



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

Année 2025 - N° 24

**Incidence et progression de la maladie rénale
chronique après allotransplantation de tissus
composites**

*Incidence and Progression of Chronic Kidney Disease after
Vascularized Composite Allotransplantation*

THÈSE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 19/03/2025
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Quentin CHOQUET
Né le 13 juin 1997 à Amiens

Sous la direction du Docteur Gabriel OUELLET

Année 2025 - N° 24

**Incidence et progression de la maladie rénale
chronique après allotransplantation de tissus
composites**

*Incidence and Progression of Chronic Kidney Disease after
Vascularized Composite Allotransplantation*

THÈSE D'EXERCICE EN MEDECINE

Quentin CHOQUET

JURY

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel MORELON
Membres : Monsieur le Professeur Lionel BADET
Madame le Professeur Sandrine LEMOINE
Madame le Professeur Palmina PETRUZZO
Monsieur le Docteur Gabriel OUELLET

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

LISTE DES ENSEIGNANTS 2024/2025

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRACTICIENS HOSPITALIERS CLASSE EXCEPTIONNELLE - ECHELON 2

BLAY	JEAN-YVES	Cancéro ; radiothér.
CHEVALIER	PHILIPPE	Cardiologie
COLIN	CYRILLE	Epid., éco. santé
COTTIN	VINCENT	Pneumologie ; addictologie
D'AMATO	THIERRY	Psychiat. d'adultes ; addictologie
DENIS	PHILIPPE	Ophtalmologie
DOUEK	CHARLES PHILIPPE	Radiol. imag. médi.
DUMONTET	CHARLES	Hémato ; transfusion
DURIEU GUEDON	ISABELLE	Méd int. ; gériatrie ; addicto
EDERY	CHARLES PATRICK	Génétique
FAUVEL	JEAN-PIERRE	Thérap méd douleur ; addictologie
HONNORAT	JEROME	Neurologie
JOURNEAU	Pierre	Chir. infantile
LINA	BRUNO	Bact-vir ; Hyg.hosp.
MERTENS	PATRICK	Anatomie
MORELON	EMMANUEL	Néphrologie
OBADIA	JEAN-FRANÇOIS	Chir.thor. & cardio.
RIVOIRE	MICHEL	Cancéro ; radiothér.
RODE	GILLES	Méd. phys. réadapt.
SCHOTT PETHELAZ	ANNE-MARIE	Epid., éco. santé
TRUY	ERIC	O.R.L.
TURJMAN	FRANCIS	Radiol. imag. médi.
VANDENESCH	FRANCOIS	Bact-vir ; Hyg.hosp.
ZOULIM	FABIEN	Gastroentér ; hépat ; addict

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRACTICIENS HOSPITALIERS CLASSE EXCEPTIONNELLE - ECHELON 1

ADER	FLORENCE	Maladie infect. ; mal. trop.
ARGAUD	LAURENT	Méd intens réanim
AUBRUN	FREDERIC	Anesth réa Méd peri opér
BADET	LIONEL	Urologie
BERTHEZENE	YVES	Radiol. imag. médi.
CALENDER	ALAIN	Génétique
CHARBOTEL COING-BOYAT	BARBARA	Méd.& santé au trav.
CHEDOTAL	ALAIN	Biol. cellulaire
DARGAUD	GAMZE YESIM	Hémato ; transfusion
DEVOUASSOUX	MOJGAN	Anat. cytol. path.
DI FILIPPO	SYLVIE	Cardiologie
FELLAHI	JEAN-LUC	Anesth réa Méd peri opér
FROMENT	CAROLINE	Physiologie
GUENOT	MARC	Neurochirurgie

JAVOUHEY	ETIENNE	Pédiatrie
JULLIEN	DENIS	Derm.-vénérologie
KODJIKIAN	LAURENT	Ophtalmologie
KROLAK-SALMON	PIERRE	Méd int. ; gériatrie ; addicto
LEVRERO	MASSIMO	Gastroentér ; hépat ; addict
MABRUT	JEAN-YVES	Chir viscer et digest
MICHEL	PHILIPPE	Epid., éco. santé
PICOT	STEPHANE	Parasit. mycologie
RAVEROT	GERALD	Endo.diab.mal. Métab ; Gyn méd
RAY-COQUARD	ISABELLE	Cancéro ; radiothér.
ROUVIERE	OLIVIER	Radiol. imag. médi.
ROY	PASCAL	Biostat. inf.méd. TC
SCHAEFFER	LAURENT	Biol. cellulaire
VANHEMS	PHILIPPE	Epid., éco. santé
VUKUSIC	SANDRA	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRACTICIENS HOSPITALIERS - PREMIÈRE CLASSE		
BACCHETTA	JUSTINE	Pédiatrie
BESSEREAU	JEAN-LOUIS	Biol. cellulaire
BOUSSEL	LOIC	Radiol. imag. médi.
CHAPURLAT	ROLAND	Rhumatologie
COLLARDEAU FRACHON	SOPHIE	Anat. cytol. path.
COLOMBEL	MARC	Urologie
CONFAVREUX	CYRILLE	Rhumatologie
COTTON	FRANCOIS	Radiol. imag. médi.
COURTOIS	SOPHIE	Méd. phys. réadapt.
DAVID	JEAN-STEPHANE	Anesth réa Méd peri opér
DI ROCCO	FEDERICO	Neurochirurgie
DUBERNARD	GIL	Gyn-obst ; gyn. méd
DUBOURG	LAURENCE	Physiologie
DUCLOS	ANTOINE	Epid., éco. santé
DUMORTIER	JEROME	Gastroentér ; hépat ; addict
FANTON	LAURENT	Méd. lég. & droit santé
FERRY	TRISTAN	Maladie infect. ; mal. trop.
FOURNERET	PIERRE	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUIBAUD	LAURENT	Radiol. imag. médi.
HENAINE	ROLAND	Chir.thor. & cardio.
HOT	ARNAUD	Méd int. ; gériatrie ; addicto
HUISSOUD	CYRIL	Gyn-obst ; gyn. méd
JARRAUD	SOPHIE	Bact-vir ; Hyg.hosp.
JUILLARD	LAURENT	Néphrologie
LUKASZEWICZ- NOGRETTE	ANNE-CLAIRE	Anesth réa Méd peri opér
MERLE	PHILIPPE	Gastroentér ; hépat ; addict
MURE	PIERRE-YVES	Chir. infantile
NICOLINO	MARC	Pédiatrie
PERETTI	NOËL	Nutrition
PONCET	GILLES	Chir viscer et digest
POULET	EMMANUEL	Psychiat. d'adultes ; addictologie
RHEIMS	SYLVAIN	Neurologie

RICHARD	JEAN-CHRISTOPHE	Méd intens réanim
RIMMELE	THOMAS	Anesth réa Méd peri opér
ROBERT	MAUD	Chir viscer et digest
ROMAN	SABINE	Physiologie
ROSSETTI	YVES	Physiologie
SAOUD	MOHAMED	Psychiat. d'adultes ; addictologie
THAUNAT	OLIVIER	Néphrologie
VENET	FABIENNE	Immunologie
WATTEL	ERIC	Hémato ; transfusion

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRACTICIENS HOSPITALIERS - SECONDE CLASS CLASSE		
BOUVET	LIONEL	Anesth réa Méd peri opér
BUTIN	MARINE	Pédiatrie
CHARRIERE	SYBIL	Nutrition
CHENE	GAUTIER	Gyn-obst ; gyn. méd
COUR	MARTIN	Méd intens réanim
CROUZET	SEBASTIEN	Urologie
DELLA SCHIAVA	NELLIE	Chir vasc ; méd vasc
DUCRAY	FRANCOIS	Neurologie
DUPRE	AURELIEN	Cancéro ; radiothér.
DURUISSEAU	MICHAEL	Pneumologie ; addictologie
EKER	OMER	Radiol. imag. médi.
GILLET	YVES	Pédiatrie
GLEIZAL	ARNAUD	Chir. maxill. & stom
GUEBRE-EGZIABHER	FITSUM	Néphrologie
HAESEBAERT	JULIE	Epid., éco. santé
HAESEBAERT	FREDERIC	Psychiat. d'adultes ; addictologie
HARBAOUI	BRAHIM	Cardiologie
JACQUESSON	TIMOTHEE	Anatomie
JANIER	MARC	Biophys. méd. nucl.
JOUBERT	BASTIEN	Neurologie
LEMOINE	SANDRINE	Physiologie
LESCA	GAETAN	Génétique
LOPEZ	JONATHAN	Bioch. biol. moléc.
MAURY	Jean-Michel	Chir.thor. & cardio.
MECHTOUFF	Laura	Neurologie
MEWTON	NATHAN	Cardiologie
MEYRONET	DAVID	Anat. cytol. path.
MILLON	ANTOINE	Chir vasc ; méd vasc
MOHKAM	KAYVAN	Chir viscer et digest
MONNEUSE	OLIVIER	Chir viscer et digest
NATAF	SERGE	Histo. Embryo. Cytogénétique
PIOCHE	MATHIEU	Gastroentér ; hépat ; addict
SAINTIGNY	PIERRE	Cancéro ; radiothér.
SAVELON	Sylvie	Pédopsychiatrie ; addictologie
SI MOHAMED	Salim	Radiol. imag. médi.
THIBAUT	HELENE	Physiologie
VILLANI	AXEL	Derm.-vénérologie
VOLPE-HAEGELEN	CLAIRE	Anatomie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - MÉDECINE GÉNÉRALE - CLASSE EXCEPTIONNELLE 1		
LETRILLIART	LAURENT	Médecine générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - MÉDECINE GÉNÉRALE - 2ème CLASSE		
CHANELIERE	Marc	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE		
BREST	Humbert	Médecine Générale
DE LA POIX DE FREMINVI	Thierry	Médecine Générale
FARGE		
LAINE	Frédéric	Médecine Générale
PERROTIN	Elise	Médecine Générale
PIGACHE	Alexandre	Médecine Générale
SEVIN née MATHIEU	Sylvie	Médecine Générale
ZORZI	Sofia	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIÉS AUTRES DISCIPLINES		
BAILLY	Olivier	Chir orthop
CHVETZOFF	Gisèle	Pédopsychiatrie
DAUWALDER	Olivier	ORL
GAZARIAN	Aram	Neurologie
JUNG	Julien	Médecine palliative
LOMBARD-BOHAS	Catherine	Gastroentérologie
TOURNEBISE	Hubert	Médecine physique et de réadaptation

MAITRES DE CONFÉRENCE - PRACTIENS HOSPITALIERS - HORS CLASSE EXCEPTIONNELLE		
CHALABREYSSE	LARA	Anat. cytol. path.
HERVIEU	VALERIE	Anat. cytol. path.
KOLOPP SARDA	MARIE-NATHALIE	Immunologie
MENOTTI	JEAN	Parasit. mycologie
PLOTTON	INGRID	Biol. & méd. dévelpt. ; gyn méd
RABILLOUD-FERRAND	MURIEL	Biostat. inf.méd. TC
TARDY GUIDOLLET	VERONIQUE	Bioch. biol. moléc.
TRISTAN	ANNE	Bact-vir ; Hyg.hosp.

MAITRES DE CONFÉRENCE - PRACTIENS HOSPITALIERS - HORS CLASSE		
BENCHAIB	MEHDI	Biol. & méd. dévelpt. ; gyn méd
BRINGUIER	PIERRE	Histo. Embryo. Cytogénétique
PERSAT	FLORENCE	Parasit. mycologie
PIATON	ERIC	Histo. Embryo. Cytogénétique
SAPPEY-MARINIER	DOMINIQUE	Biophys. méd. nucl.
STREICHENBERGER	NATHALIE	Anat. cytol. path.
VOIGLIO	ERIC	Anatomie

MAITRES DE CONFÉRENCE - PRACTICIENS HOSPITALIERS - 1ère CLASSE		
BONTEMPS	LAURENCE	Biophys. méd. nucl.
BOUCHIAT SARABI	CORALIE	Bact-vir ; Hyg.hosp.
BOULEZ ROUCHER	FLORENCE	Bioch. biol. moléc.
CASALEGNO	JEAN-SEBASTIEN	Bact-vir ; Hyg.hosp.
CORTET	MARION	Gyn-obst ; gyn. méd
COUTANT	FREDERIC	Immunologie
COUTIER-MARIE	LAURIANNE	Pédiatrie
CURIE	AUORE	Pédiatrie
ESCURET PONCIN	VANESSA	Bact-vir ; Hyg.hosp.
JOSSET	LAURENCE	Bact-vir ; Hyg.hosp.
LACON REYNAUD	QUITTERIE	Méd int. ; gériatrie ; addicto
NGUYEN CHU	HUU KIM	Pharm fond ; pharm clin ; addiction
PINA JOMIR	GERALDINE	Biophys. méd. nucl.
VASILJEVIC	ALEXANDRE	Anat. cytol. path.
VLAEMINCK GUILLEM	VIRGINIE	Bioch. biol. moléc.

MAITRES DE CONFÉRENCE - PRACTICIENS HOSPITALIERS - 2ème CLASSE		
BALANCA	BAPTISTE	Anesth réa Méd peri opér
BARBA	THOMAS	Méd int. ; gériatrie ; addicto
BAUDIN	FLORENT	Pédiatrie
BENECH	NICOLAS	Gastroentér ; hépat ; addict
BEURIAT	Pierre-Aurélien	Neurochirurgie
BITKER	LAURENT	Méd intens réanim
BOCCALINI	SARA	Radiol. imag. médi.
CONRAD	Anne	Maladie infect. ; mal. trop.
DOREY	JEAN-MICHEL	Psychiat. d'adultes ; addictologie
DUPIEUX CHABERT	CELINE	Bact-vir ; Hyg.hosp.
DUPONT	DAMIEN	Parasit. mycologie
FLAUS	Anthime	Biophys. méd. nucl.
GARNIER-CRUSSARD	Antoine	Méd int. ; gériatrie ; addicto
GRINBERG	DANIEL	Chir.thor. & cardio.
KOENIG	ALICE	Immunologie
LASOLLE	Hélène	Endo.diab.mal. Métab ; Gyn méd
LEAUNE	Edouard	Psychiat. d'adultes ; addictologie
LILOT	MARC	Anesth réa Méd peri opér
MAINBOURG JARDEL	SABINE	Thérap méd douleur ; addictologie
PASQUER	ARNAUD	Chir viscer et digest
SIMONET	THOMAS	Biol. cellulaire
VIPREY	MARIE	Epid., éco. santé

MAITRES DE CONFÉRENCE - MÉDECINE GÉNÉRALE - 2ème CLASSE		
LAMORT-BOUCHE	MARION	Médecine générale

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Emmanuel MORELON,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous suis reconnaissant pour vos enseignements au cours de mon passage dans votre service, vos conseils tout au long de mon cursus et pour ce travail de thèse, et pour votre investissement au sein de la formation des internes de Lyon. Veuillez trouver ici l'assurance de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Lionel BADET,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci de l'intérêt que vous y portez et pour votre investissement depuis de nombreuses années dans ce domaine et celui de la transplantation rénale, à Lyon et ailleurs.

Soyez assuré de mon profond respect.

Madame la Professeur Palmina PETRUZZO,

Je vous remercie d'avoir accepté d'intégrer ce jury. C'est un honneur de pouvoir compter sur votre expertise dans ce domaine, fruit d'un investissement exemplaire. Merci pour l'intérêt que vous portez à ce travail qui, je l'espère, permettra de faire avancer les réflexions sur le sujet.

Je vous exprime ma gratitude et mon respect sincère.

Madame la Professeur Sandrine LEMOINE,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre bienveillance et votre formidable investissement dans la vie néphrologique lyonnaise, dans l'enseignement de la néphrologie à Lyon et au national, et bien sûr au sein du service des EFR sans lequel ce travail n'aurait pas pu exister ! Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Gabriel OUELLET,

Je te remercie pour ton encadrement dans ce travail. Merci pour ta gentillesse et pour ta grande disponibilité malgré les nombreux projets que tu as menés lors de ton séjour lyonnais ! J'aurais apprécié travailler à P2 avec toi, et te souhaite une belle continuation dans ta patrie du Québec.

Tu as toute ma gratitude et mon profond respect.

A ma famille,

A mes parents, Maman, Papa, je ne peux que vous remercier pour l'amour que vous nous avez toujours offert à Théo et moi, votre présence et votre soutien inconditionnel à chaque étape importante de ma vie. Votre bienveillance, votre écoute, vos conseils étaient essentiels. Merci pour votre éducation, la transmission de vos valeurs, nos beaux souvenirs de vacances, et tout simplement ces déjà 27 belles années à vos côtés. Pouvoir énumérer toutes vos qualités et chacun des merveilleux souvenirs avec vous est bien utopique tant il y en a... J'espère vous avoir rendus (et continuer à vous rendre) fiers de votre fils aîné. Vous êtes les meilleurs parents qu'un enfant puisse avoir. Je vous aime.

A Théo, mon petit frère, pour toutes nos bastons, sur terre ou dans l'eau, nos moments partagés en famille, en vacances ou simplement à la maison à jouer à nos premiers jeux vidéo. Ces moments semaient les graines d'une complicité toujours grandissante ! On se voit peu mais tu n'es jamais loin de mes pensées, et j'apprécie d'autant plus mes retours dans le nord et nos discussions sur la vie et nos passions communes. Reste comme tu es, le cœur sur la main et à l'écoute des autres. Et sache que tu pourras toujours compter sur moi !

A mes beaux-parents, Anne-Marie (marine !), pour ces premiers beaux voyages avec Papa, ces premières descentes à ski (en chasse-neige) et cette amour de tous les animaux (sauf les souris) qui me restera pour toute ma vie ; **Pierre**, pour toutes ces parties de Counter Strike (au P90), cette culture cinématographique dûment inculquée (notamment les films russes) et tout ce bon temps passé dans la piscine de Narbonne.

A Clémence, toi qui m'aides à traverser ces longues années depuis bientôt 9 ans, d'abord comme camarade à PCMP, puis rapidement acolyte de révisions (et surtout de soirées), et même sœur de faluche, co-préexterne (j'étais déjà relou tu aurais dû te méfier à l'époque !) et binôme lors de ce marathon qu'est la 6^{ème} année. Ta gentillesse, ta générosité, ton sérieux et ton intelligence, mais aussi ta folie ont eu raison de moi et c'est depuis plus de 3 ans que notre aventure a commencé, à Lyon, comme un nouveau départ. Merci pour ton soutien depuis toutes années, merci de supporter mon énergie parfois débordante, merci pour le bonheur que tu m'(nous, avec Tipuk !) apporte au quotidien. Aie confiance en toi, en tes compétences et en tes qualités, tu es brillante. Tu peux compter sur moi pour me tenir à tes côtés, ensemble pour un avenir radieux. Je t'aime.

A Mamie Francine, pour cet amour débordant que tu voues à tes petits-enfants, toujours présente pour nous dans les bons moments comme les plus difficiles, pour ton écoute attentive et tes paroles rassurantes. Que de souvenirs de ces Noël, anniversaires et dimanches de Pâques en famille, de ces soirées à Plachy avec les cousines, les Dada et les Bonne-Paye, les quantités astronomiques de pâtes au saumon, les petits goûters du mercredi à Salouël... Et **Parrain**, pour ta gentillesse, pour ton amour de l'Histoire que je partage et cultive toujours, pour toutes ces bonnes blagues (même si je ne les comprends pas à tous les coups !) et bien sûr, ta recette du maquereau !

A Mamie Edith, reine incontestable de Candy Crush, pour ton amour et ta gentillesse, pour ton optimisme et ta tranquillité légendaires. Que de bons moments passés à Montdidier puis à Hargicourt, à tenter de devenir riche sur Prizee, à regarder Fort Boyard avec une petite assiette de chantilly, à lancer des défis absurdes à papi Pierre ; on avait même le droit de boire du Coca pendant le repas (avec les frites, normal) !

A tata Vivie et mes grandes cousines, Agathe, Chloé, pour ces joyeux repas de famille à Plachy, tous les fous rires, les drôles idées de chorégraphie d'Agathe, le petit carré de chocolat de mamie le soir, cette complicité depuis nos premières bêtises avec Chloé... Place maintenant à la vie d'adulte ! Mais cette complicité perdurera, comme lors de ce (premier !) voyage à Montréal. Nous avons une magnifique famille, soudée, et l'on pourra toujours compter les uns les autres.

A toute la famille Choquet, tonton **Pascal** et tonton **Patrick**, et mes petites cousines, **Marion, Chloé, Maya, Izia**. Pour ces jolis moments en famille à prendre soin de notre chère mamie autour d'un bon repas, qui sont essentiels et que nous maintiendrons malgré la distance des uns et des autres (surtout la mienne pour le moment !).

A toute la famille Mercier, Mimique et Bernard, Nono et Loulou, Cath et Jacky, Calou, que la distance nous éloigne, mais que j'adore et aimerais voir davantage.

A ma belle-famille, Catherine, Daniel et Camille, pour votre gentillesse et votre accueil chaleureux dans votre famille, à Saint-Paul, à Doussard ou encore à Fayence. Merci pour ces semaines de rêve au ski, pour m'avoir fait découvrir le doux monde du vin, et pour tous ces petits moments de partage autour d'une randonnée, d'un bon repas à la maison, d'un restaurant ou d'un jeu de société.

A mes amis et collègues,

A **Pablo**, mon ami de toujours, mon second frère, que je n'aurai pas quitté de la maternité à nos 24 ans ! Le chemin fut long et joyeux depuis nos parties de foot à Marivaux avec Donovan Sharkdelamort, en passant par ces parties de Black Ops le midi au collège (début d'une addiction je le crains) et toutes ces conneries qu'on a pu déblatérer avec Arno et Gauthier chaque jour de cours au lycée (RIP l'ampoule de la vierge Marie) pour finir avec de belles années en médecine, parfois éprouvantes certes, mais... on s'est quand même bien marré ! Pour la vie mon frérot. Dédicace à **Victoria**, merci de prendre soin de Pablo au quotidien !

A **Arno et Gauthier**, bientôt 15 ans d'amitié, et ce malgré la distance désormais (mais jamais à l'abri d'une bonne surprise de Gauthier sur Snapchat). Il n'est pas si loin le temps des Subway du midi, de nos premières soirées (parfois particulièrement mémorables), ou encore de nos premières vacances à Barcelone (dommage pour le Razzmatazz). Je vous adore.

A la team du collège, **Moran, Victor, Etienne, Gabrielle, Lucille, Jules, Aymen** et les autres, pour ces bons souvenirs à l'Annexe, en cours de latin et en Provence avec Mme Warluzel, et lors de nos premières soirées. Big up à M. Falize.

A **Jimmy et Joffrey**, pour toutes ces batailles épiques de pistolets à fléchettes avec Théo. A **Théotime** et **Timothée**, pour nos soirées jeux de société avec les parents et nos vacances au ski dans les Vosges !

A la team **TS2**, pour ces deux/trois belles années à la Sainte Famille à vos côtés. Au trio inséparable, **Anaïs**, toujours à l'écoute de son prochain, désormais une formidable psychologue (à n'en point douter), **Aude**, sans cesse en voyage à l'autre bout du monde (moi, jaloux ?) et **Justine**, au cursus toujours aussi mystérieux pour moi, un coup en Grèce, un coup en Islande, la belle vie ! Mais aussi à **Juju et Inès, Clément, Teddy et Manu**, sans oublier **Tom, Narjis et Constance, Manon, Maxime, Camille, Marine**, et les autres. Ces folles années resteront mémorables, placées sous les signes de l'amitié et de l'entraide, dans une ambiance amusante et chaleureuse en classe comme en soirée.

A mes autres belles rencontres du lycée et de PACES. A **Maxime**, pour ta sympathie depuis la Ste Fa et ton récent accueil à Neuilly. A **Godefroy et Margaux**, pour votre gentillesse extraordinaire, au plaisir de repartir en vacances avec vous (on ira chercher du raisin chez le voisin Nénou). A **Martin**, pas très fort

à MW3, mais excellent pour avaler des Grecque 2. A **Charles**, pour ta bonne humeur contagieuse qui donnerait le sourire à Vladimir Poutine.

A mes belles rencontres de médecine, avec qui j'ai passé 5 années à la fois studieuses et (très ?) festives. De la P2 avec PCMP, l'intégration et les soirées au Network, à la D4 avec ces journées de BU (aux pauses explosives !) à bachoter ce fichu concours, ces années furent riches en émotions ! A **Arthur**, pour ton énergie inépuisable, toujours partant pour faire la fête, et **Madeleine**, la seule qui puisse maîtriser le loustic. A **Marie**, ma sœur de faluche. A **Corentin**, pour toutes les dingeries que tu peux dire à la minute, entre deux discussions philosophiques. A **Capu**, pour ta folie (on repart quand en vacances ?). A **Clothilde**, pour ta sincérité lors de nos discussions. A **Gach**, notre comparse lyonnaise amoureuse de foot, de bière et d'AVC. A **Rémi**, le meilleur parrain. A **Martin, Alice et Albane**, pour ces beaux moments de rigolade. A **Valentine et Élise**, Amiénoises perdues à Lyon (on se voit trop peu !).

A mes co-internes de Néphrologie, **Astrid**, ma folle partenaire de galère dans cet internat, sincère et touchante, toujours là pour rigoler à mes blagues nazes (et parfois la seule, merci) et **Simon** (oui tu es un peu néphrologue), le trio infernal avec qui nous avons passé un semestre magnifique, suivi de trois belles années d'amitié (dédicace à **Etienne et Colline** bien sûr !). A **Laurent**, pour ta gentillesse et tes petites punchlines inattendues. A **Elodie et Alice**, pour la super ambiance de ce semestre à P2 à vos côtés, pourtant parfois éprouvant, et nos petites soirées debrief lors des stages suivants. A **Enzo**, admirable par ta compétence et ta bonne humeur éternelle. A **Corentin**, ambassadeur officiel de Givry, **Pierre, Marie, Émilie, Mohamed, Martin, Zoé**, aux plus vieux et aux plus jeunes avec qui j'ai pu partager de bons moments le temps d'une soirée, d'un cours de DES ou même à l'hôpital.

A toute la Colonie de Valence, pour ces 6 mois de folie ! A mes co-internes de réanimation, bien sûr, **Marin** l'urgentologue roi des beaufs, **Arnaud**, le futur pro de la CVVH, **Thomas** MD-PhD (l'amitié cardiologue-néphrologue est donc possible ?), et **Emma**, la clubbeuse folle. Aux mi-anesthésistes mi-chômeurs ayant partagé le plaisir des gardes avec nous, **Pierre, Camille et Marie**. A mes excellentes associées du bureau, **Astreet** (Gripsou), ma collègue de commérage, et **Lélé**, mon ange gardien. A mes voisins de chambre pour avoir subi mon énergie un peu trop débordante certains soirs, **Sirius**, mon ORL traitant, **Alice, Maxime**. A **Clément et Victor**, pour ces longues heures de sommeil perdues sur Wild-Rift avec Marin. A **Adrien, A(d)rien, Anita, Camille, Charles, Chloé, Clara** la crackhead, **Ellie, Eloi, Ilyes, José' et Joséphine, Julien, Kiri, Léa et Léa, Lucas, Lucie, Maeva, Manon, Maxime, Nico, Pauline, Romain, Samy, Sarra, Tim, Véra** la critarde amiénoise, et ceux qu'on a un peu moins vus. Je n'ai pas un mot pour chacun d'entre vous, sans quoi ce manuscrit n'en finira jamais, mais merci à tous pour ce semestre riche en soirées de dingue, en activités en tout genre et simplement en petits moments de

convivialité autour d'un « bon » repas à l'internat (merci Uber Eats) ou d'un jeu de société. Je n'oublierai jamais cette expérience de fou qu'était l'internat de Valence.

