



HAL
open science

Ischémie reperfusion en transplantation rénale

Léa Dufour, Maroua Ferhat, Aurélie Robin, Sofiane Inal, Frédéric Favreau,
Jean-Michel Goujon, Thierry Hauet, Jean-Marc Gombert, André Herbelin,
Antoine Thierry

► **To cite this version:**

Léa Dufour, Maroua Ferhat, Aurélie Robin, Sofiane Inal, Frédéric Favreau, et al.. Ischémie reperfusion en transplantation rénale. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2020, 16, pp.388 - 399. 10.1016/j.nephro.2020.05.001 . hal-03493388

HAL Id: hal-03493388

<https://hal.science/hal-03493388>

Submitted on 21 Nov 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Ischémie reperfusion en transplantation rénale *

Ischemia-reperfusion injury after kidney transplantation

Léa Dufour^a, Maroua Ferhat^b, Aurélie Robin^b, Sofiane Inal^{b,c}, Frédéric Favreau^b, Jean-Michel Goujon^d, Thierry Hauet^{b,c,e,f}, Jean-Marc Gombert^{b,g}, André Herbelin^b, Antoine Thierry^{a,*,b,e}

^a Service de néphrologie-hémodialyse-transplantation rénale, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers cedex, France

^b Inserm, U1082 laboratoire Irtomit, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers cedex, France

^c Service de biochimie, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers cedex, France

^d Service d'anatomopathologie, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers cedex, France

^e Fédération hospitalo-universitaire de transplantation Survival Optimization in Organ Transplantation (Support) Tours Poitiers Limoges, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers cedex, France

^f Plateforme Infrastructures en biologie, santé et agronomie (Ibisa) Modélisation préclinique - innovation chirurgicale et technologique (Mopict), 86000 Poitiers cedex, France

^g Service d'immunologie, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers cedex, France

* Auteur correspondant

e-mail : antoine.thierry@chu-poitiers.fr

*Cet article est paru initialement dans EMC - Néphrologie 2018;15(4):1-11 [article 18-065-C-20]. Nous remercions la rédaction d'EMC-Néphrologie pour son aimable autorisation de reproduction.

Résumé

Le syndrome d'ischémie reperfusion est un phénomène incontournable en transplantation rénale. Il associe des processus lésionnels d'origines biochimiques liés au stress oxydant et immunologiques en rapport avec le recrutement et l'activation de cellules de l'immunité innée. Les lésions histologiques associent notamment une nécrose tubulaire aiguë et un œdème interstitiel, qui peuvent évoluer vers une fibrose interstitielle. L'importance de ces lésions dépend notamment des caractéristiques du donneur (âge, donneur à critères élargis, etc.) et de la durée d'ischémie froide. À court terme, les conséquences délétères du syndrome d'ischémie reperfusion se traduisent principalement par une reprise différée de la fonction rénale. À plus long terme, la durée d'ischémie froide a aussi un impact sur la survie du greffon. Les modèles précliniques, en particulier murins et porcins, ont permis de nombreuses avancées dans la compréhension physiopathologique du phénomène d'ischémie reperfusion. Le porc, par sa proximité anatomique rénale avec l'homme, est un modèle pertinent pour l'évaluation de molécules administrées chez le donneur ou le receveur, ou encore additives aux solutions de conservation. Enfin, différentes stratégies de réanimation du donneur et de perfusion du greffon rénal peuvent être étudiées chez le porc. Chez l'homme, la prévention du syndrome d'ischémie reperfusion fait l'objet de recherches cliniques à travers le conditionnement du donneur, les molécules additives aux solutions de conservation, les modalités de perfusion du greffon rénal

ou encore les molécules administrées chez le receveur. Dans l'attente d'avancées significatives dans ces différentes voies de recherches, l'objectif d'une durée d'ischémie froide courte reste primordial.

Mots-clés

inflammation stérile ; ischémie froide ; machine de perfusion ; signal danger ; stress oxydant

Abstract

Ischemia-reperfusion injury is an inescapable phenomenon in kidney transplantation.

It combines lesional processes of biochemical origin associated with oxydative stress and of immunological origin in connection with the recruitment and activation of innate immunity cells.

Histological lesions associate acute tubular necrosis and interstitial oedema, which can progress to interstitial fibrosis. The extent of these lesions depends on donor characteristics (age, expanded criteria donor, etc.) and cold ischemia time.

In the short term, ischemia-reperfusion results in delayed recovery of graft function. Cold ischemia time also impacts long-term graft survival.

Preclinical models, such as murine and porcine models, have furthered understanding of the pathophysiological mechanisms of ischemia-reperfusion injury. Due to its renal anatomical proximity to humans, the porcine model is relevant to assessment of the molecules administered to a donor or recipient, and also of additives to preservation solutions. Different donor resuscitation and graft perfusion strategies can be studied.

In humans, prevention of ischemia-reperfusion injury is a research subject as concerns donor conditioning, additive molecules in preservation solutions, graft reperfusion modalities and choice of the molecules administered to the recipient.

Pending significant advances in research, the goal is to achieve the shortest possible cold ischemia time.

Keywords

cold ischemia; danger pattern; oxydative stress; perfusion machine; sterile inflammation

1. Syndrome d'ischémie reperfusion

1.1. Introduction

L'ischémie, du grec « ἴσχειν » (qui arrête) et « αἷμος » (le sang), désigne un processus pathologique durant lequel l'apport de sang est interrompu, au sein d'un tissu ou d'un organe irrigué par une artère. Ce phénomène conduit à un arrêt de l'apport du gaz oxygène ou dioxygène (O₂), de nutriments et à l'accumulation de résidus toxiques issus du métabolisme cellulaire. La lésion ultime induite par l'ischémie est la mort cellulaire dont l'ampleur dépend de la durée d'ischémie et du tissu concerné ^[1].

La reperfusion désigne le processus, le plus souvent thérapeutique, de restauration de la circulation sanguine au sein d'un tissu ou d'un organe. La levée de cette insuffisance circulatoire conduit au rétablissement brutal des apports en O₂, qui peut se traduire par des lésions induites par l'ischémie.

L'ischémie reperfusion est un phénomène associé à de nombreuses situations pathologiques telles que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ischémique (Tableau 1) ^[2]. En transplantation d'organe, et rénale en particulier,

l'ischémie reperfusion est une séquence incontournable. La phase d'ischémie débute au cours du prélèvement dès l'instant où la vascularisation du greffon est interrompue chez le donneur. La reperfusion fait suite à la confection des anastomoses et au déclampage de l'artère rénale chez le receveur. La durée pendant laquelle le greffon rénal explanté est refroidi, placé dans une solution de conservation en condition statique ou sur une machine de perfusion définit le temps d'ischémie froide. L'ischémie tiède est un autre paramètre important de l'ischémie reperfusion en transplantation, définie par la durée de confection des anastomoses du greffon à la température corporelle du receveur.

1.2. Aspects biochimiques

1.2.1. Généralités

La phase d'ischémie induit des troubles cellulaires responsables de dysfonctions du greffon rénal [3]. En effet, elle se caractérise par une accumulation des résidus induits par le métabolisme anaérobie et par une importante déplétion énergétique. La chute de la pression partielle en oxygène au sein du greffon provoque l'arrêt du métabolisme oxydatif aérobie qui se réoriente vers le métabolisme anaérobie. Ainsi, en raison de ce manque d'oxygène, la mitochondrie ne peut plus assurer la phosphorylation oxydative nécessaire à la production d'adénosine triphosphate (ATP) [4]. Le métabolisme anaérobie assure la continuité de la glycolyse a minima et aboutit à la réduction du pyruvate en lactate. Cependant, cette voie ne permet pas de générer suffisamment d'ATP pour répondre aux besoins énergétiques de la cellule. Le lactate produit dans la cellule est ensuite transféré dans le milieu extracellulaire entraînant une acidose [5]. La diminution de la production d'ATP est responsable de l'inhibition des pompes ATP dépendantes dont la Na^+/K^+ ATPase, entraînant une accumulation intracellulaire de Na^+ , ce qui aboutit à un œdème cellulaire [4,6]. L'inhibition de la pompe Ca^{2+} ATPase et la dysfonction de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ induisent une accumulation de Ca^{2+} intracellulaire qui est responsable en partie de l'induction de la mort cellulaire et de l'activation des systèmes enzymatiques dépendant du Ca^{2+} comme la xanthine déshydrogénase ou les phospholipases [7]. Ces perturbations sont, par ailleurs, accompagnées par l'ouverture du pore mitochondrial (*Mitochondrial permeability transition* [MPT]), altérant le potentiel de la membrane mitochondriale et la production d'ATP, et contribuant à la mort cellulaire par apoptose [4,8].

1.2.2. Stress oxydant

En conditions physiologiques, les mitochondries produisent une faible quantité de radicaux libres de l' O_2 comme sous-produits de la respiration cellulaire. L'appellation espèces réactives de l' O_2 inclut les radicaux libres de l'oxygène dont $\text{OH}\cdot$ (radical hydroxyle), $\text{O}_2\cdot^-$ (anion superoxyde), $\text{ROO}\cdot$ (radical peroxyde), $\text{NO}\cdot$ (monoxyde d'azote), mais aussi certains dérivés oxygénés réactifs non radicalaires : H_2O_2 (peroxyde d'hydrogène ou eau oxygénée), ONOOH (peroxynitrite). Bien que souvent décrites comme des molécules toxiques, les espèces réactives de l' O_2 contribuent aux fonctions cellulaires et à la transduction du signal. Cependant, une production excessive d'espèces réactives de l' O_2 aboutit au déséquilibre de l'homéostasie oxydoréductrice cellulaire, lequel est délétère pour toutes les grandes classes de molécules biologiques, notamment pour les acides nucléiques, les lipides et les protéines, conduisant à des altérations de la signalisation cellulaire et de la transcription [9-11].

