

REPRISE RETARDÉE DE FONCTION DU GREFFON APRÈS TRANSPLANTATION RÉNALE : UN CHALLENGE CLINIQUE TOUJOURS D'ACTUALITÉ

ERPICUM P (1, 2), PINTO COELHO T (2), BONVOISIN C (1), BOUQUEGNEAU A (1), GROSCH S (1), NAVEZ M (2), VANDERMEULEN M (2, 3), BEGUIN Y (4), DETRY O (2, 3), JOURET F (1, 2), WEEKERS L (1)

RÉSUMÉ : La reprise retardée de fonction du greffon rénal (DGF en anglais pour Delayed Graft Function), définie notamment par la nécessité de dialyse durant la 1^{ère} semaine après transplantation, reste un événement fréquent. La DGF résulte principalement des phénomènes d'ischémie/reperfusion auxquels le greffon est soumis tout au long du processus de transplantation. Néanmoins, une biopsie du greffon est préconisée après 7 jours de DGF afin d'exclure une cause non ischémique telle qu'un rejet aigu. La DGF est *per se* associée à un risque accru de rejet du greffon, ainsi qu'à une moins bonne survie du greffon rénal au long cours. Plusieurs stratégies sont étudiées afin d'atténuer les dommages ischémiques et améliorer la qualité du greffon. Parmi celles-ci, la thérapie cellulaire par cellules stromales mésenchymateuses est prometteuse, notamment via l'administration de celles-ci dans la machine de perfusion lors de la préservation du greffon. Nous aborderons les différentes définitions de la DGF ainsi que ses principaux facteurs prédictifs, l'impact sur le devenir du greffon et, brièvement, les stratégies actuelles dans le cadre de la prévention de la DGF.

MOTS-CLÉS : *Transplantation rénale - Reprise retardée de fonction du greffon - Cellules stromales mésenchymateuses*

DELAYED GRAFT FUNCTION : AN ONGOING CLINICAL CHALLENGE

SUMMARY : Delayed Graft Function (DGF) is defined as the need for dialysis during the first week after transplantation. DGF is frequent and mostly derived from the ischemia/reperfusion cascade to which the graft is subjected throughout the transplantation process. A graft biopsy is recommended after 7 days of DGF to exclude an episode of acute rejection. Note that DGF *per se* is associated with an increased risk of acute graft rejection, as well as with a shorter long-term graft survival. Several strategies are being studied to mitigate the ischaemic damage, thereby improving graft quality. Among these, cellular therapy using mesenchymal stromal cells (MSC) is promising, in particular via the administration of MSC in the machine perfusion during the preservation of the graft. We will discuss here the different definitions of DGF and the main predictive factors of DGF, as well as the impact on the graft outcomes. The current strategies to prevent DGF will be briefly reviewed.

KEYWORDS : *Renal transplantation - Delayed graft function - Mesenchymal stromal cells*

INTRODUCTION

La transplantation rénale (TxR) représente le traitement de choix des patients en insuffisance rénale chronique terminale. En effet, outre un confort et une qualité de vie améliorés, la TxR est associée à une survie à 10 ans accrue en comparaison aux patients en dialyse chronique sur liste d'attente et ce, quel que soit l'âge du patient (1). Cependant, le nombre de patients sur liste d'attente d'une greffe rénale ne cesse de croître, surpassant d'année en année le nombre de donneurs. Selon les données de la Société Européenne de Néphrologie, 3.902 patients étaient pris en charge en hémodialyse ou en dialyse péritonéale en Belgique franco-

phone en 2019 (<https://www.era-online.org/registry/AnnRep2019.pdf>). Comme tous les patients arrivant au stade d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) ne sont pas éligibles pour une TxR du fait de leur âge ou de leurs comorbidités, on recense 1.063 patients sur liste active d'attente de TxR en 2021 en Belgique alors que 417 patients ont bénéficié d'une greffe de rein (<https://statistics.eurotransplant.org>).

