

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université SAAD - DAHLAB de BLIDA

Faculté de médecine de Blida

Thèse de doctorat en sciences médicales

LES COMPLICATIONS MEDICALES PRECOCES DE LA TRANSPLANTATION RENALE

Présentée par : Dr. Mourad KASTALI

JURY :

Président : Professeur Mohamed BENABADJI

Membres : Professeur Abdelkrim ZERHOUNI

Professeur Azzedine REMACHE

Professeur Tahar RAYANE

Directeur de thèse: Professeur El- Mahdi SI - AHMED

Discipline : NEPHROLOGIE

Année universitaire : 2009 - 2010

A la mémoire de mon père et de ma sœur

A ma mère ; mes frères et sœur

A mon épouse et mes enfants

A l'heb

A tous ceux qui m'ont aidé à faire ce parcours en médecine

Professeur SI - AHMED

Il y'a une dizaine d'années la transplantation rénale était un rêve au CHU de BLIDA, vous avez réussi à l'introduire et initier tout un programme. Sans vous ; beaucoup de nos malades sont encore en attente d'être transplantés.

Votre aide si précieuse et vos remarques pertinentes ont été le soutien nécessaire pour réaliser ce travail.

Veillez trouver dans ce modeste travail ma profonde reconnaissance et l'expression de ma gratitude et de mon sincère attachement.

Professeur BENABADJI

Vous avez accepté de présider le Jury

Votre aide et vos conseils nous ont été précieux pour structurer ce travail

La néphrologie vous doit beaucoup et je demeure reconnaissant pour tous vos efforts que vous avez consentis dans le cadre de ce travail.

Professeur ZERHOUNI

Nous sommes honorés de vous voir juger notre travail car vous représentez pour nous un des promoteurs de l'anesthésie réanimation Algérienne.

Votre jugement et vos recommandations nous ont guidés dans notre travail, nous vous remercions.

Professeur REMACHE

A l'ainé et à l'ami dont la rigueur scientifique et la compétence ont été un support fondamental pour ce travail.

Je vous prie de croire en l'expression de ma parfaite gratitude.

Professeur RAYANE

Votre sagesse associée à vos connaissances font de vous un néphrologue référent.

Vous nous avez guidés et corrigés lors de ce travail.

Je vous prie de croire en l'expression de ma parfaite gratitude.

SOMMAIRE

	pages
Remerciements	2
Sommaire	8
Abréviations	16
Objectifs	19
Chapitre I. La transplantation rénale	20
1. Introduction.....	20
2. Sélection des receveurs.....	21
2.1. Évaluation et préparation du receveur.....	22
2.1.1 Information.....	22
2.1.2. Étude du dossier.....	22
2.2. Immunologie.....	23
2.2.1. Système érythrocytaire ABO.....	23
2.2.2 Compatibilité HLA.....	23
2.2.3 Anticorps anti-HLA lymphocytotoxiques.....	24
2.2.4 Transfusions pré transplantation.....	25
2.3. Évaluation du receveur potentiel d'un rein de donneur vivant.....	26
3. Sélection du donneur	26
3.1. Donneur vivant.....	27
3.2. Donneur cadavre	27
4 La greffe rénale	27
5 Le traitement immunosuppresseur	27
5.1. Les médicaments	28
5.1.1 Les Anticorps anti lymphocytaires.....	28
5.1.1.2 Les Anticorps monoclonaux	28
5.1.1.3 Les Anticorps dirigés contre les récepteurs de l'interleukine 2	29
5.1.1.4 Autres anticorps monoclonaux.....	29
5.1.2 Les inhibiteurs de la calcineurine.....	29
5.1.3 Les stéroïdes.....	30
5.1.4 Les inhibiteurs des bases puriques et pyrimidines.....	30
5.1.5 La classe des inhibiteurs de mTOR.....	30
5.1.6 Bélatacept.....	31

5.2	Protocoles d'immunosuppression.....	31
5.2.1	Le traitement d'induction.....	31
5.2.2	Le traitement d'entretien.....	31
5.2.3	Le traitement du rejet humoral.....	34
5.2.4	Particularités des transplantations à partir d'un donneur vivant.....	34
5.2.5	Propositions pour un traitement immunosuppresseur optimal.....	34
6	ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS DE LA TRANSPLANTATION...	35
6.1	LES COMPLICATIONS RENALES.....	36
6.1.1	Insuffisance rénale aiguë postopératoire.....	36
6.1.1.2	Nécrose tubulaire aigue.....	36
6.1.1.2.1	Facteurs de risque de retard de reprise de fonction.....	37
6.1.2	Insuffisance rénale aiguë des premiers mois de greffe.....	39
6.1.3	Rejets	40
6.1.3.1	Rejet hyperaigu	40
6.1.3.2	Rejet aigu humoral	41
6.1.3.3	Rejet aigu cellulaire	41
6.1.3.4	Rejet chronique	44
6.1.3.5	Néphropathie chronique d'allogreffe.....	44
6.2	LES INFECTIONS.....	47
6.2.1	Infections bactériennes.....	48
6.2.1.1	Infections urinaires.....	48
6.2.1.2	Infections du tube digestif.....	49
6.2.1.3	Pneumopathies.....	49
6.2.2	Les infections virales.....	50
6.2.2.1	Infections virales communautaires.....	50
6.2.2.2	Infections virales transmissibles par la transplantation.....	51
6.2.2.3	Infections virales opportunistes chez les transplantés.....	51
6.2.2.3.1	<i>Herpes viridae</i>	51
6.2.2.3.1.1	<i>Cytomégalovirus (CMV)</i>	51
6.2.2.3.1.2	<i>Virus herpes simplex types 1 et 2 (HSV-1, HSV-2)</i>	53
6.2.2.3.1.3	<i>Virus de la varicelle-zona (VZV)</i>	54
6.2.2.3.1.4	<i>Epstein Barr virus (EBV)</i>	54
6.2.2.3.1.5	<i>Herpes virus humains 6 et 7</i>	55

6.2.2.3.1.6	Herpes virus humains 8 (<i>HHV-8</i>).....	55
6.2.2.3.2	<i>Polyomaviridae</i>	56
6.2.2.3.3	<i>Hépatites B et C</i>	56
6.2.2.3.4	<i>Adénovirus (ADV)</i>	56
6.2.2.3.5	Papillomavirus.....	57
6.2.3	Infections fongiques	57
6.2.3.1	Infections à « <i>Candida</i> ».....	57
6.2.3.2	Pneumocystose pulmonaire.....	57
6.2.3.3	Infection à « <i>Aspergillus fumigatus</i> ».....	58
6.2.3.4	« <i>Cryptococcus neoformans</i> »	58
6.2.4	Infections à protozoaires	58
6.3	LES GLOMERULOPATHIES	59
6.3.1	Récidive de la néphropathie initiale.....	59
6.3.2	Glomérulonéphrite « de novo ».....	60
6.3.3	Néphrotoxicité des anticalcineurines.....	61
6.4	LES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES	63
6.4.1	Hypertension artérielle.....	63
6.4.2	Athérosclérose.....	65
6.5	LES COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES	66
6.5.1	La leucopénie.....	66
6.5.2	L'anémie.....	66
6.5.3	La polyglobulie.....	67
6.6	LES COMPLICATIONS HEPATIQUES	68
6.6.1	Hépatites virales B et C.....	68
6.6.2	Péliohe hépatique.....	69
6.6.3	Toxicité hépatique des immunosuppresseurs.....	69
6.7	LES COMPLICATIONS OSTEOARTICULAIRES	69
6.7.1	<i>Hyperparathyroïdisme persistant</i>	70
6.7.2	<i>Hypercalcémie</i>	70
6.7.3	<i>Hypophosphorémie</i>	70
6.7.4	<i>Amylose à bêta2-microglobuline et os aluminique</i>	71
6.7.5	<i>Ostéopénie et ostéoporose</i>	71
6.7.6	Ostéonécrose (nécrose avasculaire ou ischémique).....	73
6.7.7	Douleurs osseuses.....	73

6.8	LES COMPLICATIONS METABOLIQUES.....	73
6.8.1	Diabète du transplanté.....	73
6.8.2	Hyperuricémie.....	74
6.8.3	Obésité.....	75
6.8.4	Hyperlipidémie.....	75
6.9	LES CANCERS.....	76
6.9.1	Cancers primitifs.....	76
6.9.2	Cancers de la peau	77
6.9.3	Syndromes lymphoprolifératifs.....	77
6.9.4	Cancers transmis.....	77
6.9.5	Transplantation des patients ayant eu un cancer.....	78
6.10	LES COMPLICATIONS OPHTALMOLOGIQUES.....	78
6.11	LES COMPLICATIONS DERMATOLOGIQUES.....	78
6.12	LES COMPLICATIONS DIGESTIVES.....	78
7	CONCLUSION.....	79
Chapitre II	ETUDE PRATIQUE.....	80
1.	INTRODUCTION.....	81
2.	METHODES.....	82
2.1	Le bilan	83
2.1.1	Bilan de première intention.....	83
2.1.2	Bilan de deuxième intention.....	83
2.1.3	Autres bilans.....	84
3	Les patients.....	85
3.1	Les receveurs.....	85
3.1.1	Répartition selon le sexe.....	85
3.1.2	Age des receveurs.....	86
3.1.3	Néphropathie initiale.....	88
3.1.4	Antécédents.....	89
3.1.5	Suivi néphrologique des patients avant la transplantation rénale.....	90
3.1.6	Epuration extra rénale (EER).....	91
3.1.8	Indice de masse corporelle (IMC).....	92

3.1.9.	Taux d'hémoglobine avant la transplantation rénale.....	93
3.1.13	Transfusions avant la transplantation rénale.....	97
3.1.14	Système érythrocytaire ABO.....	98
3.1.15	Identité HLA.....	99
3.1.16	Identité HLA en fonction du sexe.....	99
3.1.17	Sérologie virale des receveurs.....	100
3.2	Les donneurs.....	101
3.2.1	Sexe des donneurs.....	101
3.2.2	Age des donneurs.....	102
3.2.3	Antécédents.....	103
3.2.4	Indice de masse corporelle (IMC).....	104
3.2.5	Sérologie virale des donneurs.....	105
3.2.6	Lien de parenté.....	106
4	PROTOCOLE ANESTHESIQUE	107
4.1	Au bloc opératoire.....	107
4.1.1	Le donneur	107
4.1.2.	Le receveur	108
4.1.2.1.	Période pré-opératoire.....	108
4.1.2.2	Période opératoire.....	108
4.1.2.2.1	L'anesthésie générale.....	108
4.1.2.3	Le remplissage	109
5	LE PROTOCOLE OPERTATOIRE.....	110
5.1	Prélèvement rénal.....	110
5.2	Allo transplantation rénale en fosse iliaque droite.....	113
5.3	Le temps d'ischémie	114
5.4	Les anastomoses.....	115
5.5	La sonde JJ.....	116
6	Suivi post- opératoire	117
6.1	La surveillance.....	118
7	Le protocole d'immunosuppression.....	119
7.1	Le traitement d'induction.....	119
7.1.2	Le traitement d'induction des patients HLA identiques.....	120
7.1.2	Le traitement d'induction des patients HLA Semi-identiques.....	121
7.2	Le traitement d'entretien.....	122

8	ANALYSE STATISTIQUE.....	123
	LES RESULTATS.....	124
9	LES COMPLICATIONS PERI- OPERATOIRES.....	125
9.1	Les complications péri- opératoires.....	126
9.1.1	Les complications médicales.....	126
9.1.2	Les complications chirurgicales.....	126
9.1.2.	Les complications métaboliques.....	128
9.1.3	L'évolution de l'hémoglobine en péri-opératoire.....	129
9.1.4.	Retard de la reprise de diurèse (RRD).....	129
10	LES COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES.....	130
10.1	L'anémie.....	130
10.2.	La polyglobulie.....	132
10.3.	La leucopénie	133
10.4.	La thrombopénie	134
11	LES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES.....	135
11.1.	L'hypertension artérielle.....	135
11.2	Les troubles cardio – vasculaires.....	139
11.3	Les troubles lipidiques.....	140
12	LES COMPLICATIONS METABOLIQUES.....	145
12.1	Diabète post - transplantation.....	145
12.2	L'évolution du poids.....	149
12.3	Les troubles métaboliques.....	150
12.3.1	Les troubles phosphocalciques.....	150
12.3.2	Les troubles de l'uricémie.....	151
13	LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES	152
13.1.	Les infections selon les périodes de la transplantation.....	153
13.2	Le foyer infectieux.....	155
13.3.	Les infections selon le traitement immunosuppresseur.....	156
13.4.	La fréquence des infections urinaires en présence d'une sonde JJ....	158
13.5.	Lieu de survenue de l'infection.....	159
13.6	Milieux d'isolement des germes.....	160
13.7	Les germes en cause.....	160

14	LES COMPLICATIONS RENALES.....	163
14.1.	Evolution de la fonction rénale en post- transplantation.....	163
14.2.	Facteurs pouvant influencer la fonction rénale.....	164
14.2.1	Relation entre le sexe du donneur et du receveur.....	164
14.2.2.	Relation entre la différence d'âge entre le receveur et le donneur.....	165
14.2.3.	Relation de lien entre donneur et receveur.....	165
14.2.4.	Relation entre la durée de la dialyse et la fonction rénale	166
14.2.5	Relation entre HLA et la fonction rénale	166
15	L'insuffisance rénale (IR).....	167
15.1.	L'insuffisance rénale aiguë post- opératoire.....	167
15.2	L'insuffisance rénale aiguë tardive.....	167
15.2.1	Les étiologies de l'insuffisance rénale tardive.....	168
16.	Les autres complications.....	170
17.	La survie des patients et des greffons.....	171
17.1.	La survie des patients.....	171
17.2	La survie des greffons.....	172
Chapitre III.	DISCUSSION.....	173
1.	Le receveur	174
1.1	Le protocole transfusionnel.....	176
2.	Le donneur.....	176
2.1	Le typage HLA.....	176
2.2	Le lien du donneur.....	177
2.3	Le rein prélevé.....	179
3.	Le traitement d'induction.....	180
4	Survie des patients et des greffons.....	181
5	Les décès	183
6	La perte du greffon.....	184
7	La morbidité péri-opératoire.....	185
7.1	<i>Le retard de reprise de la diurèse</i>	185
8	Les complications hématologiques.....	186
8.1	La fréquence de l'anémie après la transplantation.....	187

8.2	La polyglobulie.....	188
8.3	La thrombopénie.....	189
9	Les complications cardio-vasculaires.....	189
9.1	L'hypertension artérielle.....	189
9.1.2	La fréquence de la sténose de l'artère du greffon.....	190
9.2	Les troubles cardio-vasculaires	191
9.3	Les anomalies lipidiques	192
10	Les complications métaboliques.....	193
10.1	Le diabète post-transplantation.....	193
11	Les complications infectieuses.....	194
11.1	La fréquence des infections en transplantation rénale.....	195
12	Les complications rénales.....	196
12.1	En Post –opérateur immédiat	196
12.2	L'insuffisance rénale tardive	197
12.2.1	Le rejet aigu.....	197
12.2.2	Autres étiologies de l'insuffisance rénale.....	198
12.2.2.1	Les pyélonéphrites aiguës du greffon.....	198
12.2.2.2	La thrombose veineuse.....	199
13	Autres complications.....	200
	CONCLUSION.....	201
	REFERENCES.....	203
	ANNEXE.....	216
	Classification de Banff.....	216
	Solutions de conservation.....	220
	Coût de la transplantation rénale.....	221
	Résumé.....	