A mes co-internes d'Anapath, Élise, Alexis, Camila, Romain, Marguerite, Kelly, Mélanie et Sarah, pour leur patience malgré toutes mes questions de bébé-pathologiste, nos discussions animées au self, nos soirées jeux, et pour votre soutien dans la préparation finale de cette thèse.

A l'équipe de néphrologie de P1, mon tout premier stage, avec qui j'ai pu apprendre les us et coutumes de cette belle institution que sont les Hospices de Lyon. A toi **Tom**, d'abord un chef (en le disant vite) puis un véritable ami, un exemple et ... le roi des boomers, tu ne te débarrasseras pas de moi de sitôt ! **A Pauline et Charlotte**, pour ces coupes de cheveux en salle de soin et ces belles soirées au Sirius avec Tom, Simon et Astrid. **A Rémi**, le beau gosse du service (boomer également). **A Mathilde, Margaux, Anne, Émilie, Caroline, Jean-Pierre, Sandrine, Fitsum, Françoise et tous les autres.**

A l'équipe de transplantation de P2, pour m'avoir introduit à ce monde particulier qu'est la transplantation, sans quoi cette thèse n'aurait pas vu le jour. **A Gaëlle**, tantôt assistante, tantôt partenaire de déconne, toujours prête à chanter les Rois Mages, et **Xavier**, papa bienveillant, pour ton amour du Palmashow (et pour ton aide dans ce travail !). **A François et Charlène**, pour m'avoir lancé initialement dans ce projet. **A Fanny, Alice, Olivier, Sameh**, et toute l'équipe paramédicale, pilier de ce service.

A l'équipe de néphrologie et de dialyse de Lyon Sud, pour ce semestre qui fut joyeux et instructif en dépit de cette chose peu réjouissante qu'est la dialyse. **A Etienne**, pour m'avoir lancé de mon projet de faire tout plein de photocopies (j'ai bien avancé !) et pour ton excellente pédagogie. **A Christophe**, pour ces bonnes soirées en congrès et à ces futurs échanges de vin. **A Maeva** pour ton encadrement pendant ce semestre. **A Lisa**, la secrétaire la plus folle, mais aussi la plus efficace. **A Solenne, Pascaline, Catalina, Laetitia, M. Fouque**, et à toutes les infirmiers-ères de dialyse. Ce fut un grand plaisir de travailler de loin ou de près avec vous.

A l'équipe de néphrologie du Médipôle, François, Alexandre, Solenne, Marine et Thomas, pour ce semestre des plus formateurs qui m'aura appris l'autonomie en service, à gérer les familles, à faire de belles biopsies rénales sans choc hémorragique, à tenir mes premières consultations, remplir mes premiers remplacements (non pas de tout repos !). Ces quelques mois furent une étape clé de ma formation de futur néphrologue, et je vous en remercie chaleureusement. Merci également **à l'équipe**

paramédicale, particulièrement bienveillante et professionnelle, Corinne et Corinne, Samira, Annick et les autres, ce fut un plaisir de travailler avec vous au quotidien.

A l'équipe de médecine interne du pavillon O, pour ce semestre fort enrichissant (mais qui m'a aussi convaincu que la med. interne n'était pas vraiment pour moi !). A François, mon voisin d'en face avec qui je n'ai malheureusement pas eu l'occasion de travailler. A Cécile-Audrey et Grégoire pour votre encadrement. A Mojgan, la seule fan de Fairy Tail que je connaisse. Au Pr Hot, pour ces longues gardes de 24h aux urgences à regarder des reportages divers et variés, entre deux occlusions digestives.

A l'équipe de réanimation de Valence, pour m'avoir fait découvrir les joies et les peines de la réanimation, de jour comme de nuit. J'ai beaucoup appris durant ces quelques mois à vos côtés, et ce dans une ambiance saine et bienveillante. A Matthieu, Quentin, Marie, Morgan, Laura, Thibaut, Jean-Phi, Véro et Cathoche, et toute l'équipe paramédicale, merci pour votre accueil et vos enseignements.

Aux pathologistes du laboratoire d'anapath du GHE, pour leur accueil dans ce monde de l'anapath que je découvre avec un grand plaisir. Merci à Maud, Cécile et Frédérique pour votre encadrement et votre bienveillance. J'espère ne pas avoir été une catastrophe en macroscopie !

A toutes ces belles rencontres de l'Internat, en stage ou en dehors, qui ont pu égayer mon quotidien un jour ou l'autre, dans un moment de partage autour d'une bière au bar, d'une soirée, d'une randonnée ou simplement d'un jeu de société. A **Simon** et **Lucas**, de prendre soin de Clémence dans ce monde sanglant de l'anapath, **Adriano**, le seul ou presque avec qui je peux discuter d'animés (merci pour les codes Crunchyroll !), **Victor**, l'interniste fou, **Boubou**, **Arnaud**, **Clarisse**, **Clélia**, **Pauline**, pour cette folle semaine d'intégration et les soirées à la salle des fêtes, **Lauriane**, pour tous tes avis néphro (toujours passionnants !), **Alycia**, **Kitterie** et **Alix-Anne**, les colocataires en délire, **Julie**, **Mathilde**, et j'en oublie certainement !

Et, bien sûr, à ma magnifique lapine Punkie, qui finira peut-être par se laisser prendre à bras un jour, après toutes ces heures de gratouilles, ces friandises et ces bons légumes du marché !

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE 1 : REVUE DES CONNAISSANCES	19
I. Allotransplantation de tissus composites : généralités	19
1. Définitions de l'allotransplantation de tissus composites	19
2. Histoire et épidémiologie de la transplantation de tissus composites	20
II. Considérations éthiques de la transplantation de tissus composites	21
1. Avantages et bénéfices	21
2. Risques et inconvénients	22
III. Insuffisance rénale : généralités	25
1. Définitions et classification de la maladie rénale	25
2. Conséquences de l'insuffisance rénale	27
IV. Méthodes de mesure et d'estimation de la fonction rénale	29
1. La mesure du DFG : gold-standard	29
2. Méthodes d'estimation du DFG	30
V. La maladie rénale en transplantation d'organe solide non rénal	32
1. Incidence de la maladie rénale chronique	32
2. Facteurs de risque d'insuffisance rénale chronique	33
3. Étiologies de la maladie rénale chronique	34
4. Précision des méthodes d'estimation de la fonction rénale	34
VI. La maladie rénale en transplantation de tissus composites	35
PARTIE 2 : PROBLÉMATIQUES ET OBJECTIFS	39
PARTIE 3 : RÉSUMÉ DE L'ARTICLE EN FRANÇAIS	40
PARTIE 4 : ARTICLE MÉDICAL SCIENTIFIQUE	41
PARTIE 5 : DISCUSSION ET PERSPECTIVES	61
I. Incidence de la maladie rénale chronique en transplantation de tissus composites	61
II. Cinétique du déclin du débit de filtration glomérulaire	63
III. Hypothèses étiopathogéniques de la dysfonction rénale	65
IV. Autres complications rénales et intérêt du suivi néphrologique	67
V. Balance bénéfice-risque et intérêt des stratégies de minimisation du tacrolimus	68
VI. Limites et perspectives de l'étude	70
PARTIE 6 : CONCLUSION, RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	71

TABLE DES ABRÉVIATIONS

VCA	: Vascularized composite allotransplantation
UET	: Upper extremity transplantation
FT	: Facial transplantation
SOT	: Solid organ transplantation
NRSOT	: Non-renal solid organ transplantation
IRHCTT	: International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation
MMF	: Mycophénolate mofétil
MPA	: Acide mycophénolique
mTOR	: Mammalian target of rapamycin
CMV	: Cytomegalovirus
PTDM	: Posttransplantation Diabetes Mellitus
CNI	: Calcineurin inhibitors
HTA	: Hypertension artérielle
EPO	: Érythropoïétine
MRC	: Maladie rénale chronique
KDIGO	: Kidney Disease—Improving Global Outcomes
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
DFGe	: DFG estimé
DFGm	: DFG mesuré
RAC	: Rapport albuminurie/créatininurie
IRC	: Insuffisance rénale chronique
IMC	: Indice de masse corporelle
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
EER	: Épuration extrarénale
PBR	: Ponction-biopsie rénale
MAT	: Microangiopathie thrombotique

Partie 1 : REVUE DES CONNAISSANCES

I. Allotransplantation de tissus composites : généralités

1. Définitions de l'allotransplantation de tissus composites

La transplantation de tissus composites, connue sous le nom de *Vascularized Composite Allotransplantation* (VCA), est une procédure chirurgicale qui consiste à greffer plusieurs structures tissulaires, telles que la peau, les vaisseaux sanguins, les muscles, les os et les nerfs, en une seule unité fonctionnelle. Elle constitue à l'heure actuelle l'ultime option de réparation de dégâts tissulaires majeurs chez des patients pour qui la chirurgie reconstructrice conventionnelle ou l'appareillage ne sont plus des options satisfaisantes.

Elle est définie par l'*United Network for Organ Sharing* (UNOS) comme la transplantation d'une partie du corps répondant aux neuf critères suivants (1) :

- 1) Vascularisée, dont le fonctionnement requiert une anastomose vasculaire chirurgicale
- 2) Composée de plusieurs types de tissus
- 3) Prélevée sur un donneur humain en tant qu'unité anatomique/structurelle
- 4) Transplantée à un receveur humain en tant qu'unité anatomique/structurelle
- 5) Ayant fait l'objet d'une manipulation minimale (c'est-à-dire l'absence d'intervention pouvant modifier les caractéristiques originales pertinentes du greffon, liées à son utilité pour la reconstruction, la réparation ou le remplacement)
- 6) Pour une utilisation homologue (le greffon doit remplir la ou les mêmes fonctions chez le receveur que chez le donneur)
- 7) Non combinée à un dispositif médical
- 8) Sensible à l'ischémie et par conséquent conservée temporairement et non cryoconservée
- 9) Exposée au rejet d'allogreffe, nécessitant généralement un traitement immunosuppresseur qui peut engendrer un risque de complications chez le receveur.

La VCA permet donc le **remplacement d'une perte importante de substance corporelle dont la conséquence est un handicap fonctionnel ou sociétal majeur, responsable d'une altération de la qualité de vie et de dommages psychologiques majeurs**. Il existe différents types de VCA : les deux plus fréquentes sont la greffe de tout ou partie du membre supérieur i.e. *Upper Extremity Transplantation* (UET) et la greffe partielle ou totale de visage i.e. *Facial Transplantation* (FT). D'autres

VCA ont été rapportées par la suite : la paroi abdominale, les organes fonctionnels du cou, l'articulation du genou, l'utérus, le pénis, ainsi que les greffes de crâne et de cuir chevelu (2).

Les causes des pertes tissulaires nécessitant une VCA sont diverses : traumatiques ou accidentelles (ex. : explosion, brûlure, électrisation, morsure, accident de machinerie, traumatisme balistique), congénitales (ex. : malformation artérioveineuse, neurofibromatose), ou secondaires à une affection médicale comme un choc septique, la maladie de Kawasaki, etc.

La VCA est à différencier des transplantations d'organe solide i.e. *Solid Organ Transplantation* (SOT) regroupant la greffe rénale et les transplantations d'organe solide non rénal i.e. *Non Renal SOT* (NRSOT) comme le foie, le pancréas, l'intestin, le cœur et les poumons. En effet, la VCA est considérée comme une **greffe « life-enhancing »** (dont le rôle est d'améliorer la qualité de vie), contrairement aux NRSOT qui sont des procédures « life-saving » (vitales).

2. Histoire et épidémiologie de la VCA

La faisabilité des VCA est permise par les progrès de la microchirurgie et l'accumulation des compétences depuis la première anastomose microchirurgicale réalisée par Jacobson et Suarez en 1960 (3). La toute première VCA rapportée chez l'homme est une allogreffe de main réalisée en Équateur en 1964, mise en échec après 2 semaines par défaut d'immunosuppression (4).

Le premier succès d'UET n'est réalisé que 34 ans plus tard, avec la **première allogreffe de main** pratiquée en France, à Lyon, par l'équipe du Pr Dubernard **en 1998** (5), suivie de la première aux États-Unis, à Louisville, Kentucky, en 1999. Ces succès furent suivis de la première double transplantation de main en 2000 à Lyon (6), la **première greffe partielle de visage en 2005** à Amiens par l'équipe du Pr Devauchelle (7), la première greffe totale de visage à Barcelone en 2010 (8), puis la première greffe combinée de visage et des mains en 2020 à New York (9).

Bien que le recours à la VCA reste exceptionnel, l'incidence pourrait être amenée à augmenter dans les décennies à venir du fait de l'accroissement de la population et des indications, et l'amélioration des compétences chirurgicales. À titre d'exemple, l'incidence des traumatismes craniofaciaux non fatals a augmenté de 56 % aux États-Unis entre 2005 et 2014, en dépit d'une diminution de 25 % des accidents de machinerie (10).

En octobre 2024, on dénombre **au moins 155 VCA, dont 105 UET et 50 FT réalisées dans plus d'une trentaine de centres à travers le monde**, principalement en Europe, aux États-Unis et en Chine. Tous les cas d'UET et de FT sont reportés par l'*International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation* (IRHCTT), une initiative internationale fondée en mai 2002 dont l'objectif est de

collecter et centraliser les données concernant la VCA et d'informer la communauté scientifique sur le sujet (11). La cohorte de VCA suivie à Lyon intègre les patients receveurs d'UET à Lyon et de FT à Amiens depuis 1998, soit 12 patients.

II. Considérations éthiques de la VCA : des bénéfices et des risques

Le caractère « non vital » d'une allogreffe des avant-bras ou d'un visage implique d'évaluer avec une grande vigilance le rapport-bénéfice/risque de la procédure. Les patients concernés sont le plus souvent jeunes et peu morbides avant la greffe, et les bénéfices potentiels de celle-ci sont à balancer avec les risques liés à l'intervention, à l'allo-immunisation et aux complications des immunosuppresseurs.

La survie-greffon est de 85,4 % pour la FT (12) et 89 % à 10 ans pour l'UET (13). La mortalité totale est de 9 % : 14 patients sont décédés, dont 9 receveurs de FT, 4 receveurs d'UET et 1 receveur d'une greffe combinée (visage et membres supérieurs).

1. Avantages et bénéfices

L'objectif premier des VCA est de **restaurer la fonction du groupe tissulaire** perdu : les résultats sont globalement excellents sur ce point, que ce soit en termes de motricité et de sensibilité, pour la FT (14, 15, 16) comme pour l'UET (13, 17). Les patients transplantés des mains sont capables de tenir et utiliser des objets et de réaliser la plupart des activités quotidiennes : manger, se laver, utiliser le téléphone, conduire, écrire ; les membres supérieurs jouant également un rôle essentiel de communication non verbale et d'interaction avec l'environnement (18, 19). La FT permet quant à elle de manger et de boire, de mastiquer et d'avaler, et surtout de retrouver la capacité à interagir avec autrui par les expressions faciales, le sourire, la possibilité d'embrasser, et bien sûr la parole. De nombreux patients ont une trachéostomie avant l'opération, progressivement sevrée au décours du geste. Il existe également un **enjeu esthétique**, surtout dans les FT, la majorité des receveurs se disant « très satisfaits » par leur nouveau visage (15, 20).

L'**amélioration de la qualité de vie** constitue la pierre angulaire de ces procédures : le handicap généré par une amputation ou un traumatisme facial est tel qu'il retentit sur tous les domaines de la vie (vie professionnelle, relations amoureuses et amicales, loisirs, confiance en soi...). La transplantation offre ainsi l'espoir de reprendre une vie « normale ». En pratique, une majorité de

patients décrit une amélioration des scores de qualité de vie : 65 % pour la FT (21, 22) et 75 % pour l'UET (23). Concernant les UET, les résultats sur la qualité de vie ont été comparés aux prothèses orthopédiques avec de meilleurs scores dans la plupart des catégories (aptitudes physiques, santé mentale, vitalité) (24). Les prothèses permettent un mouvement simple alors que l'allogreffe permet l'ajustement de la force, le sens du toucher, la perception de la chaleur et une apparence humaine (19).

Le recueil des données psychosociales est hétérogène, mais les résultats sont encourageants : les patients ont pour la plupart totalement accepté et intégré leur greffon, et réussi leur **réintégration sociale** (25, 26, 27). De nombreux patients ont pu reprendre un travail après leur VCA, non sans une rééducation longue et laborieuse, et entreprendre une vie amoureuse. Il est à déplorer toutefois un décès par suicide chez un patient dont le traumatisme initial était secondaire à une tentative de suicide (28), et plusieurs cas de non-observance thérapeutique responsables de pertes de greffon, notamment la toute première UET à Lyon, avec perte du greffon à 27 mois (29), justifiant d'une évaluation psychologique approfondie lors du bilan prétransplantation.

2. Risques et inconvénients

Les risques de la VCA commencent pendant l'intervention chirurgicale avec les complications qui y sont associées : thrombose vasculaire (14 %, fréquente en raison des nombreuses anastomoses), hématome, sérome et hémorragies (5 %), fistules (2 receveurs de FT) et ischémie reperfusion (30 %). Ces complications nécessitent souvent de multiples reprises chirurgicales, parfois également justifiées pour réfections et plasties diverses, avec des hospitalisations répétées.

La problématique inhérente à l'allotransplantation réside en l'**allo-immunité responsable du phénomène de rejet**. Le rejet aigu est presque systématique dans la VCA, puisqu'au moins 1 épisode de rejet a été observé chez 86 % des receveurs de FT et 92 % des receveurs d'UET (30). L'incidence accrue en comparaison aux SOTs s'explique, entre autres, par la forte immunogénicité de la peau (31). Ces épisodes de rejet sont bien maîtrisés dans l'extrême majorité des cas, nécessitant parfois une importante majoration du traitement immunosuppresseur. Le rejet chronique clinique, décrit par *Morelon et al.* (32), concerne 11 % des patients (30) et peut être responsable, outre les séquelles esthétiques, d'une dysfonction irréversible du greffon, voire nécessiter son ablation définitive. Deux retransplantations de face ont été pratiquées dans ce contexte (33, 34).

Ce risque de rejet nécessite donc impérativement la **prescription à vie d'un traitement immunosuppresseur**. Le régime immunosuppresseur constitue l'élément le plus controversé du

programme de VCA, et se situe au cœur du débat à son sujet, car il est responsable de la majorité des complications liées à la VCA. Le protocole d'immunosuppression comprend une **thérapie d'induction** pouvant inclure la Thymoglobuline (ATG), la Méthylprednisolone, et plus rarement le Basiliximab, l'Alemtuzumab, le Rituximab, le Cyclophosphamide, la greffe de cellules souches hématopoïétiques ou mésenchymateuses... ; et une **thérapie de maintenance** composée habituellement de Tacrolimus, de Mycophénolate mofétil (MMF) ou Acide Mycophénolique (MPA) et d'un corticostéroïde, et plus rarement d'un inhibiteur de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) Sirolimus ou Everolimus, de Belatacept, d'Azathioprine ou de Ciclosporine (35).

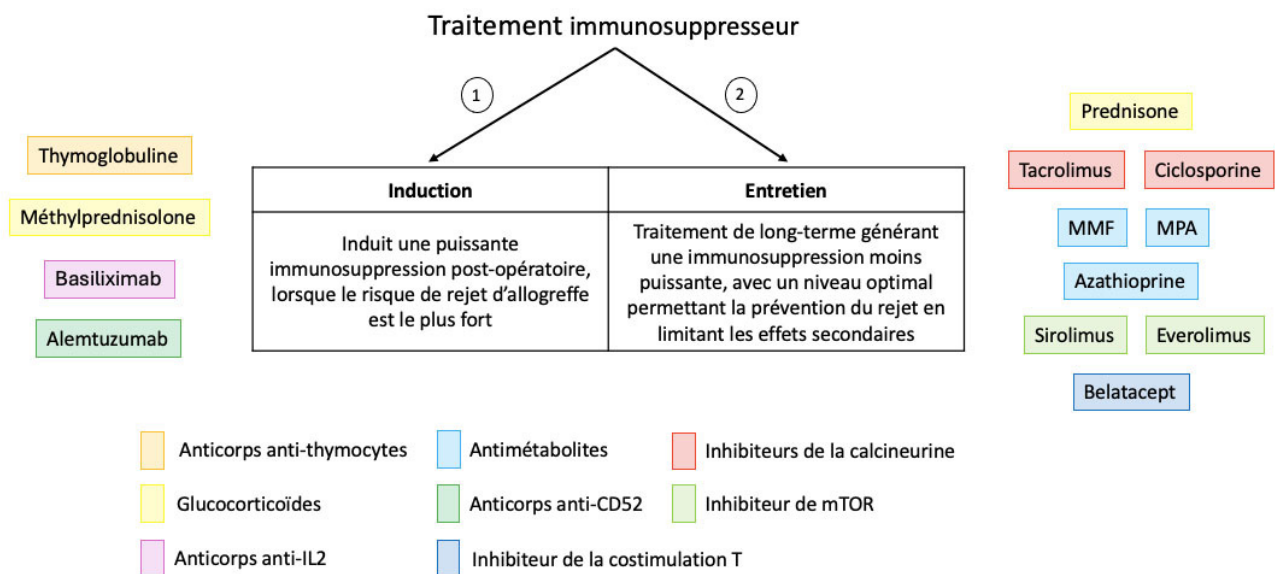


Figure 1 : régime immunosuppresseur utilisé dans la VCA (traduit de *Huelsboemer et al.* (35))

Les complications liées aux immunosuppresseurs peuvent se classer en 4 catégories : les infections opportunistes, les néoplasies, les complications métaboliques, et les autres (30, 35).

- La complication la plus fréquente, les **infections opportunistes**, est directement liée à l'état d'immunosuppression. Ces infections sont parfois sévères et concernent 58 % des receveurs de VCA : 68 % pour la FT et 52 % pour l'UET. Elles se présentent majoritairement la première année post-transplantation, et ce, malgré la prescription de prophylaxies anti-infectieuses : cotrimoxazole, valganciclovir selon le statut sérologique au cytomégalovirus (CMV). Les infections cutanéomuqueuses sont les plus fréquentes (surtout bactériennes et à Candida), suivies des infections virales (le plus souvent à CMV : 11,5 % des patients développent une infection à CMV, par primo-infection ou réactivation). En période tardive, ces infections virales sont plus rares, contrairement aux infections ORL et gastro-intestinales (36, 37).

- Viennent ensuite les **complications métaboliques**. La plus fréquente (20 à 45 %) est l'hyperglycémie à jeun pouvant évoluer vers un diabète post-transplantation i.e. *Posttransplantation Diabetes Mellitus* (PTDM) chez 5 – 10 % des patients. L'hyperglycémie est engendrée par la corticothérapie et les inhibiteurs de la calcineurine (CNI). L'altération de la fonction rénale, sujet de ce travail, est suivie de l'hypertension artérielle (HTA) (10 à 15 %, due à la corticothérapie et aux CNI) et des dyslipidémies (13 %, favorisées par la corticothérapie et les inhibiteurs de mTOR) (30, 35).
- Le **risque néoplasique**, évalué actuellement à 7 %, est potentiellement sous-estimé par un manque de recul. Il s'agit plus précisément des cancers de la peau (38) ainsi que des syndromes lymphoprolifératifs induits par le virus d'Epstein-Barr après une greffe (39, 40). Les cancers solides sont plus rares avec un sur risque estimé à x2 (41, 42).
- Parmi les **autres complications**, on peut citer les complications hématologiques, dont les cytopénies (18 %, en particulier sous MMF et inhibiteurs de mTOR) et la maladie sérique (plus rare, 2 cas décrits), les complications gastro-intestinales (diarrhées le plus souvent), osseuses (ostéoporose, fractures), cutanéomuqueuses (ulcérations).

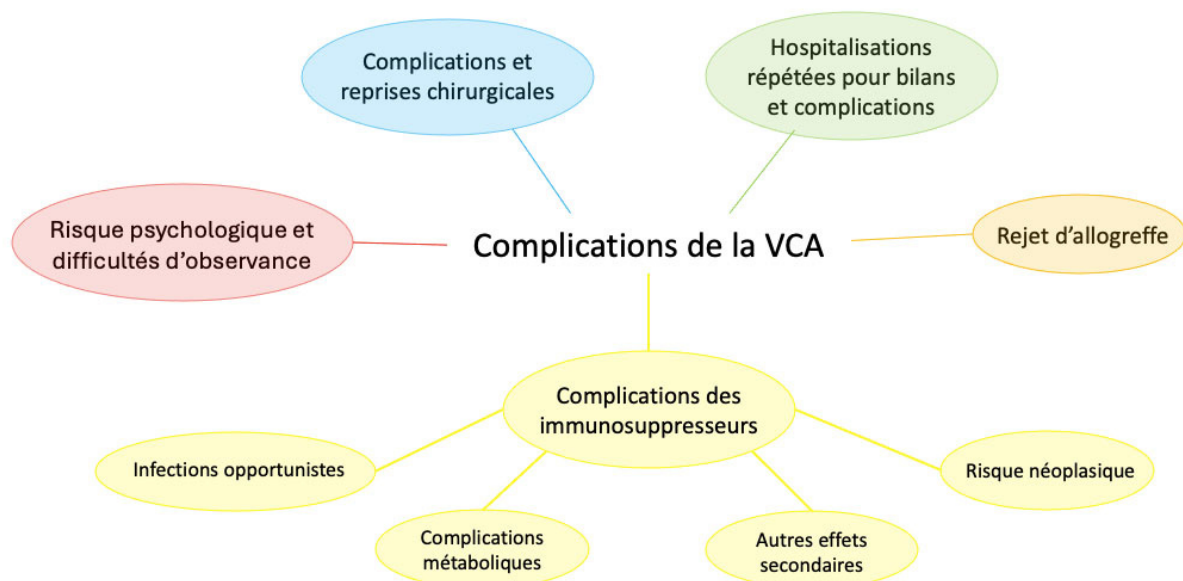


Figure 2 : risques et complications fréquentes retrouvées dans la VCA

C'est l'importance de cette balance-bénéfices/risques, pilier des décisions thérapeutiques et au cœur du débat éthique autour de la VCA, qui justifie l'évaluation précise de ces complications, et en particulier ici : l'insuffisance rénale.