Les critères d'éligibilité de donneurs potentiels de reins ont été progressivement élargis au cours des dernières années afin d'augmenter le pool d'organes disponibles, avec notamment l'inclusion de «donneurs à critères étendus (ECD) (2), à savoir des donneurs décédés de plus de 60 ans, ou de plus de 50 ans présentant alors deux des critères suivants : créatinine sérique > 1,5 mg/dL, antécédents d'hypertension artérielle ou de décès secondaires à une cause cérébrovasculaire. La survie du greffon rénal est cependant influencée par la qualité du greffon avant la transplantation, incluant notamment la gravité des dommages ischémiques auxquels les greffons de donneurs marginaux sont plus sensibles. Ces phénomènes d'ischémie/reperfusion (I/R) peuvent conduire à une forme d'insuffisance rénale aiguë en période post-greffe immédiate, correspondant à une reprise retardée de fonction du greffon rénal (ou DGF pour «Delayed Graft Function»).

(1) Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(2) Groupe Interdisciplinaire de Génomprotéomique Appliquée (GIGA), Unité de Recherche Cardiovasculaire, ULiège, Belgique.

(3) Service de Chirurgie Abdominale et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(4) Service d'Hématologie, CHU Liège, Belgique.

DÉFINITION

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus dans la littérature permettant de discerner une définition universelle de la reprise retardée de fonction rénale.

Plusieurs définitions de DGF sont retrouvées (3), basées :

- soit sur la nécessité de recours à la dialyse après TxR, alors classiquement définie par la nécessité pour le receveur d'au moins une séance de dialyse pendant la première semaine de greffe. Cette définition est pragmatique et simple à appliquer. Elle a cependant l'inconvénient (i) de reposer sur des critères cliniques et biologiques dépendants du clinicien prenant en charge le patient et, dès lors, de notamment considérer, dans cette définition, les patients ayant bénéficié d'une seule séance de dialyse en post-greffe pour hyperkaliémie, et (ii) d'exclure les patients présentant une souffrance tubulaire non oligurique, sans critères métabolique ou volémique justifiant le recours à la dialyse (4).

- soit sur l'évolution de la créatinine sérique (SCr) après TxR. L'absence de diminution de la SCr créatinine sérique de 10 % durant 3 jours consécutifs pendant la 1^{ère} semaine post-opératoire est alors la définition la plus fréquemment retrouvée (5). Pour mémoire, la créatininémie est le biomarqueur principal permettant d'évaluer la fonction rénale d'un patient, greffé ou non (6). Par analogie à la définition de l'insuffisance rénale aiguë, la problématique d'une définition basée sur la SCr nécessite de prendre en considération à la fois l'ampleur et le délai de majoration de la SCr (7), marqueur influencé par de nombreux paramètres en post-Tx (dialyse pré-TxR, fonction rénale résiduelle, utilisation de corticoïdes,...) (8). Ces définitions dichotomiques ne sont, dès lors, que faiblement représentatives de la continuité des phénomènes d'I/R. L'utilisation d'une approche cinétique de l'estimation de la fonction rénale, tenant compte des variations de la SCr dans le temps, pourrait être un outil intéressant (8).

Ces différentes définitions expliquent l'incidence variable de DGF rapportée dans les études, allant de 4 à 10 % pour les greffes à partir de donneur vivant, et de 5 à 50 % pour les greffes à partir de donneur décédé (9).

MÉCANISMES ÉTIOPATHOGÉNIQUES

La reprise retardée de fonction du greffon rénal résulte de mécanismes physiopathologiques complexes, et représente l'expression clinique et histologique la plus évidente des phénomènes d'I/R du greffon observés tout au long du processus de transplantation.

L'ischémie secondaire à l'interruption de la circulation sanguine rénale lors du prélèvement du greffon est responsable, au niveau cellulaire, d'une chute de la pression partielle en oxygène et de l'arrêt des apports en nutriments provoquant : (i) la diminution du métabolisme oxydatif et donc de la production mitochondriale d'ATP, avec mise en route de la glycolyse anaérobie responsable de la production de lactate, (ii) l'inhibition de la pompe Na⁺/K⁺-ATPase, induisant une élévation de la concentration du sodium et du calcium intracellulaire, un œdème cellulaire et une diminution du pH intracellulaire, et une désorganisation cellulaire, (iii) une activation des systèmes enzymatiques calcium-dépendants et notamment des calpaïnes, participant à la désorganisation structurale, et de la phospholipase A2 (4, 10). Ces effets sont aggravés lors de la reperfusion qui correspond à la restauration de l'apport sanguin au greffon lors de son implantation chez le receveur. Est alors observée une majoration du stress oxydant liée à l'afflux brutal d'oxygène. La production des espèces réactives dérivées de l'oxygène va alors dépasser les capacités anti-oxydatives de base et être responsable d'un effet cytotoxique, conduisant à la peroxydation lipidique des membranes cellulaires et, finalement, à la mort cellulaire par apoptose (10). Par ailleurs, les phénomènes d'I/R accroissent l'immunogénicité du greffon, par (i) une augmentation de la perméabilité vasculaire, (ii) l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, (iii) une augmentation de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (4) et (iv) l'invasion du greffon par les cellules du système immunitaire inné (4, 10-14).

