

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université SAAD DAHLEB BLIDA 1



Faculté de médecine

Département de pharmacie

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de

Docteur en pharmacie

Thème

Les immunosuppresseurs en transplantation rénale

Présenté et soutenu par

BAKHTAOUI Wissam et SID Abir

Encadré par

Pr M. KASTALI

Dr A. RAHIM

Jury :

-Président **Pr Y. BOUCHEDOUB**

-Membres **Dr S. OUNNAS**

Dr D. SAAD DJABALLAH

Année universitaire 2020/2021

Dédicaces

Du profond de mon cœur je Dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers :

À ma très chère maman *BOUACHA. N*, pour son amour son encouragement et ses sacrifices. Pour son soutien durant mes années d'études, qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

À mon très cher père *BAKHTAOUI Abdelkarim*, pour son soutien, sa présence à mes côtés tout au long de mon parcours et la confiance qu'il m'a accordée. Que ce modeste travail traduit ma gratitude et mon affection.

À mes frères *Rafik et Mehdi* qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors la réalisation de ce travail.

À mes grands-parents, mes tantes et tous les membres de ma famille.

À mon binôme, mes amies et tous ceux qui m'aiment.

Wissam

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à :

L'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, **mon père SID Saïd**, Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Aussi fière d'y appartenir, aussi déterminée à en être digne.

Ma mère ; Ce travail est l'aboutissement de mon parcours d'étudiante au cours duquel vous avez toujours été présente en me soutenant dans mes choix tout au long de mes études. Merci pour votre soutien sans faille.

Mon oncle Dr Sid Aissa, que cet humble geste traduit ma gratitude et mon affection.

Mon mari chéri, tes sacrifices, ton soutien, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. Qu'ALLAH le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.

Ma sœur Affaf; ainsi que son mari *Mohamed*, merci énormément pour ton amour et ton soutien moral plus que précieux, merci pour ton grand cœur, toutes tes qualités qui seraient trop longues à énumérer.

Mes frères Mohamed et Mounib; Je vous remercie d'être toujours présents pour moi, que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices.

Mon binôme Wissam, Je te remercie pour ton sérieux, ta patience et ton enthousiasme dans la réalisation de ce travail.

Mes proches chacun par son nom, toute l'équipe de la pharmacie **Kendri**, toute ma famille et mes amies que j'ai omis de les citer.

Abir

Remerciements

Nous tenons à remercier très chaleureusement toutes les personnes sans lesquelles la réalisation de ce travail de mémoire n'aurait pas été possible.

En premier lieu, nous remercions très sincèrement le **Pr M. KASTALI**, chef de service de Néphrologie à l'EHS TOT de Blida pour son encadrement, son accueil cordial, sa grande disponibilité ainsi que pour ses nombreux conseils aussi bien pratiques que scientifiques tout au long de ce projet et surtout pour son talent de responsable qui nous a beaucoup influencé et impressionné pour la vie. Merci infiniment pour tout le temps que vous nous avez consacré, vous étiez un exemple pour nous, grâce à vous après ALLAH, notre travail a vu le jour.

Nos chaleureux remerciements aussi pour **Dr K. BENRABEH** et **Dr A. RAHIM**, résidents en néphrologie. Merci de nous avoir fait partager vos connaissances en prenant le temps de répondre à nos nombreuses questions. Merci d'avoir accepté de nous aider à réaliser ce travail.

Nos remerciements s'adressent également à **Pr Y. BOUCHEDOUB**, professeur en immunologie à la faculté de médecine de Blida pour nous avoir fait l'honneur de présider notre jury de mémoire. Soyez assuré de notre profond respect.

À **Dr S. OUNNAS**, chef de service du laboratoire de nous avoir permis d'accéder au laboratoire pour la réalisation de notre partie pratique et d'avoir accepté d'examiner ce travail. Nous vous en remercions et tenons à vous exprimer notre gratitude.

À **Dr SAAD DJABALLAH** pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse,

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

Nous remercions également tout le personnel du service de Néphrologie à l'E.H.S. T.O.T de Blida

Sans oublier, **les patients** qui ont accepté de participer à cette étude, merci pour votre confiance et votre gentillesse.

Merci de nous avoir accordé de votre temps précieux pour vos témoignages.

Liste des abréviations :

AC : Anticorps

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AEM : agence européenne du médicament

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

ALAT : alanine amino-transférase

ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

ASAT : aspartate amino-transférase

ATB : antibiotique

BCG : vaccin bilié de Calmette et Guérin

BU : bandelette urinaire

CG : Cockcroft-Gault

CTC : corticoïdes

CMV : Cytomégalovirus

CPA : cellule présentatrice d'antigène

DFG : débit de filtration glomérulaire

EBV : Virus d'Epstein-Barr

ECG : électrocardiogramme

EDTA : l'éthylène-diamine tétra acétique

EPO: érythropoïétine

FAV: fistule artério-veineuse

FDA: Food and Drug administration

FNS : formule de numération sanguine

GB : globule blanc

GNA : glomérulonéphrite aiguë

GNEC : glomérulonéphrite extracapillaire

GNMP : glomérulonéphrite membranoproliférative

GR : globule rouge

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HD : Hémodialyse

HNF : héparine non fractionnée

HTLV : Virus T-lymphotropique humain

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IFN γ : interféron gamma

IgG : immunoglobuline de type G

IMC : indice de masse corporelle
IMPDH : l'inosine monophosphate déshydrogénase
IRC : insuffisance rénale chronique
IS : immunosuppresseur
LB : lymphocyte B
LCA : ligament croisé antérieur
LCMS/MS : chromatographie liquide avec spectrométrie de masse/spectrométrie de masse
LT : lymphocyte T
MDRD : Modification du régime alimentaire en cas d'insuffisance rénale
MRM : Multiple Reaction Monitoring
MS : Spectrophotométrie de masse
NI : néphropathie indéterminée
PRPPam : phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase
PTH : parathormone
PTHi : parathormone intacte
PSA : Antigène prostatique spécifique
RIA : radio immuno-assay
ROR : vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole
SAL : sérum anti lymphocytaire
SRC : Syndrome de relargage de cytokines
TDM: tomodensitométrie
TNF: Tumor necrosis factor
TR : transplantation rénale
VGM : volume globulaire moyen
VHB : virus de l'hépatite B
VHC : virus de l'hépatite C
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure (1) : Libération de l'angiotensine II

Figure (2) : La réponse allo-immune

Figure (3) : les différents sites d'action des immunosuppresseurs

Figure (4) : le basiliximab

Figure (5) : structure du MUROMONAB

Figure (6) : Structure chimique de la ciclosporine

Figure (7) : Structure chimique du tacrolimus

Figure (8) : Mécanisme d'action du tacrolimus

Figure (9) : structure du mycophénolate mofétil Mécanisme d'action du tacrolimus

Figure (10) : structure de l'azathioprine

Figure (11) : Structure chimique de la Sirolimus

Figure (12) : Mécanisme d'action des inhibiteurs de la m-TOR

Figure (13) : Structure chimique de l'évérolimus

Figure (14) : structure chimique de la méthylprednisolone

Figure (15) : structure chimique de la prednisone

Figure (16) : mécanisme d'action des glucocorticoïdes

Figure (17) : structure chimique de la prednisolone

Figure (18) : Représentation schématique du Belatacept

Figure (19) : mécanisme d'action du bélatacept

Figure (20) : une bandelette réactive trempée dans les urines

Figure (21) : Analyse et résultat de la bandelette urinaire

Figure (22) : principe d'un spectromètre de masse

Figure (23) : le rein prélevé chez le donneur

Figure (24) : répartition des patients en fonction du sexe.

Figure (25) : Répartition des patients en fonction de la date de la transplantation rénale

Figure (26) : Répartition des patients en fonction leurs situations familiales.

Figure (27) : Répartition des patients selon le type de la greffe.

Figure (28) : profil de la natrémie après la transplantation rénale

Figure (29) : profil de la kaliémie après la transplantation rénale

Figure (30) : variation de l'hémoglobine en fonction du temps

Figure (31) : variation du taux de plaquettes en fonction du temps

Figure (32) : variation de la glycémie en fonction du temps

Figure (33) : évolution de l'urémie après la transplantation rénale

Figure (34) : évolution de la créatininémie après la transplantation rénale
Figure (35) : évolution du DFG après la transplantation rénale selon le sexe
Figure (36) : évolution de la cholestérolémie après la transplantation rénale
Figure (37) : variation des triglycérides en fonction du temps
Figure (38) : la tacrolémie durant le suivi des patients
Figure (39) : La variation intra-individuelle du patient 3
Figure (40) : La variation intra-individuelle du patient 4
Figure (41) : La variation intra-individuelle du patient 6 (C0)
Figure (42) : La variation intra-individuelle du patient 6 (C2)
Figure (43) : La variation intra-individuelle du patient 8 (C0)
Figure (44) : La variation intra-individuelle du patient 8 (C2)
Figure (45) : variations interindividuelles des dosages de tacrolimus
Figure (46) : Evolution du (DFG) selon le Tacrolimus du patient 2
Figure (47) : Evolution du (DFG) selon le Tacrolimus du patient 3
Figure (48) : Evolution du (DFG) selon le Tacrolimus du patient 4
Figure (49) : Evolution du (DFG) selon le Tacrolimus du patient 5
Figure (50) : Evolution du (DFG) selon le Tacrolimus du patient 7
Figure (51) : Evolution du (DFG) selon le Tacrolimus du patient 9
Figure (52) : Evolution du (DFG) selon le Tacrolimus du patient 10
Figure (53) : Evolution du (DFG) selon le Tacrolimus du patient 11
Figure (54) : Evolution du (DFG) selon la ciclosporinémie du patient 6
Figure (55) : Evolution du (DFG) selon la ciclosporinémie du patient 8
Figure (56) : La fréquence des infections au cours de la période du suivi
Figure (57) : la fréquence des patients infectés au cours de la période intermédiaire (M1 – M6)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des anticorps immunosuppresseurs

Tableau 2 : Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec la ciclosporine

Tableau 3 : Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec le tacrolimus

Tableau 4 : Les valeurs normales d'un hémogramme

Tableau 5 : les caractéristiques des donneurs

Tableau 6 : répartition des patients en fonction de leurs lieux de résidence

Tableau 7 : Indices de masse corporelle des receveurs

Tableau 8 : La néphropathie initiale

Tableau 9 : Le traitement immunosuppresseur

Tableau 10 : Informations générales de la population étudiée

Tableau 11 : Les variations de la natrémie lors du traitement d'induction

Tableau 12 : Les variations de la natrémie en fonction du temps

Tableau 13 : Les variations de la kaliémie lors du traitement d'induction

Tableau 14 : Les variations de la kaliémie en fonction du temps

Tableau 15 : Les variations des moyennes de l'hémoglobine en fonction du temps et du genre

Tableau 16 : Comparaison de l'hémoglobine selon le traitement d'induction et le genre

Tableau 17 : Les variations du taux d'hémoglobine selon le traitement d'entretien

Tableau 18 : Comparaison de l'hémoglobine selon le traitement d'entretien et le genre

Tableau 19 : L'anémie en période d'induction selon le genre

Tableau 20 : L'anémie en période d'entretien selon le genre

Tableau 21 : Variation des taux moyens des leucocytes en fonction du temps et du genre des patients

Tableau 22 : variation des moyennes des leucocytes en fonction du traitement d'induction

Tableau 23 : La leucopénie selon le genre des patients

Tableau 24 : Les anomalies des leucocytes en fonction du traitement d'induction

Tableau 25 : Les variations des moyennes des leucocytes en fonction du traitement d'entretien

Tableau 26 : La leucopénie en période d'entretien

Tableau 27 : Le taux de plaquettes selon le sexe

Tableau 28 : Taux moyens des plaquettes selon le traitement d'induction

Tableau 29 : les variations des plaquettes selon le traitement d'entretien

Tableau 30 : variation des moyennes des plaquettes en fonction du traitement d'entretien

Tableau 31 : La thrombopénie en période d'induction

Tableau 32 : La thrombopénie au cours du traitement d'entretien

Tableau 33 : Les variations de la glycémie au cours du suivi

Tableau 34 : les variations de la glycémie en fonction du traitement d'entretien

Tableau 35 : évolution de la créatininémie selon le genre

Tableau 36 : évolution de la créatininémie selon le traitement d'entretien

Tableau 37 : Evolution du DFG selon le sexe en période d'induction

Tableau 38 : Evolution du DFG selon le traitement d'induction

Tableau 39 : Evolution du DFG selon le traitement d'entretien

Tableau 40 : taux moyens de la cholestérolémie en fonction du traitement d'entretien

Tableau 41 : les variations du taux du cholestérol selon les protocoles du traitement d'entretien

Tableau 42 : évolution des triglycérides en fonction de l'utilisation de l'anticalcineurine

Tableau 43 : les variations des triglycérides selon le traitement d'entretien

Tableau 44 : Les variations de l'alanine transférase selon le traitement immunosuppresseur

Tableau 45 : Les variations de l'aspartate Amino transférase selon le traitement immunosuppresseur

Tableau 46 : les foyers infectieux au cours de la période d'précoce

Tableau 47 : La fréquence des infections selon le traitement d'induction

Tableau 48 : Foyers infectieux au cours de la période intermédiaire (M1 – M6)

Tableau 49 : La fréquence des infections selon le traitement d'entretien

Tableau 50 : les germes en cause

Tableau 51 : Le rein prélevé

Tableau 52 : caractéristiques des receveurs

Tableau 53 : Fréquence du NODAT en post greffe

Tableau 54 : Les anomalies du cholestérol en fonction de l'anticalcineurine.

Tableau 55 : Les anomalies des triglycérides en fonction de l'anticalcineurine

Tableau 56 : Fréquence de l'anémie après la transplantation

Tableau 57 : La fréquence du rejet aigu

Tableau 58 : La fréquence des infections

Tableau 59 : La fréquence des thromboses veineuses en post-transplantation

TABLE DES MATIERES

DEDICACE	
REMERCIEMENTS	
Liste des abréviations :	5
LISTE DES FIGURES.....	7
LISTE DES TABLEAUX.....	9
TABLE DES MATIERES	11
I. INTRODUCTION GENERALE	17
Objectifs	18
II. La transplantation rénale	20
A. Les principales fonctions du rein.....	20
1. Maintien de l'homéostasie :.....	20
2. Une fonction exocrine (élimination des déchets) :	20
3. Une fonction endocrine :	20
B. Généralités sur la transplantation rénale.....	21
1. Types de donneurs:	21
a) Transplantation rénale à partir d'un donneur décédé :	21
b) Transplantation rénale à partir d'un donneur vivant :	22
c) Transplantation rénale à partir d'un donneur à cœur arrêté :	22
2. Rappel immunologique :	22
a) Xénogreffe, allogreffe et autogreffe :	22
b) La compatibilité tissulaire :	22
C. Les indications de la transplantation rénale :	23
D. Les contre-indications de la transplantation rénale :	24
E. Préparation à la transplantation :	24
1. Bilan pré-transplantation :	25
a) Objectifs du bilan pré transplantation :	25
b) Bilan pré transplantation rénale.....	25
2. La technique de la transplantation rénale	27
III. Les immunosuppresseurs.....	29
A. Introduction.....	29
B. L'immunosuppression :	29
1. Rappel sur la réponse allo-immune :	29
C. Traitement immunosuppresseur en transplantation rénale :	31
1. Les Anticorps :	32
a) Anticorps polyclonaux	32

(1) ANTI-THYMOCYTE GLOBULINE (ATG) :.....	32
b) Anticorps monoclonaux anti-IL2 :.....	33
(1) BASILIXIMAB.....	33
(2) DACLIZUMAB.....	35
c) Anticorps monoclonaux anti lymphocytaires : anticorps déplétants.....	35
(1) MUROMONAB.....	35
2. Les anticalcineurines :.....	37
a) CICLOSPORINE.....	37
a) TACROLIMUS :.....	40
3. Les anti métabolites :.....	43
a) MYCOPHENOLATE MOFETIL.....	43
b) AZATHIOPRINE :.....	44
4. LES INHIBITEURS DE LA m-TOR :.....	45
a) SIROLIMUS.....	45
b) EVEROLIMUS.....	48
5. Les glucocorticoïdes :.....	50
a) METHYLPREDNISOLONE.....	51
b) PREDNISONNE.....	51
c) PREDNISOLONE.....	54
6. Autres immunosuppresseurs :.....	55
a) Bélatacept :.....	55
IV. Les complications de la transplantation rénale :.....	57
A. Le rejet de greffe :.....	57
1. Le rejet hyper aigu :.....	58
2. Le rejet aigu :.....	58
3. Le rejet chronique :.....	58
B. Risque infectieux :.....	58
C. Risque cardiovasculaire :.....	59
1. L'hypertension artérielle :.....	59
2. Complications vasculaires :.....	59
D. Métaboliques.....	59
1. Diabète posttransplantation :.....	59
2. Troubles lipidiques.....	59
3. Risque de surcharge pondérale :.....	60
E. Complications hématologiques :.....	60
F. Métabolisme phosphocalcique et osseux :.....	60

G.	Complications néoplasiques :	60
V.	Surveillance médicale du patient transplanté rénal :	61
A.	Durant les 3 premiers mois :	61
B.	Au-delà du troisième mois : une surveillance assouplie :	62
VI.	Méthodologie :	65
A.	Les protocoles thérapeutiques des IS :	65
1.	En traitement d'induction :	65
2.	En traitement d'entretien :	65
3.	Traitement adjuvant :	65
B.	Paramètres biologiques étudiés en post-transplantation:	66
1.	FNS ou hémogramme :	66
2.	Ionogramme :	67
3.	Evaluation de la fonction rénale :	68
a)	Mesure des marqueurs sériques :	68
(1)	Urémie :	68
(2)	Créatininémie :	68
(3)	Acide urique (uricémie) :	69
b)	Mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG):	69
c)	Mesure des marqueurs urinaires :	70
(1)	Chimie des urines : AJOUTER NITRITES	70
(2)	Créatininurie :	72
(3)	Urée urinaire :	72
(4)	Protéinurie :	72
4.	Evaluation de la fonction hépatique :	73
5.	Evaluation de la fonction lipidique :	73
a)	Cholestérol :	73
b)	Triglycérides :	74
6.	PTH :	74
C.	Justification du suivi thérapeutique pharmacologique des anticalcineurines :	75
D.	Dosage des immunosuppresseurs :	75
1.	Méthodes chromatographiques :	75
2.	Méthodes immunologiques :	77
E.	Fréquence de la surveillance clinique et biologique	77
VII.	RESULTATS :	78
A.	LES DONNEURS :	78
1.	Les caractéristiques générales des donneurs :	78

2.	Le rein prélevé :	78
B.	LES RECEVEURS.....	79
1.	Caractéristiques générales de la population étudiée:.....	79
a)	Age :	79
b)	Sexe	79
c)	Origine géographique :	79
d)	Date de la transplantation :	80
e)	Situation familiale :	80
f)	Indice de masse corporelle (IMC) :	80
2.	Caractéristiques cliniques et biologiques :	81
a)	La néphropathie initiale :	81
b)	Type de greffe :	81
c)	Le traitements immunosuppresseur :	82
d)	Informations générales de la population étudiée.....	83
C.	Les paramètres biologiques du suivi :	84
1.	La natrémie :	84
a)	Evolution de la natrémie durant la période du traitement d'induction	84
b)	Evolution de la Natrémie durant toute la période du traitement :	85
2.	La kaliémie :	85
a)	Evolution de la Kaliémie durant la période du traitement d'induction	85
b)	Evolution de la Kaliémie durant toute la période du traitement :	86
3.	L'hémoglobine :	86
a)	Evolution de l'hémoglobine selon le sexe des patients :	87
b)	Période d'induction :	87
(1)	Taux d'hémoglobine selon le sexe et le traitement d'induction :	87
c)	Période d'entretien :	88
(1)	Taux d'hémoglobine selon le sexe au-delà de 15 jours :	88
(2)	Comparaison de l'hémoglobine selon le traitement d'entretien et le genre	88
d)	L'anémie en période d'induction	89
e)	L'anémie en période d'entretien.....	89
4.	Les leucocytes :	90
a)	Variation des moyennes des leucocytes en fonction du traitement d'induction	91
b)	La leucopénie :	91
(1)	La Leucopénie selon le genre des patients.....	91
c)	Les anomalies du taux des leucocytes selon le traitement d'induction :	92
d)	Les valeurs moyennes du taux des leucocytes selon le traitement d'entretien	92

e)	La leucopénie en période d'entretien :	93
5.	Le taux de plaquettes :	93
a)	Variation du taux de plaquettes en fonction du temps	94
b)	Taux moyens des plaquettes selon le traitement d'induction :	94
c)	Variation des plaquettes selon le traitement d'entretien :	95
6.	Variation des moyennes des plaquettes selon le traitement d'entretien	95
a)	La thrombopénie en période d'induction :	96
b)	La thrombopénie selon le genre au cours du traitement d'entretien :	96
7.	La glycémie :	97
a)	Les variations de la glycémie au cours du suivi :	97
b)	Variation de la glycémie selon le traitement d'entretien	98
8.	L'urée :	98
9.	La Créatinine :	99
a)	Les valeurs moyennes de la créatininémie selon le genre :	99
b)	Les valeurs moyennes de la créatininémie selon le traitement d'entretien :	100
10.	Le Débit de filtration glomérulaire (DFG) :	100
a)	Evolution du DFG selon le sexe durant la période d'induction :	100
b)	Evolution du DFG selon le traitement d'induction :	101
c)	Evolution du DFG selon le traitement d'entretien :	101
11.	Le Cholestérol	102
a)	Variation du taux moyen du cholestérol selon le traitement d'entretien	103
b)	Variation du taux de cholestérol selon le traitement d'entretien	103
12.	Les triglycérides :	104
a)	Variation du taux moyen des triglycérides selon le traitement d'entretien	104
b)	Les variations des triglycérides selon le traitement d'entretien	105
13.	Les transaminases :	105
a)	L'Alanine Aminotransferase (ALAT)	105
b)	Aspartate-Amino-Transférase (ASAT)	105
D.	Les immunosuppresseurs :	106
1.	La variation intra-individuelle :	106
a)	Le tacrolimus	106
b)	Ciclosporine	108
2.	variations interindividuelles :	110
3.	Evolution du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon l'anticalcineurine	110
a)	Tacrolimus	110
b)	Ciclosporine :	114

E.	Les infections	115
a)	Les infections au cours de la période précoce (J0 – J30) :.....	116
b)	Les infections selon le traitement d’induction.....	116
c)	Les infections au cours de la période intermédiaire (M1 – M6) :	116
d)	Foyers infectieux au cours de la période intermédiaire (M1 – M6) :.....	117
e)	Les infections selon le traitement d’entretien.....	117
f)	Les germes en cause.....	117
G.	Autres complications.....	118
VIII.	DISCUSSION :	119
A.	Les donneurs :	119
1.	Le rein prélevé :	119
B.	Les receveurs :	119
1.	Les complications métaboliques :	121
a)	Le diabète :	121
b)	Les anomalies lipidiques :	123
2.	Les complications hématologiques :	124
a)	L’anémie :	124
b)	La leucopénie :	124
c)	La thrombopénie :	124
3.	Les complications rénales.....	125
4.	Les complications infectieuses	125
5.	Autres étiologies de l’insuffisance rénale :	126
a)	Thrombose veineuse :	126
IX.	Limites de l’étude :	127
X.	Conclusion	128
XI.	Résumé.....	129
XII.	Abstract	130
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	131
	ANNEXES	

I. INTRODUCTION GENERALE

Plus d'un demi-siècle s'est écoulé depuis la première transplantation d'organe en 1954. La médecine a vécu une spectaculaire révolution dans le traitement de maladies incurable grâce aux technologies de transplantation.

La transplantation rénale fait partie de l'arsenal thérapeutique permettant de suppléer à l'insuffisance rénale chronique terminale tant en terme de survie, de qualité de vie, que de coût pour la société et une partie de l'amélioration des résultats observés au cours des 30 dernières années est due en partie aux progrès considérables de l'immunosuppression

Les immunosuppresseurs sont devenus la clé de voute des traitements à utiliser à la suite d'une greffe rénale et représentent aujourd'hui un traitement miraculeux dans la prévention du rejet de greffe mais l'immunosuppression ne cesse de se complexifier notamment en ce qui concerne les effets indésirables, l'objectif dans les prochaines années est le développement de nouvelles stratégies immunosuppressives plus efficaces qui auront des effets secondaires limités.

Le monitoring thérapeutique est un outil essentiel dans la prise en charge des transplantés, il est important de définir pour chaque patient une immunosuppression de maintenance dont le rapport bénéfice/ risque est le meilleur possible.

Notre travail vise à établir une brève synthèse des connaissances portant sur le suivi thérapeutique et biologique des immunosuppresseurs chez les sujets transplantés rénaux au niveau de l'EHS TOT de BLIDA au cours de l'année 2021 à l'échelle nationale, c'est en Juin 1986 au C H U Mustapha que les premières transplantations rénales ont été réalisées avec des reins de donneurs vivants apparentés et au CHU Benbadis de Constantine en 1987. A Blida, la première transplantation rénale fut réalisée en 2003 au CHU Frantz-Fanon. Depuis cette date, plusieurs transplantations rénales ont été réalisées à l'EHS TOT de BLIDA.

Objectifs

L'objectif de ce travail est de mettre en avant l'intérêt du suivi biologique des patients transplantés rénaux sous immunosuppresseurs.

L'objectif principal de notre étude est d'étudier les effets indésirables des immunosuppresseurs sur les patients transplantés rénaux ainsi que les complications poursuivies.

Nous nous sommes également intéressés en second lieu à :

-L'évaluation des variations des concentrations sanguines résiduelles des immunosuppresseurs à index thérapeutique étroit en fonction de la dose et en fonction des patients.

- L'évaluation de la fonction rénale selon chaque immunosuppresseur et en fonction des patients greffés rénaux.

- L'évaluation des autres fonctions (hépatique, lipidique..) chez les greffés rénaux en fonction du traitement immunosuppresseur.

CHAPITRE I

GENERALITES SUR LA TRANSPLANTATION

RENALE

II. La transplantation rénale

A. Les principales fonctions du rein

Les reins normaux peuvent être comparés à des vrais filtres, ils assurent plusieurs fonctions dans l'organisme, on peut citer trois grandes fonctions (2):

1. **Maintien de l'homéostasie :**

Le rein joue un rôle central dans le maintien du volume et de la composition du milieu intérieur, c'est-à-dire le maintien de la balance ou l'homéostasie de l'eau et les électrolytes (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} ...). Les modifications importantes du débit des urines et de leur composition traduisent les capacités du rein à s'adapter à une situation physiologique ou pathologique donnée. Les reins permettent à l'organisme de maintenir la quantité d'eau qui lui est nécessaire. Chaque jour, ils filtrent environ 190 litres de sang mais ne rejettent que 1,5 à 2 litres d'urines. Au total, les entrées et les sorties journalières d'eau s'équilibrent.

2. **Une fonction exocrine (élimination des déchets) :**

L'élimination des déchets et l'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire (urée, acide urique, créatinine, oxalate...) et un grand nombre de substances étrangères (toxines, médicaments) et leurs métabolites. Le mécanisme d'élimination varie selon la substance considérée : filtration glomérulaire et modifications tubulaires. Ils participent également au catabolisme des protéines de petit poids moléculaire et à l'inter conversion métabolique qui régule la composition des fluides biologiques.

3. **Une fonction endocrine :**

Car c'est le site de production de nombreuses hormones. La rénine qui est une hormone exclusivement synthétisée dans le rein est responsable de l'étape limitante de l'activation du système rénine-angiotensines-aldostérone aboutissant à la production d'un vasoconstricteur puissant l'angiotensine II, celle-ci étant également la stimuline principale de l'aldostérone, hormone impliquée dans la rétention du sel et l'excrétion du potassium et donc elle participe à la régulation de la pression artérielle, la synthèse et la libération d'érythropoïétine principale hormone assurant la production médullaire des globules rouges et régulant la masse globulaire, le rein assure également la régulation hormonale du métabolisme minéral par la synthèse de calcitriol (1α -25 dihydroxycholecalciférol) qui joue le rôle de première importance dans l'homéostasie phosphocalcique (2)

Aussi Les prostaglandines rénales qui jouent un rôle important dans l'adaptation de la microcirculation rénale en cas d'hypovolémie et dans l'excrétion rénale du sodium.

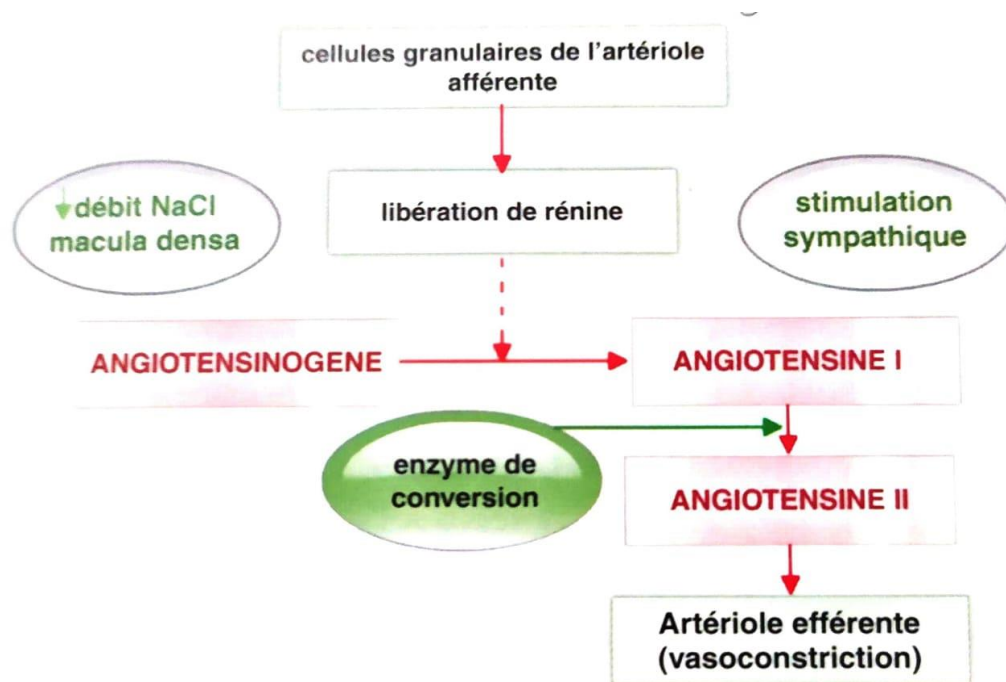


Figure 1 : Libération de l'angiotensine II

B. Généralités sur la transplantation rénale

La transplantation rénale représente l'un des grands progrès réalisés par la médecine au cours de ces dernières années, elle est actuellement la meilleure option thérapeutique pour les patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale. Elle permet une amélioration de la qualité et de l'espérance de vie comparativement à la prise en charge au long cours en dialyse. Elle s'agit d'un transfert d'un des reins d'un sujet sain qualifié de donneur sur un sujet malade qualifié de receveur dont les reins ne fonctionnent plus, sans forcément les enlever. Elle peut être réalisée chez un patient déjà pris en charge par l'une des méthodes d'épuration extra rénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale), ou de façon préemptive sans passage par la dialyse.

1. Types de donneurs:

Plusieurs situations peuvent se présenter :

a) Transplantation rénale à partir d'un donneur décédé :

Patient décédé (état de mort cérébrale : arrêt de la circulation cérébrale alors que la circulation sanguine et la ventilation pulmonaire sont encore maintenues par des médicaments et des appareils de réanimation) qui peut donner plusieurs organes et aide autant de receveurs.

b) Transplantation rénale à partir d'un donneur vivant :

En raison des délais d'attente et du résultat excellent de ces transplantations, le don de rein à partir d'une personne vivante devient de plus en plus fréquent. Le donneur doit avoir la qualité de père, mère, frère, sœur, fils, fille, de grand-mère, de grand-père, d'oncle, de tante, de cousine ou de cousin germain, de neveu, de nièce, de conjoint, de conjoint du père et de conjoint de la mère du receveur (Art. 360 de la nouvelle loi sanitaire n°18-11 du 02.07.2018), en cas d'incompatibilité (groupe sanguin ou groupe HLA) avec le donneur, un don croisé pourra être proposé (3).

c) Transplantation rénale à partir d'un donneur à cœur arrêté :

Devant le nombre sans cesse croissant des patients inscrits sur liste d'attente, la pénurie d'organes et le nombre croissant des patients qui décèdent en attendant d'être transplantés. Un autre mode de prélèvement est reconnu, c'est celui du prélèvement d'organes sur une personne décédée « peut être pratiqué dès lors que la personne n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement. Lorsque le constat clinique de l'inefficacité des manœuvres de réanimation après un arrêt cardio-circulatoire (absence de reprise d'une activité cardio-circulatoire spontanée et de la conscience, ou absence de réactivité pupillaire à la lumière) requiert un délai d'au moins trente minutes, sauf circonstances particulières. En dehors de celles-ci, les manœuvres de réanimation sont alors interrompues. La mort est ensuite confirmée cliniquement au terme d'une période d'observation de cinq minutes. Une ventilation mécanique après intubation et un massage cardiaque externe par pompe mécanique sont à nouveau introduits. Le cadavre est ensuite transporté soit à l'hôpital, si le décès a eu lieu en dehors de celui-ci, soit, si la personne était hospitalisée, jusqu'au lieu prévu pour la conservation des organes.

2. Rappel immunologique :

a) Xénogreffe, allogreffe et autogreffe :

Du point de vue immunologique, on distingue :

- Les autogreffes, des greffes réalisées avec des tissus du receveur.
- Les allogreffes, greffes entre individus de la même espèce .
- Les xénogreffes, des greffes entre individus d'espèces différentes. (4)

b) La compatibilité tissulaire :

Pour éviter au mieux le rejet de greffe, il faut que le donneur et le receveur soient les plus compatibles possibles. Les gènes codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité sont situés sur le bras court du chromosome 6 chez l'Homme.

En général, pour qu'une greffe fonctionne, il faut que donneur et receveur partagent des gènes d'histocompatibilité. Il existe un grand nombre de gènes d'histocompatibilité, parmi lesquels ceux qui codent pour (4) :

- A. Les marqueurs des globules rouges (système ABO) : très vite après la découverte de l'importance de la compatibilité ABO au début de l'histoire des greffes d'organes, il

s'avéra que le respect de cette compatibilité n'était pas suffisant pour éviter le rejet de greffe. Les antigènes responsables du rejet furent dénommés les antigènes de transplantation puis antigènes d'histocompatibilité. Par la suite, en fonction de l'intensité de la réaction immunitaire induite. (5)

- B. Les protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ou antigènes HLA. Ces molécules constituent la principale cible du système immunitaire lors du rejet de greffe, on distingue des antigènes HLA de classe I portés par la plupart des cellules de l'organisme et des antigènes HLA de classe II portés par des cellules du système immunitaire .
- C. Des antigènes mineurs d'histocompatibilité : ces antigènes regroupent l'ensemble des molécules, différentes des antigènes du CMH de classe I et II, susceptibles d'induire l'activation de lymphocytes T allospécifiques et ainsi, d'amener au rejet d'une greffe. Ils peuvent être codés par des chromosomes autosomaux comme c'est le cas pour la myosine ou la β 2-microglobuline, par le chromosome Y ou l'ADN mitochondrial. Les antigènes mâles HY constituent ainsi l'un des exemples d'antigènes mineurs les mieux caractérisés. Ils n'ont une relevance que lorsqu'un tissu mâle est greffé chez une femelle histocompatible.

C. Les indications de la transplantation rénale :

Toutes les causes d'insuffisance rénale chronique terminale sont éligibles soit à la dialyse chronique (hémodialyse ou dialyse péritonéale) soit à la transplantation rénale, cette dernière peut être envisagée chez tout patient insuffisant rénal chronique (destruction de plus de 80% des unités fonctionnelles des deux reins , leurs capacité à nettoyer le sang baisse au-dessous de 10 ml par min), à condition qu'il en exprime la volonté, que les risques encourus n'excèdent pas les bénéfices escomptés et qu'il n'existe pas de contre-indications. L'âge limite a pu être régulièrement reculé au cours de la dernière décennie et certains patients âgés de 80 ans ou plus ont pu être transplantés avec succès. (6)

Le caractère chronique de l'insuffisance rénale se confirme par un examen à 6 mois. Le stade de l'insuffisance rénale est évalué par la mesure de la clairance à la créatinine par la méthode MDRD (modification of diet in renal disease) ou par la méthode de Cockcroft et Gault, reflet du débit de filtration glomérulaire (DFG)

1 Maladie rénale chronique avec DFG normal :	≥ 90 mL/min
2 Maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminué :	60-89 mL/min
3 Insuffisance rénale chronique modéré :	30-59 mL/min
4 Insuffisance rénale chronique sévère :	15-29 mL/min
5 Insuffisance rénale chronique terminale :	<15 mL/min

D. Les contre-indications de la transplantation rénale :

Certaines maladies ou certaines situations sont incompatibles avec la transplantation rénale, tant qu'elles n'ont pas évolué vers une stabilisation ou une guérison, notamment (7) :

- Un cancer évolutif, qui n'est pas guéri. Une maladie cancéreuse guérie depuis plus de 5 ans n'est plus à priori une contre-indication.
- Une maladie infectieuse en évolution et non contrôlée.
- Une maladie cardio-vasculaire ou respiratoire sévère rendant impossible une anesthésie générale.
- Des troubles ou une maladie psychiatrique non stabilisés (psychose).
- Une démence.
- Une obésité majeure, avec un indice de masse corporelle supérieur à 40 kg/m² (cependant, la plupart des équipes médicales en France ne greffent pas au-delà d'un IMC de 35 kg/m²).
- Une incapacité à prendre sérieusement et avec rigueur des médicaments (mauvaise observance) est également considérée comme une contre-indication à la greffe.

Une transplantation pourra alors être envisagée. Certaines de ces maladies peuvent être traitées, stabilisées ou évoluer favorablement.

E. Préparation à la transplantation :

La compatibilité entre le donneur et receveur est un indice de facilité à la greffe (8).

Il existe en plus d'autres priorités (pédiatrie, greffe combinée Foie- rein, cœur- rein, parfaite compatibilité entre donneur et receveur, patient hyperimmunisés. Ce système d'attribution complexe évolue régulièrement dans un souci d'équité et d'efficacité.

Pour tout patient candidat à la transplantation, il est recommandé, avant de débiter le bilan pré transplantation, de l'informer sur l'ensemble des étapes du bilan et ses modalités de réalisation.

Il est aussi recommandé que le néphrologue référent et son équipe informent de manière générale et échangent avec le patient sur :

- Les bénéfices, risques et contre-indications des différentes options (transplantation rénale avec donneur vivant ou décédé, dialyses et traitement conservateur) en termes de qualité de vie, espérance de vie, risques de complications et de décès, incertitudes et risque d'échec, contraintes liées au traitement et au suivi ;
- Les conséquences des différentes options sûres : son autonomie dans ses activités habituelles, son activité professionnelle ou ses études le cas échéant, ses relations sociales, affectives, sexuelles, ses projets de parentalité, son état psychologique, ses ressources financières.

- En l'absence de critère de non-orientation ou d'orientation à discuter, il est recommandé de débiter le bilan pré transplantation et d'orienter vers une équipe de transplantation :
- En vue d'une inscription préemptive, tout patient avec une maladie rénale chronique (MRC) évolutive et irréversible de stade 5, non encore dialysé ou de stade 4 avec un DFG < 20 ml/min/1,73 m² ou susceptible d'évoluer vers le stade 5 dans les 12 mois.
- Tout patient avec une MRC de stade 5 déjà dialysé, si possible dans les 3 mois suivant la mise en dialyse.

En dehors des situations complexes nécessitant une discussion avec l'équipe de transplantation et des situations dans lesquelles il est justifié de ne pas orienter le patient, il est recommandé, après accord du patient, de débiter le bilan pré transplantation et/ou d'orienter vers une équipe de transplantation tout patient de moins de 80 ans, avec une MRC irréversible, de stade 4 évolutive ou de stade 5, dialysé ou non. (9)

1. Bilan pré-transplantation :

a) Objectifs du bilan pré transplantation :

Les objectifs du bilan pré transplantation sont nombreux. Il s'agit de s'assurer que la transplantation est techniquement possible et que les chances de survie du patient et sa qualité de vie ne sont pas compromises par la transplantation, comparativement aux autres traitements de suppléance, s'assurer que la survie du greffon rénal n'est pas limitée par un décès précoce probable du receveur (bénéfice maximal obtenu d'une ressource limitée) et que des comorbidités préexistantes ne seront pas aggravées par la transplantation ou que leurs traitements seront possibles et acceptés par le patient, évaluer le risque immunologique et les obstacles immunologiques à la transplantation puis identifier les mesures à prendre pour limiter les complications péri- et postopératoires et adapter les traitements ou suivis pour améliorer les conditions médicales et psychologiques qui pourraient affecter les résultats post-transplantation en prévenant le rejet de greffe et s'assurer que les anastomoses artérielles et veineuses soient possibles et que les urines puissent être drainées, enfin informer les patients de manière personnalisée des risques et bénéfices potentiels de la transplantation par rapport aux autres traitements de suppléance et des conséquences de la transplantation sur sa situation sociale et financière.