III. Insuffisance rénale : généralités

1. Définitions et classification de la maladie rénale

Les reins assurent l'**homéostasie de l'organisme** en assurant, lors de la formation de l'urine, l'épuration des déchets/toxines issus du métabolisme et le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique et acido-basique, ainsi que la balance minérale. Ils ont également une **fonction endocrine** avec la production d'hormones, comme la vitamine D active, l'érythropoïétine (EPO, nécessaire à la production des hématies), et la rénine jouant un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est considéré comme le meilleur marqueur de la fonction rénale, utilisé afin d'évaluer la capacité des reins à assumer son rôle d'épuration et, en cas de maladie avec possible retentissement rénal, d'estimer puis de suivre le degré de l'atteinte rénale.

a. Maladie rénale chronique

La maladie rénale chronique (MRC) est définie par les *Kidney Disease — Improving Global Outcomes* (KDIGO) (43) comme la présence d'anomalies de la structure ou de la fonction des reins, depuis au moins 3 mois, peu importe la cause, ayant des implications pour la santé (table 1). La MRC peut être classifiée selon sa cause, en fonction du DFG (table 2), et selon le rapport albuminurie/créatininurie (RAC). On parle d'**insuffisance rénale chronique** (IRC) à partir du grade IIIA, soit un DFG < 60 ml/min/1,73 m².

Table 1 : Critères de maladie rénale chronique (au moins 1 critère présent sur minimum 3 mois)	
Diminution progressive et irréversible du DFG	DFG < 60 ml/min/1,73 m ² (grade IIIA à V)
Marqueurs de dommage rénal (1 ou plus)	Albuminurie (RAC > 30 mg/g ou 3 mg/mmol) Hématurie persistante Troubles hydroélectrolytiques ou autres anomalies par dysfonction tubulaire Anomalies histologiques Anomalies structurelles en imagerie Antécédent de transplantation rénale

Table 2 : Classification de la MRC selon le DFG		
Stade	DFG (ml/min/1,73 m²)	Description
I	> 90	Maladie rénale à DFG normal ou élevé
II	60 — 89	Maladie rénale à DFG faiblement diminué
IIIA	45 — 59	Insuffisance rénale légère à modérée
IIIB	30 — 44	Insuffisance rénale modérée à sévère
IV	15 — 29	Insuffisance rénale sévère
V	< 15	Insuffisance rénale terminale

Les causes de MRC sont nombreuses et peuvent être classées en différentes catégories : néphropathies glomérulaires, néphropathies tubulo-interstitielles, néphropathies vasculaires. La recherche étiologique est systématique et impactera la prise en charge thérapeutique reposant sur des mesures de néphroprotection et un éventuel traitement spécifique. Cette recherche implique divers examens paracliniques pouvant aller jusqu'à l'examen histologique d'une biopsie rénale ou des explorations génétiques.

Au stade le plus avancé d'insuffisance rénale, la suppléance rénale peut devenir vitale. Celle-ci prend la forme soit de la dialyse chronique (hémodialyse ou dialyse péritonéale), soit de la transplantation rénale, issue d'un donneur vivant ou d'un donneur décédé anonyme. À défaut, l'approche, active sans suppléance, est nommée « traitement conservateur ».

b. Insuffisance rénale aiguë

Quant à elle, l'insuffisance rénale aiguë (IRA) est définie par les KDIGO (44) comme une diminution brutale de la fonction rénale. Le diagnostic repose des critères validés que sont l'élévation de la créatininémie, protéine d'origine musculaire et d'élimination rénale dont nous discuterons plus loin, ou la diminution de la diurèse :

- Augmentation de la créatininémie de > 26,5 $\mu\text{mol/l}$ en 48 h
- Augmentation de la créatininémie > 1,5 fois la valeur de base en moins de 7 jours
- Diurèse < 0,5 ml/kg/h pendant 6 h

La sévérité de l'IRA est classée en 3 stades par les recommandations KDIGO, selon la créatininémie et la diurèse (table 3).

Table 3 : Stadification de l'IRA		
Stade	Créatininémie	Diurèse
1	Augmentation de > 26,5 umol/l OU 1,5 – 1,9 fois la base	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 à 12 h
2	2 à 2,9 fois la valeur de base	< 0,5 ml/kg/h pendant > 12 h
3	> 3 fois la valeur de base OU Augmentation > 353,6 umol/l OU Nécessité d'EER	< 0,3 ml/kg/h pendant > 24 OU Anurie de > 12 h

L'IRA est fréquente, le plus souvent réversible, ce qui signifie qu'un diagnostic rapide et une prise en charge précoce sont nécessaires. Elle constitue un syndrome clinique large, englobant diverses étiologies pouvant être classées en différentes catégories : IRA prérénale, ou fonctionnelle (en situation d'hypovolémie ou d'altération hémodynamique rénale), IRA post-rénale, ou obstructive (en cas d'obstacle sur les voies urinaires), et IRA organique, ou parenchymateuse, composée elle-même de plusieurs sous-catégories selon le type d'atteinte prédominante. On note notamment les dommages au niveau des glomérules, des vaisseaux sanguins, la nécrose tubulaire (ischémique, toxique, etc.), ainsi que la néphrite tubulo-interstitielle.

2. Conséquences de l'insuffisance rénale

a. Mortalité globale

D'après l'étude *Global Burden Disease* publiée en 2020 (45), la MRC était responsable de 1,2 million de décès à l'échelle mondiale en 2017, plaçant cette pathologie au **12^e rang des causes de décès**. D'après les estimations, la mortalité liée à la MRC devrait augmenter dans les années à venir jusqu'à atteindre la 5^e place des causes de décès dans le monde en 2040 (46). *Go et al.* (47) démontraient déjà il y a 20 ans une augmentation du risque de mortalité de 20 % pour une MRC stade IIIA, de 80 % au stade IIIB, un risque x 3,2 au stade IV et enfin un risque multiplié par 5,9 au stade V.

b. Morbidité-mortalité cardiovasculaire

Les pathologies cardiovasculaires regroupent les coronaropathies, les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme et les morts subites. Elles concernent **plus de la moitié des patients avec une IRC de stade IV ou V** (48), et sont liées à diverses complications, plus

fréquentes que dans la population générale, comme l'hypertrophie ventriculaire gauche ou les remaniements vasculaires.

Le risque élevé de décès cardiovasculaire chez les patients atteints de MRC s'explique d'abord par la prévalence élevée de **facteurs de risque cardiovasculaires** dans cette population (âge avancé, diabète, hypertension artérielle, tabagisme et dyslipidémie). Ainsi, dans la cohorte française *CKD-REIN*, 91 % des patients IRC présentent une HTA, 43 % sont diabétiques et 35 % sont obèses (l'obésité étant définie par un indice de masse corporelle [IMC] > 30 kg/m²) (49).

L'IRC est également un **facteur de risque indépendant d'évènement cardiovasculaire**. Selon *Go et al.* (47), le risque est multiplié par 1,4 au stade IIIA, par 2 au stade IIIB, par 2,8 au stade IV et par 3,1 au stade V. Cela s'explique par plusieurs facteurs de risque propres à la MRC : profil lipidique pro-athérogène (insulinorésistance, toxines urémiques, stress oxydatif, état pro-inflammatoire) pouvant aggraver une dyslipidémie préexistante (50), surcharge hydrosodée pouvant aggraver une HTA et une HVG préexistante, calcifications vasculaires par anomalies du bilan phosphocalcique, **anémie** par défaut de synthèse d'EPO (51), inflammation chronique et dysfonction endothéliale liées aux toxines urémiques (52), etc.

c. Autres complications de l'IRC

Plus le DFG décline et donc l'IRC progresse, plus les complications d'ordre métabolique apparaissent, et ce, dès les stades précoces d'IRC. On peut citer :

- Les **désordres phosphocalciques**, comprenant une carence en vitamine D active (calcitriol), une hypocalcémie avec hyperparathyroïdie secondaire et une hyperphosphatémie (53). Ces désordres sont à l'origine de calcifications vasculaires et d'une ostéopathie (anciennement ostéodystrophie rénale) avec risque de fracture (54).
- L'**acidose métabolique**, par accumulation d'acides faibles insuffisamment éliminés, à l'origine d'un hypercatabolisme musculaire pouvant évoluer vers la sarcopénie, d'une aggravation des lésions osseuses et d'une majoration du risque d'hyperkaliémie (51) ;
- L'**hyperkaliémie**, multifactorielle, favorisant les troubles du rythme avec un risque d'arrêt cardiocirculatoire (51) ;
- Une **dysrégulation du système immunitaire** avec susceptibilité aux infections et réponse atténuée aux vaccinations ;

- Mais encore l'**hyperuricémie** (55), l'**insulinorésistance** (56), un risque de **dénutrition** protéino-énergétique (57) et des **troubles de l'hémostase primaire**.

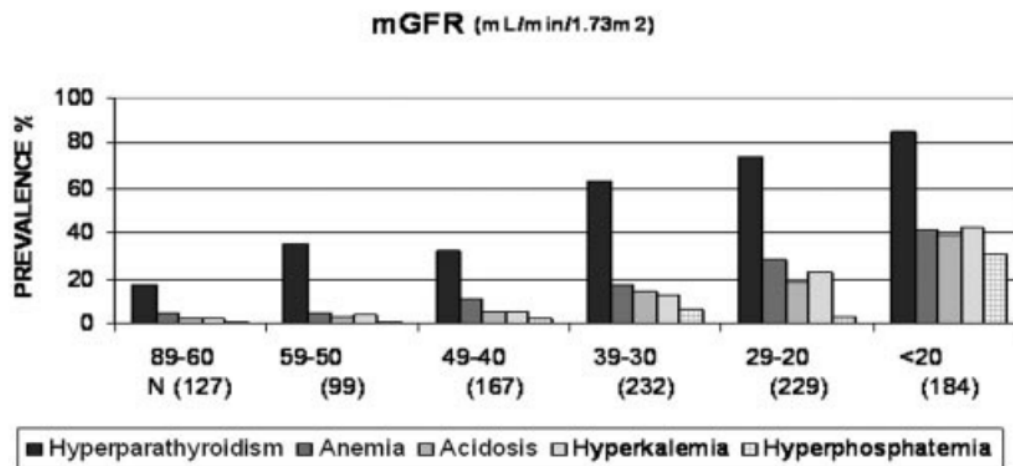


Figure 3 : Prévalence des complications métaboliques selon le DFG mesuré. Moranne O. et al. JASN 2009 (51)

Enfin, en cas d'IRC très avancée, un **syndrome urémique** se développe progressivement par accumulation des toxines urémiques comportant asthénie, anorexie, troubles neurologiques et cognitifs, syndrome des jambes sans repos, insomnie, troubles digestifs, prurit ; parallèlement à la chute de la diurèse exposant au risque d'œdème pulmonaire aigu.

Nous n'aborderons pas les complications liées aux techniques d'épuration extrarénale et à la transplantation rénale, tout aussi nombreuses.

IV. Méthodes de mesure et d'estimation de la fonction rénale

Le débit de plasma filtré par les reins, ou DFG, est proportionnel au nombre de néphrons fonctionnels : il diminue avec la réduction de leur nombre, que ce soit lié à l'âge ou à une atteinte lésionnelle, ce qui fait du DFG le meilleur marqueur quantitatif de fonction rénale (58). Le DFG peut être mesuré en exploration fonctionnelle rénale (EFR) à partir de la clairance d'un traceur exogène (gold-standard), ou estimé à partir de substances endogènes (59).

1. La mesure du DFG : gold-standard

La mesure du DFG peut s'avérer nécessaire lorsque la situation clinique nécessite l'obtention d'une valeur précise de DFG (don vivant, décision thérapeutique, protocole d'essai clinique, etc.), ou lorsque les performances attendues des méthodes d'estimation sont très inférieures à la population

générale, par exemple les situations où la masse musculaire (pour la créatinine) est très différente de la population générale (obèse morbide, anorexie sévère, nanisme, amputations multiples, etc.) (43, 60).

Elle fait appel au **concept de clairance**, qui correspond au volume de plasma virtuel épuré d'une substance par unité de temps. Ce concept s'applique à une substance dont la filtration glomérulaire est libre (petite taille, non liée aux protéines) et dont le transit tubulaire ne la fait pas subir de réabsorption, de sécrétion ou de métabolisme. La quantité excrétée dans l'urine par unité de temps sera alors égale au débit de substance filtré. La clairance urinaire est donc égale au DFG. Il n'y a pas de substance endogène qui réponde totalement à ces critères. La mesure du DFG fait donc appel à des **substances exogènes**, administrées soit en bolus unique, soit par perfusion continue. En outre, si la substance est de distribution extracellulaire exclusive et qu'elle n'a pas de clairance extrarénale, le DFG peut être approché à partir de la décroissance de sa concentration plasmatique. La clairance plasmatique peut alors être une alternative intéressante à la clairance urinaire (61).

Différents traceurs exogènes ont été utilisés dans cette indication, avec leurs avantages et leurs limites :

- L'**inuline**, polymère de fructose aux caractéristiques idéales (62), utilisée jusqu'à 2010 à Lyon. Elle n'est plus disponible depuis 2018 du fait de cas d'hypersensibilité.
- L'**iohexol** est un produit de contraste iodé. Il est principalement utilisé pour la mesure de la clairance plasmatique après une injection unique (63). Elle est utilisée en routine depuis 2010 à Lyon.
- Des **radiopharmaceutiques**, comme l'iothalamate marqué à l'iode (^{125}I iothalamate), le DTPA marqué au technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ DTPA), et l'EDTA marqué au chrome (^{51}Cr EDTA), substances idéales marquées radioactivement, utilisables en clairance urinaire ou plasmatique (64). Ils ne sont pas utilisés en routine aux EFR de Lyon.

Les performances de ces méthodes de mesure sont excellentes, mais leur usage est coûteux et chronophage, justifiant la recherche de méthodes d'estimation du DFG à partir de marqueurs biologiques endogènes, urinaires ou plasmatiques, réalisables facilement en ville ou à l'hôpital.

2. Méthodes d'estimation du DFG

La **créatinine**, **protéine issue du métabolisme musculaire**, est une substance endogène dont les caractéristiques étaient les plus proches d'une substance idéale jusqu'à récemment. Sa production

quotidienne, pour un même individu, est relativement stable dans le temps, mais est fortement liée à la masse musculaire expliquant le manque de précision des formules utilisant la créatinine dans certaines situations citées plus haut.

Pour estimer le DFG à partir de la créatinine, plusieurs méthodes ont été proposées au fil du temps :

- La **clairance urinaire des 24 h**, dont les limites sont une valeur surestimée du DFG du fait d'une légère sécrétion tubulaire proximale et l'incertitude du caractère complet du recueil urinaire, n'est plus recommandée en dehors de quelques rares situations
- La **créatinine plasmatique**, affichant une relation inverse avec le DFG, dont l'élévation sur un temps court reste la référence pour le diagnostic d'IRA. Des formules mathématiques permettant d'estimer le DFG à partir de la créatininémie ont été développées, prenant en compte plusieurs paramètres anthropométriques (âge, sexe, poids, ethnie). Les principales sont les suivantes :
 - La **formule de Cockcroft et Gault**, établie en 1976, est longtemps restée la formule de référence (65). Elle n'est plus appliquée de nos jours, car trop imprécise en comparaison aux formules plus récentes.
 - La **formule MDRD** (*Modification of Diet in Renal Disease*) simplifiée modifiée en 2006 (66), excluant le poids des paramètres, établie à partir de sujets avec une IRC, n'est plus recommandée à l'heure actuelle, mais reste parfois rendue par les laboratoires.
 - La **formule CKD-EPI** (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) de 2009 (67), qui utilise les mêmes paramètres que la précédente, mais établie avec un nombre important de sujets normorénaux, est la formule actuellement recommandée dans les KDIGO. Elle a une meilleure précision que MDRD et que la formule CKD-EPI de 2021, qui est moins précise en population non noire (de ce fait, elle n'est pas appropriée pour notre population).

Formule MDRD (2006) : $175 * (\text{Créat} / 88.4)^{-1.154} * \text{Age}^{-0.203} * (0.742 \text{ si sexe féminin}) * (1.212 \text{ si sujet noir})$

Formule CKD-EPI (2009) : $141 * \min(\text{Créat} / k)^a * \max(\text{Créat} / k)^{-1.209} * 0.993^{\text{Age}} * (1.018 \text{ si sexe féminin}) * (1.159 \text{ si sujet noir})$; avec $k=0.7$ pour les femmes et 0.9 pour les hommes, $a=-0.329$ pour les femmes et -0.411 pour les hommes

Depuis quelques années, l'intérêt a été relancé pour une autre substance endogène, dont le dosage est désormais standardisé : la **cystatine C**, une protéine produite par toutes les cellules nucléées de l'organisme, librement filtrée par le glomérule, puis dégradée au niveau du tubule proximal. Les formules utilisant la cystatine C, éventuellement associées à la créatinine (ex : CKD-EPI-cystatine + créatinine), ont montré une très bonne précision dans l'estimation du DFG (68). Son utilisation en routine est d'ores et déjà possible, mais plutôt en 2^e intention, étant donné le coût de son dosage plus important que celui de la créatinine, d'après les dernières recommandations KDIGO 2024, avant de proposer une mesure du DFG par traceur exogène. Récemment, le groupe européen EKFC (*European Kidney Function Consortium*) a proposé une nouvelle équation utilisant la créatininémie ou la cystatine, sans inclure le sexe et l'ethnie, dont les performances sont excellentes et supérieures aux formules CKD-EPI, notamment chez les moins de 40 ans (69).

V. La maladie rénale en transplantation d'organe solide non rénale

Afin d'approcher l'évolution de la fonction rénale des patients receveurs de VCA, on peut dans un premier temps s'intéresser à celle des patients greffés d'organe solide, et notamment des patients receveurs de transplantation d'organe solide non rénale (NRSOT) : cœur, poumons, foie et intestins ; en excluant donc les transplantés rénaux, population trop spécifique (rein unique, à risque de rejet du greffon et de récurrence de néphropathie).

1. Incidence de la maladie rénale chronique chez les patients receveurs de NRSOT

L'incidence de la MRC rapportée parmi les receveurs de NRSOT est variable selon les séries du fait de définitions et de durées de suivi différentes. Globalement, les différentes séries rapportent une réduction de 15 à 40 % du DFG la première année, suivie d'un déclin plus lent. **Près de la moitié des patients développent une IRC de stade III ou plus** après 7 à 10 ans de suivi en moyenne, avec 1 à 29 % des patients atteignant le stade V (70).

En 2003, l'équipe de recherche dirigée par *Ojo* a détaillé la plus vaste étude jamais réalisée évaluant la MRC dans la NRSOT. Parmi les 69 321 Américains receveurs de NRSOT entre 1990 et 2000, 16,5 % ont développé une forme avancée de maladie rénale (DFG inférieur à 30 ml/min/1,73 m²) et 4,8 % ont eu recours à l'hémodialyse ou à la transplantation rénale (71).

Concernant la transplantation hépatique, *Gonwa et al.* (72) retrouvaient en 2001 chez 834 patients 18 % d'IRC sévère à 13 ans de suivi. Puis, en 2004, la même équipe retrouvait un DFG moyen

à 5 ans de 55 ml/min/1,73 m² sur une cohorte de 1447 patients (73). En 2006, *O’Riordan et al.* (74) évaluaient chez 230 receveurs de greffe hépatique irlandais l’incidence de l’IRC à 56,77 % pour le stade III, 6,11 % pour le stade IV et 2,26 % pour le stade V, à 10 ans. Plus récemment, *Allen et al.* (75) retrouvaient 40 % d’IRC de stade III ou plus dès 4 mois post-transplantation parmi 1211 greffés hépatiques.

En transplantation cardiaque ou pulmonaire, l’incidence de la MRC est encore plus importante. Selon les données du registre de l’*International Society of Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), 27 %, 34 % et 40 % des patients, respectivement à 5 ans, 7 ans et 10 ans, développaient une IRC définie par une créatininémie > 220 umol/L ou par la nécessité d’une épuration extrarénale (EER) (70, 76). *Rubel et al.* (77) montraient dans une cohorte de 370 patients transplantés cardiaques une réduction de > 50 % du DFG chez 23 % des patients à 3 ans, ainsi que 20 % d’IRC terminale hémodialysée à 10 ans. Dans la série de 352 greffés cardiaques de *Hamour et al.* (78) en 2008, la probabilité cumulée d’atteindre un DFG < 45 ml/min/1,73 m² étaient de 83 % à 10 ans. En 2020, plus récemment, dans une cohorte lyonnaise de 29 greffés pulmonaires, *Florens et al.* (79) montraient une réduction moyenne du DFG mesuré de 48 ml/min/1,73 m² à 1 an. 60 % des patients ont perdu au moins 50 % de leur DFGm prégreffe, et 66 % d’entre eux ont développé une IRC de stade III ou plus (versus 7 % avant la transplantation).

2. Facteurs de risque d’insuffisance rénale chronique chez les patients receveurs de NRSOT

Les premiers facteurs associés à la dysfonction rénale chez les patients avec NRSOT ont été décrits par *Ojo et al.* (71). Ils retenaient l’âge avancé, le **sexe** féminin, l’**ethnie** asiatique, un **DFG** altéré avant transplantation (avec un risque proportionnel à la baisse du DFG), un antécédent d’**IRA** nécessitant l’EER, une IRA sévère post-transplantation (baisse de DFG de plus de 50 % ou nécessité d’EER), ainsi que les antécédents d’**HTA**, de **diabète** ou d’**hépatite C**. Ces facteurs de risque seront retrouvés dans différentes séries et revues par la suite, auxquels peuvent s’ajouter, selon les séries, l’usage de **CNI**, le **rejet d’allogreffe**, l’**obésité**, un **PTDM**, l’HTA post-transplantation, une néphropathie au **BK virus** (70, 76, 80).

Certains **facteurs de risque** sont **spécifiques au type de transplantation**. On peut citer l’assistance ventriculaire, une chirurgie cardiaque antérieure et l’athérosclérose systémique pour la greffe cardiaque ; l’infection CMV, la mucoviscidose, l’hypertension artérielle pulmonaire, la nécessité de ventilation mécanique et l’échec d’extubation pour la greffe pulmonaire ; l’obésité sévère, l’ethnie

noire américaine, un TIPS, l'hyperuricémie, la cirrhose biliaire primitive, un score MELD élevé et la consommation d'alcool post-transplantation dans la greffe hépatique (70, 81).

3. Étiologies de la maladie rénale chronique chez les patients receveurs de NRSOT

La plupart des auteurs attribuent l'IRC des patients transplantés à la toxicité des immunosuppresseurs, en particulier des CNI, sans preuve histologique. Ont été rapportées dans la littérature plusieurs séries de patients (entre 20 à 100 patients par série) ayant bénéficié de ponction-biopsies rénales (PBR) (81, 82, 83, 84, 85, 86, 87).

De manière intéressante, des signes histologiques de **toxicité des CNI** (hyalinose artériolaire nodulaire) étaient présents de façon très variable, soit de 15 à 70 % des cas. Les autres lésions histologiques les plus courantes sont l'atteinte vasculaire (40 à 80 %) ou la **néphroangiosclérose**, la **hyalinose segmentaire et focale** (5 à 34 %) et la **néphropathie diabétique** (2 à 30 %). Des lésions chroniques de fibrose interstitielle et atrophie tubulaire sont retrouvées dans 30 à 90 %. Des cas de **glomérulopathies** (hors diabète) ont été rapportés, notamment des glomérulonéphrites membrano-prolifératives (jusqu'à 10 %), une néphropathie à IgA, une glomérulonéphrite extramembraneuse, une glomérulonéphrite à anticorps anti-MBG (membrane basale glomérulaire), une glomérulonéphrite post-infectieuse, une glomérulopathie immunotactôide. Enfin, des lésions de **microangiopathie thrombotique** (MAT) sont décrites dans 0 à 13 % des biopsies selon les séries.

Ces données sont soumises à un biais important en lien avec l'indication de réalisation des PBR : protéinurie sévère, élévation rapide de la créatininémie, hématurie, qui ne sont pas typiques de la néphrotoxicité des CNI. Elles témoignent toutefois de la présence fréquente d'atteintes rénales non liées aux CNI chez les patients receveurs de NRSOT.

4. Performance des formules d'estimation du DFG chez les patients receveurs de NRSOT

Les candidats à une transplantation d'organe sont fréquemment comorbides, dénutris ou avec une faible masse musculaire, et les formules d'estimation du DFG ne sont pas validées pour cette catégorie de population. Plusieurs auteurs ont évalué les formules CKD-EPI (créatinine) et MDRD dans la NRSOT, en comparaison aux mesures du DFG par traceur exogène (inuline, iohexol, chrome-EDTA ou iode-iothalamate). Tous s'accordent sur une **performance modeste, surestimant le DFG réel**.

Shaffi et al. (88) ont montré dans une cohorte de 3622 SOTs (incluant 53 % de greffés rénaux) une erreur moyenne de 10,6 ml/min/1,73 m² et un P30 (pourcentage de DFG estimé se situant dans les 30 % autour du DFG mesuré) de 78,9 % pour le CKD-EPI, et une erreur moyenne de

11 ml/min/1,73 m² et un P30 de 78,9 % également pour le MDRD. Dans une série de 1211 greffés hépatiques, la mesure du DFG (par rapport au DFG_e selon MDRD) permettait de reclassifier 42 % des patients avec DFG_e > 90 ml/min/1,73 m², 40 % avec MRC stade II, 54 % au stade IIIA, 45 % au stade IIIB et 32 % pour un DFG_e < 30 ml/min/1,73 m² (75). En transplantation cardiaque, *Soderlund et al.* (89) ont constaté avec le CKD-EPI une surestimation du DFG de 12,2 ml/min/1,73 m², une erreur de classification de 46 % et un P30 de 59,2 % avec des performances similaires pour le MDRD. La même année, *Kolsrud et al.* (90) ont montré une corrélation pauvre à modérée pour les deux formules (coefficient de corrélation entre 0,53 et 0,77), une surestimation du DFG avec un biais moyen plus raisonnable de 1,7 à 5,1 ml/min/1,73 m², et une faible précision avec un P30 entre 64,3 et 73,3 % pour le CKD-EPI et entre 68,2 et 77,3 % pour le MDRD. En 2020, *Florens et al.* (79) retrouvaient dans leur série de 29 patients transplantés pulmonaires un biais moyen de 5 ml/min/1,73 m² et une mauvaise classification pour 32 % des patients. Enfin, sur une petite série de 10 patients ayant bénéficié d'une transplantation intestinale, la formule MDRD surestimait d'environ 30 % le DFG mesuré (91).

VI. La maladie rénale dans l'allotransplantation de tissus composites

La **littérature est relativement pauvre** sur le sujet, essentiellement du fait qu'il n'y ait qu'environ 150 cas de VCA dans le monde depuis 1998, avec un suivi encore court pour de nombreux patients. La plupart des articles sont des rapports de cas décrivant les séries de chaque centre, avec parfois quelques informations sur les complications rénales. Quelques revues résument très brièvement le sujet. Une seule étude rétrospective portant sur les cohortes de Boston et de l'IRHCTT a étudié plus précisément la dysfonction rénale dans cette population. Aucune publication ne fait état de l'utilisation du DFG mesuré dans cette population.

