation. Les tests statistiques simples ont mis en évidence plusieurs facteurs significatifs sur les caractéristiques démographiques et cliniques des patients. En effet, les patients ayant reçu une seconde transplantation sont significativement plus jeunes que ceux n'en ayant pas bénéficié. Leur âge moyen est de 33,6 ans, contre 42,3 ans pour les patients n'ayant pas eu de seconde transplantation. Cette différence est statistiquement significative, ce qui suggère que les patients plus jeunes sont davantage priorisés ou ont un profil plus favorable pour une nouvelle transplantation.

De plus, les patients ayant eu une seconde transplantation étaient significativement moins sujets au diabète, à l'hypertension artérielle et à la dyslipidémie. Même s'ils avaient un poids significativement plus faible, le BMI était à la limite de la significativité ($p = 0.0624$). Ces résultats indiquent que les patients ayant moins de comorbidités cardiovasculaires ont plus de chances de recevoir une seconde transplantation, probablement parce qu'ils sont considérés comme ayant une meilleure survie à long terme. Cette catégorie de patients ayant moins de comorbidités intéresse particulièrement les plus jeunes. Cela rend cohérents les résultats de notre travail avec les données de la littérature ⁷⁶.

Les patients ayant eu une seconde transplantation ont également des donneurs plus jeunes lors de la première transplantation, avec un âge moyen de 36.5 ans, contre 45.6 ans pour ceux qui n'ont pas reçu de seconde transplantation. Cela s'explique par la qualité supérieure des greffons jeunes, qui assurent une meilleure survie du greffon initial et moins de complications. Cela permet aux patients de retarder l'échec du greffon, de se préparer à une nouvelle transplantation et d'éviter une hyper-immunisation excessive, facilitant ainsi l'accès à une seconde transplantation. En parallèle, ils ont également reçu moins de reins provenant de donneurs à critères élargis. Ces greffons présentent, par leurs caractéristiques propres, des risques accrus de complications post-transplantation, de rejet précoce et de sensibilisation immunitaire, ce qui limite la longévité de la transplantation et les chances d'accéder à une seconde transplantation ^{77,78}. Les patients ayant eu une deuxième transplantation ont présenté moins de diabète post-transplantation (NODAT) et de néoplasies pendant la période de suivi après leur première transplantation. Ces observations peuvent s'expliquer par le fait que les patients développant ces complications post-transplantation sont considérés à haut risque et sont souvent moins éligibles à une nouvelle transplantation.

Le NODAT survient en raison de l'immunosuppression prolongée, en particulier les inhibiteurs de la calcineurine et les corticostéroïdes ⁷⁹. Ce diabète fragilise les patients, augmente le risque d'infections et de maladies cardiovasculaires, et affecte la gestion post-transplantation, ce qui réduit les chances d'être candidat à une nouvelle transplantation ⁸⁰. La néoplasie post-transplantation est également un effet secondaire fréquent des traitements immunosuppresseurs. Ces néoplasies, notamment cutanées ⁸¹, augmentent la morbidité et réduisent l'espérance de vie des patients, compliquant la gestion des traitements et diminuant la possibilité de recevoir une nouvelle transplantation.

Les patients ayant reçu une seconde transplantation ont eu moins de transfusions post-ARF que ceux n'en ayant pas bénéficié. Les transfusions sanguines après l'arrêt du greffon sont connues pour augmenter la sensibilisation immunologique, notamment par la production d'anticorps anti-HLA de classe I. Cela rend les patients plus difficiles à transplanter à nouveau, car l'hyper-immunisation complique la recherche de greffons compatibles et augmente le risque de rejet lors d'une nouvelle transplantation.

La proportion de patients hyperimmunisés n'était pas significativement différente entre les patients ayant bénéficié ou non d'une seconde transplantation ($p = 0.2781$), ce qui n'est pas le cas dans notre modèle de Cox.

Nous avons effectué un modèle de régression de Cox, à la fois en univarié et en multivarié, afin d'expliquer la probabilité d'une seconde transplantation. En univarié, les facteurs associés négativement à la probabilité d'une seconde greffe étaient la dyslipidémie, la néoplasie survenue pendant la première transplantation, la transfusion post-ARF, ainsi que la détransplantation. De plus, la grossesse avant la première transplantation, le maintien d'un traitement immunosuppresseur post-ARF, et un TGI ≥ 85 % sont apparus comme des facteurs associés.

Nous avons ensuite réalisé une première analyse multivariée en excluant le TGI ≥ 85 %. Dans cette analyse, la dyslipidémie, la transfusion post-ARF, et la détransplantation dans les 25 premiers mois sont restées significativement associées à une probabilité réduite de seconde transplantation. Dans une seconde analyse multivariée, incluant cette fois le TGI ≥ 85 %, la dyslipidémie, la néoplasie après la première transplantation, le maintien d'un traitement immunosuppresseur au-delà de 100 mois post-ARF, la détransplantation dans les 25 premiers mois et le TGI ≥ 85 % sont apparus comme des facteurs diminuant la probabilité d'une seconde transplantation.

Le maintien d'un traitement immunosuppresseur au-delà de 100 mois est associé à une diminution de la probabilité de bénéficier d'une seconde transplantation dans notre seconde analyse multivariée. Les comorbidités associées à l'âge, à la dialyse prolongée ou aux effets secondaires des immunosuppresseurs peuvent aggraver l'état général de ces patients, les rendant progressivement inaptes à une seconde transplantation. Néanmoins, la décision d'arrêter les immunosuppresseurs pourrait avoir été retardée en raison de l'espoir initial d'une réinscription sur la liste, ou d'une évolution clinique incertaine.

Ils pourraient avoir été maintenus en pensant que la réévaluation de l'éligibilité pour une seconde transplantation était encore possible. Dans certains cas, le manque de réévaluation régulière de la situation clinique peut conduire à une persistance du traitement immunosuppresseur, même lorsque les chances d'une nouvelle transplantation sont faibles.

Concernant la détransplantation, l'analyse observationnelle (*tableau 5*) avait mis en évidence une majorité de détransplantation chez les patients ayant bénéficié d'une seconde transplantation. Cependant, dans notre analyse de régression uni- et multivariée, la détransplantation est négativement associée à la probabilité d'être à nouveau transplanté. Ce résultat contre-intuitif au premier abord peut s'expliquer par la différence d'analyse entre une simple analyse transversale et une analyse longitudinale. Lors de l'analyse simple, le lien entre la détransplantation et la seconde transplantation est établi sans prendre en compte la chronologie des événements. Cette approche observe simplement s'il existe une relation entre ces deux notions, mais ne permet pas de déterminer quel facteur influence l'autre. En revanche, une analyse longitudinale, qui prend en compte le temps et l'incidence des événements, fournit un niveau de preuve beaucoup plus élevé. En utilisant une analyse de survie, on peut mieux comprendre la dynamique de l'impact de la détransplantation sur la seconde transplantation. L'analyse longitudinale révèle que l'impact négatif de la détransplantation sur la seconde transplantation est significatif uniquement durant les 25 premiers mois post-retour en dialyse. Elle montre également que, sur l'ensemble de la période, la probabilité de bénéficier d'une seconde transplantation est en réalité moindre pour les patients détransplantés. Plusieurs études sur le sujet n'ont pas mis en évidence de différence de seconde transplantation chez les patients détransplantés ou non ^{70,82,83}. Cependant, elles ont toutes mis en évidence une augmentation des rejets et des retards de fonction du greffon chez les patients détransplantés ayant reçu un second greffon.

Concernant l'incidence cumulée des deuxièmes transplantations, la *figure 1* montre la fonction d'incidence cumulée de la seconde transplantation et du décès (risque compétitif) à partir de l'arrêt fonctionnel du greffon chez 146 patients en échec d'une première transplantation rénale indépendamment du TGI. Pour rappel, la probabilité de recevoir une seconde transplantation atteint environ 50 % à 4,5 ans après l'arrêt fonctionnel du greffon (soit 54,7 mois) et continue d'augmenter pour atteindre 78,2 % à 15 ans après l'échec de la première transplantation. Ces résultats suggèrent qu'une majorité des patients en attente d'une seconde transplantation parviennent à recevoir un nouveau greffon sur le long terme, malgré la présence de facteurs limitants comme l'hyper-immunisation.

Le risque de décès après l'arrêt du greffon est également pris en compte dans cette analyse, atteignant 17,7 % à 15 ans. Cela montre que, malgré la possibilité de décès pendant l'attente d'une nouvelle transplantation, une majorité des patients survivent suffisamment longtemps pour espérer bénéficier d'une seconde transplantation. La courbe montre une augmentation rapide de la probabilité de recevoir une seconde transplantation au cours des 77 premiers mois (6,5 ans), atteignant une incidence de 62,5 %. Ensuite, cette augmentation ralentit. Ceci peut refléter les défis croissants pour obtenir une seconde greffe après une période prolongée, notamment en raison d'une hyper-immunisation accrue associée à l'apparition de comorbidités croissante à mesure que le temps d'attente se prolonge. Ces résultats montrent que la seconde transplantation est une réalité palpable pour la majorité des patients sur le long terme, bien que des risques compétitifs, comme le décès, réduisent les chances d'une seconde transplantation pour certains. La rapidité de réinscription et la gestion proactive des facteurs de risque, tels que l'hyper-immunisation et les comorbidités, apparaissent cruciales pour maximiser les chances d'obtenir une seconde transplantation. Cette analyse souligne également l'importance de la surveillance à long terme et de la préparation des patients pour améliorer leur éligibilité à une nouvelle transplantation.

La *figure 2* présente la fonction d'incidence cumulée de la deuxième transplantation ou du décès en fonction du TGI au dernier suivi. Cette analyse prend en compte la présence d'une hyper-immunisation pour évaluer l'influence du statut immunologique sur l'accès à une seconde transplantation. La figure montre que la probabilité de recevoir une deuxième transplantation est significativement plus faible chez les patients hyperimmunisés par rapport aux non hyperimmunisés ($p = 0.0041$). Cette différence est particulièrement marquée durant les 77 premiers mois (environ 6,5 ans) après l'arrêt fonctionnel du greffon, période durant laquelle la probabilité de transplantation est nettement plus élevée chez les patients non hyperimmunisés. Chez les patients non hyperimmunisés, la probabilité de recevoir une seconde transplantation atteint environ 79,8 % à 100 mois (un peu plus de 8 ans) après l'arrêt fonctionnel du greffon, puis elle stagne jusqu'à la fin du suivi. En revanche, chez les patients avec un $TGI \geq 85\%$, la probabilité de seconde transplantation reste inférieure durant les premières années après l'arrêt fonctionnel du greffon, mais continue d'augmenter après 100 mois, atteignant environ 78,9 % en fin de suivi. Cette tendance suggère que, même si l'accès à une seconde transplantation est plus lent pour les patients hyperimmunisés, il devient plus probable avec le temps. Le risque de décès ne semble pas varier significativement entre les deux groupes de patients, ce qui indique que la mortalité n'est pas influencée par le statut immunitaire dans ce contexte spécifique.