Le bilan de pré- transplantation peut paraître long, fastidieux et parfois pénible mais il est fondamental. Il est destiné à évaluer les risques de la transplantation et à dépister d'éventuelles pathologies à prendre en compte avant l'inscription. Il permet aussi d'adapter le traitement anti –rejet convenable à chaque situation.

b) Bilan pré transplantation rénale

Premièrement : s'assurer de la compatibilité du donneur potentiel avec le receveur par la détermination du :

- Groupe sanguin ABO et rhésus.

- Typage HLA classe I (A et B), classe II (DR et DQ), avec la recherche des anticorps Anti-HLA qui peuvent apparaître lors une transfusion sanguine, une grossesse ou d'une précédente transplantation.
- Cross-match lymphocytaire entre donneur et receveur potentiels, (cross-match positif = contre-indication formelle à la transplantation)
- La recherche des contre-indications formelles ou non (anesthésiques, opératoires, infectieuses, tumorales), état nutritionnel et général, contrôle de l'HTA et des paramètres biologiques (anémie, anomalies du bilan phosphocalcique).

Deuxièmement, s'assurer de la faisabilité de la transplantation sur le plan rénal, et ne pas faire courir de risque d'IRC au donneur. Le bilan rénal comprend :

- Dosage de la créatininémie, clairance calculée (Cockcroft/MDRD) et mesurée.
- Recherche de protéinurie.
- Morphologie rénale
- La fonctionnalité du rein : scintigraphie rénale DTPA/MAG3 pour mesure isotopique du débit de filtration glomérulaire.

Troisièmement, s'assurer de l'absence de pathologies susceptibles de s'aggraver après le don, de problèmes infectieux ou néoplasiques :

- Bilan biologique général : hémogramme, bilan lipidique (cholestérol, triglycérides, LDL et HDL), bilan glycémique.
- Bilan cardiaque : ECG, échographie.
- Bilan pulmonaire.
- Echographie abdominale, bilan hépatique (transaminase ASAT et ALAT, γ -GT) fibroscopie digestive haute, Hemocult II® après 40 ans.
- Doppler et angioscanner des vaisseaux iliaques.
- Sérologies virales : elles sont systématiquement prélevées pour savoir s'il y a une immunisation vis-à-vis de certains virus qui ont un rôle important après la transplantation (VIH, VHB, VHC, HTLV, EBV, CMV, syphilis).
- Consultation gynécologique (pour les femmes + frottis si femme à plus de 20 ans) et PSA si homme plus de 50 ans, ORL, ophtalmologique, dentaire, stomatologique.
- Bilan infectieux pour déceler un foyer latent qui pourrait se réactiver lors de la prise du traitement anti-rejet après la transplantation.
- Une consultation psychologique.
- Une consultation chez l'anesthésiste et le chirurgien. (10)

Ce bilan est une garantie de sécurité pour le bon déroulement de la transplantation. Dans la plupart des cas, il est effectué en ambulatoire mais une hospitalisation de quelques jours est parfois nécessaire. (11.12)

Une fois le receveur désigné et le donneur prélevé, la transplantation rénale peut commencer (13).

2. La technique de la transplantation rénale

La transplantation du rein se pratique chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère. Un seul rein est greffé, qui suffira à assurer la fonction rénale de tout l'organisme. Exceptionnellement, deux reins sont greffés si leur fonction paraît insuffisante. Le malade doit, en principe, avoir moins de 60 ans. Le donneur est le plus souvent un sujet en état de mort cérébrale, ou une personne vivante apparenté, ou des sujets non apparentés (mari ou femme par exemple). Donneur et receveur doivent être du même groupe sanguin et apparentés sur le plan HLA (histocompatibilité). Le rein greffé est placé dans la fosse iliaque et ses vaisseaux sont abouchés aux vaisseaux iliaques du malade, l'uretère sortant du rein greffé étant, quant à lui, abouché à la vessie du malade ou à l'un de ses uretères (14). L'hospitalisation dure quelques jours et il faut quelques semaines de convalescence.

La transplantation rénale est couronnée de succès dans plus de 80 % des cas, les résultats étant encore supérieurs si le donneur a une bonne compatibilité tissulaire (groupe HLA) avec le receveur. Certains patients sont prioritaires par exemple les patients de moins de 16 ans et les patients hyperimmunisés c'est-à-dire des patients qui ont développé lors de grossesse ou de transfusions des anticorps anti-HLA. Dans les autres cas, les greffons sont répartis selon le degré de compatibilité (au niveau du système HLA et du système ABO) et la concordance d'âge entre le donneur et le receveur. L'échec d'une greffe de rein a des conséquences moins graves que celui d'une greffe de cœur, de foie ou de poumon. En cas de rejet, le patient doit reprendre des séances de dialyse. S'il est bien portant, une nouvelle greffe peut être tentée. (14)

CHAPITRE II :

LES IMMUNOSUPPRESSEURS

III. Les immunosuppresseurs

A. Introduction

Les progrès dans la transplantation d'organe sont très largement liés au développement de traitements efficaces prévenant le rejet de greffe. Initialement, les produits antimétaboliques non spécifiques ont été utilisés, azathioprine (anti métabolique) et cyclophosphamide (alkylan), associés à la corticothérapie (prednisone). L'immunosuppression obtenue par cette association expose aux effets secondaires des antimétaboliques, incluant des infections opportunistes majorées par la présence de corticoïdes. L'introduction de la cyclosporine et plus récemment du tacrolimus a permis d'obtenir une meilleure tolérance du traitement immunosuppresseur ainsi qu'une plus grande efficacité de la prévention du rejet de greffe et une augmentation de la survie du greffon.

Le traitement immunosuppresseur permet de limiter la réaction de rejet en agissant à différentes étapes de l'activation des lymphocytes T, il comprend deux phases, le traitement d'induction et le traitement de maintenance.

B. L'immunosuppression :

Le devenir du transplant dépend essentiellement de la réaction immunologique du receveur vis-à-vis d'antigènes de transplantation propres du donneur et portés par le greffon ; parmi les substances antigéniques faisant l'objet d'un polymorphisme au sein de l'espèce ; la transplantation a permis d'identifier un ensemble d'antigènes tissulaires codés par des gènes alléliques définissant des systèmes d'histocompatibilité :

- Les groupes sanguins ABO et Lewis
- Le complexe majeur d'histocompatibilité codant les molécules de classe I et II du CMH
- Les antigènes mineurs d'histocompatibilité codant des supers antigènes (MLS)

La réaction immunologique va induire des lésions tissulaires et des perturbations des fonctions biologiques du transplant décrites sous le nom de réaction de rejet, cette réponse immunitaire est appelée réponse allo-immune (15).

1. Rappel sur la réponse allo-immune :

La réponse allo-immune conduit à la prolifération de Lymphocytes T activés (figure N°2) cette activation nécessite 4 signaux :

- **Signal 1** : reconnaissance d'un antigène porté par une cellule présentatrice (CPA) de l'antigène par le récepteur T (TCR) du lymphocyte T naïf ou mémoire du receveur dans les organes lymphoïdes secondaires. Ceci induit par différentes voies de signalisation à l'activation des facteurs nucléaires de transcriptions NFκB, NFAT et AP-1.

- **Signal 2** : il correspond à l'engagement des molécules de surface CD40-L et CD28 qui permet le renforcement du signal 1. Il aboutit à la formation d'IL-2 par le lymphocyte.

- **Signal 3** : la liaison de l'IL-2 sur son récepteur entraîne la prolifération cellulaire des lymphocytes et à la sécrétion de cytokines. La sécrétion de cytokines active les lymphocytes T cytotoxiques, les lymphocytes B, les macrophages, les cellules NK (Natural killer) et les cellules endothéliales. L'ensemble de ces cellules va induire une destruction des tissus étrangers conduisant au rejet aigu. (16)

- **Signal 4** : la prolifération cellulaire requiert la synthèse de nucléotides puriques et pyrimidiques.

Puriques : dépendantes des enzymes Inosine Mono phosphatase Déshydrogénase (IMPDH).

Pyrimidiques : dépendantes des enzymes Dihydro-Orotate Déshydrogénase (DHODH).

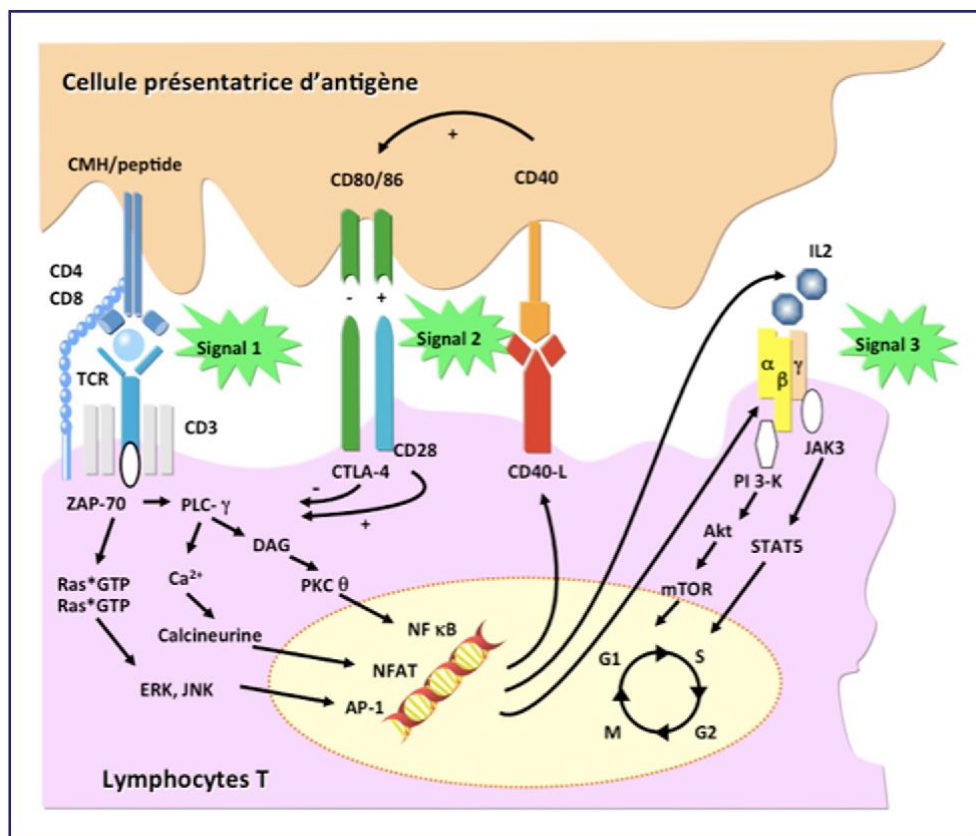


Figure 2 : La réponse allo-immune

C. Traitement immunosuppresseur en transplantation rénale :

Les immunosuppresseurs sont des médicaments utilisés dans le but de diminuer la réponse immunitaire de l'organisme afin de freiner un processus pathologique en cours ; ils diminuent les réactions de défense de l'organisme contre les corps étrangers.

A l'heure actuelle nous pouvons distinguer 5 classes :

- Les anticorps mono et polyclonaux
- Les inhibiteurs de la calcineurine
- Les antimétabolites
- Les inhibiteurs de la m-TOR
- Les glucocorticoïdes

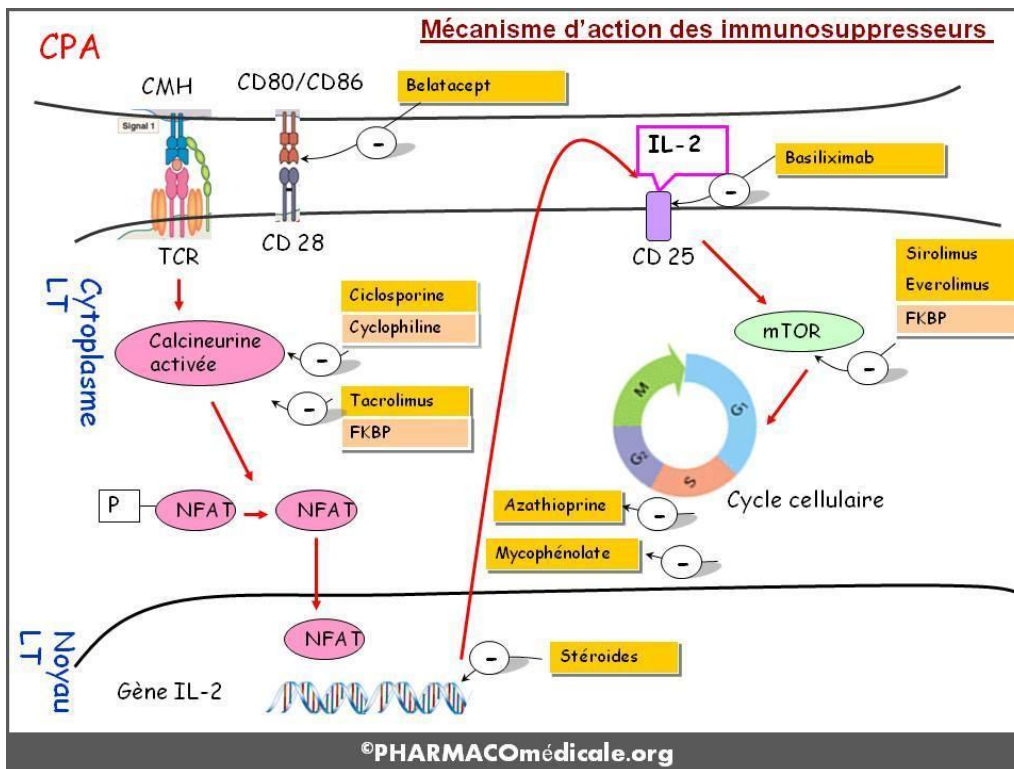


Figure 3 : les différents sites d'action des immunosuppresseurs

1. Les Anticorps :

Tableau 1 : Classification des anticorps immunosuppresseurs

<i>Anticorps anti R-IL2</i>	Anticorps anti-lymphocytaires	
Monoclonal	Polyclonaux	Monoclonaux
-Basiliximab -Daclizumab	-ATG -rATG -ALG	Antagoniste récepteur CD52 : - Alemtuzumab Antagoniste récepteur CD3 : - Muromonab-CD3 (OKT3)

a) Anticorps polyclonaux

(1) ANTI-THYMOCYTE GLOBULINE (ATG) :

Il existe actuellement trois ATG différents disponibles dans le commerce. C'est la globuline la plus utilisée en transplantation rénale, ses propriétés immunosuppressives ont été décrites pour la première fois dans les années 1950, elle s'agit d'une préparation d'anticorps polyclonaux obtenus à partir de sérum de lapins immunisés par l'injection de lymphocytes humains (immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains).

Mécanisme d'action : l'action immunosuppressive de la thymoglobuline est due à une déplétion dose-dépendante extrêmement efficace du sang circulant en lymphocyte T. En plus des anticorps dirigés spécifiquement contre les antigènes membranaires des lymphocytes T, les sérums anti lymphocytaires contiennent également des anticorps dirigés contre des molécules d'adhésion présentes sur d'autres cellules circulantes.

La thymoglobuline a un profil d'innocuité et d'efficacité prouvé à la fois comme traitement du rejet aigu et comme traitement d'induction dans la transplantation rénale

Présentation : THYMOGLOBULINE 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion, 1 flacon en verre. Réservé à l'usage hospitalier.

Posologie et mode d'administration : La posologie dépend de l'indication et de l'association éventuelle à d'autres immunosuppresseurs :

- **Prévention du rejet aigu de greffe :** 1 à 1,5 mg/kg/jour pendant 5 à 7 jours après transplantation rénale.
- **Traitement du rejet aigu de greffe :** 1,5 mg/kg/jour pendant 3 à 7 jours. (17)

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée elle doit être strictement administrée par voie intraveineuse, la Perfusion se fait lentement avec une vitesse adaptée de façon à ce que la durée totale de la perfusion soit au minimum de 4 heures. Le traitement peut être interrompu sans réduction progressive de la dose.

Effets indésirables (17) :

- Leucopénie
- Thrombocytopénie
- Syndrome de libération de cytokines (SRC) plus des réactions allergiques dues aux anticorps hétérologues injectés
- Infections (bactériennes, fongiques, virales) peuvent être signalées si associées avec d'autres IS.
- Troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements...)
- Hypotension
- Fièvre

Contre-indication :

- Infections aiguës ou chroniques qui contre-indiquent toute immunosuppression complémentaire.
- Hypersensibilité aux protéines de lapin ou à l'un des composants de la préparation.

Interactions médicamenteuses :

- Ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil.
- Risque d'une immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération.
- Vaccins vivants atténués.

b) Anticorps monoclonaux anti-IL2 :

Ce sont des anticorps non déplétants qui ciblent le troisième signal.

(1) BASILIXIMAB

Le basiliximab est un anticorps monoclonal recombinant chimérique (mi- humain, mi- murin IgG1) c'est-à-dire que la partie constante de l'anticorps a une structure humaine (75% de l'anticorps) et les parties variables une structure murine (25% de l'anticorps) = » souris – humain. (18)

Cet anticorps est produit à partir d'une lignée cellulaire murine de myélome selon la technique de l'ADN recombinant, exploité par le laboratoire Novartis et a été prouvé par la FDA en 1998 ainsi que par l'AEM en 1999.

Mécanisme d'action : c'est un immunosuppresseur qui se fixe sur la chaîne alpha de la sous-unité du récepteur de IL-2 appelé récepteur CD25, lequel est exprimé à la surface des cellules T activées (en réponse à une stimulation antigénique). Le basiliximab se lie spécifiquement avec une grande affinité à l'antigène CD25 et de ce fait empêche la liaison de l'interleukine-2 sur son récepteur et bloque son action. Un blocage complet et constant du récepteur de l'interleukine-2 est maintenu aussi longtemps généralement jusqu'à 4 à 6 semaines après l'administration, donc il y aura pas de prolifération des lymphocytes T et donc

il y aura pas d'activation des lymphocytes B qui produisent les anticorps responsables du rejet de greffe.

Il est indiqué dans la prévention du rejet aigu après transplantation rénale en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs. En raison de leur mécanisme d'action plus sélectif et spécifique, les anticorps monoclonaux pourraient être associés à un plus faible risque d'infection en raison de la réponse immunologique moins sévère que celle occasionnée par les anticorps polyclonaux.

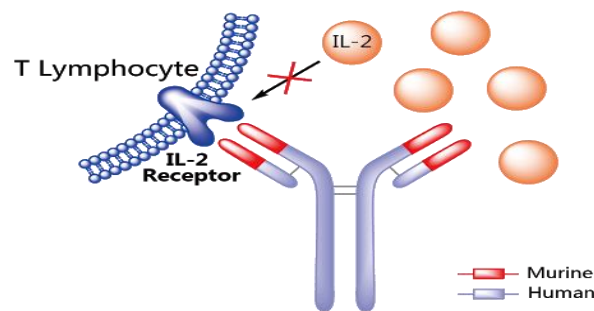


Figure 4 : le basiliximab

Présentation :

Simulect 10 ou 20 mg se présente sous forme de poudre ou solvant pour solution injectable ou pour perfusion réservée à l'usage hospitalier (19.20.21)

Posologie :

La posologie standard totale est de 40 mg prises en deux doses 20 mg pour chacune.

Pour les adultes, la première dose est de 20 mg administrée dans les 2h qui précèdent la transplantation, puis la seconde dose aussi de 20 mg administrée 4 jours après la transplantation en IV ou perfusion pendant 20 à 30 minutes (18).

Chez les enfants pesant moins de 35kg, la posologie totale est de 20mg administrée en deux doses de 10 mg chacune.

Effets indésirables : Bien toléré avec très peu d'effets secondaires (19.20.21) :

- Constipation
- Infection urinaire
- Hypertension

Contre-indications :

- Hypersensibilité au médicament
- Grossesse
- Allaitement

(2) DACLIZUMAB

Mécanisme d'action : anticorps monoclonal humanisé c'est-à-dire que seules les régions hypervariables (10% de l'anticorps) sont d'origine murine, dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine 2 et bloque ce récepteur pendant environ 3 mois (même mécanisme d'action et efficacité comparable au Basiliximab)

L'effet net est une réduction des réponses des lymphocytes T et l'expansion des cellules NK

Présentation :

- Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.
- Le daclizumab sous le nom de spécialité Zenapax ou Zinbryta a été utilisé jusque 2009 dans la prise en charge du rejet de greffe et été réservé à usage hospitalier.

Posologie : 150 mg une fois par mois en injection SC

Effets indésirables (22.23.24) :

- Elévations des transaminases
- Dépression
- Nasopharyngite
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Eruptions cutanées
- Grippe
- Adénopathie

Contre- indications :

- Hypersensibilité au médicament

c) Anticorps monoclonaux anti lymphocytaires : anticorps déplétants

(1) MUROMONAB

Mécanisme d'action : C'est un anticorps monoclonal murin anti lymphocytaire (complexe protéique) dirigé contre l'antigène CD3 des lymphocytes T humains (anticorps de type IgG2a) (25), son action principale consiste en une déplétion du sang circulant en LT qui ont un rôle dans le rejet aigu (26).

Cet anticorps s'est avéré efficace à la fois dans la prévention et le traitement du rejet aigu. C'était le premier anticorps monoclonal approuvé par la FDA en 1986 et utilisé en transplantation rénale mais son utilisation a diminué à cause de son profil thérapeutique défavorable et d'autres alternatives mieux tolérées. (27)

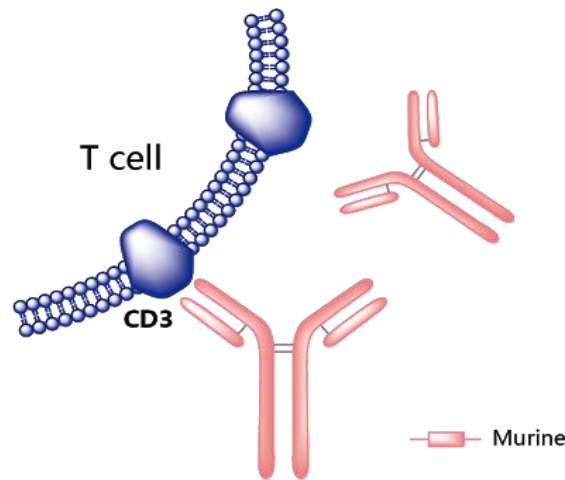


Figure 5 : structure du MUROMONAB

Présentation :

C'est une préparation d'anticorps homogène, reproductible, présentant une activité constante et mesurable vis-à-vis des lymphocytes T humains.

Muromonab OKT3 1 mg /ml se présente sous forme de solution injectable (ampoule de 5 ml) par voie intraveineuse.

Posologie et mode d'administration :

La dose recommandée d'ORTHOCLONE-OKT3 dans le traitement du rejet aigu résistant aux stéroïdes d'allogreffes rénales est de 5 mg par jour en injection intraveineuse directe (bolus) en moins d'une minute pendant 10 à 14 jours, sous une stricte surveillance par un médecin ayant déjà une expérience avec ce traitement. Il est possible de prévenir ou de minimiser l'incidence et la sévérité des réactions consécutives à la première dose (les manifestations du syndrome de libération de cytokines comme TNF et $IFN\gamma$, et qui est également connu sous le nom de réaction à la perfusion) par un prétraitement comportant 8 mg/kg de méthylprednisolone sodique (c'est-à-dire un stéroïde à forte dose), administré 1 à 4 heures avant la première dose d'ORTHOCLONE OKT3, et en respectant scrupuleusement les recommandations concernant la posologie et la durée du traitement. Comme le syndrome de libération de cytokines peut se produire après une interruption de traitement et sa reprise, des précautions analogues doivent être prises dans ce cas. L'administration concomitante de paracétamol et d'antihistaminiques peut également contribuer à réduire certaines réactions précoces. (28)

Effets indésirables (28):

- Fièvre/frissons
- Diarrhée
- Nausée/vomissements
- Céphalées
- Hypotension/hypertension
- Tachycardie (très fréquente) /Bradycardie (moins fréquente)
- Leucopénie, thrombocytopénie, anémie
- Dyspnée
- Éruption et réaction allergique
- Risque infectieux
- Tremblements et œdème
- Convulsion et somnolence.

Contre-indication (28):

- Hypersensibilité au médicament ou aux protéines de souris
- Insuffisance cardiaque non compensée
- Hypertension artérielle non contrôlée
- Epilepsie et antécédents de convulsion
- Grossesse et allaitement .

2. Les anticalcineurines :

Les anticalcineurines regroupent la ciclosporine et le tacrolimus dont le mécanisme d'action commun conduit à inhiber la réponse lymphocytaire T faisant suite à une stimulation antigénique.

a) CICLOSPORINE

La ciclosporine est un polypeptide cyclique de onze acides aminés produit par un champignon (*Tolypocladium inflatum*). Initialement isolée dans un échantillon de sol en Norvège dès le début des années 1980.

Formule moléculaire brute : C₆₂ H₁₁₁ N₁₁, O₁₂

Métabolisme : hépatique

Demi-vie : 24 h

Excrétion : biliaire

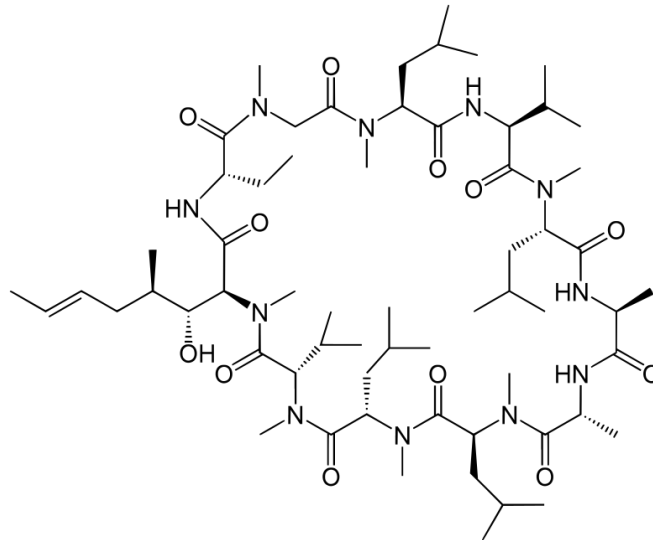


Figure 6 : Structure chimique de la ciclosporine.

Mécanisme d'action :

Déjà illustré dans la partie précédente

Posologie et mode administration :

La dose de la Ciclosporine à administrer per os est de 4 à 6 mg/kg/j en deux prises à 12 heures d'intervalle. La prise peut se faire pendant ou en dehors des repas mais toujours au même moment afin de garantir une absorption régulière du médicament. (29)

Toxicité et effets indésirables : les effets secondaires les plus fréquents avec la ciclosporine sont :

- Affections vasculaire : l'hypertension artérielle (très fréquente), bouffés de chaleur
- La néphrotoxicité, hépatotoxicité.
- Affections hématologique et du système lymphatique : leucopénie, thrombopénie, anémie
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperlipidémie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie, hyperuricémie.
- Les troubles digestifs : nausées, vomissement, hyperplasie, gingivale, ulcère.
- Affections de la peau et du tissu sous cutané : hirsutisme, acné, hypertrichose.
- Affections du système nerveux : tremblement ; céphalées ; convulsions insomnie ; désorientation

A noter également, des risques d'infections, de cancers cutanés et de maladies lymphoprolifératives. (29)

Interactions médicamenteuses :

Tableau 2 : Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec la ciclosporine

Association déconseillée	Précaution d'emploi	A prendre en compte
Antibiotiques : Erythromycine Clarithromycine Josamycine Médicaments cardiovasculaires : Nifédipine Diurétiques épargneurs de potassium Ezetimibe Autres : Répaglinide Potassium Colchicine	Antibiotiques : Acide fucidique Pristinamycine Clindamycine Médicaments cardiovasculaires : Diltiazem Nicardipine Verapamil Atorvastatine Fénofibrate Autres : Méthotrexate Anti M-TOR Chloroquine	Antibiotiques : Vancomycine Triméthoprim Aminosides (tobramycine; gentamycine) Médicaments cardiovasculaires : Héparine : HBPM et HNF Diurétiques de l'anse et thiazidique IEC ARA II Autres : Azathiopirine Prednisolone Methylprednisolone AINS

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

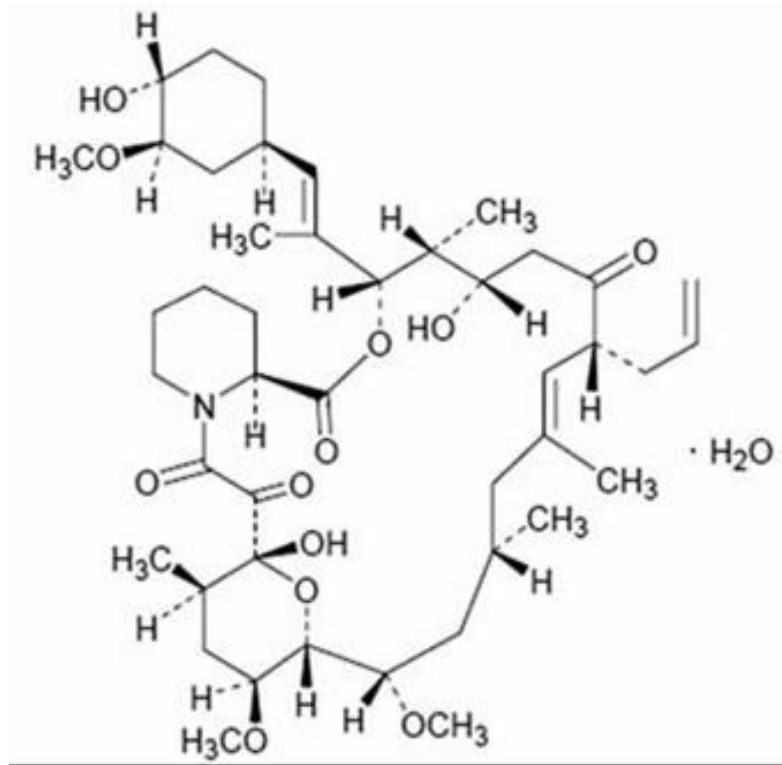
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

Contre-indications :

- Insuffisance rénale (sauf dans les indications de greffe et de syndrome néphrotique)
- Hypertension artérielle non contrôlée (sauf dans les indications de greffe)
- Infection mal contrôlée (sauf dans les indications de greffe)
- Affection maligne (sauf dans les indications de greffe)
- Allaitement / Grossesse
- Hypersensibilité pour ciclosporine
- Hypersensibilité pour l'huile de ricin
- Puvathérapie
- Irradiation UV
- Vaccins vivants atténués : BCG ; ROR ; varicelle

a) TACROLIMUS :

Le tacrolimus, connu aussi sous le nom de FK-506 ou de fujimycine, est le plus récent des immunosuppresseurs proposés à la transplantation clinique. Découvert en 1984 et révélé en 1987. Il s'agit d'un macrolide du genre des lactones synthétisé par une bactérie, *Streptomyces tsukubaensis* dans la région Tsukuba au Japon.



Formule moléculaire brute : C₄₄ H₆₉ NO₁₂, H₂O

Métabolisme : hépatique (CYP3A4)

Demi-vie : 11,3 h

Excrétion : fécale essentiellement

Son activité immunosuppressive est 100 fois plus puissante que celle de la ciclosporine. La masse moléculaire du tacrolimus est de 804 Da, il présente une structure cyclique à 23 éléments.

Mécanisme d'action :

La ciclosporine et le tacrolimus n'inhibent pas directement la calcineurine ; leur activité inhibitrice nécessite une fixation préliminaire à une protéine réceptrice cytoplasmique : la cyclophiline (pour la ciclosporine) ou la FKBP12 (pour le tacrolimus) ; c'est le complexe ainsi formé qui se lie et inhibe la calcineurine induisant une inhibition du signal de transduction des lymphocytes T ce qui empêche la transcription des gènes des cytokines. L'activation du lymphocyte T CD4 par un antigène nécessite deux signaux : le signal

antigénique et une Co-stimulation par une autre interaction .la reconnaissance de l'antigène peut alors provoquer une cascade de réactions ; aboutissant à l'augmentation du calcium intracellulaire et à l'activation de la calcineurine. La calcineurine activée déphosphoryle le NFAT (facteur nucléaire des cellules T activées) ce qui lui permet de pénétrer dans le noyau du LT. Le NFAT est un facteur de transcription du gène de l'interleukine 2 synthétisée et libérée et va elle-même induire la prolifération de LT et la production de cytokines.

La ciclosporine et le tacrolimus se lient respectivement à la cyclophiline et à la FKBP-12 (FK binding prot 12). Cette fixation a pour conséquence d'empêcher l'activation de la calcineurine ; la translocation du facteur de transcription nucléaire NFAT et donc la transcription d'interleukine- 2. (30,31)

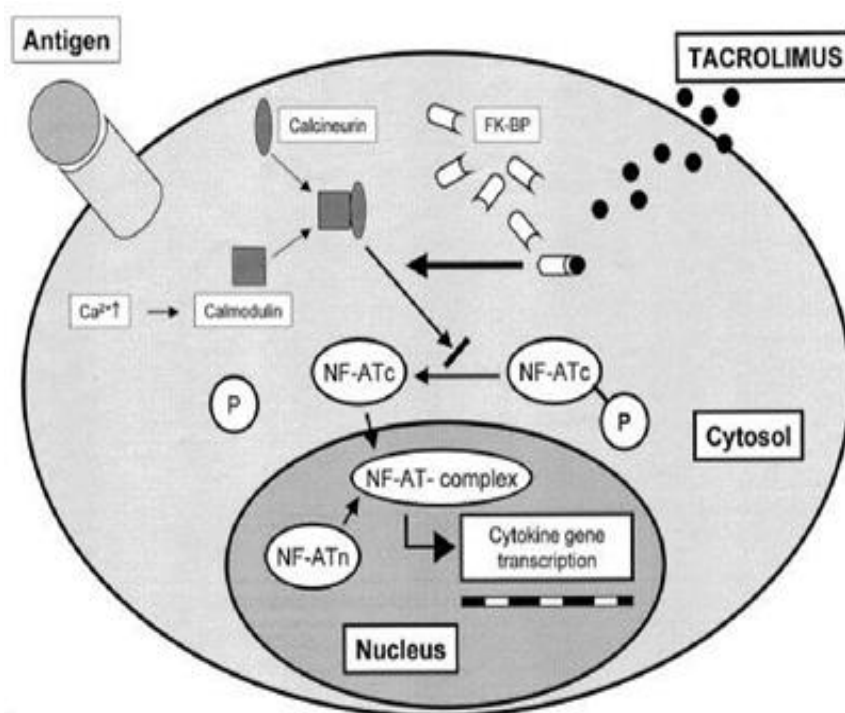


Figure 8 : Mécanisme d'action du tacrolimus

Posologie et mode administration : la dose orale initiale recommandée du tacrolimus chez les transplantés rénaux est de 0,2 à 0,3 mg /kg /j en deux doses fractionnées toutes les 12 h. (32)

Toxicité et effets indésirables :

Les effets secondaires les plus importants du tacrolimus sont :

- Une néphrotoxicité, qui peut provoquer une insuffisance rénale aiguë précoce et réversible ou une insuffisance rénale chronique progressive.
- Une neurotoxicité qui peut être sévère dans 5-8% des cas (tremblements ; convulsions ; encéphalopathie)
- Une hyperglycémie, chez 40% des patients traités par le tacrolimus qui peut aboutir à un diabète induit.
- Une hypertension artérielle chez 40% des patients traités (vasoconstriction artérielle)

- Des effets secondaires liés à son action (l'immunosuppression), principalement les infections.
- Autres : hyperurécémie (la goutte), hyperkaliémie, alopecie, hyperlipidémie. (33)

Interactions médicamenteuses :

Tableau 3 : Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec le tacrolimus (34-35)

Médicaments augmentant les concentrations sanguines de tacrolimus	Médicaments diminuant les concentrations sanguines de tacrolimus
<p>Anti infectieux :</p> <p>fluconazole Ketoconazole Macrolides (josamycine /clarithromycine/ Erythromycine...)</p> <p>Inhibiteurs calciques :</p> <p>Vérapamil Nicardipine /Nifédipine/diltiazem</p> <p>Contraceptifs oraux</p> <p>Autres :</p> <p>Allopurinol Ranitidine/ Cimétidine Tamoxifène Cordarone.</p>	<p>Anti infectieux :</p> <p>Rifampicine Trimethoprime Griseofulvine</p> <p>Anticonvulsivants :</p> <p>Acide valproïque/ Phénytoïne/ Phenobarbital /Carbamazépine</p> <p>Autres :</p> <p>Metoprolol Somatoline Cotrimoxazole</p>

Contre-indications :

- Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'allergie aux macrolides.
- Une hypersensibilité au tacrolimus lui-même ou à l'un des composants
- Une hypersensibilité à l'huile hydrogénée de ricin entrant dans la composition de la solution injectable
- Des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant pas être exclus, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par le tacrolimus
- Des études ont montré une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes, ainsi qu'une altération de la fertilité des rats mâles par le tacrolimus
- Le tacrolimus traverse la barrière placentaire et la concentration retrouvée dans le cordon ombilical des nouveau-nés avoisine 50 % de la concentration sérique maternelle. L'incidence des malformations congénitales des enfants issus de mère transplantée et traitée par tacrolimus varie de 3 à 6 % selon les études. (36)

3. Les anti métabolites :

Ce sont les inhibiteurs du quatrième signal, sont des antiprolifératifs qui s'opposent à la division cellulaire et inhibent la synthèse de l'ADN et donc la prolifération des LT et LB.

a) MYCOPHENOLATE MOFÉTIL

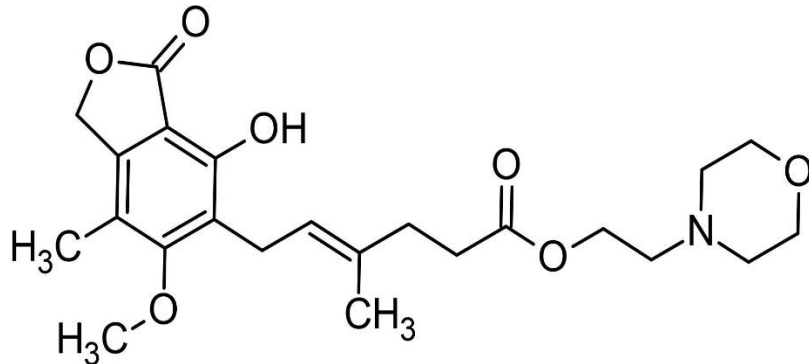


Figure 9 : structure du mycophénolate mofétile

Mécanisme d'action : le mycophénolate mofétile est la prodrogue de l'acide mycophénolique (MPA) qui est un puissant inhibiteur sélectif non compétitif et réversible de l'IMPDH enzyme clé de la synthèse des bases puriques nécessaires à la synthèse de l'ADN dans le LT et LB ce qui explique une inhibition de la prolifération de ces derniers. (37). Malgré son apparente spécificité pour les lymphocytes, le MPA inhibe aussi la prolifération de cellules musculaires lisses en culture et cette action semble être prometteuse dans la prévention du rejet chronique.

Présentation :

- Cellcept (mycophénolate mofétile) comprimé pelliculé de 500 mg.
- Myfortic (mycophénolate de sodium) comprimé de 180 mg ou 360 mg.