Les publications rapportant des complications rénales sont répertoriées dans la table 4 (excluant les publications concernant la cohorte lyonnaise). Sont **surtout représentés des épisodes d'IRA de sévérité variable**, notamment un cas de MAT rapporté par l'équipe parisienne chez un patient greffé du visage sous tacrolimus (28). Concernant la MRC, sont rapportés dans la littérature au moins 9 cas d'IRC, dont 3 IRC terminales (2 UET et 1 FT) : 2 patients transplantés rénaux dès la 1^{ère} année post-transplantation, l'un des deux ayant toutefois une maladie rénale préexistante inconnue au moment de la greffe, et 1 patient en dialyse péritonéale (92, 93). Plusieurs sujets ont présenté une élévation progressive de la créatininémie la 1^{ère} année, ayant régressé au moins partiellement par la suite, éventuellement après diminution des CNI ou changement pour du Belatacept ou un inhibiteur de mTOR (94, 95, 96). Aucun rapport ne mentionne la protéinurie.

Les revues de littérature concernant la VCA abordent peu la problématique rénale. *Pettruza et al.* (20) retrouvaient en 2017 dans la cohorte de l'IRHCTT 44,8 % d'élévation de la créatininémie et 13,8 % d'élévation persistante chez les transplantés de visage (n = 30), 26 % d'IRA chez les patients avec UET (n = 66) et les 2 IRC terminales citées ci-dessus. *Tchiloemba et al.* (16) estimaient également à 13 % l'incidence de l'IRC chez les patients FT (n = 23). Plus récemment, *Wells et al.* (13) rapportaient en 2022 moins d'IRA chez les greffés de membres avec 9/96 patients (9,4 %) et seulement 4 IRC (4,2 %). Quant à *Huelsboemer et al.* (35), ils rapportent dans leur revue de 2024 un taux de « complications rénales » dans l'UET de 18,7 % (n = 91).

L'étude rétrospective de *Krezdorn et al.* (97) est la seule étude évaluant le déclin de la fonction rénale chez les receveurs de VCA, en l'occurrence dans la cohorte américaine du *Brigham and Women's Hospital* (BWH) de Boston (n = 10, dont 3 UET et 7 FT) et le registre international (IR) de l'IRHCTT (n = 60 UET, les données de suivi rénales des FT n'étaient pas disponibles), et ce, en utilisant uniquement le DFG estimé par la formule MDRD. Dans les deux cohortes était observée une **réduction significative du DFGe la 1^{ère} année** (22 ml/min/1,73 m² en moyenne pour la cohorte BWH et 60,2 ml/min/1,73 m² pour la cohorte IR), avec un taux de créatininémie corrélé à un taux résiduel élevé de tacrolimus. Le **déclin était par la suite beaucoup plus lent** ; en observant entre la 1^{ère} et la 3^e année une amélioration de la fonction rénale dans la cohorte IR sans retour à la fonction prétransplantation pour autant (Figure 4). La recherche de facteurs associés à la dysfonction rénale retrouvait quelques paramètres significatifs uniquement en analyse univariée : IMC post-greffe, diabète pré- et post-transplantation, HTA pré- et post-transplantation, âge, dose de tacrolimus initiale et lors du suivi, dose de prednisone en induction, pour la cohorte du BWH (pertinence discutable du fait du faible effectif de patients) ; taux de tacrolimus, un score de taille de greffon et l'utilisation de Campath et d'ATG en induction pour l'IR.

Table 4 : Complications rénales rapportées chez les patients receveurs de VCA

Centre	VCA	n*	Complication rénale	Référence
<i>Autriche, Innsbruck</i>	UET	2	Patient 1 = IRC terminale transplantée dès 6 mois. Patient 2 = IRC à partir de la 3 ^{ème} année	Hautz et al.
<i>Belgique, Gand</i>	FT	1	IRA par néphrotoxicité à l'Amphotéricine B et SIADH aux azolés	Roche et al.
<i>Canada, Montréal</i>	FT	1	IRA (non spécifiée)	Govshievich et al.
<i>Etats-Unis, Atlanta</i>	UET	1	Élévation progressive de la créatininémie jusque 183 umol/L, corrigée après arrêt du tacrolimus	Cendales et al.
<i>Etats-Unis, Boston</i>	FT	1	IRC à partir du 11 ^{ème} mois	Huelsboemer et al.
	UET + FT	1	IRA post-opératoire précoce	Carty et al.
<i>Etats-Unis, Cleveland</i>	FT	1	Thrombose veineuse rénale	Huelsboemer et al.
<i>Etats-Unis, Durham</i>	UET	1	IRA sur surdosage en tacrolimus	Cendales et al.
<i>Etats-Unis, Louisville</i>	UET	1	« Changes in kidney function »	Kaufman et al.
<i>Etats-Unis, New-York</i>	UET	3	Patient 1 = IRC terminale transplantée à 7 mois ; Patients 2 et 3 = IRC plus tardive, stade IV, sur liste de greffe	Barth et al.
	FT	1	IRC à partir de la 3 ^{ème} année, mise en dialyse péritonéale à 6 ans	Barth et al.
<i>Etats-Unis, Philadelphie</i>	UET	1	« Diminution de la fonction rénale » (patient pédiatrique)	Levy et al.
<i>Etats-Unis, Pittsburgh</i>	UET	1	IRA (non spécifié)	Schneeberger et al.
<i>Etats-Unis, San Antonio</i>	UET	1	Deux épisodes d'IRA	Tuder et al.
<i>Espagne, Valence</i>	UET	3	Élévation de la créatininémie (non détaillée)	Landin et al.
<i>Finlande, Helsinki</i>	FT	1	Élévation progressive de la créatininémie la 1 ^{ère} année puis diminution autour de 105 umol/L à 2 ans	Lindford et al.
<i>France, Paris</i>	FT	4	Patient 1 = 2 IRA dont 1 sévère au Foscarnet ; patient 2 = IRA sévère sur MAT au tacrolimus ; patients 3 et 4 = 1 et 2 IRA modérées	Lantieri et al.
	UET + FT	1	IRA post-opératoire précoce	Carty et al.
<i>Italie, Milan</i>	UET	1	IRA sévère concomitante d'une infection à CMV.	Lanzetta et al.
<i>Italie, Monza</i>	UET	1	IRA (non spécifié).	Huelsboemer et al.
<i>Pologne, Trzebnica</i>	UET	5	IRA chez tous les patients. IRC stade IIIA chez deux patients.	Boratynska et al.
<i>Turquie, Ankara</i>	FT	1	IRA (non spécifié).	Ozmen et al.

* Nombre de patients avec complication rénale. UET : upper extremity transplantation ; FT : face transplantation ; IRC : insuffisance rénale chronique ; IRA : insuffisance rénale aigue ; SIADH : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique ; MAT : microangiopathie thrombotique ; CMV : cytomegalovirus.

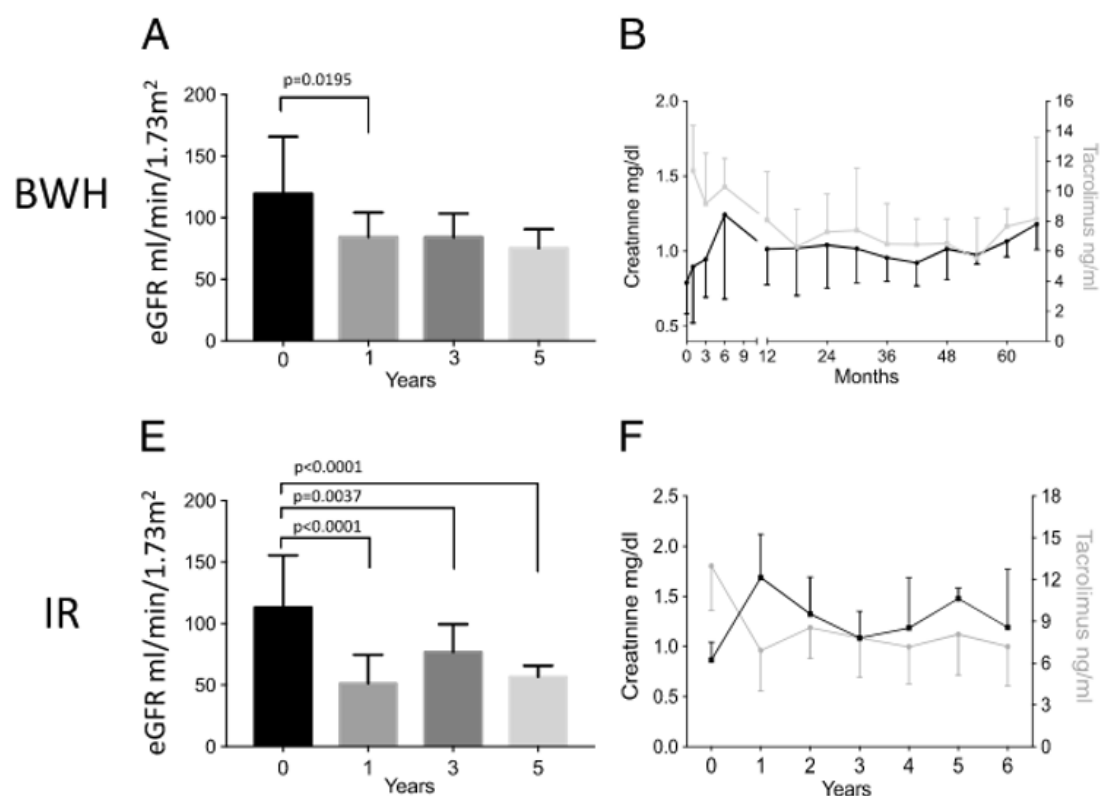


Figure 4 : Évolution à 5 ans du DFGe, de la créatininémie et du taux de tacrolimus des cohortes du BWH et de l'IR. Krezdorn et al. *Transplantation Direct* 2018 (97)

Partie 2 : PROBLÉMATIQUES ET OBJECTIFS

L'allotransplantation de tissus composites est une greffe « non vitale », contrairement aux transplantations d'organe solide. Les résultats très prometteurs rapportés jusqu'à lors sur les plans fonctionnels et de qualité de vie sont à mettre en balance avec les risques liés à la greffe, qui incluent principalement les effets secondaires des immunosuppresseurs.

La dysfonction rénale est une complication fréquente et bien documentée dans les transplantations d'organe solide non rénal, en partie liée aux immunosuppresseurs, mais pas uniquement. Il est nécessaire d'en évaluer l'incidence et la nature chez les receveurs de VCA, qui sont pour l'essentiel des patients indemnes de toute maladie avant leur traumatisme et la greffe. Les receveurs de VCA constituent pour cette raison un modèle d'évaluation de l'impact des immunosuppresseurs chez des patients sans autre atteinte d'organe préalable. Il est intéressant par ailleurs d'évaluer cette dysfonction rénale par une méthode de mesure précise du débit de filtration glomérulaire dans cette population chez qui les méthodes d'estimation utilisant la créatininémie ne sont pas validées, tout en permettant de s'affranchir de l'ajout de masse musculaire en rapport avec la greffe pouvant hypothétiquement influencer sur la créatinine plasmatique.

Les objectifs de cette étude sont donc :

- D'évaluer le déclin de la fonction rénale et l'incidence de l'insuffisance rénale chronique chez les patients receveurs de VCA suivis à Lyon, par le biais de mesures régulières du DFG dans le service d'Explorations Fonctionnelles Rénales de l'Hôpital Édouard Herriot, par les clairances de l'inuline et de l'iohexol ;
- D'analyser la précision des méthodes d'estimation du DFG dans cette population en comparaison au DFG mesuré considéré comme gold standard ;
- De tenter de mettre en évidence d'éventuels facteurs associés à la dysfonction rénale ;
- De décrire dans cette population les autres paramètres néphrologiques et métaboliques d'intérêt, tels que les insuffisances rénales aiguës, la protéinurie ou l'hypertension artérielle.

Partie 3 : RÉSUMÉ DE L'ARTICLE EN FRANÇAIS

Introduction : L'allogreffe de tissus composites (VCA) a révolutionné la chirurgie reconstructive pour les patients présentant des défauts tissulaires complexes, en offrant des bénéfices fonctionnels, sociaux et esthétiques. Cependant, l'immunosuppression à long terme expose les receveurs à un risque accru de complications métaboliques, notamment la maladie rénale chronique (MRC). Bien que la dysfonction rénale soit bien documentée dans les greffes d'organes solides non rénaux (NRSOT), les données concernant les receveurs de VCA restent limitées, et les équations d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) utilisées dans cette population manquent de validation. Les objectifs de cette étude sont d'évaluer la fonction rénale à long terme des receveurs de VCA en utilisant le débit de filtration glomérulaire mesuré (DFGm) et d'évaluer la performance des formules d'estimation du DFG.

Méthodes : Une étude rétrospective, monocentrique, a été menée sur dix receveurs de VCA : sept greffes des membres supérieurs (UET) et trois greffes faciales (FT). Les données démographiques, les traitements immunosuppresseurs, les paramètres rénaux — comprenant le DFGm au fil du temps et le DFG estimé (DFGe) par les formules CKD-EPI 2009 et MDRD —, ainsi que les facteurs de risque rénaux potentiels, ont été collectés.

Résultats : Le DFGm moyen avant greffe était de $96,7 (\pm 15,7)$ ml/min/1,73 m², sans aucun patient présentant une MRC préexistante. La durée moyenne du suivi était de $144 \pm 52,8$ mois. Au cours du suivi, 60 % des receveurs de VCA ont présenté le critère principal de DFGm < 60 ml/min/1,73 m², dans un délai médian de 8,5 ans. Dix ans après la greffe, le DFGm moyen a diminué de 28,9 ml/min/1,73 m², suivant un schéma biphasique caractérisé par une chute rapide initiale de 24 ml/min/1,73 m² au cours de la première année, puis un déclin plus lent. Aucun patient n'a développé d'insuffisance rénale terminale. Les formules d'estimation du DFG ont montré une faible performance, surestimant significativement la fonction rénale, avec un P30 inférieur à 70 % et un biais moyen dépassant 10 ml/min/1,73 m².

Conclusions : Cette étude met en évidence une incidence élevée de la MRC chez les receveurs de VCA, comparable aux populations de NRSOT, avec un déclin significatif de la fonction rénale, précoce et à long terme. Les formules d'estimation du DFG surestiment largement la fonction rénale, soulignant la nécessité des mesures de DFG pour un suivi précis. Compte tenu de l'impact de l'immunosuppression sur la fonction rénale, une prise en charge néphrologique globale est essentielle afin d'optimiser le suivi à long terme et de limiter les complications.

Incidence and Progression of Chronic Kidney Disease after Vascularized Composite Allotransplantation

Quentin Choquet 1-2, Gabriel Ouellet MD 1-3, Palmina Petruzzo MD 4-5, Xavier Charmetant MD, PhD 1-2, Sandrine Lemoine MD, PhD 2-6, Jean Kanitakis MD 7, Aram Gazarian MD, PhD 8, Christophe Gaillard MD, PhD 8, Christophe Mariat MD, PhD 9, Laurence Derain, MD, PhD 2-6, Olivier Thaumat MD, PhD 1-2, Lionel Badet MD, PhD 2-4, Emmanuel Morelon MD, PhD 1-2

1. *Hospices Civils de Lyon, Edouard Herriot Hospital, Department of Transplantation, Nephrology and Clinical Immunology, Lyon, France*
2. *Lyon Est School of Medicine, University Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France*
3. *University Hospital Center of Quebec – Laval University, Quebec City, Canada*
4. *Hospices Civils de Lyon, Edouard Herriot Hospital, Department of Urology and Transplantation Surgery, Lyon, France*
5. *University of Cagliari, Department of Surgical Sciences, Cagliari, Italy*
6. *Hospices Civils de Lyon, Edouard Herriot Hospital, Department of Nephrology, Dialysis and Renal Function Study, Lyon, France*
7. *Hospices Civils de Lyon, Edouard Herriot Hospital, Department of Dermatology, Lyon, France*
8. *Hospices Civils de Lyon, Edouard Herriot Hospital, University Department of Orthopedic Surgery for the Hand and Upper Limb, Lyon, France*
9. *University Hospital Center of Saint-Etienne, Department of Nephrology, Saint-Etienne, France*

Short title: Kidney Disease in Vascularized Composite Allotransplantation

Keywords: vascularized composite allotransplantation, face transplantation, upper extremity transplantation, renal function, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, measured GFR, estimated GFR, immunosuppression, calcineurin inhibitors, tacrolimus nephrotoxicity

Abstract

Introduction: Vascularized composite allotransplantation (VCA) has revolutionized reconstructive surgery for patients with complex tissue defects, offering functional, social and aesthetic benefits. However, the long-term immunosuppressive therapy places recipients at risk of developing metabolic complications, including chronic kidney disease (CKD). Despite well-documented renal dysfunction in non-renal solid organ transplantation (NRSOT), data on VCA recipients remain limited, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) equations used in this population lack validation. This study aimed to assess the long-term renal function in VCA recipients using measured glomerular filtration rate (mGFR), and to evaluate the performance of eGFR equations.

Methods: A retrospective, single-center study was conducted on ten VCA recipients (seven with upper extremity transplants [UETs] and three with face transplants [FTs]). Demographic data, immunosuppression, renal parameters—including mGFR over time and eGFR using CKD-EPI 2009 and MDRD equations— as well as potential renal risk factors, were collected.

Results: The mean pre-transplant mGFR was $96.7 (\pm 15.7)$ mL/min/1.73m², with no patients presenting preexisting CKD. The mean follow-up time was 144 ± 52.8 months. Over the follow-up period, 60% of VCA recipients developed CKD (mGFR < 60 mL/min/1.73m²), after a median delay of 8.5 years. At 10 years post-transplantation, the mean mGFR had decreased by 28.9 mL/min/1.73m², following a biphasic pattern characterized by an initial rapid decline of 24 mL/min/1.73m² within the first year, followed by a slower decline. No patient developed end-stage kidney disease (ESKD). GFR estimation equations demonstrated poor performance and significantly overestimated renal function, with a P30 below 70% and a means bias exceeding +10 mL/min/1.73m².

Conclusions: This study highlights a high incidence of CKD in VCA recipients, comparable to NRSOT populations, with significant early and long-term declines in renal function. Standard eGFR equations substantially overestimate renal function, underscoring the necessity of mGFR assessments for accurate monitoring. Given the impact of immunosuppression on renal outcomes, a comprehensive nephrological care is essential to optimize long-term management and mitigate complications.

Introduction

Vascularized Composite Allotransplantation (VCA) consists of the transplantation of a functional unit composed of multiple tissues, including skin, muscle, nerves, bone, and blood vessels. The most common VCA procedures are face transplants (FTs) and upper extremity transplants (UETs). Additional types of VCA include the abdominal wall, knee, femur, larynx, uterus, and penis transplants (1). The success of the first UET in 1998 and the first FT in 2005 paved the way for reconstructive transplantation in cases where conventional reconstruction techniques cannot achieve satisfactory results (2-3). Since these landmark achievements, over 150 VCAs have been performed worldwide, with encouraging functional and esthetic outcomes (4). Although these procedures significantly enhance quality of life, they are not life-saving, necessitating careful evaluation of the benefit-risk ratio (5-6).

The transplantation of tissues from genetically distinct donors exposes recipients to alloimmune responses against the graft and thereby requires long-term immunosuppression. The regimens used are inspired by those established in solid organ transplantation (SOT) and include an induction treatment followed by a maintenance treatment. These protocols typically include corticosteroids, an antimetabolite and a calcineurin inhibitor (CNI). Despite these treatments, more than 85% of UET and FT recipients experience acute rejection (AR) episodes within the first-year post transplantation. AR episodes may recur during follow-up, with up to 12 episodes reported in a single patient (7). Chronic rejection (CR), which can result in allograft vasculopathy, is also increasingly documented (8). Furthermore, as in SOT, the use of immunosuppressive therapies in VCA recipients is associated with increased risks of infection, malignancy and metabolic complications, including arterial hypertension (HBP), diabetes mellitus (DM), and renal dysfunction (7-9).

Renal dysfunction is a common and well-documented complication in non-renal solid organ transplantation (NRSOT) (10). It contributes to increased cardiovascular mortality and other complications, such as anemia, that may impair patients' quality of life (11). Risk factors for chronic kidney disease (CKD) in NRSOT are numerous and include both organ-specific factors (e.g., end-stage liver or heart failure, viral hepatitis) and non-specific factors (e.g., CNI exposure, pre-existing CKD, perioperative acute kidney injury (AKI), DM and HBP, among others) (10-12). However, data on VCA remain scarce, derived from small cohorts and reliant on estimated glomerular filtration rate (eGFR) equations (13). These equations have shown limited accuracy in NRSOT and have not been validated in the setting of VCA (14). Additionally, the increase in muscle mass following VCA transplantation may further complicate GFR estimation. No study has so far assessed renal function in VCA recipients using measured GFR (mGFR), despite this population's unique characteristics of usually having no pre-existing organ failure yet exposed to long-term immunosuppressive therapy.

This study aims to describe the long-term evolution of renal function in a cohort of VCA recipients using mGFR. Secondary objectives include the evaluation of the concordance between mGFR

and eGFR calculated using MDRD and CKD-EPI equations, the investigation of the relationship between renal dysfunction and tacrolimus trough levels, and the characterization of other nephrological and metabolic complications in this population.

Materials and Methods

Study Population

This single-center study included VCA recipients followed in Lyon, France, who underwent VCA between September 1998 and January 2021. Follow-up care was conducted at the Edouard Herriot Hospital (Hospices Civils de Lyon, Lyon, France). Monitoring was intensive during the first post-transplant year and conducted annually thereafter. The follow-up included clinical, biological, and psychological evaluations, as well as more specific examinations.

Informed consent was obtained from all patients at the time of transplantation, after they received clear and appropriate information regarding the anonymous use of their personal data for research purposes. Data security and confidentiality were ensured within the hospital's electronic systems. All procedures adhered to the ethical standards set by the Ethics Committee of the Hospices Civils de Lyon and the Declaration of Helsinki.

Data Collection

Data were retrospectively collected from the electronic medical records. Information was previously prospectively recorded during hospitalizations and local follow-up visits. The study collected various non-nephrological variables, including demographic data (such as sex and ethnicity), as well as factors related to transplantation. These factors encompassed the cause of trauma, the level of amputation for UET, the recipients' age at transplantation, and the donor's age (when known). Medical histories related to CKD or cardiovascular risk factors were also collected. These included conditions such as DM, HBP, gout, urinary tract infections, kidney stones, monoclonal gammopathy, viral hepatitis, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), body mass index (BMI), and smoking status. Details regarding the induction and maintenance immunosuppressive regimens were documented, including any changes during follow-up and pharmacokinetic measurements. Additionally, AR episodes were classified using the Banff score (15), along with CR, donor-specific antibodies (DSA), graft loss, and other immunological events. The characteristics included mortality rates and causes of death, as well as complications related to infections, malignancies, and metabolic issues such as posttransplantation DM (PTDM), HBP, hyperuricemia, dyslipidemia, and anemia. Furthermore, we examined specific therapies, including renin-angiotensin-aldosterone system blockers and erythropoietin.

Nephrological data included serum creatinine levels and eGFR calculated from creatinine using the Modified Diet in Renal Disease (MDRD, 2006) (16) and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI, 2009) equations (17). The CKD-EPI-2009 formula was chosen because it remains the most frequently used in Europe, despite the new 2021 formula (18). The MDRD formula was selected for comparison with other studies, even though it is no longer used in daily practice. These calculations were adjusted for body surface area using the Dubois formula (19). Measured GFR (mGFR) was determined based on renal functional testing at Edouard Herriot Hospital. For this cohort, inulin clearance was used as a tracer until 2009, after which iohexol clearance was employed (20-21). Cystatin C data were not available.

The primary outcome was defined as a GFR <60 mL/min/1.73m², following the GFR-criteria for CKD of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines (22), excluding other criteria. The number of AKI episodes and their causes were reported, with severity classified according to KDIGO criteria (23). Additionally, the albumin-to-creatinine ratio (ACR) on urine samples, various plasma biological parameters, and the necessity for renal replacement therapy, dialysis, or kidney transplantation, were recorded.

Statistical Analysis

Qualitative variables were expressed as percentages, and quantitative data were expressed as mean \pm standard deviation (SD). The correlation between mGFR and the blood level of tacrolimus was explored through the Spearman correlation coefficient.

Estimated GFR values from MDRD and CKD-EPI equations were compared with mGFR values using the Pearson's correlation coefficient. Agreement between eGFR and mGFR was assessed using the Bland-Altman method, calculating mean bias and limits of agreement (24). The accuracy of eGFR was evaluated using the P30 criterion, which is defined as the percentage of eGFR values within 30% of mGFR. A P30 $> 80\%$ was considered acceptable, and a P30 $> 90\%$ was optimal, per KDIGO guidelines (22).

All p-values were two-sided, and statistical significance was defined as $p < 0.05$. Analyses were performed using GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA).

Results

General Characteristics of the Population

Between 1998 and 2022, 12 VCA recipients were followed by the Transplantation Department at Edouard Herriot Hospital, Lyon. They included 9 UETs performed in the Orthopedic Surgery department of Edouard Herriot Hospital, Lyon, and 3 FTs carried out in the Maxillofacial Surgery

department of Amiens Hospital. Two UET patients were excluded from the study because one had a prior SOT and the other lacked functional evaluation with GFR measurement. The causes of the initial trauma included explosion (n=3), crush injury (n=2), electrocution (n=1), burn (n=1), sepsis (n=1), dog bite (n=1), and arteriovenous malformation (n=1).

Population characteristics are detailed in Table 1. None of the patients had HBP or DM before transplantation. One patient had previously required extracorporeal renal support (hemodialysis) due to acute tubular necrosis in the context of septic shock secondary to purpura fulminans, but with complete recovery. Another patient presented co-infection with HBV and HCV, which was in remission at the time of transplantation.

The mean pre-transplantation mGFR was measured at $96.7 (\pm 15.7)$ mL/min/1.73m². The mean eGFR was $115.6 (\pm 11.6)$ mL/min/1.73m², with no patient having pre-transplantation mGFR or eGFR below 60 mL/min/1.73m². All patients received an immunosuppressive regimen that included induction therapy with thymoglobulin. This was followed by initial maintenance with prednisone, tacrolimus, and mycophenolate mofetil (MMF). The mean follow-up duration was 144 ± 52.8 months.

CKD and GFR evolution

During follow-up, 6 patients (60%) reached the primary outcome (mGFR < 60 mL/min/1.73m²) with a median onset of 8.5 years (range: 6 months to 17 years). The incidence of CKD at different milestones was as follows: 20% (n=2) at 1 and 5 years, 33% (n=3) at 10 years, and 50% (n=5) at 15 years. Among these patients, the stages of CKD included stage IIIA (n=4) and stage IIIB (n=2) at the end of the follow-up period. Notably, no patient required renal replacement therapy (dialysis or kidney transplantation) during follow-up.