Différentes stratégies ont été mises en place pour permettre aux patients hyperimmunisés de bénéficier d'une seconde transplantation dans un délai raisonnable. En effet, ils bénéficient par exemple d'une priorité à l'échelle nationale. Cela peut s'intégrer dans le programme « antigène permis » qui permet aux patients hyperimmunisés de bénéficier d'une priorité nationale en considérant que les antigènes HLA du donneur contre lequel le receveur n'a pas développé d'anticorps (antigènes « permis ») sont des compatibilités. Un antigène est considéré comme permis si les anticorps dirigés contre cet antigène HLA sont absents ou alors si leur MFI est < 500 ³¹.

L'utilisation de protocoles de désimmunisation HLA fait partie des stratégies disponibles pour permettre un accès à la transplantation plus précoce. Ces protocoles font appel à des agents permettant d'agir sur la production, l'efficacité ou l'épuration des anticorps anti-HLA comme les échanges plasmatiques ou encore le rituximab⁸⁴. D'autres thérapeutiques plus récentes voient le jour, comme l'implifidase qui est une protéase recombinante issue du *Streptococcus pyogenes*. Elle a la particularité de cliver les immunoglobulines G et ainsi de diminuer de façon très significative le titre des anticorps anti-HLA, permettant de réaliser des transplantations chez des patients ayant un TGI très élevé avec des greffons issus de donneurs pour lesquels ils étaient initialement immunisés^{84,85}.

4.1.3. Forces et limites de l'étude

L'étude se base sur une cohorte de 146 patients, suivis après l'échec de leur première transplantation rénale. La taille de l'échantillon est adéquate pour tirer des conclusions robustes, notamment dans le contexte d'une analyse rétrospective qui offre une vision claire du devenir des patients réinscrits pour une seconde transplantation. Cette cohorte permet de comparer les groupes hyperimmunisés et non hyperimmunisés, ce qui renforce la pertinence des résultats.

Une des forces majeures de l'étude réside dans l'utilisation de modèles de Cox pour les analyses de survie, permettant de prendre en compte le facteur temps dans l'évaluation des facteurs influençant l'accès à une seconde transplantation. Contrairement aux analyses transversales simples, cette approche permet une évaluation longitudinale et offre une meilleure visibilité sur l'évolution des patients. L'étude se concentre sur l'identification des facteurs de risque d'hyperimmunisation, un sujet crucial en transplantation rénale, particulièrement pour les patients réinscrits.

Enfin, l'étude bénéficie d'une méthodologie solide incluant des analyses multivariées, des comparaisons entre groupes (hyperimmunisés et non hyperimmunisés), et l'utilisation de modèles statistiques avancés. Cette approche permet de contrôler les biais et d'obtenir des résultats fiables sur les facteurs influençant la seconde transplantation, avec des ajustements pour les variables confondantes.

Notre étude souffre cependant de certaines limites. En dépit de la caractéristique raisonnable de la taille de l'échantillon global (146 patients), certaines analyses spécifiques, notamment en sous-groupes, souffrent de faibles effectifs. Cela peut limiter la puissance statistique et la significativité de certains résultats, en particulier pour les variables qui n'ont pas montré d'association forte dans les analyses multivariées. Le manque de puissance statistique peut expliquer pourquoi certains facteurs importants, comme le rejet post-ARF ou la détransplantation, n'ont pas atteint une signification statistique malgré leur pertinence clinique. En outre, cette étude a été menée dans un seul centre, ce qui peut limiter la généralisation des résultats à d'autres populations et contextes cliniques. Les pratiques de prise en charge et de suivi peuvent varier d'un centre à l'autre, ce qui pourrait affecter les résultats obtenus si l'étude avait inclus des patients provenant de plusieurs centres avec des protocoles de transplantation différents. Le design de l'étude est rétrospectif, ce qui présente des limitations inhérentes telles que le biais de sélection et la disponibilité incomplète des données. Le recueil des données s'est appuyé sur des dossiers médicaux et des bases de données, qui peuvent contenir des informations manquantes ou inexactes, affectant la qualité des analyses.

Les données historiques sur certains patients, comme le TGI à différentes étapes, manquent dans certains cas, ce qui a pu limiter la possibilité de modéliser précisément l'évolution de l'hyper-immunisation au fil du temps. L'absence d'historisation des TGI est mentionnée comme un obstacle pour évaluer plus précisément les dynamiques d'immunisation. Notre étude a inclus une cohorte de patients qui était initialement non hyperimmunisée. Cependant, pour certaines transplantations plus anciennes, le TGI était calculé via des techniques moins sensibles que la technique Luminex. Nous avons donc pu sous-estimer le TGI de certains patients et méconnaître une hyper-immunisation antérieure à la première transplantation. L'étude n'a pas intégré l'évaluation des traitements innovants comme l'implifidase, qui est désormais utilisé pour désensibiliser les patients hyperimmunisés avant transplantation. Cela pourrait limiter la pertinence des résultats face aux nouvelles stratégies de prise en charge.

5. CONCLUSION

Cette étude apporte des éléments importants sur les facteurs d'hyper-immunisation chez les patients en attente d'une seconde transplantation comme le donneur de sexe masculin et la reprise retardée du greffon. Elle met également en lumière l'importance de la gestion à long terme des patients après l'échec d'une première transplantation, particulièrement en ce qui concerne la gestion des traitements immunosuppresseurs post-ARF. Les résultats obtenus encouragent à réévaluer régulièrement l'état clinique des patients pour optimiser leur éligibilité à une seconde greffe, notamment en évitant un maintien prolongé d'un traitement immunosuppresseur lorsqu'il ne semble plus justifié. Malgré ses forces, cette étude présente des limites liées à sa taille d'échantillon et à son caractère rétrospectif monocentrique. Toutefois, les analyses effectuées fournissent une base solide pour de futures recherches et soulignent la nécessité d'un suivi personnalisé des patients en attente d'une nouvelle transplantation, afin d'améliorer leurs chances de recevoir un greffon compatible.

6. TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Caractéristiques de 146 patients en échec d'une première transplantation rénale selon leur hyper-immunisation au dernier suivi (TGI ≥ 85 %), CHU Amiens, 2002-2021.

	Total		TGI < 85 %		TGI ≥ 85 %		p-valeur *
	n	m [SD] ou n (%)	n	m [SD] ou n (%)	n	m [SD] ou n (%)	
Receveur							
Sexe féminin	146	47 (32,2)	71	25 (35,2)	75	22 (29,3)	0,4474 (chi ²)
Caucasien	146	119 (81,5)	71	58 (81,7)	75	61 (81,3)	0,9557 (chi ²)
Âge à la transplantation (Tx)	146	37 [14,6]	71	39,8 [14,1]	75	34,5 [14,7]	0,0277 (St)
BMI (en kg/m ²)	146	24,8 [4,1]	71	24,5 [3,8]	75	25 [4,3]	0,4566 (St)
Obésité	146	17 (11,6)	71	6 (8,5)	75	11 (14,7)	0,2418 (chi ²)
Diabète	146	14 (9,6)	71	5 (7)	75	9 (12)	0,3092 (chi ²)
Tabac	146	36 (24,7)	71	18 (25,4)	75	18 (24)	0,8497 (chi ²)
HTA	146	129 (88,4)	71	65 (91,5)	75	64 (85,3)	0,2418 (chi ²)
Dyslipidémie	146	97 (66,4)	71	52 (73,2)	75	45 (60)	0,0904 (chi ²)
ATCD Cardio-vasculaire	146	51 (34,9)	71	24 (33,8)	75	27 (36)	0,7808 (chi ²)
ATCD néoplasie	146	8 (5,5)	71	4 (5,6)	75	4 (5,3)	1 (chi ² y)
ATCD transfusion avant Tx	146	12 (8,2)	71	4 (5,6)	75	8 (10,7)	0,2684 (chi ²)
Grossesse avant Tx	48	35 (72,9)	25	16 (64)	23	19 (82,6)	0,1472 (chi ²)
Grossesse pendant Tx	48	3 (6,2)	25	1 (4)	23	2 (8,7)	0,6011 (Fi)
Immunosuppresseurs avant Tx	146	19 (13)	71	11 (15,5)	75	8 (10,7)	0,3863 (chi ²)
Néphropathie diabétique	146	5 (3,4)	71	2 (2,8)	75	3 (4)	1 (Fi)
Néphropathie vasculaire	146	9 (6,2)	71	5 (7)	75	4 (5,3)	0,9324 (chi ² y)
Néphropathie glomérulaire	146	60 (41,1)	71	26 (36,6)	75	34 (45,3)	0,2848 (chi ²)
Néphropathie tubulo-interstitielle	146	13 (8,9)	71	8 (11,3)	75	5 (6,7)	0,3292 (chi ²)
Néphropathies autres	146	52 (35,6)	71	24 (33,8)	75	28 (37,3)	0,6561 (chi ²)
Transplantation préemptive	146	4 (2,7)	71	2 (2,8)	75	2 (2,7)	1 (Fi)
Délai EER – Tx (en mois)	142	32,2 [37,6]	69	32,6 [44,1]	73	31,8 [30,6]	0,9041 (St)
Donneur							
Âge (en années)	127	40,1 [17,1]	64	42,5 [17]	63	37,6 [17]	0,1109 (St)
Sexe féminin	128	35 (27,3)	65	25 (38,5)	63	10 (15,9)	0,0042 (chi ²)
Donneur décédé	146	143 (97,9)	71	70 (98,6)	75	73 (97,3)	1 (Fi)
Etat de mort encéphalique	133	122 (91,7)	66	58 (87,9)	67	64 (95,5)	0,1096 (chi ²)
Maastricht III	133	8 (6)	66	7 (10,6)	67	1 (1,5)	0,065 (chi ² y)
Rein critères élargis	133	11 (8,3)	66	7 (10,6)	67	4 (6)	0,3318 (chi ²)
HTA	110	28 (25,5)	57	17 (29,8)	53	11 (20,8)	0,2752 (chi ²)
Diabète	113	4 (3,5)	58	2 (3,4)	55	2 (3,6)	1 (Fi)
Dernière créatinine (µmol/l)	114	106,1 [123,2]	59	94,6 [45,7]	55	118,5 [170,9]	0,3189 (St)
ABO compatible	146	146 (100)	71	71 (100)	75	75 (100)	-
EBV donneur + / receveur -	139	8 (5,7)	69	5 (7,2)	70	3 (4,2)	0,4536 (chi ²)
CMV donneur + / receveur -	139	26 (18,7)	69	11 (15,9)	70	15 (21,4)	0,4069 (chi ²)
Rein droit	126	69 (54,8)	62	31 (50)	64	38 (59,4)	0,2905 (chi ²)
> 1 artère	146	32 (21,9)	71	14 (19,7)	75	18 (24)	0,5319 (chi ²)
> 1 veine	146	17 (11,6)	71	10 (14,1)	75	7 (9,3)	0,371 (chi ²)
Ischémie tiède (en minutes)	114	53,2 [18,2]	61	51,8 [20]	53	54,9 [15,9]	0,3732 (St)
Ischémie froide (en heures)	127	17,8 [6,2]	65	17 [5,7]	62	18,6 [6,6]	0,1386 (St)
Ischémie chaude	126	5 (4)	64	3 (4,7)	62	2 (3,2)	1 (Fi)