Posologie : l'administration de Cellcept par voie orale doit être débutée dans les 72 heures suivant la greffe. La posologie recommandée chez les transplantés rénaux est de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g), son équivalent en Myforticest de 720 mg deux fois par jour au cours ou en dehors des repas mais la prise doit se faire toujours de la même manière. La mise en œuvre et le suivi du traitement par mycophénolate mofétile doivent être effectués par des médecins spécialistes des transplantations ayant les compétences appropriées. (38)

Effets indésirables :

- Les plus fréquents sont une toxicité hématologique (leucopénie, thrombopénie, anémie)

- Une toxicité digestive se manifestant par des diarrhées, des douleurs abdominales, vomissements et des hémorragies digestives.
- Tumeurs malignes
- Infections opportunistes : septicémie, candidose gastro-intestinale, infection des voies urinaires, herpès, zona.
- Fréquemment Troubles du métabolisme et de la nutrition : Acidose, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyperglycémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie, hyperuricémie, goutte, anorexie.
- Tachycardie, hypotension ou hypertension.

Contre-indications :

- Hypersensibilité au mycophénolate mofétil ou l'un des composants.
- Pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe
- La femme allaitante.

Interactions médicamenteuses :

Les antiacides, hydroxyde d'aluminium ou de magnésium et la cholestyramine, aciclovir, contraceptifs oraux ...

b) AZATHIOPRINE :

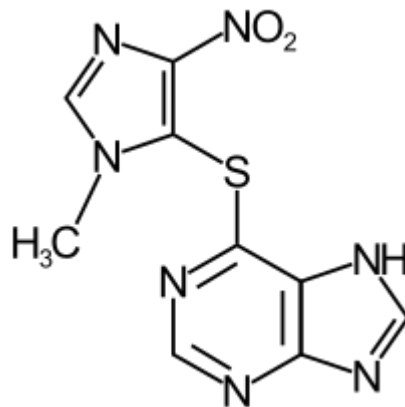


Figure 10 : structure de l'azathioprine

C'était l'un des premiers IS utilisés en transplantation rénale, c'est une prodrogue dont son métabolite actif est la 6-mercaptopurine

Mécanisme d'action : L'azathioprine est un analogue de base purique capable de s'incorporer au sein des acides nucléiques de l'ADN. Elle inhibe les étapes précoces du métabolisme des purines en bloquant les enzymes responsables à leur inter conversion (PRPPam), elle empêche ainsi la prolifération des cellules qui participent à l'amplification de la réponse immunitaire (LT, granulocyte, monocyte) et inhibe la synthèse des AC.

Présentation : l'azathioprine est commercialisée sous le nom d'IMUREL, comprimé pelliculé à 25 mg ou 50 mg, ou sous forme injectable 50 mg

Posologie : La posologie est de 1 à 3 mg/kg/jour (généralement sans dépasser 150 mg/j) et doit être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique. Il est conseillé de prendre ce médicament au cours des repas, afin d'éviter les troubles gastro-intestinaux. (39)

Effets indésirables :

L'effet secondaire principal est la myélotoxicité responsable avant tout d'une leucopénie, d'une thrombopénie et d'une anémie. Cet effet est dose dépendant et réversible à l'arrêt du traitement. Une surveillance stricte et régulière de la formule sanguine est recommandée.

- Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées).
- Troubles hépatiques (cholestase) et une alopécie peuvent également survenir.
- Infections virales, bactériennes et mycosiques.
- Tumeurs bénignes et malines : rarement cancer de la peau, lymphome malin non hodgkin....

Contre-indication (40):

-L'allaitement est contre-indiqué chez les patientes traitées par azathioprine car la 6-MP a été retrouvée dans le colostrum et le lait maternel.

- Le vaccin contre la fièvre jaune.

- L'allopurinol.

-L'hypersensibilité au médicament ou à l'un de ses composants.

4. LES INHIBITEURS DE LA m-TOR :

M-TOR = mammalian target of rapamycin ou encore : cible de la rapamycine chez les mammifères. Le sirolimus (RAPAMUNE) et l'évérolimus (CERTICAN) sont des puissants immunosuppresseurs utilisés en association à la ciclosporine et aux corticoïdes.

a) SIROLIMUS

Le sirolimus, appelé également rapamycine, il a été isolé en 1975 à partir d'une bactérie filamenteuse streptomyces hygroscopicus (connue sous le nom de rapa)

La rapa a été considérée dans un premier temps comme un antibiotique de type macrolide, ses effets immunodépresseurs ont été décrits dès 1977 et serait ainsi le premier médicament capable d'allonger la durée de vie des mammifères. (41)

Formule : C₅₁H₇₉NO₁₃

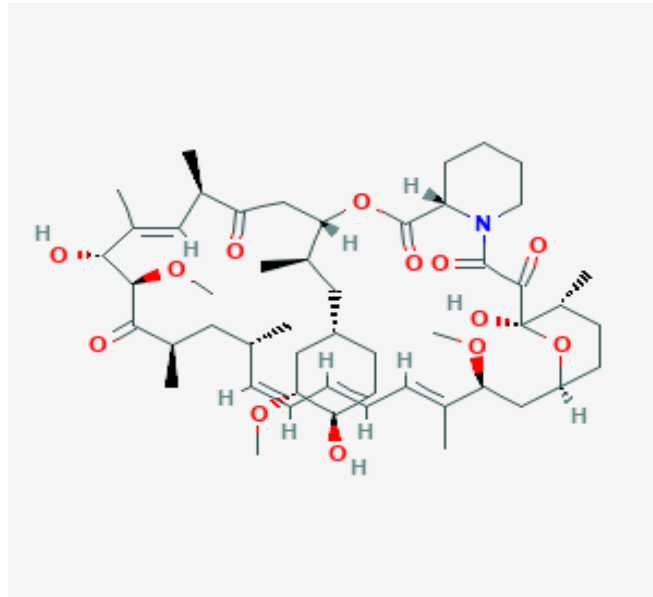


Figure 11: Structure chimique du Sirolimus

Mécanisme d'action : Ces deux principes actifs se lient à la même immunophiline que le tacrolimus (FK-BP) mais sans effet sur la calcineurine. Le complexe ainsi formé se lie à la protéine kinase m-TOR et inhibe la prolifération cellulaire en bloquant la transition du cycle cellulaire G1====S. Le résultat est l'inhibition de l'activation lymphocytaire qui est à l'origine d'une immunosuppression.

Les cibles : lymphocyte T et B, mastocytes, cellules endothéliales, cellules musculaires lisses, fibroblastes.

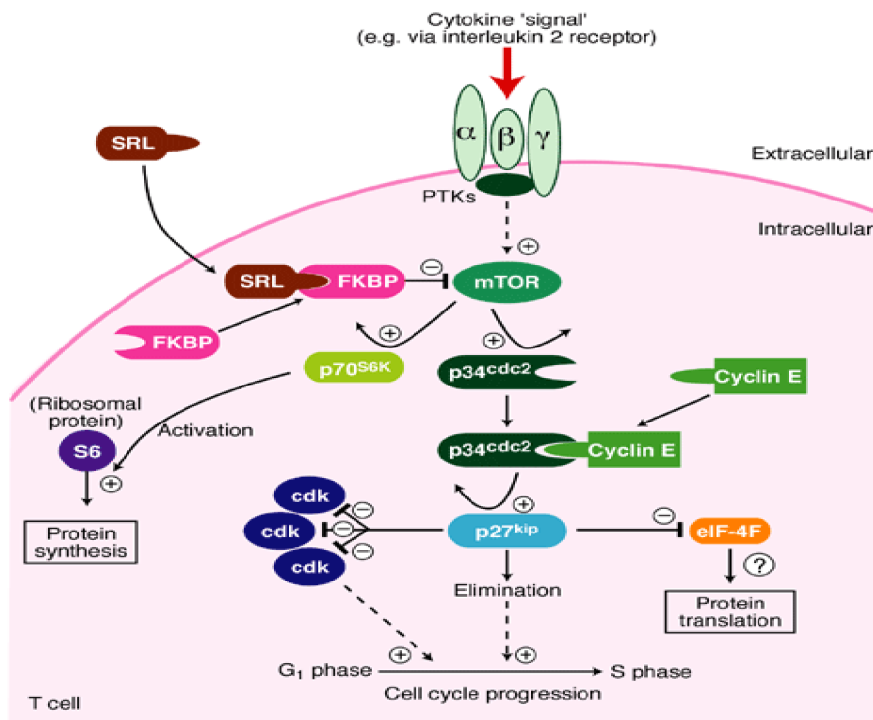


FIGURE 12 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de la m-TOR

Posologie et mode d'administration :

La posologie usuelle de sirolimus est de 6 mg par voie orale, administrée en dose unique de charge, dès que possible après la transplantation, suivie d'un traitement chronique par 2 mg une fois par jour. La posologie est ensuite adaptée individuellement afin d'obtenir des concentrations résiduelles dans le sang total comprises entre 5 et 10 ng/ml.

Présentation : le sirolimus se présente sous forme de comprimés enrobés à 0.5 ; 1 et 2 mg ou Solution buvable à 1mg/ml.

Toxicité et effets indésirables :

Les effets indésirables du sirolimus sont variés :

- Hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie
- Des troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhées),
- Thrombopénie (diminution du nombre de plaquettes sanguines) et leucopénie (diminution du nombre de globules blanc), une anémie ou neutropénie.
- Un retard de cicatrisation et des aphtoses buccales.
- Infertilité masculine.
- Troubles cardiaques : tachycardie aussi des œdèmes des infections fongiques, virales et bactériennes, herpes, sepsis
- Des cas de pneumopathies interstitielles de mécanisme Immunoallergique parfois fatales ont également été rapportés.

Interactions médicamenteuses :

- Les inhibiteurs du CYP3A4 ; c'est à dire ceux qui vont réduire le métabolisme du Sirolimus et de ce fait augmenter les concentrations sanguines du médicament. Parmi les inhibiteurs :
- Ciclosporine (le Sirolimus est à prendre 4h après la ciclosporine en cas de co-administration et pas de co-prescription supérieur à 3mois car cela potentialise la toxicité rénale
- Antifongiques, Macrolides, Rifampicine
- Diltiazem, Anticonvulsivants
- Bloqueurs des canaux calciques
- Les inducteurs qui du CYP3A4 qui ont l'effet inverse.
- Millepertuis (certaines tisanes)
- Rifabutine

Contre-indications :

- Hypersensibilité au sirolimus et ou à l'un des excipients
- Grossesse : le Sirolimus ne doit être utilisé à moins d'une réelle nécessité (une contraception efficace doit être utilisée au cours du traitement par Sirolimus et pendant 12 semaines après l'arrêt du traitement)
- Allaitement : il peut entraîner des effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement.

b) EVEROLIMUS

L'évérolimus est synthétisé à partir de 40-O-(2-hydroxy) éthyl-rapamycine et 2,6-di-tert-butyl-méthylphénol (BHT) ; utilisé également comme agent antimorale en oncologie et en neurologie.

Posologie et mode d'administration : La posologie initiale d'évérolimus recommandée est de 0.75 mg deux fois par jour, à débiter dès que possible après la transplantation.

Les prises doivent être effectuées à horaires fixes dans des conditions identiques (avec ou sans nourriture).

Présentation : l'évérolimus se présente sous forme de comprimés enrobés à 2.5 ; 5 et 10 mg

Formule brute : $C_{53}H_{83}NO_{14}$

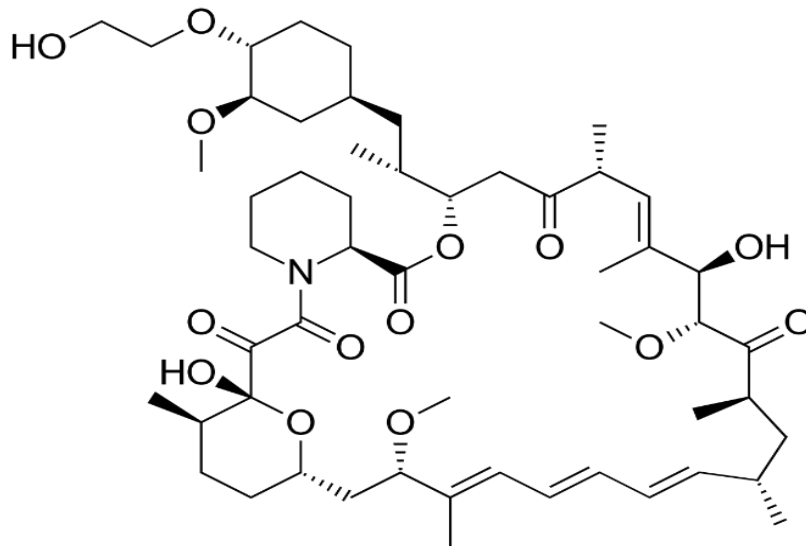


Figure 13 : Structure chimique de l'évérolimus

Mécanisme d'action : L'évérolimus est un agent antinéoplasique inhibiteur de protéine kinase et un immunosuppresseur sélectif.

En cancérologie, l'évérolimus est inhibiteur sélectif de mTOR (Mammalian Target of Rapamycin-Cible de la rapamycine chez les mammifères). mTOR (également appelé FRAP) est une sérine-thréonine kinase dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans de nombreux cas de cancers humains. L'évérolimus se lie à la protéine intracellulaire FKBP-12 formant un complexe qui inhibe l'activité du mTOR complex-1 (mTORC1). L'inhibition du mTORC1 dont la voie de signalisation interfère avec la traduction et la synthèse de protéines par réduction de l'activité de la protéine kinase ribosomale S6 (S6K1) et avec la protéine 4EBP-1 se liant au facteur d'élongation 4 (*Eucaryotic Elongation Factor*) qui régule les protéines impliquées dans le cycle cellulaire, l'angiogenèse et la glycolyse. Un substrat de mTORC1, S6K1 phosphoryle le domaine fonctionnel du récepteur aux estrogènes, responsable d'une activation du récepteur indépendante du ligand. En présence de l'évérolimus, la phosphorylation stimulée par facteur de croissance de la p70 S6 kinase est inhibée. L'inhibition de la fonction de mTOR explique par conséquent l'arrêt du cycle cellulaire provoqué par l'évérolimus. L'évérolimus réduit les taux du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui potentialise le processus d'angiogenèse tumoral. L'évérolimus est un inhibiteur puissant de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires et il a été montré qu'il réduisait la glycolyse des cellules tumorales *in vitro* et *in vivo*.

En immunologie, il exerce son effet immunosuppresseur en inhibant la prolifération, et par conséquent l'expansion clonale des cellules T activées par un antigène, médiées par des interleukines spécifiques de la cellule T telles que l'interleukine-2 et l'interleukine-15.

L'effet de l'évérolimus ne se limite pas aux cellules T. Il inhibe, de manière générale, la prolifération stimulée par facteur de croissance des cellules tant hématopoïétiques que non hématopoïétiques, telles que, par exemple, les cellules musculaires lisses vasculaires. La prolifération stimulée par facteur de croissance de ces cellules musculaires lisses vasculaires, déclenchée par une atteinte des cellules endothéliales et conduisant à la formation d'une néointima, joue un rôle fondamental dans la pathogenèse du rejet chronique. (41)

Toxicité et effets indésirables :

- Très fréquents (chez plus d'un patient sur 10) : démangeaisons, perte d'appétit, éruption cutanée, dysgueusie, maux de tête, amaigrissement, nausées, gonflement des chevilles ou des pieds, hyperglycémie, hypercholestérolémie, inflammation des poumons, épistaxis.
- Fréquents (1 à 10 % des patients) : HTA, sècheresse de la bouche, brûlure d'estomac, vomissements, anémie, insomnie, difficulté à avaler, acné, rougeur cutanée, sècheresse de la peau, gonflement des paupières, douleur articulaire, règles irrégulières, augmentation des transaminases ; hyperlipidémie
- Peu fréquents (moins de 1 % des patients) : aménorrhée, dysgueusie ; envie plus fréquente d'uriner, bouffées de chaleur, troubles de la cicatrisation ; conjonctivite.
- Rares : réaction allergique.

Interactions médicamenteuses : Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, notamment :

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion : augmentation du risque d'œdème de Quincke ;
- Les antifongiques : kétoconazole, de l'itraconazole, du fluconazole.
- Les antibiotiques : l'érythromycine, de la clarithromycine,
- Ritonavir,
- Les antihypertenseurs : du vérapamil, du diltiazem,
- Autres : la dronédarone, de la ciclosporine ou de l'imatinib : risque d'augmentation des effets indésirables de l'évérolimus ;
- Les médicaments contenant de la rifampicine, de la rifabutine, de l'éfavirenz, de la névirapine, de la phénytoïne, de la carbamazépine, du phénobarbital, de la fosphénytoïne, de la primidone ou du millepertuis : risque de baisse d'efficacité de l'évérolimus.
- L'administration d'un vaccin vivant (vaccin contre la fièvre jaune par exemple) est déconseillée pendant le traitement.
- Évitez également de manger du pamplemousse ou de boire du jus de pamplemousse pendant le traitement.

Contre-indications :

- L'évérolimus ne devrait pas s'employer dans les circonstances ci-après :
- Hypersensibilité à la substance active et ou aux autres dérivés de la rapamycine

5. Les glucocorticoïdes :

L'utilisation des corticoïdes en transplantation remonte au début des années 60. Ils restent encore très utilisés pour le traitement préventif et curatif de première intention des épisodes de rejet aigu.

En stratégie immunosuppressive, ce sont surtout la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone qui sont utilisées.

a) METHYLPREDNISOLONE

Formule: $C_{22}H_{30}O_5$

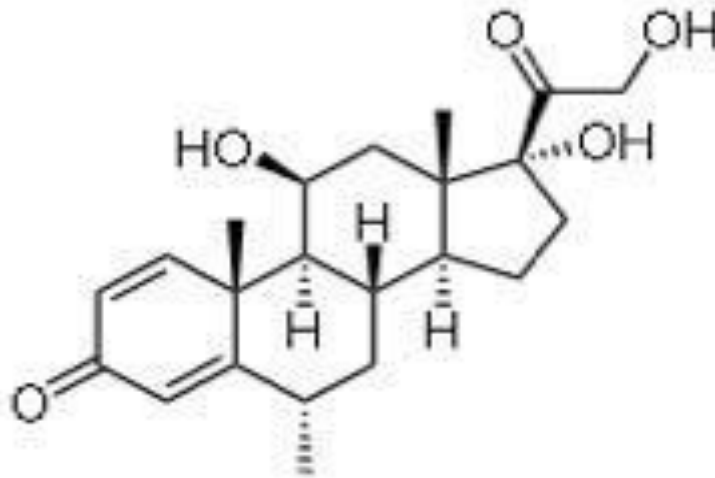


Figure 14 : structure chimique de la méthylprednisolone

Posologie et mode d'administration :

La posologie est de 500 mg en injectable/j la veille et le jour de transplantation (J-1 et J0) puis 250 mg à J1, 125mg à J2, 60mg à J3 et 30 mg à J4, puis le patient commence la voie orale.

Présentation : Lyophilisat et solvant (eau pour préparation injectable) à :

- 20 mg/2mL,
- 40 mg/2mL,
- 120 mg/2mL.

Le mécanisme d'action, les effets indésirables ET les contre indications :

Sont les mêmes pour tous les corticoïdes

b) PREDNISONE

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant la prednisone, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone. (42)

Formule brute : $C_{21}H_{26}O_5$

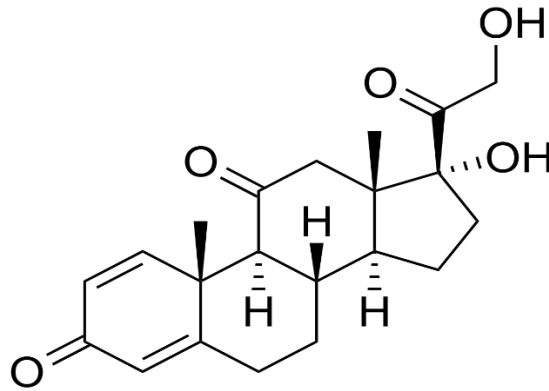


Figure15 : structure chimique de la prednisone

Posologie et mode d'administration :

La dose d'attaque est de 1mg/kg/jour pendant les trois premiers jours qui suivent la transplantation à condition de ne pas dépasser 60 mg/jour puis on diminue progressivement

Quel que soit le schéma de diminution voir de suppression des corticoïdes ; ceux-ci ne doivent pas être arrêtés brutalement.

Présentation : précortyl ou cortancyl

Sous forme de comprimé de 1, 5, 10 et 20mg

Mécanisme d'action :

Les corticoïdes ont une action immunosuppressive et une action anti-inflammatoire. Ils ont une action essentielle sur la transcription génomique de l'ADN en ARN et sur la régulation post-transcriptionnelle des ARN messagers. Les corticoïdes pénètrent dans le cytoplasme en traversant la membrane cellulaire puis se fixent sur des récepteurs cytosoliques spécifiques (GR). Le complexe GR-Corticoïdes pénètre dans le noyau, où il va agir sur la transcription des gènes. Il se fixe à des séquences localisées au niveau des promoteurs de certains gènes, au niveau des GRE (Glucocorticoid Responsive Elements) dont ils modulent positivement la transcription et induit la synthèse de protéines anti-inflammatoires comme la lipocortine 1. De plus il inhibe certains facteurs de transcription tels que NF-κB ce qui diminue la synthèse d'interleukine 2 et donc la prolifération des lymphocytes T (signal 1) (42).

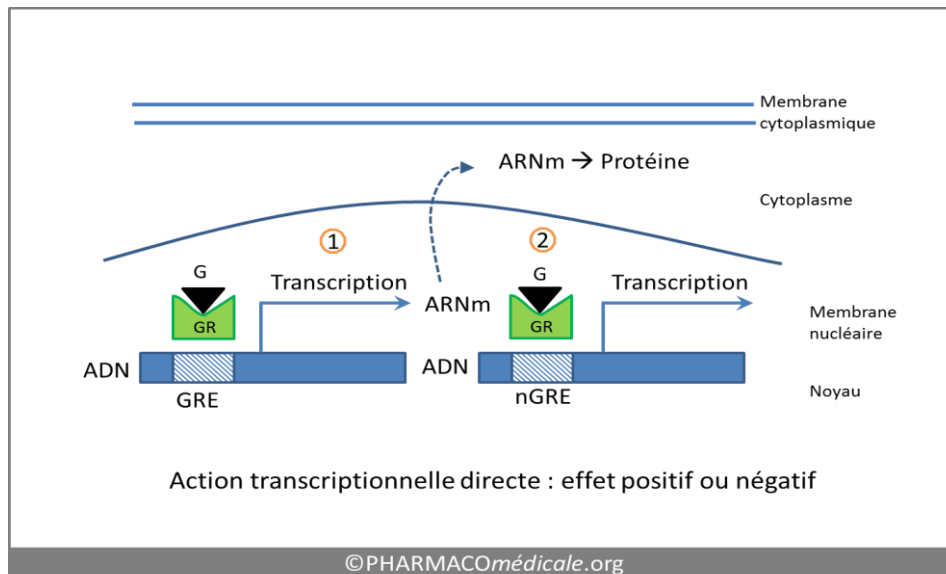


Figure 16 : mécanisme d'action des glucocorticoïdes

Toxicité et effets indésirables : Les effets secondaires d'un traitement par prednisone se rencontrent surtout en cas de traitement prolongé mais peuvent également, pour certains d'entre eux, apparaître dès les tout premiers jours du traitement :

- Rétention d'eau et de sel, HTA;
- Une fragilité osseuse (ostéoporose, fractures)
- Hypokaliémie
- Prise de poids, arrondissement du visage et apparition d'un bourrelet de graisse au niveau de la nuque.
- Modifications physiques fréquentes : apparition de poils, taches cutanées violacées, acné.
- Troubles hormonaux et métaboliques : diabète (réversible), arrêt de la croissance chez l'enfant, troubles des règles.
- Troubles digestifs : gastrite, ulcère.

Interactions médicamenteuses :

- Les vaccins vivants atténués.
- Les médicaments contenant de l'aspirine (acide acétylsalicylique) à des doses supérieures ou égales à 1 gramme par prise et/ou 3 grammes par jour
- Les inhibiteurs puissants du CYP3A

Ce médicament peut interagir avec les médicaments qui donnent des torsades de pointes.

- Faire attention si l'on prend :
 - Un médicament hypokaliémiant (amphotéricine B, certains diurétiques, laxatifs stimulants) ;
 - Un antihypertenseur, un antidiabétique, un digitalique, un anticoagulant
 - Un médicament contenant de l'isoniazide.

Contre-indications :

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Allergie à la prednisone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament,
- Ulcère gastroduodéal récent, Kératite herpétique ;
- Infection locale (condition exclusive : locale), Infection ou mycose non contrôlées par un traitement adapté,
- Maladie virale en évolution (herpès ou zona),
- Psychose non contrôlée par un traitement.

e) PREDNISOLONE

C'est un composé artificiel, qui, comme les stéroïdes naturels issus des glandes corticosurrénales (glandes situées au-dessus des reins, d'où le nom des corticostéroïdes), se construit à partir du noyau androstane (42)

Formule : $C_{21}H_{28}O_5$

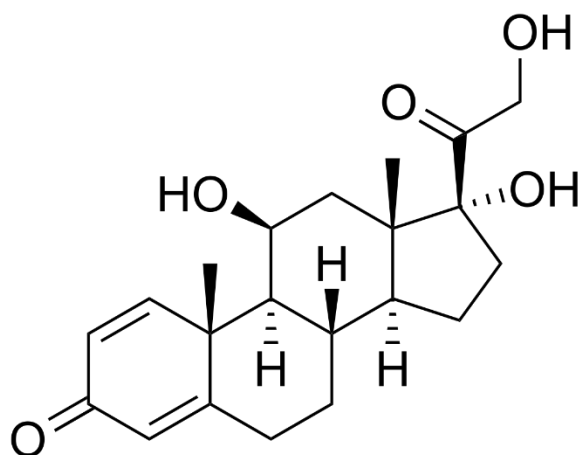


Figure 17 : structure chimique de la prednisolone

Posologie et mode d'administration :

La dose d'attaque est de 0.35 à 1.2mg/kg/jour à diminuer progressivement.

Présentation :

Sous forme de comprimé à 5 et 20mg ou Solution buvable 1mg /ml

Mécanisme d'action :

Tous les médicaments glucocorticoïdes ont un mécanisme d'action commun. La prednisone (Précortyl) doit être transformée par l'organisme en prednisolone pour être active, mais, paradoxalement en apparence, on prescrit beaucoup plus souvent de la prednisone

Effets indésirables ET interactions et les contres indications :

Idem que la prednisone

Le mécanisme d'action, les effets indésirables ET les contre indications :

Sont les mêmes pour tous les corticoïdes.

6. Autres immunosuppresseurs :

a) Bélatacept :

Il s'agit d'une protéine de fusion soluble formée de CTLA-4 et du fragment constant d'une Immunoglobuline G. Il se fixe sur le CD80 et le CD86¹.

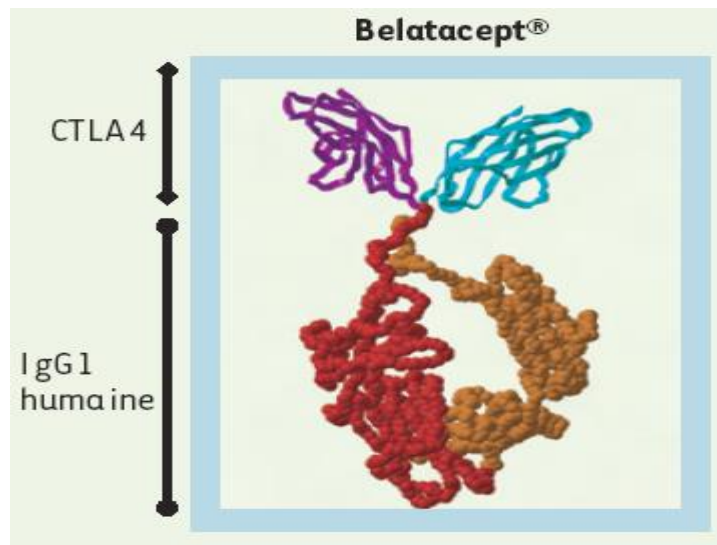


Figure18 : Représentation schématique du belatacept.

Posologie et mode d'administration :

La dose recommandée du bélatacept est établie sur le poids du patient (kg) ; la dose et la fréquence du traitement sont données comme ceci :

Phase initiale : 10mg/Kg

Phase d'entretien : à partir de la fin de la 16eme semaine après la transplantation 5mg/Kg

Bélatacept doit être administré exclusivement par voie intraveineuse

Présentation : Forme pharmaceutique : poudre pour solution à diluer pour perfusion

Mécanisme d'action :

Le bélatacept se lie aux récepteurs CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices de l'antigène. Par conséquent, le bélatacept bloque la costimulation des lymphocytes T médiée par le CD28 et inhibe l'activation des lymphocytes T. Les lymphocytes T activés sont les principaux médiateurs de la réponse immunologique au rein transplanté. Le bélatacept, une forme modifiée de l'Ig CTLA4, se lie aux récepteurs CD80 et CD86 avec plus d'affinité que la molécule mère Ig CTLA4 dont il est dérivé. Cette affinité accrue permet d'atteindre le niveau d'immunosuppression nécessaire à la prévention du dysfonctionnement et de l'échec de l'allogreffe médiés par l'immunité. (36)

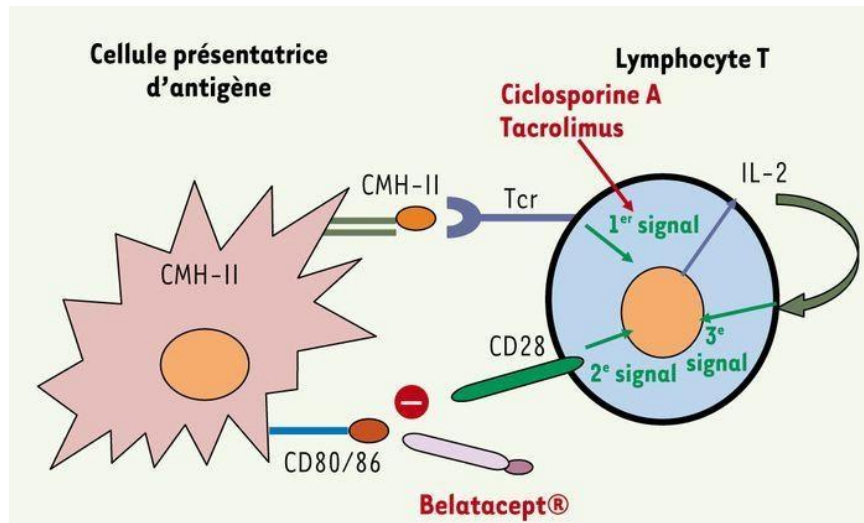


Figure 19 : mécanisme d'action du bélatacept

Toxicité et effets indésirables :

Très fréquent : anémie ; leucopénie ; infections des voies urinaires ; hypophosphatémie ; hypokaliémie ; hyperglycémie ; hypocalcémie ; céphalées ; hypertension ; hypotension ; dyspnée ; toux ; troubles gastro-intestinaux ; arthralgies ; hématurie ; fièvre ;

Fréquent : neutropénie ; thrombocytopénie ; polyglobulie ; pneumonie ; zona ; prise de poids ; acidose ; AVC ; cataracte ; hématome ; acné ; prurit ; alopecie ; fatigue ; malaise ; retard de cicatrisation ;

Peu fréquent : hémolyse ; hypercoagulation ; herpès génital ; alcalose ; diminution de l'appétit ; carence en vitamine D ; convulsions ; conjonctivite ; thrombose ; psoriasis ; fibrose rénale ; ulcère ;

Interactions médicamenteuses :

MMF : Le bélatacept ne devrait pas interrompre la recirculation entérohépatique du MPA (l'acide mycophénolique qui est le métabolite actif du MMF). Pour une dose donnée de MMF, l'exposition au MPA est environ 40% plus élevée pour une co-administration avec le bélatacept que pour une co-administration avec la ciclosporine

Les vaccins vivants : durant le traitement par le bélatacept, les vaccins peuvent être moins efficace.

Cytochrome P450 (CYP) et les UDP- glucuronosyltransférases (UGT) : Bélatacept semble ne pas avoir d'effets directs significatifs sur le taux de cytokines chez les patients transplantés hépatiques ou chez les volontaires sains (Le bélatacept est une protéine de fusion qui ne devrait pas être métabolisé par les enzymes).

Contre-indications : Patients transplantés séronégatifs ou de statut sérologique inconnu pour le virus Epstein-Barr (EBV).

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

IV. Les complications de la transplantation rénale :

Le patient transplanté rénal encourt suite à sa greffe de nombreux risques de complications :

A. Le rejet de greffe :

On peut schématiser en trois phases les mécanismes de reconnaissance immune au cours de la transplantation (10) :

- Reconnaissance de l'organe comme un élément étranger.
- Activation des lymphocytes spécifiques des antigènes présentés par le greffon.
- Phase de rejet proprement dite.

Les antigènes présentés par le greffon et reconnus par le système immunitaire appartiennent au système HLA en classe I et en classe II. Une réaction de rejet est due aux cellules T4 ou T helpers du receveur qui reconnaissent un CMH étranger sur les cellules du donneur. Les cellules T4 activent d'autres cellules du système immunitaire qui peuvent ensuite s'attaquer au greffon. Les lymphocytes T8 ou T cytotoxiques peuvent détruire les cellules du greffon. Certains tissus expriment peu d'antigènes du CMH, comme le foie, ce qui explique qu'ils soient moins sujets au rejet de greffe que d'autres tissus.

Il existe deux voies de présentation des antigènes au système immunitaire (10) :

-La voie de présentation directe :

Les lymphocytes T du receveur réagissent avec les molécules HLA étrangères des cellules présentatrices d'antigène (CPA) du receveur, apportées avec le greffon.

-La voie de présentation indirecte :

Les lymphocytes T du receveur réagissent à des peptides antigéniques obtenus à partir des cellules du donneur (c'est-à-dire du greffon) et présentées par les CPA du receveur, portant ses propres molécules ; HLA. Ce mécanisme est similaire à celui observé lors d'infections bactériennes.

Les lymphocytes T ne sont pas les seuls éléments à jouer un rôle dans le rejet. Les lymphocytes B sont responsables de la composante humorale du rejet, intervenant en début de transplantation sous forme de rejet hyper aigu. Celui-ci est devenu rare avec la réalisation systématique de cross-match lymphocytaire avant la transplantation. Ce test consiste à exposer des cellules du donneur (généralement obtenues sur des échantillons de rate et de ganglions) en présence de sérum du receveur (prélèvements « historiques » conservés en banque ou prélèvement du jour de la transplantation) afin de détecter l'existence d'anticorps anti-HLA lymphocytotoxiques chez le receveur, un test positif serait une contre-indication formelle à la transplantation. Des techniques hypersensibles existent également permettant

d'identifier le type d'anticorps (c'est-à-dire les antigènes HLA visés par ceux-ci) avant la transplantation. Une composante de rejet humoral peut exister lors des épisodes de rejet aigu cellulaire, identifié sur les biopsies rénales sous forme de dépôts de C4d.

-On distingue plusieurs types de rejets de greffe :

1. Le rejet hyper aigu :

Intervient dans les minutes qui suivent la transplantation, il est dû à la présence dans le sérum du receveur dit immunisé d'anticorps dirigés contre les cellules du greffon. Ce type de rejet entraîne le plus souvent une thrombose des artères puis une nécrose hémorragique conduisant la perte du greffon. Le seul traitement de ce rejet est préventif et repose sur la recherche d'anticorps anti-HLA chez le patient en attente de greffe et la réalisation d'un cross match juste avant la transplantation (43).

2. Le rejet aigu :

Se déroule dans les semaines suivant la transplantation essentiellement les trois premiers mois et peut aussi s'observer plus tardivement. Ce type de rejet est l'expression de la réaction allogénique due à l'incompatibilité entre les antigènes HLA du donneur et receveur. L'intensité de cette réaction est évitée ou diminuée par les traitements immunosuppresseurs sans lesquelles elle conduirait le plus souvent à une destruction inévitable du greffon.

Il est souvent diagnostiqué par un dysfonctionnement du rein et confirmé par l'étude histopathologique d'une biopsie rénale.

Le rejet aigu peut être le résultat de deux mécanismes immunologiques différents qui peuvent agir seuls ou ensembles (44) :

- Un processus dépendant des lymphocytes T et qui correspond au rejet cellulaire aigu.
- Un processus dépendant des lymphocytes B correspond au rejet humoral aigu.

3. Le rejet chronique :

Plus tardif, il est causé par une sensibilisation progressive aux antigènes du donneur ou par un arrêt du traitement immunosuppresseur. Ce rejet chronique est défini par la destruction progressive, en quelques mois ou années du greffon. On appelle ce processus également « néphropathie chronique du transplant ». Il se manifeste en général par un moins bon fonctionnement du greffon (la créatinine est plus élevée), et il est confirmé par une biopsie (45). Dans les épisodes de rejet aigu, la voie de présentation directe semble être prépondérante ; en revanche, la voie indirecte semble plus importante dans le développement du rejet chronique.

B. Risque infectieux :

Le transplanté rénal est un patient à haut risque de survenue d'infections du fait des trois facteurs suivants : l'immunosuppression, la nature et le nombre de procédures invasives auxquelles il est soumis et l'exposition à des germes communautaires ou nosocomiaux. Dans ce contexte, l'apparition d'une fièvre doit toujours être considérée comme pouvant être L'expression d'une infection potentiellement grave et nécessitant un diagnostic et un traitement rapides

Ces infections peuvent être de natures différentes :

- **Virales** : infections à cytomégalovirus CMV (fièvre associée à une leucopénie) virus hépatotropes B et C (la recherche de marqueurs de cirrhose est proposée tous les ans), virus de l'Herpes Humain 8 et infection à BK virus (PCR est requis au cours de la 1ère année surtout en cas d'élévation de la créatinine ou après un traitement de rejet ou quand on découvre des lésions sur la biopsie du patient)
-
- **Fongiques** : pneumopathie à *Pneumocystis carinii*, aspergillose pulmonaire et infections invasives à *Candida*
- **Bactériennes** : infections urinaires, pulmonaires et à mycobactéries

C. Risque cardiovasculaire :

L'incidence des accidents cardiovasculaires chez le transplanté est cinquante fois supérieure à celle de la population générale notamment :

1. L'hypertension artérielle :

Elle est constante en cas de maladie chronique du greffon elle doit être contrôlée avec un objectif thérapeutique inférieur à 130/80 mmHg. Elle peut être causée par la sténose de l'artère rénale du transplant, la néphropathie chronique du greffon et/ou les traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, inhibiteurs de la calcineurine).

2. Complications vasculaires :

Les complications chirurgicales d'ordre vasculaire peuvent toucher l'artère ou la veine du transplant. Elles sont devenues rares mais elles ont gardé leur gravité avec le plus souvent une perte du greffon. L'incidence des thromboses veineuses varie de 0,4% chez l'adulte à 2,5% chez l'enfant (46).

D. Métaboliques

1. Diabète posttransplantation :

L'apparition d'un diabète de novo après transplantation rénale est un événement fréquent dont l'incidence est de 4 à 25% et ; Il peut survenir dès la première année posttransplantation, surtout chez les patients âgés, avec un IMC > 30 kg/m², sous tacrolimus et/ou corticostéroïdes (CS), de race noire, avec une anamnèse familiale de diabète ou VHC positifs. La prise en charge du diabète posttransplantation consiste dans un premier temps, comme pour l'HTA, en des modifications des habitudes alimentaires et de l'hygiène de vie.

Si cela s'avérait insuffisant, un traitement antidiabétique oral (tous peuvent être utilisés en l'absence d'IRC, attention aux interactions médicamenteuses avec les glinides) et/ou de l'insuline seront introduits, avec comme but une HbA1c inférieure à 6,5% (mesurée tous les trois mois) (47)

Un suivi habituel des complications du diabète est nécessaire.

2. Troubles lipidiques

Les patients transplantés connaissent une incidence élevée (10 à 15 %) de dyslipidémies, à type d'hypertriglycémie (> 1,5 g/L), un LDL cholestérol supérieur à 1 g/L ou de

dyslipidémie mixte, dues à plusieurs facteurs : dyslipidémie préexistante à la transplantation, diabète éventuel, corticothérapie, l'administration de ciclosporine ou les inhibiteurs de la mTOR. Il importe de traiter efficacement la dyslipidémie d'un transplanté rénal, le traitement repose dans un premier lieu sur les mesures hygiéno-diététiques puis par l'utilisation prudente des statines, en effet les prises en charge thérapeutiques de ces patients ayant beaucoup progressé afin de diminuer la morbidité à court ou moyen terme par infection et par rejet, se pose maintenant le problème de la prévention à long terme des maladies cardiovasculaires chez ces patients. (43-48).