Over 10 years, the mean mGFR, measured using inulin/iohexol, decreased by 28.9 mL/min/1.73m², corresponding to an average annual decline of 2.89 mL/min/1.73m². The decline followed a biphasic pattern, starting with a rapid decrease of 24 mL/min/1.73m² in the first year, followed by an increase up to year 4, and then a slower subsequent decline of 2.35 mL/min/1.73m² per year thereafter (Figure 1 + panel). The eGFR calculated using the MDRD (Figure 1 + panel) and CKD-EPI (Figure 1 + panel) equations showed a similar biphasic pattern, with a total decrease of 31.1 mL/min/1.73m² and 29.3 mL/min/1.73m² over the same 10-year period, respectively. Raw values are presented in Table 2. The deterioration of renal function led to a discontinuation of tacrolimus in 3 patients (30%). There appears to be a stabilization of renal function in the period following this discontinuation. However, the lack of data prevents a correct understanding of the impact of CNI withdrawal. In addition, there was no significant correlation between the blood level of tacrolimus and the annual decline in mGFR. The individual GFR trajectories during follow-up for each VCA recipient are presented in Figure 2. Individual patient curves and the annual decline in GFR are available in the appendix.

Characteristic	Transplant Recipients		
	All VCA (n=10)	UET (n=7)	FT (n=3)
Male sex – no. (%)	7 (70)	6 (86)	1 (33)
Caucasian race – no. (%)	10 (100)	7 (100)	3 (100)
Age – years, mean \pm SD	34.3 \pm 11.2	32.2 \pm 10.8	39.4 \pm 12.5
Medical history			
Hypertension – no. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diabetes mellitus – no. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dialysis because of acute renal failure – no. (%)	1 (10)	1 (14)	0 (0)
Hepatitis B – no. (%)	1 (10)	0 (0)	1 (33)
Hepatitis C – no. (%)	1 (10)	0 (0)	1 (33)
Kidney stones – no. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Chronic use of NSAIDs – no. (%)	1 (10)	1 (14)	0 (0)
Monoclonal gammopathy – no. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyslipidemia – no. (%)	1 (10)	1 (14)	0 (0)
Active smoking – no. (%)	5 (50)	3 (43)	2 (67)
BMI – kg/m ² , mean \pm SD	21.3 \pm 2.8	21.9 \pm 2.2	20.1 \pm 3.0
Pretransplant mGFR – mL/min/1.73m ² , mean \pm SD	96.7 \pm 15.7 *	96.3 \pm 19.2 †	97.9 ‡
Pretransplant CKD-EPI-eGFR – mL/min/1.73m ² , mean \pm SD	115.6 \pm 11.6	115.6 \pm 11.6	115.6 \pm 14.2
mTOR inhibitor treatment during follow-up – no. (%)	5 (50)	3 (43)	2 (67)
Acute rejection – no., mean (min - max)	5.1 (1 - 15)	5.1 (2 - 15)	5 (1 - 8)
Chronic rejection – no. (%)	3 (30)	1 (14)	2 (67)
Graft loss – no. (%)	4 (40)	2 (29)	2 (67)
Death – no. (%)	2 (20)	0 (0)	2 (67)
Follow-up – month, mean \pm SD	144 \pm 52.8	156 \pm 58.4	116 \pm 25.0

Table 1: Characteristics of VCA recipients. Data was missing for : * 6 patients; † 4 patients; ‡ 2 patients. UET: upper extremity transplantation; FT: facial transplantation; NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; BMI: body mass index; mGFR: measured glomerular filtration rate; eGFR: estimated GFR.

Renal and Metabolic Outcomes

Nephrological parameters are summarized in Table 3. Seven (70%) patients experienced at least one AKI episode, with an average of 3.5 episodes per patient (range: 0–9). The severity varied: according to KDIGO criteria, 74% were grade 1, 20% were grade 2, and 6% were grade 3. These episodes were mostly functional and hemodynamic, secondary to sepsis, postoperative periods, or nephrotoxic drug exposure. The most severe cases were linked to hepatorenal syndrome from acute alcoholic hepatitis (1 patient) and sirolimus-induced thrombotic microangiopathy (1 patient).

Moderately increased albuminuria (ACR > 3 mg/mmol) developed in 7 (70%) patients and severely increased albuminuria (ACR > 30 mg/mmol) was seen in 3 (30%) patients, 2 of whom were treated with mTOR inhibitors. In one case, the proteinuria level reached 290 mg/mmol, which prompted a kidney biopsy that revealed chronic vascular lesions and focal segmental glomerulosclerosis. Ionic disturbances (mainly metabolic acidosis) were noted in 10–40% of patients.

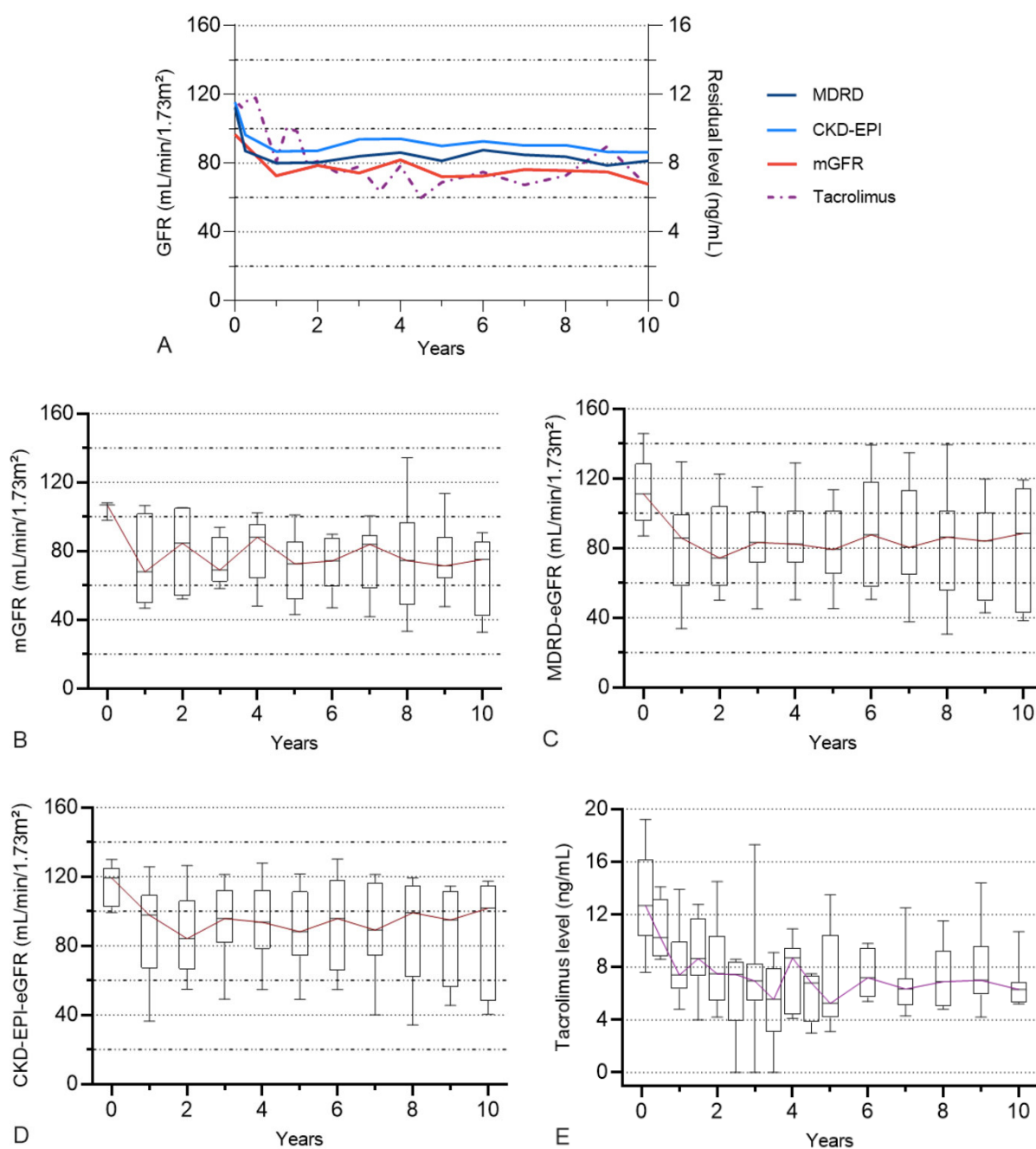


Figure 1: Panel A: renal function over ten years represented with mean mGFR, eGFR with CKD-EPI and MDRD formulas, compared to mean tacrolimus levels. Panel B: evolution of median mGFR over time. Panel C: evolution of median MDRD-eGFR over time. Panel D: evolution of median CKD-EPI-eGFR over time. Panel E: evolution of median residual tacrolimus levels over time.

In terms of metabolic complications, 20% of patients had anemia of estimated renal origin (no bleeding, inflammation, or hemolysis) requiring recombinant erythropoietin. Additionally, 80% of patients experienced HBP, with an average onset at 5-year post-transplantation. Other complications included PTDM (20% of patients) and dyslipidemia (67% of patients).

	Pretransplant	1 year	3 years	5 years	10 years *
All VCA recipients (n=10)					
mGFR	96.7 ± 15.7 †	72.7 ± 23.7 §	74.3 ± 14.2 §	72.2 ± 19.8 §	67.8 ± 21.9
CKD-EPI-eGFR	115.6 ± 11.6	86.9 ± 30.0	93.9 ± 21.5	90.1 ± 22.7	86.3 ± 32.9
UET recipients (n=7)					
mGFR	96.3 ± 19.2 ‡	87.9 ± 19.1 §	79.9 ± 12.7 ¶	82.2 ± 12.1 ¶	72.1 ± 20.5
CKD-EPI-eGFR	115.6 ± 11.6	102.6 ± 14.9	101.3 ± 16.9	101.2 ± 15.2	94 ± 28.5
FT recipients (n=3)					
mGFR	97.9 ¶	52.5 ± 7.6	60.1 ± 2.7 **	47.4 ± 6.2 **	42
CKD-EPI-eGFR	115.6 ± 14.2	50.3 ± 22.7	76.7 ± 24.4	64.3 ± 13.9	40.4

Table 2: Evolution of mGFR and eGFR during follow-up, expressed as mL/min/1.73m², mean ± SD. * At the 10-year landmark n=7 VCA, n=6 UET, n=1 FT. Data were missing for: † 6 patients; ‡ 4 patients; § 3 patients; ¶ 2 patients; ** 1 patient.

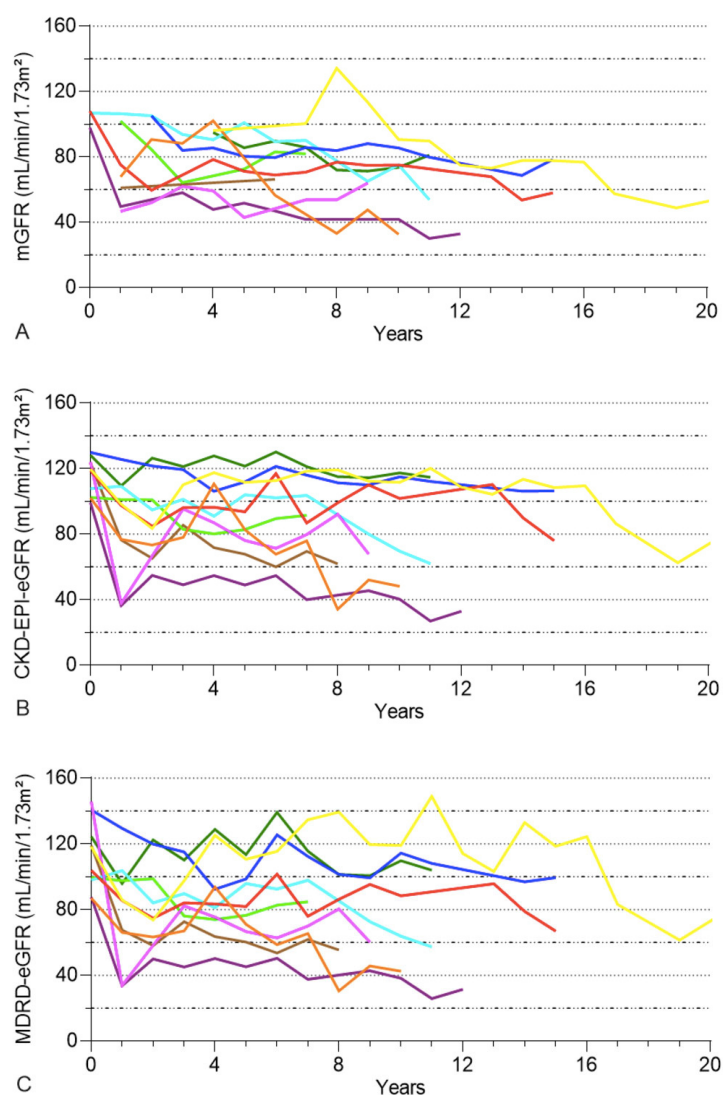


Figure 2: Evolution of mGFR (A) and eGFR with CKD-EPI equation (B) and MDRD-equation (C) over time for all 10 patients in the cohort.

	Transplant Recipients		
	All VCA (n=10)	UET (n=7)	FT (n=3)
Acute kidney injury – no., mean (min - max)	3.5 (0 - 9)	2.4 (0 - 9)	6 (5 - 8)
Grade I	2.6 (0 - 7)	1.7 (0 - 7)	4.7 (3 - 7)
Grade II	0.7 (0 - 2)	0.4 (0 - 2)	1.3 (1 - 2)
Grade III	0.2 (0 - 1)	0.3 (0 - 1)	0
Moderately increased albuminuria – no. (%) *	7 (70)	4 (57)	3 (100)
Severely increased albuminuria – no. (%) †	3 (30)	1 (14)	2 (67)
Metabolic acidosis – no. (%) ‡	4 (40)	4 (57)	0 (0)
Hyperkalemia – no. (%) §	2 (20)	1 (14)	1 (33)
Hypocalcemia – no. (%) ¶	3 (30)	3 (43)	0 (0)
Hyperphosphatemia – no. (%) **	1 (10)	0 (0)	1 (33)
Anemia requiring erythropoietin-therapy – no. (%)	2 (20)	0 (0)	2 (67)
Hypertension – no. (%)	8 (80)	5 (71)	3 (100)
Antihypertensive monotherapy	6 (75)	4 (57)	2 (67)
Antihypertensive bitherapy	1 (12.5)	0 (0)	1 (33)
Posttransplantation diabetes mellitus – no. (%)	2 (20)	2 (29)	0 (0)
Insulin therapy requirement	1 (50)	1 (14)	0 (0)
Dyslipidemia – no. (%) ***	6 (67)	3 (50)	3 (100)

Table 3: Renal and metabolic outcomes. * Defined as an albumin-to-creatinine ratio (ACR) ≥ 3 mg/mmol. † Defined as a ACR ≥ 30 mg/mmol. ‡ Defined as a bicarbonate level ≤ 22 mmol/L. § Defined as a potassium level ≥ 5 mmol/L. ¶ Defined as a calcium level ≤ 2.2 mmol/L. ** Defined as a phosphate level ≥ 1.5 mmol/L. *** One UET recipient had dyslipidemia before transplantation.

Concordance Between Measured and Estimated GFR

The correlation between adjusted-to-body surface eGFR, calculated using the MDRD and CKD-EPI equations, and mGFR is illustrated in Figure 3. The correlation coefficients (r) were 0.786 (p<0.001) for MDRD (Figure 3A) and 0.779 (p<0.001) for CKD-EPI (Figure 3B), indicating a strong, albeit suboptimal, association for both equations.

Bland-Altman analysis, shown in Figure 4, revealed significant positive bias for both equations, suggesting that they tend to overestimate GFR. The mean bias was +12.0 mL/min/1.73m² for MDRD (with limits of agreement ranging from –20.7 to +44.7, Figure 4A) and +18.1 mL/min/1.73m² for CKD-EPI (limits of agreement: –13.4 to +49.6, Figure 4B). The agreement was better for an eGFR below 60 mL/min/1.73m² [mean bias +2.4 (–12.2 to +17.1) mL/min/1.73m² for MDRD and +0.7 (–13.7 to +15.1) mL/min/1.73m² for CKD-EPI].

The accuracy of eGFR was poor, with the MDRD performing slightly better than the CKD-EPI: the P30 was 63.2% for MDRD compared to 54.7% for CKD-EPI.

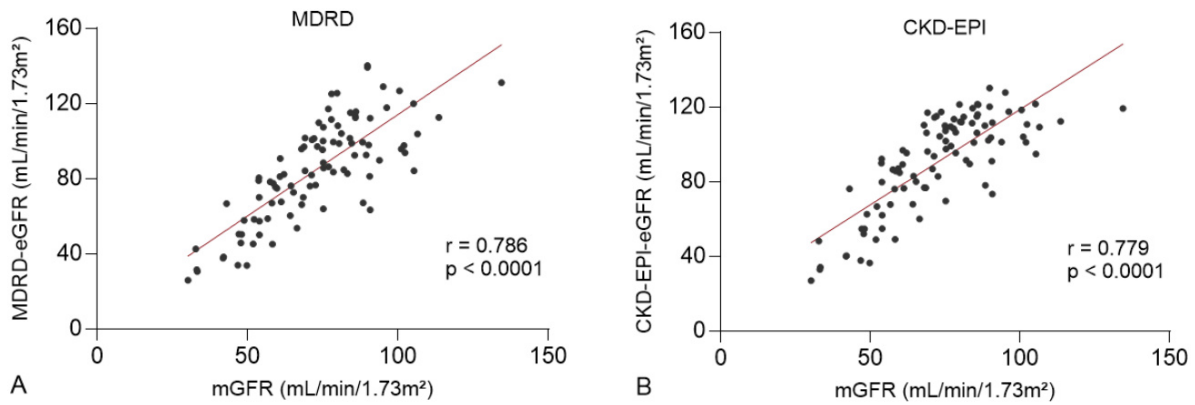


Figure 3 : Pearson correlation analysis between eGFR using MDRD (A) or CKD-EPI (B) equations and mGFR by inulin or iohexol.

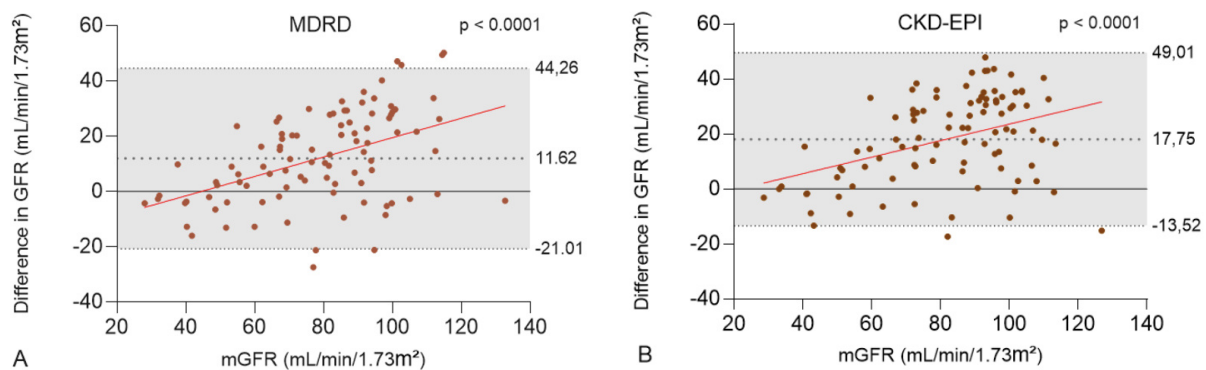


Figure 4 : Bland–Altman plots showing the estimating bias for eGFR with the MDRD (A) and CKD-EPI (B) equations as compared to mGFR with inulin or iohexol. Positive error appear to be persistent at all GFR levels and possibly more important at higher GFR levels.

Discussion

This study found a significant decline in the mGFR over 1, 5, and 10 years in FT and UET patients. Our findings indicate a high incidence of CKD among VCA recipients, with more than half of the patients reaching an mGFR of less than 60 mL/min/1.73m² during the follow-up. In contrast, the International Registry of Hand and Composite Tissue Transplantation (IRHCTT) reported a much lower prevalence, with only 13.8% of FT recipients exhibiting persistent serum creatinine elevation and two cases of renal failure among UET recipients (6). Similarly, Tchiloemba et al. (25) reported a CKD prevalence of 13% among FT recipients. Wells et al. (26) found an even lower prevalence in UET recipients, noting that CKD affected only 4.2% of them.

Our findings are more aligned with data from recipients of NRSOTs. O’Riordan et al. (27) reported that 56.77% of liver transplant recipients developed stage III CKD at the 10-year mark.

Similarly, Hamour et al. (28) found that 83% of 352 heart transplant recipients had a cumulative probability of reaching a GFR lower than 45 mL/min/1.73m² after 10 years. Additionally, Florens et al. (29) observed that 66% of 29 lung transplant recipients developed CKD stage III or higher within the first year of transplantation.

Several factors may explain the differences in CKD incidence between these studies. First, renal complications in VCA may be underreported, as Breidenbach et al. suggested (30), likely due to the prioritization of functional and immunological outcomes in the context of a follow-up mostly carried out by surgeons. Second, the Lyon cohort, which represents one of the longest follow-ups of VCA recipients with a mean follow-up of 12 years, increases the likelihood of detecting progressive renal impairment. Third, and most importantly, our study is unique in that it systematically used mGFR, through a protocol-based follow-up of VCA recipients. We found that GFR estimation equations performed poorly, as they have not been validated for this population. Neither the MDRD nor the CKD-EPI equation reached the KDIGO-recommended threshold of P30 > 80% (22). Both equations exhibited a means bias exceeding 10 mL/min/1.73m², leading to an overestimation of GFR. These findings account for the substantial underestimation of renal dysfunction in VCA recipients when using GFR estimation equations. Interestingly, these observations align with findings from NRSOT recipients. Shaffi et al. reported a cohort of 3,622 SOT recipients (47% of whom received non-renal transplants) and found a means error of +10.6 mL/min/1.73m² for the CKD-EPI equation and +11 mL/min/1.73m² for the MDRD equation, with P30 values of 78.9% for both equations (14). These results support the rationale for incorporating mGFR into our center's routine follow-up of VCA recipients.

Concerning the decline in GFR, our study revealed a significant reduction in renal function during the first year for nearly all patients. This initial phase was followed by a period of improvement and then a slower phase of decline. A similar biphasic trend in renal function decline was observed by Krezdorn et al. (13) in their study of GFR evolution in the Brigham and Women's Hospital (BWH) cohort (n=10) and the IRHCTT cohort (n=60). Their study reported a significant reduction in GFR during the first year (22 mL/min/1.73m² in the BWH cohort and 60.2 mL/min/1.73m² in the IRHCTT cohort), using the MDRD equation for GFR estimation. After the first year, a slower rate of decline was observed, with some improvement in renal function between years 1 and 3. Elevated serum creatinine levels were also correlated with higher residual tacrolimus levels. This pattern has also been observed in NRSOT recipients, including a cohort of cardiac transplant recipients (n=228), as reported by Greenberg et al. (31) and heart-lung transplant recipients (n=67), as described by Pattison et al. (32).

The primary hypothesis for renal dysfunction in VCA recipients is CNI nephrotoxicity. The mechanisms behind both acute and chronic CNI nephrotoxicity have been well documented: they include hyalinosis of small arteries and arterioles, which can progress to vascular obliteration, segmental and global glomerulosclerosis, tubular atrophy, and interstitial fibrosis (33). Endothelial alterations due

to imbalances in vasoactive mediators such as thromboxane, endothelin, nitric oxide, and prostaglandins, have been implicated (34-35), along with profibrotic cytokines such as PDGF, TGF- β , and matrix metalloproteinase-9 (36). However, CNIs may not be the sole contributor to renal dysfunction in allotransplantation. In NRSOT recipients, additional risk factors for CKD have been identified: they include HBP, both before and after transplantation, pre- and post-transplant DM, and episodes of severe AKI (10, 12). Although our study has a small sample size that limits the analysis of CKD-associated risk factors, it is noteworthy that 80% of our patients had HBP, and two of them developed new-onset DM following transplantation.

In terms of other nephrological outcomes, our cohort had a high incidence of AKI, predominantly of mild and benign nature. Seventy percent of patients had at least one episode, a rate that exceeds the previously reported incidence (9–45%) of transient creatinine elevations, likely due to underreporting of less severe events (6, 26). One case of thrombotic microangiopathy (TMA) was noted after the initiation of sirolimus, echoing a similar case reported by Lantieri et al. (37) involving a FT recipient treated with tacrolimus. TMA associated with CNIs and mTOR inhibitors is well documented in kidney transplantation (38) and has also been observed in NRSOT recipients (39). To our knowledge, this is the first study to assess the occurrence of proteinuria in VCA recipients. We found that moderately increased albuminuria was common, while severely increased albuminuria was present in 30% of the cohort, with two of the three patients affected being treated with a mTOR inhibitor, which is known to induce proteinuria in the setting of renal transplantation (40). One patient showed nonspecific focal segmental glomerulosclerosis lesions on renal biopsy, which may account for the observed proteinuria. These results support the current strategy in renal transplantation, i.e. to prefer belatacept to mTOR inhibitors so as to minimize exposure to CNI. This highlights the importance of comprehensive nephrological monitoring, extending beyond annual renal function assessments. Involving nephrologists in the care team is especially beneficial due to their expertise in managing immunosuppressive regimens and renal complications in transplantation (41).

These findings bring back into focus the ethical dilemma of VCA, namely the benefit-risk ratio associated with long-term immunosuppressive therapy in procedures that enhance life, rather than saving it. Iske et al. (5) emphasize that VCA represents a remarkable opportunity arising from a genuine need for patients suffering from irreversible trauma that significantly impairs their quality of life. However, while current immunosuppressive regimens effective in preventing AR exist, they also come with substantial toxicity comparable to that observed in SOTs. These complications, particularly renal dysfunction, necessitate consideration of strategies to minimize CNI exposure. Alternatives proposed include the use of a costimulation blocker, belatacept, and/or an mTOR inhibitor, such as sirolimus or everolimus. Cendales et al. (42) reported the case of a hand transplant recipient in whom MMF and tacrolimus were replaced with belatacept and sirolimus because of recurrent acute rejections and persistently elevated serum creatinine levels. After 30 months, renal function normalized, with an eGFR

exceeding 70 mL/min/1.73m² and no rejection episodes reported. A subsequent series involving four patients treated with belatacept, reported by Grahammer et al. (43), demonstrated some immunological benefits but limited success in preventing further renal function deterioration. In this group, one patient with impaired renal function underwent kidney transplantation three months after starting belatacept due to existing advanced nephropathy. Another patient had to discontinue belatacept after two months due to severe rejection. The replacement of CNIs with an mTOR inhibitor was first proposed in the first FT case, as described by Petruzzo et al. (44), resulting in partial but incomplete recovery of renal function, with an mGFR of 59 mL/min/1.73m² at 5 years. Moreover, Landin et al. (45) later reported using sirolimus in 3 patients, 2 of whom were switched due to declining renal function. After transitioning to sirolimus, the patients experienced a significant decrease in serum creatinine, with a mean increase in eGFR of 10.7 mL/min/1.73m², while no major adverse effects were noted.