Lors de l'ischémie, l'arrêt de la chaîne respiratoire mitochondriale par manque d' O_2 entraîne une altération du fonctionnement de certains de ces complexes

(complexes I et III). Lors des temps précoces de la reperfusion, cette dysfonction va être responsable de la production d'une espèce radicalaire très active : l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$). Ainsi, il est établi que le rétablissement de l'afflux massif d' O_2 lors de la reperfusion au sein d'un tissu ischémié conduit à la formation d'espèces réactives de l' O_2 au niveau mitochondrial, mais également au niveau de certains systèmes enzymatiques comme la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase [12], caractérisant le « paradoxe de l'oxygène » [13]. Par ailleurs, au cours de la séquence d'ischémie reperfusion, l'activation de la NO-synthase endothéliale (eNOS) contribue à la production du NO [14]. À de fortes concentrations, cet élément vasodilatateur réagit avec l'anion superoxyde pour produire du peroxynitrite ($ONOO^-$) connu pour sa forte cytotoxicité [14].

Enfin, un mécanisme important d'adaptation à l'hypoxie repose sur la synthèse du facteur de transcription hétérodimérique *Hypoxia-inducible factor* (HIF), qui contrôle l'expression de gènes de l'érythropoïèse et de l'angiogenèse. Ainsi, la souris déficiente en sous-unité HIF-1 α ou HIF-2 α présente des lésions endothéliales plus marquées au décours d'une séquence d'ischémie reperfusion rénale [15,16].

1.2.3. Systèmes cellulaires de défense

Les cellules, en particulier les cellules endothéliales en contact direct avec l' O_2 , possèdent un arsenal antioxydant avec des effecteurs enzymatiques et non enzymatiques, leur permettant de lutter contre de nombreuses agressions oxydantes. Ces systèmes antioxydants cellulaires comprennent des antioxydants non enzymatiques de faible poids moléculaire tels que la vitamine C, le glutathion, la vitamine E, et des antioxydants enzymatiques tels que la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la catalase. D'autres enzymes peuvent agir indirectement comme antioxydants tels que l'hème-oxygénase 1 (HO-1) qui catalyse la dégradation de l'hème qui fait partie intégrante de systèmes enzymatiques pro-oxydants. HO-1 est le seul des trois isoformes sensibles aux variations d' O_2 tissulaire et est induit par le stress oxydatif ou certaines cytokines [17,18]. Il convient de signaler également la voie *Nuclear factor erythroid-2-related factor 2* (NRF-2) qui constitue un autre mécanisme de défense vis-à-vis du stress oxydant [19,20]. À l'état basal, NRF-2 est séquestré dans le cytoplasme et rapidement dégradé dans le protéasome. Lors d'un stress oxydant, NRF-2 est libéré, phosphorylé, transféré sous forme active dans le noyau, puis se fixe sur la séquence promotrice *Antioxydant responsive element* (ARE). Cette région ARE module l'expression de nombreux gènes intervenant dans la lutte contre le stress oxydant comme HO-1.

1.3. Aspects immunologiques

1.3.1. Signal danger et alarmines

Les *Damage-associated molecular patterns* (DAMP) sont des molécules endogènes d'origine intracellulaire ou des fragments de la matrice extracellulaire. Elles sont libérées après un stress cellulaire majeur et sont capables d'induire une inflammation dans un contexte stérile, cela en agissant sur les récepteurs *Pattern recognition receptors* (PRR) associés à l'immunité innée, en particulier sur leurs récepteurs spécifiques *Toll like receptor* (TLR) et *Receptor for advanced glycation end-products* (RAGE) [21,22]. Ces récepteurs sont exprimés à la surface de cellules hématopoïétiques et parenchymateuses mais aussi de certaines cellules immunitaires. Ainsi, les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques expriment à leur surface des TLR.

La mise en jeu de DAMP après agression tissulaire est un mécanisme général de défense qui n'est pas restreint à l'ischémie reperfusion. Cependant, quel que soit

l'événement initial induisant cette agression, les PRR et les voies de transduction engagés sont communs, comparables à ceux impliqués au cours d'un processus infectieux [23].

Le terme d'alarmine, quant à lui, a été proposé par Joost Oppenheim en 2006. Les alarmines partagent plusieurs propriétés :

- libération passive mais rapide au cours de la mort cellulaire par nécrose (et non par apoptose), y compris par les cellules du système immunitaire ;
- recrutement et activation de cellules de l'immunité innée telles que les cellules dendritiques, permettant d'initier la réponse immune adaptative ;
- implication dans la restauration de l'intégrité tissulaire après une agression cellulaire majeure.

Plusieurs alarmines ont été impliquées dans la genèse des lésions d'ischémie reperfusion par leur capacité à induire l'inflammation stérile, par opposition à celle induite par les agents infectieux (cf. paragraphe 1.3.2. « Inflammation stérile »). Parmi celles-ci, *High mobility group box-1* (HMGB1) est l'une des mieux décrites. La molécule HMGB1 se caractérise par son expression ubiquitaire et élevée. Au sein du noyau, HMGB1 joue un rôle dans l'organisation de la chromatine et la régulation transcriptionnelle [24]. La sécrétion d'HMGB1 peut être passive après la nécrose cellulaire, mais également active en réponse à un stress cellulaire telle l'ischémie [25]. Dans les deux cas, libérée dans l'espace extracellulaire, HMGB1 se comporte comme une cytokine pro-inflammatoire [25,26].

Le pléiotropisme d'action de l'alarmine HMGB1 est expliqué par sa capacité d'interaction avec de nombreux récepteurs. Il convient de citer les RAGE et les récepteurs TLR 2, 4 et 9. Ils sont exprimés, à des niveaux très variables, à la surface de nombreuses cellules somatiques et endothéliales. La transduction du signal implique la voie des *Mitogen-activated protein kinases* (MAPK) et conduit à l'activation de *Nuclear factor-kappa B* (NF- κ B) et à la synthèse de cytokines inflammatoires, via la voie *Myeloid differentiation primary response 88* (MyD88). De manière intéressante, HMGB1 peut également se lier à des molécules partenaires, telles que la cytokine interleukine 1 bêta (IL-1 β), avec pour effet une amplification de la réponse inflammatoire [27].

1.3.2. Inflammation stérile

Chez la souris, dans les heures qui suivent l'ischémie reperfusion, l'interstitium rénal est le siège d'un infiltrat inflammatoire. Cet infiltrat n'est pas monomorphe et la nature des cellules qui le composent varie au cours du temps. Les premières cellules activées et/ou recrutées en réponse à l'ischémie reperfusion rénale appartiennent à l'immunité innée. Elles comprennent les cellules dendritiques, les monocytes/macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les cellules *Natural killer* (NK) et les cellules *Invariant natural killer T* (iNKT). Parmi les leucocytes résidents, les cellules dendritiques sont les plus représentées [28]. L'activation des cellules dendritiques permet le recrutement précoce des polynucléaires neutrophiles par leur interaction avec les molécules d'adhésion exprimées à la surface de l'endothélium activé. L'activation des polynucléaires neutrophiles induit leur propre production des cytokines pro-inflammatoires IL-17 et interféron γ (IFN- γ), et cela de manière dépendante des cellules iNKT [29].

Toujours chez la souris, les monocytes/macrophages sont recrutés dans les minutes qui suivent l'ischémie reperfusion et jouent un rôle déterminant dans l'infiltration rénale. Deux phénotypes caractérisent les monocytes circulants. Présents dans le rein dès la 1^{re} heure de reperfusion, pour atteindre un pic à 24 heures et persister jusqu'à 7 jours après, les monocytes ainsi recrutés se différencient en macrophages activés de type M1. En la présence de cytokines de

type Th2 (IL-4, IL-10), ils peuvent se différencier ultérieurement en macrophages M2, lesquels sont impliqués dans la phase de réparation tissulaire. Quant aux cellules NK, elles participent à l'infiltration précoce du rein dès les 3^e à 4^e heures après la reperfusion avec une décroissance ensuite rapide à 24 heures [30,31]. Il convient de noter qu'in vitro, les cellules tubulaires apoptotiques sont ciblées par les cellules NK activées.

Les cellules de l'immunité adaptative sont elles aussi impliquées dans l'inflammation stérile. Ainsi, les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ sont présents dans les lésions précoces d'ischémie reperfusion rénale et persistent jusqu'à 6 semaines. Les lymphocytes T CD4⁺, et plus précisément les cellules iNKT, jouent un rôle prépondérant dans la genèse des lésions précoces et tardives de l'ischémie reperfusion rénale [32-34]. À l'inverse, d'autres types cellulaires, tels que les lymphocytes T régulateurs (Treg) recrutés après l'ischémie reperfusion, pourraient limiter le processus inflammatoire par leur production d'IL-10 [35]. Quant aux lymphocytes B, ils contribueraient à la pathogénie de l'infiltrat, bien que certaines sous-populations B exerceraient des fonctions protectrices [36,37].

1.4. Conséquences tissulaires

1.4.1. Mécanismes lésionnels

La souffrance endothéliale consécutive à l'ischémie reperfusion est associée à une activation des cellules endothéliales et des troubles de la perméabilité vasculaire. Cette activation se traduit par l'expression de molécules d'adhésion et par la mise en jeu des cascades de la coagulation et du complément [38,39]. Cette souffrance ischémique s'accompagne de l'expression à la surface de l'endothélium de molécules d'adhésion, telle *Intercellular adhesion molecule* (ICAM-1) ou encore la fractalkine (CX3CL1), qui permettent le recrutement très précoce des polynucléaires neutrophiles et de monocytes/macrophages [40,41].

Le recrutement et l'activation des leucocytes au contact de la barrière endothéliale ont de multiples conséquences : obstruction capillaire, migration des cellules du sang circulant vers l'interstitium par diapédèse, ou production de cytokines pro-inflammatoires [42].

La reperfusion est, quant à elle, associée non seulement à une adhérence leucocytaire à l'endothélium accrue, mais également à une activation du système du complément et à une augmentation de l'agrégation plaquettaire. Le système du complément joue un rôle dans l'immunosurveillance de l'intégrité tissulaire, s'activant en présence de cellules apoptotiques ou de débris cellulaires [43-45].