L'importance des dommages cellulaires est donc relative à la sévérité et à la durée des phénomènes d'I/R qui varient en fonction du type de donneur. Brièvement, on distingue en TxR, les donneurs cadavériques (DC) et les donneurs vivants (DV). Parmi les DC, il convient de distinguer (i) les donneurs à cœur battant (DBD), correspondant à un patient atteint de lésions cérébrales graves et irréversibles, diagnostiquées en « mort cérébrale », et (ii) les donneurs à cœur arrêté (DCD) correspondant à des patients dont les fonctions circulatoire et respiratoire se sont

irréversiblement arrêtées (2, 11) (www.eurotransplant.org, Chapitre 9). Ces greffons vont être exposés à deux types d'ischémie durant la TxR, l'ischémie chaude et l'ischémie froide. La première phase ischémique correspond à l'ischémie chaude (ou WIT pour «Warm Ischemia Time»), qui s'étend du prélèvement de l'organe à partir du clampage du pédicule rénal chez les donneurs DBD (ou l'apparition d'une asystolie chez les donneurs DCD) jusqu'au début de la perfusion des organes intra-abdominaux par la solution de préservation (www.eurotransplant.org, Chapitre 9). Ce premier temps de WIT sera inévitablement plus long chez les donneurs de type DCD. L'ischémie froide (CIT pour «Cold Ischemia Time») correspond à la durée pendant laquelle les reins sont immergés dans la solution de conservation froide pour permettre le maintien de la viabilité du greffon au cours de son transport entre le donneur et le receveur. Le choix de la solution de préservation semble avoir un impact sur le devenir du greffon, avec une proportion moindre de DGF lors de l'utilisation d'IGL-1 dans une étude française (15). Survient ensuite un deuxième temps de WIT correspondant au temps d'anastomose chirurgicale lors de l'implantation du greffon, particulièrement délétère. Une étude basée sur le registre d'Eurotransplant a en effet démontré que chaque majoration de 10 minutes du deuxième temps de WIT était associée à un impact plus préjudiciable sur le devenir du greffon que chaque majoration de 1 heure du CIT (16). Par ailleurs, il faut intégrer, aux phénomènes d'I/R, les modifications survenant uniquement chez le donneur DBD lors de la survenue de la mort encéphalique : une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque secondaire à la souffrance ischémique du système nerveux central induisant une élévation des catécholamines circulantes, suivie d'une chute brutale de la pression artérielle par disparition du tonus sympathique (11). La greffe de rein à partir d'un donneur vivant a l'avantage d'être associée à un CIT considérablement plus court.

DIAGNOSTIC

En pratique clinique, le diagnostic différentiel entre un retard de reprise de fonction du greffon rénal «uniquement» imputable à des phénomènes d'I/R et une autre cause de dysfonction aiguë du greffon dans le post-opératoire immédiat peut être difficile (12, 17). Différentes étiologies peuvent, par ailleurs, être associées. Face à un patient greffé chez qui la créatininémie reste