This study has two main limitations. The first is its retrospective and “real-life” nature, which has resulted in a significant amount of missing data. Thus, only four patients had a GFR measurement before transplantation, which could have biased the mean pretransplant mGFR. However, this limitation does not undermine the relevance and significance of the results, primarily due to the extended patient follow-up that allowed for comprehensive evaluations of renal function. The second limitation pertains to the study being conducted at a single center with a small patient cohort. To our knowledge, our center is the only one measuring GFR in the follow-up of VCA recipients. This restricts the generalizability of the results and limits further analyses to identify factors associated with CKD. Additionally, several other factors could have provided more insight. A larger number of renal biopsies would have helped document the underlying causes of CKD, as the only available biopsy performed was in the context of AKI. Moreover, data on BK virus replication could have clarified the potential role of BK virus nephropathy in VCA recipients, especially since several cases have been reported in NRSOT recipients (46). Finally, plasma cystatin C measurements were unavailable, which prevented the evaluation of recently developed GFR estimation formulas that have demonstrated excellent performance (47).

Conclusion

Our study demonstrates a high incidence of CKD among VCA recipients, with over half of patients experiencing a mGFR below 60 mL/min/1.73m² during follow-up. It underscores the critical need for personalized renal monitoring protocols for VCA recipients, mainly through mGFR assessment. It also indicates that standard eGFR equations may underestimate the extension of renal dysfunction, which can lead to delays in necessary interventions. The findings emphasize the importance of comprehensive nephrological care to enhance long-term outcomes and minimize complications associated with immunosuppressive therapy.

References:

1. Honeyman C, Fries CA. Vascularised Composite Allotransplantation – Basic Science and Clinical Applications. *International Journal of Orthoplastic Surgery* 2019; 2: 13.
2. Dubernard J-M, Owen E, Herzberg G et al. Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet* 1999; 353: 1315.
3. Devauchelle B, Badet L, Lengelé B et al. First human face allograft: early report. *Lancet* 2006; 368.
4. IRHCTT. <https://www.handregistry.com/index.php>.
5. Iske J, Nian Y, Maenosono R et al. Composite tissue allotransplantation: opportunities and challenges. *Cellular & Molecular Immunology* 2019; 16: 343.
6. Petruzzo P, Sardu C, Lanzetta M, Dubernard JM. Report (2017) of the International Registry on Hand and Composite Tissue Allotransplantation (IRHCTT). *Current Transplantation Reports* 2017; 4: 294.
7. Milek D, Reed LT, Echternacht SR et al. A Systematic Review of the Reported Complications Related to Facial and Upper Extremity Vascularized Composite Allotransplantation. *Journal of Surgical Research* 2023; 281: 164.
8. Morelon E, Petruzzo P, Kanitakis J. Chronic rejection in vascularized composite allotransplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2018; 23: 582.
9. Huelsboemer L, Boroumand S, Kochen A et al. Immunosuppressive strategies in face and hand transplantation: a comprehensive systematic review of current therapy regimens and outcomes. *Frontiers in Transplantation* 2024; 3: 1366243.
10. Mejia C, Yadav A. Kidney Disease After Nonkidney Solid Organ Transplant. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2021; 28: 577.
11. Go AS, McCulloch CE. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *The New England Journal of Medicine* 2004; 351: 1296.
12. Ojo AO, Leichtman AB, Merion RM. Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349: 931.
13. Krezdorn N, Tasigiorgos S, Wo L et al. Kidney Dysfunction After Vascularized Composite Allotransplantation. *Transplantation Direct* 2018; 4: e362.
14. Shaffi K, Uhlig K, Perrone RD et al. Performance of Creatinine-Based GFR Estimating Equations in Solid-Organ Transplant Recipients. *American Journal of Kidney Diseases* 2014; 63: 1007.
15. Cendales LC, Kanitakis J, Schneeberger S et al. The Banff 2007 working classification of skin-containing composite tissue allograft pathology. *American Journal of Transplantation* 2008; 8: 1396.
16. Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine* 2006; 145: 247.
17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine* 2009; 150: 604.
18. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H, Stehlé T. New and old GFR equations: a European perspective. *Clinical Kidney Journal* 2023; 16: 1375.
19. Du Bois et al. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition* 1989; 5: 303.

20. Krutzén E, S E Bäck, I Nilsson-Ehle et al. Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol: a method for the assessment of glomerular filtration rate. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1984; 104: 955.
21. Florijn KW, Barendregt JNM, Lentjes EGWM et al. Glomerular filtration rate measurement by “single-shot” injection of inulin. *Kidney International* 1994; 46: 252.
22. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2024; 105: S117.
23. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice* 2012; 120: c179.
24. Bland JM, Altman D. Statistical Methods For Assessing Agreement Between Two Methods Of Clinical Measurement. *Lancet* 1986; 327: 307.
25. Tchiloemba B, Kauke M, Haug V et al. Long-term Outcomes After Facial Allotransplantation: Systematic Review of the Literature. *Transplantation* 2021; 105: 1869.
26. Wells MW, Rampazzo A, Papay F et al. Two Decades of Hand Transplantation: A Systematic Review of Outcomes. *Annals of Plastic Surgery* 2022; 88: 335.
27. O’Riordan A, Wong V, McCormick PA et al. Chronic kidney disease post-liver transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 21: 2630.
28. Hamour IM, Omar F, Lyster HS et al. Chronic kidney disease after heart transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009; 24: 1655.
29. Florens N, Dubourg L, Bitker L et al. Measurement of glomerular filtration rate in lung transplant recipients highlights a dramatic loss of renal function after transplantation. *Clinical Kidney Journal* 2020; 13: 828.
30. Breidenbach WC, Meister EA, Becker GW et al. A Statistical Comparative Assessment of Face and Hand Transplantation Outcomes to Determine Whether Either Meets the Standard of Care Threshold: *Plastic and Reconstructive Surgery* 2016; 137: 214e.
31. Greenberg A, Thompson ME, Griffith BJ et al. Cyclosporine nephrotoxicity in cardiac allograft patients- a seven-year follow-up. *Transplantation* 1990; 50: 589.
32. Pattison JM, Petersen J, Kuo P et al. The incidence of renal failure in one hundred consecutive heart-lung transplant recipients. *American Journal of Kidney Diseases* 1995; 26: 643.
33. Myers BD, Newton L. Cyclosporine-induced chronic nephropathy: an obliterative microvascular renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology* 1991; 2: S45.
34. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 2009; 4: 481.
35. Ramzy D, Rao V, Tumiaty LC et al. Role of endothelin-1 and nitric oxide bioavailability in transplant-related vascular injury: comparative effects of rapamycin and cyclosporine. *Circulation* 2006; 114: I214.
36. Khanna A, Plummer M, Bromberek C et al. Expression of TGF-beta and fibrogenic genes in transplant recipients with tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney International* 2002; 62: 2257.
37. Lantieri L, Grimbert P, Ortonne N et al. Face transplant: long-term follow-up and results of a prospective open study. *Lancet* 2016; 388: 1398.

38. Zarifian A, Meleg-Smith S, O'donovan R et al. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. *Kidney International* 1999; 55: 2457.
39. Schwarz A, Haller H, Schmitt R et al. Biopsy-Diagnosed Renal Disease in Patients After Transplantation of Other Organs and Tissues. *American Journal of Transplantation* 2010; 10: 2017.
40. Letavernier E, Legendre C. mTOR inhibitors-induced proteinuria: mechanisms, significance, and management. *Transplantation Reviews* 2008; 22: 125.
41. Rifkin WJ, David JA, Plana NM et al. Achievements and Challenges in Facial Transplantation. *Annals of Surgery* 2018; 268: 260.
42. Cendales L, Bray R, Gebel H et al. Tacrolimus to Belatacept Conversion Following Hand Transplantation: A Case Report. *American Journal of Transplantation* 2015; 15: 2250.
43. Grahmmer J, Weissenbacher A, Zelger BG et al. Benefits and limitations of belatacept in 4 hand-transplanted patients. *American Journal of Transplantation* 2017; 17: 3228.
44. Petruzzo P, Testelin S, Kanitakis J et al. First Human Face Transplantation: 5 Years Outcomes. *Transplantation* 2012; 93: 236.
45. Landin L, Cavadas PC, Rodriguez-Perez JC et al. Improvement in Renal Function After Late Conversion to Sirolimus-Based Immunosuppression in Composite Tissue Allotransplantation. *Transplantation* 2010; 90: 691.
46. Kuppachi S, Kaur D, Holanda DG et al. BK polyoma virus infection and renal disease in non-renal solid organ transplantation. *Clinical Kidney Journal* 2016; 9: 310.
47. Pottel H, Björk J, Rule AD et al. Cystatin C-Based Equation to Estimate GFR without the Inclusion of Race and Sex. *The New England Journal of Medicine* 2023; 388: 333.

Abbreviations

VCA: Vascularized composite allotransplantation

UET: Upper extremity transplantation

FT: Facial transplantation

AR: Acute rejection

CR: Chronic rejection

SOT: Solid organ transplantation

CNI: Calcineurin inhibitors

NRSOT: Nonrenal solid organ transplantation

CKD: Chronic kidney disease

AKI: Acute kidney injury

DM: Diabetes mellitus

HBP: High blood pressure

GFR: Glomerular filtration rate

mGFR: Measured glomerular filtration rate

eGFR: Estimated glomerular filtration rate

NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drugs

BMI: Body mass index

DSA: Donor specific antibodies

PTDM: Posttransplantation diabetes mellitus

ACR: Albumin-to-creatinine ratio

HBV: Hepatitis B virus

HCV: Hepatitis C virus

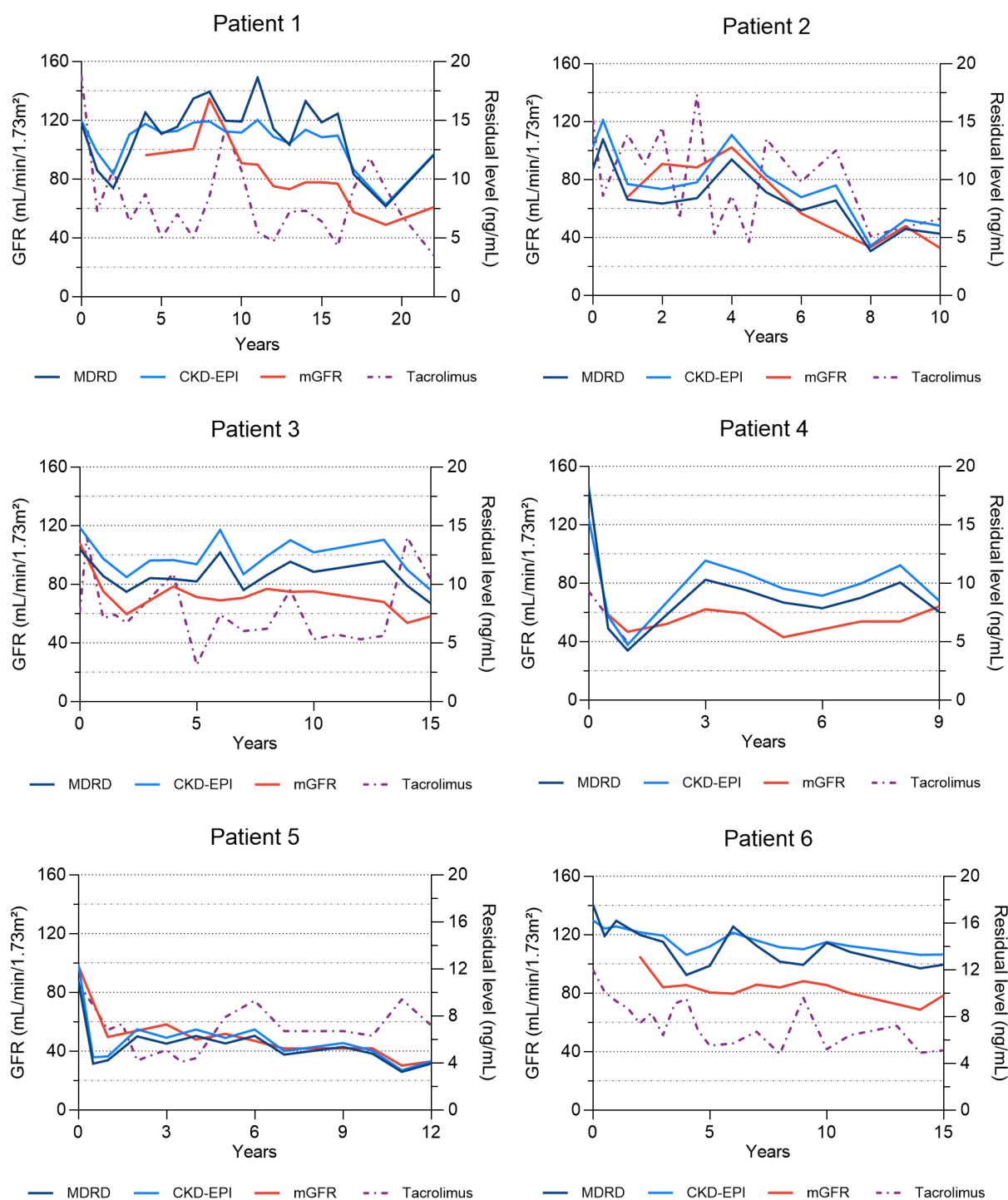
MMF: Mycophenolate mofetil

TMA: Thrombotic microangiopathy

IRHCTT: International registry of hand and composite tissue transplantation

Supplementary appendix

Figure S1: Renal function over time measured by mGFR, MDRD-eGFR and CKD-EPI-eGFR, compared with residual tacrolimus levels, for each patient of the cohort. Tacrolimus was discontinued and replaced by mTOR inhibitor in 3 patients. In patient 3, tacrolimus was switched to sirolimus from 28 to 48 months. In patient 4, definitive withdrawal occurred at 12 months, replaced by sirolimus. In patient 10, tacrolimus was discontinued at 3 years, few months after the introduction of everolimus, then resumed at 7 years.



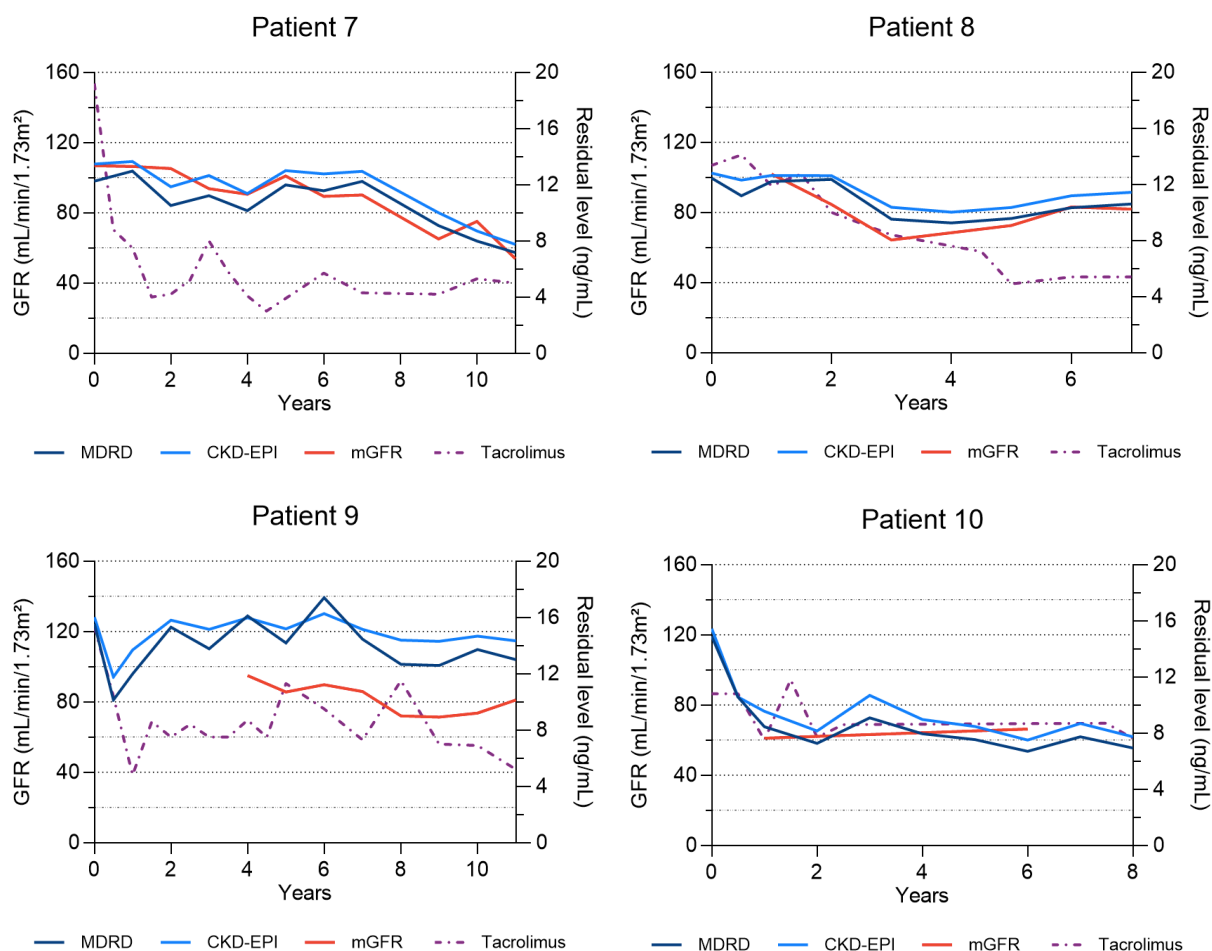
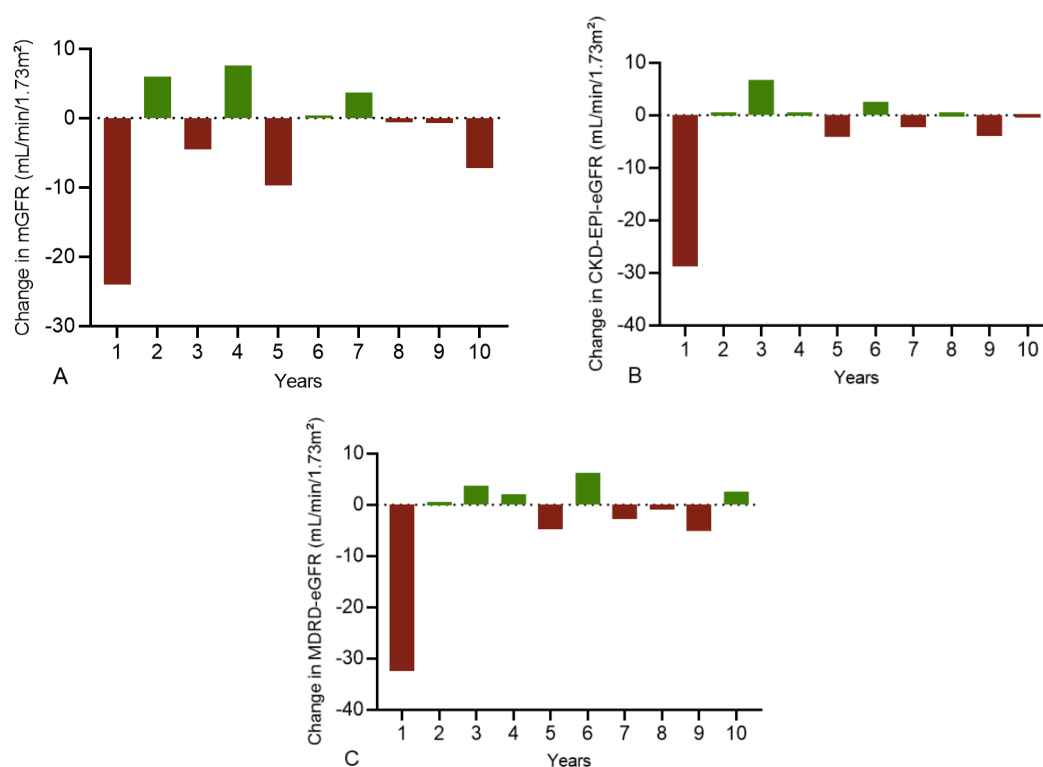


Figure S2: Annual decline in mGFR (A) and eGFR using CKD-EPI (B) and MDRD (C) formulae.



Partie 5 : DISCUSSION ET PERSPECTIVES

I. Incidence de la maladie rénale chronique en VCA

Notre étude démontre une incidence élevée d'IRC chez les receveurs de VCA, avec 60 % des patients ayant atteint un DFGm < 60 ml/min/1,73 m² au cours du suivi. Aucun n'a toutefois atteint un stade avancé de MRC (stade IV ou V). En comparaison, **les données de la littérature détaillées en introduction retrouvaient une incidence beaucoup plus faible :**

- Les données de l'IRHCTT publiées en 2017 (20) faisaient état de 13,8 % d'élévation persistante de la créatininémie pour les receveurs de FT (n=23), et deux défaillances rénales chez les receveurs d'UET (n=66).
- Dans leur revue, *Tchiloemba et al.* (16) observaient 13 % d'IRC chez les receveurs de FT (n=30).
- L'incidence était encore moindre dans la revue des patients receveurs d'UET de *Wells et al.* (13) avec 4,2 % d'IRC (n=96).

En revanche, ces **résultats concordaient davantage avec les données observées chez les patients receveurs de NRSOT**, également détaillées en introduction, comme le montrent les quelques exemples suivants :

- *O'Riordan et al.* (74) observaient 56,77 % d'IRC stade III à 10 ans chez 230 receveurs de greffe hépatique. L'équipe d'*Allen et al.* (75) a trouvé 40 % d'IRC de stade III ou plus chez 1211 greffés hépatiques, dès 4 mois post-transplantation.
- Dans la série de 352 greffés cardiaques de *Hamour et al.* (78), la probabilité cumulée d'atteindre un DFGe < 45 ml/min/1,73 m² était de 83 % à 10 ans. En greffe pulmonaire, *Florens et al.* (79) ont rapporté une série de 29 patients, parmi lesquels 66 % ont développé une IRC de stade III ou plus, dès la 1ère année de transplantation. Finalement, parmi les bénéficiaires d'une greffe cardiaque ou pulmonaire (l'ISHLT), environ 40 % d'entre eux développaient une IRC à dix ans, définie par une créatininémie élevée (> 220 umol/L) ou la nécessité d'une dialyse (70).

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette différence.

1/ Il existe probablement un **sous-rapport des complications rénales** dans les VCA comme supposé par *Breidenbach et al.* (98). Celles-ci pourraient être mises au second plan dans les rapports de cas des différentes équipes, possiblement jugées moins pertinentes que les résultats fonctionnels de la greffe et les complications immunologiques et infectieuses, notamment lorsque la dégradation rénale n'est pas sévère et lorsqu'un néphrologue n'est pas associé au suivi des patients.

2/ Notre cohorte lyonnaise est celle dont la **durée du suivi** des patients receveurs de VCA est parmi les plus longues, avec un suivi moyen de 12 ans, augmentant la probabilité de mettre en évidence une insuffisance rénale lentement progressive. En effet, le délai médian pour développer une IRC était de 8,5 ans chez nos patients, avec un patient n'ayant atteint un DFGm < 60 ml/min/1,73 m² qu'à 17 ans (Figure 5). En revanche, la majorité des rapports de cas ou séries de cas en VCA présentent des données à moins de 5 ans de suivi.

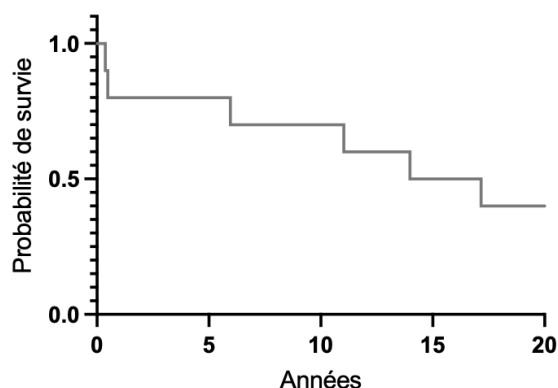


Figure 5 : Courbe de survie sans insuffisance rénale chronique, définie par un DFGm < 60 ml/min/1,73 m²

3/ Plus important, notre étude est la seule étude utilisant le DFG mesuré, réalisé de manière protocolaire dans le suivi de nos receveurs de VCA. Toutes les publications mentionnant des complications rénales utilisent la créatininémie seule ou une estimation du DFG. Or, nous avons observé de **pauvres performances pour les formules d'estimation du DFG**, par ailleurs non validées dans cette population. Un P30 > 80 %, jugé acceptable par les dernières recommandations KDIGO (20), n'était atteint avec aucune des méthodes de prédiction du débit de filtration glomérulaire, soit le MDRD, soit le CKD-EPI. Le biais moyen était > 10 ml/min/1,73 m², considéré comme élevé, responsable d'une surestimation du DFG avec les deux formules. En conséquence, 20 % (avec le MDRD) à 30 % (avec le CKD-EPI) des patients étaient mal classés en utilisant l'estimation du DFG, c'est-à-dire classés comme sans IRC alors que le DFGm était < 60 ml/min/1,73 m². Ces résultats expliquent donc une sous-estimation significative de l'insuffisance rénale par les formules d'estimation du DFG chez les receveurs de VCA. De manière intéressante, ces données concordent avec celles retrouvées chez les receveurs de SOT, détaillées en introduction. L'équipe de *Shaffi et al.* (88) a publié des résultats intéressants dans une étude portant sur 3622 patients avec SOTs, dont 47 % étaient des NRSOTs. Ils ont constaté une différence moyenne d'estimation de 10,6 ml/min/1,73 m² pour le CKD-EPI, avec un P30 de 78,9 %. Pour le MDRD, la différence moyenne d'estimation était de 11 ml/min/1,73 m², avec un P30 de 78,9 %. Ces données confortent notre centre pour la pratique d'EFR avec mesure précise du DFG dans le suivi de nos patients receveurs de VCA.

II. Cinétique du déclin du débit de filtration glomérulaire

Concernant le déclin de la fonction rénale, un déclin significatif du DFGm a été observé à 1, 5 et 10 ans, avec une **chute importante de ce dernier dès la 1^{ère} année** chez la plupart des patients. Cette cinétique composée d'une première phase de déclin rapide, suivie d'une période d'amélioration, puis d'une nouvelle phase de déclin plus lent, est dite « biphasique ». Les figures 6 à 8 montrent des exemples de dégradation rapide du DFG (estimé ou mesuré selon les données manquantes) la première année. À noter, tous les patients recevaient une trithérapie de maintenance par tacrolimus, MMF et prednisone initialement.