3. Risque de surcharge pondérale :

Un surpoids progressif est très fréquent surtout en cas du non arrêt des corticoïdes ; une prise en charge adéquate en cas d'indice de masse corporel supérieur à 25 est nécessaire.

E. Complications hématologiques :

L'Hémogramme est nécessaire au cours de chaque consultation, une anémie ferriprive ou inflammatoire une neutropénie, thrombopénie ou autres anomalies peuvent être détectés.

- L'anémie : est définie selon l'American Society of Transplantation par un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dl chez les femmes et inférieur à 13g/dl chez les hommes. Le principal mécanisme de l'anémie au cours de l'INC est la baisse de production d'érythropoïétine par le rein. Sa présence a un impact sur la survie du greffon avec un risque de détérioration de la fonction rénale. Les facteurs de risque d'anémie sont représentés par le jeune âge du receveur ; le sexe féminin et la dysfonction du greffon.

- La leucopénie : la plus fréquente des complications hématologiques ; survenant généralement au cours des premiers mois après la transplantation. Les causes sont nombreuses mais largement dominées par les toxicités médicamenteuses et les infections. L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques peut néanmoins être proposée pour accélérer la guérison.

- La thrombopénie : c'est l'une des complications secondaires à l'immunosuppression en période d'induction en rapport surtout avec l'utilisation du sérum anti lymphocytaire. Il est essentiel de diagnostiquer suffisamment tôt cette anomalie car elle expose à un risque d'hémorragie.

F. Métabolisme phosphocalcique et osseux :

La pathologie osseuse du transplanté et les anomalies phosphocalciques sont multifactorielles, le risque fracturaire est élevé et plusieurs paramètres doivent être mesurés à intervalle régulier.

G. Complications néoplasiques :

Le risque de développement d'un cancer est élevé chez le transplanté, ce risque est variable selon l'âge le contexte et le type de tumeur, certains types de tumeurs, nécessitent une approche spécifique par leur fréquence ou leur gravité. (49)

V. Surveillance médicale du patient transplanté rénal :

Assurer une qualité optimale du suivi et de la prise en charge du transplanté rénal est un projet à partager par l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le suivi du patient. Au début du suivi partagé, il est recommandé de transmettre au médecin correspondant les informations détaillées suivantes :

- Les antécédents du patient, en particulier néphrologiques.
- Les caractéristiques de la transplantation.
- Les éléments cliniques et biologiques posttransplantation au moment du début du suivi partagé.
- Les modalités de suivi du patient, les traitements en cours, et avant tout le type et les modalités d'immunosuppression.
- Les coordonnées des personnes à contacter.

Une surveillance de la fonction rénale est nécessaire durant toute la vie du transplanté afin de pouvoir identifier et traiter des atteintes dont certaines sont réversibles, à savoir :

- Rejet aigu.
- Néphrotoxicité des immunosuppresseurs.
- Sténose de l'artère du transplant.
- Obstacle urétéral.
- Survenue d'une néphropathie de novo du transplant.
- Récidive d'une glomérulopathie sur le transplant.

Les signes cliniques d'altération de la fonction rénale et de rejet étant souvent absents et non corrélés à l'intensité de l'atteinte rénale, un suivi biologique régulier est impératif.

A. Durant les 3 premiers mois :

Au cours des trois premiers mois qui suivent la sortie d'hôpital, le suivi doit impérativement être étroit. Les visites médicales et les examens sont très fréquents. L'objectif est de vérifier que tout se passe bien et de détecter toute complication potentielle qui pourrait passer inaperçue.

Schématiquement, pendant cette période, ce suivi comporte :

- Une ou deux fois par semaine, des analyses de sang et d'urine, destinées notamment à contrôler la fonction du rein greffé et le dosage des médicaments immunosuppresseurs pour ajuster correctement leur posologie (cette partie sera mieux expliquée en 2^{ème} partie pratique)
- Le suivi, comporte en plus un bilan hépatique, un bilan lipidique, le contrôle des sérologies.
- Une fois par semaine, une consultation avec un néphrologue, qui comprend en général un examen clinique, une prise de tension, la surveillance des examens biologiques et

parfois une échographie-Doppler du greffon rénal. Si une anomalie est détectée, une hospitalisation est toujours possible.

D'une manière générale, les traitements immunosuppresseurs vont en diminuant au cours des premiers mois après la greffe (50).

B. Au-delà du troisième mois : une surveillance assouplie :

Au fur et à mesure le délai entre chaque consultation s'espace progressivement et le rythme de consultation devient toutes les 2 semaines du 4^{ème} au 6^{ème} mois suivant la transplantation, tous les mois entre le 7^{ème} mois et le 12^{ème} mois. Les consultations s'espacent de tous les mois à tous les 3 mois avec au minimum une consultation annuelle au centre de transplantation. Le suivi sera plus rapproché lors d'apparition de signes cliniques (fièvre non expliquée, tension ou douleur du greffon, hématurie, oligurie, anurie), de signes biologiques (élévation de la créatinine de plus de 20%, anémie, leucopénie, thrombopénie), de changements de posologie et de modification significative des concentrations sanguines d'immunosuppresseur.

Au final et bien que les traitements immunosuppresseurs actuels aient considérablement progressé, la réponse individuelle à ces derniers peut être très variable, et les décisions de continuer un immunosuppresseur choisi doivent être réexaminées régulièrement en pesant les avantages et les effets secondaires chez chaque malade.

En revanche, l'efficacité potentielle des immunosuppresseurs et leurs profils d'innocuité sont généralement bien connus et des toxicités graves peuvent généralement être évitées par une surveillance attentive.

L'induction d'une tolérance spécifique à l'organe transplanté reste donc un objectif majeur pour la transplantation.

PARTIE PRATIQUE

Introduction :

Notre étude porte sur 11 patients transplantés rénaux dans le service de néphrologie à l'E.H.S Transplantation d'Organes et de Tissus de BLIDA de Janvier à Juin 2021.

Cette étude est descriptive évaluant les effets indésirables précoces pouvant survenir au cours de l'évolution chez un transplanté rénal .

Critères d'inclusion :

- Tous les patients transplantés dans le service.
- La durée du suivi doit être au moins de trois mois après la transplantation rénale.

Critères d'exclusion :

- Les malades transplantés dans d'autres structures et suivis dans notre service.
- Les malades transplantés à l'E.H.S. TOT mais suivis dans d'autres structures hospitalières (15 patients).

VI. Méthodologie :

A. Les protocoles thérapeutiques des IS :

Les patients en insuffisance rénale sévère sont suivis dans le service, chez qui un bilan pré transplantation est réalisé (voir bilan pré greffe page 25), un traitement immunosuppresseur est utilisé déjà depuis la veille de l'intervention chirurgicale. Les protocoles thérapeutiques suivis dans le service sont :

1. En traitement d'induction :

1-Anticorps anti R-IL2 – Méthylprednisolone – Mycophénolate mofétil (patients à faible risque immunitaire)

2-Thymoglobuline - Méthylprednisolone – Mycophénolate mofétil (patients à haut risque immunitaire).

- L'anticorps anti R-IL2 (basiliximab) est prescrit à J0 et J4 post transplantation.
- La thymoglobuline est prescrite pendant 5 à 6 jours.

2. En traitement d'entretien :

L'anticalcineurine (la ciclosporine ou le tacrolimus : selon indications et contre-indications) est introduit dès que la créatininémie devient inférieure à 20 mg/l associé au mycophénolate mofétil et prednisone.

Le mycophénolate mofétil peut être remplacé par l'azathioprine si le patient présente des troubles digestifs non jugulés par le traitement symptomatique ou des signes de myélotoxicité.

3. Traitement adjuvant :

Un traitement adjuvant est prescrit associant :

- Cotrimoxazole triméthoprime (cp);
- Inhibiteurs de la pompe à protons (cp)
- Amphotéricine B (solution)

B. Paramètres biologiques étudiés en post-transplantation:

Un suivi biologique régulier est impératif. Une surveillance biologique sera pratiquée d'abord bi puis hebdomadaire ; bi –mensuelle, mensuelle puis trimestrielle. Les paramètres biologiques sont utilisés à des fins de diagnostic et/ou de pronostic des effets indésirables ou toxiques des immunosuppresseurs dans le but d'améliorer tant la survie du patient que celle de son greffon (voir la feuille en annexe 5 page 141 du bilan du suivi ambulatoire du transplanté rénal)

1. FNS ou hémogramme :

C'est l'un des examens biologiques les plus courants, prescrit dans le cadre d'un bilan sanguin (51), il permet d'indiquer le nombre et le type des éléments figurés du sang : hématies (GR), leucocytes (GB), plaquettes et plusieurs d'autre paramètres comme l'hémoglobine, VGM... Ses indications sont très nombreuses et dépassent largement le cadre des pathologies hématologiques.

Les valeurs varient en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine, donc il existe une grande variabilité des valeurs de référence des paramètres de la FNS entre les laboratoires d'analyses médicales.

La prescription de cet examen n'est donc pas systématique, mais utile pour compléter les informations issues de l'examen clinique et de l'entretien avec le malade et conclut parfois une étape de la démarche diagnostique ou thérapeutique. (52)

Technique :

L'hémogramme est réalisé à partir d'un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant sec de type EDTA (52), il n'est pas indispensable d'être à jeun. Il faut mélanger doucement le tube avant de l'utiliser pour éviter l'hémolyse.

Le comptage peut se faire par des méthodes manuelles à l'aide de « cellule de Malassez », actuellement il est réalisé automatiquement par des automates ou « Coulter » qui donnent des résultats rapides et fiables.

-Principe du Coulter : la mesure se fait par impédance, le passage de cellules en suspension dans un liquide conducteur à travers un orifice modifie la résistance électrique entre deux électrodes. Cette variation d'impédance est enregistrée sous forme d'impulsions :

Le nombre d'impulsions enregistré correspond au passage des cellules.

La hauteur des impulsions est proportionnelle au volume de la cellule détectée d'où identification.

Tableau 4 : Les valeurs normales d'un hémogramme (51)

Paramètres	Hommes	Femmes	Enfants
Hématies (N x10 ⁶ /mm ³)	4.5-5.5	4-5	4.1-4.1
Hémoglobine (g/dl)	13-18	12-16	11-15
Hématocrite %	40-52	37-46	36-46
Réticulocytes (N x 10 ³ /mm ³)	25 - 75	25 - 75	40 - 80
VGM (fl)	80-100	80 -100	57- 85
CCMH (g/l)	30-35	30 - 35	28 - 33
TCMH (pg)	27-32	27 - 32	24 - 27
Plaquettes (N x 10 ³ /mm ³)	150 - 400	150 - 400	
Globules blancs (unités/mm ³)	4000 -10000	4000 -10000	4500 -13500
Formule leucocytaire			
Lymphocytes	1500 - 4000		
Neutrophiles	500 - 7000		
Éosinophiles	50 - 500		
Basophiles	0 – 90		
Monocytes	100 – 700		

2. Ionogramme :

L'ionogramme sanguin est le dosage des principaux électrolytes du plasma : cations (sodium, potassium, calcium, magnésium.) et anions (phosphates, chlore.), il est souvent réalisé avec les paramètres de la fonction rénale (urée, créatinine) et indiqué surtout dans la surveillance de l'HTA, les IR...(53)

La principale technique est la potentiométrie utilisant une électrode sélective aux ions (ISE), spécifique de l'électrolyte dosé (mesure de la différence de potentiel créée par la solution contenant les ions de référence).(54)

Conditions de l'examen : le malade doit être à jeun de préférence et le prélèvement se fait par prise de sang veineux généralement au pli du coude, sur tube sec ou hépariné.

Normes : Sodium (Na⁺) : 135 - 145/mmol/l

Potassium (k⁺) : 3.5 - 5 mmol/l

Calcium (Ca⁺⁺) : 2.25 - 2.5 mmol/l

Chlore (cl⁻) : 95 - 105 mmol/l

Phosphates : 08 - 1.35 mmol/l

Magnésium (Mg⁺) : 0.75-1 mmol/l

3. Evaluation de la fonction rénale :

a) Mesure des marqueurs sériques :

(1) Urémie :

L'urée est le produit azoté final du catabolisme protéique, son dosage ne peut être retenu comme marqueur de la fonction rénale car l'urée sanguine subit des fluctuations indépendantes du DFG (régime alimentaire, métabolisme musculaire, volume de diurèse...)

Méthode : test UV enzymatique : Uréase -GLDH

Principe: urée + 2H₂O $\xrightarrow{\text{urease}}$ 2NH₄⁺ + 2HCO₃⁻

Alpha-cétoglutarate⁵⁻ + NADH + NH₃ $\xrightarrow{\text{GLDH}}$ L-GLUTAMATE + NAD⁺ + H₂O

GLDH: Glutamate déshydrogénase

Dans les conditions opératoires choisies, la vitesse de disparition du NADH est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon. la lecture est effectuée à 340nm.

Norme : 0.15 - 0.45 g/L

(2) Créatininémie :

La créatinine est un produit de la dégradation de la créatine du muscle squelettique, elle est essentiellement éliminée par voie rénale par filtration glomérulaire (meilleur marqueur endogène de la filtration glomérulaire), mais aussi par sécrétion tubulaire.

Méthode : différentes méthodes de dosage de la créatinine coexistent.

En pratique, deux sont actuellement réalisées dans les laboratoires : les méthodes colorimétriques avec la réaction de Jaffé (80°) et les méthodes enzymatiques (13)

Méthodes colorimétriques :

Méthode de Jaffé : en milieu alcalin ; la créatinine forme avec le picrate un complexe jaune orangé. La vitesse de formation de la coloration est proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon. Toutefois, des substances (pseudo chromogènes) peuvent perturber les résultats en donnant des concentrations de créatinine plus élevées que la réalité, des méthodes jaffe (corrigées) sont proposées et tiennent compte de l'impact de ces substances sur le résultat du dosage.

Méthodes enzymatiques :

La méthode la plus répandue consiste en la dégradation enzymatique de la créatinine qui aboutit en fin de chaîne à la production d'eau oxygéné. Cette production d'eau oxygénée est ensuite quantifiée par une dernière réaction enzymatique.

Normes : Femme : 6 - 11mg /L ; Homme : 7 - 13mg /L

- Clairance de la créatinine calculée : la très connue formule de Cockcroft et Gault permet de façon rapide et fiable, d'estimer la clairance de la créatinine lorsqu'on ne peut disposer des urines des 24 heures. La fiabilité de cette formule est suffisante pour qu'on l'utilise sur des sujets adultes (20 à 100 ans) dont le poids est compris entre 50 et 75 Kg. Voici cette formule :

$$Cl_{(H)} = 1,23 \times P \times (140 - \text{Age}) / \text{Créatinine}$$

$$Cl_{(F)} = 1,04 \times P \times (140 - \text{Age}) / \text{Créatinine}$$

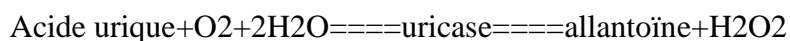
Avec âge en années, P en Kg, Créatinine en $\mu\text{mol/L}$, et le résultat en ml/min.

INTERPRETATION :

Normes : 95 ± 20 ml/min pour les femmes à 120 ± 20 ml/min pour les hommes

(3) Acide urique (uricémie) :

Il est oxydé par l'uricase en allantoïne avec formation du peroxyde d'hydrogène en présence de la peroxydase (POD) ; un mélange de sulfonate de dichlorophenol (DCBS) et de 4-aminoantipyrine (4-AA) est oxydé par le peroxyde d'hydrogène pour former une teinture de quinonemine proportionnelle à la concentration d'acide urique dans l'échantillon.



Dosage de H_2O_2 formée : il est réalisé avec une catalase (en présence d'éthanol avec formation d'acétaldéhyde) ou avec une peroxydase (selon la technique de Tindler avec oxydation d'un chromogène incolore en produit coloré).

Normes : Femme : 25-70 mg /L

Homme : 35-72 mg /L

b) Mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG):

Le DFG c'est le volume de liquide filtré par le rein par unité de temps et c'est le meilleur marqueur quantitatif de la fonction rénale ; il permet de classer la MRC avec les autres marqueurs d'atteinte rénale en cinq stades.

Sa mesure repose en théorie sur le calcul de la clairance urinaire de substances exogènes telles l'inuline ou l'éthylène diamine tétra acétique (EDTA)

En pratique, le DFG est estimé à partir d'équations dérivées de la créatinine plasmatique. (55)

Les formules d'estimation du DFG sont :

1-La formule de Cockcroft et Gault

2-La formule MDRD (modification of diet in renal disease)

3-La CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration)

Il est calculé comme suit :

Cockcroft et Gault

Clairance de la créatinine = $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times k / \text{créatininémie}]$

Avec $k = 1.04$ pour les femmes et $k = 1.23$ pour les hommes.

MDRD

$\text{DFG} = 186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,94$ (si IDMS = oui)

Résultat multiplié par 1,21 pour les sujets Afro-Américains ou originaires d'Afrique Subsaharienne

Résultat multiplié par 0,742 pour les femmes

Résultat multiplié par 0.94 si le dosage de la créatinine est standardisé à la méthode de référence IDMS (ceci est le cas pour tout dosage de créatinine dans un laboratoire CBM25).

CKD EPI

$$DFG = 141 \times \min(\text{Scr}/K, 1)^a \times \max(\text{Scr}/K, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}} \times 1,018 \text{ (si sexe = femme)}$$

Avec :

Scr : créatinine sérique ($\mu\text{mol/L}$)

K : 62 pour les femmes et 80 pour les hommes

a : -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes

min indique le minimum de Scr/K ou 1

max indique le maximum de Scr/K ou 1

La formule MDRD a été largement validée pour les patients entre 18 et 70 ans. Elle est probablement valable aussi pour l'estimation du DFG au delà de 70ans.

L'équation ne requiert pas le poids, elle est normalisée pour 1,73m² (surface corporelle moyenne chez l'adulte).

La comparaison du MDRD à d'autres formules comme celle de Cockcroft et Gault a montré sa supériorité, après confrontation à la mesure de clairance de créatinine sur urines de 24h, cette dernière méthode doit être utilisée dans certaines circonstances : production basale de créatinine anormale (obésité, amputés, paraplégie, dénutrition), apports diététiques inhabituels (végétariens, supplémentation en créatine).

Chez le transplanté rénal, les formules sont moins performantes en pratique clinique ; chez le transplanté rénale la formule MDRD reste actuellement la formule préférable (56).

Normes : D'après les normes de KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m², 60 peut signifier une maladie rénale (57).

Inférieur à 15 signifie une défaillance rénale sévère (stade 5).

c) Mesure des marqueurs urinaires :

(1) Chimie des urines :

C'est l'examen de première intention : simple, rapide, semi-quantitatif, multiparamétrique, adapté au dépistage à grande échelle des maladies rénales, c'est une méthode d'analyse

instantanée des urines qui sont mises en contact avec des réactifs spécifique(58): une bandelette réactive ou bandelette urinaire est trempée dans les urines préalablement recueillis dans un récipient propre et sec .en une minute et grâce à une échelle colorimétrique on pourra révéler la présence de protéines (dysfonctionnement des reins, IR) plus spécialement l'albumine, les nitrites (les entérobactéries dont l'Escherichia Coli sont la cause des IU dans 80% des cas. Dans les urines, ces bactéries transforment les nitrates d'origine alimentaire en nitrites. Les autres microorganismes impliqués ne produisent pas de nitrites. Le seuil de détection des nitrites est de 0,3 mg/L, sa spécificité moyenne est haute, d'environ 98 %), le PH(acidité des urine, types de calculs), glucose(hyperglycémie ou une atteinte tubulaire proximale), les leucocytes (infection urinaire), sang, corps cétoniques, bilirubine.... Le temps de lecture est généralement d'une minute, il faut faire attention aux erreurs (faux positifs ou faux négatifs).

Ses indications se résument surtout dans la surveillance ou suspicion d'un trouble biologique, d'une infection urinaire, des lésions rénales...



Figure 20 : une bandelette réactive trempée dans les urines

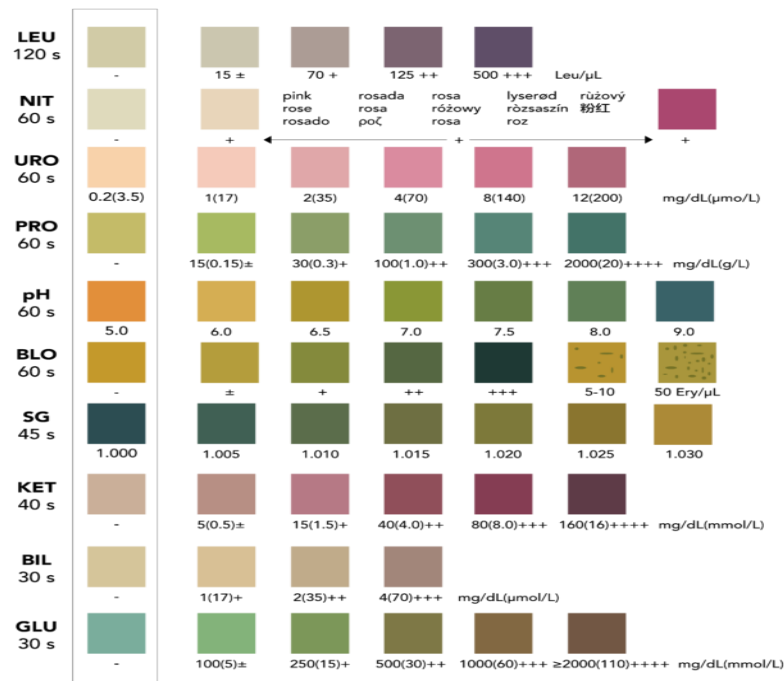


Figure 21 : Analyse et résultat de la bandelette urinaire

(2) Créatininurie :

- Normes : Femmes : 8 à 16 mmol/24h

Hommes : 9 à 18 mmol/24h

(3) Urée urinaire :

- Normes : Enfant : 12 – 20 g/24h

Adulte : 15 -35g /24h

(4) Protéinurie :

Les urines doivent contenir peu de protéines, une présence excessive de protéines peut révéler une infection urinaire, une uropathie ou une néphropathie (59). Le dosage de la protéinurie se fait sur les urines des 24 heures pour connaître la perte journalière en protéines qui peut être importante et dépasser 3g/24 heures

Technique :

- Méthodes instantanées sans appareillages : le dosage repose d'abord sur le test par les bandelettes réactives qui réagissent avec les protéines (réaction colorimétrique):

- Urines non centrifugées
- Faux positifs avec la bilirubine, menstruations, IU

La bandelette est immergée brièvement dans les urines pendant une à deux seconde ,de manière que toutes les zones réactives soient en contact avec l'urine, puis elle est égouttée et maintenue en position horizontale pendant 1minute . La lecture est faite visuellement en rapprochant la bandelette de l'échelle colorimétrique.

NB : des urines alcalines ou très concentrés pourront donner un faux positif.

-Analyse qualitative de la protéinurie par méthodes électrophorétiques.

Normes : moins de 150 mg /24h

4. Evaluation de la fonction hépatique :

L'activité des enzymes hépatiques (transaminases) a été déterminée par la méthode cinétique

Principe : la lecture de l'absorbance initiale au photomètre et des absorbances toutes les minutes pendant trois minutes permet de calculer la différence entre les absorbances et les différences d'absorbance moyenne par minute de NADH dont la vitesse de consommation est déterminée photométriquement et est directement proportionnelle à l'activité de l'enzyme dans l'échantillon selon le cas ASAT ou ALAT.

Normes : ASAT (TGO) : Femme 35 UI/L

Homme 35 UI/L

ALAT (TGP) : Femme 34 UI/L

Homme 45 UI/L

L'importance de l'augmentation des transaminases est classée comme suit :

- Légère si < 5x la limite supérieure de la norme.

- Elevée si > 5 x la limite supérieure de la norme.

Cependant, une élévation légère n'exclue pas une atteinte hépatique sévère.

5. Evaluation de la fonction lipidique :

a) Cholestérol :

(Méthode colorimétrique enzymatique) : c'est un stéroïde (60)

Méthode de référence : chromatographie gaz liquide sur colonne capillaire

Méthode enzymatique : 99.6 des techniques employées

Cholestérol estérifiée+H₂O $\xrightarrow{\text{cholestérol estérase}}$ cholestérol libre +acide gras

Cholesterol libre+ O₂ $\xrightarrow{\text{cholesterol oxydase}}$ delta4 cholestenone+H₂O₂

2H₂O₂+4-AAP+phénol $\xrightarrow{\text{peroxydase}}$ colorant quinone Aimine+4H₂O

Réaction de Trinder

La réaction colorée directement proportionnelle au taux de cholestérol

Méthode répondant aux recommandations SFBC et Ricos

Norme : 1.5-2.5 g/L

b) Triglycérides :

Sont des esters de glycérol et de 3acides gras à longue chaîne

Méthode enzymatique :

TG+3H₂O====lipase bactérienne====glycérol+3RCOOH

Glycérol+ATP====glycerolkinase====glycerol-3-phosphate+ADP

Glycerol-3-phosphate+O₂====glycerolphosphate oxydase=====dihydroxyacetone-phosphate+H₂O₂

H₂O₂+chromogène===== peroxydase=====quinonemine

La réaction colorée est directement proportionnelle au taux de TG

Méthode répondant aux recommandations SFBC et Ricos

Normes : Femme : 0.3 - 1.4 g/L Homme : 0.4 - 1.5 g/L

6. PTH :

La PTH produite par les glandes parathyroïdes régule, avec la calcitonine et la vit D, le métabolisme phosphocalcique. Elle augmente la réabsorption tubulaire du calcium et diminue celle des phosphates elle augmente la calcémie et diminue la phosphorémie. Sa sécrétion est régulée par la concentration plasmatique en calcium ionisé (plus la calcémie s'élève plus la sécrétion parathyroïdienne diminue et inversement) et par celle des phosphate (plus la phosphorémie s'élève plus la sécrétion parathyroïdienne augmente et inversement). La PTH circule dans le plasma sous la forme d'une hormone active la parathormone intacte PTHi ou entière c'est la parathormone entière qui est dosée (61)

Depuis les années 1960, différents dosages ont été mis sur le marché pour l'évaluation de la PTH.

- Dosage de 1ère génération : dosage radio immunologique RIA utilisant des Ac polyclonaux, ce dosage est abandonné.
- Dosage de 2eme génération : utilisation de deux Ac polyclonaux le premier dirigé contre l'extrémité N terminale et le deuxième contre la C (méthode la plus utilisée actuellement)
- Dosage de 3eme génération : comme la 2eme génération

Les dosages doivent être à la fois spécifiques et sensibles pour dépister les faibles concentrations .Cependant, la présence de différentes formes circulantes de la PTH limite la fiabilité de ces tests et est à l'origine d'un problème de sémantique qui peut être source d'erreurs d'interprétation des valeurs par les cliniciens.

Normes : PTHi sérique : 15-60 pg/ml

C. Justification du suivi thérapeutique pharmacologique des anticalcineurines :

Le choix de l'anticalcineurine est déterminé par la présence ou non d'anticorps anti-HLA, le sexe, le poids et les antécédents familiaux de diabète. L'anticalcineurine n'est introduit qu'à partir d'une créatinémie inférieure à 20 mg /L

- leurs marges thérapeutiques sont étroites. Les conséquences d'un sous-dosage peuvent être désastreuses (rejet de greffe, décès), il en est de même en cas de surdosage avec l'apparition d'une toxicité médicamenteuse. (62)

- leurs pharmacocinétiques présentent une grande variabilité intra et interindividuelle, en raison notamment d'une biodisponibilité sujette à une large fluctuation (il n'existe pas de corrélation entre la dose et les concentrations sanguines) et du métabolisme intestinal et hépatique par le CYP450 3A4 et 3A5, important (62)

-L'absence d'effet clinique précoce mesurable. En effet, les épisodes de rejet aigu signent un échec thérapeutique et les signes cliniques de toxicité, notamment l'augmentation de la créatininémie, peuvent être retardés. Les signes les plus précoces d'une sous-exposition ou d'un surdosage sont donc respectivement la baisse et l'augmentation des concentrations sanguines de l'anticalcineurine. (43)

D. Dosage des immunosuppresseurs :

De nombreuses techniques ont été développées pour le dosage sanguin des immunosuppresseurs. Il s'agit principalement d'immunoessais, mais également de méthodes séparatives par chromatographie liquide (HPLC) couplées à la spectrophotométrie d'absorption de l'ultra-violet (LC-UV), à la spectrométrie de masse (LC-MS) et également à la spectrométrie de masse en mode tandem (LC-MS/MS). Ces techniques présentent l'avantage par rapport aux méthodes séparatives conventionnelles de pouvoir effectuer des analyses avec un débit relativement élevé et une certaine facilité d'emploi. Ces méthodes ont cependant le désavantage de donner des réactions croisées avec certains métabolites pouvant ainsi conduire à une surestimation des taux réels en immunosuppresseurs. En raison de leur spécificité pour les molécules mères, les techniques par LC-UV et surtout par LC-MS ou LC-MS/MS sont actuellement considérées comme les méthodes de choix pour le dosage de ces médicaments.

1. Méthodes chromatographiques :

Dosage des immunosuppresseurs par LCMSMS avec préparation automatisée :

La chromatographie liquide avec spectrométrie de masse en tandem permet le dosage simultané, avec une grande sensibilité et spécificité, de plusieurs médicaments proches par leur structure moléculaire au sein d'un même échantillon biologique.

De manière générale, une analyse par spectrométrie de masse se déroule selon les étapes suivantes :

1. **Ionisation** : les analytes sont vaporisés et ionisés dans la source de l'appareil par un des très nombreux procédés existants.
2. **Accélération** : aussitôt formés, les ions sont extraits de la source, focalisés et accélérés par des lentilles électroniques, pour accroître leur énergie cinétique.
3. **Séparation** : les ions sont filtrés suivant leur rapport masse/charge (m/z) par l'analyseur.
4. **Détection** : après séparation les ions terminent leur course en venant frapper un détecteur qui amplifie le courant ionique très faible.
5. **Affichage du spectre de masse** issu du traitement du signal envoyé par le détecteur. (Rouessac 2000)

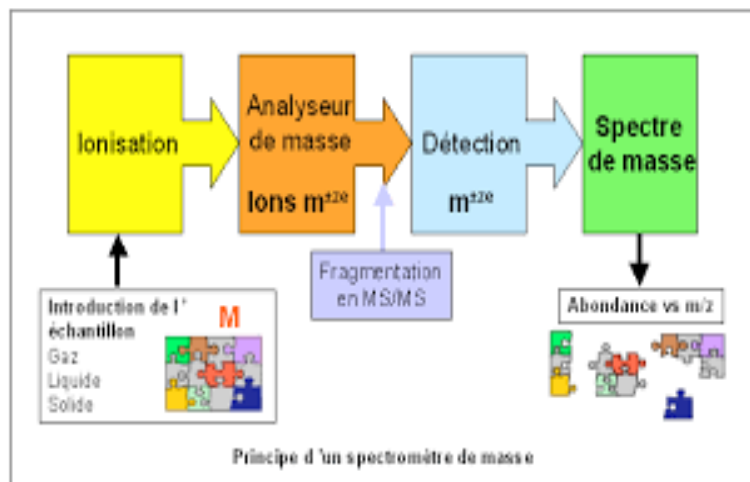


Figure 22 : principe d'un spectromètre de masse

Prélèvements :

Le recueil du prélèvement s'effectue dans des tubes de 2, 3 ou 5 ml, contenant de l'EDTA et l'acheminement des prélèvements se fait à température ambiante (éviter le réfrigérateur).

Analyse :

La première étape de la plupart des processus analytiques consiste en une préparation de l'échantillon. Cette étape relève d'une importance particulière dans le cadre du dosage des immunosuppresseurs, en raison de la complexité de la matrice utilisée (le sang complet du fait de leur forte concentration intra-érythrocytaire.). La préparation de l'échantillon permet d'augmenter la sélectivité (suppression des interférences avec les composés endogènes), de diminuer la contamination du système analytique (élimination des contaminants) et également de concentrer l'analyte (amélioration de la sensibilité) (63).



Un prétraitement manuel est nécessaire pour extraire la molécule à doser (IS) et précipiter les protéines, l'échantillon de sang total est extrait à l'aide d'un réactif de précipitation, puis centrifugé (63). Le surnageant est ensuite injecté dans une colonne « trap » qui permet l'élimination des impuretés. Un système de vannes oriente l'extrait contenant les molécules d'intérêt concentrées, vers une colonne analytique qui va chromatographier les molécules à doser. Les molécules vont enfin être dirigées vers le spectromètre de masse en tandem doté d'un électronébulisateur ou electrospray (ESI). Le liquide est introduit dans la source par l'intermédiaire d'un fin capillaire et est soumis à un fort champ électrique ; sous l'action d'un gaz nébuliseur, il se transforme en un brouillard de fines gouttelettes hautement chargées. Les ions moléculaires ou « ions parents » ainsi formés vont passer dans le premier spectromètre de masse (MS1) et vont être séparés en fonction de leur masse et de leur charge. Ils sont ensuite acheminés vers une cellule de collision contenant un gaz inerte où se produit une rupture de liaisons chimiques au sein des « ions parents ». Ces fragments caractéristiques de la molécule à doser ou « ions produits » sont ensuite analysés dans le deuxième spectromètre de masse (MS2) en fonction du rapport entre leur masse et leur charge. La mesure se fait par un mode MRM dans lequel les deux analyseurs sont fixés à des tensions constantes. Le second analyseur MS2 est focalisé sur l'« ion produit » assurant une grande sélectivité et une forte sensibilité au dosage (64).

2. Méthodes immunologiques :

Les immunoessais regroupent l'ensemble des méthodes analytiques quantitatives mettant en jeu la réaction immunologique antigène-anticorps. Les principales différences entre ces immunoessais résident dans la facilité de manipulation, la spécificité pour la substance mère par rapport aux métabolites et la précision.

Le Laboratoire de biochimie du CHU Mustapha Pacha dans lequel les greffés de l'EHS TOT de Blida font leurs dosages, dose actuellement la tacrolémie et la ciclosporinémie à l'aide des techniques immunologiques par compétition.

E. Fréquence de la surveillance clinique et biologique

(Voir tableau en annexe 5 page 141)

J15 – J30 : le patient est vu 1 fois/ semaine.

M1 – M3 : le patient est vu 1 fois/ semaine puis 1 fois / 2 semaines.

M4 – M6 : le patient est vu 1 fois/ 2 semaines

M6 – M12 : le patient est vu 1 fois/ mois

VII.RESULTATS :

A. LES DONNEURS :

1. Les caractéristiques générales des donneurs :

L'âge des donneurs était de 46.9 ± 9.7 ans (de 31 à 59 ans). Quatre (04) donneurs étaient des hommes (36,6%) et sept (63,6%) étaient des femmes qui se répartissaient selon leurs liens de parenté comme suit : 54,5% étaient les parents (mère : 45,45 %, père : 09,1%), la fratrie dans 36,3% (18,2 % la sœur, 18,2% le frère) et un seul époux (09,1%).

Tableau 5 : Les caractéristiques des donneurs

Donneurs		N	%
Age moyen (ans)		46.9 ± 9.7	
Sexe	Hommes	04	36,3
	Femmes	07	63,6
Lien de parenté	père	01	09,1
	mère	05	45,4
	frère	02	18,2
	sœur	02	18,2
	époux	01	09,1

2. Le rein prélevé :

Chaque fois qu'il n'y'a pas d'anomalies anatomiques vasculaires ou urologiques ; le rein gauche était prélevé dans 90,9%. Le rein droit a été prélevé dans 09,1 % des cas dans notre série.

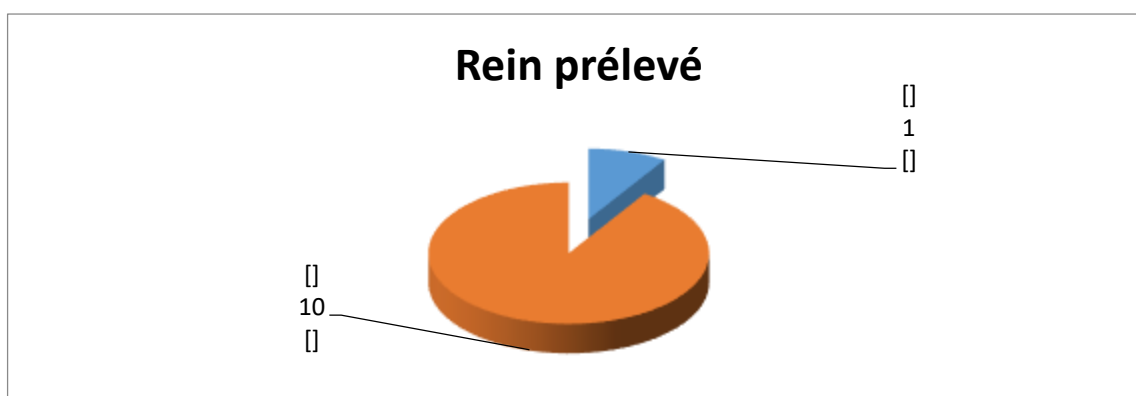


Figure 23 : le rein prélevé chez le donneur

B. LES RECEVEURS

1. Caractéristiques générales de la population étudiée:

a) Age :

L'âge moyen de nos patients était de 30.2 ± 13.0 ans avec des extrêmes variant de 13 à 58 ans

b) Sexe

Dans notre étude, la population masculine était plus nombreuse que la population féminine transplantée avec 07 hommes (63.63 %) et 04 femmes (36.36 %). Le sex-ratio était de 1,75.

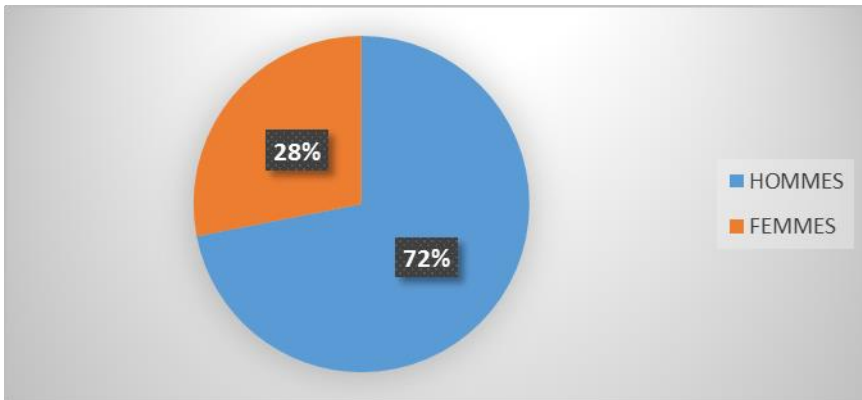


Figure 24 : Répartition des patients en fonction du sexe.

c) Origine géographique :

Tableau 6 : répartition des patients en fonction de leurs lieux de résidence

ORIGINES	EFFECTIFS (N)	POURCENTAGES (%)
Blida	03	27.27
Tipaza	02	18.18
Médéa	01	09.09
Mostaganem	01	09.09
Bejaia	01	09.09
Ain Defla	01	09.09
Msila	01	09.09
Sétif	01	09.09
Total	11	100

Les patients transplantés rénaux au niveau de l'EHS T.O.T étaient issus de plusieurs wilayas. Seulement 27,27 % des patients résidaient dans la wilaya de Blida, les autres patients résidaient dans d'autres wilayas du pays.

d) Date de la transplantation :

L'activité de greffe rénale avait repris en février 2021 dans l'EHS T.O.T, après sa suspension en 2020 à cause de la pandémie du covid-19. Durant cette période, vingt-six patients ont été transplantés dont 15 patients (57.9%) étaient préparés et suivis dans le service de néphrologie du CHU Bab El Oued.