ABREVIATIONS

TR :	Transplantation rénale
IRC :	Insuffisance rénale chronique
IRA :	Insuffisance rénale aigue
FAV :	Fistule artério-veineuse.
NTA :	Nécrose tubulaire aigue.
NCA :	Néphropathie chronique d'allogreffe
EER :	Epuration extra rénale
HD :	Hémodialyse
DPCA :	Dialyse péritonéale continue ambulatoire
TAC :	Tacrolimus
MMF :	Mycophénolate mofétil
CS :	Corticostéroïdes
SAL :	Sérum antilymphocytaire
CSA :	Ciclosporine A.
ICN :	Inhibiteurs de la calcineurine
Anti-IL2:	Inhibiteur des récepteurs de l'interleukine 2
RRF :	Reprise retardée de la fonction rénale
RRD :	Retard de reprise de diurèse
VZV :	Virus de la varicelle – zona
EBV :	EPSTEIN BARR virus.
CMV :	Cytomégalovirus.
HLA:	Human leukocyte Antigen.
HSV:	Herpes simplex virus
HHV:	Herpes humain virus.
HPV:	Papillomavirus humain

HTLV :	Human T-lymphotropic virus
Hb:	Hémoglobine
Ht:	Hématocrite
TA:	Tension artérielle
HTA:	Hypertension artérielle
C0 :	Concentration de la ciclosporinémie à T0 (avant la prise de ciclosporine)
C2 :	Concentration de la ciclosporinémie à T2 (2 h après la prise de ciclosporine)
J :	Jour
M :	Mois.
N. Glomérulaires	Néphropathies Glomérulaires
N. Tubulo-Interstitielles :	Néphropathies Tubulo-Interstitielles
N. Indéterminées :	Néphropathies Indéterminées.
SHU :	Syndrome hémolytique et urémique.
EPO :	Erythropoïétine.
ASE :	Agents stimulants l'érythropoïèse.
PTH :	Hormone parathyroïdienne.
DMO :	Densité minérale osseuse.
Ac anti-GBM :	Anticorps anti-membrane basale glomérulaire
CT :	Cholestérol.
HDL:	High Density Lipoprotein
LDL:	Low density lipoprotein
VLDL:	Very low density lipoprotein
IEC:	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
ARA II :	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
LBA :	Lavage broncho-alvéolaire.
RIA :	Radio-immunoanalyse

HPLC :	Chromatographie liquide à haute performance
ASA :	Le score ASA ou "Physical status score"
MICA:	MHC class I chain related) A.
DIF	Durée d'ischémie froide
SLPT ou PTLD :	<i>Post-transplantation Lympho-proliferative disorder</i>
LEMP	Leucoencéphalite multifocale progressive
KSHV	Kaposi's sarcoma-associated herpes virus

OBJECTIFS

1. Identifier les différentes complications médicales précoces survenant au cours de la transplantation rénale.
2. Identifier les complications inhérentes aux différents immunosuppresseurs utilisés.
3. L'incidence de ses complications sur la survie globale des patients et la survie du greffon rénal.

LA TRANSPLANTATION RENALE

1 – Introduction

La transplantation rénale (TR) est aujourd'hui le traitement de suppléance qui offre, lorsqu'elle est possible, la meilleure espérance de vie aux patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale.

Comparée à l'espérance de vie des patients inscrits sur la liste d'attente et non transplantés, celle des patients transplantés est doublée dans une étude réalisée aux Etats-Unis [1]; et triplée dans une étude britannique et cela malgré un risque de décès plus élevé dans la période postopératoire immédiate [2].

Une greffe rénale réussie est aussi considérée comme la meilleure option en terme de qualité de vie [3].

Dialysés ou en attente de dialyse, les patients la réclament, convaincus que la greffe leur permettra de retrouver une vie « normale ».

Rançon du succès de la transplantation rénale, le nombre de candidats potentiels augmente plus vite que le nombre de transplantations réalisées, créant et aggravant une situation de pénurie absolue et relative.

En dehors des problèmes posés par le risque de rejet, les suites d'une transplantation rénale peuvent être émaillées de diverses complications qui peuvent entre autres mettre en jeu le pronostic fonctionnel du greffon.

Il est classique de séparer le suivi des transplantés rénaux en deux périodes.

- La période postopératoire précoce couvrant la première année qui suit la transplantation [4].
- La deuxième période est considérée comme tardive ; au-delà de la première année de la transplantation.

Les complications sont surtout immunologiques (dominées par le rejet aigu de l'allo-greffe), infectieuses (liées à une immunosuppression maximale en début de transplantation) et parfois chirurgicales.

Les résultats de la période précoce se sont très nettement améliorés durant les dernières années: grâce aux nouveaux traitements immunosuppresseurs, l'incidence du rejet aigu a diminué aux alentours de 10 %, les rejets récidivants ont quasiment disparu et la survie actuarielle des greffons est de 90 à 95 % à 1 an dans la majorité des centres.

La période tardive commence après la première année. Le risque de rejet aigu y est faible et l'immunosuppression allégée.

Les complications sont surtout cardiovasculaires, néoplasiques, métaboliques et osseuses. Elles sont pour la plupart provoquées ou aggravées par le traitement immunosuppresseur au long cours.

2 - Sélection des receveurs

Au cours de la dernière décennie, on a pu observer un bouleversement des indications de la transplantation rénale.

En premier lieu, on peut considérer qu'il n'y a plus vraiment d'âge limite pour réaliser une transplantation rénale, la principale limitation provenant de la pénurie d'organes. À l'heure actuelle il n'existe plus de contre-indication absolue et définitive à la transplantation rénale. Deux situations doivent cependant être envisagées avec beaucoup de circonspection :

- D'une part, l'intime conviction qu'une mauvaise compliance thérapeutique grèvera quasi inéluctablement les chances de succès d'une transplantation d'organe.

- D'autre part, les antécédents de psychose car à l'occasion des rechutes, la compliance thérapeutique deviendra aléatoire et l'avenir de la transplantation incertain.

Les contre-indications absolues mais temporaires sont les infections tant qu'elles ne sont pas parfaitement contrôlées et les cancers en évolution.

La durée de la période de recul nécessaire avant d'envisager une nouvelle transplantation est de deux ans pour la plupart des cancers et de cinq ans pour les formes les plus sévères, mais la prédiction à l'échelon individuel est difficile.

Fait intéressant, le délai d'attente à recommander est aussi de deux ans pour les patients qui ont présenté un syndrome lymphoprolifératif lors d'une première transplantation.

Les contre-indications relatives (et en particulier l'athérosclérose sévère), quant à elles, augmentent le risque de morbidité et de mortalité : leur évaluation exacte n'en est que plus importante.

Cette phase d'évaluation des contre-indications éventuelles à la réalisation d'une transplantation rénale peut parfois conduire à une indication de greffe multiorganes, par exemple de greffe rein-foie en cas de cirrhose post hépatique associée ou de greffe rein-cœur en cas d'insuffisance cardiaque sévère associée.

L'infection par le VIH n'est plus considérée comme une contre-indication car des résultats très encourageants ont été obtenus, même si le recul demeure encore insuffisant [5-6].

L'introduction des dernières générations de molécules antirétrovirales, en particulier des antiprotéases du VIH, ayant transformé le pronostic vital et la qualité de vie de ces patients, la transplantation rénale est devenue envisageable chez des insuffisants rénaux terminaux séropositifs pour le VIH.

Selon les recommandations actuelles, la greffe peut être envisagée chez un sujet recevant un traitement antirétroviral bien toléré si le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 200/mm³ et que la charge virale VIH est indétectable depuis au moins 3 mois [5].

Une des principales caractéristiques de la transplantation de ces sujets tient aux interactions pharmacocinétiques particulièrement intenses entre les antiprotéases, puissants inhibiteurs des cytochromes P450 3A, et les inhibiteurs de la calcineurine.

2.1. Évaluation et préparation du receveur

L'évaluation du receveur potentiel d'une transplantation d'un rein, qu'il soit de cadavre ou de donneur vivant, est une étape fondamentale dans la réalisation d'une transplantation. Elle comprend trois étapes :

L'évaluation du receveur potentiel d'une transplantation d'un rein, qu'il soit de cadavre ou de donneur vivant, est une étape fondamentale dans la réalisation d'une transplantation. Elle comprend trois étapes :

2.1.1. Information

Cette étape initiale consiste d'abord en une information la plus objective possible sur les avantages mais aussi sur les risques de la transplantation (mortalité, échec, infection sévère, morbidité, etc.) puis, en collaboration étroite avec le médecin responsable du suivi en dialyse, en une appréciation des motivations du candidat et de sa compliance thérapeutique future, et enfin en une évaluation des bénéfices qu'apportera la transplantation par comparaison avec les techniques de dialyse notamment en fonction de l'âge.

2.1.2. Étude du dossier

L'étape suivante est l'étude précise du dossier du patient pour définir son âge physiologique, la néphropathie causale, l'état des voies excrétrices urinaires, la quantification d'une diurèse résiduelle éventuelle, les facteurs de risques vasculaires (en particulier le tabagisme), les antécédents infectieux, hépatiques (hépatites B, C), psychiatriques, les antécédents chirurgicaux et les allergies connues à des médicaments. Cette étude est complétée le cas échéant par des explorations destinées à apprécier

- les anomalies du bas appareil urinaire et l'existence d'un reflux vésico-urétéral :
Cystographie rétrograde, échographie vésicale.
- la fonction ventriculaire gauche : échocardiographie et fraction d'éjection isotopique.
- l'état des artères coronaires : scintigraphie d'effort au thallium ou échographie de stress puis coronarographie le cas échéant.
- l'état de l'aorte, des artères iliaques et carotides : cliché d'abdomen sans préparation de face et de profil, échodoppler, tomodensitométrie sans injection.
- l'état d'immunisation vis-à-vis du cytomegalovirus (CMV), du virus Epstein-Barr (EBV), des virus des hépatites B et C, du VIH et de l'HTLV (human T- cell lympho-
trophic virus), de la toxoplasmose, de la syphilis et du virus HHV-8.

Au terme de cette seconde étape, il est possible de :

- Proposer parfois une intervention chirurgicale préalable :
 - Néphrectomie en cas de polykystose rénale, d'infection des voies urinaires à répétition, de néphropathie due aux analgésiques ou aux herbes chinoises.
 - Cure d'un anévrisme de l'aorte.
 - Correction d'une anomalie du bas appareil urinaire.
- Envisager les types d'anastomose vasculaire et urinaire à utiliser ;
- Définir les facteurs de risque vasculaire ;
- Informer le patient du risque de récurrence de la néphropathie initiale (hyalinose segmentaire et focale) ;
- Diagnostiquer et éradiquer un foyer infectieux méconnu (sinusite chronique, etc...) ;
- Evaluer le niveau de risque de morbidité et de mortalité de la transplantation.

2.2 - Immunologie

Elle comprend la définition du groupe érythrocytaire ABO, du groupe tissulaire HLA, la recherche d'anticorps lymphocytotoxiques anti-HLA par différentes techniques (cytotoxicité, Elisa, Luminex®) et d'anticorps anti-cellules endothéliales. La pratique de transfusions préalables à la transplantation est désormais abandonnée par la majorité des équipes.

Dans certains cas (patients hyperimmunisés), une préparation immunologique particulière pourra être proposée (perfusions d'immunoglobulines polyvalentes).

2.2.1. Système érythrocytaire ABO

Il est d'usage d'apparier receveur et donneur dans le système érythrocytaire ABO. Il n'est tenu aucun compte de la compatibilité Rhésus. Quant au rôle exact de la compatibilité dans le système Lewis, il n'est pas parfaitement défini.

2.2.2. Compatibilité HLA

Les résultats des transplantations de rein de cadavre sont d'autant meilleurs à long terme que la compatibilité HLA entre receveur et donneur est étroite [7].

Toutefois, ce bénéfice est désormais plus modeste même s'il reste significatif sur le plan statistique. Il convient donc, pour les premières transplantations, de mettre en balance les risques réels d'une attente de greffe prolongée et les bénéfices modestes d'un appariement HLA de bonne qualité. Il apparaît prudent cependant d'éviter cinq ou six incompatibilités. En revanche, les résultats des secondes transplantations sont d'autant meilleurs que l'appariement HLA est bon [8].

2.2.3. Anticorps anti-HLA lymphocytotoxiques

Ils peuvent apparaître après une ou plusieurs grossesses, transfusions et/ou transplantations. La réponse anticorps anti-HLA peut varier dans le temps, en intensité (taux des anticorps) et en largeur (pourcentage de réactivité vis-à-vis d'un panel sélectionné, couvrant la majorité des spécificités HLA de la population), d'où la nécessité de rechercher ces anticorps après chaque exposition à des molécules HLA et d'en étudier les modifications dans le temps.

Les patients qui possèdent des anticorps Ig G dirigés contre plus de 80 % des lymphocytes T du panel sont dits « hyperimmunisés ».

Ces anticorps peuvent perdurer ou disparaître au cours du temps. La spécificité de ces anticorps anti-HLA doit être étudiée.