Dans le greffon rénal, la médullaire externe est la zone la plus touchée au cours de l'ischémie reperfusion par l'altération du flux sanguin rénal. Cette partie comprend le segment S3 du tube proximal. Après l'ischémie reperfusion, les cellules tubulaires de ce segment expriment des molécules induisant l'activation du système immunitaire, telles que les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité et des molécules de costimulation du lymphocyte T. Par ce mécanisme, les cellules tubulaires participent à la production de cytokines et au recrutement de cellules inflammatoires [46].

Les cellules tubulaires expriment également à leur surface les TLR, en particulier les TLR2 et TLR4 dont l'activation contribue à la libération de cytokines pro-inflammatoires (*Tumor necrosis factor* α [TNF α], IL-6, IL-1 β) et chémoattractantes telles que RANTES.

1.4.2. Lésions histologiques

1.4.2.1. Lésions aiguës

En transplantation rénale, la séquence d'ischémie reperfusion induit des lésions non spécifiques de nécrose tubulaire aiguë ischémique (*Fig. 1*). Néanmoins, la nécrose tubulaire aiguë d'origine ischémique est particulièrement marquée à la jonction corticomédullaire. Ainsi, les lésions tubulaires les plus sévères sont observées au niveau de la portion corticale des tubes proximaux et distaux, et dans les segments médullaires, correspondant à la partie droite du tube contourné proximal (segment S3) et à la branche ascendante de l'anse de Henle.

Dès le faible grossissement, on observe des lumières tubulaires « trop bien visibles », témoignant d'une dénudation focale de la membrane basale tubulaire. Par ailleurs, les cellules tubulaires endommagées, ayant perdu leur intégrité, se détachent de la membrane basale et obstruent les tubules. En coloration acide périodique de Schiff, les bordures en brosse des tubes contournés proximaux présentent un aspect affiné, voire absent. Les glomérules ne présentent, quant à eux, que peu d'anomalies, principalement un « gonflement » des cellules pariétales de la capsule de Bowman, reflétant les lésions des cellules tubulaires proximales^[47], voire une rétractation du flocculus témoignant d'une ischémie glomérulaire. L'interstitium, lui, peut être le siège d'un discret infiltrat inflammatoire. L'étude en immunofluorescence ne met pas en évidence de dépôt d'immunoglobulines.

1.4.2.2. Lésions chroniques

L'ischémie reperfusion peut avoir un impact sur le fonctionnement du greffon à long terme. La réparation des lésions tubulaires liées à l'ischémie reperfusion peut engendrer l'apparition d'une fibrose interstitielle^[48]. On peut donc observer en microscopie optique (coloration trichrome de Masson ou au rouge Sirius) la présence de travées fibreuses au sein d'un interstitium trop visible, avec des sections tubulaires non jointives (*Fig. 1*).

Ainsi, l'ischémie reperfusion rénale implique à la fois des processus biochimiques et immunologiques qui aboutissent in fine aux dommages tissulaires (*Fig. 2*). La compréhension de ces différents mécanismes physiopathologiques permet d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles.

2. Apport des modèles précliniques

La modélisation animale, principalement chez la souris et le porc, constitue une approche pertinente pour la compréhension des mécanismes de l'ischémie reperfusion et dont l'un des objectifs est d'évaluer des stratégies d'intervention thérapeutique^[49]. L'absence d'une alloréactivité comparable à celle observée en transplantation rénale chez l'homme est la principale limite de ces modèles qui permettent d'évaluer surtout la souffrance rénale aiguë liée au processus d'ischémie reperfusion. Ces différents modèles précliniques permettent cependant d'évaluer différentes stratégies de conditionnement et d'en étudier les mécanismes physiopathologiques. Le modèle porcin a permis d'établir une modélisation intéressante de la situation de l'ischémie reperfusion en transplantation rénale. Il a permis d'étudier l'impact de la durée de conservation, de la qualité de la conservation sur le retard de reprise de fonction et sur l'inflammation dans une situation d'autotransplantation ou d'allotransplantation où la compatibilité *Src-like-adapter* (SLA) variait. Dans ce modèle, il a pu être étudié le développement des lésions de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire apparaissant après 2 semaines de reperfusion et se majorant à 3 mois en fonction des conditions^[49,50]. Les cibles vasculaires ont également été mises en avant avec les conséquences sur les lésions chroniques^[51].

2.1. Concept de conditionnement

L'administration d'une molécule délivrée avant la phase d'ischémie reperfusion (pré-conditionnement) ou après (post-conditionnement) peut se révéler bénéfique pour limiter les lésions rénales qu'elle provoque. On parle de conditionnement pharmacologique. Le conditionnement ischémique repose, quant à lui, sur de brefs cycles d'ischémie reperfusion contrôlés qui entraînent la libération, par l'organe en condition de stress, de substances endogènes, comme l'adénosine, des bradykinines et des opiacés endogènes, qui vont être à l'origine des phénomènes de post- ou pré-conditionnement, conférant à l'organe une protection contre des ischémies ultérieures plus sévères. En se fixant sur leurs récepteurs spécifiques, ces molécules endogènes vont stimuler des cascades de signalisation impliquées dans la survie cellulaire [52].

Quelles que soient les modalités du conditionnement (pré- ou post-), la modélisation animale permet d'étudier les mécanismes d'action et d'évaluer les bénéfices de ces stratégies.

2.1.1. Pré-conditionnement

De nombreuses molécules, agissant sur différentes voies, ont montré un intérêt chez l'animal dans le cadre d'un pré-conditionnement pharmacologique. Ainsi, le ciblage du signal danger par un anticorps anti-HMGB1 chez le porc, de la coagulation par l'inhibition du facteur Xa ou encore de la vasomotricité par un antagoniste du récepteur aux minéralocorticoïdes ont montré un effet protecteur [53-55].

Le pré-conditionnement ischémique a, lui aussi, montré des effets protecteurs sur le rein en améliorant la reprise de la fonction rénale et en atténuant les lésions d'ischémie reperfusion. Dans une méta-analyse de 58 études, l'efficacité du pré-conditionnement était indépendante du site, qu'il soit local, à distance ou en combinant les deux. La meilleure protection était obtenue lorsque la procédure était appliquée 24 heures avant l'ischémie. Cette étude montrait également les limites des modèles précliniques avec des différences notables dans l'efficacité du pré-conditionnement ischémique selon les espèces animales et les protocoles utilisés [56].

Cependant, qu'il s'agisse de pré-conditionnement pharmacologique ou ischémique, ces stratégies sont principalement évaluées en prévention de l'insuffisance rénale aiguë ischémique, en dehors du contexte d'allogreffe rénale. Aussi, elles n'ont pas encore de place bien définie en transplantation rénale chez l'homme [50].

2.1.2. Post-conditionnement

Le NO ainsi que les espèces réactives de l'O₂ produites par les mitochondries, lesquels s'accumulent dans la cellule durant la séquence d'ischémie reperfusion, joueraient également un rôle central d'initiation du pré- comme du post-conditionnement (ischémique et pharmacologique) [57]. Ils inhiberaient l'ouverture du MPT, empêchant ainsi la libération de facteurs proapoptotiques lors de la reperfusion [58].

2.1.3. Conditionnement à distance

Le conditionnement à distance, décrit en 1993 chez le chien dans un modèle d'ischémie reperfusion cardiaque, implique la libération systémique de facteurs participant à la protection d'autres organes à distance, y compris le cœur et le rein [59]. L'ensemble des mécanismes impliqués dans cet effet protecteur à distance n'est pas totalement élucidé. Récemment, il a été suggéré que le pré-

conditionnement ischémique à distance par l'ischémie de courte durée, au niveau du muscle squelettique, crée un environnement hypoxique responsable de l'augmentation des taux de HIF-1 α , conférant une protection dans un modèle d'ischémie reperfusion cardiaque [60,61].

2.2. Nouvelles perspectives et nouvelles stratégies d'exploration

2.2.1. Lien avec le système nerveux végétatif

Les liens entre la souffrance rénale ischémique et l'activation du système nerveux sympathique sont établis. En transplantation, la dénervation du greffon rénal limite l'implication du système nerveux végétatif. Cependant, les résultats de travaux récents chez la souris ont montré que la stimulation nerveuse par ultrasons de la rate agit sur des lymphocytes spléniques T CD4+ et les macrophages. Ces cellules stimulées libèrent de l'acétylcholine, avec un effet anti-inflammatoire, permettant d'atténuer les lésions rénales d'ischémie reperfusion [62,63].

2.2.2. Lien avec le microbiote intestinal

Le rôle du microbiote digestif dans la physiopathologie de nombreux phénomènes biologiques est de mieux en mieux connu [64]. Récemment, l'impact favorable des acides gras à chaînes courtes, produits de fermentation du microbiote intestinal, a été démontré dans un modèle murin d'ischémie reperfusion bilatérale chez la souris. En outre, un traitement préalable par l'acétate, le propionate ou le butyrate était capable de limiter les lésions rénales dans ce modèle. Un effet similaire a également été observé après traitement des souris avec des bactéries productrices d'acétate. Cette protection était associée à de faibles niveaux d'inflammation locale et systémique, une réduction du stress cellulaire oxydatif et de l'apoptose [65,66].

2.2.3. Thérapie cellulaire

L'utilisation de la thérapie cellulaire pour faciliter la réparation tissulaire après l'ischémie reperfusion est une stratégie séduisante, avec des premiers résultats encourageants. Chez le porc, l'injection dans l'artère rénale d'une suspension de cellules souches mésenchymateuses autologues d'origine amniocytaire, 6 jours après autotransplantation rénale, améliorait la fonction rénale et limitait la progression de la fibrose [67]. La perfusion de cellules souches mésenchymateuses allogéniques après la greffe pourrait faire l'objet de futures études cliniques chez l'homme.