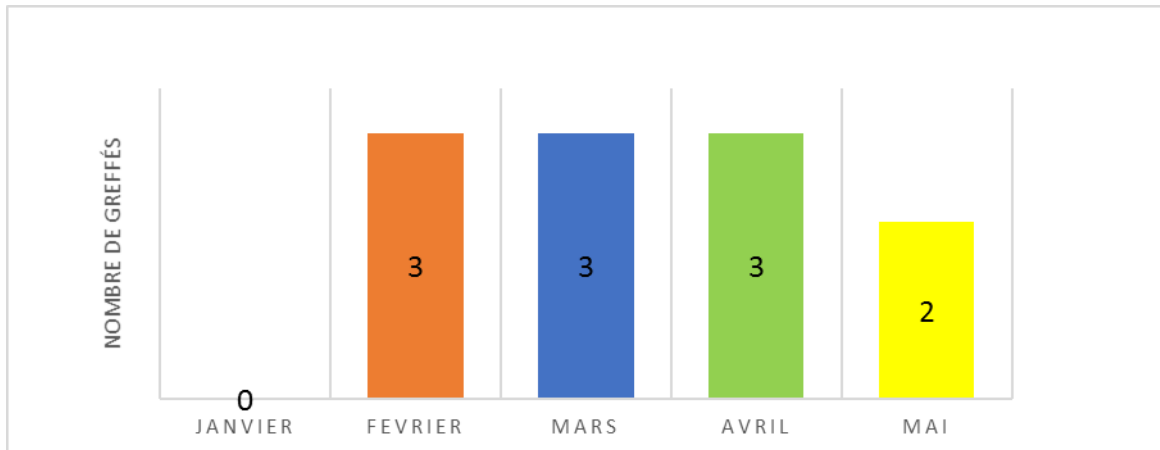


Figure 25 : Répartition des patients en fonction de la date de la transplantation rénale.

e) Situation familiale :

Parmi nos transplantés, deux (02) étaient mariés et les neuf (09) autres étaient célibataires.

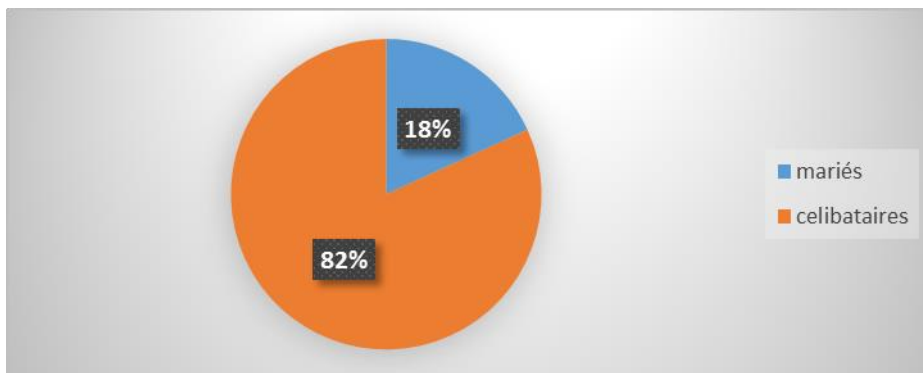


Figure 26 : Répartition des patients en fonction leurs situations familiales.

f) Indice de masse corporelle (IMC) :

La corpulence du sujet peut jouer un rôle important lors de l'accès au champ opératoire ; lors de l'intervention chirurgicale ; dans les suites opératoires immédiates (cicatrisation ; infection pariétale) ; tardives (éventration) ou sur la fonction rénale si la différence de poids est importante avec le donneur.

Tableau 7 : l'indice de masse corporelle des receveurs

IMC (Kg/m ²)	NOMBRE	%
< 18,5	01	09,1
18,5 – 24,9	07	63,6
25 – 29,9	03	27,3
> 30	00	00

2. Caractéristiques cliniques et biologiques :

a) La néphropathie initiale :

Tableau 8 : La néphropathie initiale.

Néphropathie initiale	N	pourcentage (%)
Néphropathie indéterminée	06	54,5
Néphropathie glomérulaire	02	18,2
Néphropathie interstitielle chronique (NIC)	02	18,2
Polykystose hépatorenale	01	09,1
Total	11	100

La néphropathie initiale à l'origine de l'insuffisance rénale terminale justifiant la transplantation était indéterminée chez plus de la moitié des patients (54.4%) ; 18.2% des patients avaient une néphropathie glomérulaire dont l'un présentait une glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP) et l'autre une glomérulonéphrite extracapillaire, deux autres patients (18.2%) avaient une néphropathie interstitielle chronique (NIC) et un patient avait une néphropathie héréditaire (polykystose hépatorenale).

b) Type de greffe :

Parmi les 11 transplantations rénales effectuées, deux (02) étaient préemptives et les neuf (09) autres ont été réalisées après une prise en charge en dialyse pendant une durée moyenne de (72 ± 71.1mois).

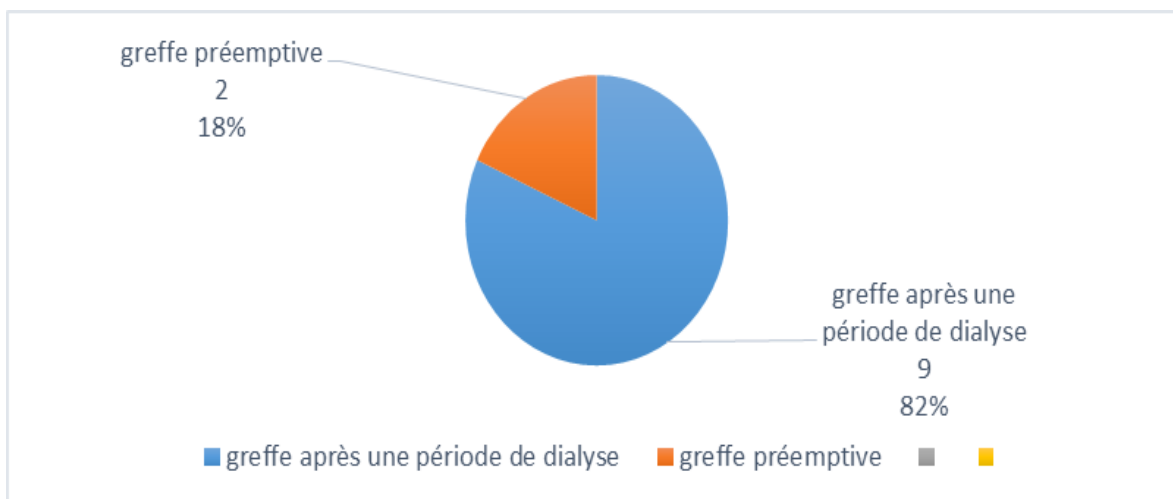


Figure 27 : Répartition des patients selon le type de la greffe.

c) Le traitements immunosuppresseur :

Tableau 9 : Le traitement immunosuppresseur :

Traitement		N	%
Traitement d'induction	Anti-thymocyte globuline de lapin (ATG)	8	72.7
	Ac Anti R-IL2 (Basiliximab)	3	27.3
Traitement d'entretien	Ciclosporine	3	27.3
	Tacrolimus	8	72.7

ATG : anticorps anti-Thymoglobuline

Ac Anti R-IL 2 : anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2

Le traitement d'induction :

Le Basiliximab n'est prescrit que chez 27% des patients par contre la Thymoglobuline est prescrit chez 72 %

Le traitement d'entretien qui est prescrit à vie.

d) Informations générales de la population étudiée

Tableau 10 : Informations générales de la population étudiée

Paramètres		N	%
Le sexe	Hommes	07	63.64
	Femmes	04	36.36
Age			
Moyen (ans)		30.3 ± 13.0	
Extrêmes (ans)		13 —58	
Indice de masse corporelle (IMC)			
Moyenne (kg/m ²)		23,20 ± 3.65	
Extrêmes (kg/m ²)		15.83 – 27.80	
Patients	Adultes	10	90.91
	Enfants	01	9.09
Situation familiale	Célibataires	09	81.8
	Mariés	02	18.2
Néphropathie initiale	Indéterminée	06	54.5
	Glomérulaire	02	18.2
	Tubulo-interstitielle	02	18.2
	Polykystose rénale	01	9.1
ATC personnels	Aucun	03	27.2
	Hypertension artérielle	05	45.4
	Infection urinaire	01	9.1
	Allergie au β lactamines	01	9.1
ATCD familiaux	Aucun	05	45.4
	Hypertension artérielle	03	27.2
	Diabète	02	18.2
Durée de dialyse	Durée moyenne (mois)	72 ± 71.1	
	Extrêmes (mois)	0 -192	
Traitement d'induction	Thymoglobuline(ATG)	08	72.7
	Ac Anti R-L2(Basiliximab)	03	27.3
Traitement d'entretien	Tacrolimus	08	72.7
	Ciclosporine	03	(27.3

C. Les paramètres biologiques du suivi :

1. La natrémie :

La natrémie oscillait dans la fourchette normale dès les premiers jours de la transplantation rénale et se maintenait ainsi en l'absence d'altération de la fonction rénale ou de troubles digestifs surajoutés.

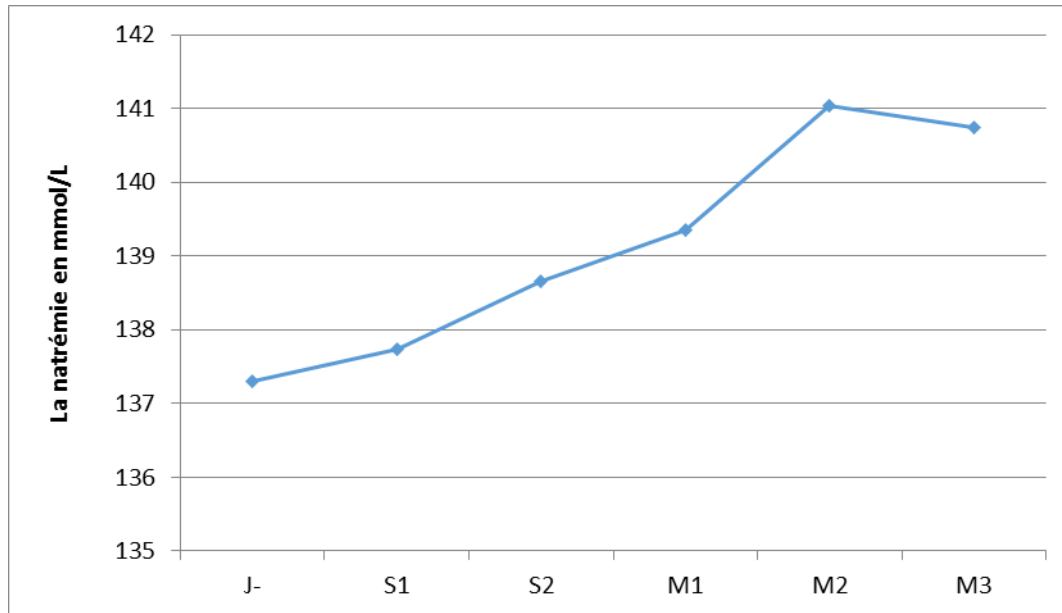


Figure 28 : profil de la natrémie après la transplantation rénale

a) Evolution de la natrémie durant la période du traitement d'induction

Tableau 11 : Les variations de la natrémie lors du traitement d'induction

Dates	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Natrémie (mmol/l)	140.4 ± 3.9	142.4 ± 3.8	140.6 ± 2.7	140.0 ± 3.1	140.3 ± 1.7	140.1 ± 1.7	138.9 ± 1.9	139.2 ± 2.2

On remarque que les moyennes de la natrémie de tous les patients sous le traitement d'induction étaient normales durant les sept premiers jours qui suivent la transplantation.

b) Evolution de la Natrémie durant toute la période du traitement :

Tableau 12 : Les variations de la natrémie en fonction du temps

Les jours de prélèvement	J0-J7	J7-J15	J15-J30	M2	M3
Natrémie					
< 135 mmol/L	02	0	0	0	01
135 -145 mmol/L	09	11	11	11	06
≥ 145 mmol/L	0	0	0	0	0

Tous les patients avaient une natrémie normale durant toute la période du suivi en post transplantation, sauf deux patients qui avaient une hyponatrémie la première semaine après la transplantation.

2. La kaliémie :

La kaliémie était élevée le premier jour de la transplantation du fait de l'insuffisance rénale ayant nécessité un traitement d'urgence en per – ou en post –opérateur immédiat. La kaliémie se corrigeait une fois le greffon devenait fonctionnel avec une reprise de la diurèse.

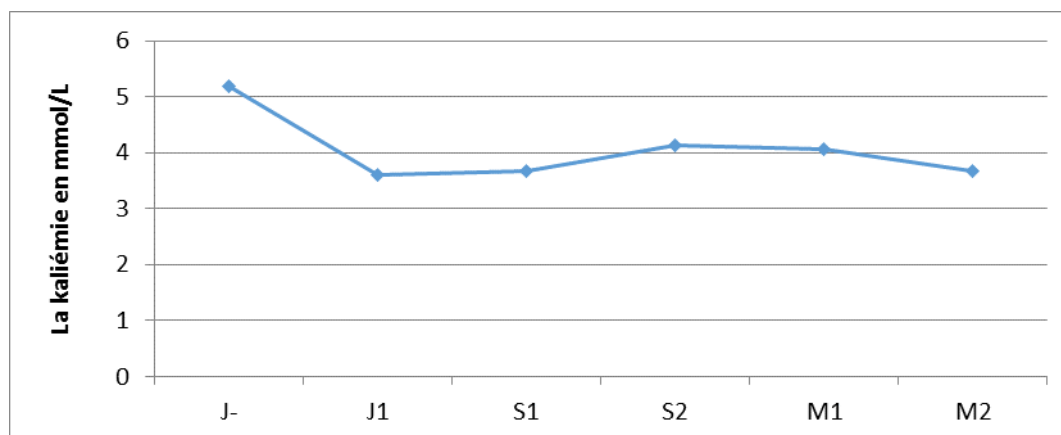


Figure 29 : profil de la kaliémie après la transplantation rénale

a) Evolution de la Kaliémie durant la période du traitement d'induction

Tableau13 : Les variations de la kaliémie lors du traitement d'induction

Dates	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Kaliémie	4.7	4.1	3.9	3.9	3.7	3.6	3.7	3.6
(mmol/l)	± 0.9	± 0.4	± 0.6	± 0.7	± 0.7	± 0.5	± 0.5	± 0.5

On remarque que les moyennes de la kaliémie de tous les patients étaient normales durant les sept premiers jours qui suivent la transplantation.

b) Evolution de la Kaliémie durant toute la période du traitement :

Tableau 14 : Les variations de la kaliémie en fonction du temps

Les jours de prélèvement	J0	J7	J15	J30	M2	M3
Kaliémie						
< 3,8 mmol/L	01	06	01	03	03	05
3,8 - 5,2 mmol/L	06	05	10	08	08	03
> 5,2 mmol/L	04	0	0	0	0	0

Presque la moitié des patients avaient une hypokaliémie la première quinzaine de la greffe, au-delà 90% des patients présentaient une kaliémie dans l'ordre.

3. L'hémoglobine :

L'hémoglobine diminuait le premier jour de la greffe et se maintenait aux alentours de 10 g/dl jusqu'à la fin du premier mois chez la majorité des patients, puis elle avait tendance à s'élever dès le deuxième mois.

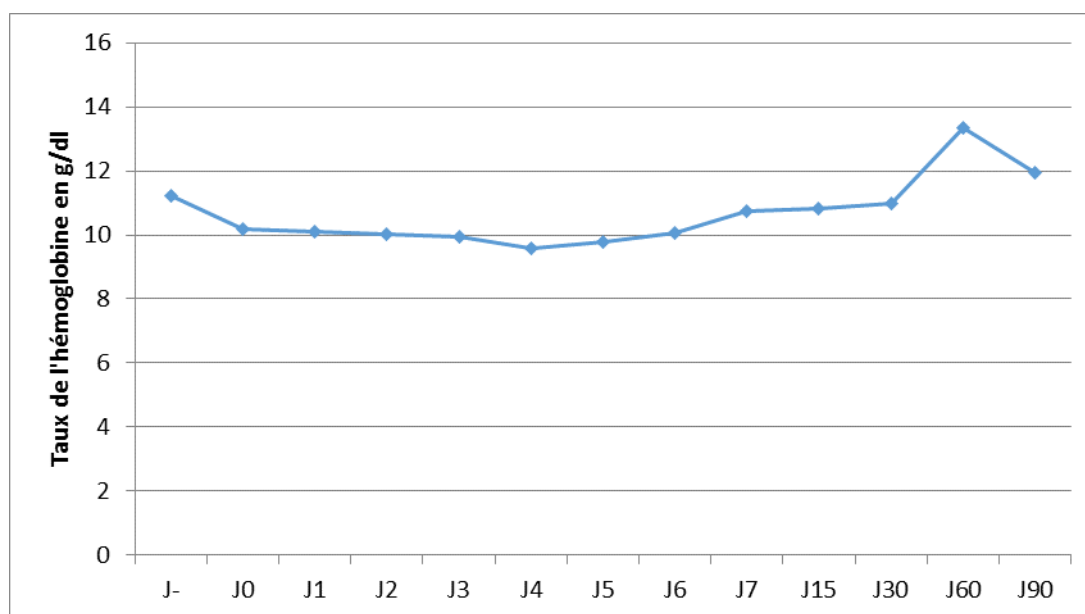


Figure 30 : variation de l'hémoglobine en fonction du temps

a) Evolution de l'hémoglobine selon le sexe des patients :

Tableau 15 : Les variations des moyennes de l'hémoglobine en fonction du temps et du genre

Sexe	Hommes (N= 4)	Femmes (N= 7)	P
Dates			
Hb0 (g/dl)	11.3 ± 1.0	11.1 ± 1.9	0.2
Hb1 (g/dl)	10.6 ± 2.2	9.8 ± 2.4	0.4
Hb2 (g/dl)	10.1 ± 2.2	9.9 ± 2.5	0.4
Hb3 (g/dl)	10.1 ± 2.2	9.8 ± 2.6	0.4
Hb4 (g/dl)	9.5 ± 1.5	9.6 ± 2.3	0.2
Hb5 (g/dl)	9.6 ± 1.2	9.8 ± 2.4	0.2
Hb6 (g/dl)	9.9 ± 1.5	10.1 ± 1.8	0.3
Hb7 (g/dl)	11.0 ± 2.4	10.6 ± 2.4	0.4
Hb15 (g/dl)	10.1 ± 1.7	11.2 ± 1.9	0.3
Hb30 (g/dl)	10.6 ± 0.9	11.2 ± 1.7	0.2
Hb60 (g/dl)	12.0 ± 0.3	12.4 ± 1.9	0.3
Hb90 (g/dl)	11.5 ± 0	12.0 ± 1.4	0.3
Hb120 (g/dl)	11.8 ± 1.2	12.1 ± 1.6	0.2

Hb : hémoglobine

Le tableau ci-dessus montre que les moyennes de l'hémoglobine des hommes étaient toutes inférieures à 12g/dl durant les trois premiers mois post transplantation. Les moyennes de l'hémoglobine des femmes variaient entre 9 et 12g/dl

b) Période d'induction :

(1) Taux d'hémoglobine selon le sexe et le traitement d'induction :

Tableau 16 : Comparaison de l'hémoglobine selon le traitement d'induction et le genre

Dates de prélèvements	Hommes		Femmes		p
	ILR2 (N=2)	Anti-thymocyte globuline de lapin (N=5)	ILR2 (N=1)	Anti-thymocyte globuline de lapin (N=3)	
Hb0 (g/dl)	12.0 ± 1.4	10.8 ± 2.1	10.5 ± 0	11.5 ± 1.0	0.5
Hb1 (g/dl)	12.9 ± 0.6	8.5 ± 1.3	8.1 ±	11.5 ± 1.8	0.5
Hb2 (g/dl)	13.3 ± 0.3	8.6 ± 1.1	7.6 ±	11.0 ± 1.7	0.4
Hb3 (g/dl)	13.3 ± 0.3	8.4 ± 1.2	7.8 ±	10.9 ± 1.9	0.3
Hb4 (g/dl)	12.5 ± 0.7	8.4 ± 1.4	8.0 ±	10.0 ± 1.4	0.2
Hb5 (g/dl)	13.0 ± 1.4	8.5 ± 1.1	8.7 ±	10.0 ± 1.2	0.5
Hb6 (g/dl)	11.8 ± 2.2	9.5 ± 1.4	9.3 ±	10.1 ± 1.8	0.3
Hb7 (g/dl)	13.5 ± 2.6	9.4 ± 1.2	9.1 ±	11.6 ± 2.5	0.3

Les hommes ayant reçu des Ac antiR-II2 étaient comme traitement d'induction avaient des taux d'hémoglobine normaux, contrairement à ceux des hommes sous Anti-thymocyte globuline qui étaient inférieurs à 10 g/dl. Les moyennes d'hémoglobine des femmes sous Ac antiR-II2 étaient entre 11.9 et 10 g/dl, alors que la femme qui étaient sous ATG avait un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl

c) Période d'entretien :

- (1) Taux d'hémoglobine selon le sexe au-delà de 15 jours :

Tableau 17 : Les variations du taux d'hémoglobine selon le genre

Patients Dates de prélèvement	Total	Femmes	Hommes	p
Hb15 (g/dl)	10.2 ± 1.8	10.1 ± 1.7	10.2 ± 1.9	0.9
Hb30 (g/dl)	10.9 ± 1.5	10.6 ± 0.9	10.5 ± 1.7	0.7
Hb60 (g/dl)	12.3 ± 1.7	12.0 ± 0.3	12.8 ± 1.9	0.6
Hb90 (g/dl)	11.9 ± 1.3	11.5 ± 0	11.6 ± 1.4	0.9
Hb120 (g/dl)	11.7 ± 1.8	11.6 ± 0.2	11.8 ± 1.6	0.2

Le tableau ci-dessus montre que les taux d'hémoglobine des patients variaient entre 10 et 12 g/dl lors de la période d'entretien.

- (2) Comparaison de l'hémoglobine selon le traitement d'entretien et le genre

Tableau 18 : Comparaison de l'hémoglobine selon le traitement d'entretien et le genre

Traitement Taux d'Hb (g/dl)	MYCOPHENOLATE MOFETIL (N= 10)			AZATHIOPRINE (N=1)		
	M1	M2	M3	M1	M2	M3
Hommes	11,4 ± 1,4	12,9 ± 1,3	12,5 ± 1,28	8,9	9,2	11,1
Femmes	10,7 ± 0,6	11,2 ± 0,8	10,8 ± 0,6	/		

Pour les patients sous MMF : Tous les patients avaient une anémie (hémoglobine ≤ 12 g/dl chez la femme et ≤ 13 g/dl chez l'homme). Un seul patient était sous AZATHIOPRINE et son taux d'hémoglobine n'a pas été affecté par l'immunosuppresseur.

d) L'anémie en période d'induction

Tableau19 : L'anémie en période d'induction selon le genre

Patients	Total	Hommes (N= 7)	Femmes (N= 4)
Dates			
J0	11	7	4
J1	8	6	2
J2	8	5	3
J3	9	6	3
J4	11	7	4
J5	10	6	4
J6	10	6	4
J7	9	6	3

Les sept premiers jours qui suivent la transplantation rénale, tous les patients avaient présenté une anémie

e) L'anémie en période d'entretien

Tableau 20 : L'anémie en période d'entretien selon le genre

Patients	Total	Hommes	femmes
Dates			
J15	10	6	4
J30	8	5	3
J60	4	3	1
J90	4	3	1
J120	3	2	1

Dès le quinzième jour post transplantation, le nombre des patients anémiques avait diminué. Le premier mois 08 patients (72.7 %) étaient anémiques (05 hommes et 03 femmes), le deuxième et le troisième mois : 04 patients (36.3 %) anémiques (03 hommes et une femme)

4. Les leucocytes :

Tableau 21 : Variation des taux moyens des leucocytes en fonction du temps et du genre des patients

Patients Dates (N x10³/mm³)	Total (N= 11)	Hommes (N= 7)	Femmes (N= 4)
J0	6.44 ± 2.01	6.71 ± 2.44	5.97 ± 1.04
J1	9.76 ± 1.98	9.65 ± 2.29	11.11 ± 2.06
J2	8.36 ± 2.62	8.12 ± 2.83	8.71 ± 2.24
J3	5.92 ± 2.69	5.93 ± 3.19	5.93 ± 1.43
J4	4.67 ± 2.02	4.83 ± 2.59	4.31 ± 0.48
J5	4.57 ± 1.66	4.35 ± 1.9	4.91 ± 1.15
J6	7.16 ± 2.76	7.01 ± 3.31	7.45 ± 0.90
J7	6.55 ± 1.64	6.15 ± 1.79	7.25 ± 1.23
J15	10.17 ± 3.58	10.40 ± 3.72	9.78 ± 3.84
J30	8.91 ± 3.05	8.19 ± 3.24	10.60 ± 2.12
J60	9.53 ± 5.77	9.60 ± 6.23	8.23±0.61
J90	7.22 ± 2.63	5.40 ± 6.23	7.14 ± 2.66
J120	8.98 ± 2.71	8.92 ± 3.26	9.91 ± 2.58

Les moyennes des taux de leucocytes étaient normales (entre 4 et 10 x 10³/mm³) pour tous les patients durant les trois premiers mois après la transplantation.

a) Variation des moyennes des leucocytes en fonction du traitement d'induction

Tableau 22 : variation des moyennes des leucocytes en fonction du traitement d'induction

Traitement d'induction Dates (n x 10 ³ /mm ³)	Anti-thymocyte globuline de lapin (N= 8)	Anti-RIL2 (N= 3)	p
J0	6.96 ± 2.08	5.06 ± 1.07	0.3
J1	9.18 ± 1.6	11.31 ± 1.08	0.6
J2	7.55 ± 2.36	10.23 ± 2.21	0.1
J3	4.66 ± 1.54	9.29 ± 2.17	0.4
J4	3.63 ± 0.71	8.85 ± 0.65	0.0003
J5	3.98 ± 1.04	6.97 ± 1.52	0.004
J6	6.89 ± 1.83	9.35 ± 3.22	0.3
J7	6.14 ± 1.68	7.65 ± 1.03	0.3
J15	10.06 ± 4.25	10.46 ± 0.9	0.2

Les moyennes des GB étaient normales pour les patients sous Ac Anti R-IL2 sauf pour le premier, le deuxième et le quinzième jour où ils ont présenté une hyperleucocytose. Aux 4^{ème} et 5^{ème} jours post transplantation, les patients qui recevaient l'Anti-thymocyte globuline avaient présenté une leucopénie.

b) La leucopénie :

- (1) La Leucopénie selon le genre des patients

Tableau 23 : La leucopénie selon le genre des patients

Patients Date de la leucopénie	Total (N= 11)	Hommes (N= 07)	Femmes (N= 04)
J0	0	0	0
J3	4	3	1
J5	5	4	1
J8	1	1	0
J15	0	0	0
J30	1	1	0
J60	0	0	1
J90	0	0	0
J120	0	0	0

A partir du 3^{ème} jour post transplantation rénale, une leucopénie était observée chez 04 patients (36.3 %) dont une femme. Au huitième jour, un seul homme avait présenté une leucopénie. Au deuxième mois post transplantation, une femme avait présenté une leucopénie à 1900 GB/mm³ puis à 900 GB/mm³ en même temps qu'elle avait contracté une infection covid-19 (le traitement par le mycophenolate mofetil avait été interrompu). Au-delà du deuxième mois aucun patient n'avait présenté de leucopénie.

c) Les anomalies du taux des leucocytes selon le traitement d'induction :

Tableau 24 : Les anomalies des leucocytes en fonction du traitement d'induction

Traitement Dates	Anti-thymocyte globuline de lapin (N=8)		Anti-ILR2 (N=3)	
	Leucopénie	Hyperleucocytose	Leucopénie	Hyperleucocytose
J0	0	1	0	0
J1	0	1	0	2
J3	4	0	0	1
J5	5	0	0	0
J8	1	0	0	2
J15	0	4	0	2

On remarque chez les patients sous Ac anti-R-IL2 : aucun malade n'avait présenté une leucopénie et deux patients avaient développé une hyperleucocytose. Contrairement, 05 patients sous l' Anti-thymocyte globuline avaient présenté au 5^{ème} jour post transplantation une leucopénie et 4 avaient présenté une hyperleucocytose le quinzième jour après la transplantation.

d) Les valeurs moyennes du taux des leucocytes selon le traitement d'entretien

Tableau 25 : Les variations des moyennes des leucocytes en fonction du traitement d'entretien

GB	Mycophenolate mofetil (N=10)				Azathioprine (N= 1)			
	J15	M1	M2	M3	J0	M1	M2	M3
Moyennes (N x10 ³ /mm ³)	10.17 ± 3.41	9.27 ± 2.85	6.91 ± 2.7	7.55 ± 2.4	6.72	5,75	6,36	7,2
Extrêmes (N x 10 ³ /mm ³)	4.2-15.3	3.64-12.9	2.3-10.8	4.8-10.5	/	/	/	/

Les moyennes des GB étaient normales pour les patients sous les deux types d'anticalcineurine au cours du traitement d'entretien.

e) La leucopénie en période d'entretien :

Tableau 26 : La leucopénie en période d'entretien

Les dates (N x 10 ³ /mm ³)	Total (N= 11)	Hommes (N= 7)	Femmes (N= 4)	p
J15	10.17 ± 3.58	10.40 ± 3.72	9.78 ± 3.84	0.8
J30	8.91 ± 3.05	8.19 ± 3.24	10.60 ± 2.12	0.3
J60	7.12 ± 2.29	6.65 ± 2.57	8.23 ± 0.61	0.03
J90	7.22 ± 2.63	7.42 ± 5.26	7.14 ± 2.66	0.02
J120	8.98 ± 2.71	8.92 ± 3.26	9.91 ± 2.58	0.3

Durant la période de traitement d'entretien les moyennes de GB étaient normales pour tous les patients (hommes et femmes)

5. Le taux de plaquettes :

Tableau 27 : Le taux de plaquettes selon le sexe

Patients Taux de plaquettes aux dates	Total (N= 11)	Hommes (N= 7)	Femmes (N= 4)	p
J0 (Nx10 ³ /mm ³)	260,0 ± 108.6	256.1 ± 108.5	267.0 ± 125.0	0.7
J1 (Nx10 ³ /mm ³)	209.8 ± 79.4	224.8 ± 80.1	183.5 ± 82.1	0.8
J2 (Nx10 ³ /mm ³)	191.5 ± 85.1	193.1 ± 72.5	188.7 ± 116.5	0.3
J3 (Nx10 ³ /mm ³)	172.0 ± 71.1	186.5 ± 69.0	146.5 ± 77.3	0.7
J4 (Nx10 ³ /mm ³)	168.2 ± 67.0	178.5 ± 61.6	150.0 ± 81.9	0.5
J5 (Nx10 ³ /mm ³)	188.4 ± 68.3	207.1 ± 61.5	155.7 ± 75.7	0.6
J6 (Nx10 ³ /mm ³)	211.2 ± 62.8	226.8 ± 43.4	187.7 ± 86.4	0.1
J7 (Nx10 ³ /mm ³)	242.5 ± 97.9	271.0 ± 97.1	192.7 ± 88.7	0.9
J15 (Nx10 ³ /mm ³)	280.3 ± 83.8	286.0 ± 96.0	270.5 ± 69.0	0.6
J30 (Nx10 ³ /mm ³)	269.6 ± 94.6	261.7 ± 105.3	267 ± 66.6	0.4
J60 (Nx10 ³ /mm ³)	245.8 ± 38.3	245.3 ± 45.2	247 ± 28.4	0.4
J90 (Nx10 ³ /mm ³)	274.6 ± 61.8	271.6 ± 65.7	245.2 ± 33.4	0.5
J120 (Nx10 ³ /mm ³)	283.4 ± 53.2	281.6 ± 84.2	280 ± 44.0	0.4

A J0 le taux de plaquettes était dans les normes ; une légère diminution chez les deux sexes et surtout chez les femmes a été remarquée de J1 jusqu'à J15 (durant toute la période du traitement d'induction, tout en restant dans la fourchette normale). Au-delà un retour aux normes a été observé correspondant à la période du traitement d'entretien.

a) Variation du taux de plaquettes en fonction du temps

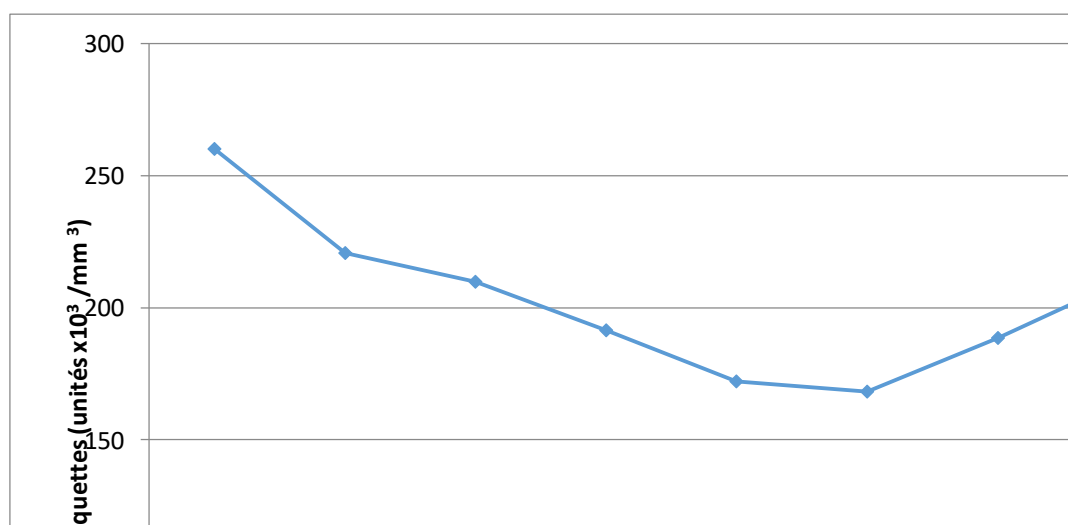


Figure 31 : variation du taux de plaquettes en fonction du temps

Ce graphe montre que les moyennes des plaquettes étaient dans les normes ($150-300 \times 10^3 / \text{mm}^3$) durant toute la période du traitement immunosuppresseur.

b) Taux moyens des plaquettes selon le traitement d'induction :

Tableau 28 : Taux moyens des plaquettes selon le traitement d'induction

Traitement d'induction Dates ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	Anti-thymocyte globuline de lapin (N= 8)	Anti-RII2 (N= 3)	P
J0	260.8 \pm 99.1	258.0 \pm 156.7	0.3
J1	187.1 \pm 80.7	270.3 \pm 34.2	0.2
J2	161.2 \pm 69.6	272.3 \pm 75.8	0.3
J3	149.0 \pm 70.4	233.3 \pm 12.6	0.3
J4	149.7 \pm 68.4	217.3 \pm 33.0	0.3
J5	177.1 \pm 75.2	218.6 \pm 40.1	0.3
J6	194.0 \pm 62.6	251.3 \pm 50.3	0.3
J7	233.2 \pm 112.1	267.3 \pm 51.1	0.2

Une diminution du taux des plaquettes était observée chez quelques patients qui avaient reçu des anticorps polyclonaux en période d'induction (J3, et J4) contre aucun patient sous anticorps anti-R-IL2.

c) Variation des plaquettes selon le traitement d'entretien :

Tableau 29 : les variations des plaquettes selon le traitement d'entretien

Les protocoles Taux de plaquettes (N x 10 ³ /mm ³)	Mycophenolate mofetil (N=10)				Azathioprine (N=1)			
	J0	M1	M2	M3	J0	M1	M2	M3
<150	01	0	0	01	0	0	0	0
150 - 400	08	10	10	09	1	0	01	01
> 400	02	0	0	0	0	01	0	0

Dans le tableau, on remarque que presque la totalité des patients avaient des taux de plaquettes normaux lors la période d'entretien. Un seul patient avait une thrombopénie au troisième mois de la transplantation rénale qui prenait du mycophenolate mofetil.

6. Variation des moyennes des plaquettes selon le traitement d'entretien

Tableau30 : variation des moyennes des plaquettes en fonction du traitement d'entretien

Protocoles Taux de plaquettes (N x 10 ³ /mm ³)	Mycophenolate mofetil (N= 10)				Azathioprine (N= 1)			
	J0	M1	M2	M3	J0	M1	M2	M3
Moyennes	260 ± 103	245 ± 53.8	251.4± 44.2	219.8 ±58.9	377	491	243	/
Extrêmes	140-452	181-379	196-329	142-288	/	/	/	/

Les moyennes des plaquettes étaient normales pour les patients sous les deux protocoles d'entretien.

a) La thrombopénie en période d'induction :

Tableau 31 : La thrombopénie selon la période d'induction

Traitement d'induction Dates de prélèvement	Total	Anti-Rll-2 (N=3)	Anti- thymocyte globuline de lapin (N= 8)	P
J0	1	0	1	0.7
J1	2	0	2	0.5
J2	4	0	4	0.2
J3	4	0	4	0.2
J4	4	0	4	0.2
J5	3	0	3	0.3
J6	2	0	2	0.4
J7	0	0	0	-

La thrombopénie est très fréquente durant la période post-opératoire précoce lorsque les patients recevaient de la thymoglobuline. Alors qu'aucun malade sous Ac anti R-IL2 n'avait développé une thrombopénie.

b) La thrombopénie selon le genre au cours du traitement d'entretien :

Tableau 32 : La thrombopénie selon le genre des patients

Dates	Total	Hommes	Femmes
J15	0	0	0
J30	0	0	0
J60	0	0	0
J90	1	1	0
J120	1	1	0

Il n'a pas été observé de thrombopénie durant la période d'entretien sauf chez un patient.

7. La glycémie :

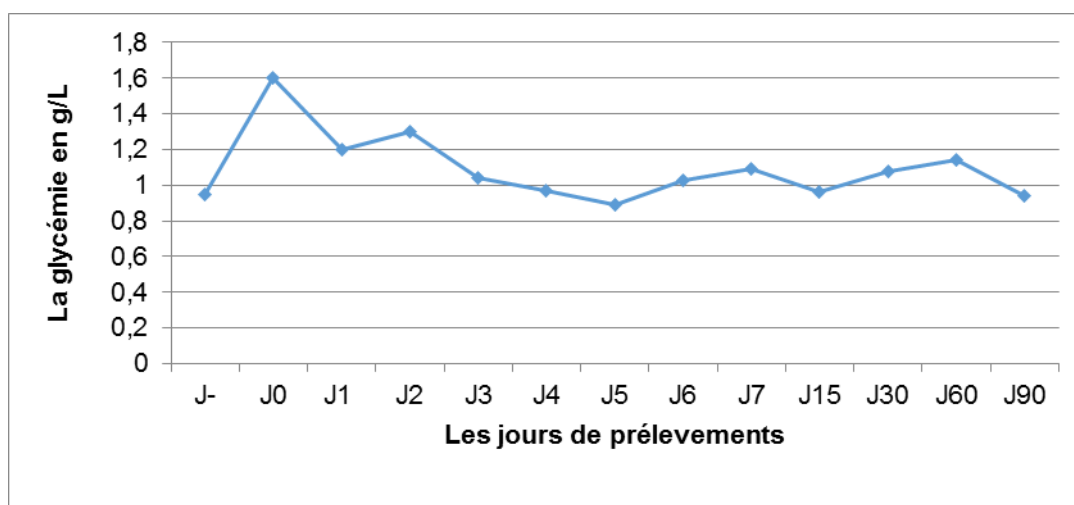


Figure 32 : variation de la glycémie en fonction du temps

La glycémie était élevée le premier jour post transplantation mais revenait dans les normes une fois que les apports en sérum glucosé et les doses de corticoïdes étaient diminuées.

a) Les variations de la glycémie au cours du suivi :

Tableau 33 : Les variations de la glycémie au cours du suivi

Traitement d'entretien	Total (N= 11)	Tacrolimus (N= 3)	Ciclosporine (N= 8)	P
Glycémie aux dates				
J0 (g/l)	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.1	0.2
J1 (g/l)	1.2 ± 0.3	1.1 ± 0.5	1.2 ± 0.3	0.3
J7 (g/l)	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.3	0.4
J15 (g/l)	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.8	0.9 ± 0.2	0.3
J30 (g/l)	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.2
J60 (g/l)	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.4
J90 (g/l)	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.3
J120 (g/l)	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.3

Aucun transplanté rénal n'avait développé un diabète post transplantation durant leur suivi, par contre certains patients avaient présenté une intolérance au glucose à partir du premier mois post transplantation ($1,10 > \text{glycémie} \leq 1,26 \text{ g/L}$, $6,1 > \text{glycémie} \leq 6,9 \text{ mmol/l}$).

b) Variation de la glycémie selon le traitement d'entretien

Tableau 34 : les variations de la glycémie en fonction du traitement d'entretien

Les protocoles	Tacrolimus (N= 8)				Ciclosporine (N= 3)			
	J0	M1	M2	M3	J0	M1	M2	M3
≤ 1.10 g/l	01	03	03	03	01	02	0	02
1.10 < glycémie ≤ 1.26 g/l	01	02	02	01	01	0	02	0
>1.26 g/l	06	02	01	01	01	01	01	0

La prise d'un anticalcineurine s'accompagne d'un trouble du métabolisme du glucose notamment au premier mois correspondant généralement à des doses élevées de corticoïdes et d'anticalcineurine.