	Total		TGI < 85 %		TGI ≥ 85 %		p-valeur *
	n	m [SD] ou n (%)	n	m [SD] ou n (%)	n	m [SD] ou n (%)	
Incompatibilité A	137		68		69		0,4454 (chi ²)
0		17 (12,4)		6 (8,8)		11 (15,9)	
1		82 (59,9)		42 (61,8)		40 (58)	
2		38 (27,7)		20 (29,4)		18 (26,1)	
Incompatibilité B	136		68		68		0,532 (Fi)
0		4 (2,9)		3 (4,4)		1 (1,5)	
1		61 (44,9)		32 (47,1)		29 (42,6)	
2		71 (52,2)		33 (48,5)		38 (55,9)	
Incompatibilité DR	136		68		68		0,8926 (chi ²)
0		22 (16,2)		10 (14,7)		12 (17,6)	
1		88 (64,7)		45 (66,2)		43 (63,2)	
2		26 (19,1)		13 (19,1)		13 (19,1)	
Incompatibilité DQ	80		41		39		0,2783 (chi ²)
0		19 (23,8)		12 (29,3)		7 (17,9)	
1		40 (50)		21 (51,2)		19 (48,7)	
2		21 (26,2)		8 (19,5)		13 (33,3)	
Induction	146		71		75		0,0795 (Fi)
Par ATG		91 (62,3)		39 (54,9)		52 (69,3)	
Pas d'induction		2 (1,4)		2 (2,8)		0 (0)	
Par Simulect		53 (36,3)		30 (42,3)		23 (30,7)	
Post transplantation							
Reprise greffon	146	131 (89,7)	71	63 (88,7)	75	68 (90,7)	0,7004 (chi ²)
Reprise immédiate	129	110 (85,3)	62	58 (93,5)	67	52 (77,6)	0,0107 (chi ²)
Nadir créatinine (µmol/l)	126	155,3 [91,5]	60	146,2 [79,3]	66	163,5 [101,1]	0,2908 (St)
Délai Tx - nadir (jours)	129	14,4 [12]	62	12,9 [11,7]	67	15,9 [12,2]	0,1608 (St)
EER post Tx	131	17 (13)	63	3 (4,8)	68	14 (20,6)	0,0071 (chi ²)
Créatinine < 250	131	118 (90,1)	63	60 (95,2)	68	58 (85,3)	0,0572 (chi ²)
Reprise retardée de fonction	131	17 (13)	63	3 (4,8)	68	14 (20,6)	0,0071 (chi ²)
Complications chirurgicales	146	22 (15,1)	71	10 (14,1)	75	12 (16)	0,7464 (chi ²)
NODAT	146	21 (14,4)	71	10 (14,1)	75	11 (14,7)	0,9202 (chi ²)
Transfusion post Tx	146	42 (28,8)	71	19 (26,8)	75	23 (30,7)	0,6023 (chi ²)
Transfusion au cours de Tx	146	17 (11,6)	71	7 (9,9)	75	10 (13,3)	0,513 (chi ²)
Nombre biopsies	122	3 [1]	60	2,9 [0,9]	62	3,1 [1]	0,3066 (St)
Rejet du greffon	132	70 (53)	64	28 (43,8)	68	42 (61,8)	0,0382 (chi ²)
Rejet humoral	93	37 (39,8)	38	12 (31,6)	55	25 (45,5)	0,179 (chi ²)
Rejet cellulaire	93	34 (36,6)	38	13 (34,2)	55	21 (38,2)	0,6959 (chi ²)
DSA de novo	146	35 (24)	71	12 (16,9)	75	23 (30,7)	0,0515 (chi ²)
Rejet humoral chronique	146	97 (66,4)	71	42 (59,2)	75	55 (73,3)	0,0698 (chi ²)
Maladie CMV	146	39 (26,7)	71	18 (25,4)	75	21 (28)	0,7178 (chi ²)
Infection EBV	146	6 (4,1)	71	1 (1,4)	75	5 (6,7)	0,237 (chi ² y)
Hospitalisation pour infection	146	71 (48,6)	71	37 (52,1)	75	34 (45,3)	0,4127 (chi ²)
Néoplasie Tx	146	28 (19,2)	71	19 (26,8)	75	9 (12)	0,0236 (chi ²)
Récidive	146	13 (8,9)	71	9 (12,7)	75	4 (5,3)	0,1195 (chi ²)
Arrêt fonctionnel du greffon							
Retour EER	146	146 (100)	71	71 (100)	75	75 (100)	-
Absence d'entretien	146	8 (5,5)	71	4 (5,6)	75	4 (5,3)	1 (chi ² y)
Entretien CNI	138	125 (90,6)	67	58 (86,6)	71	67 (94,4)	0,117 (chi ²)
Entretien Tacrolimus	138	65 (47,1)	67	26 (38,8)	71	39 (54,9)	0,0579 (chi ²)
Entretien Ciclosporine	138	60 (43,5)	67	32 (47,8)	71	28 (39,4)	0,3242 (chi ²)
Entretien MMF	138	104 (75,4)	67	49 (73,1)	71	55 (77,5)	0,5552 (chi ²)
Entretien Imurel	138	7 (5,1)	67	4 (6)	71	3 (4,2)	0,9372 (chi ² y)
Entretien mTor	138	5 (3,6)	67	4 (6)	71	1 (1,4)	0,1989 (Fi)

	Total		TGI < 85 %		TGI ≥ 85 %		p-valeur *
	n	m [SD] ou n (%)	n	m [SD] ou n (%)	n	m [SD] ou n (%)	
Entretien Corticoïdes	138	131 (94,9)	67	61 (91)	71	70 (98,6)	0,1029 (chi ² y)
Entretien Belatacept	138	5 (3,6)	67	2 (3)	71	3 (4,2)	1 (Fi)
Changement IS pendant Tx	138	92 (66,7)	67	43 (64,2)	71	49 (69)	0,5471 (chi ²)
Délai Tx - ARF (années)	146	9,9 [7,5]	71	10 [7,9]	75	9,7 [7,1]	0,7702 (St)
Délai ARF – réinscription (mois)	146	6,8 [16,7]	71	4,2 [12,2]	75	9,3 [19,9]	0,0581 (St)
Traitement IS à l'ARF	146	106 (72,6)	71	58 (81,7)	75	48 (64)	0,0166 (chi ²)
Poursuite CNI	99	39 (39,4)	53	21 (39,6)	46	18 (39,1)	0,9601 (chi ²)
Arrêt CNI dans 2 nd temps	39	25 (64,1)	21	8 (38,1)	18	17 (94,4)	0,0003 (chi ²)
Durée CNI (mois)	25	6,9 [6,7]	8	6,4 [6,2]	17	7,2 [7,1]	0,8605 (W)
Poursuite MMF	76	10 (13,2)	41	5 (12,2)	35	5 (14,3)	1 (chi ² y)
Arrêt MMF 2 nd temps	10	9 (90)	5	4 (80)	5	5 (100)	1 (Fi)
Durée MMF depuis ARF (mois)	9	7,6 [7,6]	4	11,8 [9,2]	5	4,2 [4,6]	0,1501 (St)
Poursuite mTOR	4	2 (50)	3	2 (66,7)	1	0 (0)	1 (Fi)
Arrêt mTOR 2 nd temps	2	1 (50)	2	1 (50)	-	-	-
Durée mTOR (mois)	1	1 (NA)	1	1 (NA)	-	-	-
Poursuite CTC	103	95 (92,2)	56	53 (94,6)	47	42 (89,4)	0,5301 (chi ² y)
Arrêt CTC 2 nd temps	95	22 (23,2)	53	6 (11,3)	42	16 (38,1)	0,0021 (chi ²)
Durée CTC (mois)	22	15,5 [19,3]	6	14 [11,9]	16	16,1 [21,8]	0,5301 (W)
Traitement IS au dernier TGI	146	81 (55,5)	71	53 (74,6)	75	28 (37,3)	<0,0001 (chi ²)
CTC au dernier TGI	81	66 (81,5)	53	40 (75,5)	28	26 (92,9)	0,0554 (chi ²)
CNI dernier TGI	81	6 (7,4)	53	6 (11,3)	28	0 (0)	0,0879 (Fi)
CTC + CNI dernier TGI	81	8 (9,9)	53	7 (13,2)	28	1 (3,6)	0,3217 (chi ² y)
MMF dernier TGI	81	1 (1,2)	53	1 (1,9)	28	0 (0)	1 (Fi)
CTC + MMF dernier TGI	81	1 (1,2)	53	1 (1,9)	28	0 (0)	1 (Fi)
mTOR dernier TGI	81	1 (1,2)	53	1 (1,9)	28	0 (0)	1 (Fi)
Infection post retour EER	146	49 (33,6)	71	27 (38)	75	22 (29,3)	0,2661 (chi ²)
Néoplasie post retour EER	146	5 (3,4)	71	3 (4,2)	75	2 (2,7)	0,6747 (Fi)
Rejet post retour EER	146	11 (7,5)	71	2 (2,8)	75	9 (12)	0,0356 (chi ²)
Transfusion post ARF	146	16 (11)	71	5 (7)	75	11 (14,7)	0,1405 (chi ²)
TGI J0 Tx (en %)	146	3,9 [13,1]	71	2,6 [8,4]	75	5,1 [16,4]	0,2523 (St)
TGI réinscription (en %)	146	56,6 [38,7]	71	30 [29,4]	75	81,9 [28]	<0,0001 (St)
Dernier TGI (en %)	146	64,7 [37,7]	71	32,6 [29,6]	75	95,1 [4,4]	<0,0001 (St)
Délai ARF – dernier TGI (mois)	146	46,6 [38,7]	71	30,9 [23,2]	75	61,6 [44,2]	<0,0001 (St)
Délai Réinscription – dernier TGI (mois)	146	39,7 [32,7]	71	26,6 [22,7]	75	52 [36]	<0,0001 (St)
Détransplantation (déTx)	146	45 (30,8)	71	16 (22,5)	75	29 (38,7)	0,0349 (chi ²)
Délai échec – déTx (mois)	45	6,1 [12,3]	16	3 [6,5]	29	7,8 [14,4]	0,0192 (W)
Délai déTx – dernier TGI (mois)	45	52,7 [41,7]	16	35,2 [19,7]	29	62,4 [47,5]	0,0734 (W)
Maintien IS post déTx	45	5 (11,1)	16	3 (18,8)	29	2 (6,9)	0,3301 (Fi)
Décès	146	16 (11)	71	9 (12,7)	75	7 (9,3)	0,5181 (chi ²)
Délai inscription – décès (mois)	16	55,2 [44,8]	9	61,8 [55,3]	7	46,7 [28,3]	0,7577 (W)
Contre-indication définitive	144	4 (2,8)	71	0 (0)	73	4 (5,5)	0,1199 (Fi)
Deuxième Tx	146	88 (60,3)	71	46 (64,8)	75	42 (56)	0,2781 (chi ²)
Délai réinscription – 2 ^{ème} Tx (mois)	88	34,4 [25,3]	46	24,9 [14,5]	42	44,7 [30,4]	0,0003 (St)
Délai ARF – 2 ^{ème} Tx (mois)	88	41,7 [33,8]	46	31 [17,8]	42	53,4 [42,5]	0,0025 (St)
Donneur vivant 2 ^{ème} Tx	88	3 (3,4)	46	0 (0)	42	3 (7,1)	0,1046 (Fi)