haute dans les premiers jours post-opératoires, il convient, dans un premier temps, de réaliser une échographie doppler du greffon rénal, afin d'exclure des complications urologiques ou vasculaires. L'état volémique du patient doit également être optimisé. Une biopsie du greffon rénal doit ensuite être envisagée (12). Les recommandations internationales suggèrent la réalisation d'une biopsie rénale tous les 7 à 10 jours durant la DGF (18). Dans une étude récente monocentrique rétrospective portant sur 335 patients greffés à partir d'un donneur cadavérique présentant une DGF, moins de la moitié des biopsies réalisées ont, en effet, retrouvé uniquement des lésions de souffrance tubulaire secondaires aux phénomènes d'I/R, tandis qu'un rejet aigu, essentiellement cellulaire, a été diagnostiqué dans environ 25 % des cas (19). Si l'intérêt d'une biopsie du greffon rénal chez tout patient après 7 à 10 jours de DGF est généralement admise, l'impact thérapeutique de la répétition de celle-ci en cas de persistance de la DGF semble faible à l'heure actuelle compte tenu de l'évolution des thérapies immunosuppressives. Dans une étude portant sur 1.722 patients greffés entre 2011 et 2020, Guetta et coll. rapportent que la réalisation d'une seconde biopsie (n = 32 patients) a conduit à un changement de diagnostic dans seulement environ 15 % des cas. De plus, seul le diagnostic de deux biopsies, initialement décrites comme présentant des lésions de nécrose tubulaire aiguë, a été re-catégorisé en un rejet aigu cellulaire borderline (20).

La limitation des outils actuels permettant d'établir le diagnostic de DGF sans avoir recours à une technique invasive de biopsie du greffon rénal a ouvert un large domaine de recherche de marqueurs biologiques et/ou iconographiques (21-23), dont notamment TIMP-2 («Tissue Inhibitor of MetalloProteinases-2») au niveau urinaire (24) ou l'ADN libre circulant du donneur (25). Aucun n'est cependant suffisamment validé pour permettre son application clinique à l'heure actuelle (26).

FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE LA REPRISE RETARDÉE DE FONCTION

Les patients à haut risque de DGF peuvent être identifiés sur base de plusieurs variables cliniques, rapportées avec une fréquence inconstante dans la littérature. Celles-ci sont séparées en facteurs dépendant du donneur, du receveur ou liés aux caractéristiques de prélèvement et de transplantation (**Tableau I**) (27). Les donneurs plus âgés, de sexe féminin, avec un

Tableau I. Principaux facteurs cliniques associés à la reprise retardée de fonction rénale (Adapté de Nashan B et al (27))

Donneur	Receveur	Transplantation
Age	Age	CIT
Sexe féminin	Ethnie	WIT
IMC	IMC	Modalités de préservation froide
Type de donneur	Transplantation préemptive	Immunisation
Cause de décès	Durée de dialyse	Mismatch HLA
Durée de séjour en USI	Diurèse résiduelle	
Durée de mort cérébrale	Greffe antérieure	
Antécédents de diabète ou d'HTA	Antécédents de diabète ou d'HTA	
Insuffisance rénale aiguë	Profil lipidique	
Athérosclérose du greffon	Fonction cardiaque	

CIT : Cold Ischemia Time. HLA : Human Leucocyte Antigen. HTA: hypertension artérielle. IMC : Indice de Masse Corporelle. USI: Unité de Soins Intensifs. WIT : Warm Ischemia Time.

indice de masse corporelle plus important sont ainsi à plus haut risque de DGF. Par ailleurs, dans une étude multicentrique, Hall et coll. ont montré que le risque de DGF était majoré si le donneur présentait une IRA au moment du prélèvement (28), ce qui ne semble cependant pas être associé à un risque accru de perte du greffon au long cours (29). En parallèle, dans une étude rétrospective analysant les greffons issus d'un même donneur se distinguant par la survenue, ou non, d'une DGF chez le receveur (n = 5.382 patients), les receveurs de sexe masculin, d'origine africaine, aux antécédents d'obésité et de diabète, immunisés et avec un temps d'attente plus long ont été identifiés, de façon indépendante, comme patients à haut risque de DGF. Les auteurs émettent l'hypothèse que ces différents facteurs ont un impact sur le degré de calcifications vasculaires et la difficulté d'anastomose vasculaire lors de la greffe, augmentant dès lors le second WIT (30). La durée de CIT est un élément prédictif majeur, avec un risque de DGF majoré de plus de 50 % lorsque le CIT dépasse 24 heures (31), tandis que la durée d'anastomose vasculaire durant l'implantation du greffon (i.e second WIT) est également retrouvée comme facteur indépendant de risque de DGF (32).

Ces données expliquent que le risque de DGF est presque doublé chez les patients greffés à partir de donneurs de type DCD ou de donneurs à critères étendus. Des scores prédictifs ont été proposés afin d'identifier *a priori* les patients qui ont une susceptibilité accrue de DGF, dont le score d'Irish (33), le score de Chapal (34) et le score de Jeldres (35). L'intérêt de la biopsie pré-

implantatoire reste, quant à elle, controversée : seul le degré de hyalinisation artériolaire y a été associé à la survenue de DGF dans une étude portant sur 172 patients (36).