2.2.4. Voie « unfolded protein response » : nouvelle cible thérapeutique potentielle

Lors du stress des cellules endothéliales ou épithéliales, il existe une production accrue de protéines « mal repliées » dont la conformation nécessite l'élimination. Ces protéines peuvent s'accumuler dans le réticulum endoplasmique, entraînant une *Unfolded protein response* (UPR). Cette réponse au stress du réticulum endoplasmique est un mécanisme qui permet de restaurer l'homéostasie de la cellule [38]. Lors d'un processus d'ischémie rénale, si le stress du réticulum endoplasmique est sévère ou prolongé, la réponse au stress du réticulum endoplasmique entraîne la production d'un facteur de transcription appelé *CEBP-homologous protein* (CHOP) responsable de l'apoptose de la cellule. Il a été montré chez la souris que la suppression du gène codant pour ce facteur de transcription confère une protection contre les lésions d'ischémie reperfusion rénale [68]. Cibler cette voie de réponse au stress du réticulum endoplasmique semble donc une perspective thérapeutique intéressante pour limiter l'impact des lésions d'ischémie reperfusion rénale ainsi que la survenue de fibrose après l'ischémie reperfusion, le

stress du réticulum endoplasmique étant impliqué dans le développement de la fibrose rénale.

2.2.5. Impact de la température et contrôle métabolique

La température de conservation est actuellement un axe de recherche important et qui concerne tous les organes. Pour le rein, et compte tenu des apports de la physiologie comparée, en particulier celle des hibernants, des données ont démontré l'intérêt des températures très basses et peut-être même de la réactualisation de la cryoconservation [69]. Certaines espèces du monde amphibien et reptilien sont en effet capables de stopper tout métabolisme et activité vitale lors du gel de leur environnement, et de récupérer leurs fonctions vitales avec le réchauffement. Les mécanismes de contrôle impliquent un panel de mécanismes qui ont fait l'objet d'une revue récente [70]. Plus proche de l'homme, il existe des espèces hibernantes capables d'abaisser significativement leur métabolisme de base. D'autres aspects avec la normothermie et/ou la subnormothermie font également l'objet de travaux d'intérêt dans un contexte d'évaluation des greffons et de réparation. Cette approche est envisageable au début de la phase de conservation (circulation régionale normothermique) ou avant la transplantation. Ces méthodes ne sont d'ailleurs pas exclusives et peuvent avoir un intérêt dans la conservation des organes au long cours, le processus d'évaluation et de réparation dans le cadre de plateformes d'évaluation.

De nouvelles molécules sont également en évaluation avec des résultats prometteurs sur des mécanismes originaux comme le contrôle de la traduction avec la N1-guanyl-1,7-diaminoheptane, qui agit sur le facteur d'initiation de la traduction eucaryote 5A-1 (eIF5A) en l'inhibant et en limitant le fonctionnement métabolique de la mitochondrie [71].

2.2.6. Nouvelles stratégies d'exploration

L'approche métabolique couplée aux autres techniques doit permettre de mieux appréhender les mécanismes en cause afin de caractériser de nouvelles cibles d'intérêt [72].

3. En transplantation rénale chez l'homme

L'ischémie reperfusion rénale impacte non seulement la reprise de fonction, mais aussi la survie du greffon [1,73]. Le lien entre l'ischémie reperfusion et la majoration du risque de rejet aigu chez les patients receveurs d'une transplantation rénale justifie les nombreuses stratégies à l'étude visant à limiter l'impact de l'ischémie reperfusion. Elles visent à réduire le temps d'ischémie froide ou chaude et, enfin, à développer des techniques de préservation d'organes [1,74-77].

3.1. Conséquences de l'ischémie reperfusion

3.1.1. Conséquences à court terme

De nombreuses études ont établi que la durée d'ischémie froide est un facteur de risque prépondérant de la reprise différée de fonction du greffon et participe à la genèse des lésions d'ischémie reperfusion [73,75,78]. La tolérance à l'ischémie froide prolongée est variable selon l'organe transplanté : inférieure à 6 heures pour le cœur, alors que le rein « supporte » une ischémie froide de 18 heures, voire plus.

Une étude française a récemment montré qu'une durée d'ischémie froide supérieure à 18 heures est responsable d'une hausse d'environ 20 % du risque de reprise différée de fonction [73]. Cette limite de 18 heures est associée à un sur-risque d'échec (*hazard ratio* [HR] : 2,35) de greffe à un an chez l'enfant (source : Agence de

la biomédecine). Enfin, ces données justifient, en France, une ischémie froide inférieure à 18 heures pour les greffons rénaux issus de donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht (source : Agence de la biomédecine).

En ce qui concerne le risque de reprise différée de fonction associée à l'ischémie froide, il est d'autant plus important que le greffon est issu d'un donneur âgé ou avec des comorbidités [75,79]. Dans une cohorte belge de 611 patients ayant reçu une transplantation rénale, la durée d'ischémie froide apparaissait comme un facteur de risque de rejet aigu, chaque heure supplémentaire d'ischémie froide majorant ce risque de 4 % [75]. L'ischémie froide constitue donc un facteur de risque de perte précoce du greffon [80]. Malgré ces données montrant l'intérêt qu'il y a de réduire la durée d'ischémie froide, celle-ci a peu varié en France depuis les années 2010, stabilisée autour de 17 heures (*Tableau 2*).

En pratique clinique, les conséquences à court terme les plus graves de l'ischémie reperfusion sont la non-fonction primaire et la reprise différée de fonction, même si d'autres causes peuvent intervenir. Ces complications de l'ischémie reperfusion sont d'autant plus fréquentes que le greffon provient d'un donneur décédé, à critères élargis, et qu'il n'est pas perfusé sur machine (*Tableau 3*).

3.1.2. Conséquences à moyen et long termes

Les conséquences à moyen terme de l'ischémie reperfusion peuvent être évaluées par le taux d'échecs de transplantation à un an. À titre d'exemple, pour des transplantations rénales pédiatriques réalisées entre janvier 2000 et décembre 2009, le risque d'échec à un an était défini par le décès du patient ou la perte du greffon ; en analyse multivariée, il était majoré avec un *hazard ratio* à 2,35 (intervalle de confiance [IC] à 95 % 1,17-4,74) si l'ischémie froide était comprise entre 18 et 24 heures par comparaison avec une ischémie froide inférieure à 18 heures (source : Agence de la biomédecine).

L'ischémie reperfusion impacte aussi le devenir des greffons à long terme ainsi que la survenue d'un rejet chronique. Une étude américaine portant sur plus de 6400 patients ayant reçu une greffe de rein a montré que le temps prolongé d'ischémie froide était un facteur de risque de perte du greffon à 6 ans [80]. Une autre étude incluant 518 patients receveurs d'une transplantation rénale a révélé que la reprise différée de fonction et la durée d'ischémie froide étaient les deux paramètres prédictifs les plus importants de la survie du greffon à long terme [81]. Enfin, un travail récent a démontré l'impact du temps d'ischémie froide et ce, dès la 1^{re} heure d'ischémie, sur la survie du patient et du greffon [73]. Il existait dans cette étude une relation proportionnelle entre la durée d'ischémie froide et le risque de décès du patient, chaque heure d'ischémie froide multipliant le risque de décès du patient par 1,018.

3.2. Limiter l'impact de l'ischémie reperfusion

3.2.1. Chez le donneur

3.2.1.1. Modalités de réanimation du donneur

L'impact de l'ischémie reperfusion sur le greffon est conditionné par la qualité de la réanimation du donneur, avant et après la mort encéphalique. Cette réanimation doit avoir pour objectif le maintien d'une bonne hémodynamique, notamment chez les donneurs à critères élargis, porteurs de comorbidités [79,82]. En effet, chez ces donneurs, la réanimation se révèle plus délicate avec un risque majoré de reprise différée de fonction, voire de perte du greffon [83]. En outre, l'utilisation d'amines

vasopressives doit être limitée afin de ne pas altérer la perfusion des organes [84]. À ce jour, les interventions thérapeutiques directes, telles que l'administration d'hydrocortisone à faibles doses chez les donneurs en état de mort encéphalique, n'ont pas objectivé de bénéfice immédiatement après la greffe [85].

3.2.1.2. Hypothermie thérapeutique du donneur

Une autre approche chez le donneur consiste à utiliser l'hypothermie thérapeutique, ou contrôle thermique, pour limiter la genèse des lésions d'ischémie reperfusion. Ainsi, Niemann et al. ont réalisé une étude chez les donneurs en état de mort encéphalique comparant, d'une part, une hypothermie comprise entre 34 et 35 °C et, d'autre part, une normothermie comprise entre 36,5 et 37,5 °C. L'hypothermie était associée à une diminution du risque de reprise différée de fonction du greffon, notamment pour les greffons issus de donneurs à critères élargis [86].

3.2.1.3. Donneurs de la catégorie III de Maastricht

Lors du prélèvement d'un greffon sur donneur décédé après arrêt circulatoire (prélèvement de greffon de la catégorie III de Maastricht), une phase d'ischémie à température corporelle dite « chaude » est inéluctable [79]. Chez ces donneurs, les durées de *low-flow* (pression artérielle moyenne inférieure à 45 mmHg), et de *no-flow* caractérisent l'ischémie chaude fonctionnelle, qui doit être en France inférieure à 120 minutes selon la procédure définie par l'Agence de la biomédecine. Afin de limiter les conséquences délétères de l'ischémie chaude, après les 5 minutes de *no-flow* et la déclaration du décès, l'Agence de la biomédecine recommande la mise en place d'une circulation régionale normothermique des organes (foie, reins) à partir de désilets fémoraux posés avant la mise en œuvre de la limitation ou arrêt des thérapeutiques (Fig. 3) [87,88]. L'objectif de cette technique est d'optimiser l'oxygénation des organes et donc de limiter les lésions dues à l'ischémie chaude.