* chi²(y) : chi²(avec correction de Yates) ; Fi : Fisher ; St : Student ; W : Mann-Whitney

Tableau 2 : Modèles de régression logistique univariés et multivariés expliquant l'hyper-immunisation au dernier suivi (TGI \geq 85 %) chez 146 patients en échec d'une première transplantation rénale, CHU Amiens, 2002-2021.

	Univariés			Multivarié (n = 111)	
	n	OR	IC 95 %	ORa	IC 95 %
Âge à la transplantation (en années)	146	0,97	0,95 – 0,99	1,01	0,96 – 1,07
Donneur de sexe masculin	128	3,31	1,43 – 7,68	5,49	1,04 – 29,02
Reprise retardée du greffon si reprise	129	4,18	1,31 – 13,41	-	-
EER post transplantation	131	5,19	1,41 – 19,02	4,76	0,31 – 72,79
Rejet du greffon	132	2,08	1,04 – 4,16	0,96	0,23 – 3,96
Pas de néoplasie Tx	146	2,68	1,12 – 6,41	1,25	0,17 – 9,33
Pas de traitement IS à l'arrêt suivi Tx	146	2,51	1,17 – 5,39	0,83	0,08 – 9,24
Arrêt CNI dans 2 nd temps si poursuite	39	27,62	3,06 – 249,49	-	-
Arrêt CTC 2 nd temps si poursuite	95	4,82	1,68 – 13,82	-	-
Pas de traitement IS au dernier TGI	146	4,94	2,43 – 10,06	6,98	0,77 – 62,84
Rejet post ARF	146	4,70	0,98 – 22,58	3,15	0,21 – 47,23
TGI réinscription (en %)	146	1,05	1,04 – 1,07	1,06	1,03 – 1,08
Délai ARF – dernier TGI (mois)	146	1,03	1,02 – 1,04	0,98	0,93 – 1,03
Délai réinscription – dernier TGI (mois)	146	1,03	1,02 – 1,05	1,07	1,00 – 1,14
Détransplantation (déTx)	146	2,17	1,05 – 4,48	0,38	0,05 – 3,05
Délai échec – déTx si DéTx (mois)	45	1,05	0,97 – 1,15	-	-
Délai réinscription – 2 ^{ème} Tx si 2 ^{ème} Tx (mois)	88	1,05	1,02 – 1,08	-	-
Délai ARF – 2 ^{ème} Tx si 2 ^{ème} Tx (mois)	88	1,03	1,01 – 1,05	-	-

Tableau 3 : Caractéristiques de 89 patients en échec d'une transplantation (Tx) rénale dont le TGI à la réinscription était < 85 % selon leur hyper-immunisation au dernier suivi (TGI ≥ 85 %), CHU Amiens, 2002-2021.

	Total TGI réinscription < 85 %		TGI < 85 %		TGI ≥ 85 %		p-valeur *
	n	m [SD] ou n (%)	n	m [SD] ou n (%)	n	m [SD] ou n (%)	
Donneur de sexe féminin	81	26 (32,1)	65	25 (38,5)	16	1 (6,2)	0,0134 (chi ²)
Délai Tx - retour EER (années)	89	10,2 [7,9]	71	10 [7,9]	18	11 [8,1]	0,4926 (W)
Délai ARF – réinscription (mois)	89	5,3 [15]	71	4,2 [12,2]	18	9,7 [23,1]	0,7236 (W)
Traitement IS à l'arrêt suivi Tx	89	70 (78,7)	71	58 (81,7)	18	12 (66,7)	0,2858 (chi ² y)
Poursuite CNI	65	29 (44,6)	53	21 (39,6)	12	8 (66,7)	0,0888 (chi ²)
Arrêt CNI dans 2 nd temps	29	15 (51,7)	21	8 (38,1)	8	7 (87,5)	0,0495 (chi ² y)
Durée CNI	15	5,9 [6,9]	8	6,4 [6,2]	7	5,3 [8,2]	0,2937 (W)
Poursuite MMF	49	7 (14,3)	41	5 (12,2)	8	2 (25)	0,3195 (Fi)
Arrêt MMF 2 nd temps	7	6 (85,7)	5	4 (80)	2	2 (100)	1 (Fi)
Durée MMF depuis ARF	6	9,8 [8,4]	4	11,8 [9,2]	2	6 [7,1]	0,4892 (St)
Poursuite mTOR	4	2 (50)	3	2 (66,7)	1	0 (0)	1 (Fi)
Arrêt mTOR dans 2 nd temps	2	1 (50)	2	1 (50)	-	-	-
Durée mTOR	1	1 (NA)	1	1 (NA)	-	-	-
Poursuite CTC	68	63 (92,6)	56	53 (94,6)	12	10 (83,3)	0,2107 (Fi)
Arrêt CTC 2 nd temps	63	10 (15,9)	53	6 (11,3)	10	4 (40)	0,0439 (Fi)
Durée CTC	10	13,5 [10,8]	6	14 [11,9]	4	12,8 [10,5]	0,8696 (St)
Traitement IS au dernier TGI	89	59 (66,3)	71	53 (74,6)	18	6 (33,3)	0,0009 (chi ²)
CTC au dernier TGI	59	45 (76,3)	53	40 (75,5)	6	5 (83,3)	1 (Fi)
CNI dernier TGI	59	6 (10,2)	53	6 (11,3)	6	0 (0)	1 (Fi)
CTC + CNI dernier TGI	59	8 (13,6)	53	7 (13,2)	6	1 (16,7)	1 (Fi)
MMF dernier TGI	59	1 (1,7)	53	1 (1,9)	6	0 (0)	1 (Fi)
CTC + MMF dernier TGI	59	1 (1,7)	53	1 (1,9)	6	0 (0)	1 (Fi)
mTOR dernier TGI	59	1 (1,7)	53	1 (1,9)	6	0 (0)	1 (Fi)
Infection post retour EER	89	33 (37,1)	71	27 (38)	18	6 (33,3)	0,7126 (chi ²)
Néoplasie post retour EER	89	4 (4,5)	71	3 (4,2)	18	1 (5,6)	1 (Fi)
Rejet post retour EER	89	3 (3,4)	71	2 (2,8)	18	1 (5,6)	0,4967 (Fi)
Transfusion post ARF	89	9 (10,1)	71	5 (7)	18	4 (22,2)	0,0776 (Fi)
TGI réinscription (en %)	89	31,9 [29,5]	71	30 [29,4]	18	39,8 [29,5]	0,2151 (W)
Dernier TGI (en %)	89	45,1 [36,5]	71	32,6 [29,6]	18	94,7 [4,7]	<0,0001 (W)
Délai ARF – dernier TGI (mois)	89	39,3 [32,4]	71	30,9 [23,2]	18	72,6 [42]	<0,0001 (W)
Délai Réinscription – dernier TGI (mois)	89	33,9 [28,9]	71	26,6 [22,7]	18	62,4 [33,3]	<0,0001 (W)
Détransplantation (déTx)	89	22 (24,7)	71	16 (22,5)	18	6 (33,3)	0,5204 (chi ² y)
Délai échec – déTx (mois)	22	3,1 [6,5]	16	3 [6,5]	6	3,3 [6,8]	0,8144 (W)
Délai déTx – dernier TGI (mois)	22	51,9 [40,7]	16	35,2 [19,7]	6	96,3 [50,4]	0,0051 (W)
Maintien IS post déTx	22	3 (13,6)	16	3 (18,8)	6	0 (0)	0,5325 (Fi)
Décès	89	11 (12,4)	71	9 (12,7)	18	2 (11,1)	1 (Fi)
Délai inscription – décès (mois)	11	57,8 [50,8]	9	61,8 [55,3]	2	40 [24]	0,9091 (W)
Contre-indication définitive	88	1 (1,1)	71	0 (0)	17	1 (5,9)	0,1932 (Fi)
Deuxième Tx	89	51 (57,3)	71	46 (64,8)	18	5 (27,8)	0,0046 (chi ²)
Délai inscription – 2 ^{ème} Tx (mois)	51	27,5 [16,8]	46	24,9 [14,5]	5	51,8 [19,2]	0,0004 (St)
Délai ARF – 2 ^{ème} Tx (mois)	51	35,7 [26,1]	46	31 [17,8]	5	78,4 [49,5]	0,016 (W)

* chi²(y) : chi²(avec correction de Yates) ; Fi : Fisher ; St : Student ; W : Mann-Whitney

Tableau 4 : Modèles de régression logistique univariés expliquant l'hyper-immunisation au dernier suivi (TGI ≥ 85 %) de 89 patients en échec d'une première transplantation rénale dont le TGI à la réinscription était < 85 %, CHU Amiens, 2002-2021.

	n	OR	IC 95 %
Donneur de sexe masculin	81	9,37	1,17 – 75,37
Arrêt CNI dans 2 nd temps	29	11,37	1,17 – 110,42
Arrêt CTC 2 nd temps	63	5,22	1,14 – 23,97
Pas de traitement IS au dernier TGI	89	5,89	1,93 – 17,98
Délai ARF – dernier TGI (mois)	89	1,05	1,02 – 1,07
Délai Réinscription – dernier TGI (mois)	89	1,05	1,02 – 1,08
Délai déTx – dernier TGI (mois)	22	1,06	1,00 – 1,13
Pas de 2 ^{ème} Tx	89	4,78	1,53 – 14,97
Délai inscription – 2 ^{ème} Tx (mois)	51	1,12	1,03 – 1,22
Délai ARF – 2 ^{ème} Tx (mois)	51	1,06	1,01 – 1,10

Tableau 5 : Caractéristiques de 146 patients en échec d'une première transplantation (Tx) rénale selon qu'ils ont eu ou non une deuxième transplantation, CHU Amiens, 2002-2021.