Au premier mois de la transplantation 25 % des patients sous tacrolimus avaient présenté une hyperglycémie contre 33 % des patients sous ciclosporine. Au-delà d'un mois post transplantation ; période durant laquelle le traitement immunosuppresseur est déjà allégé le pourcentage des patients sous les deux protocoles qui présentaient une hyperglycémie a diminué par rapport au premier mois post greffe.

8. L'urée :

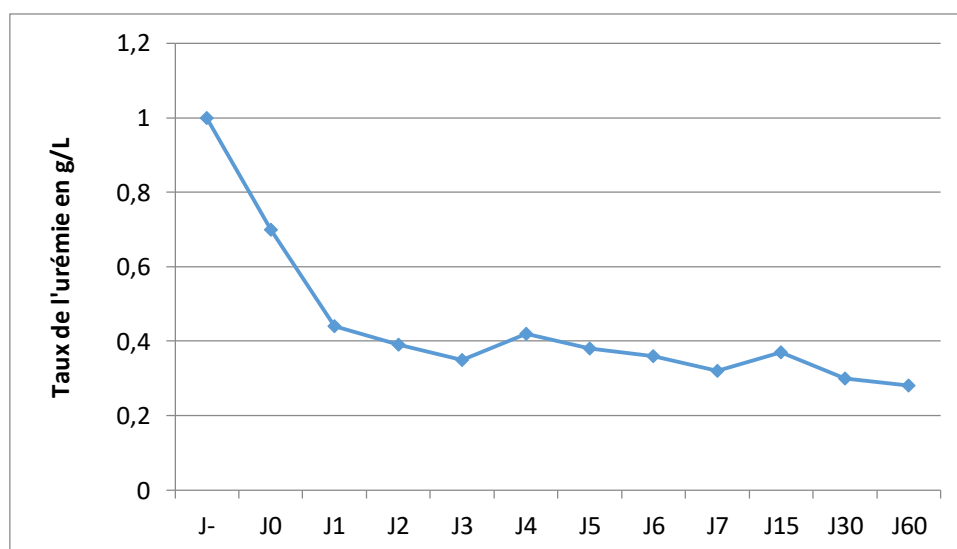


Figure 33 : évolution de l'urémie après la transplantation rénale

La courbe représente les taux d'urée durant toute la période du suivi. Les moyennes de l'urée sanguine étaient augmentées le premier jour de la transplantation, puis se normalisaient dès que le greffon rénal devenait fonctionnel.

9. La Créatinine :

a) Les valeurs moyennes de la créatininémie selon le genre :

Tableau 35 : évolution de la créatininémie selon le genre

Genre Créatininémie à	Total (N=11)	Hommes (N= 7)	Femmes (N= 4)	P
J0 (mg/l)	85.5 ± 39.7	100.7 ± 40.1	58.9 ± 23.9	0.05
J1 (mg/l)	53.3 ± 21.4	59.8 ± 24.3	41.9 ± 8.3	0.1
J7 (mg/l)	13.1 ± 3.1	14.3 ± 3.4	11.0 ± 0.8	0.03
J15 (mg/l)	12.3 ± 3.1	13.0 ± 2.0	11.2 ± 0.5	0.04
J30 (mg/l)	12.2 ± 1.8	12.9 ± 3.2	10.6 ± 2.5	0.7
J60 (mg/l)	12,1 ± 2,4	11.7 ± 3.8	9,9 ±1,8	0.2
J90 (mg/l)	12,3 ± 3,0	13,2 ± 3,2	11,0 ± 2,0	0.4
J120 (mg/l)	11.6 ± 3.3	12.8 ± 3.6	10.4 ± 0.8	0.3

Les hommes de cette série avaient présenté une créatininémie plus élevée que celle des femmes le jour de l'intervention mais sa correction en fonction du temps et au-delà de la première semaine post greffe était plus rapide chez les hommes par rapport aux femmes durant toute la période du suivi. La différence était statistiquement significative à J7 et J15 post transplantation rénale.

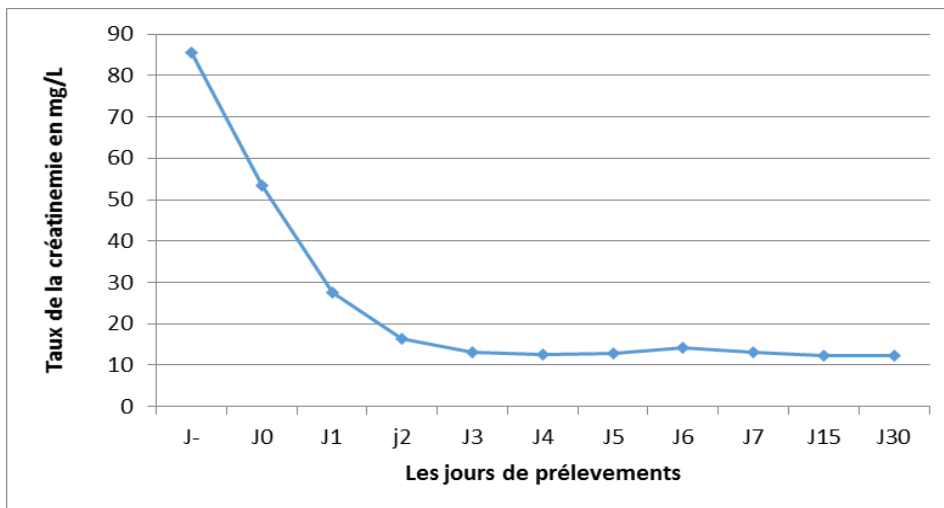


Figure 34 : évolution de la créatininémie après la transplantation rénale

Les moyennes de la créatininémie étaient élevées du fait de l'état d'urémie des patients, puis le taux de la créatininémie baissait dès que le greffon rénal devenait fonctionnel et cela dès le deuxième jour post opératoire la créatininémie était moins de 20 mg/l pour se rapprocher des valeurs normales vers le 3^{ème} jour post transplantation.

b) Les valeurs moyennes de la créatininémie selon le traitement d'entretien :

Tableau 36 : évolution de la créatininémie selon le traitement d'entretien

Traitement d'entretien Créatininémie (mg/l) à	Total	Tacrolimus (N= 8)	Ciclosporine (N= 3)	P
J0	85.5 ± 39.7	70.2 ± 20.9	126.3 ± 54.2	0.04
J7	53.3 ± 21.4	11.7 ± 2.3	16.6 ± 2.0	0.9
J15	13.1 ± 3.1	11.5 ± 0.9	14.6 ± 1.5	0.2
J30	12.3 ± 3.1	11.5 ± 2.9	13.8 ± 3.3	0.6
J60	12,1 ± 2,4	11,2 ± 2,7	12.2 ± 4.5	0.2
J90	12,3 ± 3,0	11,2 ± 2,8	15,0 ± 0,8	0.1
J120	13,3 ± 3,2	11,4 ± 2,6	14,6 ± 1,6	0.2

Pour les patients sous Tacrolimus, au-delà de la première semaine post greffe la créatinémie se rapprochait des valeurs normales durant toute la période du suivi, contrairement aux patients sous Ciclosporine qui avaient présenté des taux de créatinémie plus élevés que ceux qui sont sous Tacrolimus mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p > 0.05$).

10. Le Débit de filtration glomérulaire (DFG) :

a) Evolution du DFG selon le sexe durant la période d'induction :

Tableau 37 : Evolution du DFG selon le sexe en période d'induction

Sexe DFG	Total	Hommes (N=7)	Femmes (N=4)	P
J0 (ml/mn/1.73m ²)	8,72 ± 3,87	7,71 ± 2,98	10.50 ± 5.06	0.3
J1 (ml/mn/1.73m ²)	32,81 ± 16,39	31.85 ± 17.97	34.50 ± 15.60	0.3
J2 (ml/mn/1.73m ²)	56,81 ± 26,84	57.57 ± 28.50	55.50 ± 27.81	0.4
J3 (ml/mn/1.73m ²)	67,27 ± 24,00	69.85 ± 27.78	62.75 ± 18.26	0.3
J4 (ml/mn/1.73m ²)	69,09 ± 28,73	72.71 ± 25.92	62.75 ± 16.13	0.2
J5 (ml/mn/1.73m ²)	70,00 ± 28,73	74.85 ± 39.99	61.50 ± 17.00	0.3
J6 (ml/mn/1.73m ²)	61,72 ± 21.67	67.42 ± 23.58	51.75 ± 15.64	0.3
J7 (ml/mn/1.73m ²)	66,72 ± 22.50	69.00 ± 27.76	62.75 ± 10.65	0.2
J15 (ml/mn/1.73m ²)	68,72 ± 17,07	73.28 ± 19.67	60.75 ± 8.01	0.3

Le DFG était diminué les premiers jours de la greffe ; on remarque son amélioration dès le 3^{ème} jour post greffe chez tous les patients, mais cette correction est plus rapide chez les hommes en période d'induction par rapport aux femmes de cette série (différence non statistiquement significative).

b) Evolution du DFG selon le traitement d'induction :

Tableau 38 : Evolution du DFG selon le traitement d'induction

Traitement DFG à	ATG (N=8)	Anti R-IL2 (N=3)	p
J0 (ml/mn/1.73m ²)	7.62 ± 3.20	11.66 ± 4.61	0.2
J1 (ml/mn/1.73m ²)	31.50 ± 16.78	36.33 ± 18.23	0.3
J2 (ml/mn/1.73m ²)	53.50 ± 26.77	65.66 ± 30.53	0.2
J3 (ml/mn/1.73m ²)	66.25 ± 26.65	70.00 ± 19.46	0.2
J4 (ml/mn/1.73m ²)	67.87 ± 25.46	72.33 ± 15.53	0.3
J5 (ml/mn/1.73m ²)	68.50 ± 32.65	74.00 ± 19.05	0.1
J6 (ml/mn/1.73m ²)	58.37 ± 23.28	70.66 ± 16.92	0.3
J7 (ml/mn/1.73m ²)	65.87 ± 26.04	69.00 ± 12.16	0.4
J15 (ml/mn/1.73m ²)	69.62 ± 19.45	66.33 ± 11.01	0.3

Au-delà du 3^{ème} jour de la greffe, le DFG des patients sous les deux types d'anti calcineurine, commençait à se corriger. Pour les patients qui étaient sous anti R-IL-2 leur DFG était plus élevé que celui des patients qui étaient sous ATG durant toute la période d'induction mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p > 0.05$).

c) Evolution du DFG selon le traitement d'entretien :

Tableau 39 : Evolution du DFG selon le traitement d'entretien

Traitement DFG à	Tacrolimus (N= 8)	Ciclosporine (N=3)	P
J15 (ml/mn/1.73m ²)	72.87 ± 18.39	57.66 ± 4.61	0.3
J30 (ml/mn/1.73m ²)	79.37 ± 19.67	64.33 ± 18.14	0.3
J60 (ml/mn/1.73m ²)	85.37 ± 38.48	82.00 ± 39.84	0.3
J90 (ml/mn/1.73m ²)	81.71 ± 40.86	72.90 ± 18.41	0.2
J120 (ml/mn/1.73m ²)	85.34 ± 19.68	78.33 ± 18.25	0,3

Les patients qui étaient sous Tacrolimus en période du traitement d'entretien avaient présenté des valeurs du DFG moyen supérieures à 60 ml/min/1.73m². Les patients sous Ciclosporine avaient aussi présenté des valeurs du DFG moyen supérieures à 60 ml/min/1.73m² sauf à J15 le DFG était inférieur à 60 ml/min/1.73m².

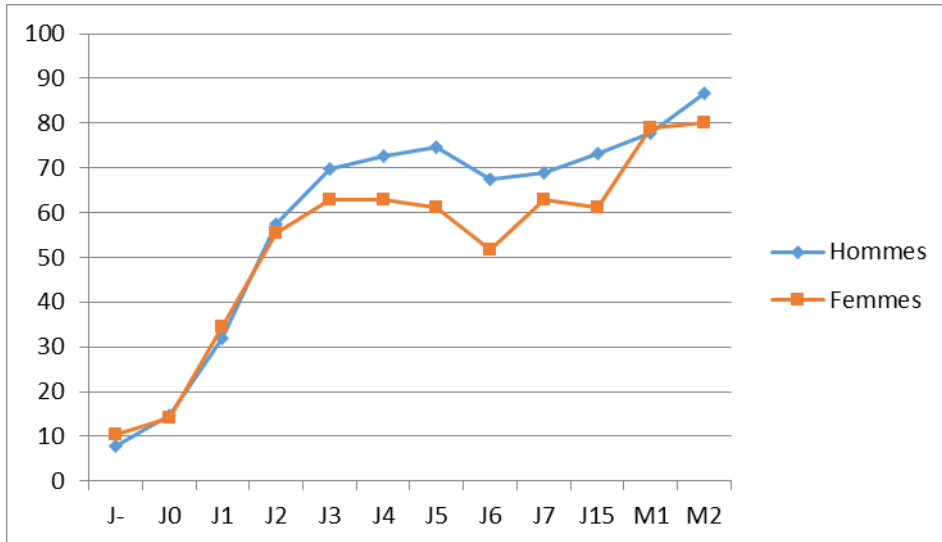


Figure 35 : évolution du DFG après la transplantation rénale selon le sexe

Le DFG (calculé selon la formule MDRD) était inférieur à 60 ml/min/1.73 m² les premiers jours de la transplantation pour les deux sexes, il commençait à se corriger vers le troisième jour post-greffe et sa correction chez les femmes est plus lente par rapport à celui des hommes en fonction du temps.

11. Le Cholestérol

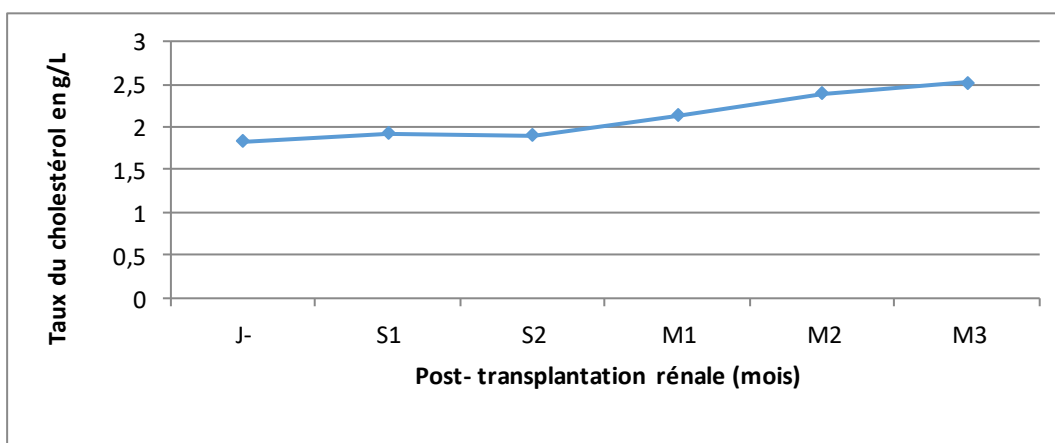


Figure 36 : évolution de la cholestérolémie après la transplantation rénale

Les moyennes du taux du cholestérol étaient comprises entre 1,5 et 2,5 g/L durant toute la durée du suivi. Les moyennes du cholestérol de la totalité des patients étaient normales durant les trois premiers mois post greffe.

a) Variation du taux moyen du cholestérol selon le traitement d'entretien

Tableau 40 : taux moyens de la cholestérolémie en fonction du traitement d'entretien

Traitement Cholestérolémie (g/l)	Total	tacrolimus	ciclosporine	P
J0	1.38 ± 0.6	1.59 ± 0.35	1.68 ± 0.44	0.1
S1	1.92 ± 0.61	1.71 ± 0.41	2.72 ± 0.66	0.2
M1	1.85 ± 0.57	1.85 ± 0.57	2.82 ± 0.04	0.2
M2	2.14 ± 0.52	1.77 ± 0.04	2.61 ± 0.56	0.5
M3	2.37 ± 0.41	2.8 ± 0.45	2.87 ± 0.32	0.5

J : jour, S : semaine, M : mois

Les patients qui ont été sous ciclosporine avaient des taux de cholestérolémie légèrement augmentés (supérieurs à 2.5 g/l) par rapport aux patients qui ont été sous tacrolimus.

b) Variation du taux de cholestérol selon le traitement d'entretien

Tableau 41 : les variations du taux du cholestérol selon les protocoles du traitement d'entretien

Le traitement Cholestérolémie (g/l) à	Tacrolimus				Ciclosporine			
	J0	M1	M2	M3	J0	M1	M2	M3
< 1,5	03	0	0	0	0	0	0	0
1,5 ≤ cholestérolémie <2,5	04	03	02	02	01	0	0	0
≥ 2,5	0	0	0	0	01	01	01	02

Au-delà de 4 semaines ; **33,33%** des patients sous ciclosporine avaient une hypercholestérolémie contrairement aux patients qui recevaient le tacrolimus qui avaient des taux de cholestérol dans les normes.

12. Les triglycérides :

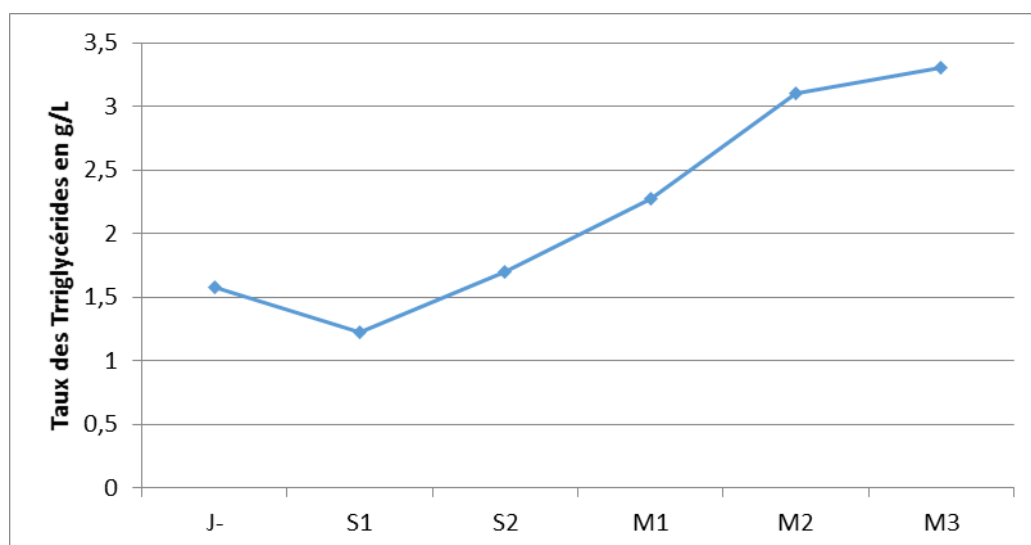


Figure 37 : variation des triglycérides en fonction du temps

Une diminution du taux des triglycérides a été remarquée la première semaine de la greffe ; au-delà le taux a augmenté au fur et à mesure jusqu'à 3,5g/L vers le troisième mois pratiquement.

a) Variation du taux moyen des triglycérides selon le traitement d'entretien

Tableau 42 : évolution des triglycérides en fonction de l'utilisation de l'anticalcineurine

Traitement Triglycérides (g/l)	Total	tacrolimus	Ciclosporine
J0	1.58 ± 0.99	1.19± 0.43	2.94 ± 1.18
M1	1.98 ± 0.85	1.38 ± 0.03	24 ± 1.05
M2	1.83 ± 1.03	1.2 ± 0.63	3.4 ± 0.54
M3	3.31 ± 0.01	1,4 ± 0,04	3.3 ± 0.01
M6	3,42 ± 0,76	1,56 ± 0,7	3.6 ± 1,42

Les taux moyens des triglycérides des patients étaient dans les normes les deux premiers mois après transplantation, ils augmentaient dès le troisième mois.

Les patients qui ont été sous ciclosporine avaient des taux supérieurs à 1.5 g/l, contrairement aux patients qui ont été sous tacrolimus avec des moyennes dans les normes durant toute la durée du traitement

b) Les variations des triglycérides selon le traitement d'entretien

Tableau 43 : les variations des triglycérides selon le traitement d'entretien

Traitement	Tacrolimus				Ciclosporine			
	J0	M1	M2	M3	J0	M1	M2	M3
Taux de triglycérides (g/l) à								
< 0,5	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5 ≤ triglycérides <1,5	04	02	01	0	0	0	0	0
≥1,5	03	0	01	01	02	01	01	02

On remarque que lors du premier jour post-greffe, presque la moitié des patients sous tacrolimus et ciclosporine avaient un taux de triglycérides élevé, le reste des patients avait un taux normal.

Au-delà de 4 semaines, 33,33% des patients sous ciclosporine qui avaient un taux de triglycéride augmenté, contrairement aux patients sous tacrolimus qui présentaient majoritairement un taux de triglycérides dans les normes.

13. Les transaminases :

a) L'Alanine Aminotransférase (ALAT)

Tableau 44 : Les variations de l'alanine transférase selon le traitement immunosuppresseur

Dates	J0	M1	M2	M3
Médiane (UI/l)	13,50	13,50	16,50	17,50
Ecart type	10,315	10,315	24,874	16,161
Minimum	5	8	5	1
maximum	31	36	91	40

Tous les patients de ce groupe ont présenté des concentrations sanguines moyennes d'ALAT dans les normes

b) Aspartate-Amino-Transférase (ASAT)

Tableau 45 : Les variations de l'aspartate amino transférase selon le traitement immunosuppresseur

Dates	J0	M1	M2	M3
Médiane (UI/l)	18	21	17,50	25,40
Ecart type	9,497	14,778	32,333	5,612
minimum	8	10	14	15
maximum	35	54	120	31

Tous les patients de ce groupe ont présenté des concentrations sanguines moyennes d'ASAT dans les normes.

D. Les immunosuppresseurs :

1. La variation intra-individuelle :

a) Le tacrolimus

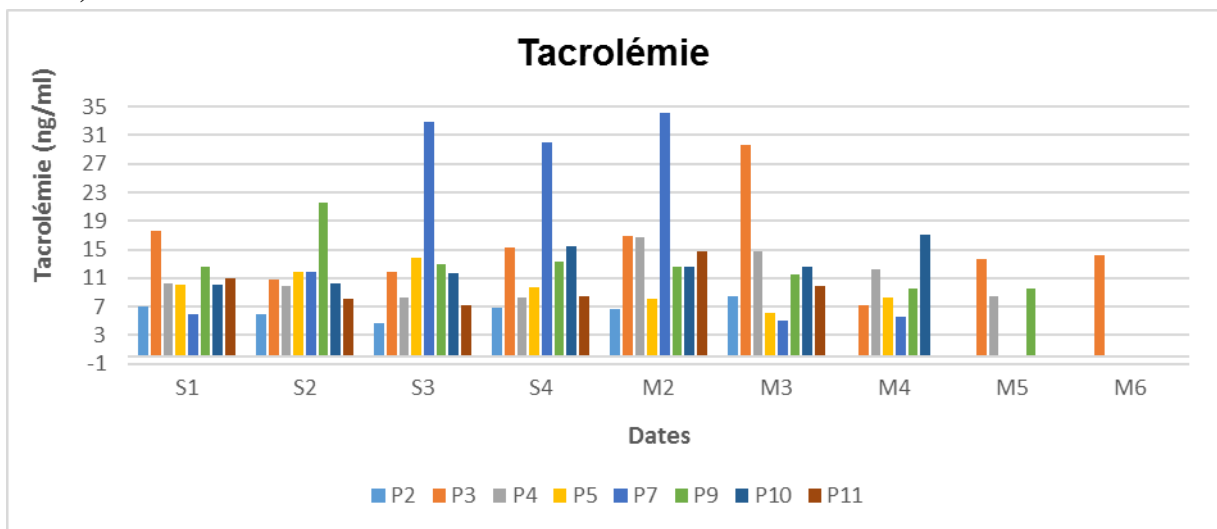


Figure 38 : la tacrolémie durant le suivi des patients

Durant les 3 premiers mois de la greffe, on dénombre dans notre étude 48 prélèvements de tacrolémie dont 14 prélèvements (29.1%) supérieurs aux normes de la fourchette thérapeutique et 8 prélèvements (16.6 %) en sous dosage correspondant respectivement à 5 (62.5 %) et 4 (50 %) patients.

L'étude des variations intra individuelles consiste à évaluer les fluctuations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus ou de la ciclosporine chez un même patient sous une posologie constante.

- **Patient 3 :**

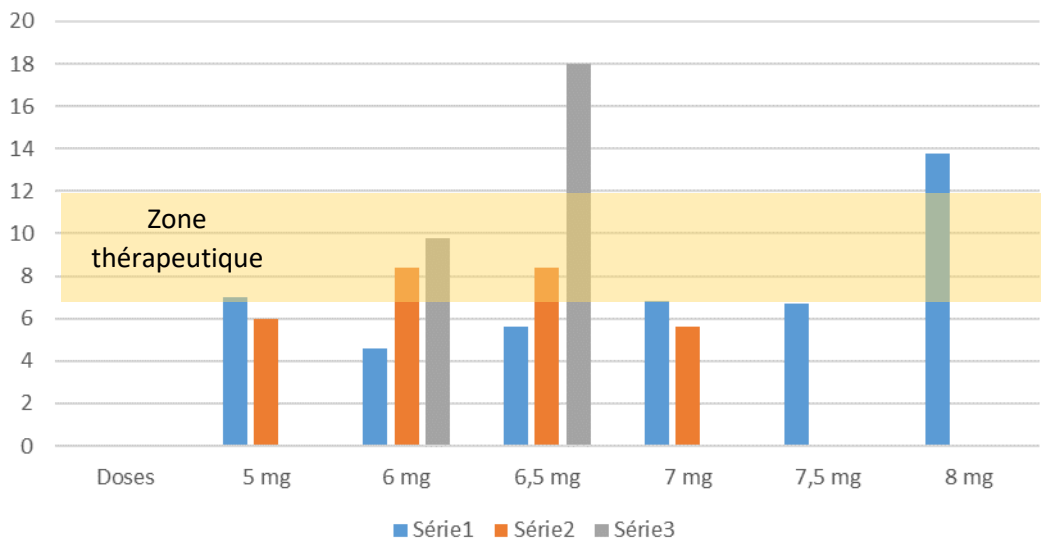


Figure 39 : La variation intra-individuelle du patient 3

On observe que pour la même dose de tacrolimus prise par le malade, le dosage de la tacrolémie est différent. Cette différence peut être aussi importante allant du sous dosage au surdosage, c'est ce qui est constaté pour la prise de ce patient d'une dose de 6.5 mg/j (soit 3.5 mg le matin et 3 mg le soir) : ce dosage passe de 5.6 ng/ml à 18 ng/ml ; obligeant le médecin à contrôler régulièrement la tacrolémie.

- **Patient 4 :**

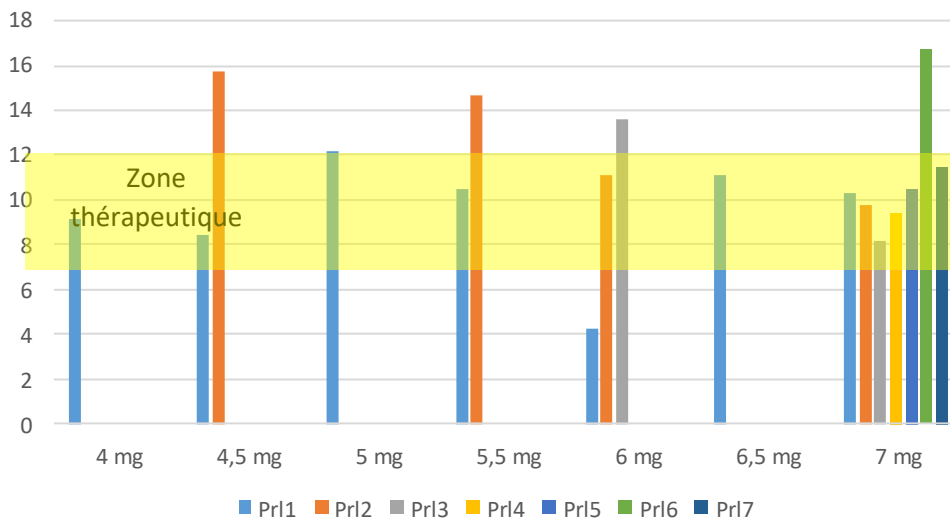


Figure 40 : La variation intra-individuelle du patient 4

Le patient 4 avait présenté des dosages de la tacrolémie différents et passant du sous dosage au surdosage pour la même dose de tacrolimus prise.

b) Ciclosporine.

• Patient 6 :

Ciclosporinémie (C0)

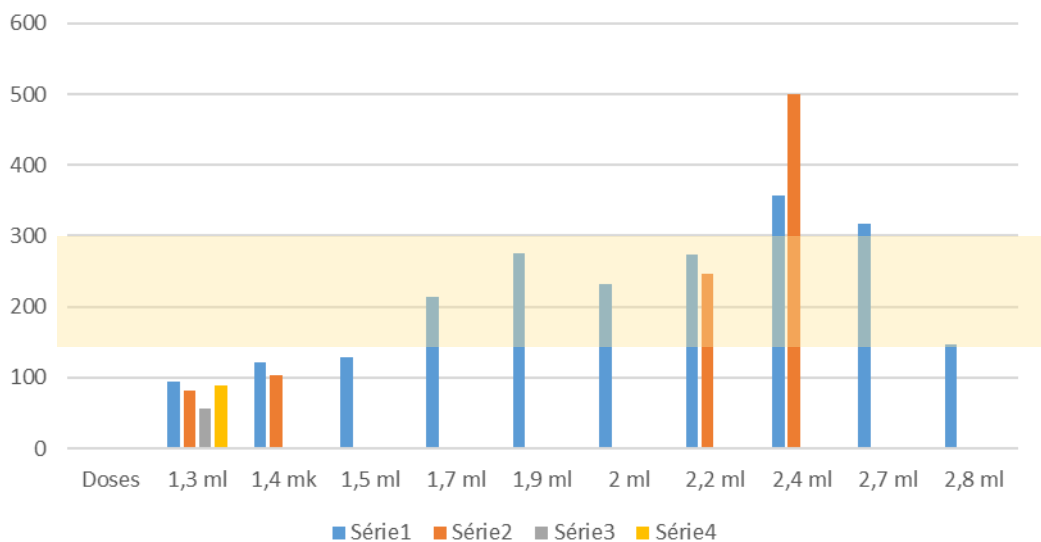


Figure 41 : La variation intra-individuelle du patient 6 (C0)

Ciclosporinémie (C2)

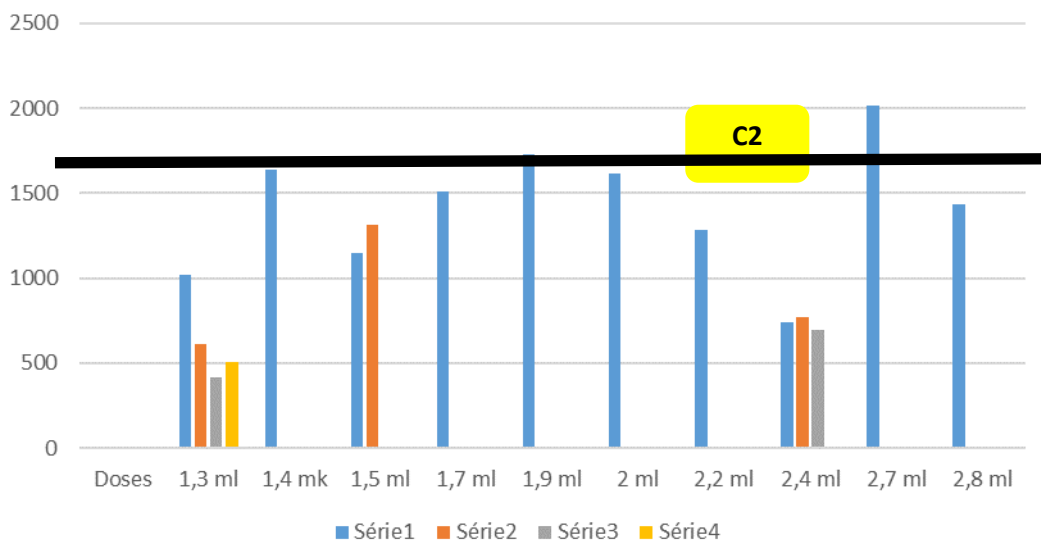


Figure 42 : La variation intra-individuelle du patient 6 (C2)

Le patient 6 avait présenté des dosages de la ciclosporinémie différent avec de larges différences par rapport à la fourchette thérapeutique (C0 et C2), nécessitant des adaptations posologiques régulières.

- **Patient 8 :**

Ciclosporinémie (C0)

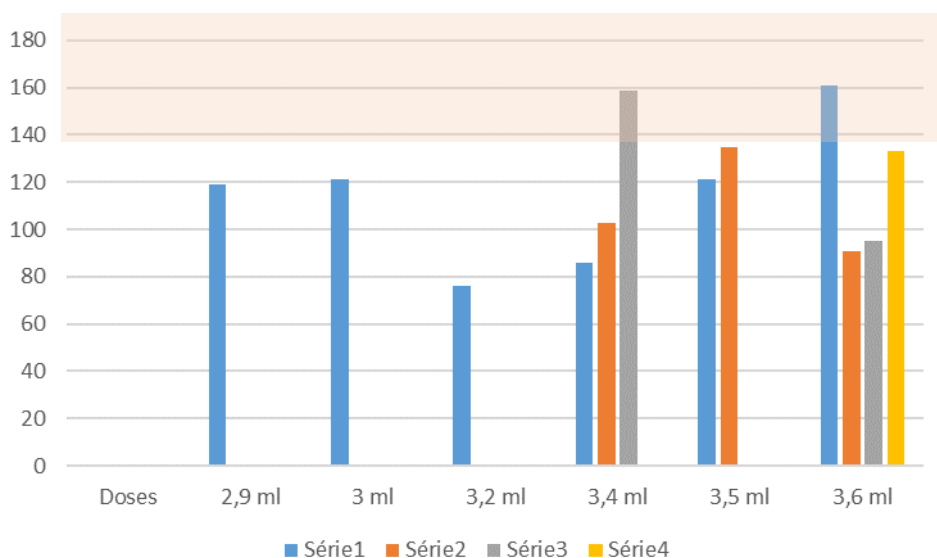


Figure 43 : La variation intra-individuelle du patient 8 (C0)

Ciclosporinémie (C2)

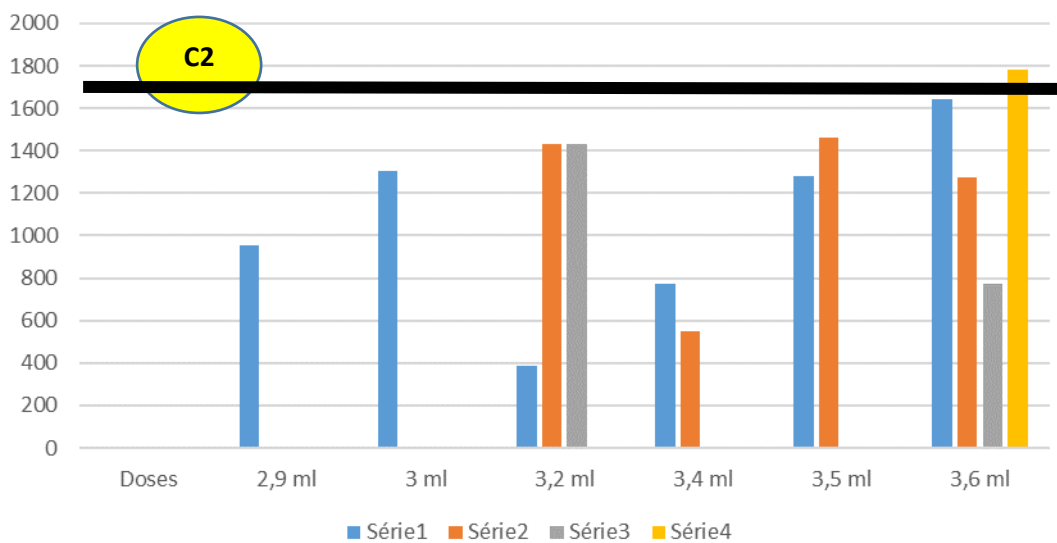


Figure 44 : La variation intra-individuelle du patient 8 (C2)

Le patient 8, malgré l'augmentation des doses de la ciclosporine avait présenté des dosages bas et différents aux deux temps de prélèvements (T0 et T2) pour la même dose de ciclosporine.

2. variations interindividuelles :

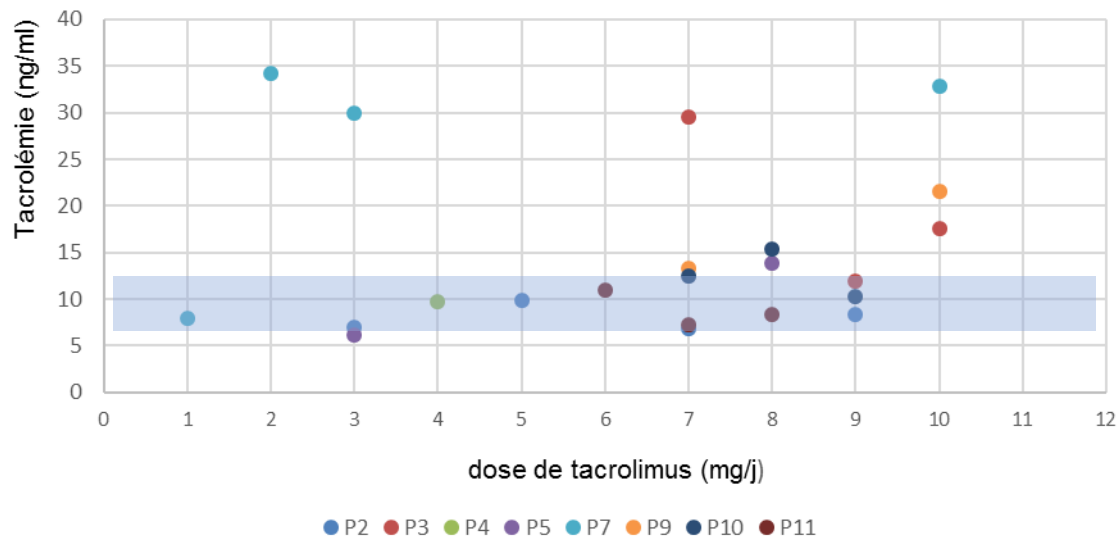


Figure 45 : variations interindividuelles des dosages de tacrolimus

Pour la même dose de tacrolimus prise journalièrement, les dosages de la tacrolémie peuvent être différents. On constate que pour la même dose, les patients peuvent être en sous ou en surdosage.

3. Evolution du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon l'anticalcineurine

a) Tacrolimus

• Patient 2

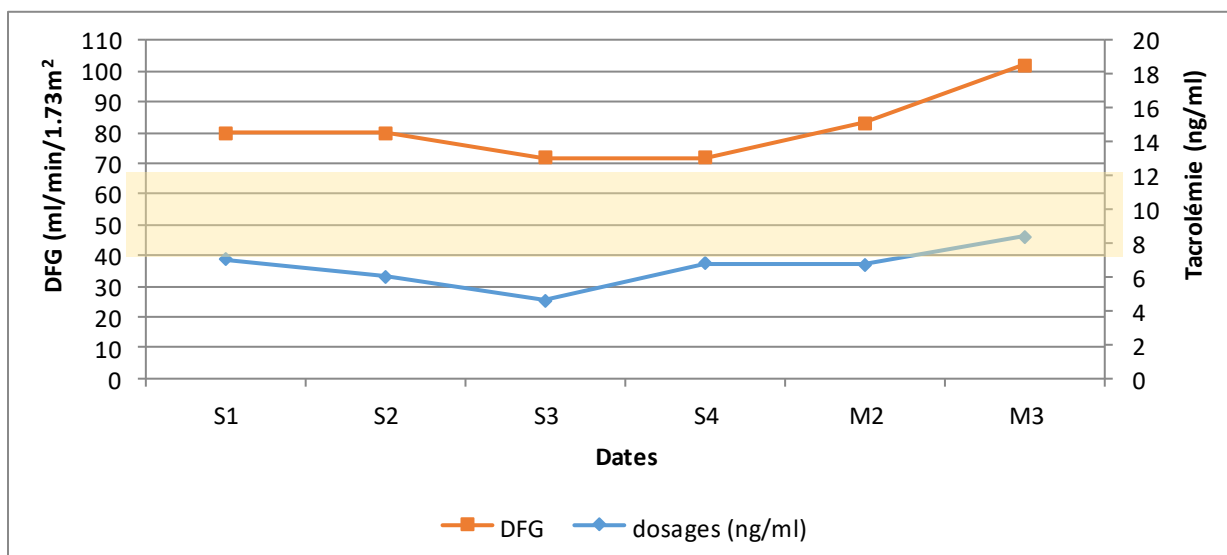


Figure 46 : Evolution du (DFG) selon le Tacrolimus du patient 2

On observe l'évolution du DFG durant les trois (03) premiers mois post- transplantation rénale selon les dosages de la tacrolémie. On arrivait à maintenir la tacrolémie dans la

fourchette thérapeutique en répétant régulièrement les dosages. Le DFG était maintenu normal chez le patient 2.