3.2.2. Préservation d'organe

3.2.2.1. Liquide de préservation d'organe

Après l'explantation, le greffon rincé peut être conservé de manière statique dans une solution de préservation à 4 °C. De nombreuses solutions ont été développées depuis les années 1970 avec, pour même objectif, la prévention/limitation des lésions liées à l'ischémie reperfusion. Cela implique d'agir notamment sur la formation des radicaux libres et la survenue d'altérations mitochondriales et membranaires [89]. De nombreuses études ont comparé ces différents liquides. Si des résultats intéressants ont pu être obtenus dans des modèles précliniques, chez le porc en particulier [90], aucune solution de conservation n'a prouvé à ce jour une grande supériorité quant à la prévention de l'ischémie reperfusion rénale chez l'homme. Aussi, l'utilisation des différents liquides de conservation reste à l'appréciation de chaque équipe de transplantation.

Enfin, des molécules ajoutées aux solutions de conservation pourraient apporter un bénéfice en limitant les lésions d'ischémie reperfusion. Plusieurs d'entre elles font l'objet d'études précliniques ou cliniques, telles une molécule transporteur d'O₂ développée à partir de l'hémoglobine extracellulaire issue du ver marin *Arenicola marina* (HEMO2life®). Après des résultats intéressants chez le porc [91,92], une étude de sécurité chez l'homme est en cours (*National Clinical Trial* [NCT]02652520) [50].

3.2.2.2. Préservation dynamique

Le principe de la préservation dynamique des greffons réside en la perfusion ex situ de l'organe, à l'aide d'une machine de perfusion (Fig. 4) [93]. Plusieurs machines

sont actuellement disponibles dont la LifePort[®], qui assure une pression de perfusion continue et réglable, et la WAVES[®], qui permet une perfusion avec un débit pulsatile contrôlé. Ces deux modalités de perfusion n'ont pas été à ce jour totalement évaluées dans des essais randomisés, et les mécanismes physiopathologiques permettant la réduction des lésions liées à l'ischémie reperfusion sont encore mal compris. En outre, l'intérêt de ces machines, quant à leur capacité à prédire la qualité fonctionnelle des greffons en fonction des paramètres de perfusion, reste à démontrer. Cependant, les études randomisées utilisant la LifePort[®] ont montré la supériorité de la perfusion des greffons pour prévenir la reprise différée de fonction du greffon, y compris pour les greffons issus de donneurs décédés après arrêt circulatoire [77,94,95]. Enfin, l'utilisation de cette machine permet une meilleure survie rénale à 1 an [94]. S'appuyant sur ces travaux, l'Agence de la biomédecine recommande en France, depuis septembre 2012, l'utilisation de machine de perfusion pour les greffons issus de donneurs à critères élargis. Cependant, les processus biologiques associés à la perfusion sous machine et permettant la réduction des lésions d'ischémie reperfusion ne sont, à ce jour, pas totalement élucidés. Récemment, il a été démontré à l'aide d'un modèle porcin, que la préservation dynamique hypothermique non oxygénée permettait une vasodilatation des artères rénales dépendante du NO ainsi qu'une amélioration de la microcirculation du cortex rénal lors de la reperfusion [96].

Enfin, les récents développements technologiques sur la conservation dynamique ont permis l'arrivée sur le marché de machines pouvant oxygéner le perfusé en continu pendant la conservation de l'organe. C'est notamment le cas des machines Kidney Assist[™] (Organ Assist, Pays-Bas) et WAVES[®] (IGL Group, France) pour le rein. Bien que le rôle exact de l'oxygène pendant la perfusion hypothermique reste à définir, une étude préclinique a montré que l'ajout d'oxygène pendant la perfusion permet une amélioration des performances de la transplantation, notamment en termes d'amélioration de la reprise de fonction ainsi qu'une réduction des processus lésionnels à plus long terme comme la fibrose interstitielle [95]. Néanmoins, l'oxygénation n'est pas dénuée de risques potentiels dont l'hyperoxie et la production d'espèces réactives de l'O₂, en l'absence de contrôle précis de la fraction inspirée en oxygène (FiO₂). Les bénéfices de l'oxygénation restent à établir en transplantation rénale chez l'homme.

3.2.3. Chez le receveur

Diverses stratégies immunosuppressives ont été évaluées afin de réduire les conséquences de l'ischémie reperfusion et le risque de reprise différée de fonction associé. Ainsi, plusieurs travaux ont randomisé une induction par sérum antilymphocytaire (Thymoglobuline[®]) versus le basiliximab, avec des résultats contrastés sur la reprise de fonction du greffon [97]. De même, l'approche consistant à introduire de manière différée la ciclosporine n'a pas montré d'intérêt pour réduire le risque de reprise différée de fonction du greffon [98]. Cependant, de nombreux centres ont recours à une induction par sérum antilymphocytaire, voire à l'introduction différée des anticalcineurines en cas de greffe à risque de reprise différée de fonction du greffon (greffon issu de donneur âgé et/ou ischémie froide prolongée).

Dans le cas particulier de la greffe avec un greffon issu d'un donneur de la catégorie III de Maastricht, la procédure en vigueur actuellement en France préconise, entre autres, une induction par sérum antilymphocytaire ainsi qu'une introduction différée des anticalcineurines.

Il convient de noter que plusieurs tentatives d'administration d'agents pharmacologiques en prévention du syndrome d'ischémie reperfusion sont restées

vaines. À titre d'exemple, l'administration précoce de fortes doses d'érythropoïétine recombinante après la transplantation, qui avait produit des résultats prometteurs chez l'animal dans un essai randomisé multicentrique français, n'a pas montré de bénéfice en ce qui concerne la fonction du greffon 1 mois après la greffe [99]. Néanmoins, plusieurs molécules de mécanismes d'action différents, notamment bloqueur de l'activation du complément (éculizumab), antioxydant (hème arginate inducteur d'HO-1), vasodilatateur (lévosimendan), inhibiteurs d'apoptose (QPI-1002), ou encore des agents de réparation (cellules souches mésenchymateuses) sont en cours d'évaluation [100].

Plusieurs études randomisées multicentriques sont en cours pour évaluer l'intérêt d'un blocage de l'activation du complément par éculizumab pour la prévention du syndrome d'ischémie reperfusion après une transplantation rénale. Une molécule alliant un anticorps recombinant anti-C5 fusionnée à un peptide cyclique acide arginine-glycine-aspartique (RGD) (Ergidina®) afin de bloquer spécifiquement l'activation du complément au niveau des cellules endothéliales rénales a également montré des résultats encourageants chez le rat [101].

Enfin, les petits acides ribonucléiques interférents (pARNi), capables de bloquer la traduction de gènes cibles, constituent une voie de recherche prometteuse. Ainsi, le pARNi QPI-1002, capable d'inhiber momentanément l'expression du gène proapoptotique *p53*, pourrait être utile afin de protéger les cellules tubulaires saines de la nécrose due à une lésion ischémique aiguë. Une étude randomisée en double aveugle est en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la molécule QPI-1002 en prévention de l'insuffisance rénale aiguë après la chirurgie cardiaque (NCT02610283).

4. Conclusion

Les conséquences des mécanismes physiopathologiques de l'ischémie reperfusion lors de la transplantation rénale doivent être connues par les cliniciens. Leur meilleure compréhension va permettre notamment de développer des axes de recherche visant à optimiser la conservation des greffons et à limiter les dommages cellulaires à court et long termes. En pratique clinique quotidienne, limiter le temps d'ischémie froide doit être pris en compte afin de lutter contre les lésions d'ischémie reperfusion. La recherche en ce domaine est d'autant plus indispensable que la pénurie actuelle de greffons nous conduit à utiliser des greffons issus de donneurs à critères élargis ou décédés après un arrêt circulatoire, chez lesquels l'impact des lésions d'ischémie reperfusion est plus marqué. Les modèles précliniques, bien qu'imparfaits, restent l'outil de choix pour développer des axes thérapeutiques adaptés. Cette recherche doit impliquer tous les acteurs du monde associatif, les agences gouvernementales et leurs tutelles, nos institutions académiques et de recherche ainsi que les acteurs du monde économique et industriel, de manière coordonnée.

Points essentiels

- L'ischémie froide est un facteur de risque de reprise différée de fonction ainsi que de rejet aigu.
- L'ischémie froide est un facteur de risque de dysfonction chronique de l'allogreffe.
- L'impact de l'ischémie froide est plus important chez les greffons issus de donneurs à critères élargis et de donneurs décédés après arrêt cardiaque.
- La préservation dynamique a montré sa supériorité pour la conservation de greffons issus de donneurs à critères élargis ou décédés après arrêt cardiaque.
- La perfusion in situ par circulation régionale normothermique est primordiale pour prélever des reins dans le cadre du protocole Maastricht III.

• Les premiers résultats de transplantations rénales dans le cadre du protocole Maastricht III sont comparables à ceux des transplantations rénales issues de donneurs en mort encéphalique.

Déclaration de liens d'intérêts

Antoine Thierry : interventions ponctuelles pour Macopharma, Novartis et Astellas, intervenant pour Sanofi.

Thierry Hauet : intervenant lors de conférences organisées par Macopharma, interventions ponctuelles pour Macopharma.

Jean-Michel Goujon : aucun lien d'intérêts en relation avec cet article

Les autres auteurs n'ont pas transmis de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Les auteurs remercient Vanessa Le Berre pour son aide dans la mise en forme du manuscrit.