IMPACT SUR LE DEVENIR DU GREFFON

Outre les conséquences à court terme de la DGF incluant une augmentation de la morbidité et une prolongation de l'hospitalisation en lien avec la nécessité de dialyse, plusieurs études suggèrent un lien entre la survenue d'une DGF et, d'une part, la survenue de rejet aigu, d'autre part, une survie moindre du greffon au long cours. Dans une méta-analyse datant de 2008, regroupant 15 études, la survenue d'un rejet aigu chez les patients présentant une DGF est majorée à 38 % à un an (37). L'impact de la DGF sur la survie au long cours du greffon est plus controversé. Un risque de perte du greffon majoré de 41% à environ 3 ans de suivi est rapporté dans une méta-analyse recensant 21 études. La DGF n'était cependant pas associée à une moindre survie du patient (37). Le risque de perte du greffon semble davantage lié à la durée de la DGF. Budhiraja et coll. rapportent une survie du greffon inférieure chez les patients ayant présenté une DGF uniquement si celle-ci a duré plus de 28 jours (38), tandis que le risque de perte du greffon était majoré chez les patients greffés à partir de donneur DCD ayant eu une DGF > 14 jours dans l'étude de Phillips et coll. (39). Le risque de perte du greffon est, par ailleurs, rapporté comme indépendant de la survenue ou non d'un rejet précoce (40).

Par ailleurs, certaines études suggèrent que bien que la DGF soit plus fréquente chez les patients greffés de donneurs DCD, elle n'aurait un impact significatif au long cours que chez les patients greffés à partir de donneurs DBD (3).

STRATÉGIES PRÉVENTIVES

Il existe en TxR un besoin de stratégies de conditionnement ischémique (CI) afin d'atténuer les dommages ischémiques et *in fine* diminuer le risque de DGF. Ces stratégies peuvent s'appliquer (i) lors de la gestion du donneur d'organes, (ii) lors de la préservation du greffon ou (iii) via l'administration péri-opératoire de thérapeutiques (41). L'optimisation de la prise en charge d'un donneur d'organe décédé en unité de soins intensifs est un prérequis pour améliorer la qualité du greffon rénal. Le fait de rencontrer les objectifs des «*Donor Management Goals*» pour le maintien d'un débit urinaire > 5 ml/kg/h et une faible utilisation de vasopresseurs a été associé à une diminution du risque de DGF dans une étude portant sur plus de 14.000 donneurs DBD entre 2012 et 2018 (42). De nombreuses équipes se sont, en outre, intéressées à des interventions thérapeutiques additionnelles, notamment l'administration de dopamine chez le donneur DBD du fait de ses propriétés antioxydantes (43), de l'éculizumab, un anticorps dirigé contre la fraction C5a du complément, chez le receveur avant la reperfusion (44) ou de hautes doses d'érythropoïétine chez le receveur (45), avec des résultats malheureusement insuffisants pour permettre leur validation clinique actuellement.

Notre équipe s'intéresse particulièrement à la thérapie cellulaire par cellules stromales mésenchymateuses (CSM) (46, 47). Les CSM représentent une population hétérogène de cellules multipotentes qui peuvent être isolées à partir de différents tissus dont la moelle osseuse hématopoïétique (48, 49). Ces cellules pourraient être une stratégie innovante de CI au vu de leurs propriétés immuno-modulatrices, anti-inflammatoires et de réparation tissulaire. De nombreuses études ont déjà démontré que l'administration de CSM après une I/R rénale réduisait l'inflammation et accélérât la récupération fonctionnelle (50). De façon intéressante, l'administration de ces cellules avant l'I/R semble également prometteuse : dans un modèle de rat, nous avons démontré que l'injection de CSM, 7 jours avant un phénomène d'I/R, atténuait les lésions ischémiques (51). En utilisant un séquençage d'ARN à haut débit comparant le transcriptome des reins non ischémiques exposés aux CSM ou à une