Si elle peut être parfaitement définie, il convient d'éliminer parmi les donneurs potentiels ceux qui possèdent les molécules HLA contre lesquelles le receveur a développé des anticorps. Si la spécificité des anticorps ne peut être précisément définie (en cas d'immunisation trop large), seul le cross-match (effectué par la technique de microlymphocytotoxicité en présence de complément) permet de conclure :

- **S'il est négatif** : la transplantation est possible (l'utilité clinique du cross-match par cytométrie de flux reste à définir) ;

- **S'il est positif** : cela contre-indique classiquement la transplantation [9]. Toutefois, la signification d'un cross-match positif n'est pas univoque : elle est schématiquement fonction de la spécificité des anticorps détectés (anti-T, anti-B, anti-T et anti-B, anti-classe I, anti-classe II, auto-anticorps, etc...) ainsi que de l'ancienneté et du nombre des sérums étudiés
 - **Un cross-match positif** uniquement en présence de lymphocytes T reste une contre-indication absolue à la transplantation.

 - **Un cross-match positif** en présence de lymphocytes T et B peut être dû à des auto-anticorps sans spécificité anti-HLA qui n'ont aucun effet délétère sur le résultat de la transplantation : ces auto-anticorps sont des Ig M qui réagissent avec les cellules autologues et les cellules de la lignée K562 : ils peuvent être mis en évidence en utilisant l'agent réducteur dithiothréitol (DTT).

 - **Un cross-match positif** uniquement en présence de lymphocytes B a une signification encore débattue selon qu'il s'agit d'auto-anticorps ou non [9].

 - Enfin, le cross-match peut être négatif sur le sérum le plus récent mais positif sur un sérum « historique » (en général le plus large).

En utilisant cette combinaison, Cardella et al. [10] ont rapporté des résultats encourageants qui ont été en partie confirmés par d'autres auteurs.

L'absence de série randomisée rend néanmoins les conclusions difficiles. La nature des anticorps présents dans le sérum historique pourrait avoir une influence (Ig M ou Ig G, anti-idiotypes, etc.).

Toutefois, des incertitudes persistent encore quant à l'utilisation optimale de ces cross-matches positifs uniquement sur le sérum historique (délai minimal entre

le sérum historique et le plus récent, traitement immunosuppresseur à proposer, etc.).
Le cas des patients hyperimmunisés : Plusieurs solutions ont été proposées pour permettre à ces patients d'être transplantés :

- la répartition des sérums de patients hyperimmunisés dans plusieurs centres de transplantation grâce aux organismes de répartition des organes, ce qui permettrait de transplanter des reins à cross-match négatif même avec une compatibilité HLA moindre ;
- l'organisation d'échanges de sérums entre différents pays ;
- l'attribution d'une priorité de répartition à l'échelon national.
- la soustraction des allo-anticorps anti-HLA par échanges plasmatiques suivis de cyclophosphamide ;
- l'immunoabsorption des anticorps anti-HLA sur des colonnes de Sephadex® recouvertes de protéine A staphylococcique [11];
- l'identification des donneurs compatibles par le principe de détection des incompatibilités HLA acceptables ou des antigènes permis [12].

Ces différentes attitudes ont eu des succès variables et la plupart d'entre elles ne sont encore qu'au stade de l'évaluation. Il convient toutefois de souligner que le nombre des patients hyperimmunisés décroît considérablement depuis l'introduction de l'érythropoïétine. Le problème le plus crucial est à l'heure actuelle celui des patients qui ont eu des anti-corps anti-HLA et qui les ont perdus.

2.2.4. Transfusions pré transplantation

La constatation que les patients n'ayant jamais été transfusés avaient une survie de leur greffon significativement moins bonne que ceux qui avaient été transfusés avant la transplantation date de 1973 [13].

Accueilli initialement avec scepticisme, l'effet bénéfique des transfusions a par la suite été généralement admis et des politiques de transfusions délibérées avant la transplantation ont été mises en place. Le mécanisme exact de l'effet transfusionnel est encore inconnu. Deux hypothèses ont été proposées :

- Un phénomène de sélection négative (qui diminue les chances des patients ayant développé des anticorps d'être transplantés) ;
- Un phénomène d'induction de tolérance par délétion clonale, induction de cellules T suppressives, génération d'anticorps bloquants, induction d'anticorps anti-idiotypiques, etc.

De même, des incertitudes persistent quant au nombre idéal d'unités à transfuser (nombre variant d'une à plus de vingt), et à la qualité du sang à transfuser (la présence de leucocytes est indispensable pour observer l'effet transfusionnel).

Enfin, les transfusions délibérées comportent un certain nombre de risques :

- Risque de sensibilisation en particulier chez les femmes ayant eu plusieurs grossesses ;
- Risques infectieux.

En 1986, des auteurs scandinaves ont attiré l'attention sur le fait que l'effet transfusionnel avait disparu dans l'étude multicentrique scandinave sur la ciclosporine. Ceci a par la suite été confirmé par Opelz et al. [14] à partir des données de la CTS (Collaborative transplantation study), mais discuté par d'autres. Même si cet effet est encore retrouvé par certains auteurs, la plupart des équipes ont abandonné cette politique de transfusion délibérée.

2.3. - Évaluation du receveur potentiel d'un rein de donneur vivant

Elle comprend essentiellement les mêmes étapes. L'évaluation psychologique est sans doute plus cruciale dans ce cas surtout si l'on envisage une transplantation dite « préemptive ». Le traitement immunosuppresseur sera adapté en fonction du degré de compatibilité HLA entre donneur et receveur.

3. Le Donneur

Le choix et la préparation du donneur sont d'une importance capitale, qu'il s'agisse, et c'est une évidence, d'un donneur vivant ou d'un donneur cadavre.

3.1. Donneur vivant

Différentes catégories de donneurs vivants peuvent être considérées pour la transplantation. Les résultats à long terme sont très nettement supérieurs dans le cas des donneurs HLA identiques.

En ce qui concerne les transplantations effectuées avec des donneurs vivants apparentés HLA-semi-identiques ou HLA-différents, les résultats sont statistiquement meilleurs que les résultats obtenus avec des reins de cadavre.

La remarque est vraie aussi pour les reins provenant de donneurs vivants non apparentés (les conjoints). Les avantages de ce type de transplantation consistent donc en une amélioration significative des résultats (probablement due à une meilleure qualité des reins transplantés) et en la diminution, voire la suppression du temps de dialyse. L'évaluation d'un donneur vivant nécessite avant tout une information des risques inhérents à la transplantation (mortalité et morbidité per-opératoire et post-opératoire, nécessité d'une surveillance ensuite).

La spontanéité et la sincérité de la motivation doivent être appréciées par plusieurs membres de l'équipe de transplantation, si possible au cours de plusieurs entretiens, par un psychiatre ou un psychologue.

L'étape suivante consiste à éliminer formellement toute insuffisance rénale. Enfin, lorsque la décision de transplantation est prise, on précisera le côté de la néphrectomie par une artériographie ou une tomodensitométrie [15].

3.2. Donneur cadavre

Plus de 90 % des transplantations effectuées en France à l'heure actuelle proviennent des reins de cadavre. En raison de la pénurie d'organes, la tendance actuelle consiste à prélever des organes provenant de donneurs dits « marginaux », c'est-à-dire âgés de plus de 60 ans et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels qu'une hypertension artérielle, un diabète ou une créatininémie supérieure à 150 $\mu\text{mol/l}$ [16].

On peut également envisager de transplanter à un même patient âgé les deux reins d'un donneur âgé [17].

Il est aussi possible d'utiliser les reins de donneurs prélevés à cœur non battant [18]. Les résultats obtenus avec les reins de donneurs marginaux sont significativement moins bons que ceux obtenus avec des donneurs plus jeunes. On peut s'aider éventuellement des résultats d'une biopsie effectuée au moment du prélèvement pour éviter de transplanter des reins dont le risque de non-fonction est rédhibitoire [19, 20] : pourcentage de glomérules scléreux supérieur à 20 % [21], lésions de fibrose interstitielle, d'atrophie tubulaire et d'artériosclérose. De plus, l'intérêt de biopsies préimplantatoires de donneurs marginaux a récemment été évoqué pour dépister non seulement les reins à ne pas greffer en raison de lésions histologiques trop sévères, mais aussi les reins acceptables en monogreffe ou en double greffe en fonction de l'intensité des lésions histologiques observées [22].

4. LA GREFFE RENALE :

L'intervention consiste à placer le greffon dans l'une des fosses iliaques du receveur (le plus souvent à droite).

Les anastomoses artérielles et veineuses sont faites en termino-latéral sur les vaisseaux iliaques (le plus souvent iliaque externe), tandis que l'anastomose urinaire peut être réalisée soit en urétéro-urétéral, soit le plus souvent en urétéro-vésical. Le avec un système anti reflux, grâce à un court trajet sous muqueux (associé fréquemment à une sonde JJ de protection transitoire).

5. LE TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR :

Les progrès considérables réalisés au cours des 20 dernières années sont dus à l'effet combiné d'une diminution très significative de l'incidence des rejets aigus, témoin de l'efficacité de l'immunosuppression, et d'une meilleure prévention des complications infectieuses qui témoignent, elles, d'une trop grande efficacité de l'immunosuppression (23). Les enjeux actuels du traitement immunosuppresseur, induction de tolérance mise à part, sont multiples. Ils visent une immunosuppression forte initiale, efficace pour la prévention des rejets aigus, relayée par une immunosuppression de maintenance, dont les bénéfices et inconvénients sont mesurés. Cette dernière doit être efficace pour contenir la partie immunologique de la néphro-pathie d'allogreffe, mais aussi bien tolérée pour en améliorer l'observance. Sa néphrotoxicité doit être limitée et son impact sur l'incidence de tumeurs au mieux réduit.

5.1 - LES MEDICAMENTS

5.1.1. Anticorps anti lymphocytaires

Les travaux de Woodruff (1963) avaient montré chez le rat la remarquable capacité des sérums anti lymphocytaires (SAL) à diminuer les réactions d'immunité cellulaire et à prolonger les greffes de peau. Après leur première utilisation en transplantation rénale humaine (Starzl 1966), de très nombreux travaux ont précisé les propriétés et les conditions d'utilisation de cette classe d'immunosuppresseurs (24,25).

5.1.1.1. Anticorps polyclonaux

Production :

Les antigènes utilisés sont des populations lymphocytaires de provenance variée : les lymphocytes de la rate, du sang périphérique, du canal thoracique d'abord utilisés ont été abandonnés au profit du thymus ou de cultures de lymphoblastes. L'animal utilisé est le cheval, ou plus volontiers le lapin.

Effets secondaires :

les ALG/ATG sont en général bien tolérées, les techniques actuelles de purification permettant d'éliminer les effets secondaires autrefois notés (température, érythème, thrombopénie), et les accidents graves du type réaction anaphylactique ou maladie sérique, les sujets développant très rarement des anticorps anti-protéine étrangère. Leur effet secondaire le plus important est l'augmentation du risque d'infections virales, surtout à CMV. Avant l'ère de la ciclosporine, on admettait que les ALG/ATG amélioraient de 5 à 15% la survie du greffon à 1 an.

Actuellement elles sont utilisées surtout dans la période d'induction, associées aux corticostéroïdes et à l'azathioprine ou mycophénolate mofétil, permettant l'introduction retardée de la ciclosporine à un moment où la fonction rénale est repartie. Utilisées comme traitement d'un rejet aigu, les ALG/ATG entraînent un taux de réversibilité d'environ 75%.

Anticorps anti lymphocytaires

- Lymphoglobulines (cheval) Mérieux, Behring : 10 à 15 mg/kg/j
- Thymoglobulines (cheval) Pharmacia-Upjohn: 15 mg/kg/j
- Thymoglobulines (lapin) Mérieux, Fresenius, Sang Stat : 1,5 à 2 mg/kg/j

5.1.1.2. Anticorps monoclonaux

La fusion d'un plasmocyte en provenance d'une souris immunisée contre un antigène et d'une cellule myélomateuse donne un hybridome capable de produire des anticorps monoclonaux (Ac Mo) spécifiques de l'antigène choisi (Kahan et Milstein 1975). Par rapport aux polyclonaux, l'avantage des anticorps monoclonaux est évident : production quasi illimitée et homogène d'un anticorps ayant une spécificité déterminée et immunosuppression "sélective" puisqu'il devient théoriquement possible d'agir sur les différents composants de la réponse immune.

Anticorps monoclonaux

OKT3 (Orthoclone®, Cilag): 5 mg/kg/j, ou "faible dose" 2 mg/kg/j

5.1.1.3. Anticorps dirigés contre les récepteurs de l'interleukine 2 :

(anti alpha-IL-2R(CD25)) : récemment commercialisés, ils donnent une immunosuppression plus spécifique que l'OKT3 ou l'ATG, la chaîne alpha du récepteur à l'IL-2 n'étant exprimée que sur les cellules T activées.

- **Le basiliximab (*Simulect*®, *Novartis*)** est un produit "chimérisé" (approximativement 75% humain et 25% murin).

- **le daclizumab (*Zenapax*®, *Roche*)** un produit "humanisé" (approximativement 90% humain et 10% murin).

La demi-vie du daclizumab est de 20 jours (26), et la saturation des récepteurs IL-2 est maintenue à une concentration de 0,5 microgrammes/ml; pour le basiliximab, la demi-vie est de 7 jours, et la saturation des récepteurs de l'IL-2 est maintenue à une concentration de 0,2 microgrammes/l.

Les protocoles recommandés comportent une première administration en préopératoire, et 3 à 5 administrations ultérieures en fonction de cette demi-vie. Mais de nombreuses variations sont en cours d'études.

Ces deux produits ont une efficacité comparable, réduisant d'environ 10 à 15% l'incidence des rejets aigus (27), qu'ils soient introduits dans les associations Néoral + stéroïdes, dans le classique triple traitement Ciclosporine + stéroïdes + Azathioprine, ou Ciclosporine + stéroïdes + Mycophénolate mofétil. On note une tendance à un nombre plus faible de rejet cortico-résistants (28) nécessitant un traitement par anticorps polyclonaux.

5.1.1.4. D'autres anticorps monoclonaux,

Dirigés contre d'autres cibles, sont en voie d'évaluation et d'introduction sur le marché :

- **Anticorps dirigé contre la molécule CD4**
- **Anticorps dirigés contre les adhésines :**
 - **anti-ICAM-1 (*Enlimomab, Boehringer*),**
 - **anti-LFA-1 (*Odulimomab, Pasteur Mérieux*)**

5.1.2. Les inhibiteurs de la calcineurine :

• Immunosuppresseurs puissants ; ils ont permis notamment dans les années 1980 le développement des greffes cardiaques et hépatiques.