Références

- [1] Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004;364:1814-27.
- [2] Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: the evolution of a concept. *Redox Biol* 2015;6:524-51.
- [3] Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nat Med* 2011;17:1391-401.
- [4] Jassem W, Heaton ND. The role of mitochondria in ischemia/reperfusion injury in organ transplantation. *Kidney Int* 2004;66:514-7.
- [5] Bonventre JV, Cheung JY. Effects of metabolic acidosis on viability of cells exposed to anoxia. *Am J Physiol* 1985;249:C149-C159.
- [6] Salahudeen AK, Huang H, Joshi M, Moore NA, Jenkins JK. Involvement of the mitochondrial pathway in cold storage and rewarming-associated apoptosis of human renal proximal tubular cells. *Am J Transplant* 2003;3:273-80.
- [7] Kribben A, Wieder ED, Wetzels JF, Yu L, Gengaro PE, Burke TJ. Evidence for role of cytosolic free calcium in hypoxia-induced proximal tubule injury. *J Clin Invest* 1994;93:1922-9.
- [8] Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. *Biochem J* 1999;341:233-49.
- [9] Breen AP, Murphy JA. Reactions of oxyl radicals with DNA. *Free Radic Biol Med* 1995;18:1033-77.
- [10] Chiu WC, Chen CJ, Lee TS, Chen ZJ, Ke PH, Chiang AN. Oxidative stress enhances AP-1 and NF-kB-mediated regulation of $\beta(2)$ -glycoprotein I gene expression in hepatoma cells. *J Cell Biochem* 2010;111:988-98.
- [11] Djamali A. Oxidative stress as a common pathway to chronic tubulointerstitial injury in kidney allografts. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F445-F455.
- [12] Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol* 2012;298:229-317.
- [13] Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282:C227-C241.
- [14] Hooper WC. The relationship between inflammation and the anticoagulant pathway: the emerging role of endothelial nitric oxide synthase (eNOS). *Curr Pharm Des* 2004;10:923-7.

- [15] Kojima I, Tanaka T, Inagi R, Kato H, Yamashita T, Sakiyama A. Protective role of hypoxia-inducible factor-2 α against ischemic damage and oxidative stress in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1218-26.
- [16] Hill P, Shukla D, Tran MG, Aragonés J, Cook HT, Carmeliet P. Inhibition of hypoxia inducible factor hydroxylases protects against renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:39-46.
- [17] Abraham NG, Kappas A. Heme oxygenase and the cardiovascular-renal system. *Free Radic Biol Med* 2005;39:1-25.
- [18] İşlekel S, İşlekel H, Güner G, Ozdamar N. Alterations in superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase activities in experimental cerebral ischemia-reperfusion. *Res Exp Med* 1999;199:167-76.
- [19] Shelton LM, Lister A, Walsh J, Jenkins RE, Wong MH, Rowe C. Integrated transcriptomic and proteomic analyses uncover regulatory roles of Nrf2 in the kidney. *Kidney Int* 2015;88:1261-73.
- [20] Lee JM, Li J, Johnson DA, Stein TD, Kraft AD, Calkins MJ. Nrf2, a multi-organ protector? *FASEB J* 2005;19:1061-6.
- [21] Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007;81:1-5.
- [22] Arumugam TV, Okun E, Tang SC, Thundiyil J, Taylor SM, Woodruff TM. Toll-like receptors in ischemia-reperfusion injury. *Shock* 2009;32:4-16.
- [23] Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol* 2010;10:826-37.
- [24] Bianchi ME. HMGB1 loves company. *J Leukoc Biol* 2009;86:573-6.
- [25] Tsung A, Klune JR, Zhang X, Jeyabalan G, Cao Z, Peng X. HMGB1 release induced by liver ischemia involves Toll-like receptor 4 dependent reactive oxygen species production and calcium-mediated signaling. *J Exp Med* 2007;204:2913-23.
- [26] Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature* 2002;418:191-5.
- [27] Sha Y, Zmijewski J, Xu Z, Abraham E. HMGB1 develops enhanced proinflammatory activity by binding to cytokines. *J Immunol* 2008;180:2531-7.
- [28] Li L, Okusa MD. Macrophages, dendritic cells, and kidney ischemia-reperfusion injury. *Semin Nephrol* 2010;30:268-77.
- [29] Li L, Huang L, Vergis AL, Ye H, Bajwa A, Narayan V. IL-17 produced by neutrophils regulates IFN- γ -mediated neutrophil migration in mouse kidney ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2010;120:331-42.
- [30] Ascon DB, Lopez-Briones S, Liu M, Ascon M, Savransky V, Colvin RB. Phenotypic and functional characterization of kidney-infiltrating lymphocytes in renal ischemia reperfusion injury. *J Immunol* 2006;177:3380-7.
- [31] Zhang ZX, Wang S, Huang X, Min WP, Sun H, Liu W. NK cells induce apoptosis in tubular epithelial cells and contribute to renal ischemia-reperfusion injury. *J Immunol* 2008;181:7489-98.
- [32] Day YJ, Huang L, Ye H, Li L, Linden J, Okusa MD. Renal ischemia-reperfusion injury and adenosine 2A receptor-mediated tissue protection: the role of CD4⁺ T cells and IFN γ . *J Immunol* 2006;176:3108-14.
- [33] Rabb H, Daniels F, O'Donnell M, Haq M, Saba SR, Keane W. Pathophysiological role of T lymphocytes in renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279:F525-F531.
- [34] Burne MJ, Daniels F, El Ghandour A, Mauiyyedi S, Colvin RB, O'Donnell MP. Identification of the CD4(+) T cell as a major pathogenic factor in ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 2001;108:1283-90.

- [35] Kinsey GR, Sharma R, Huang L, Li L, Vergis AL, Ye H. Regulatory T cells suppress innate immunity in kidney ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1744-53.
- [36] Burne-Taney MJ, Ascon DB, Daniels F, Racusen L, Baldwin W, Rabb H. B cell deficiency confers protection from renal ischemia reperfusion injury. *J Immunol* 2003;171:3210-5.
- [37] Renner B, Strassheim D, Amura CR, Kulik L, Ljubanovic D, Glogowska MJ. B cell subsets contribute to renal injury and renal protection after ischemia/reperfusion. *J Immunol* 2010;185:4393-400.
- [38] Zuk A, Bonventre JV. Acute kidney injury. *Annu Rev Med* 2016;67:293-307.
- [39] Ogawa S, Koga S, Kuwabara K, Brett J, Morrow B, Morris SA. Hypoxia-induced increased permeability of endothelial monolayers occurs through lowering of cellular cAMP levels. *Am J Physiol Cell Physiol* 1992;262:C546-C554.
- [40] Kelly KJ, Williams WW, Colvin RB, Meehan SM, Springer TA, Gutierrez-Ramos JC. Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are protected against ischemic renal injury. *J Clin Invest* 1996;97:1056-63.
- [41] Oh DJ, Dursun B, He Z, Lu L, Hoke TS, Ljubanovic D. Fractalkine receptor (CX3CR1) inhibition is protective against ischemic acute renal failure in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F264-F271.
- [42] Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest* 2011;121:4210-21.
- [43] Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 2010;11:785-97.
- [44] Diepenhorst GM, van Gulik TM, Hack CE. Complement-mediated ischemia-reperfusion injury: lessons learned from animal and clinical studies. *Ann Surg* 2009;249:889-99.
- [45] He S, Atkinson C, Qiao F, Cianflone K, Chen X, Tomlinson S. A complement-dependent balance between hepatic ischemia/reperfusion injury and liver regeneration in mice. *J Clin Invest*;119:2304-16.
- [46] Niemann-Masanek U, Mueller A, Yard BA, Waldherr R, van der Woude FJ. B7-1 (CD80) and B7-2 (CD 86) expression in human tubular epithelial cells in vivo and in vitro. *Nephron* 2002;92:542-56.
- [47] Panesar K. Acute kidney injury: an overview. *US Pharm* 2015;40:HS2-HS6.
- [48] Kim J, Seok YM, Jung KJ, Park KM. Reactive oxygen species/oxidative stress contributes to progression of kidney fibrosis following transient ischemic injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:F461-F470.
- [49] Giraud S, Favreau F, Chatauret N, Thuillier R, Maiga S, Hauet T. Contribution of large pig for renal ischemia-reperfusion and transplantation studies: the preclinical model. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:532127.
- [50] Bon D, Chatauret N, Giraud S, Thuillier R, Favreau F, Hauet T. New strategies to optimize kidney recovery and preservation in transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:339-47.
- [51] Maïga S, Allain G, Hauet T, Roumy J, Baulier E, Scepi M. Renal auto-transplantation promotes cortical microvascular network remodeling in a preclinical porcine model. *PLoS One* 2017;12:e0181067.
- [52] Liu Z, Gong R. Remote ischemic preconditioning for kidney protection: GSK3 β -centric insights into the mechanism of action. *Am J Kidney Dis* 2015;66:846-56.
- [53] Miura K, Sahara H, Sekijima M, Kawai A, Waki S, Nishimura H. Protective effect of neutralization of the extracellular high-mobility group box 1 on renal ischemia-reperfusion injury in miniature swine. *Transplantation* 2014;98:937-43.