solution saline, nous avons notamment observé une «up-regulation» de la voie PPAR α et une «down-regulation» de la biosynthèse des acides gras dans les reins exposés aux CSM. Ces résultats supportent une modulation bénéfique du métabolisme lipidique rénal par les CSM, ce qui atténuerait la lipotoxicité induite par l'ischémie (51). Sur base de données précliniques convaincantes, plusieurs études cliniques ont été réalisées ou sont en cours dans le domaine de la TxR (47). Dans une étude de phase I/II réalisée au CHU de Liège, nous avons étudié l'innocuité et la tolérance d'une seule perfusion de CSM dérivées de moelle osseuse d'un donneur tiers chez 10 patients greffés rénaux à partir d'un donneur décédé. Les CSM ont été administrées immédiatement après la TxR, en plus de l'immunosuppression standard. Aucun effet indésirable significatif n'a été observé, à l'exception d'un événement cardiaque discutable. L'incidence des infections opportunistes et de rejet aigu étaient, par ailleurs, comparables entre les groupes CSM et témoins (52). Plusieurs équipes ont également étudié l'impact de l'administration de CSM durant le temps de préservation du greffon, via une injection dans la machine de perfusion dans des modèles précliniques (53). Cette technique permet, en effet, une administration directe des cellules dans l'organe, en court-circuitant ainsi le phénomène de séquestration («trapping») pulmonaire rencontré lors de l'injection systémique de ces cellules (54). La faisabilité de l'administration des CSM dans la machine de perfusion a d'abord été étudiée dans des modèles porcins, montrant que les CSM restaient intactes, localisées essentiellement dans la lumière des capillaires glomérulaires (55). Récemment, Thompson et coll. ont montré que des greffons rénaux issus de donneurs décédés, réfutés pour une transplantation, ayant bénéficié de MAPC («Multipotent Adult Progenitor Cells») dans la machine de perfusion étaient caractérisés par un meilleur débit urinaire, une diminution de l'expression de marqueur NGAL et une amélioration de la perfusion microvasculaire en comparaison aux reins contrôles (56).

CONCLUSION

En dépit des stratégies préventives émergentes, la reprise retardée de fonction du greffon reste un problème fréquent après TxR, qui peut être délétère pour la survie du greffon à court et à long termes. Une meilleure compréhension des phénomènes complexes d'I/R survenant au cours de la TxR permettra d'identifier

des cibles thérapeutiques pour la prévention de la DGF en améliorant précocement la qualité du greffon. Avec le soutien du Fonds National de la Recherche Scientifique et de la Fondation Léon Fredericq, nous poursuivons actuellement notre recherche translationnelle, en identifiant d'une part, les facteurs prédictifs de DGF dans notre cohorte au CHU de Liège pour cibler les patients qui pourraient bénéficier au mieux de stratégies de CI et, d'autre part, en continuant nos travaux précliniques sur l'intérêt des CSM dans ce contexte.