• Appartiennent encore à la plupart des protocoles en cours.

• leur métabolisme est hépatique (cytochrome P450), d'où de nombreuses interactions médicamenteuses :

- **Ciclosporine**

- Néphrotoxicité
- HTA
- Alopécie
- Diabétogène
- Hirsutisme
- Hyperplasie gingivale
- Perturbations lipidiques

- **Tacrolimus**

- Néphrotoxicité
- HTA
- Alopécie
- Diabétogène

5.1.3. Les stéroïdes

• Effets secondaires connus (HTA, ostéoporose, ostéonécrose aseptique, amyotrophie, fragilisation cutanée, obésité, diabète, perturbations lipidiques, ulcère, cataracte, ...)

• Utilisés dans la plupart des protocoles et lors du traitement d'un rejet aigu

• Possibilité d'arrêt secondaire, grâce aux associations d'immunosuppresseurs et permettant alors de limiter les effets secondaires au long cours (cardiovasculaire et osseux notamment) .

5.1.4. Inhibiteurs des bases puriques et pyrimidiques :

• **Azathioprine :**

- historiquement, le 2eme immunosuppresseur après les stéroïdes
- effets secondaires : hématologiques et hépatiques

• **Mycophénolate mofétil (Cellcept ®):**

- efficacité supérieure

- **Acide mycophénolique (Myfortic ®)**

- effets secondaires : digestifs et hématologiques

5.1.5. La classe des inhibiteurs de mTOR

- **SIROLIMUS (Rapamune ®)**
- **Évérolimus (Certican®)**

- Non néphrotoxiques ; induisent des troubles lipidiques majeurs.
- Un effet antiprolifératif bénéfique à long terme sur la néphropathie d'allogreffe et les proliférations tumorales.
- Un effet délétère à court terme en entraînant un retard de cicatrisation.

5.1.6. Bélatcept :

Possède deux originalités : son mode d'action et sa voie d'administration. En effet, il n'est pas administré par voie orale comme les autres immunosuppresseurs au long cours, mais par voie intraveineuse à intervalles réguliers (29).

5.2. Protocoles d'immunosuppression

La tolérance immunologique restant le but ultime mais encore inaccessible, les immunosuppresseurs recherchent la meilleure adaptation possible du greffon à son hôte. L'introduction de nouveaux produits au cours de la décennie 1990-1999 est à l'origine de progrès significatifs en ce qui concerne le contrôle du rejet aigu, et par voie de conséquence l'amélioration de la survie du greffon à moyen et long terme

5.2.1. Le traitement d'induction :

Pendant cette période qui dure les 3 - 4 premières semaines post-greffe, l'efficacité du protocole est jugée par l'incidence et la sévérité du rejet aigu. Jusqu'au début des années 1990, le protocole d'induction le plus répandu était le "triple traitement", associant : à doses modérées corticostéroïdes (CS) + azathioprine (AZA) + ciclosporine (CsA).

Le rejet aigu, survenant dans 30% à 40% des cas, était contrôlé dans les 2/3 des cas par de fortes doses de corticoïdes, une petite proportion de rejets "cortico-résistants" étant contrôlée par les anticorps polyclonaux (ALG-ATG) ou monoclonaux type OKT3, portant à 80% la réversibilité des rejets aigus.

Dans certaines équipes, l'induction "séquentielle" comportait l'utilisation d'ALG pendant la première semaine, la CsA n'étant introduite qu'à la 2^e semaine, lorsque la fonction rénale est en voie de normalisation.

Chez les sujets à risques immunologiques (greffe itérative, mauvaise compatibilité, présence d'anticorps), l'induction comportait les 4 produits associés dès le premier jour de la période post-greffe.

PROTOCOLES D'INDUCTION -----> 1990

I. "TRIPLE TRAITEMENT"

1. Methylprednisolone : 10 mg/kg/j IV x 3 jours, puis prednisone.
2. Anti métabolites : AZA 5 mg/kg à J1, puis 2 mg/kg/j
3. Ciclosporine : 2-3 mg/kg/j IV x 2j, puis 4 - 7 mg/j

II. Anticorps anti lymphocytaires :

- * Polyclonaux Lymphoglobulines : 5-10 mg/kg/j IV x 7 -14j
- * Thymoglobulines : 2,5 mg/kg/j IV x 7 -14j :
- * OKT3: 2 - 5 mg/j IV x 10 - 14 j

Au cours de ces dernières années

- le mycophénolate mofétil (MMF) a supplanté l'azathioprine,
- les anticorps monoclonaux anti-IL-2R tendent à supplanter les anticorps polyclonaux et l'OKT3,

- le tacrolimus est devenu très compétitif par rapport à la ciclosporine,

- la place exacte du sirolimus est l'objet de nombreuses études.

Les combinaisons sont variables d'un centre à l'autre, mais toutes tendent à obtenir une incidence de rejet aigu < 20% et une survie du greffon de 95% à 1 an.

Actuellement, le protocole d'induction le plus répandu comporte la combinaison :
* corticostéroïdes + mycophénolate mofétil + Inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus).

L'adjonction d'anti-IL-2R améliore encore les résultats avec une incidence de rejet aigu < 10%. Chez les sujets à haut risque immunologique, le recours à ATG/OKT3 reste conseillé.

Compte tenu de la toxicité rénale des inhibiteurs de la calcineurine, ciclosporine et tacrolimus, plusieurs équipes ont essayé de les supprimer et de leur substituer soit du sirolimus, soit des anti-IL-2R : la survie du greffon à 1 an est identique, bien que l'incidence de rejets décelés sur les biopsies soit supérieure. La meilleure manière d'utiliser le sirolimus est l'objet de nombreuses études en cours, mais il est vraisemblable que le produit s'imposera comme l'immunosuppresseur de base, associé au mycophénolate mofétil et aux corticostéroïdes.

L'utilisation des ATG en association avec mycophénolate mofétil + corticostéroïdes s'est révélée intéressante chez les sujets recevant des "reins marginaux" (pour lesquels la ciclosporine est particulièrement néphrotoxique). Lorsque la biopsie rénale montre des lésions de rejet de type humoral/vasculaire, le recours aux plasmaphères associées à l'administration intraveineuse de gammaglobulines a été proposé.

5.2.2. Le traitement d'entretien :

À partir du 2^e mois, la plupart des traitements d'entretien se font sur le schéma suivant :

PROTOCOLES D'ENTRETIEN

1. Prednisone : 0,5 mg/kg/j le premier mois, puis diminuer de 0,1 mg/kg/j jusqu'à 0,15 mg/kg/j 0,1 mg/kg/j ultérieurement
2. Anticalcineurine : Ciclosporine : 4 - 7 mg/kg/j ou Tacrolimus: 0,05 – 0,1 mg/kg/j
3. Anti métabolites : mycophénolate mofétil : 1 - 2 g/j

A partir du 6^e-12^e mois, toutes les combinaisons pour alléger le traitement d'entretien ont été essayées, avec le but de le réduire à 2, voire 1 produit.

Chaque centre a sa recette, d'autant que les buts peuvent varier : pour les uns, l'im-

portant est de pouvoir supprimer les anticalcineurines, en pratique la ciclosporine, de façon à éviter la néphrotoxicité chronique; pour les autres, ce sont les corticostéroïdes qu'il importe d'arrêter, le pronostic vital de la greffe étant dominé par les complications vasculaires favorisées par ces produits; un dernier groupe se préoccupera de l'action des Anti métabolites sur la réplication virale et le risque de cancer. L'analyse des données publiées se complique encore par le fait que pour certaines équipes il s'agit de supprimer (plus ou moins rapidement) tel produit, pour d'autres de simplement diminuer les doses, enfin pour certaines équipes de substituer un produit à un autre (protocole de conversion, par exemple introduire un anti métabolite à l'arrêt de la ciclosporine).

Un des problèmes des protocoles de suppression ou de conversion des immunosuppresseurs vient de la difficulté de prédire par des tests immunologiques les sujets chez lesquels la modification est dangereuse ou non. En conséquence les conclusions que l'on peut tirer des nombreuses publications doivent rester prudentes (études ouvertes non randomisées, hétérogénéité des malades, critères de rejet, modalités d'arrêt, etc...), d'autant plus que le recul insuffisant de nombreux essais n'apporte pas de réponse à la question essentielle qui est de savoir si les rejets aigus survenant après la modification du traitement mettent en jeu le pronostic à long terme du greffon.

La méta analyse de Kasiske permet de retenir les conclusions suivantes en ce qui concerne les protocoles traditionnels incluant la ciclosporine:

- **L'arrêt de la ciclosporine est possible**, au prix d'un nombre significatif d'épisodes de rejet, mais la survie du greffon n'est pas significativement modifiée avec un recul de 4 ans.

- **L'arrêt des corticostéroïdes est plus difficile** : il existe une relation entre la survenue des rejets aigus après l'arrêt des corticostéroïdes et une moins bonne survie du greffon à moyen terme.

Dans une récente analyse, Opelz montre que les patients qui ont le meilleur pronostic dix ans après la greffe sont ceux chez lesquels la dose de ciclosporine 12 mois après la greffe est entre 3 et 6 mg/kg, les doses < 3mg/kg correspondant à une sous immunosuppression, et les doses > 6 mg/kg étant à l'origine d'une sur-immunosuppression et d'un risque de néphrotoxicité.

L'introduction du sirolimus suscite beaucoup d'espoirs du fait de son absence de néphrotoxicité et de son action antiproliférative (aussi bien sur le tissu vasculaire que sur la progression des tumeurs). Les protocoles en cours d'étude devront préciser sa place dans les traitements d'entretien et les résultats à long terme. La recherche des meilleurs "protocoles à faible toxicité" reste donc très active, la tendance étant non pas d'arrêter tel ou tel produit, mais plutôt d'associer plusieurs produits à doses faibles, qu'il s'agisse de la phase d'induction ou de la phase d'entretien.

Il existe un consensus pour dire que ces modifications doivent être adaptées au profil de chaque malade, et particulièrement prudentes chez les sujets à haut risque immunologique. Il est heureusement possible que ces conclusions très prudentes puissent être modifiées à partir des protocoles utilisant les nouveaux produits, en particulier le Sirolimus.

Il est également possible que la mise au point de tests immunologiques (monitoring de la réactivité des cellules T ?) puisse sélectionner les sujets susceptibles de bénéficier de ces améliorations.

5.2.3. Le traitement du rejet humoral :

Les immunosuppresseurs que nous venons d'évoquer sont actifs essentiellement sur les lymphocytes T. Or, les rejets humoraux médiés par les lymphocytes B sont de plus en plus fréquents, d'une part car ils sont mieux détectés grâce au marquage par leC4d et d'autre part car le nombre de patients immunisés au moment de la transplantation ne cesse d'augmenter. Trois types de traitement sont utilisables, selon des modalités d'administration encore imparfaitement validées en cas de rejet aigu humoral ou de risque accru de rejet humoral :

- Le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 (Mabthéra®) dont l'évaluation est en cours ;
- Les immunoglobulines polyvalentes (IV-Ig), qui par leurs actions multiples sont utilisées pour désensibiliser certains patients immunisés contre des déterminants HLA mais également en traitement du rejet aigu humoral;
- Les échanges plasmatiques qui permettent de diminuer rapidement le taux des anticorps anti-HLA responsables du rejet aigu humoral(30).

5.2.4. Particularités des transplantations à partir d'un donneur vivant

Les transplantations DV ont des particularités qui peuvent influencer l'immunosuppression post-greffe. Le donneur est notamment « de bonne qualité », sans pathologie cardio-vasculaire ni facteur de risque vasculaire, son débit de filtration glomérulaire est bon, en règle supérieur à 80 ml/min, même s'il a plus de 60 ans. Le rein d'un DV est soumis à peu de lésions d'ischémie de reperfusion, en raison de l'absence de phase de réanimation et de mort encéphalique et d'une ischémie froide très courte. De ce fait, le démarrage du greffon est généralement immédiat et le niveau de fonction rénale, l'un des facteurs de prédiction du devenir à long terme du greffon, est élevé.

5.2.5. Propositions pour un traitement optimal :

Si les études déjà citées argumentent certains points, de nombreuses interrogations subsistent concernant la conduite du traitement immunosuppresseur chez le receveur d'un rein de donneur vivant. Des propositions issues de l'expérience clinique peuvent cependant être faites. Dans les transplantations de donneur vivant apparenté, quelle que soit la compatibilité HLA à l'exception des transplantations HLA-identiques, ou de donneur vivant non apparenté, il apparaît raisonnable d'utiliser un traitement d'induction par anticorps monoclonal anti-IL2, voire par ATG dans les retransplantations ou chez les hyperimmunisés.

Dans le choix du traitement d'entretien, et bien que les donneurs vivants soient sélectionnés pour leur bonne fonction rénale, il paraît important de préserver le capital néphronique du transplant en utilisant des inhibiteurs du signal de prolifération à la place

des anticalcineurines. Les arguments en faveur de ces molécules ne sont cependant pas différents de ceux que l'on peut avancer pour les transplantations par donneur cadavérique.

Les transplantations où donneur et receveur sont HLA identiques posent des problèmes plus difficiles. Il convient d'être prudent dans les retransplantations, deuxièmes ou troisièmes greffes chez des patients presque toujours hyperimmunisés, où une telle greffe est une solution inespérée.

Une immunosuppression classique doit être maintenue en induction et dans le traitement d'entretien.

Dans les premières transplantations, la tendance serait à administrer une immunosuppression allégée mais les preuves scientifiques sont totalement absentes. L'identité HLA met a priori le patient à l'abri du rejet aigu, mais une étude récente a alerté sur le rôle des systèmes mineurs d'histocompatibilité dans la perte du greffon. En effet, Opelz a rapporté, chez des receveurs d'un greffon HLA-identique, une diminution de la survie du greffon chez les patients ayant une immunisation anti-HLA par rapport à des non-immunisés, qui pourrait être expliquée par cette immunisation vis-à-vis de ces systèmes mineurs [30]. Parmi ceux-ci, le système MIC (MHC class I chain related) A.