- **Patient 3 :**

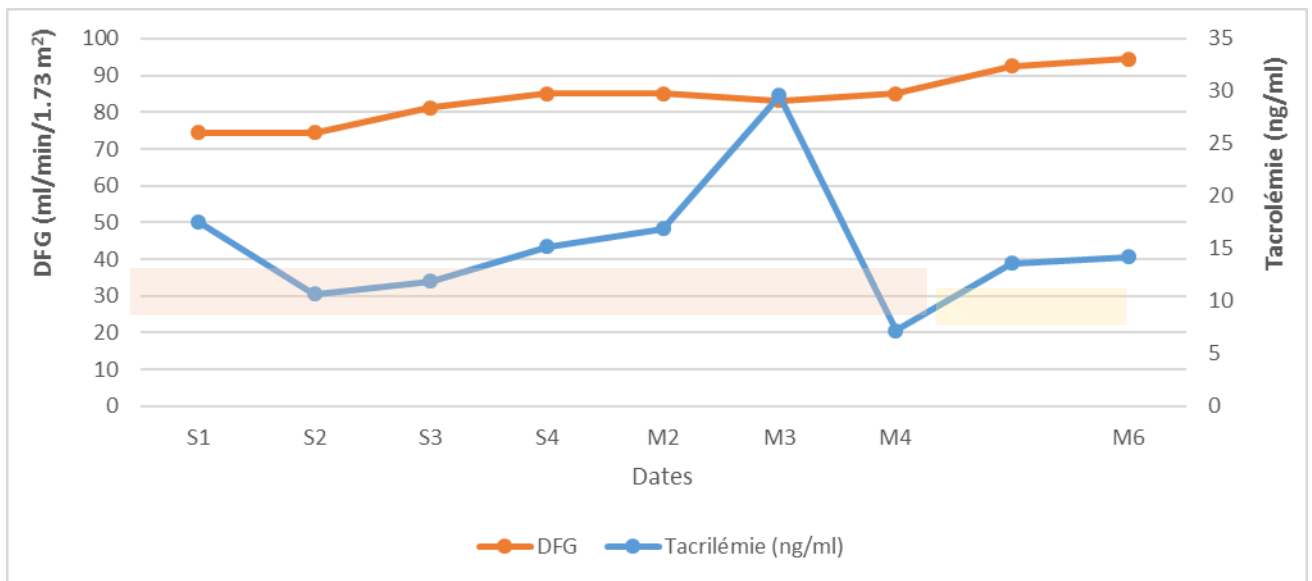


Figure 47 : Evolution du (DFG) selon le Tacrolimus du patient 3

Le patient 3 avait gardé des dosages de la tacrolémie toujours au dessus de la fourchette thérapeutique. Le DFG était resté à des valeurs normales car les modifications des doses du tacrolimus ont été faites rapidement.

- **Patient 4 :**

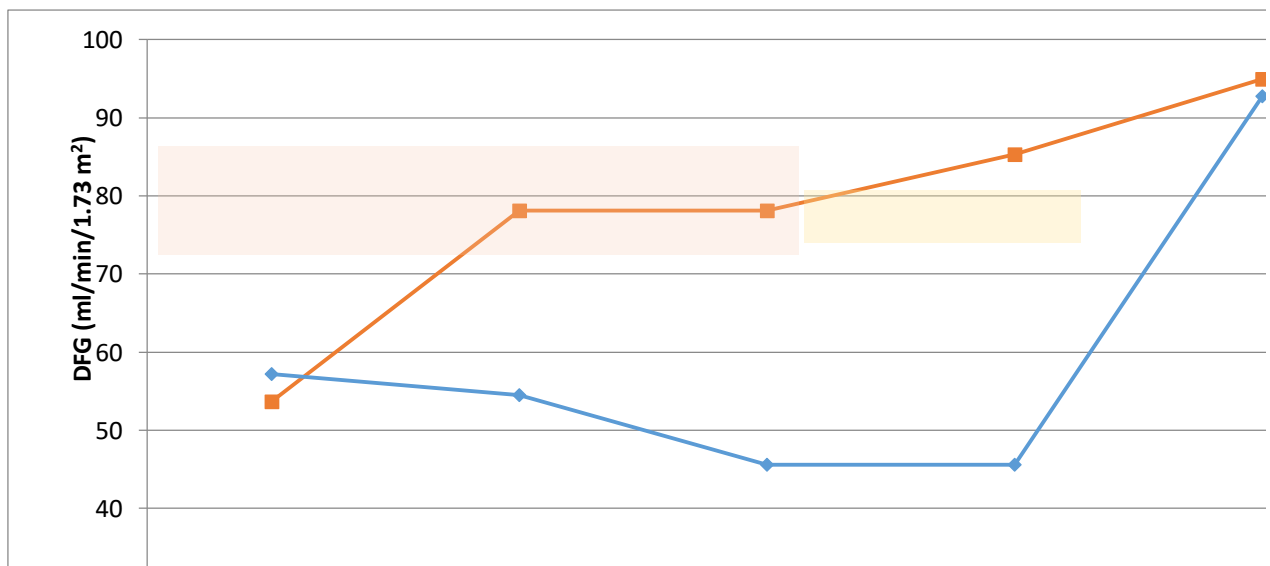


Figure 48 : Evolution du (DFG) selon le Tacrolimus du patient 4

Des adaptations de la posologie ont été faites régulièrement à la fin du premier mois post transplantation pour maintenir le DFG à des valeurs correctes.

- **Patient 5 :**

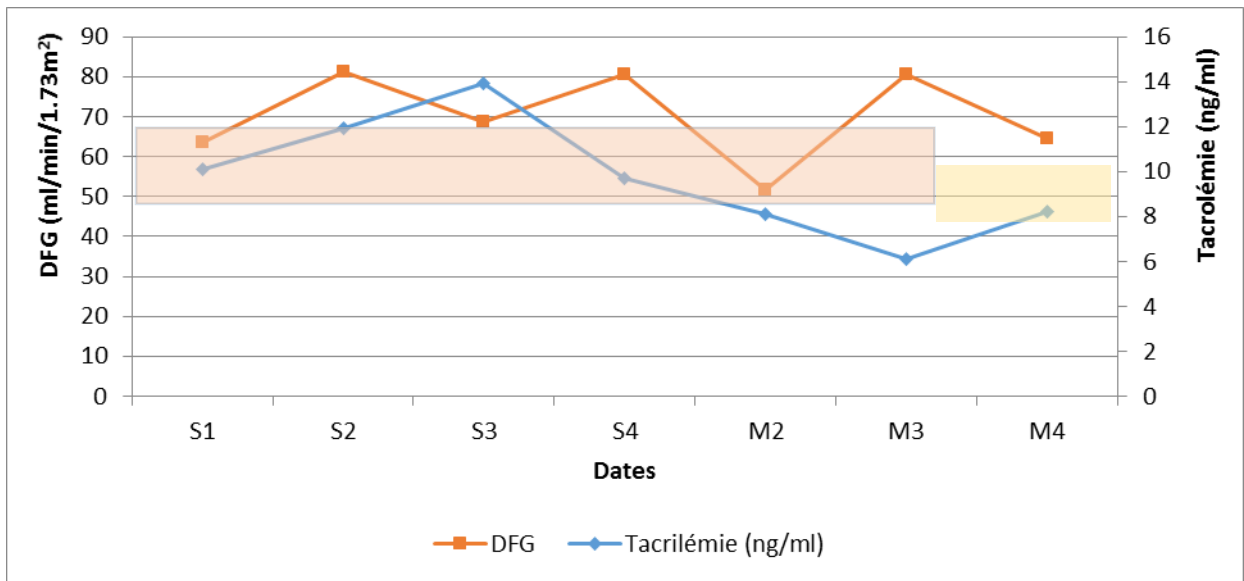


Figure 49 : Evolution du (DFG) selon le Tacrolimus du patient 5

La tacrolémie et le DFG ont été maintenus à des valeurs acceptables sauf pour la tacrolémie qui était au-dessous de la fourchette thérapeutique entre le 2^{ème} et le 3^{ème} mois post transplantation.

- **Patient 7 :**

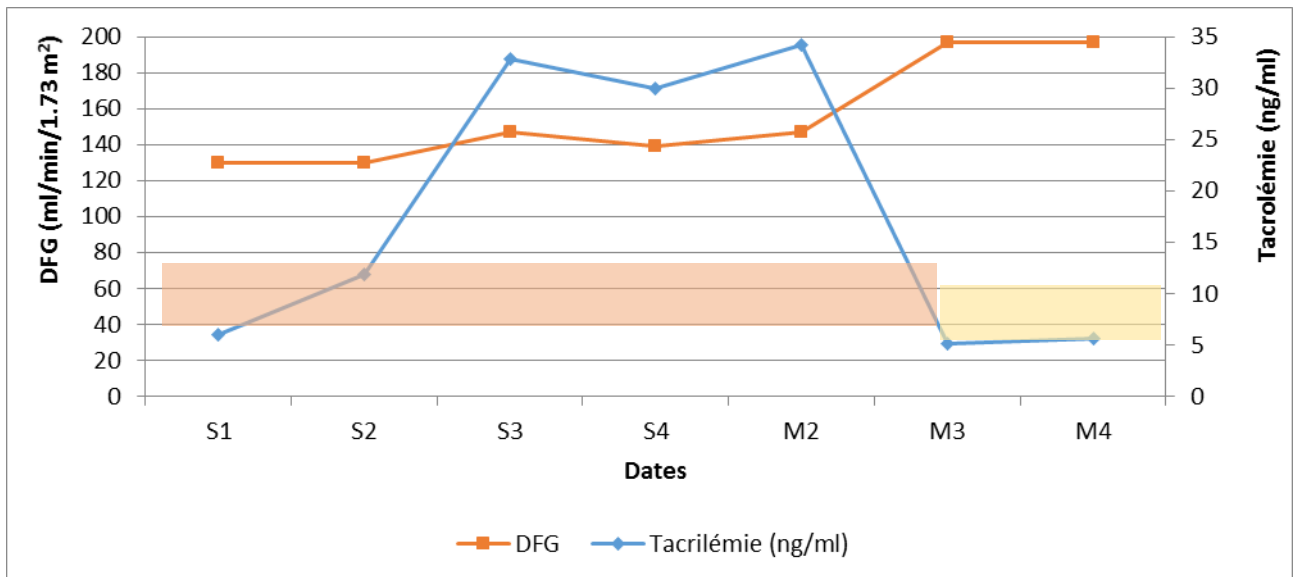


Figure 50 : Evolution du (DFG) selon le Tacrolimus du patient7

On observait chez ce jeune patient de 13 ans des tacrolémies élevées nécessitant des adaptations régulières et rapprochées des doses du tacrolimus pour être dans la fourchette thérapeutique et maintenir le DFG à des valeurs correctes.

- **Patient 9 :**

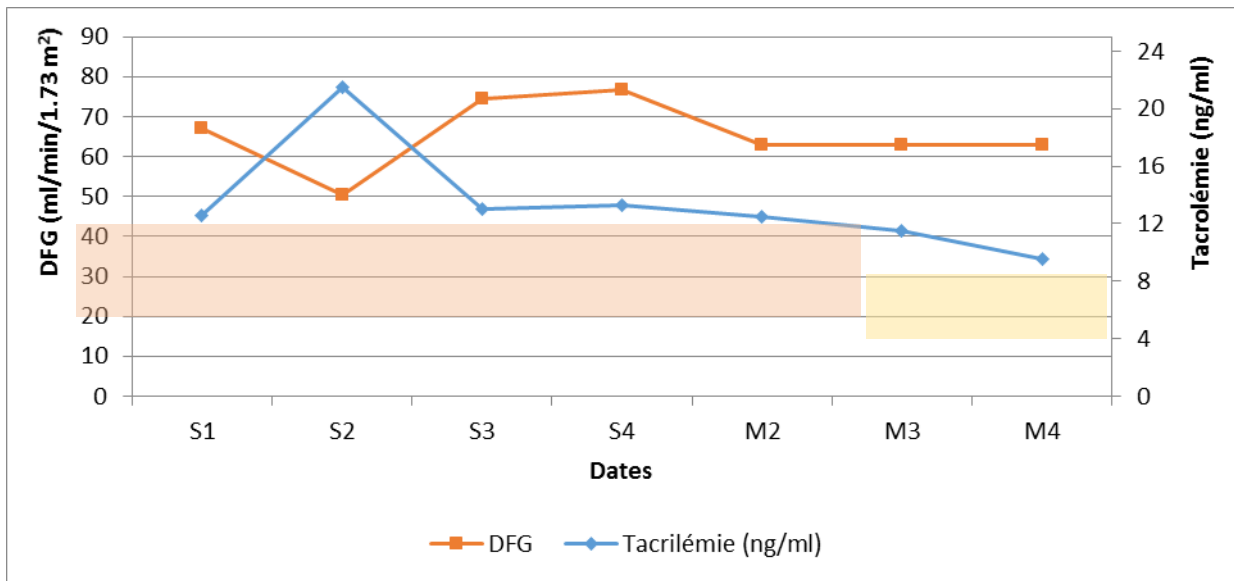


Figure 51 : Evolution du (DFG) selon le Tacrolimus du patient 9

La patiente avait présenté à la 2^{ème} semaine (S2) post transplantation une tacrolémie élevée à 21.5 ng/ml, une adaptation de la posologie a été faite permettant le retour des dosages dans la fourchette thérapeutique. Le DFG a été maintenu à des valeurs correctes.

- **Patient 10 :**

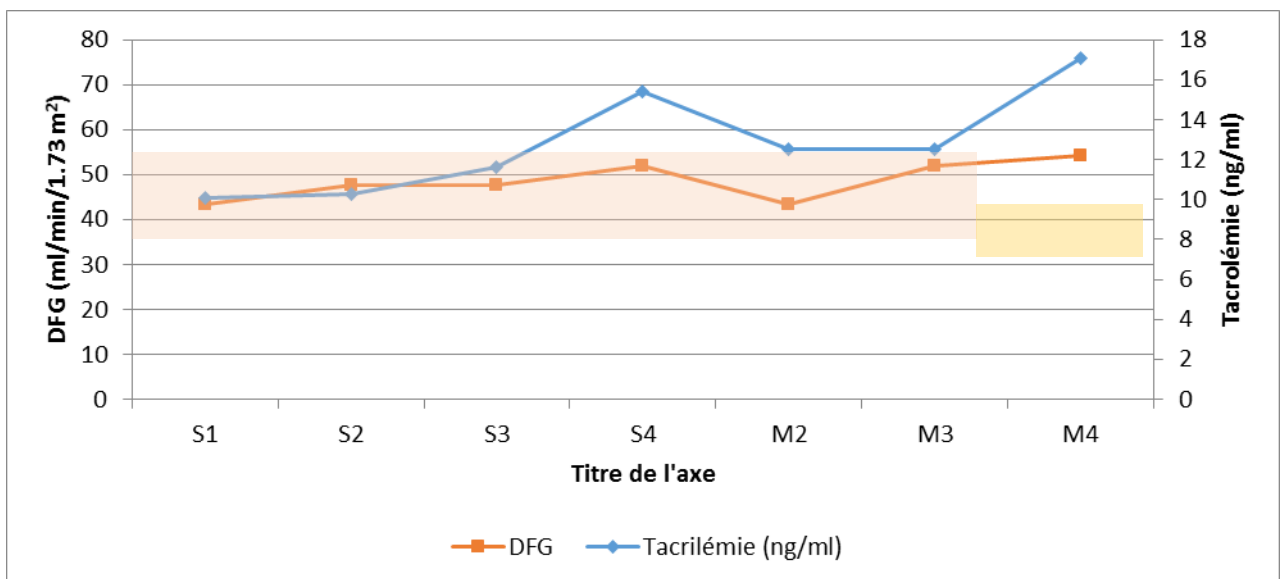


Figure 52 : Evolution du (DFG) selon le Tacrolimus du patient 10

La patiente avait présenté une tacrolémie élevée à la 4^{ème} semaine (S4) post transplantation ayant motivé l'adaptation de la posologie. Après avoir contracté au 3^{ème} mois une infection covid-19 les dosages restaient élevés nécessitant des adaptations posologiques rapprochées. Le DFG était à la limite des valeurs correctes.

- **Patient 11 :**

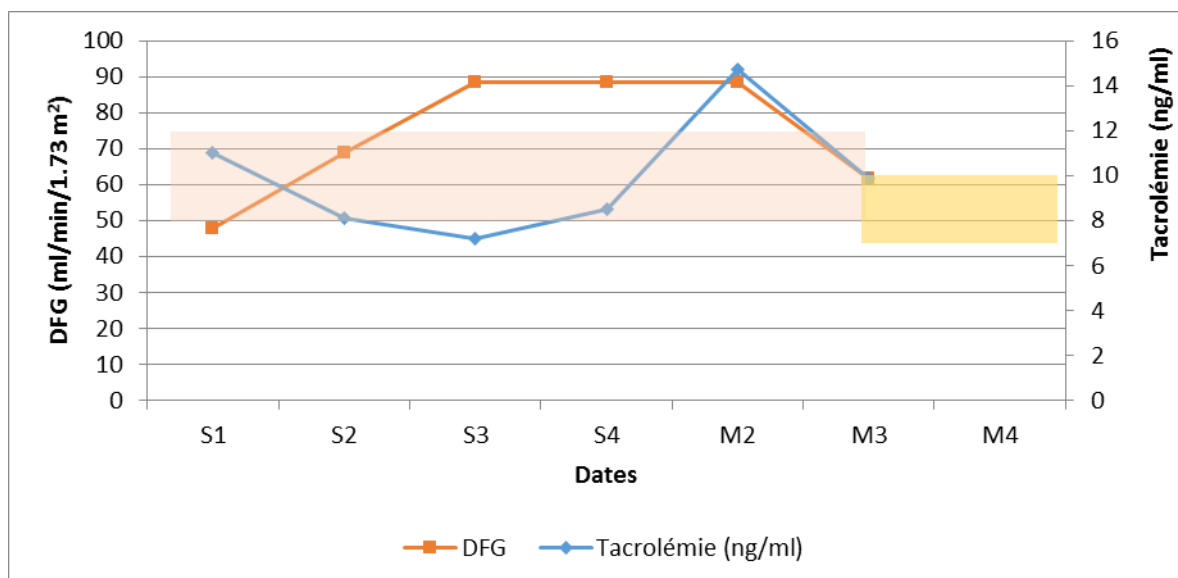


Figure 53 : Evolution du (DFG) selon le Tacrolimus du patient 11

La patiente avait une tacrolémie élevée à 14.7 ng/ml au 2^{ème} mois post transplantation rénale. Le DFG de la patiente était correct

- b) **Ciclosporine :**

- **Patient 6 :**

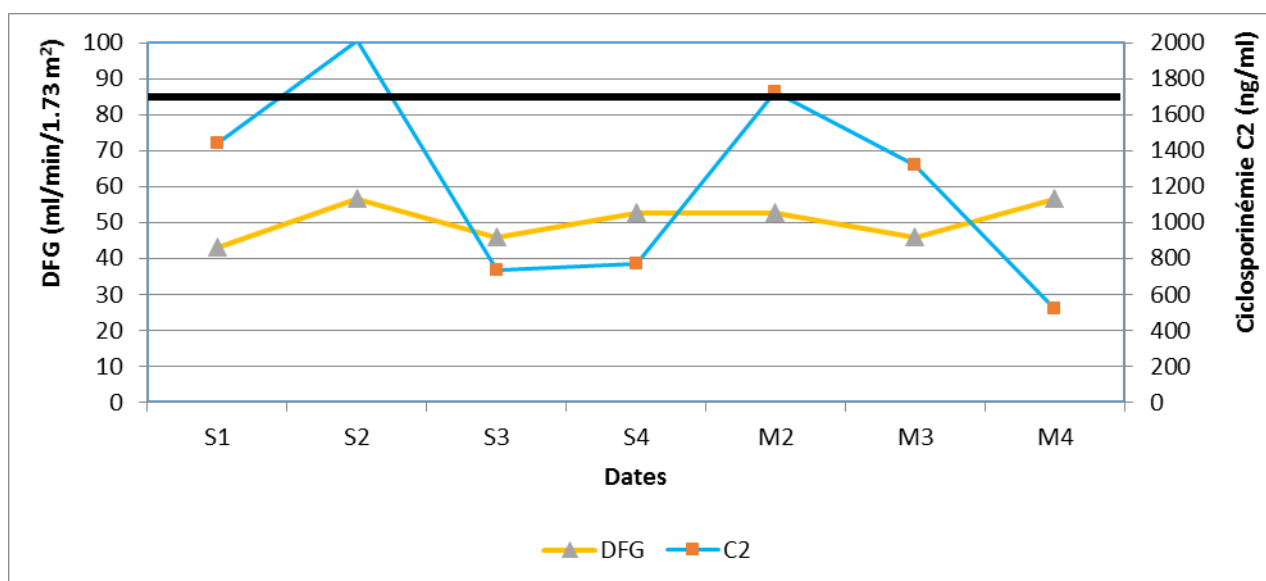


Figure 54 : Evolution du (DFG) selon la Ciclosporine du patient 6

La concentration sanguine de la Ciclosporine après deux heures de la prise (C2) est dans la norme sauf à la deuxième semaine (S2) où elle avait atteint 2014 ng/ml. Les DFG restait à des valeurs inférieures aux valeurs acceptables.

- **Patient 8 :**

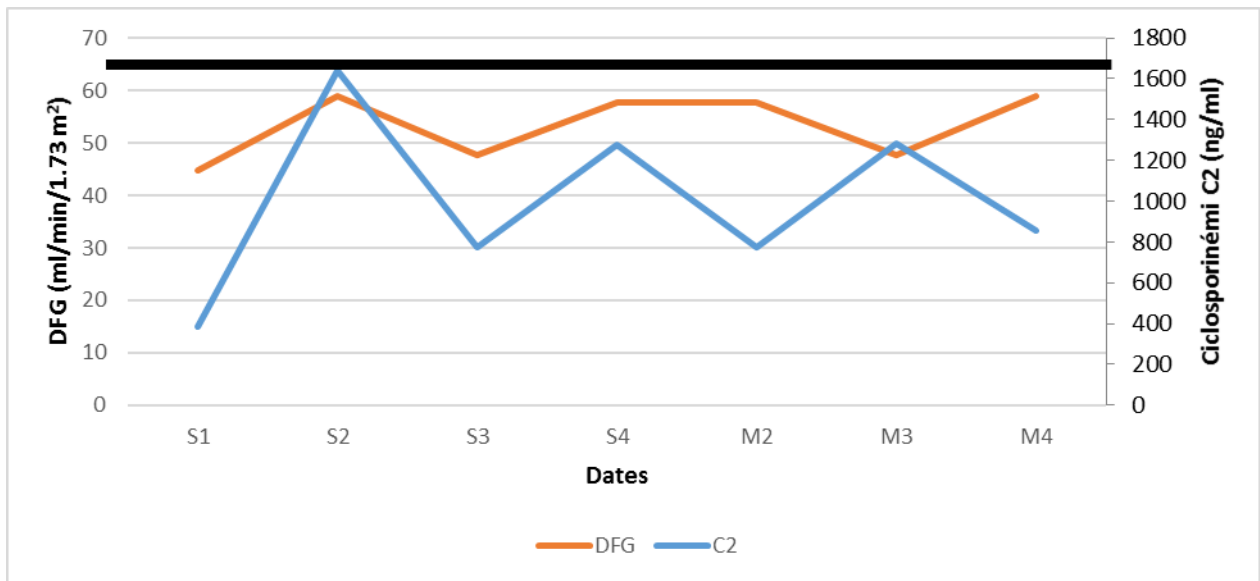


Figure 55 : Evolution du (DFG) selon la Ciclosporinémie du patient 8

Le patient avait présenté à deux reprises des taux bas de la ciclosporinémie (S3 et M2) nécessitant des adaptations posologiques à chaque fois. Le DFG du patient était à la limite inférieure des valeurs normales (58.83 ml/min/1.73 m²) à M4.

E. Les infections

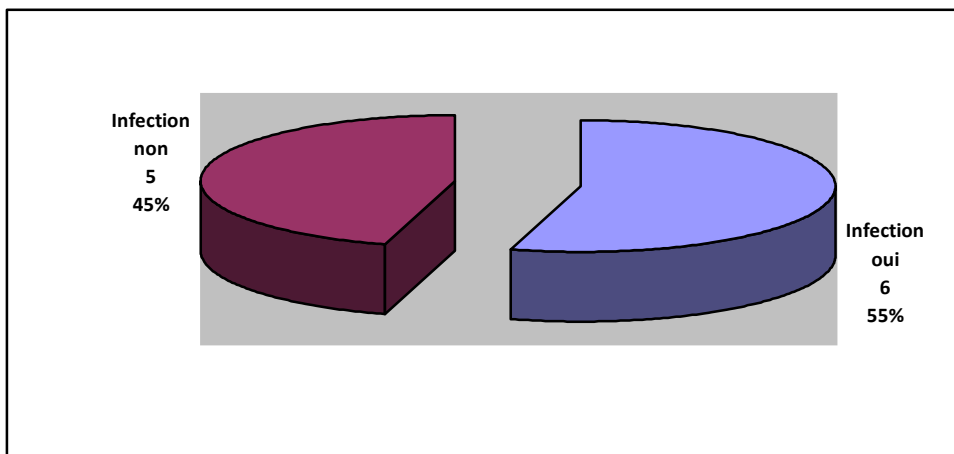


Figure 56 : La fréquence des infections au cours de la période du suivi

Six patients (54.5 %) avaient présenté au moins un épisode infectieux durant leur suivi et 5 patients (45.5 %) n'avaient eu aucune infection.

a) Les infections au cours de la période précoce (J0 – J30) :

Tableau 46 : les foyers infectieux au cours de la période précoce :

Foyers infectieux	Nombre	%
Urinaire	2	18.1 %

Durant la période précoce (J0 – J30) deux patients avaient fait des infections, il s'agissait de trois infections urinaires. Neuf patients (81.8 %) n'avaient fait aucun épisode infectieux.

b) Les infections selon le traitement d'induction.

Tableau 47 : La fréquence des infections selon le traitement d'induction

Traitement d'induction		Anti-thymocyte globuline de lapin (N = 8)	Anti T-IL2 (N = 3)	p
Infection	Oui	1 (12.5%)	1 (33.3%)	0.4
	Non	7 (87.5 %)	2 (66.7%)	

Durant la période précoce, un patient de chaque groupe avait fait une infection.

c) Les infections au cours de la période intermédiaire (M1 – M6) :

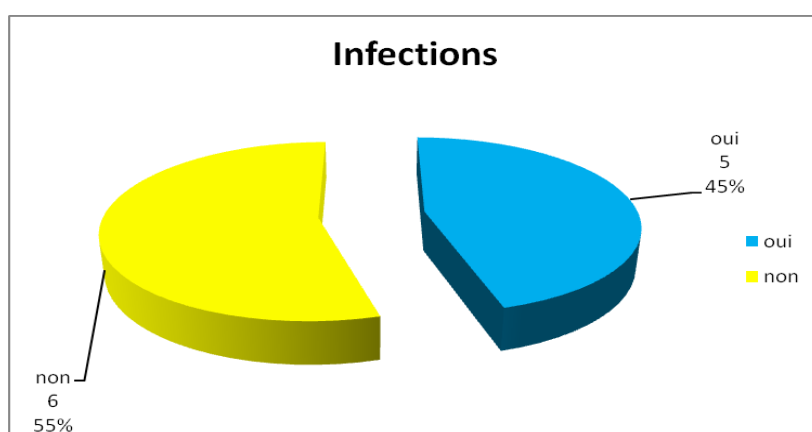


Figure 57 : la fréquence des patients infectés au cours de la période intermédiaire (M1 – M6)

Cinq patients (45.5 %) avaient fait 8 épisodes infectieux entre le premier et le sixième mois post transplantation dont trois patients avaient fait chacun un seul épisode infectieux, un patient avait fait deux infections, alors que le dernier malade avait fait trois épisodes infectieux.

Six patients (55.5 %) n'avaient fait aucun épisode infectieux.

d) Foyers infectieux au cours de la période intermédiaire (M1 – M6) :

Tableau 48 : Foyers infectieux au cours de la période intermédiaire (M1 – M6)

Foyers infectieux	Nombre	%
Urinaire	4	36.3 %
Génital	1	14.2 %
Pulmonaire	1	14.2 %

Quatre patients (36.3%) avaient développé au moins une infection urinaire (2 patients avaient fait une infection et 2 patients avaient fait deux épisodes). Les infections urinaires étaient des infections basses sauf chez un patient qui était haute (pyélonéphrite aiguë). Une patiente avait fait une infection génitale et une autre patiente avait fait une infection covid-19 à la fin du 3^{ème} mois post transplantation rénale.

e) Les infections selon le traitement d'entretien.

Tableau 49 : La fréquence des infections selon le traitement d'entretien.

Traitement d'induction		Ciclosporine	Tacrolimus	p
Infection		(N = 8)	(N = 3)	
Infection	Oui	4 (50 %)	1 (33.3%)	0.8
	Non	4 (50 %)	2 (66.7%)	

Un patient sous tacrolimus avait fait un épisode infectieux durant la période intermédiaire (M1 – M6) contre deux patients (66.7 %) qui n'avaient présenté aucun épisode infectieux. Quatre patients (50 %) sous ciclosporine avaient fait au moins une infection durant cette période.

f) Les germes en cause

Les 45,5% qui ont fait une infection sont représentés par :

Les virus (une patiente avait fait une infection covid-19), un patient avait fait une infection urinaire dont le germe n'a pas été identifié et une patiente avait fait une infection vaginale causée par un parasite (*Trichomonas vaginalis*).

Les germes gram positif représentent le tiers des germes responsables des infections qui surviennent chez les transplantés de notre série.

Les germes gram négatif représentent le tiers des agents responsables des infections de la population des transplantés rénaux.

Tableau 50 : les germes en cause

Germes		Nombre	%
Bacilles	positif	0	0
	négatif	3	33,33
Cocci	positif	3	33,33
	négatif	0	0
Champignons-parasites		1	11,11
Virus (covid-19)		1	11,11
Non identifié		1	11,11

G. Autres complications

On notera dans ce cadre :

- Une thrombose veineuse superficielle au niveau du membre inférieur chez un patient.
- Des troubles digestifs à type de diarrhées motrices rebelles aux freinateurs usuels du transit occasionnant chez un enfant une perte de poids ; ce qui nous a motivé d'arrêter le mycophénolate mofétil et le remplacer par l'azathioprine ; ce qui a rétabli un transit normal et un gain pondéral au bout de quelques semaines.

VIII. DISCUSSION :

A. Les donneurs :

Dans notre étude, les donneurs étaient âgés en moyenne de 46.9 ± 9.7 ans et dans presque 2/3 des cas il s'agissait d'un donneur de sexe féminin. D'autres études Algériennes ont retrouvé une moyenne d'âge des donneurs en 2005 de 36,45 ans pour Benhalima (65) avec un sexe ratio à 1.16, de 41.1 ± 12.7 ans pour Kastali (66) en 2010 dont deux tiers étaient de sexe féminin et de 42.2 ± 11 ans dans l'étude de Rekhif (67).

La majorité des séries de transplantation rénale à partir du donneur vivant apparenté retrouvent une prédominance du don de rein entre la fratrie : Barrou (68) 55,5%, Kastali (66) 46,9 %. Par contre dans notre série, les parents étaient les donneurs par excellence puisqu'ils représentaient 54.5 % des donneurs ; suivis de la fratrie entre elle dans 36.6 %. Dans l'étude de Mohsin (69) à Oman, le frère occupe la première place suivie par la mère, le père ne représente que 7 % des donneurs. Le conjoint ne représentait qu'un donneur dans notre étude, alors qu'il était de 13.3 % dans la série de Lahfaya (70). Guella (71) en Arabie Saoudite, trouve que le frère est le plus souvent donneur avec 36.3 %. Lowell et Jeffry (72) aux USA, retrouvent 67.7 % de dons entre frères et sœurs, 14.3 % des parents donnent à leurs enfants. Dans 14 % des cas se sont les enfants qui donnent aux parents, les conjoints représentaient 8.4 % et les autres donneurs représentent 4.8 %.

1. Le rein prélevé :

Tableau51 : Le rein prélevé

Auteurs	Rein Droit	Rein Gauche
B. BARROU N=63	06 (9,5 %)	57 (90,4 %)
M.KASTALI N=49	08 (16,32 %)	41 (83,63 %)
Notre série N=11	01 (09,09 %)	10 (90,90 %)

Le prélèvement du rein droit n'est privilégié que pour des raisons anatomiques (plusieurs artères à gauche). Dans notre série un seul rein droit a été prélevé ; pour Barrou (68) 06 donneurs (9.5 %) et pour Kastali (66) 08 donneurs (16.3 %).

B. Les receveurs :

La moyenne d'âge de la population de notre étude est de $30,2 \pm 13,0$ ans. Le receveur le plus jeune avait 13 ans et le plus âgé avait 58 ans. La population de notre étude était une population jeune $30,2 \pm 13,0$ ans, qui répond aux critères exigés pour la sélection des patients en vue d'une greffe rénale et chez laquelle on a noté un très bon pourcentage d'évolution

favorable. En effet, Olmer (73) a bien démontré que la survie des reins transplantés est meilleure chez les sujets jeunes que chez des sujets de plus de 60 ans. Notre étude a concerné une population hétérogène dont la population masculine est plus nombreuse que la population féminine avec 07 hommes (63.63 %) et 04 femmes (36.36 %), le sex-ratio H/F était de 1,75. Ces données sont comparables aux études Algériennes et maghrébines. Senel en Turquie (74) et Simforoosh (75) en Iran retrouvent les mêmes moyennes d'âge que notre série. Les receveurs des études européennes et américaines (76-77) sont plus âgés se situant à la cinquième décennie de leur vie, ce qui est le reflet du vieillissement de la population transplantée.

Chez 54.4 % de nos patients, la cause de l'IRCT était indéterminée, ce qui concorde avec les résultats de Kastali (66) qui trouve 72 % de néphropathies indéterminées. Ben Abdallah (78) trouve 22 % et 24.3 dans deux études publiées en 1997 et 1999, Abderrahim (79) en 2016, trouve 52.7 % de causes inconnues en Tunisie. Barsoum (80), dans une étude sur les causes d'IRCT en Afrique du nord retrouve entre 14 et 32 % de néphropathies indéterminées.

Tableau52 : caractéristiques des receveurs

Source	Année	PAYS	Effectif N	Age Moyen (années)	Sexe Ratio ou % H
Kastali	2010	Algérie	49	32.8 ± 4.9	71.5 % H
Abderrahim	2016	Tunisie	702	32.7 ± 11.5	-
Squifflet	1990	Belgique	342	41.6 ± 7.6	-
Simforoosh	2016	Iran	3739	31.6 ± 12.85	61.1 % H
Senel	1998	Turquie	158	34 ± 11	-
Notre étude	2021	Algérie	11	30,2 ± 13,0	63.6 % H

La majorité de nos patients étaient dialysés, l'hémodialyse est la méthode d'épuration la plus utilisée. La transplantation rénale a été réalisée de façon préemptive chez deux patients. La greffe préemptive fait éviter au patient la création d'un abord vasculaire (FAV) ou un cathéter de dialyse péritonéale sans parler de l'impact financier puisque le coût de la dialyse est de loin plus important que la greffe et son suivi. Ainsi, Abecassis (81) recommande la transplantation rénale comme première indication au traitement de l'IRCT dans les KDOQI 2007. En effet, durant la période d'attente en dialyse, les patients cumulent des comorbidités associées à l'IRC et à la dialyse. La durée de dialyse a été incriminée dans beaucoup d'études comme responsable de complications essentiellement cardiovasculaires avec une survie moindre des greffons et surtout des patients. Elle dépend du nombre de patients inscrits sur liste d'attente et l'existence ou pas d'un programme de greffe à partir de donneurs décédés. Dans notre étude, la durée moyenne du séjour en dialyse était de 72 ± 71.1 mois avec des extrêmes allant de la greffe préemptive à une durée d'attente de 192 mois. Kastali (66) trouve une durée

moyenne plus courte de 28.4 ± 24.9 mois avec des extrêmes de 5 à 120 mois, plus de la moitié des patients ont été transplantés avant 2 ans de dialyse. Pour Lahfaya (70), la durée d'attente d'un greffon était de 3.36 ± 2.33 ans avec des extrêmes (0 - 20 ans) avec plus de la moitié des patients soit 57.9 %, ont été greffés avant 5 ans de dialyse et 11.9 % seulement avant une année. Concernant la compatibilité HLA, il est clairement démontré qu'un meilleur appariement HLA du donneur et du receveur a une influence bénéfique sur les résultats des transplantations d'organes (82-83) Cependant, en raison du grand polymorphisme des molécules HLA, la grande majorité des receveurs sont transplantés en situation de mismatch ou de non identité HLA. Nos patients étaient semi-identiques dans 54.5 %, identiques dans 36.3 % et HLA différent chez un patient. Dans la série de Lahfaya (70) ; le nombre moyen de mismatch HLA entre donneur et receveur était de 3.29 ± 1.16 , plus de $\frac{3}{4}$ des patients étaient HLA semi-identiques (76.9 %) et 21.1 % HLA différents. Benhalima (65) et Kastali (66) ont retrouvé respectivement les HLA identiques (43.8 % et 30.6 %) ; les HLA semi-identiques (65.3 % et 69.4 %).

Tous nos patients avaient reçu un traitement d'induction avec près de 72.7 % par de l'ATG et 27.3 % par des Ac anti- R-IL2. Pour le traitement d'entretien, le protocole était une trithérapie avec les corticoïdes, le MMF et un anticalcineurine (72.7 % pour le tacrolimus et 27.3 % pour la ciclosporine). Durant les cinq (05) premiers mois, il n'y avait pas de différence concernant la survie des patients ou de rejets aigus concernant tel ou tel anticalcineurine utilisé. C'est ce qui a été observé dans l'étude d'Osamu (84) au Japon qui a dû être interrompue au bout de 3 mois car il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes (l'un prenant le tacrolimus, l'autre la ciclosporine) concernant la fréquence des rejets aigus et en matière de survie des greffons.

1. Les complications métaboliques :

Dans notre série deux patients (18.9 %) avaient présenté une hyponatrémie les 7 premiers jours de la transplantation et un seul après le 2^{ème} mois suite à des troubles digestifs qu'il a développés, contre 16.3 % de patients dans l'étude de Kastali (66). Six patients (54.4 %) avaient une hypokaliémie au 7^{ème} jour et 36.3 % des patients ont eu une hyperkaliémie le jour de la transplantation nécessitant un traitement médical d'urgence contre 2.04 % des patients de l'étude de Kastali (66) tant pour l'hypo ou l'hyperkaliémie.

a) Le diabète :

Le diabète est de plus en plus décrit comme complication après la transplantation. Quatre facteurs de risque ont été incriminés dans l'étude française (DIAPSON) (85) : IMC avant la greffe ≥ 25 kg/m², une hyperglycémie modérée à jeun, une sérologie HCV positive, et un traitement immunosuppresseur par du tacrolimus. Dans notre étude, aucun patient n'avait développé un diabète post transplantation requérant un traitement, par contre une intolérance au glucose (glycémie à jeun entre 1,10 et 1,26 g/l) a été détectée chez deux patients. Une patiente en surdosage de tacrolimus présente une hyperglycémie qui est sous règles hygiéno-diététiques. Kastali (66) dans son étude décrit 6.12 % de ses patients qui ont développé un NODAT (New onset diabetes mellitus after transplantation). Kasiske (86) lors de l'analyse du

registre américain (USRDS) comportant 11659 patients ayant reçu une première transplantation rénale entre 1996-2000 a montré une incidence de NODAT à 9.1 % à 3 mois, 16 % à 6 mois et 24 % à 12 mois post greffe avec les mêmes facteurs de risque. Ali (87-88) trouve une fréquence élevée du NODAT chez les greffés, 20.3 %. Ali et Abderrahim (87-88) dans leur étude, avaient comparé un groupe de patients greffés ayant développé un NODAT à un groupe sans diabète n'a pas mis en évidence une différence significative de survie entre les deux groupes, par contre une augmentation des complications cardiovasculaires et du nombre d'hospitalisations ont été retrouvés.