BIBLIOGRAPHIE

- Strohmaier S, Wallisch C, Kammer M, et al. Survival benefit of first single-organ deceased donor kidney transplantation compared with long-term dialysis across ages in transplant-eligible patients with kidney failure. *JAMA Netw Open* 2022;**5**:e2234971.
- Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, et al. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;**3**(Suppl 4):114-25.
- Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining delayed graft function after renal transplantation. *Transplantation* 2013;**96**:885-9.
- Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004;**364**:1814-27.
- Boom H, Mallat MJ, de Fitjer JW, et al. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int* 2000;**58**:859-66.
- Delanaye P, Dubois B, Cavalier E, Joret F. Approche diagnostique de la maladie rénale chronique. *Rev Med Liege* 2022;**77**:249-52.
- Waikar SS, Bonventre J V. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009;**20**:672-9.
- Pianta TJ, Endre ZH, Pickering JW, et al. Kinetic estimation of GFR improves prediction of dialysis and recovery after kidney transplantation. *PLoS One* 2015;**10**:e0125669.
- Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2008;**23**:2995-3003.
- Hauet T, Thuillier R et Favreau F. Ischémie-reperfusion. Dans: *La transplantation rénale*. Sous la direction de Legendre C. 1^{ère} ed. Paris:Lavoisier:2011. p 257-266.
- Riou B. Donneur en mort enchéphalique. Dans: *La transplantation rénale*. Sous la direction de Legendre C. 1^{ère} ed. Paris:Lavoisier:2011. p197-211.
- Giral M. Reprise retardée de fonction du greffon. Dans : *La transplantation rénale*. Sous la direction de Legendre C. 1^{ère} ed. Paris:Lavoisier:2011. p487-495.
- Epicum P, Bonvoisin C, Grosch S, et al. Diagnostic et prise en charge thérapeutique du rejet en transplantation rénale. *Rev Med Liege* 2022;**77**:338-44.
- van Der Hoeven JA, Molema G, Ter Horst GJ, et al. Relationship between duration of brain death and hemodynamic (in) stability on progressive dysfunction and increased immunologic activation of donor kidneys. *Kidney Int* 2003;**64**:1874-82.
- Legeai C, Durand L, Savoye E, et al. Effect of preservation solutions for static cold storage on kidney transplantation outcomes: A National Registry Study. *Am J Transplant* 2020;**20**:3426-42.
- Heylen L, Pirenne J, Samuel U, et al. The impact of anastomosis time during kidney transplantation on graft loss: a euro-transplant cohort study. *Am J Transplant* 2017;**17**:724-32.
- Paquot F, Weekers L, Bonvoisin C, et al. Acute kidney dysfunction with no rejection is associated with poor renal outcomes at 2 years post kidney transplantation. *BMC Nephrol* 2019;**20**:249.
- Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;**9**(Suppl 3):S1-155.
- De Castro Filho JB, De Castro Pompeo J, Machado RB, et al. Delayed graft function under the microscope: surveillance biopsies in kidney transplantation. *Transpl Int* 2022;**35**:10344.
- Guetta O, Osyntsov A, Rahamimov R, et al. The role of early sequential biopsies in delayed renal graft function of transplanted kidney is reduced in modern immunosuppression era. *Nephron* 2022. doi:10.1159/000525912.
- Lovinfosse P, Weekers L, Bonvoisin C, et al. Fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography coupled with computed tomography in suspected acute renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2016;**16**:310-6.
- Epicum P, Hanssen O, Weekers L, et al. Non-invasive approaches in the diagnosis of acute rejection in kidney transplant recipients, part II: omics analyses of urine and blood samples. *Clin Kidney J* 2017;**10**:106-15.
- Hanssen O, Epicum P, Lovinfosse P, et al. Non-invasive approaches in the diagnosis of acute rejection in kidney transplant recipients. Part I. *In vivo* imaging methods. *Clin Kidney J* 2017;**10**:97-105.
- Bank JR, Ruhaak R, Soonawala D, et al. Urinary TIMP-2 predicts the presence and duration of delayed graft function in DCD kidney transplant recipients. *Transplantation* 2018;**102**:S181.
- Shen J, Zhou Y, Chen Y, et al. Dynamics of early post-operative plasma ddcfDNA levels in kidney transplantation: a single-center pilot study. *Transpl Int* 2019;**32**:184-92.
- Mezzolla V, Pontrelli P, Fiorentino M, et al. Emerging biomarkers of delayed graft function in kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2021;**35**:100629.
- Nashan B, Abbud-Filho M, Citterio F. Prediction, prevention, and management of delayed graft function: where are we now? *Clin Transplant* 2016;**30**:1198-208.
- Hall IE, Schröppel B, Doshi MD, et al. Associations of deceased donor kidney injury with kidney discard and function after transplantation. *Am J Transplant* 2015;**15**:1623-31.
- Hall IE, Akalin E, Bromberg JS, et al. Deceased-donor acute kidney injury is not associated with kidney allograft failure. *Kidney Int* 2019;**95**:199-209.
- Doshi MD, Garg N, Reese PP, Parikh CR. Recipient risk factors associated with delayed graft function: a paired kidney analysis. *Transplantation* 2011;**91**:666-71.
- Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, et al. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997;**63**:968-74.
- Ferede AA, Walsh AL, Davis NF, et al. Warm ischemia time at vascular anastomosis is an independent predictor for delayed graft function in kidney transplant recipients. *Exp Clin Transplant* 2020;**18**:13-8.
- Irish WD, Ilsley JN, Schnitzler MA, et al. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant* 2010;**10**:2279-86.
- Chapal M, Le Borgne F, Legendre C, et al. A useful scoring system for the prediction and management of delayed graft function following kidney transplantation from cadaveric donors. *Kidney Int* 2014;**86**:1130-9.
- Jeldres C, Cardinal H, Duclos A, et al. Prediction of delayed graft function after renal transplantation. *Can Urol Assoc J* 2009;**3**:377-82.
- Matignon M, Desvaux D, Noël L-H, et al. Arteriolar hyalinization predicts delayed graft function in deceased donor renal transplantation. *Transplantation* 2008;**86**:1002-5.

37. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, et al. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;**24**:1039-47.
38. Budhiraja P, Reddy KS, Butterfield RJ, et al. Duration of delayed graft function and its impact on graft outcomes in deceased donor kidney transplantation. *BMC Nephrol* 2022;**23**:154.
39. Phillips BL, Ibrahim M, Greenhall GHB, et al. Effect of delayed graft function on longer-term outcomes after kidney transplantation from donation after circulatory death donors in the United Kingdom: A national cohort study. *Am J Transplant* 2021;**21**:3346-55.
40. Fonseca I, Teixeira L, Malheiro J, et al. The effect of delayed graft function on graft and patient survival in kidney transplantation: an approach using competing events analysis. *Transpl Int* 2015;**28**:738-50.
41. Lim MA, Bloom RD. Medical therapies to reduce delayed graft function and improve long-term graft survival: are we making progress? *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;**15**:13-5.
42. Kothari R, Tolles J, Adelman D, et al. Organ donor management goals and delayed graft function in adult kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2022;**36**:e14528.
43. Schnuelle P, Schmitt WH, Weiss C, et al. Effects of dopamine donor pretreatment on graft survival after kidney transplantation: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;**12**:493-501.
44. Schröppel B, Akalin E, Baweja M, et al. Peritransplant eculizumab does not prevent delayed graft function in deceased donor kidney transplant recipients: results of two randomized controlled pilot trials. *Am J Transplant* 2020;**20**:564-72.
45. Sureshkumar KK, Hussain SM, Ko TY, et al. Effect of high-dose erythropoietin on graft function after kidney transplantation: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;**7**:1498-506.
46. Detry O, Vandermeulen M, Delbouille, et al. Infusion of mesenchymal stromal cells after deceased liver transplantation: A phase I-II, open-label, clinical study. *J Hepatol* 2017;**67**:47-55.
47. Vandermeulen M, Erpicum P, Weekers L, et al. Mesenchymal stromal cells in solid organ transplantation. *Transplantation* 2020;**104**:923-36.
48. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;**8**:315-7.
49. Grégoire C, Servais S, Willems E, et al. Immunothérapie cellulaire au CHU de Liège: avancées, défis et perspectives. *Rev Med Liège* 2022;**77**:206-11.
50. Erpicum P, Detry O, Weekers L, et al. Mesenchymal stromal cell therapy in conditions of renal ischaemia/reperfusion. *Nephrol Dial Transplant* 2014;**29**:1487-93.
51. Erpicum P, Rowart P, Poma L, et al. Administration of mesenchymal stromal cells before renal ischemia/reperfusion attenuates kidney injury and may modulate renal lipid metabolism in rats. *Sci Rep* 2017;**7**:8687.
52. Erpicum P, Weekers L, Detry O, et al. Infusion of third-party mesenchymal stromal cells after kidney transplantation: a phase I-II, open-label, clinical study. *Kidney Int* 2019;**95**:693-707.
53. Hoogduijn MJ, Montserrat N, Laan L JW, et al. The emergence of regenerative medicine in organ transplantation: 1st European Cell Therapy and Organ Regeneration Section meeting. *Transpl Int* 2020;**33**:833-40.
54. Li J, Peng Q, Yang R, et al. Application of mesenchymal stem cells during machine perfusion: an emerging novel strategy for organ preservation. *Front Immunol* 2021;**12**:713920.
55. Pool M, Eertman T, Sierra Parraga J, et al. Infusing mesenchymal stromal cells into porcine kidneys during normothermic machine perfusion: intact mscs can be traced and localised to glomeruli. *Int J Mol Sci* 2019;**20**:3607.
56. Thompson ER, Bates L, Ibrahim IK, et al. Novel delivery of cellular therapy to reduce ischemia reperfusion injury in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2021;**21**:1402-14.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Erpicum P, Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, CHU Liège Belgique.
Email : pauline.ericum@chuliege.be