	Total		Pas de deuxième Tx		Deuxième Tx		p-valeur *
	n	m [SD] ou n (%)	n	m [SD] ou n (%)	n	m [SD] ou n (%)	
Âge à la Tx (en années)	146	37 [14,6]	58	42,3 [15,2]	88	33,6 [13,2]	0,0003 (St)
Poids (en kg)	146	72 [13]	58	75 [14,8]	88	70 [11,2]	0,0312 (St)
Taille (en cm)	146	170,4 [10,1]	58	171,2 [10,4]	88	169,9 [9,9]	0,4414 (St)
BMI (en kg / m ²)	146	24,8 [4,1]	58	25,6 [4,8]	88	24,2 [3,4]	0,0624 (St)
Diabète	146	14 (9,6)	58	9 (15,5)	88	5 (5,7)	0,0483 (chi ²)
HTA	146	129 (88,4)	58	57 (98,3)	88	72 (81,8)	0,0024 (chi ²)
Dyslipidémie	146	97 (66,4)	58	47 (81)	88	50 (56,8)	0,0024 (chi ²)
Grossesse avant transplantation	48	35 (72,9)	16	15 (93,8)	32	20 (62,5)	0,0509 (chi ² y)
Age du donneur (en années)	127	40,1 [17,1]	50	45,6 [16,4]	77	36,5 [16,7]	0,0032 (St)
RCE	133	11 (8,3)	53	8 (15,1)	80	3 (3,8)	0,0451 (chi ² y)
NODAT	146	21 (14,4)	58	13 (22,4)	88	8 (9,1)	0,0248 (chi ²)
Néoplasie Tx	146	28 (19,2)	58	20 (34,5)	88	8 (9,1)	0,0001 (chi ²)
Traitement IS à l'arrêt suivi Tx	146	106 (72,6)	58	45 (77,6)	88	61 (69,3)	0,273 (chi ²)
Infection (CMV, EBV, VZV, HSV ou autres)	146	95 (65,1)	58	40 (69)	88	55 (62,5)	0,4226 (chi ²)
Néoplasie post retour EER	146	5 (3,4)	58	4 (6,9)	88	1 (1,1)	0,0813 (Fi)
Transfusion post ARF	146	16 (11)	58	13 (22,4)	88	3 (3,4)	0,0003 (chi ²)
Détransplantation	146	45 (30,8)	58	11 (19)	88	34 (38,6)	0,0118 (chi ²)
Dernier TGI ≥ 85 %	146	75 (51,4)	58	33 (56,9)	88	42 (47,7)	0,2781 (chi ²)

* chi²(y) : chi²(avec correction de Yates) ; Fi : Fisher ; St : Student ; W : Mann-Whitney

Figure 1 : Fonction d'incidence cumulée de deuxième transplantation ou de décès (risque compétitif) à partir de l'arrêt fonctionnel du greffon chez 146 patients en échec d'une première transplantation rénale, CHU Amiens, 2002-2021.

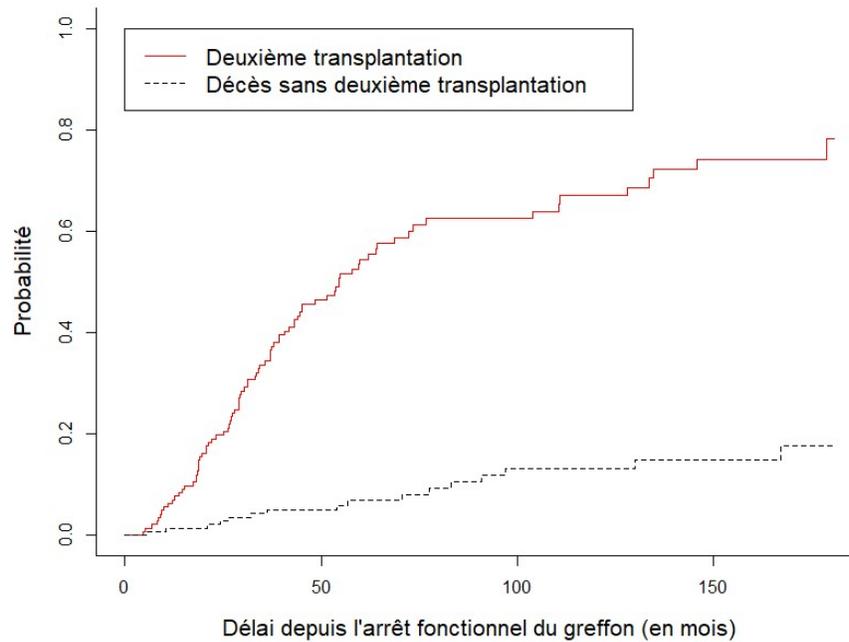


Figure 2 : Fonction d'incidence cumulée de deuxième transplantation ou de décès (risque compétitif) à partir de l'arrêt fonctionnel du greffon et selon le TGI au dernier suivi chez 146 patients en échec d'une première transplantation rénale, CHU, Amiens, 2008-2021

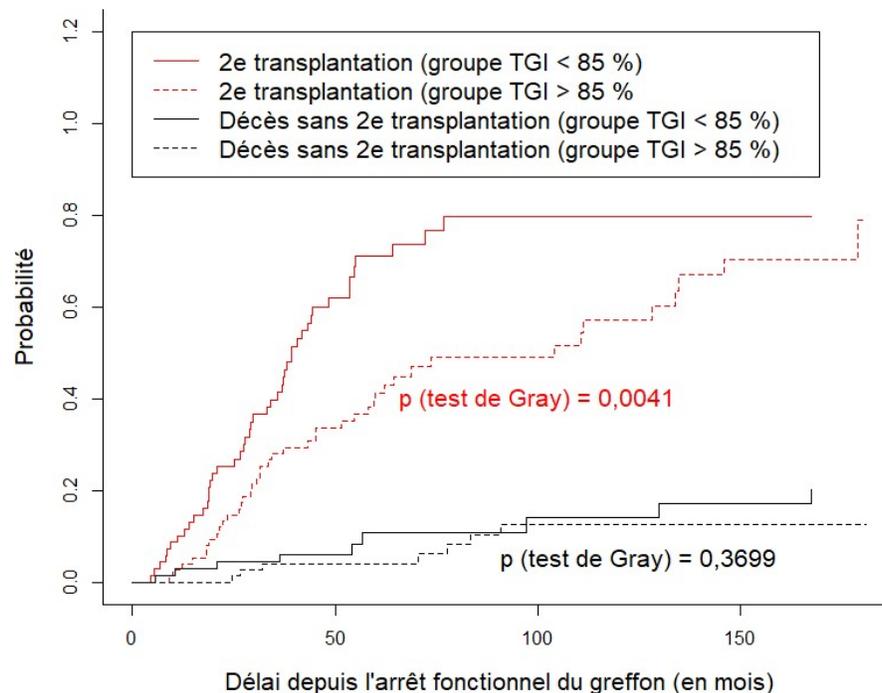
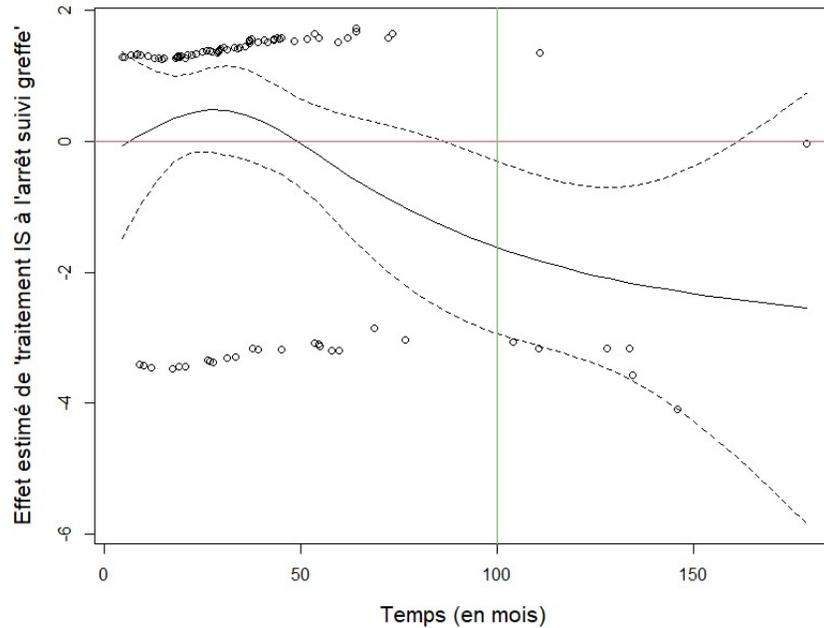


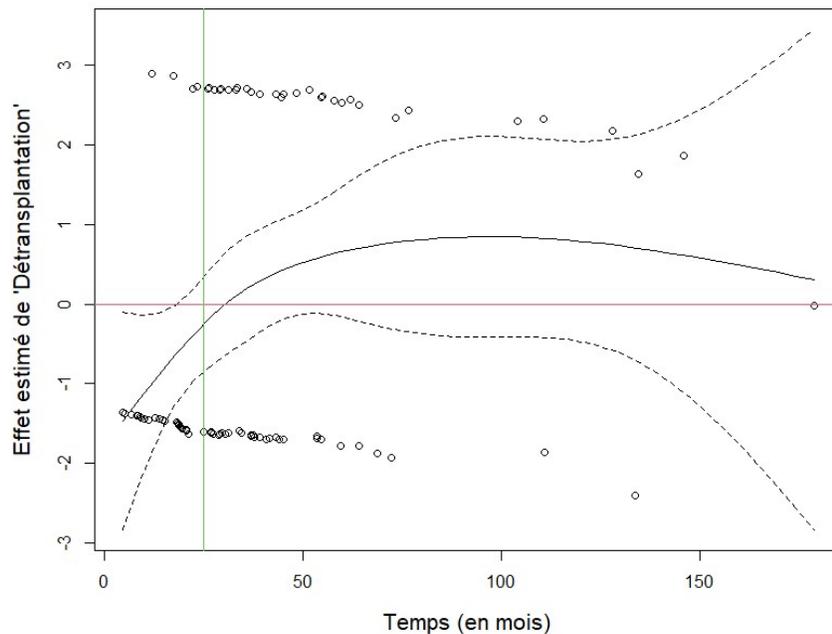
Tableau 6 : Modèles de régression de Cox cause-spécifique univariés et multivariés expliquant la deuxième transplantation chez 146 patients en échec d'une première transplantation rénale, CHU Amiens, 2008-2021.