Enfin un traitement prophylactique des complications iatrogènes est souvent prescrit :

- Antibiothérapie systématique préventive préopératoire
- Prophylaxie :
 - Anti CMV
 - Anti Pneumocystis
 - Anti herpès
 - Anti fongique
 - Prévention antiulcéreuse

6 - Évolution et complications de la transplantation

L'évolution d'une transplantation rénale est fonction de multiples facteurs souvent intriqués et sources d'hétérogénéité : choix du receveur et du donneur, conditions de prélèvement et de conservation du greffon, traitement immunosuppresseur, qualité du suivi, etc.

L'évolution la plus favorable est celle observée chez les patients transplantés avec un rein de donneur vivant apparenté HLA-identique.

La reprise de diurèse et de fonction est en règle générale immédiate, le lever est possible au 2^e jour ainsi que la reprise d'une alimentation, les drains de Redon sont enlevés après 4 – 5 jours. En quelques jours, la fonction rénale est normalisée, la cicatrice est propre et le patient peut sortir de l'hôpital.

Commence pour lui une période de surveillance médicale très rigoureuse, seule garante d'un diagnostic précoce et précis des diverses complications qui peuvent émailler l'évolution de la transplantation à court, moyen et long terme.

6.1. LES COMPLICATIONS RENALES

6.1.1. Insuffisance rénale aiguë postopératoire :

Première complication, on peut schématiquement assister à une reprise non pas immédiate mais retardée de la diurèse et de la fonction. La première difficulté consiste à distinguer l'insuffisance rénale aiguë ou la reprise retardée de fonction. La définition la plus simple est le recours à l'hémodialyse dans les sept premiers jours suivant la transplantation (bien que la première hémodialyse soit le plus souvent exclue car expliquée soit par une surcharge du volume extracellulaire, soit par une hyperkaliémie). Cette insuffisance rénale aiguë peut se caractériser par une anurie, une oligurie ou une diurèse conservée.

Les auteurs anglo-saxons identifient une situation intermédiaire, la reprise lente de fonction définie par l'absence de recours à la dialyse mais une créatininémie supérieure à 3 mg/dl (265 µmol/l) au 5^{ème} jour. Cette entité partage le pronostic de la reprise retardée de fonction. La reprise retardée de fonction est un facteur qui influence négativement la durée de survie du greffon surtout si un rejet aigu survient de façon concomitante. Il convient donc dans un premier temps de rechercher toutes les causes d'insuffisance rénale aiguë postopératoire avant de retenir le diagnostic de nécrose tubulaire aiguë.

On élimine donc :

- Les causes vasculaires (thrombose de l'artère ou de la veine du greffon)
- Les obstacles sur la voie urinaire (fuite urinaire, caillots, compression extrinsèque, sténose de l'anastomose urinaire)
- La néphrotoxicité des anticalcineurines
- L'insuffisance de remplissage du compartiment extracellulaire
- Un rejet hyperaigu retardé, etc.

6.1.1.2. Nécrose tubulaire aiguë :

Il s'agit de la cause la plus fréquente de non reprise immédiate de la fonction rénale. Il peut s'agir, selon des stades de gravité croissants, d'une reprise de diurèse non efficace nécessitant la poursuite de l'hémodialyse après la greffe ou d'une anurie complète. Dans quelques cas plus rares, la fonction initiale du greffon a repris mais c'est après quelques heures qu'elle se dégradera pouvant conduire à l'oligurie voire à l'anurie [31, 32,33]. La nécrose tubulaire aiguë est observée avec une incidence variable selon les équipes. Certains groupes, appliquant un protocole de remplissage avec compensation de la diurèse initiale volume à volume et sous réserve d'une sélection rigoureuse des donneurs, ont des taux de nécrose tubulaire aiguë en post-transplantation inférieurs à 10%.

Cependant, les taux généralement rapportés dans la littérature se situent plus volontiers aux alentours de 30 à 50%.

6.1.1.2.1. - Facteurs de risque de reprise retardée de fonction (RRF).

Liés au donneur

- Ages extrêmes (inférieur cinq ans et supérieur à 55 ans)
- Donneur à cœur non battant
- Ischémie chaude, arrêt cardiaque, collapsus
- Décès par AVC
- HTA, diabète sucré
- Utilisation d'amines vasopressives

Liés au prélèvement

- Ischémie froide supérieure à 24 heures
- Refroidissement inadéquat du greffon
- Stockage à froid vs machine à perfusion
- Mauvaise qualité du rinçage

Liés au geste

- Longue durée des anastomoses vasculaires
- Vaisseaux athéromateux, calcifiés, grêles, artères du greffon multiples sans patch)

Liés au receveur

- Hypovolémie pré- ou postopératoire
- Age avancé

6.1.1.2.2. Physiopathologie

La reprise retardée de la fonction du greffon rénal s'apparente à une nécrose tubulaire aiguë d'origine ischémique, dont la physiopathologie s'articule autour des lésions d'ischémie–reperfusion inhérentes aux techniques actuelles de transplantation (prise en charge de la mort cérébrale, prélèvement, conservation et revascularisation). Quatre phases clinico-pathologiques sont décrites :

- L'initiation des lésions d'ischémie- –reperfusion secondaires au stress oxydant lié à la réoxygénation brutale du parenchyme rénal hypoxique
- L'extension de ces lésions du fait de la survenue d'une réelle néphropathie inflammatoire rendant compte de la dégradation de la fonction rénale.
- Une phase d'entretien caractérisée par la mise en place des mécanismes de défense cellulaires
- Une phase de récupération où la fonction rénale s'améliore.

L'évolution de la nécrose tubulaire aiguë se fait généralement spontanément vers la reprise de la fonction rénale dans un délai extrêmement variable, pouvant aller de quelques jours jusqu'à trois semaines. Jusqu'à l'introduction en pratique quotidienne de l'échographie doppler, le diagnostic de nécrose tubulaire aiguë était difficile et reposait souvent sur la pratique non dénuée de risque de biopsie précoce du greffon [34].

En effet, la réalisation de scintigraphie rénale n'était guère répandue et la pratique d'angiographie non sans risque sur un rein déjà non fonctionnel.

A la fin des années 80, l'introduction en pratique courante de l'échographie doppler, puis de l'échographie doppler couleur a permis de s'assurer, malgré l'absence de diurèse, de la bonne perfusion du greffon.

Il est habituel en cas de nécrose tubulaire aiguë anurique d'observer des indices de résistance élevés aux alentours de 0,9, comme on peut en observer au cours du rejet aigu, que le contexte clinique permet généralement de différencier. La récupération de la fonction du greffon, dont le diagnostic est facile sur la reprise de la diurèse, est précédée d'une amélioration des flux diastoliques intra-parenchymateux.

Lorsqu'une biopsie rénale est effectuée, on retrouve une nécrose des cellules tubulaires sans infiltrat cellulaire et sans anomalie vasculaire.

Il est habituel en cas de nécrose tubulaire aiguë anurique de ne pas débiter la ciclosporine lorsque le protocole immunosuppresseur doit en contenir et de réduire les doses d'azathioprine, qui n'étant pas dialysable s'accumule et conduit à des leucopénies secondaires souvent sévères.

La prévention de la nécrose tubulaire aiguë repose essentiellement sur la bonne qualité de réanimation des donneurs, chez lesquels une diurèse supérieure à 300 cc/heure doit être maintenue, sur l'utilisation d'un liquide de conservation type UW et enfin sur une bonne préparation du receveur avec un remplissage volémique permettant, par le biais de l'augmentation des débits plus que de la pression, des conditions hémodynamiques favorables à la reprise de fonction du greffon, l'utilisation des inhibiteurs calciques semble aussi intéressante [35,36].

Si le rein fonctionne le premier jour, la survie du greffon à un an est de 80%, s'il ne fonctionne pas au premier jour elle est de 65%.

Si la créatininémie est inférieure à 150 $\mu\text{mol/l}$ à 8 jours la survie du greffon est de +30%, comparée à un rein dont la créatinine est supérieure à 300 $\mu\text{mol/l}$.

Ceci explique que l'on considère que la nécrose tubulaire aiguë est délétère pour la survie à long terme du rein : CECKA sur une série de 19525 transplantations rénales a montré que lorsque le rein n'a pas repris une fonction spontanée, sa survie à un an est diminuée de 20%. Le risque de perte du greffon est augmenté de 2,9 en cas de nécrose tubulaire aiguë [37].

La survie du greffon diminue avec la durée de la nécrose tubulaire aiguë tandis que le taux de rejet aigu augmente. Si on compare les malades sans nécrose tubulaire aiguë, avec une nécrose tubulaire aiguë de 7 jours, supérieure à 8 jours et des reins qui n'ont jamais fonctionné, la survie à 5 ans est respectivement de 89, 84,50 et 0% et le taux de rejet aigu est respectivement de 33, 35 et 45% [38, 39,40].

L'influence à long terme sur le devenir du greffon des épisodes de nécrose tubulaire aiguë a fait l'objet de nombreuses discussions.

Il semble qu'en elle-même elle ne soit pas délétère à long terme lorsqu'elle est une complication isolée. Mais elle aggrave les conséquences du rejet quand il s'y associe, le risque relatif est alors multiplié par 4. Des biopsies systématiques à J+7 retrouvent les rejets chez 48% des malades en nécrose tubulaire aiguë.

Le taux de rejet est plus élevé chez les malades en nécrose tubulaire aigue car elle augmente l'immunogénicité du greffon (augmentation de l'expression des molécules de classe I et II, augmentation des cellules dendritiques, de certaines cytokines, gamma interféron, de certains facteurs de croissance, IGF. Il faut donc traiter conjointement l'agression de l'ischémie et l'agression immunologique [41].

Lorsque survient sur un rein en nécrose tubulaire aiguë une complication chirurgicale, ou plus encore immunologique, la conjonction de deux facteurs péjoratifs peut conduire à l'apparition de lésions définitives [42].

Le taux de nécrose tubulaire aigue qui est de 35% en cas de première transplantation est plus élevé (47%) en cas de deuxième transplantation [43, 44].

Ces résultats montrent donc qu'il faut réduire le pourcentage de nécrose tubulaire aigue en améliorant la réanimation des donneurs, la conservation rénale, en réduisant l'ischémie et en assurant aux receveurs une bonne hémodynamique.

6.1.2. Insuffisance rénale aiguë des premiers mois de greffe

L'attitude devant une insuffisance rénale aiguë survenant au cours des trois premiers mois suivant la transplantation doit être systématique et rigoureuse. Dans un premier temps, on élimine :

- Cliniquement un déficit du volume extracellulaire.
- On recherche ensuite, à l'aide de l'échographie rénale, instrument diagnostique à la fois fiable, aisément pratiqué au lit du malade et non invasif,
 - soit une dilatation pyélocalicielle,
 - soit une collection péri rénale ou péri urétérale.

Une urétéropyélographie rétrograde ou antérograde, une cystographie rétrograde, une ponction sous repérage échographique d'une collection et son analyse chimique et bactériologique, voire un examen tomodensitométrique, permettent en règle générale de poser le diagnostic d'obstacle sur les voies urinaires, de fistule urinaire, de lymphocèle, d'hématome péri rénal ou de collection surinfectée, toutes situations qui peuvent tout à fait se présenter comme un rejet. Une néphropathie tubulo-interstitielle d'origine toxique (antibiotiques) ou infectieuse (septicémie) est aussi recherchée.

Une insuffisance rénale d'origine artérielle est à suspecter en cas de montage artériel complexe (deux ou trois artères) et de difficultés de prélèvement.

L'élévation des enzymes LDH (lactate déshydrogénase) sans stigmates d'hémolyse doit faire évoquer le diagnostic d'infarctus du greffon.

Enfin, la néphrotoxicité des anticalcineurines est à envisager. Ce diagnostic est difficile à affirmer avec certitude. On peut s'aider du dosage de la ciclosporinémie ou de la tacrolémie (par chromatographie liquide à haute performance [HPLC], radio-immuno-analyse [RIA], etc.), à différents temps après la prise (CO ou C2), bien que la corrélation entre taux sanguin du médicament et néphrotoxicité soit des plus imparfaites, surtout à l'échelon individuel.

À ce stade, en l'absence de diagnostic, l'hypothèse d'un rejet aigu doit être évoquée. Sa confirmation nécessite d'effectuer une biopsie rénale qui constitue l'étape finale de

la démarche diagnostique bien qu'aucun signe histologique ne soit véritablement spécifique du rejet aigu. La biopsie est pratiquée après repérage échographique, à l'aiguille fine (16 ou 18G) grâce à un dispositif automatique. Elle doit être de taille adéquate selon les critères de Banff.

6.1.3. Rejets :

On peut schématiquement distinguer quatre types principaux de rejet :

- **le rejet hyperaigu**, lié à la présence d'anticorps anti-HLA lymphocytotoxiques pré-existants à la transplantation, et responsables alors d'un rejet immédiat dès le déclampage des vaisseaux, ou lié à une réaction anamnesticque rapide vis-à-vis des antigènes du donneur et survenant alors dans les dix premiers jours ;
- **le rejet aigu humoral**, lié à l'apparition d'anticorps spécifiques du donneur ;
- **le rejet aigu cellulaire**, lié principalement à une réaction cellulaire lymphocytaire T ;
- **le rejet chronique** qui constitue stricto sensu la composante immunologique de la néphropathie d'allogreffe.

Ces différents types de rejets posent à l'évidence des problèmes diagnostiques et thérapeutiques très différents et parfois intriqués

6.1.3.3. Rejet hyperaigu :

Le rejet hyperaigu survient très précocement entre le déclampage artériel et les 24 premières heures. Il est lié essentiellement à la présence, dans le sérum du receveur, d'anticorps anti-HLA lymphocytotoxiques, produits en réponse à des transfusions, des grossesses ou des transplantations antérieures, et dirigés contre les antigènes HLA du donneur. Ce type de rejet est devenu exceptionnel depuis la pratique systématique de la réaction de cross-match. Toutefois, il peut être observé si la qualité du cross match est douteuse.

Le diagnostic du rejet hyperaigu est en règle générale évident. Parfois le rein devient mou et couleur aubergine dès le déclampage artériel, des taches cyaniques apparaissent à sa surface, la détransplantation est immédiate.