- [54] Tillet S, Giraud S, Delpech PO, Thuillier R, Ameteau V, Goujon JM. Kidney graft outcome using an anti-Xa therapeutic strategy in an experimental model of severe ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 2015;102:132-42.
- [55] Barrera-Chimal J, Prince S, Fadel F, El Moghrabi S, Warnock DG, Kolkhof P. Sulfenic acid modification of endothelin B receptor is responsible for the benefit of a nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist in renal ischemia. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:398-404.
- [56] Wever KE, Menting TP, Rovers M, van der Vliet JA, Rongen GA, Masereeuw R. Ischemic preconditioning in the animal kidney, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e32296.
- [57] Lambert E, Schlaich M. The role of renal sympathetic nerves in ischemia reperfusion injury. *Auton Neurosci* 2017;204:105-11.
- [58] van den Akker EK, Manintveld OC, Hesselink DA, de Bruin RW, Ijzermans JN, Dor FJ. Protection against renal ischemia-reperfusion injury by ischemic postconditioning. *Transplantation* 2013;95:1299-305.
- [59] Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993;87:893-9.
- [60] Gleadle JM, Mazzone A. Remote ischaemic preconditioning: closer to the mechanism? *F1000Res* 2016;5:2846.
- [61] Olenchock BA, Moslehi J, Baik AH, Davidson SM, Williams J, Gibson WJ. EGLN1 inhibition and rerouting of α -ketoglutarate suffice for remote ischemic protection. *Cell* 2016;164:884-95.
- [62] Gigliotti JC, Huang L, Ye H, Bajwa A, Chattrabuthi K, Lee S. Ultrasound prevents renal ischemia-reperfusion injury by stimulating the splenic cholinergic anti-inflammatory pathway. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1451-60.
- [63] Inoue T, Abe C, Sung SS, Moscalu S, Jankowski J, Huang L. Vagus nerve stimulation mediates protection from kidney ischemia-reperfusion injury through α 7nAChR+ splenocytes. *J Clin Invest* 2016;126:1939-52.
- [64] Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369-79.
- [65] Andrade-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M, Castoldi A, Felizardo RJ, de Almeida DC. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1877-88.
- [66] Pluznick JL. Gut microbiota in renal physiology: focus on short-chain fatty acids and their receptors. *Kidney Int* 2016;90:1191-8.
- [67] Baulier E, Favreau F, Le Corf A, Jayle C, Schneider F, Goujon JM. Amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells prevent fibrosis and preserve renal function in a preclinical porcine model of kidney transplantation. *Stem Cells Transl Med* 2014;3:809-20.
- [68] Dong B, Zhou H, Han C, Yao J, Xu L, Zhang M. Ischemia/reperfusion-induced CHOP expression promotes apoptosis and impairs renal function recovery: the role of acidosis and GPR4. *PLoS One* 2014;9:e110944.
- [69] Giwa S, Lewis JK, Alvarez L, Langer R, Roth AE, Church GM. The promise of organ and tissue preservation to transform medicine. *Nat Biotechnol* 2017;35:530-42.
- [70] Storey KB, Storey JM. Molecular physiology of freeze tolerance in vertebrates. *Physiol Rev* 2017;97:623-65.
- [71] Melis N, Rubera I, Cougnon M, Giraud S, Moghrabi B, Belaid A. Targeting eIF5A hypusination prevents anoxic cell death through mitochondrial silencing and improves kidney transplant outcome. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:811-22.
- [72] Barin-Le Guellec C, Largeau B, Bon D, Marquet P, Hauet T. Ischemia/reperfusion-associated tubular cells injury in renal transplantation: can

metabolomics inform about mechanisms and help identify new therapeutic targets? *Pharmacol Res* 2018;129:34-43.

[73] Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int* 2015;87:343-9.

[74] Jayaram D, Kommareddi M, Sung RS, Luan FL. Delayed graft function requiring more than one-time dialysis treatment is associated with inferior clinical outcomes. *Clin Transplant* 2012;26:E536-E543.

[75] Mikhalski D, Wissing KM, Ghisdal L, Broeders N, Touly M, Hoang AD. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation* 2008;85:S3-S9.

[76] Hessheimer AJ, Billault C, Barrou B, Fondevila C. Hypothermic or normothermic abdominal regional perfusion in high-risk donors with extended warm ischemia times: impact on outcomes? *Transpl Int* 2015;28:700-7.

[77] Moers C, Smits JM, Maathuis MHJ, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009;360:7-19.

[78] Kayler LK, Srinivas TR, Schold JD. Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes: impact of cold time induced DGF on kidney transplants. *Am J Transplant* 2011;11:2657-64.

[79] Kerforne T, Favreau F, Thuillier R, Hauet T, Pinsard M. Toward a customized preservation for each kidney graft? *Nephrol Ther* 2016;12:437-42.

[80] Salahudeen AK, Haider N, May W. Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts. *Kidney Int* 2004;65:713-8.

[81] Quiroga I, McShane P, Koo DD, Gray D, Friend PJ, Fuggle S. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1689-96.

[82] Summers DM, Johnson RJ, Hudson A, Collett D, Watson CJ, Bradley JA. Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: a cohort study. *Lancet* 2013;381:727-34.

[83] Novitzky D, Mi Z, Sun Q, Collins JF, Cooper DKC. Thyroid hormone therapy in the management of 63,593 brain-dead organ donors: a retrospective analysis. *Transplantation* 2014;98:1119-27.

[84] Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S, Boesebeck D, Lauchart W, Weiss C. Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1067-75.

[85] Pinsard M, Ragot S, Mertes P, Bleichner JP, Zitouni S, Cook F. Interest of low-dose hydrocortisone therapy during brain-dead organ donor resuscitation: the CORTICOME study. *Crit Care* 2014;18:R158.

[86] Niemann CU, Feiner J, Swain S, Bunting S, Friedman M, Crutchfield M. Therapeutic hypothermia in deceased organ donors and kidney-graft function. *N Engl J Med* 2015;373:405-14.

[87] Barrou B, Billault C, Nicolas-Robin A. The use of extracorporeal membranous oxygenation in donors after cardiac death. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:148-53.

[88] Karam G. Aspects chirurgicaux du prélèvement rénal sur donneurs décédés après arrêt circulatoire. *Le Courrier de la Transplantation* 2015;vol. XV.

[89] Jochmans I, Akhtar MZ, Nasralla D, Kocabayoglu P, Boffa C, Kaiser M. Past, present, and future of dynamic kidney and liver preservation and resuscitation. *Am J Transplant* 2016;16:2545-55.

- [90] Giraud S, Claire B, Eugene M, Debre P, Richard F, Barrou B. A new preservation solution increases islet yield and reduces graft immunogenicity in pancreatic islet transplantation. *Transplantation* 2007;83:1397-400.
- [91] Thuillier R, Dutheil D, Trieu MT, Mallet V, Allain G, Rousselot M. Supplementation with a new therapeutic oxygen carrier reduces chronic fibrosis and organ dysfunction in kidney static preservation. *Am J Transplant* 2011;11:1845-60.
- [92] Mallet V, Dutheil D, Polard V, Rousselot M, Leize E, Hauet T. Dose-ranging study of the performance of the natural oxygen transporter HEMO2 life in organ preservation. *Artif Organs* 2014;38:691-701.
- [93] O'Callaghan JM, Morgan RD, Knight SR, Morris PJ. Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes. *Br J Surg* 2013;100:991-1001.
- [94] Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ. Machine Preservation Trial Study Group. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012;366:770-1.
- [95] Lodhi SA, Lamb KE, Uddin I, Meier-Kriesche HU. Pulsatile pump decreases risk of delayed graft function in kidneys donated after cardiac death: pulsatile pump perfusion reduces DGF in DCD kidneys. *Am J Transplant* 2012;12:2774-80.
- [96] Chatauret N, Coudroy R, Delpech PO, Vandebrouck C, Hosni S, Scepi M. Mechanistic analysis of nonoxygenated hypothermic machine perfusion's protection on warm ischemic kidney uncovers greater eNOS phosphorylation and vasodilation. *Am J Transplant* 2014;14:2500-14.
- [97] Mourad G, Morelon E, Noël C, Glotz D, Lebranchu Y. The role of thymoglobulin induction in kidney transplantation: an update. *Clin Transplant* 2012;26:E450-E464.
- [98] Kamar N, Garrigue V, Karras A, Mourad G, Lefrançois N, Charpentier B. Impact of early or delayed cyclosporine on delayed graft function in renal transplant recipients: a randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2006;6:1042-8.
- [99] Martinez F, Kamar N, Pallet N, Lang P, Durrbach A, Lebranchu Y. High dose epoetin beta in the first weeks following renal transplantation and delayed graft function: results of the Neo-PDGF Study. *Am J Transplant* 2010;10:1695-700.
- [100] Benoit SW, Devarajan P. Acute kidney injury: emerging pharmacotherapies in current clinical trials. *Pediatr Nephrol* 2017 [Epub ahead of print].
- [101] Durigutto P, Sblattero D, Biffi S, De Maso L, Garrovo C, Baj G. Targeted delivery of neutralizing anti-C5 antibody to renal endothelium prevents complement-dependent tissue damage. *Front Immunol* 2017;8:1093.

Tableau 1.

Corrélation clinique de l'ischémie reperfusion par organe (d'après [2])

Organes	Conséquences cliniques
<i>Ischémie et reperfusion d'organe</i>	
Cœur	Syndrome coronarien aigu
Rein	Insuffisance rénale aiguë
Intestin	Ischémie et reperfusion intestinales Défaillance multiviscérale
Cerveau	Accident vasculaire cérébral
Traumatisme et réanimation	Défaillance multiorganes
Arrêt circulatoire	Hypoxie cérébrale, insuffisance rénale aiguë, etc.
Drépanocytose	Douleur thoracique, hypertension artérielle pulmonaire, priapisme, insuffisance rénale

	aiguë Hypertension, diabète
Apnée du sommeil	
<i>Ischémie et reperfusion au cours de la chirurgie</i>	
Chirurgie cardiaque	Insuffisance cardiaque aiguë
Chirurgie thoracique	Insuffisance respiratoire aiguë
Chirurgie vasculaire périphérique	Syndrome de loge
Chirurgie vasculaire majeure	Insuffisance rénale aiguë
Transplantation d'organes solides	Défaillance aiguë d'organe, rejet précoce

Tableau 2.

Évolution des durées moyennes d'ischémie froide lors de transplantations rénales (hors donneur vivant, donneur décédé après arrêt circulatoire et greffe combinée) (source : Agence de la biomédecine)

Année	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de greffes ^[a]	2464	2433	2452	2490	2692
Durée moyenne d'ischémie froide (h)	17,5 ± 0,2	17,3 ± 0,2	17 ± 0,2	17 ± 0,2	17,1 ± 0,2

Tableau 3.