	Univariés			Multivarié 1 (n = 146)		Multivarié 2 (n = 146)	
	n	HR	IC 95 %	HRa	IC 95 %	HRa	IC 95 %
Âge à la Tx (en années)	146	0,99	0,97 – 1,00	-	-	-	-
Poids (en kg)	146	0,99	0,98 – 1,01	-	-	-	-
Taille (en cm)	146	1,00	0,98 – 1,02	-	-	-	-
BMI (en kg / m ²)	146	0,97	0,92 – 1,02	-	-	-	-
Diabète	146	0,44	0,18 – 1,09	-	-	-	-
HTA	146	0,63	0,36 – 1,09	-	-	-	-
Dyslipidémie	146	0,51	0,33 – 0,78	0,50	0,32 – 0,79	0,45	0,28 – 0,72
Grossesse avant transplantation	48	0,38	0,18 – 0,81	-	-	-	-
Age du donneur (en années)	127	0,99	0,98 – 1,00	-	-	-	-
RCE	133	0,37	0,12 – 1,17	-	-	-	-
NODAT	146	0,50	0,24 – 1,04	-	-	-	-
Néoplasie Tx	146	0,43	0,21 – 0,88	0,54	0,26 – 1,12	0,39	0,18 – 0,82
Traitement IS à l'arrêt suivi Tx							
Dans les 100 premiers mois	146	1,24	0,75 – 2,04	1,52	0,87 – 2,67	1,27	0,70 – 2,31
Après les 100 premiers mois	146	0,06	0,01 – 0,53	0,12	0,01 – 1,10	0,11	0,01 – 0,99
Infection (CMV, EBV, VZV, HSV ou autres)	146	0,94	0,61 – 1,45	-	-	-	-
Néoplasie post retour EER	146	0,22	0,03 – 1,56	-	-	-	-
Transfusion post ARF	146	0,19	0,06 – 0,59	0,22	0,07 – 0,72	0,31	0,09 – 1,04
Détransplantation							
Dans les 25 premiers mois	146	0,32	0,11 – 0,93	0,33	0,11 – 0,98	0,34	0,11 – 0,99
Après les 25 premiers mois	146	1,31	0,78 – 2,18	1,36	0,76 – 2,44	1,34	0,73 – 2,45
Dernier TGI ≥ 85 %	146	0,44	0,29 – 0,68	-	-	0,37	0,23 – 0,60

Annexe 1 : Analyse des résidus de Schoenfeld des modèles de Cox



Résidus de Schoenfeld du modèle de Cox cause-spécifique étudiant l'impact du traitement IS à l'arrêt du suivi de la transplantation au cours du temps sur le risque de deuxième transplantation rénale chez 146 patients en échec d'une première transplantation rénale, CHU Amiens, 2008-2021.



Résidus de Schoenfeld du modèle de Cox cause-spécifique étudiant l'impact de la détransplantation au cours du temps sur le risque de deuxième transplantation rénale chez 146 patients en échec d'une première transplantation rénale, CHU Amiens, 2008-2021

Annexe 2 : Classification de Banff (2018)⁸⁶

Category 1: Normal Biopsy Or Nonspecific Changes

Requires exclusion of any diagnosis from the Banff Diagnostic Categories 2-4, 6 below.

Category 2: Antibody-mediated changes

Use the Diagnostic Criteria Groups (right column) to reach 1 Diagnosis (left column)

Diagnoses	Diagnostic Criteria Groups
<p>C4d Staining Without Evidence of Rejection Banff Lesion Score $C4d > 1$ (IF on fresh frozen tissue) OR $C4d > 0$ (IHC on paraffin-embedded tissue) AND Banff Lesion Scores $t0, v0$, no arterial intimal fibrosis with mononuclear cell inflammation in fibrosis and formation of neointima, no criterion from group 1 (AMR activity), no criterion from group 4 (histologic features of AMR chronicity), no increased expression of thoroughly validated gene transcripts/classifiers in the biopsy tissue strongly associated with AMR</p>	<p>Criteria Group 1 AMR activity: – Banff Lesion Score $g > 0$ in the absence of glomerulonephritis and/or Banff Lesion Score $ptc > 0$ in the absence of TCMR or Borderline – Banff Lesion Score $v > 0$ – Acute Thrombotic Microangiopathy In The Absence Of Any Other Cause (Figure 18) – Acute Tubular Injury In The Absence Of Any Other Apparent Cause</p>
<p>Active AMR No criterion of AMR chronicity (Criteria Group 4) AND At least 1 criterion from Criteria Group 1 (AMR activity) AND At least 1 criterion from Criteria Group 2 (antibody interaction with tissue) AND At least 1 criterion from Criteria Group 3 (DSA or equivalents)</p>	<p>Criteria Group 2 Antibody interaction with tissue: – Banff Lesion Score $C4d > 1$ (IF on fresh frozen tissue) or $C4d > 0$ (IHC on paraffin-embedded tissue) – At least moderate MVI ($g + ptc > 1$) in the absence of recurrent or de novo glomerulonephritis; Borderline (Diagnostic Category 3) or acute T cell-mediated rejection (TCMR; Diagnostic Category 4). If Borderline, acute TCMR, or infection are present, (Banff Lesion Scores $g + ptc > 1$ is not sufficient and Banff Lesion Score $g > 1$ is required. – Increased Expression Of Thoroughly Validated Gene Transcripts/Classifiers In The Biopsy Tissue Strongly Associated With AMR</p>
<p>Chronic Active AMR At least 1 feature of AMR chronicity (Criteria Group 4) AND At least 1 criterion of antibody interaction with tissue (Criteria Group 2) AND At least 1 criterion of DSA or equivalents (Criteria Group 3)</p>	<p>Criteria Group 3 DSA or equivalents: – DSA (anti-HLA or other specificity) – Banff Lesion Score $C4d > 1$ (IF on fresh frozen tissue) or $C4d > 0$ (IHC on paraffin-embedded tissue) – Increased Expression Of Thoroughly Validated Gene Transcripts/Classifiers In The Biopsy Tissue Strongly Associated With AMR</p>
<p>Chronic AMR Banff 2017 permits the use of this term for biopsy specimens showing TG and/or peritubular capillary basement membrane multilayering in the absence of criterion of current/recent antibody interaction with the endothelium (Criteria Group 2) but with a prior documented diagnosis of Active or Chronic Active AMR or documented prior evidence of DSA</p>	<p>Criteria Group 4 Histologic features of AMR chronicity – Banff Lesion Score $cg > 0$ (by LM or EM, if available), excluding biopsies with evidence of chronic thrombotic microangiopathy – 7 or more layers in 1 cortical peritubular capillary and 5 or more in 2 additional capillaries, avoiding portions cut tangentially by EM, if available (Severe Peritubular Capillary Basement Membrane Multilayering, see Figure 19) – Arterial Intimal Fibrosis Of New Onset, Excluding Other Causes; Leukocytes Within The Sclerotic Intima Favor Chronic AMR If There Is No Prior History Of Biopsy-Proven TCMR but are not required</p>

Category 3: Suspicious (Borderline) For Acute TCMR

Foci of Banff Lesion Score $t > 0$ AND Banff Lesions Score $i \leq 1$ (retaining the Banff Lesion Score $i1$ threshold from Banff 2005 is permitted but it must be made transparent in the methods section of reports and publications); OR

Foci of Banff Lesion Score $t1$ AND Banff Lesion Score $i \geq 2$

Category 4: TCMR

Acute TCMR IA

Banff Lesion Score $i \geq 2$

AND

Banff Lesion Score $t2$

Acute TCMR IB

Banff Lesion Score $i \geq 2$

AND

Banff Lesion Score $t3$

Acute TCMR IIA

Banff Lesion Score $v1$ regardless of Banff Lesion Scores i or t

Acute TCMR IIB

Banff Lesion Score $v2$ regardless of Banff Lesion Scores i or t

Acute TCMR III

Banff Lesion Score $v3$ regardless of Banff Lesion Scores i or t

Chronic Active TCMR Grade IA

Banff Lesion Score $i \geq 2$

AND

Banff Lesion Score $i-IFTA \geq 2$, other known causes of $i-IFTA$ (eg, pyelonephritis, BK-virus nephritis etc.) ruled out

AND

Banff Lesion Score $t2$

Chronic Active TCMR Grade IB

Banff Lesion Score $i \geq 2$

AND

Banff Lesion Score $i-IFTA \geq 2$, other known causes of $i-IFTA$ ruled out

AND

Banff Lesion Score $t3$

Chronic Active TCMR Grade II

Arterial intimal fibrosis with mononuclear cell inflammation in fibrosis and formation of neointima

Category 5: IFTA

Grade I (Mild)

Banff Lesion Score $ci1$

OR

Banff Lesion Score $ct1$

Grade II (Moderate)
Banff Lesion Score *ci2*
OR
Banff Lesion Score *ct2*
Grade III (Severe)
Banff Lesion Score *ci3*
OR
Banff Lesion Score *ct3*

Category 6: Other changes not considered to be caused by acute or chronic rejection (Figure 20)

BK-Virus Nephropathy
Posttransplant Lymphoproliferative Disorder
Calcineurin Inhibitor Toxicity
Acute Tubular Injury
Recurrent Disease
De Novo Glomerulopathy (Other Than TG)
Pyelonephritis
Drug-Induced Interstitial Nephritis

We refer to the Banff Lesion Scores in the main body of this review as well as to the Additional Diagnostic Parameters listed in Table 3. Note that diagnoses from various Banff Diagnostic Categories can coexist in a given biopsy, for example, acute TCMR grade IB, chronic active AMR, moderate IFTA and calcineurin inhibitor toxicity. From each Banff Diagnostic Category except for 6, only 1 diagnosis must be made. Note that the Banff Diagnostic Categories suspicious for acute/active AMR, suspicious for chronic AMR, suspicious for chronic active AMR from the Banff 2015 update have been deleted.¹²