Tableau 53 : Fréquence du New onset diabetes mellitus after transplantation (NODAT) en post greffe

Source	Pays	Effectif	NODAT %
Kastali 2010	Algérie	49	6.12 %
Abderrahim 2017	Tunisie	702	20.3 %
Kasiske 2003	USA	11 659	6.1 %
Kamar 2006	France	527	7 %
Lahfaya 2018	Algérie	399	9 %
Notre étude 2021	Algérie	11	0

b) Les anomalies lipidiques :

Les causes de l'hyperlipidémie chez les patients greffés sont probablement multifactorielles ; tenant au comportement alimentaire ; à des causes génétiques mais probablement aussi aux effets indésirables du traitement immunosuppresseur.

Tableau 54 : Les anomalies du cholestérol en fonction de l'anticalcineurine.

Auteurs		J0	M12
Deleuze	Ciclosporine (N= 126)	2.10 ± 0.47 g/l	2.37 ± 0.52 g/l
	Tacrolimus (N= 76)	2.03 ± 0.48 g/l	2.03 ± 0.50 g/l
Kastali	Ciclosporine (N= 26)	1.64 ± 0.55 g/l	1.91 ± 1.01 g/l
	Tacrolimus (N= 17)	1.55 ± 0.69 g/l	1.26 ± 0.28 g/l
Notre série	Ciclosporine (N= 3)	1.68 ± 0.44 g/l	2.88 ± 0.04 g/l (M2)
	Tacrolimus (N= 8)	1.59 ± 0.35 g/l	1.77 ± 0.04 g/l (M2)

Après transplantation rénale, on constate une persistance de l'hypertriglycéridémie et l'apparition d'une augmentation du cholestérol total et des Apo B. Ces anomalies lipidiques comme le montre les études de Kastali (66) et Deleuze (89) sont attribuées à la ciclosporine et non aux stéroïdes car les doses de stéroïdes sont similaires dans les deux groupes. En accord avec les résultats de Lightenberg (90) et coll. montrent chez leurs patients transplantés rénaux traités par ciclosporine puis convertis au tacrolimus ont une diminution du cholestérol total et du LDLc indépendamment des doses de stéroïdes.

Tableau 55 : Les anomalies des triglycérides en fonction de l'anticalcineurine

Auteurs		J0	M12
Deleuze	Ciclosporine (N= 126)	1.37 ± 0.57 g/l	1.62 ± 0.93 g/l
	Tacrolimus (N= 76)	1.39 ± 0.78 g/l	1.41 ± 0.84 g/l
Kastali	Ciclosporine (N= 26)	1.41 ± 0.75 g/l	1.91 ± 0.15 g/l
	Tacrolimus (N= 17)	1.59 ± 1.01 g/l	1.26 ± 0.07 g/l
Notre série	Ciclosporine (N= 3)	2.94 ± 1.18	3.31 ± 0.01 (M3)
	Tacrolimus (N= 8)	1.19 ± 0.43	1.2 ± 0.63 (M3)

2. Les complications hématologiques :

Les immunosuppresseurs en bloquant la croissance de certains composants du sang et en inhibant la croissance des cellules à prolifération rapides ; favorisent l'apparition de l'anémie et la thrombopénie

a) L'anémie :

Le retour à une fonction rénale satisfaisante après transplantation rénale, la synthèse de l'érythropoïétine se fait normalement, l'anémie se corrige. Certains développent même une polyglobulie. Cependant, de nombreux patients sont anémiques, alors même que la fonction de leur greffon est satisfaisante. Dans notre série ; la majorité des patients avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl avant la transplantation.

Tableau 56 : Fréquence de l'anémie après la transplantation

Anémie	Fréquence
Moore	30 %
Choukroun	34 %
Kastali	23.3%
Notre série	36 %

Dans notre série ; les transplantés rénaux présentent une anémie à une fréquence de 72,7%, 36,3% et 36,3% respectivement à 1, 2 et 3 mois de la transplantation rénale. Moore (91) et al. retrouvent une prévalence de l'anémie chez plus de 80 % des patients dans les deux premières semaines post-transplantation, celle-ci chute à environ 30 % après un an de greffe. Choukroun (92) dans son étude de 2004, l'hémoglobine moyenne était de 2.4 ± 1.8 g/dl, 0.1 g/dl en moyenne inférieure chez la femme. 42% des patients avaient une hémoglobine inférieure à 12.0 g/l et 23 % une hémoglobine inférieure à 11.0 g/dl. La prévalence de l'anémie était sensiblement supérieure chez les patients greffés depuis moins de six mois, 34 % et 58 % avaient respectivement une hémoglobine inférieure à 11.0 et 12.0 g/dl.

b) La leucopénie :

Est fréquente durant la période d'induction (J3 – J5) correspondant à l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur agressif comprenant des anticorps polyclonaux. L'utilisation du sérum anti lymphocytaire s'est accompagnée dans 36.6 % à 45.4% d'une leucopénie, par contre l'utilisation d'un anti R- IL 2 ne s'est jamais accompagnée de leucopénie.

c) La thrombopénie :

Est observée entre 12.5 % et 50 % des patients sous anticorps polyclonaux (thymoglobuline) durant le traitement d'induction, préconisant ainsi de diminuer les doses. Cette thrombopénie n'a jamais été responsable d'un saignement actif ni si importante qu'elle aurait imposé l'arrêt du traitement.

3. Les complications rénales

La survenue d'un rejet aigu est délétère pour le greffon, sa survenue est un marqueur utile de la survie du greffon à long terme. Dans notre étude, il n'a pas été observé de dégradation de la fonction rénale durant la période du suivi. Dans l'étude de Barrou (68), il n'a été observé aucun rejet chez 60,3% des patients (n=38). Dix-sept ont été traités d'un rejet (26,9%) et huit de plus d'un rejet (12,6%). La survie des greffons indemnes de tout rejet aigu est de 100%, celle des greffons ayant fait l'objet d'au moins un rejet aigu est de 98% à 6 mois, 78% à un an. Quatre greffons HLA identiques ont été l'objet d'un rejet aigu (23,5% des greffons identiques) contre 21 (45,6%) greffons semi-identiques. Bardi (93) ; note une fréquence élevée de survenue de rejet aigu (41.8% de la population de transplantés rénaux) ; mais depuis l'introduction du mycophénolate mofétil la prévalence du rejet aigu est passée de 51.4% à 22.7%. Usta (94) et Kastali (66) notent respectivement 4.4% et 4.08 % de rejets aigus survenus dans leurs séries.

Tableau 57 : La fréquence du rejet aigu

Auteurs	Nombre de patients	Nombre de rejets aigus	%
R. Bardi	244	102	41.8%
A. Usta	135	6	4.4%
B. Barrou	63	25	39.6
M. Kastali	49	2	4.08%
Notre série	11	0	0

4. Les complications infectieuses

Depuis plus de 35 ans, la période du suivi des transplantés a été découpée en trois périodes de temps consécutives, chacune d'elles étant assortie d'un risque infectieux différent. Ce découpage reste pertinent, malgré les progrès des techniques chirurgicales et l'administration systématique de prophylaxies anti-infectieuses encadrant la transplantation.

Tableau 58 : La fréquence des infections

AUTEURS	Nombre de patients	NOMBRE	%
R. Sue- Ann	25	18	72%
M.F. Mamzer- Bruneel	161	69	42.85%
R. Bardi	298	216	72.48%
S.S. Senger	63	22	28%
Kastali	49	31	63.2%
Notre série	11	6	54.5 %

Nous avons observé 11 épisodes infectieux contractés par 6 de nos transplantés rénaux (54.4 %). 3 épisodes infectieux sont survenus le premier mois chez 2 patients ; dans 81.8 % c'est une infection urinaire ; une patiente avait fait une infection covid -19 et une infection génitale. Kastali (66) dans son étude a trouvé une fréquence des infections de l'ordre de 63.3

% se répartissant comme suit : lors de la période allant du premier au sixième mois : les infections urinaires 30% ; les infections pulmonaires : 25% et les infections virales 21.7%.

La troisième période allant au-delà du sixième mois ; l'immunosuppression est en général à son plus faible niveau ; nous notons une fréquence diminuée des infections qui sont dominées par les infections pulmonaires 33.3%, cutanées : 16.6%, puis les infections urinaires et virales (Zona) chacune à 16.6%.

Dans l'étude de M.F. Mamzer-Bruneel (95), 42.85% de ses patients transplantés rénaux ont fait au moins un épisode de bactériurie asymptomatique (> 90%), leucocyturie associée (1/3) et dans 8,7% des cas (6/69) une pyélonéphrite du greffon d'emblée.

Sue-Ann (96) et coll. dans leur petite série de 25 patients ; ont colligé 28 épisodes infectieux survenus chez 18 patients durant la première année de la transplantation ; répartis comme suit : 64.3% d'infections urinaires ; 17.85% de pneumopathies ; 10.7% d'infections fongiques et de 7.14% d'infections virales. La majorité de ces infections (60.7%) se sont déclarées les six premiers mois de la transplantation.

Pour Bardi et coll. dans leur étude concernant 298 transplantés rénaux ; retrouvent une fréquence élevée des infections dans une proportion de 72.48% dominées par les infections bactériennes dans 68.7% ; les infections virales dans 24.39% (CMV : 16.2% ; l'herpès : 12.77%). Les infections urinaires représentent 55.2% des infections bactériennes

Senger (97) et coll. notent une incidence d'infections urinaires de 13.3% et 14.7% respectivement au premier mois et entre le premier et le sixième mois post-transplantation.

5. Autres étiologies de l'insuffisance rénale :

a) Thrombose veineuse :

Il s'agit probablement d'une altération ischémique de la paroi veineuse mais il existe encore plusieurs autres hypothèses.

Tableau 59 : La fréquence des thromboses veineuses en post-transplantation :

Auteurs	Nombre de patients	N	%
J.P. Sarramon	55	1	1,8
Kastali	49	1	2,04
Notre série	11	0	0

Dans notre série il s'agit d'une thrombose superficielle du membre inférieur. Sarramon (98) décrit une thrombose veineuse du greffon secondaire à une section trop courte de la veine lors du prélèvement chez un donneur obèse. Kastali (66) dans sa série la thrombose est apparue tardivement chez un patient et a causé la perte du greffon.

IX. Limites de l'étude :

Notre étude est une étude prospective, de ce fait, les principales limites sont dues au nombre réduit de patients suivis ; ainsi qu'à l'hétérogénéité de notre population.

Concernant le dosage des médicaments ; il n'était pas effectué à notre niveau ce qui rend difficile l'interprétation des résultats et l'analyse individuelle des profils de chaque patient après l'adaptation de posologie puisqu'on devra refaire le dosage 48 ou 72 h après la modification de la dose, chose qui n'est pas faite et qui nous retarde pour adapter la posologie. Concernant les dosages des paramètres biologiques, ces derniers ont été effectués au niveau du laboratoire de l'EHS à la demande du médecin traitant, et par manque de réactifs malheureusement pas tous les paramètres qui ont été étudiés.

Toutes ces difficultés n'ont pas permis de faire un travail plus enrichi, plus approfondi et plus étalé dans le temps. Malgré cela, notre étude a tout de même fourni des informations très intéressantes.

X. Conclusion

La qualité de la surveillance à long terme est un élément essentiel du pronostic après transplantation.

Ce travail a permis de mettre le point sur les différents immunosuppresseurs lors de la transplantation rénale. On a pu suivre à travers cette étude des transplantés rénaux et démontrer l'individualisation de chaque patient. En effet, une sur-immunosuppression exposerait le patient à un risque de néphrotoxicité, et une sous-immunosuppression à un risque de rejet pouvant aboutir la perte du greffon.

Les progrès de l'immunosuppression ont permis de réduire l'incidence des rejets, ils contribuent toutefois à l'apparition des effets secondaires :

Le diabète induit en post-transplantation est fréquent chez les patients sous tacrolimus ; les complications hématologiques : comme les immunosuppresseurs bloquent la croissance de certains composants du sang, et en inhibant la croissance des cellules à prolifération rapide ; favorisent l'apparition de l'anémie (36% dans notre série) et de la thrombopénie ; les complications rénales, ioniques et lipidiques.

Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature en terme de survie des patients et en ce qui concerne la survenue des complications secondaires aux effets délétères à moyen et long terme des immunosuppresseurs.

Ces résultats ont tout de même fourni des informations très intéressantes et ont permis d'apporter un bénéfice non négligeable dans la prise en charge des patients en transplantation rénale, tant au niveau de la gestion des interactions médicamenteuses que de l'éducation thérapeutique du patient. Elle a également montré la nécessité et l'importance qu'apporte la forte collaboration clinico-biologique dans cette prise en charge.

XI. Résumé

Introduction : Dans l'attente de l'induction d'une tolérance immunologique du greffon, qui constitue l'objectif essentiel de la recherche en transplantation humaine, l'amélioration de la prise en charge des patients transplantés repose désormais sur la prise de conscience des effets délétères à moyen et long terme des immunosuppresseurs.

Méthodes : Notre étude a concerné 11 patients transplantés rénaux. L'âge moyen de nos patients est de 30.27 ± 13.06 ans avec des extrêmes variant de 13 à 58 ans, 07 hommes (63.63 %) et 04 femmes (36.36 %) transplantés rénaux à partir du donneur vivant apparenté. La transplantation rénale est réalisée chez deux patients de façon préemptive. L'âge de leurs donneurs était de 46.9 ± 9.7 ans (de 31 à 59 ans). Huit patients avaient reçu l'anti-thymocyte globuline de lapin et trois patients les anticorps anti R-IL2 comme traitement d'induction, et comme traitement d'entretien huit patients avaient reçu le tacrolimus et trois patients la ciclosporine.

Résultats : La survie des patients et des greffons est de 100 % à six mois. 45% des patients ont fait au moins un épisode infectieux le premier mois post-transplantation. L'anémie est observée dans 36.3 % des cas, la leucopénie dans 09 % et la thrombopénie dans 0.9% des cas jusqu'au 3ème mois. Une intolérance au glucose est décrite chez une patiente. On constate aussi une persistance de l'hypertriglycémie, et l'apparition d'une augmentation du cholestérol total.

Conclusion : Les résultats sont liés à la sélection des donneurs et receveurs ; à l'allègement du traitement immunosuppresseur ; à la compliance et au suivi régulier des patients.

Mots clés : Transplantation rénale - Immunosuppresseurs – Effets secondaires.

XII. Abstract

Introduction: when we are waiting for the induction of the immunological tolerance of the graft, which constitutes the essential objective of research in human transplantation, improving the management of transplant patients is now based on awareness of the medium and long-term deleterious effects of immunosuppressants.

Methods: Our study involved 11 kidney transplant patients. The age of our patients is 30.27 ± 13.06 years with extremes ranging from 13 to 58 years. 07 men (63.63%) and 04 women (36.36%) kidney transplants from the living related donor. Kidney transplantation is performed in two patients preemptively. The age of their donors was 46.9 ± 9.7 years (31 to 59 years). Eight patients received thymoglobulin and three patients received anti-R-IL2 as induction therapy, and eight patients received tacrolimus and three patients cyclosporine as maintenance therapy.

Results: Survival of patients and grafts is 100% at six months. 45% of patients had at least one infectious episode in the first month after transplantation. Anemia is observed in 36.3% of cases, leucopenia in 09% and thrombocytopenia in 0.9% of cases up to the 3rd month. Glucose intolerance has been described in one patient. There is also a persistence of hypertriglyceridemia and the appearance of an increase in total cholesterol.

Conclusion: The results are linked to the selection of donors and recipients; reduction of immunosuppressive therapy; compliance and regular monitoring of patient.

Keywords: kidney transplantation, Immunosuppressants, side effects.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Emerich Ullmann, « Experimentelle Nierentransplantation », Wiener Klinische Wochenschrift, vol. 15, 1902, p. 281–282
2. Bernard Jacour, Jean-Paul Belon .physiologie Elsevier masson ,p.165
3. Matter.M et Dr Zingg.T Service de chirurgie viscérale CHUV CH-1011 Lausanne, Vaud, Suisse/ greffe de rein .2018
4. Marie-Céline RAY. Magazine futura santé .Immunologie de la greffe. 2012/
<https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-greffe-greffes-organes-tissus-1486/page/11/>
5. Anne-Laure Lapeyraque Nouveaux outils de pharmacodynamie des immunosuppresseurs chez des receveurs pédiatriques de greffe d'organe.2012 /p.2-3
6. Knoll GA. Kidney transplantation in the older adult. Am J Kidney Dis 2013; 61:790-7.
7. Renaloo.ville du rein /service de transplantation/les contre-indications de la greffe/
<http://villedurein.renalloo.com/service-de-transplantation/ce-qui-l-faut-savoir-sur-la-greffe/les-contre-indications-de-la-greffe/>
8. Legendre C. Maladie rénale chronique. Rev Prat. 2012;62(1):27-75
9. Haute autorité de santé. recommandations de bonne pratique. transplantation rénale.2015/ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/rbp_recommandations_greffe_renale_vd_mel.pdf
10. De Saint-Aubert.N, Billaut.C Association Française d'urologie / Transplantation d'organes. <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/transplantation-dorganes.html>
11. N.Boehler.N (Ide), Demizieux R (Ide), Meidinger.C (Ide), Meshung M (diététicienne), Schmit.D (CS).guide du transplanté rénal.2015 <http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/guideTransplanteRenal.pdf>
12. de Saint-Aubert.N, .Billault.C,Chef de Clinique Assistant, université Paris 6, Hôpital Pitié Salpêtrière, AP.transplantation d'organe .2014
[Hhttp://campus.cerimes.fr/urologie/enseignement/urologie_8/site/html/4_2.html#44](http://campus.cerimes.fr/urologie/enseignement/urologie_8/site/html/4_2.html#44)
13. Johanna Rabillera .Sébastien Faureb. Actualités pharmaceutique.De la maladie rénale chronique à la transplantation rénale.Elsevier .p20-25.2019
14. Greffe de rein / article extrait de larousse médical
https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/greffe_de_rein/13421
15. B.weill laboratoire d'immunologie/faculté de médecine cochin-port royal /chapitre 23 greffes et transplantations
http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre%2023.htm
16. Legendre C, Thervet E. La pharmacologie des immunosuppresseurs actuels. Médecine Thérapeutique. 3 mars 1999;5(2):101 7.
17. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit.Thymoglobuline.2015 <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0271066.htm>
18. Résumé des caractéristiques du produit .Basiliximab
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simulect-epar-product-information_fr.pdf
19. Alvarez Castro et al., 2012 ; McKeage and McCormack, 2010
20. Avis de la HAS sur Simulect/ https://www.has-sante.fr/jcms/c_399343/fr/simulect-20-mg-poudre-et-solvant-pour-solution-pour-injection-/-perfusion-intraveineuse-1-flacon-1-ampoule-de-solvant-basiliximab

21. European medicines agency. EPAR. basiliximab.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/simulect#authorisation-details-section>
22. Gold R et al., Safety and efficacy of daclizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: 3-year results from the SELECTED open-label extension study, *BMC Neurol.* 2016 Jul 26;16:117 ; Giovannoni G et al., Safety and tolerability profile of daclizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: An integrated analysis of clinical studies, *Mult Scler Relat Disord.* 2016, 9:36-46.
23. Avis de la HAS sur Zinbryta/ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/zinbryta_synthese_ct15547.pdf
24. Human medicine European public assessment report (EPAR)./Acthera .daclizumab
https://acthera.univ-lille.fr/co/Daclizumab__ZINBRYTAJ_.html
25. Vidal. MUROMONAB-CD3.2013
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/muromonab-cd3-4036.html>
26. Benkari.I .Immunologie de la transplantation .Université de Sétif.2019-2020
27. Mayes JT, Thistlethwaite JR, Stuart JK, Buckingham MR, Stuart FP: Reexposure to OKT3 in renal allograft recipients. *Transplantation.* 1988 Feb; 45(2):349-53.
28. Résumé des caractéristiques du produit .Orthoclone OKT3
<http://document-rcp.vidal.fr/60/0e95fc58e8ee454b8c8b2465dfe61360.pdf>
29. ANSM .Résumé des caractéristiques du produit.Ciclosporine.2011 <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0197414.htm>
30. Mécanisme d action tacro : Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (t1/2).
31. Éliane Billaud, Rodolphe Garraffo, Marie-José Roye-Morrot, Suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus, Volume , Issue , /2003, Pages , ISSN 2211-9698.
32. Assmann.T, Homey.B, Ruzicka.T Applications of tacrolimus for the treatment of skin disorders. *Immunopharmacology.* mai 2000;47(2-3):203-13
33. Prograf®, MONOGRAPHIE DE PRODUIT:. 26 Septembre 2013. s.l. : Astellas Pharma Canada, Inc, 26 Septembre 2013.
34. Astellas Pharma, Europe B.V. 2009. <http://www.ema.europa.eu>. [En ligne] 2009
35. liste des interactions médicamenteuses avec le tacrolimus/
https://www.chunantes.fr/medias/fichier/tacrolimus_1369921676539pdf?ID_FICHE=16689&INLINE=FALSE
36. Thésaurus- ANSM, disponible sur <http://ansm.sante.fr/> Haut Conseil de la Santé Publique.
37. Marquet.P, E.-M. Billaud , Saint-Marcoux Suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide mycophénolique .2018/ <https://www.em-consulte.com/article/1245414/suivi-therapeutique-pharmacologique-de-l-acide-myc>
38. Pigneret-Bernard.S. Education thérapeutique du patient transplanté rénal : impact d'une intervention pharmaceutique. *Memoire du Diplome d'études Specialisees De Pharmacie Hospitaliere.*2008
39. Hulin.A .Mécanismes moléculaires de l'activité des immunosuppresseurs actuels en transplantation : rôles du pharmacien. *Ann Pharm Fr.* mars 2008;66(2):102-14.

40. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit. Azathioprine.2010/http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0168346.htm
41. .EThervet, Zuber.J, Sberro, Canaud.G, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. [Immunosuppressive treatments: mechanisms of action and clinical use]. *Néphrologie Thérapeutique*. déc 2011;7(7):566-581.
42. Faure.S, N Clere. Immunosuppresseurs (1/2). *Actual. Pharm.* sept 2015;54(548):53-6.
43. Skalli.S, Nouvel.M, Faudel.A, Fougère.S, Parat.S Pouteil-Noble, Rioufol C. La transplantation rénale et les immunosuppresseurs : place du pharmacien clinicien dans la prise en charge thérapeutique. 2013;:::
44. MARKS.R. FINKE.J *Biologics in the prevention and treatment of graft rejection.* Springer Semin Immunopathol 2006, 27 : 457-476.
45. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The Natural History of Chronic Allograft Nephropathy. *N Engl J Med*. 11 déc 2003;349(24):2326-33.
46. Haddiya I& Skalli Z Benamar L, F Ezzaitouni Ouzeddoun N1 Bayahia Rabi et Rhou. The Pan African Medical Journal African Field Epidemiology Network /Les complications chirurgicales de la transplantation rénale à partir du donneur vivant: expérience du CHU Ibn Sina de Rabat.2010
47. Netgen. Prise en charge médicale des patients greffés rénaux au-delà de la première année post-transplantation [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-147/Prise-en-charge-medicale-des-patients-greffes-renaux-au-dela-de-la-premiere-annee-post-transplantation>
48. Massy ZA, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int* 1995 ; 48 : 188-98.
49. Christophe Legendre. Lavoisier. La transplantation rénale.2012
50. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to Improve Long-Term Outcomes after Renal Transplantation. *N Engl J Med*. 21 févr2002;346(8):580-90.
51. Iglesias Annabelle. Hémogramme ou Numération de la Formule Sanguine (NFS) / /Doctissimo.2019
52. MagnanClaude i. Anomalies de la numération formule sanguine et de l'électrophorèse des protides/union régionale des médecins libéraux.2017
53. Beme David Ionogramme sanguin: Sodium, Potassium et Chlore/ Doctissimo.2018/
https://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/ana_equil_ions01.htm
54. Médecin des Hôpitaux - Praticien Hospitalier ; Urgences médico-chirurgicales et judiciaires, SMUR; Hôtel-Dieu-Cochin (Paris) /Université Paris Descartes 2008
https://www.pharmacie-decaroli.com/sites/pharmacenter.maneki-web.com/files/dossier_examens_biologie_ionogramme_sanguin_plasmatique.pdf
55. Emmanuelle Vidal-Petiot -Martin Flamant Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire/Néphrologie et Thérapeutique/
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1769725517305503?via%3Dihub>
<https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.10.001>
56. Françoise Livio Jérôme Biollaz Michel Burnier .Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD : intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments.

<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-181/estimation-de-la-fonction-renale-par-l-equation-mdrd-interet-et-limites-pour-l-adaptation-des-doses-de-medicaments>

57. Maladie Rénale Chronique de l'adulte/ Haute Autorité de Santé. guide du parcours de soins .2012/ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf
58. Revaux.C, Pascher.G, L.Nerovique, A.Papas, I..Juif, N.Cougnoux. Therapeutiques et contribution au diagnostic medical. L'examen des urines par bandelette urinaire réactive.2007
59. David Beme/Protéinurie/ Doctissimo.2020/
https://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/ana_proteines16.htm
60. Faouzia Mehdioui ,Ilhem Hellara ,Fadoua Neffati, Hichem Mezzour ,Mohamed Fadhel Najjar .Évaluation d'une technique enzymatique colorimétrique pour le dosage du cholestérol libre.2009
61. René Caquet 250 examens de laboratoire, Elsevier Masson. 2015/
<http://www.vigotmaloine.com/media/sommaire/9782294744587.pdf>
62. Jusko WJ, Thomson AW, Fung J, McMaster P, Wong SH, Zylber-Katz E, Christians U, Winkler M, Fitzsimmons WE, Lieberman R. Consensus document: therapeutic monitoring of tacrolimus (FK-506). Ther Drug Monit. déc 1995;17(6):606-14.
63. Nicolas Ansermot .mise au point d'une methode d'analyse par chromatographie liquide couplee a la spectrometrie de masse diplôme d'études supérieures spécialisées en pharmacie hospitalière Genève, janvier 2004
64. Suivi thérapeutique des patients transplantés : dosage de quatre immunosuppresseurs en spectrométrie de masse en tandem : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus et évérolimus/Biomnis 2014/ <https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/12/48-Focus-Dosage-4-immunosuppresseurs-Biomnis.pdf>
65. Benhalima M. Implication du système HLA dans la transplantation rénale à partir du donneur vivant apparenté. 2005 Thèse de DESM. Faculté de médecine d'Alger
66. Kastali M. Les complications médicales précoces de la transplantation rénale. Thèse de DESM. 2010. Faculté de médecine de Blida.
67. Rekhif Y. Transplantation d'organes en Algérie. Thèse de DESM. Faculté de médecine d'Alger
68. BARROU.B, M-O. BITKER, C. MOUQUET, H. BENALIA ,S. OURAHMA , C. SYLLA , J.LUCIANI, J. ROTTEMBOURG,C.JACOBS , .CHATELAIN.
Transplantation rénale à partir de donneurs vivants apparentés (DVA) : expérience d'un centre. Progrès en Urologie. 1996, Vol. 6, 521-528.
69. Mohsin.N, Budruddin.M, M. Khalil et al. Donor gender balance in a living-related kidney transplantation program in Oman. Transplant Proc. 2007. , 39(4): p. 803-806.
70. Lahfaya. Evaluation de la transplantation rénale à partir de donneurs vivants HLA différents : étude multicentrique comparative. Thèse de doctorat en sciences médicales 2018. Faculté de médecine de Blida.
71. Guella.A,E Mohamed. Donor and recipient gender distribution in a Saudi kidney transplant center. Transplant Proc. 2011. 43(2): p. 415-417.
72. Jeffrey.A. Lowell.M, Daniel.C, Brennan, Surendra, Hagerty, Miller, Ceriotti and al. Living-unrelated renal transplantation provides comparable results to living-related

- renal transplantation: A 12-year single-center experience. *Surgery*. 1996., 119(5): p. 538-543.
73. NEKKAR.T . KENDEL .A.BOUDJELLIL.A. Suivi thérapeutique et pharmacologique du tacrolimus chez les greffés rénaux au C.H.U Tizi Ouzou .mémoire fin d'études.2018.page 102
 74. OUZIZI.B Suivi thérapeutique de la Tacrolémie en transplantation rénale expérience de l'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V Rabat. [Internet]. UNIVERSITE MOHAMMED V FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-; 2010.
 75. Simforoosh.N, Basiri.A, Tabibi.A,et al. Living Unrelated Versus Related Kidney Transplantation: A 25-Year Experience with 3716 Cases. *Urol J*. 2016. , 13(1): p. 2546-2551.
 76. Squifflet .J.P Y.P., A. Poncelet, P. Gianello, and G. P. J. Alexandre. Unrelated living donor kidney transplantation. *Transplant Int*. 1990. 19(3): p. 32-35.
 77. Englum B.R., Schechter M.A., Irish W.D. et al. Outcomes in kidney transplant recipients from older living donors. *Transplantation* ; 2015. 99(2): p. 309-315.
 78. Ben Abdallah.T ,Abderrahim.E, Ben Hamida.F et al. Short- and long-term post-renal transplant follow-up at Charles Nicolle Hospital. *Transplant Proc*.1999. 31(8): p. 3116-3118.
 79. Abderrahim A., Zammouri M.M Bacha. et al. Thirty Years of Experience at the First Tunisian Kidney Transplant Center. *Exp Clin Transplant*. 2017. 15(Suppl 1): p. 84-89.
 80. Barsoum.R.S End-stage renal disease in North Africa.*Kidney Int Suppl*, 2003. (83): p. S111-114.
 81. Abecassis.M , Bartlett.S.T, Collins.A.J et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference.*Clin J Am Soc Nephrol*. 2008. 3(2): p. 471-480.
 82. Lucy R., Wong G. et al. The Evolution of HLA-Matching in Kidney Transplantation. Dans *Current Issues and Future Direction in Kidney Transplantation*. 2013. p. 345-370.
 83. Qureshi Consensus.B.H and Controversies on HLA Matching and Crossmatching in Transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 1997. 8(2): p. 138-144
 84. Osamu.K, Yokoyama.T.Kihara.Y et al. Early Outcomes of Living-Donor Kidney Transplantation With Immunosuppression Therapy Induction With Tacrolimus Extended-Release: A Comparison With Cyclosporine. *Transplant Proc*. 2018. 50(8): p. 2457-2460.
 85. Kamar.N, Mariat.C ,M. Delahousse et al. New onset diabetes mellitus incidence and risk factors in kidney transplantation: results of the observational cross-sectional study diapason. *Transplant Proc*. 2006. 38(7): p. 2295-2297
 86. Kasiske. L b., Jon J. Snydera, Gilbertson D and Arthur J. Matasa. Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation*.2003. 3: p. 178--185.
 87. I.H Ali., E Abderrahim., Barbouch S. et al. Morbidity and mortality in Tunisian patients with post-transplant diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013. 24(3): p. 583-586.

88. Ali.I.H, E Abderrahim., Ben Abdelghani K. et al. Incidence and risk factors for post-renal transplant diabetes mellitus. *Transplant Proc.* 2011.43(2) : 568-571.
89. Deleuze.S,Garrigue.V, Delmas.S, Chong.G, I. Swarcz, J.P. Cristol, and G. Mourad. New Onset Dyslipidemia After Renal Transplantation: Is There a Difference Between Tacrolimus and Cyclosporine? *Transplantation Proceedings*2311–2313.
90. Lightenberg.G, RJ Hene et al. cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporine A versus tacrolimus. *J.Am.Soc Nephrol* . 2001, Vol. 12, 368
91. Moore LW, Smith SO, Winsett RP, Acchiardo SR, Gaber AO. Factors affecting erythropoietin production and correction of anemia in and correction of anemia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* . 1994, Vol. 8, 358—64
92. Choukroun, G.Deray.G ,Glotz, Lebranchu.Y ,Dussole, B. Bourbigotm.B,N. Lefrancois ,E.Cassuto-Viguier, . Toupancei, Hacen ,.Langk, Mazouz.H, F
93. .Martinez. : Incidence et prise en charge de l’anémie en transplantation rénale : une étude observationnelle. Elsevier Masson, 2008,
94. Bardi, M. Cherif, R. Goucha, M. Ounissi, E. Abderrahim, F. Ben Hamida, M. Makhlouf,S. Jendoubi-Ayed, Th. Ben Romdhane, S. Ben Boujemaa,F. El Younsi, K. Ayed, H. Ben Maiz,A. Kheder, Y. Gorgi, and T. Ben Abdallah:. *Kidney Transplantation: Charles Nicolle Hospital Experience. Transplantation proceedings.* 2009, Vol. 41, 651-653.
95. Usta, T. Shawish, Mishra.A, E.F. Ehtuish, H. Ajaj, Milud.N, Shebani.A, Abdulmola.T , and U. Tejori. Living Related Kidney Transplantation in Libya: A Single Center Experience. *Transplantation Proceedings.* 2008, Vol. 40, 3428–3433
96. MF Mamzer- Bruneel,. *Infections urinaires et transplantation rénale . 5eme séminaire de formation médicale continue . 26 et 27 Mars 2009.*
97. Sue-Ann .R. Locnen. Adrian C. Pena, , Yvonne Abrihan-Arce,. and Ma. Cyrille U.Cerezoi. Infectious Disease Complications of Renal Transplantation at the University of the East Ramon Magsaysay Memorial Medical Center . *Phil J Microbiol Infect Di.* 2000, Vol. 29(3), 119-122.
98. Senger.S, Arslan.H , Ö.K. Azap, . Timurkaynak, and M. Haberal. Urinary Tract Infections in Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings.* 2007, Vol. 39, 1016–1017
99. SARRAMON.JP, VAESSEN.CH,,X GAME,MOUZIN.M,DURAND.D . Prélèvement de rein de donneur vivant apparenté .comparaison entre chirurgie ouverte et coeliochirurgie .e-mémoire de l’Académie Nationale de Chirurgie .2005 ; Vol 4 (3) ; 13-17

Annexe N°1

Fiche thérapeutique :

Traitement immunosuppresseur

Nom : Prénom : Age : Date de transplantation :

J0 : **//2021(date de l'intervention)**

- Les Immunosuppresseurs + Les posologies

J1 :

- Les Immunosuppresseurs + Les posologies

J2 :

- Les Immunosuppresseurs + Les posologies

J3 :

- Les Immunosuppresseurs + Les posologies

J4 :

- Les Immunosuppresseurs + Les posologies

.....

Traitement adjuvant

- hypotenseur

- antibiotique

-antifongique

-etc.....

Annexe N°2

Fiche du suivi de la greffe rénale

Nom :

Prénom :

Age :

Date de greffe :

Paramètres	J-	J-1	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J10	J15	J30	J60
FNS : GB (x10 ³ /ml)														
GR (x10 ⁶ /ml)														
PLT (x10 ³ /ml)														
HB (g/dl)														
Taux Lymph (10 ³ /ml)														
Urée g/l														
Créatinine (mg/l)														
Uricémie (mg/l)														
Na+ (mmol/l)														
K+ (mmol/l)														
ASAT (GOT) UI/l														
ALAT (GPT) UI/l														
G GT (UI/l)														
Cholestérol (g/l)														
Triglycérides (g/l)														
Glycémie (g/l)														
Urée urinaire (g/24h)														
Créatinine urinaire (g/24)														
Protéinurie (g/24h)														
Na+ urinaire (mmol/l)														
K+ urinaire (mmol/l)														
PTH (pg/ml)														

Annexe N°3 : Effets indésirables, probablement ou possiblement liés au Mycophénolate Mofétil, « RCP »

Classe de systèmes-organes	Effets indésirables
Infections et infestations	Septicémie, candidose gastro-intestinale, infection des voies urinaires, herpès, herpès zoster (zona). Fréquent : Pneumonie, grippe, infection des voies respiratoires, candidose respiratoire, infection gastro-intestinale, candidose, gastro-entérite, infection, bronchite, pharyngite, sinusite, mycose cutanée, candidose cutanée, candidose vaginale, rhinite.
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	Carcinome cutané, tumeur cutanée bénigne.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, thrombopénie, anémie. Fréquent : Pancytopénie, leucocytose.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Acidose, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyperglycémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie, hyperuricémie, goutte, anorexie.
Affections psychiatriques	Agitation, état confusionnel, dépression, anxiété, raisonnement anormal, insomnie.
Affections du système nerveux	Convulsions, hypertonie, tremblements, somnolence, syndrome myasthénique, vertiges, céphalées, paresthésies, dysgueusie.
Affections cardiaques	Tachycardie
Affections vasculaires	Hypotension, hypertension, vasodilatation.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Epanchement pleural, dyspnée, toux.
Affections gastro-intestinaux	Vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, nausées. Fréquent : Hémorragie gastro-intestinale, péritonite, iléus, colite, ulcère gastrique, ulcère duodéal, gastrite, œsophagite, stomatite, constipation, dyspepsie, flatulence, éructation.
Affections hépatobiliaires	Hépatite, jaunisse, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hypertrophie cutanée, éruption cutanée, acné, alopecie,
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale

Annexe N°4 : Événements indésirables observés lors d’une étude de surveillance multicentrique post-AMM française « thymoglobuline RCP »

Classe de systèmes-organes	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphocytopénie, neutropénie, thrombopénie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Diarrhées, dysphagies, nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, éruptions cutanées
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie
Infections et infestations	Infection
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Tumeur maligne
Affections vasculaires	Hypotension
Troubles généraux et anomalies au site d’administration	Fièvre Tremblements
Affections du système immunitaire	Maladie sérique

Annexe N°5 : Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation « HAS 2007 »

Suivi	J1 – J30	M1 – M3	4 à 6 mois	7 à 12 mois
Examen clinique / Anamnèse	2 x semaine	1 x semaine puis 1 x / 2 semaines	1 x / 2 semaines	1 x / mois
Obésité : indice de masse corporelle	2 x semaine	1 x semaine puis 1 x / 2 semaines	1 x / 2 semaines	1 x / mois
Bandelette urinaire, et ECBU si bandelette positive	2 x semaine	1 x semaine puis 1 x / 2 semaines	1 x / 2 semaines	1 x / mois
Suivi cardiologique (ECG, échocardiographie)	1 x / an			
Hémogramme	2 x semaine	1 x semaine puis 1 x / 2 semaines	1 x / 2 semaines	1 x / mois
Ionogramme sanguin : Na, K, Cl, HCO ₃ ⁻ ,	2 x semaine	1 x semaine puis 1 x / 2 semaines	1 x / 2 semaines	1 x / mois
Bilan hépatique : ALAT, ASAT, gamma-GT	2 x semaine	1 x semaine puis 1 x / 2 semaines	1 x / 2 semaines	1 x / mois
Créatinémie et estimation du débit de filtration glomérulaire	2 x semaine	1 x semaine puis 1 x / 2 semaines	1 x / 2 semaines	1 x / mois
Surveillance des immunosuppresseurs	En cas d'adaptation posologique ou de risque d'interaction médicamenteuse	1 x / 2 semaines	1 x / 2 semaines	1 x / mois
Anomalies glucidiques : glycémie (à jeun)	2 x semaines	1 x / 2 semaines	1 x / 2 semaines	1 x / mois
Uricémie	1 x / an			
Magnésémie	En cas de symptômes cliniques ou biologiques évocateurs			
Anomalies lipidiques : bilan lipidique	1 x / an			

Suivi infectieux - Infection et maladie à cytomégalovirus (CMV) :	En cas de signes cliniques et biologiques (fièvre, atteinte d'organe, leucopénie, cytolysé hépatique, hypoxie, zona ou herpès extensif)
Infection à parvovirus B19	Pas de sérodiagnostic systématique
Infection à papillomavirus : examen cutanéomuqueux - Infection à herpes virus humain 8 (HHV8) :	<p style="text-align: center;">1 x / an</p>
Recherche d'une sténose de l'artère rénale ou d'une obstruction de la voie urinaire : échographie Doppler du transplant	<p style="text-align: center;">En cas de dégradation de la fonction rénale ou d'apparition d'une hypertension artérielle</p>