Parfois aussi, en présence d'une anurie postopératoire immédiate, les techniques d'imagerie (surtout l'échodoppler mais aussi la scintigraphie rénale au technétium-DTPA et l'imagerie par résonance magnétique [IRM]) ne mettent en évidence aucune vascularisation rénale. L'artériographie peut montrer, lorsqu'elle est réalisée, un aspect en « arbre mort ». La détransplantation est là encore la seule issue. Histologiquement, les lésions sont principalement vasculaires, avec congestion des capillaires péri-tubulaires (avec rupture de certains d'entre eux), thrombose de toutes les sections vasculaires avec nécrose fibrinoïde des parois et nécrose du parenchyme associée à de larges zones de suffusion hémorragique. De nombreux polynucléaires sont présents dans les capillaires glomérulaires.

6.1.3.2. Rejet aigu humoral :

Le rejet aigu humoral se produit typiquement entre la première et la troisième semaine après la transplantation [45, 46], mais peut également survenir de façon plus tardive. Ce type de rejet est dû à l'apparition d'anticorps dirigés spécifiquement contre des déterminants antigéniques du donneur (essentiellement anti-HLA), et peut constituer la traduction d'une réaction anamnesticque humorale vis-à-vis des antigènes HLA du donneur auxquels le receveur a déjà été exposé, ainsi que dans toutes les situations dites à haut risque immunologique (cross-match historique positif, cross-match B actuel positif, sérums historiques épuisés, etc.).

D'authentiques rejets aigus humoraux non liés à l'apparition d'anticorps anti-HLA prouvent que des antigènes non HLA peuvent être responsables de tableaux identiques.

Parmi les autres cibles antigéniques rapportées, on retrouve les antigènes présents sur les cellules endothéliales tels que les MICA (MHC class I chain-related gene A) [47], la vimentine, et les récepteurs de type 1 de l'angiotensine II [48]. Le diagnostic est à évoquer en présence soit d'une reprise retardée de fonction, soit d'une insuffisance rénale aiguë précoce. L'intensité des lésions vasculaires peut être responsable d'un authentique tableau de microangiopathie thrombotique.

Il a longtemps été difficile de déterminer l'incidence exacte du rejet aigu humoral du fait du manque de critères diagnostiques précis. Plus récemment, la détection par immunofluorescence ou immunohistochimie de dépôts du produit de dégradation du complément C4d dans les capillaires péri-tubulaires des greffons a offert un nouvel outil d'aide au diagnostic du rejet aigu humoral.

Histologiquement, le rejet humoral est caractérisé par une nécrose tubulaire aiguë, une atteinte vasculaire parfois sévère pouvant aller jusqu'à la nécrose transmurale, des suffusions hémorragiques et une fixation péri-tubulaire de C4d.

Les critères diagnostiques de rejet humoral actuellement admis sont décrits dans la classification de Banff. L'échodoppler met en évidence une augmentation des résistances intrarénales avec parfois un reflux protodiastolique.

Enfin, on retrouve le plus souvent des anticorps anti-HLA spécifiques du donneur dans le sang périphérique. Le traitement curatif du rejet humoral n'est pas bien codifié. Outre les fortes doses de stéroïdes, différentes thérapeutiques destinées à diminuer le taux d'anticorps spécifiques du donneur ont été utilisées : immunoglobulines polyvalentes, échanges plasmatiques, immunoadsorption [46, 49]. Plus récemment, l'intérêt du rituximab (anticorps anti-CD20) a été suggéré aussi bien dans le cadre de la prévention du rejet humoral chez des sujets à risque immunologique particulièrement élevé que dans le cadre d'un traitement curatif du rejet aigu humoral [49].

Quoi qu'il en soit, la réversibilité de cette catégorie de rejet est souvent partielle. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire avec injection de DOTA gadolinium permet dans ce cas d'apprécier l'ampleur de la destruction du parenchyme rénal. On peut cependant assister à une authentique récupération si le traitement est à la fois précoce et intense.

6.1.3.3. Rejet aigu cellulaire :

Le diagnostic du rejet aigu cellulaire est celui d'une insuffisance rénale aiguë survenant chez un patient transplanté ayant ou non repris une diurèse et/ou une fonction rénale. Le diagnostic positif repose d'une part sur des critères négatifs, c'est-à-dire

l'élimination de toutes les autres causes d'insuffisance rénale aiguë (obstructives, infectieuses, toxiques, etc.), et d'autre part sur des critères positifs dont aucun n'est absolument spécifique. C'est dire la difficulté de porter ce diagnostic, et ce d'autant qu'un traitement potentiellement dangereux en est la conséquence logique. Fait important, l'incidence du rejet aigu n'a fait que décroître depuis une dizaine d'années et on peut considérer à l'heure actuelle qu'environ 10 à 15 % des patients présenteront un rejet aigu.

On n'observe quasiment plus les signes classiques de la crise du transplant qui comportaient cliniquement un greffon gros et sensible, une fosse iliaque empâtée, une pression artérielle élevée, une diurèse diminuée, un état subfébrile, et dans les urines, une protéinurie, une natriurèse effondrée et une créatininurie élevée.

Sur le plan physiopathologique, les rejets aigus peuvent être divisés en deux catégories : le rejet aigu cellulaire et le rejet aigu humoral. Approximativement 90 % des épisodes de rejet aigu sont principalement médiés par un mécanisme cellulaire alors qu'on estime qu'il existe une participation de l'immunité humorale dans 20 à 30 % des cas [51]. Outre la recherche d'anticorps dirigés spécifiquement contre des antigènes HLA du donneur, la détermination du type de rejet passe par la réalisation d'une biopsie du greffon, comportant une analyse en microscopie optique et en immunofluorescence. Le rejet aigu cellulaire se produit généralement dans les 3 premiers mois de greffe. Il constitue le type de rejet le plus fréquemment observé.

Le rôle des lymphocytes CD4+ a été suggéré dans l'initiation du processus de rejet, et celui des CD8+ dans celui des étapes ultérieures.

Les lésions histologiques observées sont l'œdème interstitiel, l'infiltration cellulaire de l'interstitium, la nécrose tubulaire, les lésions glomérulaires et vasculaires.

En microscopie optique, le tissu de soutien est infiltré par un **œdème** qui dissocie les éléments du parenchyme.

L'infiltration cellulaire peut être diffuse ou focale, la densité cellulaire étant irrégulière, avec des renforcements autour des structures vasculaires et même une intrusion dans les éléments tubulaires (c'est la lésion dite de « tubulite »), les capillaires périlobulaires et les parois vasculaires.

Les différents types cellulaires infiltrant le greffon ont pu être caractérisés grâce à leur morphologie mais surtout par le marquage de surface à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques (immunofluorescence, immunoperoxydase). La répartition des différents types cellulaires varie suivant les auteurs : il semble cependant que les cellules CD8 (de type cytotoxique-suppresseur) soient prédominantes par rapport aux cellules CD4 (de type auxiliaire). Les cellules activées expriment des antigènes de classe II et des récepteurs pour l'interleukine 2. L'utilisation de ces marqueurs a un intérêt physiopathogénique mais peu d'applications cliniques à l'heure actuelle. Il faut toutefois noter la signification péjorative d'un infiltrat composé en majeure partie de monocytes et de macrophages.

La nécrose tubulaire est fréquemment associée, plus ou moins étendue. Elle peut être la conséquence tardive des lésions ischémiques en rapport avec la conservation du greffon. Une expression intense des antigènes de classe II par les cellules tubulaires est un argument indirect en faveur d'un rejet aigu.

Les glomérules peuvent avoir un aspect ischémique avec des parois plissées, peu de lumières visibles, des chambres urinaires élargies.

Parfois, les cellules épithéliales et endothéliales sont turgescentes et des cellules circulantes de type monocytaires sont visibles dans les lumières. Une thrombose intracapillaire est le témoin d'un rejet sévère.

Enfin, en ce qui concerne **les lésions vasculaires**, les capillaires péri-tubulaires peuvent être congestifs et la rupture de certains d'entre eux responsable d'une suffusion hémorragique, élément de mauvais pronostic.

Dans les artérioles et les artères interlobulaires, les cellules endothéliales sont turgescentes et bombent dans la lumière vasculaire. À un stade plus avancé, les cellules endothéliales peuvent proliférer (endartérite proliférative), et la lumière se thromboser avec désorganisation des cellules de la média, vacuolisation de certaines d'entre elles et, au pire, nécrose des parois.

L'analyse de ces signes permet le plus souvent le diagnostic positif de rejet aigu, d'apprécier dans une certaine mesure le pronostic à moyen terme, et enfin de discuter les lésions dues à la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine.

Il existe maintenant une classification histologique dite de « Banff » [52] des lésions de rejet et de toute autre lésion du transplant. Cette classification permet tout d'abord d'uniformiser les critères histologiques du rejet et ensuite de mieux apprécier le pronostic des lésions observées. La classification initiale de Banff [53] proposait de classer les rejets aigus en trois grades. Plus récemment, cette classification a été révisée en ajoutant de nouveaux critères diagnostiques permettant d'isoler les rejets aigus humoraux : la fixation de la fraction C4d du complément le long des capillaires péri-tubulaires, la présence d'anticorps dirigés spécifiquement contre des antigènes HLA du donneur, la présence de polynucléaires neutrophiles dans les capillaires péri-tubulaires ou dans les glomérules et une fibrose intimale ou une nécrose tubulaire aiguë [54]. Dans la forme tubulo-interstitielle la plus habituelle de rejet aigu cellulaire, les lésions prédominantes sont constituées d'un œdème interstitiel, d'une infiltration inflammatoire et de lésions de tubulite.

Une forme plus inhabituelle mais aussi plus grave de rejet aigu cellulaire, caractérisée par une atteinte vasculaire, peut être rencontrée. Ces lésions, dites d'artérite intimale, se caractérisent par l'intrusion de lymphocytes CD8 et de monocytes dans l'intima des artérioles et des artères.

À un degré plus avancé, on observe une nécrose endothéliale avec accumulation de plaquettes, de fibrine et de débris cellulaires, puis une nécrose transmurale réalisant une véritable lésion d'angéite nécrosante.

Le traitement curatif du rejet aigu cellulaire repose avant tout sur les stéroïdes à fortes doses en injection intraveineuse, dont les doses optimales ne sont pas clairement codifiées, suivies d'une réduction progressive sur quelques semaines pour revenir à la dose antérieure. Une corticorésistance, caractérisée par l'absence d'amélioration de fonction rénale après ce traitement, fait appel aux globulines anti lymphocytaires, voire aux anticorps monoclonaux anti-CD3 [55].

La présence d'emblée d'une artérite intimale (rejet aigu de grade II et III) fait également

6.1.3.4. Rejet chronique

Le terme de rejet chronique a longtemps été utilisé pour décrire simplement la perte progressive de fonction du greffon, en partie due à des phénomènes Immunologiques. On sait désormais que cette dysfonction du greffon est en fait d'une entité hétérogène, liée à des agressions immunologiques (épisodes de rejets aigus, rejet chronique) et non immunologiques (lésions héritées du donneur, néphrotoxicité des immunosuppresseurs, lésions post-ischémiques, infections, hypertension, diabète, récurrence de la maladie initiale sur le greffon, sénescence du greffon, etc.).

Il est donc préférable d'utiliser désormais le terme générique de néphropathie d'allogreffe et de réserver le terme de rejet aux seules lésions d'origine immunologique [56]. Les lésions histologiques évoquant un rejet chronique stricto sensu sont essentiellement la glomérulopathie d'allogreffe et la présence de lésions artérielles fibroprolifératives, auxquelles peut s'ajouter la présence de C4d le long des capillaires péri-tubulaires.

6.1.3.5. Néphropathie chronique d'allogreffe

a. Histologie :

La classification de Banff permet d'analyser les lésions observées dans les allogreffes rénales selon une grille descriptive.

Selon cette classification, deux lésions élémentaires, la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire, sont suffisantes pour parler de NCA et préciser son grade. En fait, une atteinte vasculaire (artérite fibroproliférative, avec fibrose intimale et épaississement des parois des artéioles) est quasi constamment présente. La NCA peut rester longtemps asymptomatique et certaines équipes proposent de réaliser des biopsies systématiques, à intervalles réguliers, afin de détecter les lésions à un stade précoce et d'adapter le traitement immunosuppresseur [56].

Tableau Classification de Banff : stades de la néphropathie chronique d'allogreffe.

Grade	Critères histologiques
1 (minime)	Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire minimales (< 25 %) sans (a) ou avec (b) lésions évocatrices de rejet chronique
2 (modéré)	Fibrose interstitielle et/ou atrophie tubulaire modérée (de 26 à 50 %) sans (a) ou avec (b) lésions évocatrices de rejet chronique
3 (sévère)	Fibrose interstitielle et/ou atrophie tubulaire sévère (> 50 %) sans (a) ou avec (b) lésions évocatrices de rejet chronique

NB : la sévérité des lésions glomérulaires, mésangiales et vasculaires est notée, mais n'entre pas en compte dans la définition du grade histologique

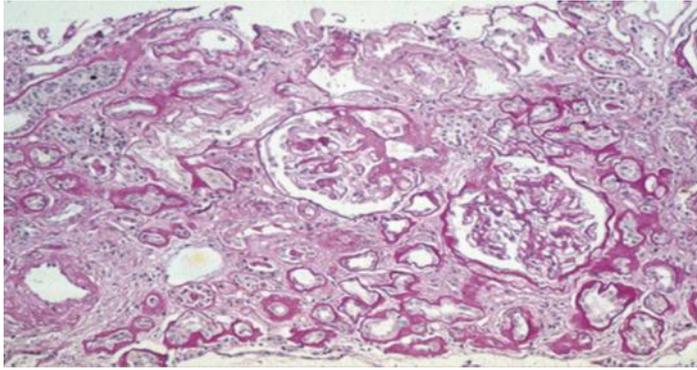


Fig.1: fibrose interstitielle diffuse, atrophie tubulaire ; on note également une hyalinose mésangiale glomérulaire.

b. Pathogénie :

Trois facteurs jouent un rôle déterminant dans la genèse et la progression de la néphropathie chronique d'allogreffe: la qualité initiale du greffon, le conflit allogénique et des facteurs non immunologiques. La séparation des facteurs pathogéniques en facteurs immunologiques et non immunologiques est simple et commode, mais le plus souvent ces facteurs coexistent et agissent de façon synergique.

- b.1. Facteurs immunologiques.