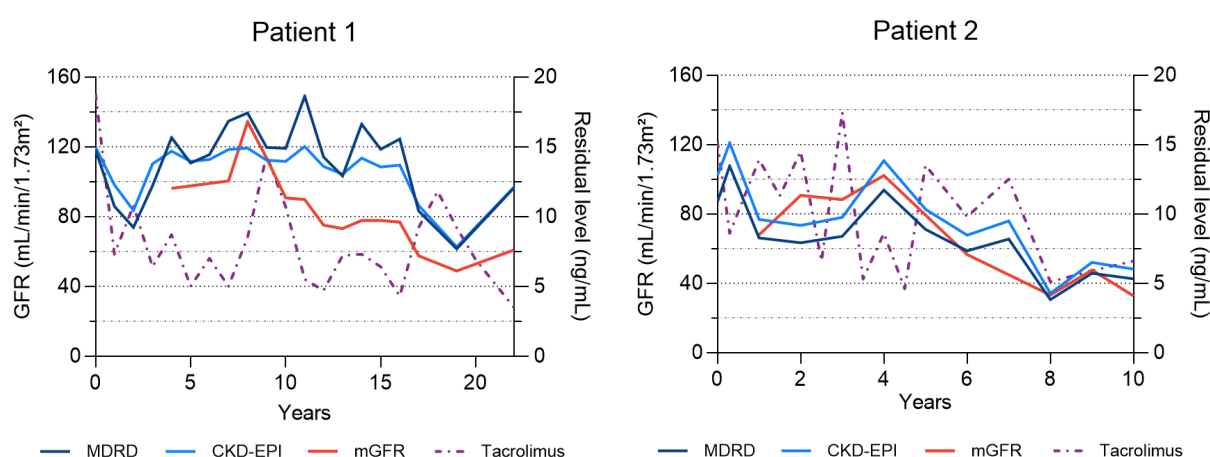


Figure 6 : Évolution du DFG et du taux résiduel de tacrolimus montrant un déclin initial du DFG, une bonne récupération, puis un déclin lent et progressif vers l'IRC après plusieurs années. Protocole immunosuppresseur non modifié pour le patient 1. Du sirolimus a été ajouté à M41 pour le patient 2 avec poursuite du tacrolimus.

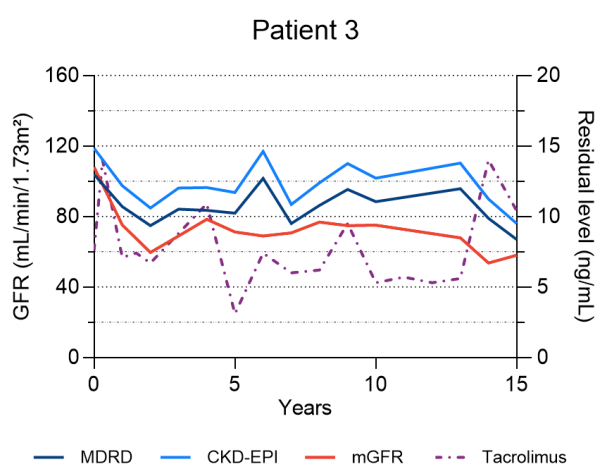


Figure 7 : Évolution du DFG et du taux résiduel de tacrolimus montrant également un déclin initial, suivi d'une récupération plus modeste, puis d'un déclin très lent vers l'IRC. La substitution du tacrolimus par sirolimus a été pratiquée de M28 à M48.

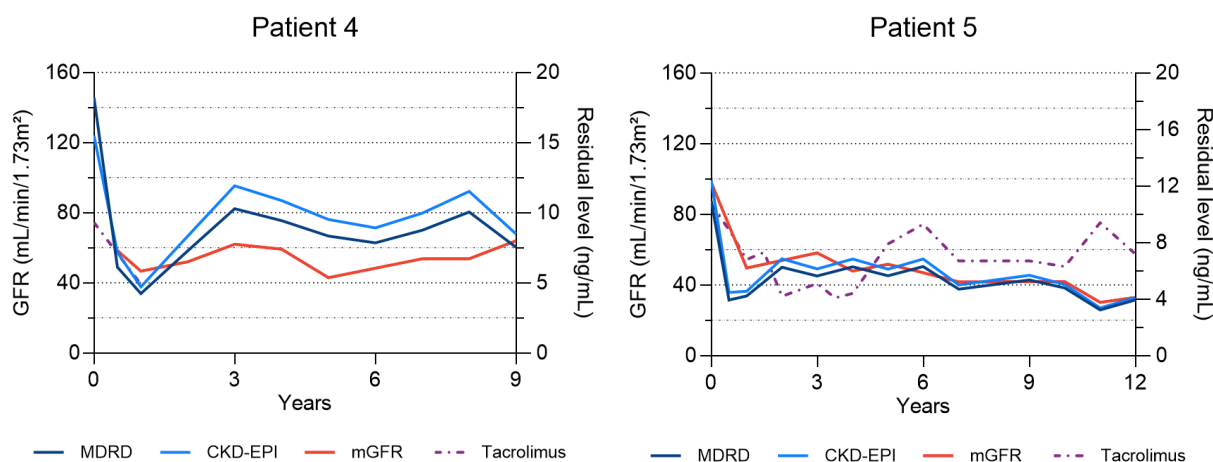


Figure 8 : Évolution du DFG et du taux résiduel de tacrolimus montrant une dégradation importante de la fonction rénale avec IRC dès la 1^{ère} année, suivie d’une très discrète amélioration, puis d’une stabilisation (patient 4) ou d’un lent déclin (patient 5) du DFG. Un relai du tacrolimus par sirolimus a été réalisé à M12 chez le patient 4. Pas de modification du traitement chez le patient 5.

Cette **tendance « biphasique »** avait déjà été décrite chez des patients NRSOT, notamment dans une cohorte de 228 greffés cardiaques rapportés par *Greenberg et al.* (99), et une cohorte de 67 receveurs d’une greffe cœur-poumons rapportés par *Pattison et al.* (100). En VCA, ce déclin biphasique de la fonction rénale a également été observé dans l’étude de *Krezdorn et al.* (97) rapportant l’évolution du DFG dans les cohortes du *Brigham and Women’s Hospital* (BWH) de Boston (n = 10) et l’IRHCTT (n = 60). Cette étude a mis en évidence une réduction significative du DFG dès la première année, soit de 22 ml/min/1,73 m² pour la cohorte BWH, et 60,2 ml/min/1,73 m² pour la cohorte IR, en utilisant toutefois la formule MDRD pour estimer le DFG. Le déclin était par la suite beaucoup plus lent, en observant entre la 1^{ère} et la 3^è année une amélioration de la fonction rénale. L’augmentation de la créatininémie la 1^{ère} année était par ailleurs corrélée à un taux résiduel élevé de tacrolimus. Cette corrélation n’a pas pu être démontrée dans notre étude.

Certains patients de notre cohorte n’ont pas présenté cette chute du DFG la première année. Toutefois, un déclin progressif de la fonction rénale, parfois particulièrement lent (2 ml/min/1,73 m² par année chez le patient 6), était systématiquement observé au cours du suivi. Ce profil évolutif est représenté par les exemples de la figure 9.

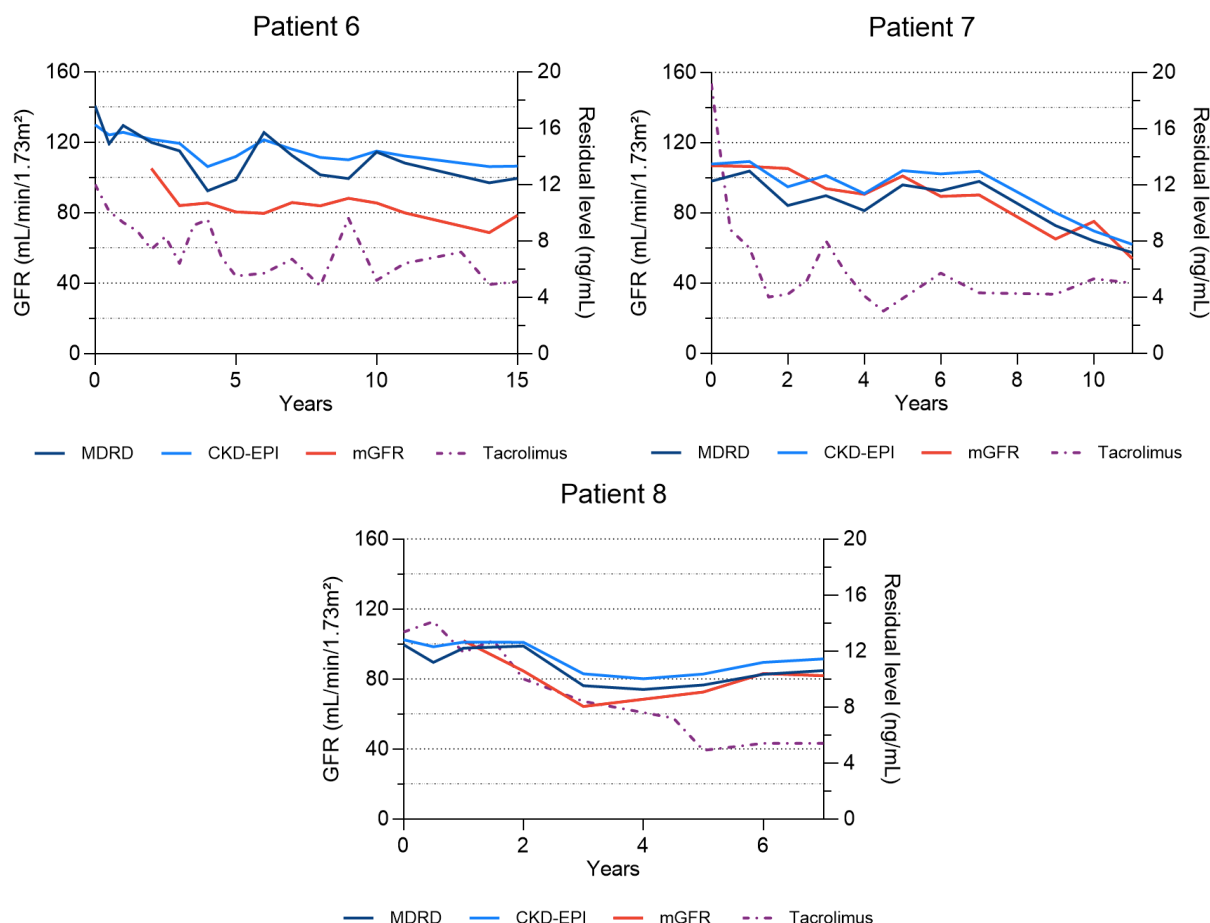


Figure 9 : Évolution du DFG et du taux résiduel de tacrolimus montrant un déclin plus ou moins lent de la fonction rénale sans baisse brutale initial. L'immunosuppression n'a pas été modifiée chez ces patients.

III. Hypothèses étiopathogéniques de la dysfonction rénale

La première hypothèse à évoquer afin d'expliquer la dysfonction rénale des receveurs de VCA est la **toxicité des CNI**. Les mécanismes de néphrotoxicité aiguë et chronique des CNI sont connus depuis de nombreuses années. Ils incluent une hyalinose des artérioles et des petites artères évoluant vers l'oblitération vasculaire, associée à des lésions d'atrophie tubulaire et de fibrose interstitielle. Ces lésions évoluent vers des lésions de glomérulosclérose segmentaire, puis globale (101). Les mécanismes directs en cause sont résumés dans la Figure 10. Ils incluent le stress oxydatif, l'inflammation systémique et locale, puis des altérations endothéliales, résultant d'anomalies des médiateurs vasoactifs, comme le thromboxane, l'endothéline, le monoxyde d'azote et les prostaglandines (102, 103). Des cytokines profibrosantes, comme le PDGF, le TGF- β et la matrix métalloprotéinase-9, seraient également impliquées (104). Une dysrégulation du système rénine-angiotensine pourrait également jouer un rôle pathogénique (105). Les mécanismes indirects de néphrotoxicité des CNI incluent

essentiellement la rétention sodée, l'hypertension artérielle et le diabète, conséquences fréquentes de l'utilisation de ces molécules (106).

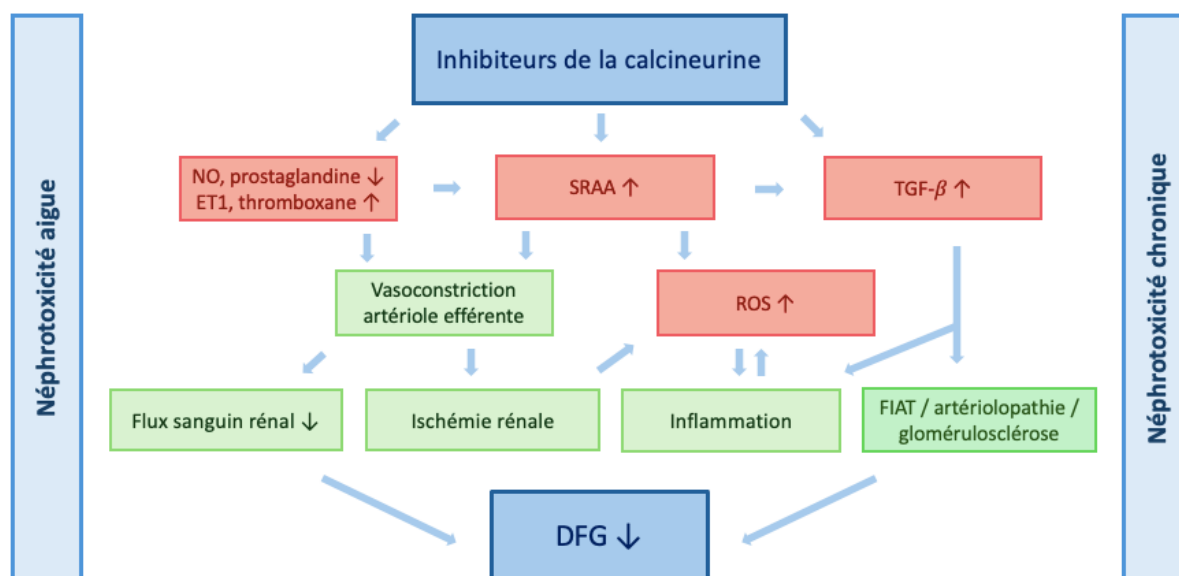


Figure 10 : Mécanismes directs de néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine. NO : monoxyde d'azote ; ET1 : endothéline 1 ; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone ; ROS : espèces réactives de l'oxygène ; FIAT : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire. Simplifié et traduit de *Naesens et al. CJASN 2009* (102)

Toutefois, les CNi pourraient ne pas être les seuls facteurs de dysfonction rénale en allotransplantation non rénale. Chez les patients receveurs de NRSOT, des facteurs de risque supplémentaires d'IRC ont été identifiés, tels qu'une HTA pré- et post-greffe, un diabète pré- et post-greffe, ainsi que des IRA sévères survenant après la transplantation (70, 71). La recherche de facteurs associés à la dysfonction rénale en analyse univariée dans notre étude n'était cependant pas conclusive à cause du faible effectif de notre série, bien qu'une HTA ait été observée chez 8/10 patients (dont 6/8 ont développé une IRC) et un PTDM chez deux patients (les deux ayant développé une IRC). De façon intéressante, les séries de biopsies rénales rapportées chez des patients NRSOT pour des indications diverses retrouvaient des signes histologiques de toxicité des CNi de façon très variable dans 15 à 70 % des cas. Les autres lésions histologiques les plus fréquentes étaient la néphroangiosclérose, les lésions tubulo-interstitielles chroniques, la hyalinose segmentaire et focale et la néphropathie diabétique (83, 84). La seule biopsie rénale disponible dans notre cohorte, réalisée 7 ans et demi après la transplantation pour protéinurie, ne montrait pas de lésion vasculaire chronique associée aux CNi. Il faut toutefois rappeler que la différence majeure entre les receveurs de NRSOT et de VCA réside dans l'absence, chez ces derniers, de défaillance d'organe préexistante, en général associée à diverses

comorbidités, limitant la présence des facteurs d'agression rénale et donc l'extrapolation NRSOT-VCA. Les receveurs de VCA constituent en ça une population tout à fait intéressante de sujets presque « sains » exposés aux immunosuppresseurs.

IV. Autres complications rénales et intérêt du suivi néphrologique

Concernant les autres paramètres néphrologiques, nos patients ont présenté un **nombre important d'épisodes d'IRA**. Celles-ci étaient en large majorité légères et bénignes. Avec 70 % des patients ayant présenté au moins un épisode, le taux est largement plus élevé que les données actuellement disponibles dans la littérature, rapportant entre 9 et 45 % d'élévation transitoire de la créatininémie, probablement lié de nouveau à un sous-rapport de cette complication, notamment pour les événements les moins sévères (13-20). En effet, dans notre série, deux tiers des IRA sont dus à une cause hémodynamique (fonctionnelle ou surdosage en tacrolimus) ou à une éventuelle nécrose tubulaire transitoire en contexte postopératoire ou de sepsis. Ces épisodes rapidement résolutifs ne semblent pas rapportés dans les séries de cas publiées dans la littérature, expliquant la sous-estimation de cette complication.

Dans notre série, 1 cas de **microangiopathie thrombotique** avec IRA de grade 3 a été observé à M13, 3 semaines après un relai du tacrolimus pour du sirolimus (patient 3). Un autre cas de MAT a été rapporté par *Lantieri et al.* (28) dans leur série de FT, attribué au tacrolimus. Cette complication des CNI ou des inhibiteurs de mTOR est bien décrite en transplantation rénale (107). Elle pourrait être fréquente chez les NRSOT également, retrouvée dans 10 % des biopsies rénales dans une série de 87 NRSOT et 14 greffes de moelle osseuse publiée par *Schwartz et al.* (84). La MAT est parfois sévère, pouvant menacer le pronostic vital en lien avec une anémie hémolytique profonde, une crise hypertensive, une insuffisance cardiaque aiguë avec œdème pulmonaire. Elle peut se compliquer d'une dégradation rapide de la fonction rénale dans les mois suivant l'épisode (84). À noter dans notre cas, le sirolimus a été poursuivi par la suite et le patient n'a pas présenté de récurrence de MAT.

À notre connaissance, cette étude est la seule à évaluer l'incidence de la **protéinurie** chez les receveurs de VCA. La microalbuminurie était fréquente (7/10 patients) et 3 patients ont développé une albuminurie > 30 mg/mmol, nécessitant un traitement par bloqueur du système rénine-angiotensine chez 2 d'entre eux. De manière intéressante, la protéinurie était associée pour 2/3 patients à la prise d'inhibiteur de mTOR, dont on connaît son effet inducteur de protéinurie en transplantation rénale (108). L'un d'entre eux a été biopsié dans ce contexte (la protéinurie atteignant 2,9 g/g). L'analyse histologique retrouvait des lésions non spécifiques de hyalinose segmentaire et focale, pouvant

expliquer la protéinurie, mais ne préjugant pas d'une étiologie particulière, bien que décrites sous inhibiteur de mTOR. Ce dernier a d'ailleurs été arrêté et relayé à nouveau pour du tacrolimus quelques mois plus tard.

D'autres complications étaient aussi bien documentées, notamment l'HTA, l'anémie (parfois nécessitant une supplémentation par EPO) et les troubles hydroélectrolytiques, l'acidose métabolique étant la plus fréquente. Ces éléments soulignent l'intérêt d'une **surveillance néphrologique globale**, pas seulement focalisée sur le suivi annuel de la fonction rénale. L'intégration d'un néphrologue dans le protocole de surveillance est d'autant plus justifiée par leur expérience dans la gestion des immunosuppresseurs et des rejets en transplantation rénale (14), d'autant que les épisodes de rejets aigus étaient fréquents dans notre cohorte : 5 par patient en moyenne, survenant dans 35 % des cas dès la première année post-transplantation.

V. Balance bénéfice-risque et intérêt des stratégies de minimisation des inhibiteurs de la calcineurine

L'ensemble de ces résultats ravivent le dilemme éthique de la VCA, et plus précisément du ratio bénéfice-risque de l'utilisation des immunosuppresseurs dans une **procédure life-enhancing** plutôt que life-saving. Comme le soutiennent *Iske et al.* (109), la VCA est une opportunité formidable née d'un réel besoin pour les patients atteints de traumatismes irréparables qui ternissent leur qualité de vie. Les résultats fonctionnels et, dans une moindre mesure, esthétiques sont particulièrement prometteurs. Mais, en dépit d'une efficacité correcte dans la prévention du rejet aigu, les immunosuppresseurs actuellement utilisés en VCA sont responsables d'une **toxicité conséquente**, comparable à celle des SOTs. Cette toxicité est retrouvée dans notre cohorte, comme le soulignent les résultats de notre étude concernant l'insuffisance rénale, bien que cette dernière reste relativement modérée et qu'aucun événement cardiovasculaire n'ait été observé. De nombreuses autres complications ont été rapportées, non présentées dans l'étude. Les complications infectieuses étaient les plus fréquentes. Elles étaient parfois sévères et responsables d'hospitalisations répétées, d'une iatrogénie médicamenteuse et d'un décès par choc septique. Des complications néoplasiques, plus rares, mais particulièrement graves, ont également été observées, notamment un cas de léiomyosarcome hépatique ayant nécessité une transplantation hépatique et un cas de décès des suites d'un cancer bronchopulmonaire à petites cellules.

Ces complications, notamment la dysfonction rénale, requièrent de **considérer des stratégies de minimisation de l'exposition aux CNI**. Avant tout, une grande attention doit être portée à la

diminution des objectifs de taux résiduel de tacrolimus, de façon analogue aux SOTs. Cette réduction de dose doit toutefois être raisonnée en connaissance de la fréquence élevée des rejets : 5 épisodes de rejet aigu par patient en moyenne dans notre cohorte, 3 confirmations histologiques de rejet chronique, dont la vasculopathie d'allogreffe était responsable de la perte du greffon. D'autre part, point intéressant en faveur du tacrolimus, selon *Zuo et al.* (110) le tacrolimus pourrait améliorer la rapidité de réinnervation après transplantation en augmentant le nombre de fibres myélinisées et accélérant le développement des cônes de croissance axonaux.

Cela étant, parmi les stratégies d'épargne en CNI ont été proposés l'introduction d'un **bloqueur de la costimulation**, le belatacept, ou l'introduction d'un **inhibiteur de mTOR**, le sirolimus ou l'everolimus, soit en relai, soit en association au CNI. *Cendales et al.* (94) ont rapporté chez une femme transplantée de la main le remplacement du MMF et du tacrolimus par du belatacept et du sirolimus, du fait de rejets aigus répétés et d'une élévation persistante de la créatininémie. Après 30 mois, la fonction rénale était normalisée avec un DFGe supérieur à 70 ml/min/1,73 m², sans épisode de rejet. Une série de 4 patients traités belatacept a été rapportée par *Grahammer et al.* (111) avec des bénéfices immunologiques, mais un intérêt modeste pour la prévention de la détérioration rénale. En effet, parmi les 2 patients dont l'indication du relai était une altération de la fonction rénale, le premier patient a été greffé 3 mois après l'introduction du belatacept du fait d'une néphropathie avancée préexistante (confirmée par biopsie rénale), tandis que le belatacept a été interrompu après 2 mois chez le second patient des suites d'un rejet aigu sévère. Le remplacement du CNI par un inhibiteur de mTOR avait été proposé pour la première fois chez un patient de notre cohorte (patient 4) comme rapporté par *Pettruzo et al.* (112), ayant permis une récupération partielle, mais incomplète, de la fonction rénale avec un DFGm à 59 ml/min/1,73 m² à 5 ans. *Landin et al.* (95) ont rapporté par la suite l'utilisation du sirolimus chez 3 patients, dont 2 pour une détérioration de la fonction rénale. Après la permutation, une diminution significative de la créatininémie a été observée, avec une augmentation moyenne du DFGe de 10,7 ml/min/1,73 m², sans effet secondaire majeur. Le belatacept et les inhibiteurs de mTOR ne sont pas dénués d'effets secondaires, et un relai inverse en cas d'effet indésirable grave ou gênant ou de manque d'efficacité peut se discuter. En particulier, les inhibiteurs de mTOR sont souvent mal tolérés par les patients : aphtes et mucites, altération de l'état général, leucopénie et anémie, œdèmes, etc.) (113-114). Au vu de ces résultats, ces stratégies extrapolées à partir des données issues des SOTs, notamment l'ajout de belatacept afin de remplacer le CNI ou de permettre une diminution des taux résiduels cibles, méritent d'être envisagées en VCA, potentiellement après la première année, considérant le taux important de rejets en début de greffe.

VI. Limites et perspectives de l'étude

Cette étude présente deux limites majeures. La première réside dans son **caractère rétrospectif et « en vie réelle » expliquant un nombre conséquent de données manquantes**, notamment plusieurs DFGm prétransplantation. Cet obstacle ne ternit toutefois pas la pertinence et la significativité des résultats, notamment grâce au suivi prolongé des patients ayant permis la réalisation d'un nombre important d'EFR. La deuxième limite est liée au **caractère unicentrique de l'étude et au faible effectif de patients**, car notre centre est le seul à notre connaissance intégrant la mesure du DFG dans le suivi des receveurs de VCA. Ceci limite la généralisation des résultats et empêche la réalisation d'analyses à la recherche de facteurs associés au développement d'une IRC. La réalisation de mesures du DFG dans d'autres centres permettrait dans quelques années d'envisager une étude multicentrique sur le sujet.

Par ailleurs, plusieurs éléments auraient été intéressants afin d'améliorer la compréhension de la MRC chez les receveurs de VCA. D'abord, davantage de **biopsies rénales** auraient permis de documenter la/les cause(s) de la maladie rénale et d'évaluer la fréquence des lésions de néphrotoxicité des CNI. La seule biopsie de notre cohorte a par ailleurs été réalisée sur un patient n'ayant pas développé d'IRC. La PBR est toutefois un geste invasif, à haut risque hémorragique, nécessitant une hospitalisation courte. Sa réalisation doit faire l'objet d'une discussion entre le patient et les différents intervenants médicaux. Ensuite, nous n'avons aucune donnée concernant la **réplication du virus BK** chez nos patients. Ces informations auraient pu faire discuter la place de la néphropathie à BK virus chez les receveurs de VCA, plusieurs cas ayant été décrits chez des receveurs de NRSOT (115, 116). Une sérologie BK virus, peu coûteuse, pourrait donc être ajoutée au bilan annuel de ces patients. Enfin, nous n'avons que quelques **dosages de cystatine plasmatique** disponibles, ne permettant pas d'évaluer les dernières formules d'estimation du DFG ayant fait récemment la preuve d'une excellente performance (69). Si ces formules montrent une précision similaire en VCA, l'utilisation de la cystatine, seule ou associée à la créatininémie, pourrait permettre de s'affranchir des mesures du DFG en EFR.