Analyse de la non-fonction primaire et de la reprise différée de la fonction rénale du greffon après greffe selon le type de donneur (2012-2015) (source : Agence de la biomédecine)

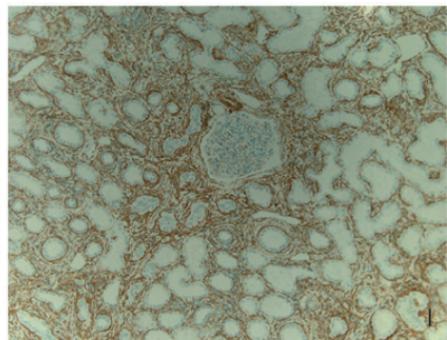
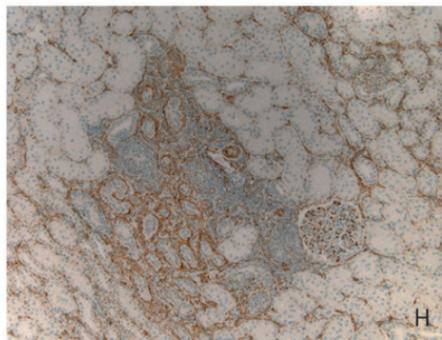
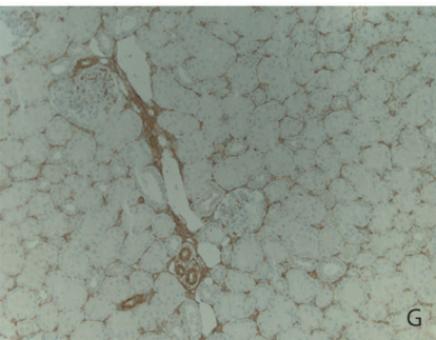
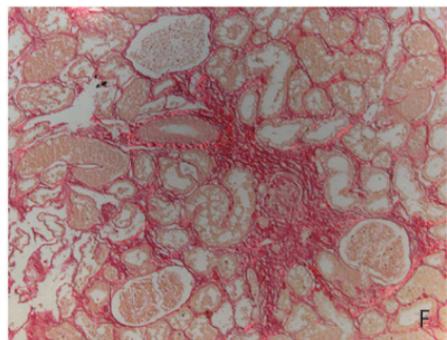
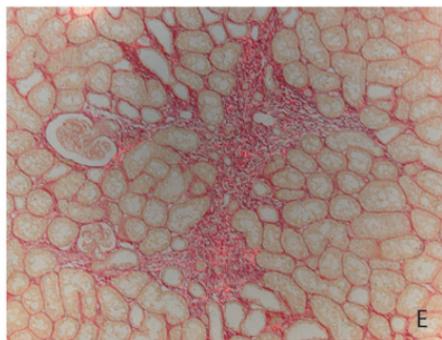
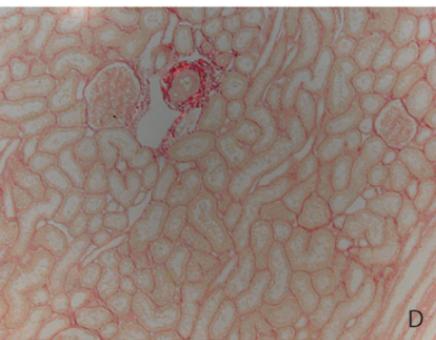
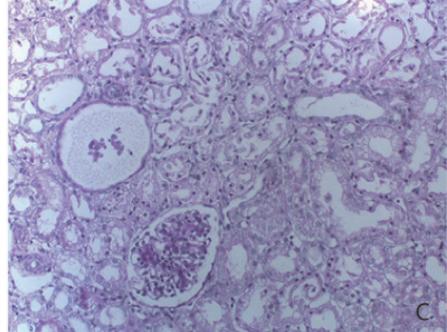
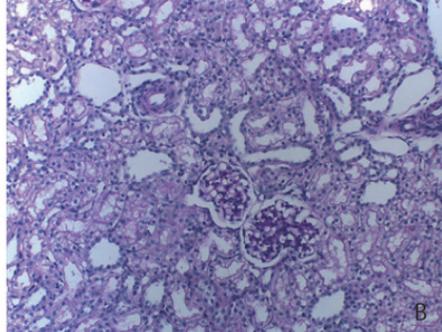
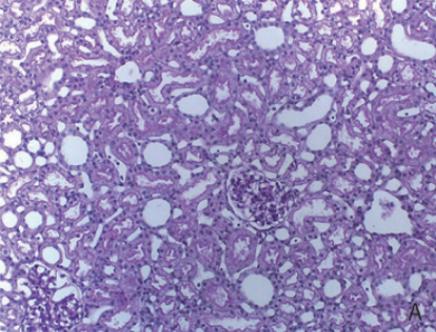
	Non-fonction primaire		Reprise différée de la fonction rénale	
	Nombre (%)	Nombre total	Nombre (%)	Nombre total
Vivant	38 (2,1 %)	1810	76 (7,1 %)	1177
Décédé en mort encéphalique à critères standard	168 (3,1 %)	5472	873 (19,8 %)	4671
Avec machine à perfuser	77 (4,1 %)	1887	285 (18,0 %)	1613
Sans machine à perfuser	193 (5,9 %)	3298	804 (29,5 %)	2792
Donneur décédé après arrêt circulatoire suite à un arrêt cardiaque inopiné (catégories I et II de Maastricht)	24 (9,0 %)	275	131 (72,0 %)	217
Donneur décédé après arrêt circulatoire suite à la limitation ou l'arrêt des thérapeutiques (catégories III de Maastricht)	1 (3,7 %)	27	2 (9,5 %)	22
Total	501 (3,9 %)	12 782	2171 (20,7 %)	10 504

Figure 1. Biopsie rénale, rein de porc après ischémie reperfusion. **A à C.** Microscopie optique coloration acide périodique de Schiff (PAS) ($\times 200$). Rein normal, absence de nécrose (A). Œdème cytoplasmique avec perte de la bordure en brosse du tube contourné proximal (B). Desquamation épithéliale endoluminale, lésions de nécrose tubulaire aiguë sévère (C). **D à F.** Microscopie optique, coloration rouge Sirius ($\times 100$). Absence de lésion de fibrose interstitielle (D). Présence d'une fibrose interstitielle modérée (E). Présence d'une fibrose interstitielle sévère (F). **G à I.** Immunohistochimie, anticorps anti-*alpha smooth muscle actin*. Absence de fibrose (G). Lésions de fibrose interstitielle modérée (H). Lésions de fibrose interstitielle sévère (I).

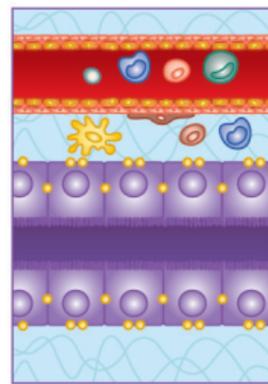
Figure 2. Réparation tissulaire *ad integrum* ou anormale après ischémie reperfusion rénale. Tissu rénal normal avec intégrité des structures endothéliales, interstitielles et tubulaires (A). Syndrome d'ischémie reperfusion (B) : augmentation de l'expression des molécules d'adhésion par les cellules endothéliales. Adhésion des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium. Recrutement dans l'interstitium de polynucléaires neutrophiles, macrophages et fibroblastes. Perte de la bordure en brosse et desquamation des cellules tubulaires. Réparation tissulaire *ad integrum* (C). Lésions séquellaires après syndrome d'ischémie reperfusion : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire altérant la fonction rénale (D) (d'après [42]).

Figure 3. Schéma de mise en place d'une circulation régionale normothermique (d'après [88]).

Figure 4. Schéma de machine à perfusion hypothermique (d'après [93]).



Tissu rénal normal



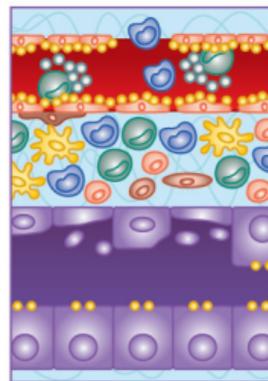
Vaisseau

Interstitium rénal

Épithélium tubulaire

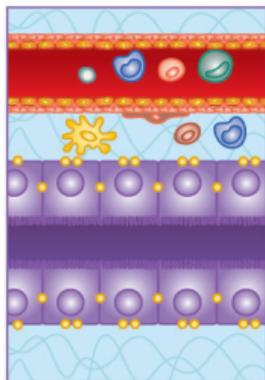
A

Ischémie reperfusion



B

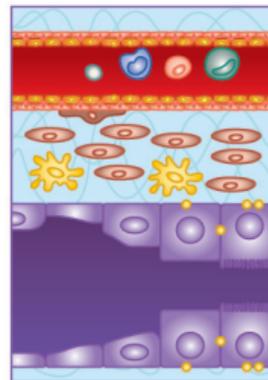
Réparation ad integrum



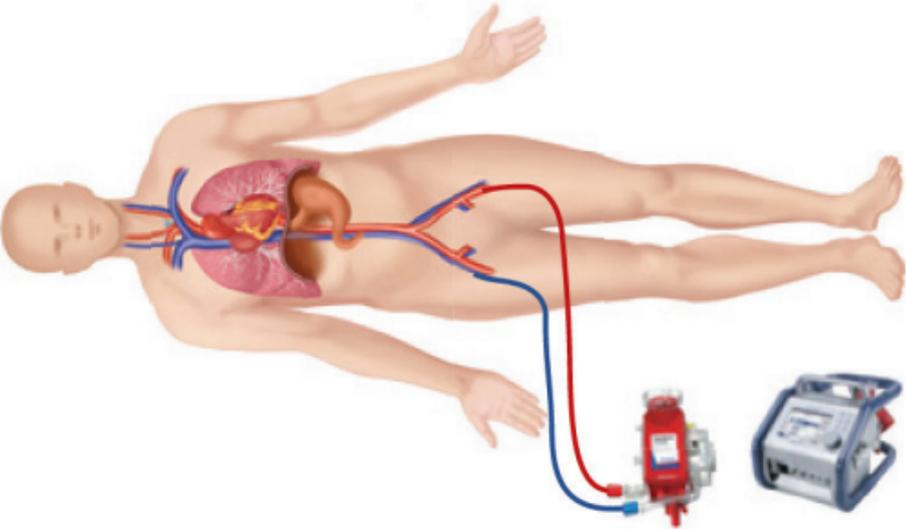
EMC

C

Fibrose interstitielle
Atrophie tubulaire



D



Ballon
occlusif