Il est maintenant unanimement admis que le rejet aigu est le principal facteur de risque de NCA, en particulier s'il est sévère (absence de retour de la créatininémie à la valeur basale après traitement du rejet), s'il survient tardivement (après le sixième mois) et s'il est récidivant. L'association de la néphropathie chronique d'allogreffe avec le nombre d'incompatibilités HLA, l'immunisation avant transplantation, la diminution des doses d'immunosuppresseurs et la non-compliance plaident également en faveur du rôle prépondérant des facteurs immunologiques(57).

- b.2. Facteurs non immunologiques.

Retard de reprise de fonction :

Reins « limites ». En raison de la pénurie de greffons, beaucoup d'équipes transplantent des reins limites ou sub- optimaux, provenant de donneurs âgés et/ou porteurs de pathologies antérieures comme une HTA, un diabète ou une protéinurie.

Ces greffons limites présentent très probablement une réduction néphronique avant même la transplantation ; l'adaptation hémodynamique avec hyperperfusion et hyperfiltration glomérulaire entraîne protéinurie, hyalinose glomérulaire et insuffisance rénale. Une créatininémie élevée à 6 mois ou 1 an est de mauvais pronostic à long terme, confirmant le rôle délétère de la réduction néphronique, quelle qu'en soit la cause [58].

« Sénescence accélérée ». Certains auteurs ont avancé la théorie selon laquelle des lésions de NCA peuvent être dues à une « sénescence accélérée » du greffon.

En effet, les cellules somatiques perdent une petite partie de leurs télomères lors de chaque division cellulaire. Cette perte peut atteindre la limite de Hayflick et Moorhead,

limite à partir de laquelle les cellules ne peuvent plus se diviser et rentrent dans un état de sénescence. Les télomères qui protègent les extrémités des chromosomes de la dégradation sont très sensibles au stress oxydatif. Les lésions d'ischémie reperfusion, les épisodes de rejet ou tout phénomène entraînant une production de radicaux libres oxygénés peuvent donc altérer les structures télomériques et induire une sénescence accélérée.

D'autres facteurs sont souvent présents (hyperlipidémie, diabète, hypertension artérielle, tabagisme, protéinurie, infections du parenchyme rénal, néphrotoxicité des AC) et peuvent pérenniser ou aggraver les lésions de néphropathie chronique d'allogreffe.

c. Histoire naturelle

Deux phases ont pu être distinguées :

- Une phase initiale (la première année), caractérisée par l'apparition de lésions aiguës tubulo-interstitielles chez la quasi-totalité des patients. Les facteurs associés à l'apparition de ces lésions sont la présence d'une nécrose tubulaire aiguë postopératoire, les épisodes de rejet aigu et le rejet infraclinique.
- La deuxième phase, après la première année, est caractérisée par la diminution des lésions aiguës et l'apparition de lésions chroniques de glomérulosclérose et de hyalinose artériolaire, qui s'aggravent avec le temps.

Dix ans après la transplantation, des lésions de néphrotoxicité des anticalcineurines sont présentes chez tous les patients

d. Prévention et traitement

Le traitement de la néphropathie chronique d'allogreffe ne peut être que préventif, car une fois installées les lésions ont tendance à progresser. Il est essentiel de raccourcir la durée d'ischémie froide, de diminuer les épisodes de reprise retardée de fonction et de prévenir efficacement les épisodes de rejet aigu. La nature et la qualité de l'immunosuppression initiale est donc essentielle.

Grâce à des biopsies systématiques régulières durant la première année, Rush a démontré que la détection des rejets infracliniques et leur traitement étaient associés à une meilleure fonction rénale à 2 ans.

Après la première année, vu la présence quasi constante de signes histologiques de néphrotoxicité des anticalcineurines, la réduction ou l'arrêt de ces médicaments pourrait être proposée, mais le bénéfice de cette stratégie reste à démontrer.

Lorsque les lésions de la néphropathie chronique d'allogreffe sont peu évoluées (grade I), la baisse ou l'arrêt des anticalcineurines et leur remplacement par du mycophénolate mofétil ont été proposés, mais l'intérêt réel de ces modifications est loin d'être prouvé. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) pourraient avoir un effet néphro-protecteur, en particulier chez les patients protéinuriques.

6.2. LES INFECTIONS

Le risque infectieux chez les patients transplantés rénaux est conditionné par trois facteurs : le « degré » d'immunosuppression, la nature et le nombre des procédures invasives auxquels ils sont soumis, et l'exposition aux agents pathogènes. L'intensité du déficit immunitaire acquis après transplantation sous l'effet des traitements immunosuppresseurs est d'intensité variable, non réellement quantifiable pour un individu donné. L'immunosuppression induite prédomine sur l'immunité spécifique cellulaire, et à un moindre degré, sur l'immunité humorale, et est ainsi particulièrement susceptible de favoriser directement la survenue de certaines complications infectieuses, notamment virales et bactériennes à germes intracellulaires, mais aussi à partir de micro-organismes opportunistes de type fongiques et parasitaires. En parallèle, toutes les altérations des barrières cutanéomuqueuses favorisent directement les infections, quels que soient les germes en cause, en les introduisant directement dans l'organisme aux sites d'agression. Enfin, l'exposition aux pathogènes varie avec l'environnement épidémiologique du patient (colonisation antérieure, séjours hospitaliers, bassin de vie, voyages, profession).

Le greffon peut être la source de l'infection, soit en transmettant au receveur une infection provenant du donneur, soit en tant qu'organe cible de l'infection après la transplantation, favorisée par les gestes invasifs auxquels il est soumis (manipulations chirurgicales, sondages). Toutefois, le découpage en trois périodes de temps consécutives après la transplantation, chacune d'elles étant assortie d'un risque infectieux différent, reste pertinent depuis plus de 25 ans, malgré les progrès des techniques chirurgicales et l'administration systématique de prophylaxies anti-infectieuses encadrant la transplantation.

Les infections précoces : Survenant au cours du premiers mois :

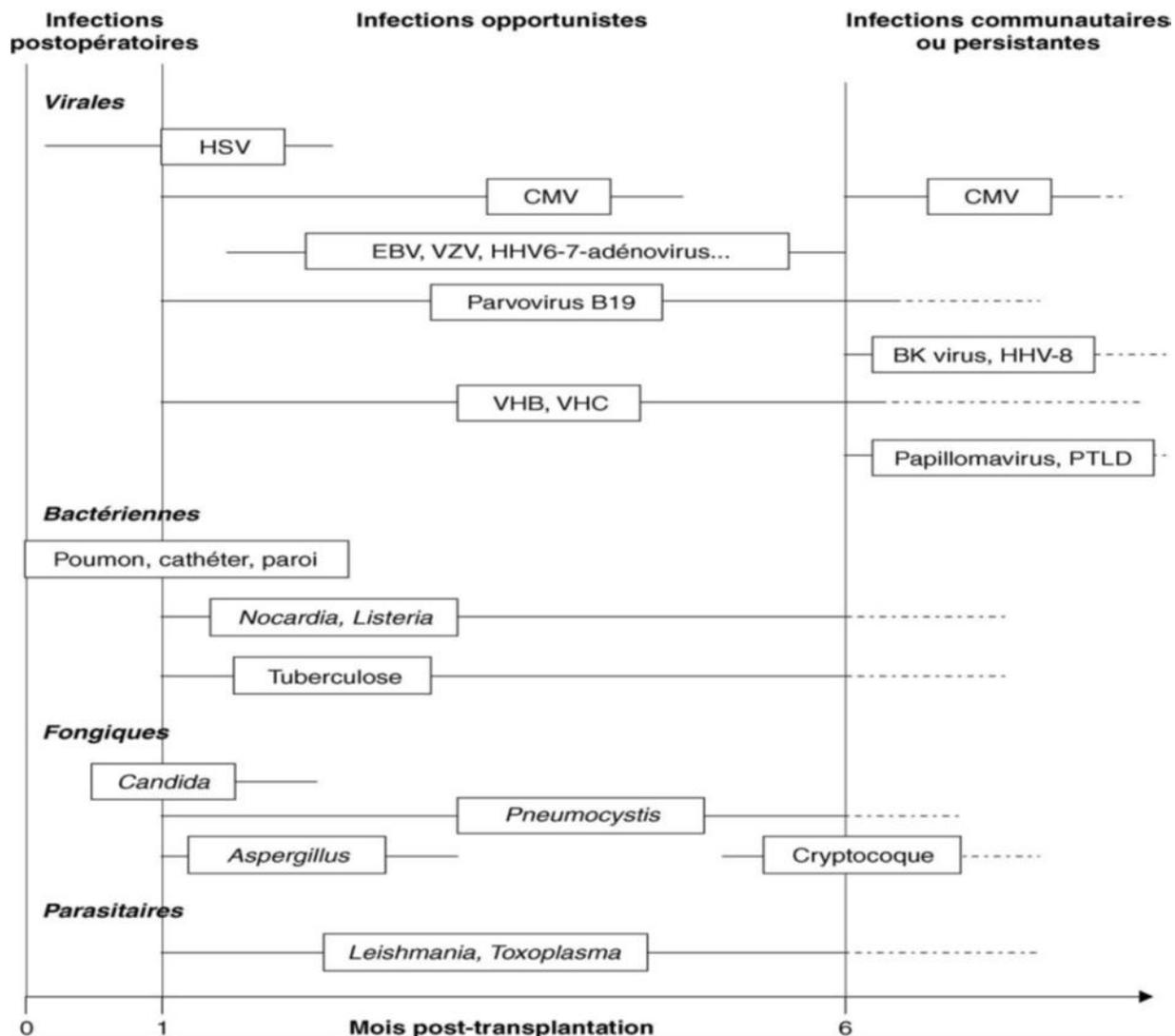
- Soit infections habituelles après une intervention chirurgicale (staphylocoque ; colibacille).
- Soit reviviscence d'un foyer infectieux passé inaperçu lors du bilan pré greffe.
- Soit infection apportée par le greffon

• **Les infections survenant entre le 2° et le 6° mois :**

Les infections virales, opportunistes (Pneumocystis, listéria, aspergillus) ou inhabituelles (légionnelles), les infections virales favorisant l'apparition des infections opportunistes.

• **Les infections tardives, après le 6° mois :**

Le malade a un résultat médiocre de sa greffe, avec plusieurs épisodes de rejet ayant nécessité une forte immunosuppression : il est alors fortement exposé aux risques des infections opportunistes. En revanche, le malade qui a un bon résultat de sa greffe (plus de 80% des sujets), qui ne reçoit qu'une immunosuppression basale minimale, sera exposé aux mêmes risques infectieux qu'un sujet normal non greffé.



Chronologie des infections d'après Fishman et Rubin

6.2.1. Infections bactériennes

Il faut néanmoins rappeler l'importance déterminante de l'antibiothérapie prophylactique préopératoire (généralement active sur le staphylocoque doré et les bacilles à Gram négatif) qui a fait chuter dramatiquement, à la fin des années 1970, l'incidence des infections de paroi, source de morbidité et d'hospitalisations prolongées.

6.2.1.1 : Infections urinaires

Les infections bactériennes les plus fréquemment observées en transplantation rénale sont les infections urinaires. Les infections urinaires précoces, acquises au décours immédiat de la transplantation sont très majoritaires [59], bien souvent d'origine nosocomiale [60], et sont habituellement distinguées des infections urinaires plus tardives,

d'acquisition plus volontiers communautaire. Les pyélonéphrites aiguës du greffon, représentent la forme la plus préoccupante de ces infections car en l'absence de l'initiation rapide d'un traitement approprié, elles peuvent être à l'origine de sepsis sévère, voire de choc septique. Elles seraient susceptibles d'influencer à long terme l'évolution de la fonction rénale voire le pronostic du greffon [59, 61].

6.2.1.2. Infections du tube digestif

La diarrhée constitue un des événements indésirables les plus fréquents chez les sujets transplantés. Les causes de la diarrhée post-transplantation sont multiples et peuvent faire intervenir des éléments prédisposants liés à la pathologie sous-jacente (neuropathie diabétique, etc.), des pathologies infectieuses, les colites post-antibiotiques, les effets secondaires digestifs de nombreux médicaments utilisés chez les transplantés (cimétidine, inhibiteurs de la pompe à protons, hypoglycémisants, etc.) et enfin les immunosuppresseurs. Parmi ces derniers, les dérivés de l'acide mycophénolique sont les plus pourvoyeurs de diarrhée. Il a récemment été démontré que ces diarrhées sont fréquemment d'origine infectieuse.

Les principales bactéries en cause sont le *Campylobacter jejuni*, le *Clostridium difficile*, les salmonelles, ou une pullulation microbienne aspécifique du tube digestif.

Enfin, il existe des diarrhées propres à l'immunodéprimé et liées à une infection à cryptosporidie ou à microsporidie, justifiant une recherche systématique en cas de diarrhée sévère du transplanté.

6.2.1.3. Pneumopathies

L'infection pulmonaire reste la hantise en transplantation rénale, pas tant les pneumopathies nosocomiales postopératoires dont la fréquence a considérablement diminué, que les pneumopathies dues à des germes opportunistes.

Un diagnostic étiologique précis et urgent s'impose afin de proposer un traitement spécifique. Le diagnostic repose sur :

- Une analyse clinique : délai écoulé depuis le début de la symptomatologie, existence d'une fièvre, de signes respiratoires (toux, dyspnée, hémoptysie, expectoration purulente), et de signes extra pulmonaires d'apparition récente (cutanés, méningés, digestifs, etc.) ;

- Un cliché thoracique de bonne qualité éventuellement complété d'une tomodensitométrie pour définir le type d'image radiologique : image normale, opacités alvéolo-interstitielles diffuses, opacités localisées uniques ou multiples, épanchement pleural. Au terme de cette première analyse radio-clinique, on propose le plus souvent une antibiothérapie probabiliste.

La recherche de l'agent pathogène par fibroscopie avec brossage bronchique protégé associé au lavage bronchiolo-alvéolaire n'est en règle générale réservée qu'aux pneumopathies d'allure atypique, d'emblée graves ou résistantes à un traitement probabiliste. Elle est particulièrement importante en cas de suspicion de pneumocystose ou d'aspergillose. L'identification de la cause repose sur l'analyse cytologique (numération et formule) et microbiologique des prélèvements (bactériologie standard, recherche de mycobactéries, recherche d'inclusions virales, de *Pneumocystis Jiroveci*,

de levures, d'antigènes viraux par immunofluorescence, de champignons, de parasites, de *Legionella*, de *Nocardia*).