BIBLIOGRAPHIE

1. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379(9811):165-180. doi:10.1016/S0140-6736(11)60178-5
2. Les chiffres du R.E.I.N. - Agence de la biomédecine. September 9, 2024. Accessed September 16, 2024. <https://www.agence-biomedecine.fr/Les-chiffres-du-R-E-I-N>
3. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ*. 2018;96(6):414-422D. doi:10.2471/BLT.17.206441
4. Joëlle AV. Haute Autorité de santé. Published online 2015.
5. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQIM) conference. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):471-480. doi:10.2215/CJN.05021107
6. Kumar R, Ison MG. Opportunistic Infections in Transplant Patients. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):1143-1157. doi:10.1016/j.idc.2019.05.008
7. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*. 2006;296(23):2823-2831. doi:10.1001/jama.296.23.2823
8. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer*. 2009;125(8):1747-1754. doi:10.1002/ijc.24439
9. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1451-1462. doi:10.1056/NEJMra0902927
10. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation*. 2004;77(5):769-776. doi:10.1097/01.tp.0000110408.83054.88
11. Englesbe MJ, Dubay DA, Gillespie BW, et al. Risk factors for urinary complications after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(6):1536-1541. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01790.x
12. E B, S V, G B, et al. An extension of the RITUX-ERAH study, multicenter randomized clinical trial comparing rituximab to placebo in acute antibody-mediated rejection after renal transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2020;33(7). doi:10.1111/tri.13613
13. Spica D, Junker T, Dickenmann M, et al. Daratumumab for Treatment of Antibody-Mediated Rejection after ABO-Incompatible Kidney Transplantation. *Case Rep Nephrol Dial*. 2019;9(3):149-157. doi:10.1159/000503951
14. Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(6):348-357. doi:10.1038/nrneph.2012.81
15. Hart A, Singh D, Brown SJ, Wang JH, Kasiske BL. Incidence, risk factors, treatment, and consequences of antibody-mediated kidney transplant rejection: A systematic review. *Clin Transplant*. 2021;35(7):e14320. doi:10.1111/ctr.14320
16. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012;12(2):388-399. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x

17. Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus De Novo Donor-Specific Antibodies in Kidney Allograft Recipients - PubMed. Accessed October 8, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28255002/>
18. Scornik JC, Kriesche HUM. Human leukocyte antigen sensitization after transplant loss: timing of antibody detection and implications for prevention. *Hum Immunol*. 2011;72(5):398-401. doi:10.1016/j.humimm.2011.02.018
19. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later--progress, challenges, and promises. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2761-2766. doi:10.1056/NEJMon043418
20. HLA - Molécules HLA. Accessed September 22, 2024. <https://ressources.campus.sanofi.fr/transplantation/comprendre-l-alloreactivite/acteurs/molecules-hla/>
21. HLA Nomenclature @ hla.alleles.org. Accessed September 22, 2024. <https://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>
22. Lin X, Xie YM, Zhao S, Liu CY, Mor G, Liao A. Human leukocyte antigens: the unique expression in trophoblasts and their crosstalk with local immune cells. *International Journal of Biological Sciences*. 2022;18:4043-4052. doi:10.7150/ijbs.73616
23. 9782257206718_traite-de-nephrologie_Sommaire.pdf. Accessed September 22, 2024. https://complements.lavoisier.fr/9782257206718_traite-de-nephrologie_Sommaire.pdf
24. Duquesnoy RJ. HLA epitope based matching for transplantation. *Transpl Immunol*. 2014;31(1):1-6. doi:10.1016/j.trim.2014.04.004
25. Duquesnoy RJ. Should epitope-based HLA compatibility be used in the kidney allocation system? *Hum Immunol*. 2017;78(1):24-29. doi:10.1016/j.humimm.2016.10.008
26. Tambur AR. HLA-Epitope Matching or Eplet Risk Stratification: The Devil Is in the Details. *Front Immunol*. 2018;9:2010. doi:10.3389/fimmu.2018.02010
27. Sapir-Pichhadze R, Zhang X, Ferradji A, et al. Epitopes as characterized by antibody-verified eplet mismatches determine risk of kidney transplant loss. *Kidney Int*. 2020;97(4):778-785. doi:10.1016/j.kint.2019.10.028
28. Picascia A, Infante T, Napoli C. Luminex and antibody detection in kidney transplantation. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(3):373-381. doi:10.1007/s10157-012-0635-1
29. recommandations_dv_rein_synthese_vfinale_14-12-2023.pdf. Accessed September 22, 2024. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations_dv_rein_synthese_vfinale_14-12-2023.pdf
30. Bachelet T, Visentin J, Guidicelli G, Merville P, Couzi L, Taupin JL. Anti-HLA donor-specific antibodies are not created equally. Don't forget the flow.... *Transpl Int*. 2016;29(4):508-510. doi:10.1111/tri.12745
31. recommandations-concernant-le-suivi-immunologique-des-patients-en-attente-de-greffe-d-organes-ou-greffes.pdf. Accessed September 22, 2024. <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations-concernant-le-suivi-immunologique-des-patients-en-attente-de-greffe-d-organes-ou-greffes.pdf>
32. Bhaskaran MC, Heidt S, Muthukumar T. Principles of Virtual Crossmatch Testing for Kidney Transplantation. *Kidney International Reports*. 2022;7(6):1179-1188. doi:10.1016/j.ekir.2022.03.006

33. rein.pdf. Accessed September 22, 2024. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/06-rein/pdf/rein.pdf>
34. Elkind J, Sobczyk J, Ostberg-Braun O, Silva Enciso J, Adler E, Morris GP. Factors influencing transfusion-associated HLA sensitization in patients bridged to heart transplantation using ventricular assist device. *Clin Transplant*. 2020;34(1):e13772. doi:10.1111/ctr.13772
35. Garg N, Viney K, Burger J, et al. Factors affecting sensitization following kidney allograft failure. *Clin Transplant*. 2022;36(3):e14558. doi:10.1111/ctr.14558
36. Rr R, Jr S, Tj Z, et al. The mode of sensitization and its influence on allograft outcomes in highly sensitized kidney transplant recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2016;31(10). doi:10.1093/ndt/gfw099
37. A C, J M, S T, et al. Increase of allosensitization after a kidney graft failure: Predictors and effect on retransplantation outcomes. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2017;37(4). doi:10.1016/j.nefro.2016.11.020
38. Resse M, Paolillo R, Pellegrino Minucci B, et al. Effect of Single Sensitization Event on Human Leukocyte Antigen Alloimmunization in Kidney Transplant Candidates: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(1):44-49. doi:10.6002/ect.2016.0292
39. Sahin GK, Usta S, Erdogmus S, et al. Characteristics and Sensitization Risk Factors in Kidney Transplant Wait List Candidates: Panel Reactive Antibodies Status Is Crucial for Successful Kidney Allocation Systems in Turkey. *Exp Clin Transplant*. 2023;21(3):229-235. doi:10.6002/ect.2020.0304
40. U B, A L, G N, M P. HLA-alloimmunization in pregnancy. *Fetal therapy*. 1989;4 Suppl 1. doi:10.1159/000263470
41. V K, O G, Ld S, et al. Impact of donor mismatches at individual HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ loci on the development of HLA-specific antibodies in patients listed for repeat renal transplantation. *Kidney international*. 2014;86(5). doi:10.1038/ki.2014.106
42. Tafulo S, Malheiro J, Dias L, et al. Eplet-based virtual PRA increases transplant probability in highly-sensitized patients. *Transpl Immunol*. 2021;65:101362. doi:10.1016/j.trim.2021.101362
43. Waiting Time Between Failure of First Graft and Second Kidney Transplant and Graft and Patient Survival - PubMed. Accessed September 30, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26457605/>
44. Risk factors for retransplant kidney recipients: relisting and outcomes from patients' primary transplant - PubMed. Accessed September 30, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24731101/>
45. Waiting Time for Second Kidney Transplantation and Mortality - PubMed. Accessed September 30, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34965955/>
46. Immune Sensitization and Mortality in Wait-Listed Kidney Transplant Candidates - PubMed. Accessed September 30, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26054537/>
47. Challenges in the management of the kidney allograft: from decline to failure: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference - PubMed. Accessed September 30, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37236423/>
48. Noelle J, Mayet V, Lambert C, et al. Impact of Calcineurin Inhibitor-Based Immunosuppression Maintenance During the Dialysis Period After Kidney Transplant Failure on the Next Kidney Graft Outcome: A Retrospective Multicenter Study With Propensity Score Analysis. *Transpl Int*. 2023;36:11775. doi:10.3389/ti.2023.11775

49. Knoll G, Campbell P, Chassé M, et al. Immunosuppressant Medication Use in Patients with Kidney Allograft Failure: A Prospective Multicenter Canadian Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(6):1182-1192. doi:10.1681/ASN.2021121642
50. Independent of nephrectomy, weaning immunosuppression leads to late sensitization after kidney transplant failure - PubMed. Accessed November 21, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22955228/>
51. Ojo AO. Expanded criteria donors: process and outcomes. *Semin Dial*. 2005;18(6):463-468. doi:10.1111/j.1525-139X.2005.00090.x
52. Morath C, Opelz G, Zeier M, Süsal C. Clinical Relevance of HLA Antibody Monitoring after Kidney Transplantation. *J Immunol Res*. 2014;2014:845040. doi:10.1155/2014/845040
53. Tillmann FP, Quack I, Woznowski M, Rump LC. Effect of recipient-donor sex and weight mismatch on graft survival after deceased donor renal transplantation. *PLoS One*. 2019;14(3):e0214048. doi:10.1371/journal.pone.0214048
54. Vavallo A, Lucarelli G, Spilotros M, et al. Impact of donor-recipient gender on kidney graft and patient survival: short- and long-term outcomes. *World J Urol*. 2014;32(3):709-714. doi:10.1007/s00345-013-1137-9
55. Zhou JY, Cheng J, Huang HF, Shen Y, Jiang Y, Chen JH. The effect of donor-recipient gender mismatch on short- and long-term graft survival in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2013;27(5):764-771. doi:10.1111/ctr.12191
56. Dierselhuis M, Goulmy E. The relevance of minor histocompatibility antigens in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(4):419-425. doi:10.1097/MOT.0b013e32832d399c
57. Popli R, Sahaf B, Nakasone H, Lee JYY, Miklos DB. Clinical impact of H-Y alloimmunity. *Immunol Res*. 2014;58(2-3):249-258. doi:10.1007/s12026-014-8514-3
58. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):1039-1047. doi:10.1093/ndt/gfn667
59. Ghadiani MH, Peyrovi S, Mousavinasab SN, Jalalzadeh M. Delayed graft function, allograft and patient survival in kidney transplantation. *Arab J Nephrol Transplant*. 2012;5(1):19-24.
60. Kim SG, Hong S, Lee H, et al. Impact of delayed graft function on clinical outcomes in highly sensitized patients after deceased-donor kidney transplantation. *Korean J Transplant*. 2021;35(3):149-160. doi:10.4285/kjt.21.0014
61. Angeletti A, Zappulo F, Donadei C, et al. Immunological Effects of a Single Hemodialysis Treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(2):71. doi:10.3390/medicina56020071
62. Stranavova L, Hrubá P, Slatinská J, et al. Dialysis therapy is associated with peripheral marginal zone B-cell augmentation. *Transpl Immunol*. 2020;60:101289. doi:10.1016/j.trim.2020.101289
63. Adeyi OA, Girnita AL, Howe J, et al. Serum analysis after transplant nephrectomy reveals restricted antibody specificity patterns against structurally defined HLA class I mismatches. *Transpl Immunol*. 2005;14(1):53-62. doi:10.1016/j.trim.2005.01.001
64. Budhiraja P, Nguyen M, Heilman R, Kaplan B. The Role of Allograft Nephrectomy in the Failing Kidney Transplant. *Transplantation*. 2023;107(12):2486-2496. doi:10.1097/TP.0000000000004625