Partie 6 : CONCLUSION

Cette étude démontre une incidence significative des complications rénales, en particulier de l'insuffisance rénale chronique, chez les patients receveurs d'allogreffe de tissus composites. Ces résultats, comparables à ceux retrouvés en transplantation d'organes solides, s'intègrent dans une discussion sur le rapport entre les bénéfices et les risques, principalement liés aux traitements immunosuppresseurs, de ce type de transplantation. L'enjeu est une amélioration de la qualité de vie, mais au prix de risques pour une intervention qui n'est pas vitale. Ce sujet primordial doit être abordé avec le patient avant la greffe, afin de lui apporter une information claire en vue d'une décision partagée entre celui-ci et le corps médical.

Afin d'optimiser la prise en charge et le suivi de ces patients, étant donné l'imprécision des méthodes d'estimation de la fonction rénale démontrée dans cette étude, nous continuerons de proposer dans notre centre de transplantation de Lyon une évaluation initiale, puis un suivi néphrologique annuel comportant une mesure du débit de filtration glomérulaire aux explorations fonctionnelles rénales. Il semble par ailleurs intéressant de redéfinir des stratégies d'immunosuppression permettant de minimiser l'exposition chronique aux anticalcineurines, potentiellement par l'usage des inhibiteurs de mTOR ou, mieux toléré, du belatacept.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. OPTN/UNOS VCA Committee. OPTN/UNOS Vascularized Composite Allograft Transplantation Committee Report to the Board of Directors. 2014 Nov 13.
2. Honeyman C, Fries CA. Vascularised Composite Allotransplantation—Basic Science and Clinical Applications. *International Journal of Orthoplastic Surgery* 2019; 2: 13.
3. Tamai S. History of Microsurgery: *Plastic and Reconstructive Surgery* 2009; 124: e282.
4. Gilbert R. Transplant is successful with a cadaver forearm. *Med Trib Med News* 1964; 5:20—22.
5. Dubernard J-M, Owen E, Herzberg G et al. Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet* 1999; 353: 1315.
6. Dubernard JM, Henry P, Parmentier H et al. First transplantation of two hands: results after 18 months. *Annales De Chirurgie* 2002; 127: 19.
7. Devauchelle B, Badet L, Lengelé B et al. First human face allograft: early report. *Lancet* 2006; 368.
8. Eaton L. Spanish doctors carry out first transplantation of a full face. *British Medical Journal* 2010; 340: c2303.
9. Ramly EP, Alfonso AR, Berman Z P et al. The First Successful Combined Full Face and Bilateral Hand Transplant. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2022; 150: 414.
10. Kantar RS, Alfonso AR, Ramly EP et al. Incidence of Preventable Nonfatal Craniofacial Injuries and Implications for Facial Transplantation. *Journal of Craniofacial Surgery* 2019; 30: 2023.
11. IRHCTT — International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation. Available from: <https://www.handregistry.com/irhctt.php>.
12. Longo B, Pomahac B, Giacalone M et al. 18 years of face transplantation: Adverse outcomes and challenges. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2023; 87: 187.
13. Wells MW, Rampazzo A, Papay F et al. Two Decades of Hand Transplantation: A Systematic Review of Outcomes. *Annals of Plastic Surgery* 2022; 88: 335.
14. Rifkin WJ, David JA, Plana NM et al. Achievements and Challenges in Facial Transplantation. *Annals of Surgery* 2018; 268: 260.
15. Khalifian S, Brazio PS, Mohan R et al. Facial transplantation: the first 9 years. *Lancet* 2014; 384: 2153.
16. Tchiloemba B, Kauke M, Haug V et al. Long-term Outcomes After Facial Allotransplantation: Systematic Review of the Literature. *Transplantation* 2021; 105: 1869.
17. Petruzzo P, Kanitakis J, Gazarian A et al. Upper Extremity Allotransplantation: Our Long-Term Experience in Lyon. In: Gurunian R, Rampazzo A, Papay F, Bassiri Gharb B, eds. *Reconstructive Transplantation* 2023.
18. Petruzzo P, Gazarian A, Kanitakis J et al. Outcomes After Bilateral Hand Allotransplantation: A Risk/Benefit Ratio Analysis. *Annals of Surgery* 2015; 261: 213.
19. Kay S P J, Leonard DA. Hand transplantation: can we balance the risks and benefits? *The Journal of Hand Surgery, European Volume* 2023; 48: 208.

20. Petruzzo P, Sardu C, Lanzetta M, Dubernard JM. Report (2017) of the International Registry on Hand and Composite Tissue Allotransplantation (IRHCTT). *Current Transplantation Reports* 2017; 4: 294.
21. Cavaliere A, Rega U, Grimaldi S et al. Long-term outcomes and future challenges in face transplantation. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2024; 92: 87.
22. Diep GK, Berman ZP, Alfonso AR et al. The 2020 Facial Transplantation Update: A 15-Year Compendium. *Plastic and Reconstructive Surgery—Global Open* 2021; 9: e3586.
23. Petruzzo P, Lanzetta M, Dubernard J-M et al. The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation. *Transplantation* 2010 ; 90 : 1590.
24. Salminger S, Sturma A, Roche AD et al. Functional and Psychosocial Outcomes of Hand Transplantation Compared with Prosthetic Fitting in Below-Elbow Amputees: A Multicenter Cohort Study. *PLoS ONE* 2016; 11: e0162507.
25. Kumnig M, Jowsey-Gregoire SG, Gordon EJ, Werner-Felmayer G. Psychosocial and bioethical challenges and developments for the future of vascularized composite allotransplantation: A scoping review and viewpoint of recent developments and clinical experiences in the field of vascularized composite allotransplantation. *Frontiers in Psychology* 2022; 13: 1,045,144.
26. Nizzi M-C, Tasigiorgos S, Turk M, Moroni C, Bueno E, Pomahac B. Psychological Outcomes in Face Transplant Recipients: A Literature Review. *Current Surgery Reports* 2017; 5: 26.
27. Singh M, Oser M, Zinser J et al. Psychosocial Outcomes after Bilateral Hand Transplantation. *Plastic and Reconstructive Surgery. Global Open* 2015; 3: e533.
28. Lantieri L, Grimbert P, Ortonne N et al. Face transplant: long-term follow-up and results of a prospective open study. *Lancet* 2016; 388: 1398.
29. McIntyre J. Surgeons sever transplant hand. BBC News Online 2001. Available from: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/europe/1151553.stm>
30. Milek D, Reed LT, Echternacht SR et al. A Systematic Review of the Reported Complications Related to Facial and Upper Extremity Vascularized Composite Allotransplantation. *Journal of Surgical Research* 2023; 281: 164.
31. Morelon E, Kanitakis J, Petruzzo P. Immunological Issues in Clinical Composite Tissue Allotransplantation: Where Do We Stand Today? *Transplantation* 2012 ; 93 : 855.
32. Morelon E, Petruzzo P, Kanitakis J. Chronic rejection in vascularized composite allotransplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2018; 23: 582.
33. Lantieri L, Cholley B, Lemogne C et al. First human facial retransplantation: 30-month follow-up. *Lancet* 2020; 396: 1758.
34. Kauke M, Panayi AC, Safi A-F et al. Full facial retransplantation in a female patient—Technical, immunologic, and clinical considerations. *American Journal of Transplantation* 2021; 21: 3472.
35. Huelsboemer L, Boroumand S, Kochen A et al. Immunosuppressive strategies in face and hand transplantation: a comprehensive systematic review of current therapy regimens and outcomes. *Frontiers in Transplantation* 2024; 3: 1,366,243.

36. Conrad A, Petruzzo P, Kanitakis J et al. Infections after upper extremity allotransplantation: a worldwide population cohort study, 1998–2017. *Transplant International* 2019; 32: 693.
37. Steinbrink JM, Wolfe CR. Infectious complications of vascularized composite allograft transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2020; 25: 377.
38. Kanitakis J, Petruzzo P, Gazarian A et al. Premalignant and Malignant Skin Lesions in Two Recipients of Vascularized Composite Tissue Allografts (Face, Hands). *Case Reports in Transplantation* 2015; 2015: 356,459.
39. Kaufman CL, Breidenbach W. World Experience After More Than a Decade of Clinical Hand Transplantation: Update from the Louisville Hand Transplant Program. *Hand Clinics* 2011; 27: 417.
40. Özkan Ö, Özkan Ö, Ubur M et al. Face allotransplantation for various types of facial disfigurements: A series of five cases. *Microsurgery* 2018; 38: 834.
41. Conrad A, Brunet A-S, Hervieu V et al. Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumors in a composite tissue allograft and a pediatric liver transplant recipient. *Transplant Infectious Disease* 2013; 15: E182.
42. Morelon E, Petruzzo P, Kanitakis J et al. Face Transplantation: Partial Graft Loss of the First Case 10 Years Later. *American Journal of Transplantation* 2017; 17: 1935.
43. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2024; 105: S117.
44. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice* 2012; 120: c179.
45. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395: 709.
46. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018; 392: 2052.
47. Go AS, McCulloch CE. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *The New England Journal of Medicine* 2004; 351: 1296.
48. Jankowski J, Floege J, Fliser D et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2021; 143 : 1157.
49. Pinho NA de, Metzger M, Hamroun A et al. Maladie rénale chronique et pratiques néphrologiques en France : leçons de la cohorte CKD-REIN, 2013-2023. *Néphrologie & Thérapeutique* 2023 ; 19 : 233.
50. Massy ZA, de Zeeuw D. LDL cholesterol in CKD—to treat or not to treat? *Kidney International* 2013; 84: 451.
51. Moranne O, Froissart M, Rossert J et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009; 20: 164.
52. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney International* 2003; 63: 1934.
53. Holick MF. Vitamin D and the kidney. *Kidney International* 1987; 32: 912.

54. Bucur RC, Panjwani DD, Turner L et al. Low bone mineral density and fractures in stages 3–5 CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis international* 2015; 26: 449.
55. Cain L, Shankar A, Ducatman AM, Steenland K. The relationship between serum uric acid and chronic kidney disease among Appalachian adults. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010; 25: 3593.
56. Alvestrand A. Carbohydrate and insulin metabolism in renal failure. *Kidney International. Supplement* 1997; 62: S48.
57. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney International* 2008; 73 : 391.
58. Wesson LG. Physiology of the Human Kidney. *Grune & Stratton*, 1969.
59. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a Confirmatory Test for Estimated GFR. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009; 20: 2305.
60. Thurlow JS, Abbott KC, Linberg A et al. SCr and SCysC concentrations before and after traumatic amputation in male soldiers: a case-control study. *American Journal of Kidney Diseases* 2014; 63: 167.
61. Traité de néphrologie, Éric Thervet, 2017, *Lavoisier Médecine sciences*.
62. Florijn KW, Barendregt JNM, Lentjes EGWM et al. Glomerular filtration rate measurement by “single-shot” injection of inulin. *Kidney International* 1994; 46: 252.
63. Krutzén E, S E Bäck, I Nilsson-Ehle, P Nilsson-Ehle. Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol: a method for the assessment of glomerular filtration rate. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1984; 104 (6):955-61.
64. Soveri I, Berg UB, Björk J et al. Measuring GFR: a systematic review. *American Journal of Kidney Diseases* 2014; 64: 411.
65. Cockcroft D W, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31.
66. Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine* 2006; 145: 247.
67. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine* 2009; 150: 604.
68. Inker LA, Schmid C H, Tighiouart H et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England Journal of Medicine* 2012; 367: 20.
69. Pottel H, Björk J, Rule AD et al. Cystatin C-Based Equation to Estimate GFR without the Inclusion of Race and Sex. *The New England Journal of Medicine* 2023; 388: 333.
70. Mejia C, Yadav A. Kidney Disease After Nonkidney Solid Organ Transplant. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2021; 28: 577.
71. Ojo A O, Leichtman AB, Merion R M. Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349: 931.

72. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 2001; 72: 1934.
73. Gonwa TA, Jennings L, Mai ML et al. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver Transplantation* 2004; 10: 301.
74. O’Riordan A, Wong V, McCormick PA et al. Chronic kidney disease post-liver transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 21: 2630.
75. Allen AM, Kim W R, Therneau TM et al. Chronic Kidney Disease and Associated Mortality after Liver Transplantation—a Time-Dependent Analysis Using Measured Glomerular Filtration Rate. *Journal of Hepatology* 2014; 61: 286.
76. Miller B W. Chronic Kidney Disease in Solid-Organ Transplantation. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2006; 13: 29.
77. Rubel JR, Milford EL, McKay D B, Jarcho J A. Renal insufficiency and end-stage renal disease in the heart transplant population. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2004; 23: 289.
78. Hamour IM, Omar F, Lyster H S et al. Chronic kidney disease after heart transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009; 24: 1655.
79. Florens N, Dubourg L, Bitker L et al. Measurement of glomerular filtration rate in lung transplant recipients highlights a dramatic loss of renal function after transplantation. *Clinical Kidney Journal* 2020; 13: 828.
80. Bloom R D, Reese PP. Chronic Kidney Disease after Nonrenal Solid-Organ Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007; 18: 3031.
81. Ojo A O. Renal Disease in Recipients of Nonrenal Solid Organ Transplantation. *Seminars in Nephrology* 2007; 27: 498.
82. Pillebout E, Nochy D, Hill G et al. Renal Histopathological Lesions After Orthotopic Liver Transplantation (OLT). *American Journal of Transplantation* 2005; 5: 1120.
83. Kim J-Y, Akalin E, Dikman S et al. The Variable Pathology of Kidney Disease After Liver Transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 215.
84. Schwarz A, Haller H, Schmitt R et al. Biopsy-Diagnosed Renal Disease in Patients After Transplantation of Other Organs and Tissues. *American Journal of Transplantation* 2010; 10: 2017.
85. Kubal C, Cockwell P, Gunson B et al. Chronic Kidney Disease After Nonrenal Solid Organ Transplantation: A Histological Assessment and Utility of Chronic Allograft Damage Index Scoring. *Transplantation* 2012; 93: 406.
86. Pinney SP, Balakrishnan R, Dikman S et al. Histopathology of renal failure after heart transplantation: A diverse spectrum. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2012; 31: 233.
87. Tsapenko M, El-Zoghby Z M, Sethi S. Renal histological lesions and outcome in liver transplant recipients. *Clinical Transplantation* 2012; 26: e48.
88. Shaffi K, Uhlig K, Perrone R D et al. Performance of Creatinine-Based GFR Estimating Equations in Solid-Organ Transplant Recipients. *American Journal of Kidney Diseases* 2014; 63: 1007.

89. Soderlund et al. Chronic kidney disease after heart transplantation: a single-centre retrospective study at Skåne University Hospital in Lund 1988–2010. *Transplant International* 2016; 29: 529.
90. Kolsrud O, Ricksten S-E, Holmberg E et al. Measured and not estimated glomerular filtration rate should be used to assess renal function in heart transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2016; 31: 1182.
91. Herlenius G, Fägerlind M, Krantz M et al. Chronic Kidney Disease—A Common and Serious Complication After Intestinal Transplantation. *Transplantation* 2008 ; 86 : 108.
92. Hautz T, Messner F, Weissenbacher A et al. Long-term outcome after hand and forearm transplantation—a retrospective study. *Transplant International* 2020; 33: 1762.
93. Barth RN, Shores JT, Brandacher G et al. Renal Failure as a Complication of Vascularized Composite Allotransplantation. *American Transplant Congress Abstracts* 2019.
94. Cendales L, Bray R, Gebel H et al. Tacrolimus to Belatacept Conversion Following Hand Transplantation: A Case Report. *American Journal of Transplantation* 2015; 15: 2250.
95. Landin L, Cavadas PC, Rodriguez-Perez JC et al. Improvement in Renal Function After Late Conversion to Sirolimus-Based Immunosuppression in Composite Tissue Allotransplantation. *Transplantation* 2010; 90: 691.
96. Lindford AJ, Mäkisalo H, Jalanko H et al. The Helsinki approach to face transplantation. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2019; 72: 173.
97. Krezdorn N, Tasigiorgos S, Wo L et al. Kidney Dysfunction After Vascularized Composite Allotransplantation. *Transplantation Direct* 2018; 4 : e362.
98. Breidenbach WC, Meister EA, Becker GW et al. A Statistical Comparative Assessment of Face and Hand Transplantation Outcomes to Determine Whether Either Meets the Standard of Care Threshold. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2016; 137: 214e.
99. Greenberg A, Thompson ME, Griffith BJ et al. Cyclosporine nephrotoxicity in cardiac allograft patients—a seven-year follow-up. *Transplantation* 1990; 50: 589.
100. Pattison JM, Petersen J, Kuo P et al. The incidence of renal failure in one hundred consecutive heart-lung transplant recipients. *American Journal of Kidney Diseases* 1995; 26: 643.
101. Myers BD, Newton L. Cyclosporine-induced chronic nephropathy: an obliterative microvascular renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology* 1991; 2: S45.
102. Naesens M, Kuypers D R J, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 2009; 4: 481.
103. Ramzy D, Rao V, Tumati LC et al. Role of endothelin-1 and nitric oxide bioavailability in transplant-related vascular injury: comparative effects of rapamycin and cyclosporine. *Circulation* 2006; 114: 1214.
104. Khanna A, Plummer M, Bromberek C et al. Expression of TGF-beta and fibrogenic genes in transplant recipients with tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney International* 2002; 62: 2257.
105. Avdonin PV, Cottet-Maire F, Afanasjeva GV et al. Cyclosporine A up-regulates angiotensin II receptors and calcium responses in human vascular smooth muscle cells. *Kidney International* 1999; 55: 2407.

106. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 583.
107. Zarifian A, Meleg-Smith S, O'donovan R et al. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. *Kidney International* 1999; 55: 2457.
108. Letavernier E, Legendre C. mTOR inhibitors-induced proteinuria: mechanisms, significance, and management. *Transplantation Reviews* 2008; 22: 125.
109. Iske J, Nian Y, Maenosono R et al. Composite tissue allotransplantation: opportunities and challenges. *Cellular & Molecular Immunology* 2019; 16: 343.
110. Zuo KJ, Saffari TM, Chan K et al. Systemic and Local FK506 (Tacrolimus) and its Application in Peripheral Nerve Surgery. *The Journal of Hand Surgery* 2020; 45: 759.
111. Grahammer J, Weissenbacher A, Zelger BG et al. Benefits and limitations of belatacept in 4 hand-transplanted patients. *American Journal of Transplantation* 2017; 17: 3228.
112. Petruzzo P, Testelin S, Kanitakis J et al. First Human Face Transplantation: 5 Years Outcomes. *Transplantation* 2012; 93: 236.
113. Pallet N, Legendre C. Adverse events associated with mTOR inhibitors. *Expert Opinion on Drug Safety* 2013; 12: 177.
114. Arena C, Bizzoca ME, Caponio VCA et al. Everolimus therapy and side-effects: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oncology* 2021; 59: 54.
115. Kuppachi S, Kaur D, Holanda DG, Thomas CP. BK polyoma virus infection and renal disease in non-renal solid organ transplantation. *Clinical Kidney Journal* 2016; 9: 310.
116. Crowhurst T, Nolan J, Faull R et al. BK virus-associated nephropathy in a lung transplant patient: case report and literature review. *BMC Infectious Diseases* 2020; 20: 600.

Nom, prénom du candidat : CHOQUET Quentin

CONCLUSIONS

L'allogreffe de tissus composites (VCA) correspond à la transplantation d'une unité fonctionnelle composée de plusieurs tissus comme la peau, le muscle, les nerfs, l'os, les vaisseaux. Cette allogreffe permet une amélioration de la qualité de vie substantielle, mais n'est pas considérée comme une procédure vitale. De ce fait, les résultats très prometteurs rapportés jusqu'à lors sur les plans fonctionnels et sociaux sont à mettre en balance avec les risques liés à la greffe qui incluent principalement les effets secondaires des immunosuppresseurs. L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une complication fréquente et bien documentée dans les transplantations d'organe solide non rénal, en partie liée aux immunosuppresseurs, mais pas uniquement. L'IRC est responsable d'une augmentation de la morbidité cardiovasculaire, d'un coût socioéconomique et de multiples complications métaboliques. Il est donc nécessaire d'en évaluer l'incidence et la nature chez les receveurs de VCA qui sont pour l'essentiel des patients indemnes de toute maladie avant leur traumatisme et la greffe. Il est intéressant par ailleurs d'évaluer la fonction rénale par une méthode de mesure précise du débit de filtration glomérulaire (DFG) dans cette population chez qui les méthodes d'estimation utilisant la créatininémie ne sont pas validées.

Nous avons donc mené cette étude afin d'évaluer le déclin de la fonction rénale et l'incidence de l'IRC chez les patients receveurs de VCA suivis à Lyon, par le biais de mesures régulières du DFG via les clairances de l'inuline ou de l'iohexol. Les objectifs secondaires étaient d'analyser la précision des méthodes d'estimation du DFG dans cette population en comparaison au DFG mesuré considéré comme gold standard, et de décrire l'incidence des autres complications néphrologiques.

Dix patients (7 greffés des membres supérieurs et 3 greffés du visage) ont été inclus rétrospectivement. Aucun patient ne présentait d'IRC avant la transplantation et le DFG mesuré moyen était de 96,7 ml/min/1,73m². Au cours du suivi, 60% des patients ont développé une IRC définie par un DFG < 60 ml/min/1,73m², dans un délai médian de 8,5 ans. Aucun patient n'a nécessité de traitement de suppléance rénale (dialyse ou transplantation rénale). Nous avons pu décrire un déclin biphasique du DFG, comportant une chute maximale la première année de 24 ml/min/1,73m², suivie d'une correction jusqu'à la 4^e année sans retour à la fonction rénale prégreffe, puis d'un déclin plus lent de 2,35 ml/min/1,73m² par an. Les principales autres complications néphrologiques

sont l'hypertension artérielle (80%), l'insuffisance rénale aiguë (70% - 3,5 épisodes par patient en moyenne), les troubles hydroélectrolytiques (jusqu'à 40%) et la protéinurie (30%). Nous avons également démontré une importante imprécision des formules d'estimation du DFG à partir de la créatininémie (MDRD et CKD-EPI) dont le P30 était inférieur à 70% et le biais moyen $> 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Cette étude a donc démontré une incidence significative des complications rénales, en particulier de l'IRC, chez les patients receveurs de VCA. Ces résultats, comparables à ceux retrouvés en transplantation d'organe solide, s'intègrent dans la discussion autour du rapport entre les bénéfices et les risques de cette transplantation, dont l'enjeu est une amélioration de la qualité de vie, mais qui n'est pas à proprement dite « vitale ». Ce sujet primordial doit être abordé avec le patient avant la greffe, afin de lui apporter une information claire en vue d'une décision partagée entre celui-ci et le corps médical. Afin d'optimiser la prise en charge et le suivi de ces patients, étant donné l'imprécision des méthodes d'estimation de la fonction rénale, nous continuerons de proposer dans notre centre de transplantation de Lyon une évaluation initiale puis un suivi néphrologique annuel comportant une mesure précise du DFG. Il semble par ailleurs intéressant de redéfinir des stratégies d'immunosuppression permettant de minimiser l'exposition chronique aux anticalcineurines, particulièrement néphrotoxiques. Des études de plus grande ampleur permettraient de confirmer ces résultats et de préciser les facteurs associés au développement de l'IRC chez les patients receveurs de VCA.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Cachet et Signature

Professeur E MORELON
Service de Transplantation
et d'Immunologie Clinique
Groupement Hospitalier Centre

Pr Emmanuel MORELON



Vu :
Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 04 FEV. 2025

Quentin CHOQUET

Incidence et progression de la maladie rénale chronique après allotransplantation de tissus composites - *Incidence and Progression of Chronic Kidney Disease after Vascularized Composite Allotransplantation*

RESUME

Introduction : L'allotransplantation de tissus composites (VCA) a révolutionné la chirurgie reconstructive pour les patients présentant des défauts tissulaires complexes, en offrant des bénéfices fonctionnels, sociaux et esthétiques. Cependant, l'immunosuppression à long terme expose les receveurs à un risque accru de complications métaboliques, notamment la maladie rénale chronique (MRC). Bien que la dysfonction rénale soit bien documentée dans les transplantations d'organes solides non rénaux (NRSOT), les données concernant les receveurs de VCA restent limitées, et les équations d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) utilisées dans cette population manquent de validation.

Objectifs : Évaluer la fonction rénale à long terme des receveurs de VCA en utilisant le débit de filtration glomérulaire mesuré (DFGm) et évaluer la performance des formules d'estimation du DFG.

Méthodes : Une étude rétrospective, monocentrique, a été menée sur dix receveurs de VCA dont sept transplantations des membres supérieurs (UET) et trois transplantations faciales (FT). Les données démographiques, les traitements immunosuppresseurs, les paramètres rénaux — comprenant le DFGm au fil du temps et le DFG estimé (DFGe) par les formules CKD-EPI 2009 et MDRD — ainsi que les facteurs de risque rénaux potentiels, ont été collectés.

Résultats : Le DFGm moyen avant transplantation était de $96,7 (\pm 15,7)$ ml/min/1,73m², sans aucun patient présentant une MRC préexistante. La durée moyenne du suivi était de $144 \pm 52,8$ mois. Au cours du suivi, 60% des receveurs de VCA ont présenté le critère principal de DFGm < 60 ml/min/1,73 m², dans un délai médian de 8,5 ans. Dix ans après la transplantation, le DFGm moyen a diminué de 28,9 ml/min/1,73m², suivant un schéma biphasique caractérisé par une chute rapide initiale de 24 ml/min/1,73m² au cours de la première année, puis un déclin plus lent. Aucun patient n'a développé d'insuffisance rénale terminale. Les formules d'estimation du DFG ont montré une faible performance, surestimant significativement la fonction rénale, avec un P30 inférieur à 70% et un biais moyen dépassant 10 ml/min/1,73m².

Conclusions : Cette étude met en évidence une incidence élevée de la MRC chez les receveurs de VCA, comparable aux populations de NRSOT, avec un déclin significatif de la fonction rénale, précoce et à long terme. Les formules d'estimation du DFG surestiment largement la fonction rénale, soulignant la nécessité des mesures de DFG pour un suivi précis. Compte tenu de l'impact de l'immunosuppression sur la fonction rénale, une prise en charge néphrologique globale est essentielle afin d'optimiser le suivi à long terme et de limiter les complications.

MOTS CLÉS : Allotransplantation composite vascularisée, Allogreffe de face, Allogreffe de membres supérieurs, Fonction rénale, Maladie rénale chronique, Débit de filtration glomérulaire, DFG mesuré, DFG estimé, Immunosuppression, Inhibiteurs de la calcineurine, Néphrotoxicité du tacrolimus

JURY

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel MORELON
Membres : Monsieur le Professeur Lionel BADET
Madame la Professeur Sandrine LEMOINE
Madame la Professeur Palmina PETRUZZO
Monsieur le Docteur Gabriel OUELLET

DATE DE SOUTENANCE : 19 mars 2025

Email : quentin.choquet@chu-lyon.fr