65. Del Bello A, Rostaing L, Congy-Jolivet N, Sallusto F, Gamé X, Kamar N. [Kidney nephrectomy after allograft failure]. *Nephrol Ther.* 2013;9(4):189-194. doi:10.1016/j.nephro.2012.09.009
66. McDonald M. Allograft nephrectomy vs. no nephrectomy for failed renal transplants. *Front Nephrol.* 2023;3:1169181. doi:10.3389/fneph.2023.1169181
67. Dinis P, Nunes P, Marconi L, et al. Kidney retransplantation: removal or persistence of the previous failed allograft? *Transplant Proc.* 2014;46(6):1730-1734. doi:10.1016/j.transproceed.2014.05.029
68. Ghyselen L, Naesens M. Indications, risks and impact of failed allograft nephrectomy. *Transplant Rev (Orlando).* 2019;33(1):48-54. doi:10.1016/j.trre.2018.08.001
69. Zgoura P, Doevelaar A, Rohn B, et al. Effect of Nephrectomy After Allograft Failure on Inflammation, Erythropoiesis, Donor-Specific Antibodies, and Outcome of Re-Transplantation. *Ann Transplant.* 2022;27:e935625. doi:10.12659/AOT.935625
70. Chowaniec Y, Luyckx F, Karam G, et al. Transplant nephrectomy after graft failure: is it so risky? Impact on morbidity, mortality and alloimmunization. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(10):1787-1793. doi:10.1007/s11255-018-1960-4
71. Marinaki S, Skalioti C, Boletis J. Patients After Kidney Allograft Failure: Immunologic and Nonimmunologic Considerations. *Transplant Proc.* 2015;47(9):2677-2682. doi:10.1016/j.transproceed.2015.09.054
72. Pham PT, Pham PC. Immunosuppressive management of dialysis patients with recently failed transplants. *Semin Dial.* 2011;24(3):307-313. doi:10.1111/j.1525-139X.2011.00864.x
73. Lubetzky M, Tantisattamo E, Molnar MZ, et al. The failing kidney allograft: A review and recommendations for the care and management of a complex group of patients. *Am J Transplant.* 2021;21(9):2937-2949. doi:10.1111/ajt.16717
74. López Del Moral Cuesta C, Guiral Foz S, Gómez Pereda D, et al. Immunosuppression with Calcineurin Inhibitor after Renal Transplant Failure Inhibits Allosensitization. *Biomedicines.* 2020;8(4):72. doi:10.3390/biomedicines8040072
75. Smak Gregoor PJ, Zietse R, van Saase JL, et al. Immunosuppression should be stopped in patients with renal allograft failure. *Clin Transplant.* 2001;15(6):397-401. doi:10.1034/j.1399-0012.2001.150606.x
76. Khalil AK, Slaven JE, Mujtaba MA, et al. Re-transplants compared to primary kidney transplants recipients: a mate kidney paired analysis of the OPTN/UNOS database. *Clin Transplant.* 2016;30(5):566-578. doi:10.1111/ctr.12722
77. Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):553-586. doi:10.1053/j.ajkd.2008.06.005
78. Kidney transplant outcome of expanded criteria donors after circulatory death - PubMed. Accessed October 6, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36153910/>
79. C P, E F, M F. New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation. *Medicina (Kaunas, Lithuania).* 2021;57(3). doi:10.3390/medicina57030250
80. Bzoma B, Konopa J, Chamienia A, Dębska-Ślizień A. Clinical Consequences of Diabetes Mellitus in Patients After Kidney Transplantation: A Paired Kidney Analysis. *Transplant Proc.* 2018;50(6):1769-1775. doi:10.1016/j.transproceed.2018.02.107

81. Ponticelli C, Cucchiari D, Bencini P. Skin cancer in kidney transplant recipients. *J Nephrol.* 2014;27(4):385-394. doi:10.1007/s40620-014-0098-4
82. Gavriilidis P, O'Callaghan JM, Hunter J, Fernando T, Imray C, Roy D. Allograft nephrectomy versus nonallograft nephrectomy after failed renal transplantation: a systematic review by updated meta-analysis. *Transpl Int.* 2021;34(8):1374-1385. doi:10.1111/tri.13901
83. Lin J, Wang R, Xu Y, Chen J. Impact of renal allograft nephrectomy on graft and patient survival following retransplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(4):700-708. doi:10.1093/ndt/gfx360
84. Vo A, Ammerman N, Jordan SC. New Therapies for Highly Sensitized Patients on the Waiting List. *Kidney360.* 2024;5(8):1207-1225. doi:10.34067/KID.0000000000000509
85. Couzi L, Malvezzi P, Amrouche L, et al. Imlifidase for Kidney Transplantation of Highly Sensitized Patients With a Positive Crossmatch: The French Consensus Guidelines. *Transpl Int.* 2023;36:11244. doi:10.3389/ti.2023.11244
86. Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van Groningen M, et al. A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation.* 2018;102(11):1795-1814. doi:10.1097/TP.0000000000002366

RESUME

Introduction:

L'insuffisance rénale chronique terminale est une condition grave qui nécessite une transplantation rénale ou une dialyse pour assurer la survie des patients. Cependant, une première transplantation peut échouer, nécessitant une nouvelle greffe. L'hyper-immunisation, définie par un TGI $\geq 85\%$, constitue un facteur limitant majeur pour accéder à une deuxième transplantation. Cette étude vise à identifier les facteurs d'hyper-immunisation et à évaluer l'impact de ces facteurs sur l'accès à une nouvelle transplantation.

Matériel et méthodes:

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective portant sur 146 patients ayant bénéficié d'une première transplantation rénale au CHU d'Amiens, suivie d'une réinscription en attente d'une nouvelle transplantation après échec de la première. Les patients ont été divisés en deux groupes : hyperimmunisés et non hyperimmunisés. Des analyses univariées et multivariées ont été effectuées pour déterminer les facteurs associés à l'hyper-immunisation et à l'accès à une seconde transplantation. Les données ont été analysées à l'aide des logiciels R et Rstudio, et des courbes de survie ont été établies pour évaluer les incidences cumulées de la transplantation ou du décès.

Résultats:

Parmi les 146 patients, 51 % étaient hyperimmunisés au dernier suivi. Les patients hyperimmunisés avaient un âge moyen inférieur lors de la première transplantation (OR 0.97 ; IC 95% [0.95 – 0.99]), plus de greffons issus de donneurs masculin (OR 5.49 IC 95% [1.04 – 29.02]), plus d'arrêt des traitements IS post-ARF (OR 2.51 ; IC 95% [1.17 – 5.39] ou au dernier TGI (OR 4.94 IC 95% [2.43 – 10.06]), ainsi que plus de reprise retardée du greffon (OR 4.18 IC 95% [1.31 – 13.41]). L'analyse des courbes d'incidence cumulée a montré que les patients hyperimmunisés avaient moins de chances d'accéder à une seconde transplantation dans les premières années suivant l'échec de la transplantation.

Conclusion:

Cette étude met en évidence l'importance de la gestion à long terme des patients en attente d'une deuxième transplantation rénale, en particulier ceux présentant un risque d'hyper-immunisation. La réinscription rapide sur liste d'attente et une surveillance étroite des traitements immunosuppresseurs sont essentielles pour maximiser les chances de succès. Les résultats soulignent également la nécessité d'une prise en charge individualisée pour ces patients afin d'améliorer leurs perspectives de greffe à long terme.

Mots-clés: Echec de transplantation, hyper-immunisation, facteur de risque, seconde transplantation

ABSTRACT

Introduction:

End-stage chronic kidney disease is a severe condition requiring either kidney transplantation or dialysis to ensure patient survival. However, a first transplant may fail, necessitating a second transplantation. Hyperimmunization, defined by the presence of anti-HLA antibodies, is a major limiting factor in accessing a second transplant. This study aims to identify the factors contributing to hyperimmunization and assess their impact on the access of a subsequent transplantation.

Materials and Methods:

This is a retrospective study involving 146 patients who underwent a first kidney transplant at the CHU of Amiens and were subsequently re-listed for another transplant following the failure of the first one. The patients were divided into two groups: hyperimmunized and non-hyperimmunized. Univariate and multivariate analyses were performed to identify factors associated with hyperimmunization and access to a second transplantation. Data were analyzed using R and RStudio software, and survival curves were generated to evaluate the cumulative incidences of transplantation or death.

Results:

Among the 146 patients, 51% were hyperimmunized at the last follow-up. Hyperimmunized patients had a younger average age at the time of the first transplantation (OR 0.97; 95% CI [0.95–0.99]), received more grafts from male donors (OR 5.49; 95% CI [1.04–29.02]), had more frequent cessation of IS therapy post-ARF (OR 2.51; 95% CI [1.17–5.39]) or at the last TGI (OR 4.94; 95% CI [2.43–10.06]), as well as more delayed graft function (OR 4.18; 95% CI [1.31–13.41]). The analysis of cumulative incidence curves showed that hyperimmunized patients were less likely to receive a second transplant in the first few years following transplant failure.

Conclusion:

This study highlights the importance of long-term management for patients awaiting a second kidney transplant, particularly those at risk of hyperimmunization. Rapid re-listing on the waiting list and close monitoring of immunosuppressive treatments are crucial to maximizing the chances of success. The results also emphasize the need for individualized care for these patients to improve their long-term transplant outcomes.

Keywords: kidney graft failure, hyperimmunisation, risk factors, second transplantation.