La détection du génome de l'agent infectieux dans les sécrétions nasopharyngées ou dans les crachats pourrait constituer une alternative aux techniques invasives.

6.2.2. Les infections virales

Les sujets transplantés sont des sujets à haut risque pour la survenue d'infections virales potentiellement graves. La transplantation par elle-même est susceptible de transmettre une infection virale par l'intermédiaire du greffon ; ce risque est toutefois limité par les mesures actuelles de prévention. Les sujets transplantés sont sévèrement immunodéprimés par les thérapeutiques destinées à prévenir ou à combattre le rejet de greffe.

Cette immunosuppression concernant l'immunité à médiation cellulaire induit une sensibilité particulière à certains virus dits opportunistes.

Cette sensibilité peut s'exprimer lors d'une primo-infection par des tableaux cliniques beaucoup plus marqués que chez les sujets immunocompétents, mais elle peut aussi s'exprimer par des infections secondaires dues à la réactivation de virus latents ou à une réinfection.

Alors que ces infections secondaires restent généralement asymptomatiques chez les sujets immunocompétents, elles sont souvent symptomatiques et parfois sévères chez le transplanté.

Le type de transplantation et le protocole d'immunosuppression mis en œuvre ont une influence majeure sur le risque viral.

6.2.2.1. Infections virales communautaires

Les patients transplantés n'ont pas un risque accru de contracter une infection virale communautaire, infections respiratoires en particulier (grippe, virus respiratoire syncytial, adénovirus, rhinovirus, etc.). Toutefois le risque de forme sévère est majoré. Les patients les plus à risque d'infection respiratoire sévère sont les transplantés pulmonaires et les receveurs de moelle osseuse allogénique [62,63].

6.2.2.2. Infections virales transmissibles par la transplantation

Les organes solides ou la moelle osseuse prélevés chez le donneur peuvent héberger des virus qui sont en fait les mêmes que ceux pouvant être transmis par transfusion sanguine. Le risque est particulièrement élevé avec les virus pouvant donner des infections persistantes tels que les virus des hépatites B (HBV), C (HCV) et delta, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le *human T-cell lymphotropic virus type 1* (HTLV-I), le cytomégalo virus (CMV) ou le virus d'Epstein-Barr (EBV).

Il existe aussi un risque minime pour des virus pouvant donner une virémie transitoire, la probabilité que le donneur soit infecté au moment du don étant extrêmement faible.

Il s'agit en particulier des virus des hépatites A (HAV) et E (HEV), du parvovirus B19, du virus West Nile, ou autres arbovirus (dengue, chikungunya...) ou de virus de fièvres hémorragiques (Ebola, fièvre de Lassa, etc.)

Ce risque est bien sûr majoré dans un contexte épidémique où le risque d'infection chez le donneur est augmenté.

La survenue de formes graves d'infection sous forme de méningo-encéphalites souvent mortelles chez les transplantés contaminés mérite d'être soulignée [64].

6.2.2.3. Infections virales opportunistes chez les transplantés

Le terrain immuno- déficient va favoriser le développement d'infections virales opportunistes. Au premier plan se trouvent les virus de la famille des Herpes viridae, en particulier le CMV. Mais bien d'autres virus, parfois à l'état latent dans l'organisme, trouvent chez le transplanté un terrain favorable à leur développement.

6.2.2.3.1. Herpes viridae

Les herpes virus humains sont au nombre de huit. Ces virus à ADN ont tous la propriété de persister à l'état latent dans l'organisme après la primo-infection.

Le système immunitaire, essentiellement l'immunité à médiation cellulaire, joue un rôle majeur dans le maintien du virus à l'état latent. Les réactivations virales seront donc particulièrement fréquentes chez les immunodéprimés.

6.2.2.3.1.1. Cytomégalovirus (CMV)

L'infection à CMV est particulièrement fréquente chez les transplantés. C'est aussi l'infection virale qui, la première, a fait l'objet d'une surveillance systématique chez les transplantés. L'efficacité de cette surveillance alliée à celle des traitements prophylactiques et curatifs font que cette infection, malgré sa fréquence, est généralement bien contrôlée et pose beaucoup moins de problèmes que par le passé. Environ la moitié des individus adultes sont porteurs d'anticorps.

Les sujets séronégatifs avant transplantation sont donc à risque de développer une primo-infection potentiellement très sévère. Ce risque de primo-infection est maximum en cas de greffon provenant d'un donneur séropositif pour le CMV (D+/R-) et des mesures prophylactiques doivent donc être mises en œuvre dans ce type de greffe.

Chez les sujets séropositifs avant la greffe, les réactivations ou les surinfections sont fréquentes et souvent symptomatiques.

Il existe des interactions complexes entre le CMV et le rejet de greffe. D'une part, l'infection à CMV paraît favoriser la survenue d'un rejet aigu mais, par ailleurs, la survenue d'un rejet paraît favoriser la réactivation du CMV. Le CMV est en outre impliqué dans les atteintes à long terme du greffon (rejet chronique) telles que l'athérosclérose du greffon(65),

Par ailleurs, l'infection à CMV favorise la survenue d'infections opportunistes bactériennes ou fongiques et elle paraît favoriser la survenue de Lympho-proliférations liées au virus Epstein-Barr.

Chez les transplantés, on distingue habituellement l'infection à CMV détectée par les analyses virologiques en l'absence de manifestations cliniques de la maladie à CMV cliniquement patente. La maladie à CMV se manifeste par un syndrome caractéristique associant généralement fièvre, neutropénie, algies, augmentation des transaminases. Ce syndrome peut évoluer vers des complications impliquant divers organes. Ces atteintes à CMV surviennent de manière relativement précoce, classiquement 1 à 4 mois après la transplantation.

– Principaux signes et symptômes de la maladie à CMV chez les transplantés.

Infection généralisée

- Fièvre
- Algies (arthralgies, myalgies...)
- Neutropénie ± thrombopénie
- Présence de lymphocytes atypiques
- élévation modérée des transaminases

Localisations viscérales

- Pneumonie interstitielle (greffe de moelle +++)
- Lésions digestives (œsophagite, colite...)
- Encéphalite
- Chorioretinite

En ce qui concerne la prévention de l'infection à CMV, les molécules indiquées sont soit le valaciclovir (Zelitrex®) soit le valganciclovir (Rovalcyte®) ou le ganciclovir (Cymévan®). Le valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir, n'a pas d'action curative sur les infections à CMV mais il s'est révélé efficace dans la prévention de la maladie à CMV chez les sujets à risque [66] et il est indiqué après greffe d'organe, tout particulièrement après transplantation rénale, à l'exclusion des transplantations pulmonaires. Le valganciclovir est la prodrogue du ganciclovir, molécule active sur le CMV. L'utilisation de la prodrogue permet l'utilisation par voie orale [67]. Le valganciclovir est indiqué en traitement prophylactique des infections à CMV chez les patients CMV négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV positif. Le valganciclovir présente une meilleure efficacité que le valaciclovir pour prévenir les infections à CMV, mais il présente l'inconvénient d'une toxicité hématologique, alors que le valaciclovir présente le grand avantage de l'absence de toxicité [68].

Le ganciclovir, utilisé en perfusion, est indiqué en traitement prophylactique lorsqu'il existe un risque accru d'infection symptomatique en raison d'un traitement immunosuppresseur lourd, si le receveur est pré-immunisé vis-à-vis du CMV, particulièrement en transplantation cardiaque

Traitement des infections à CMV chez les transplantés.

Traitement préventif

Valaciclovir : 4 x 500 mg par jour pendant 90 jours *ou* Valganciclovir (D+R-) : 900 mg par jour en une prise, débuté dans les 10 jours suivant la greffe et jusqu'au 100^{ème} jour après celle-ci.

Ganciclovir (receveur pré-immunisé, particulièrement en transplantation cardiaque) :
- 5 mg/kg en perfusion 1 heure toutes les 12H (10 mg/kg/j) pendant 14 jours,
- puis 6 mg/kg, 5 jours sur 7 pendant 14 jours.

En cas d'inefficacité du traitement lié à des problèmes de résistance, l'utilisation d'autres molécules telles que le foscarnet (Foscavir®) ou le cidofovir (Vistide®) peut être envisagée. L'intérêt de ces molécules en transplantation est limité par leur néphrotoxicité et la maladie à CMV chez les transplantés ne fait pas partie des indications AMM de ces molécules.

Traitement curatif

Infection généralisée ou localisation viscérale :

Ganciclovir : 5 mg/kg en perfusion 1 heure toutes les 12 h (10 mg/kg/j) pendant 14 à 21 jours chez les malades ayant une fonction rénale normale.

Surveillance de l'infection à CMV

Chez tout transplanté d'organe solide ou de moelle osseuse, il est réalisé une surveillance rapprochée de l'infection à CMV. Cette surveillance est basée sur la détection du virus dans le sang, par antigénémie ou PCR. La surveillance est rapprochée, avec un rythme hebdomadaire, voire bihebdomadaire, au cours des 3 mois suivant la transplantation, période pendant laquelle le risque est maximal. La surveillance peut ensuite devenir plus espacée, mensuelle, puis trimestrielle ou semestrielle. En cas de maladie à CMV, le virus peut être recherché en fonction des signes cliniques dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire, des biopsies (digestives, hépatiques...), le liquide céphalorachidien, etc. Les techniques basées sur l'amplification génomique ont actuellement totalement supplanté les techniques basées sur la culture virale ou la détection d'antigène pour rechercher le virus dans ces prélèvements. La réalisation répétée de sérodiagnostics est totalement inutile, surtout si le patient était séropositif en pré-transplantation. Chez un patient antérieurement séronégatif, un sérodiagnostic mettant en évidence une séroconversion permet de documenter une primo-infection. Cet examen peut toutefois être rendu ininterprétable si le patient a été transfusé ou a reçu des immunoglobulines et sa répétition est inutile une fois le diagnostic établi.

6.2.2.3.1.2. Virus herpes simplex types 1 et 2 (HSV-1, HSV-2)

Le virus herpes simplex de type 1 (HSV-1), responsable essentiellement de l'herpès oral, et herpes simplex de type 2 (HSV-2), responsable essentiellement de l'herpès génital, infectent de manière latente une forte proportion de la population adulte

Ces virus sont responsables d'éruptions vésiculeuses localisées observées au cours de la primo-infection, mais aussi au cours d'infections récurrentes. Des infections récurrentes survenant à intervalle régulier sont observées chez une proportion notable des sujets infectés.

Chez les sujets immunodéprimés, les primo-infections et les récurrences se caractérisent par une sévérité accrue : lésions extensives, persistantes, ulcérées. Il existe également une possibilité d'atteintes viscérales : lésions digestives (œsophage, côlon...), hépatites (parfois fulminantes), pneumopathies interstitielles, méningo-encéphalites.

Ces complications viscérales peuvent avoir une issue fatale et peuvent survenir en l'absence de lésions cutanées, ce qui complique leur diagnostic [69].

Une caractéristique des atteintes à HSV après transplantation d'organe est leur survenue précoce par rapport aux autres infections virales, les manifestations cliniques survenant le plus souvent dans le premier mois suivant la transplantation.

La prévention des infections à HSV est basée sur l'administration d'aciclovir (Zovirax®) par voie orale à la dose de 800 mg/j en 4 prises tout au long de la phase d'immunodépression pendant laquelle une prophylaxie anti-herpétique est souhaitable.

6.2.2.3.1.3. Virus de la varicelle- zona (VZV)

La varicelle est une maladie infantile quasi obligatoire et la quasi-totalité des adultes ont des anticorps. La varicelle pouvant survenir chez un enfant (et exceptionnellement un adulte) immunodéprimé présente une sévérité beaucoup plus marquée que chez l'immunocompétent : lésions nécrotiques, hémorragiques et possibilité d'atteintes viscérales (poumon, foie, encéphale, myocarde...) pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

L'infection récurrente à VZV, sous forme de zona, est beaucoup plus fréquente chez l'immunodéprimé que chez l'immunocompétent, avec une incidence 10 à 100 fois plus élevée [70]. Comme dans le cas de la varicelle, les lésions seront volontiers plus sévères.

On peut observer dans certains cas des formes de zona généralisé et il existe un risque d'atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La fréquence des formes disséminées de zona chez les transplantés est maintenant bien plus faible que par le passé, en raison des traitements antiviraux.

La survenue des réactivations du VZV chez les transplantés est souvent tardive, plusieurs mois, voire plus de 2 ans après transplantation.

La prévention de la primo-infection chez les enfants non immunisés repose sur la vaccination.

6.2.2.3.1.4. Virus d'Epstein Barr (EBV)

L'EBV infecte la quasi-totalité des individus, la primo-infection survenant habituellement dans l'enfance. La primo-infection est donc exceptionnelle chez les transplantés adultes. Elle représente un risque plus élevé en transplantation pédiatrique.

Les primo-infections EBV survenant sur un terrain immunodéprimé présentent une gravité particulière. Le risque majeur lié à l'EBV chez les transplantés est le développement d'un syndrome lympho-prolifératif post-transplantation (SLPT ou PTLD : *Post-transplantation Lympho-proliferative disorder*). Ce terme de SLPT regroupe différents types de proliférations lymphocytaires allant des hyperplasies polyclonales bénignes aux lymphomes non hodgkiniens et, plus rarement, à la maladie Hodgkin et aux myélomes.

L'incidence des syndromes lympho-prolifératifs chez les transplantés est multipliée par un facteur 25 à 100 par rapport à la population générale [71]. La grande majorité des SLPT est liée à l'EBV.

La survenue d'une primo-infection EBV post-transplantation est un facteur de risque majeur pour la survenue d'un SLPT, avec un risque multiplié par 10 à 76, selon les

études, par rapport aux individus séropositifs pour EBV avant la transplantation [72]. Le risque est donc majoré chez les enfants.

Les enfants « à haut risque » étant représentés par les enfants séronégatifs pour EBV transplantés avec un greffon provenant d'un individu séropositif [73]. Il a par ailleurs été observé chez les enfants transplantés rénaux à haut risque que les adolescents présentaient un risque plus élevé de SLPT que les enfants plus jeunes [73].

Le traitement de ces lymphomes repose essentiellement sur l'utilisation d'un anticorps monoclonal, le rituximab (Mabthéra®) dirigé contre la molécule CD20 présente sur la majorité des lymphocytes B.

6.2.2.3.1.5. Herpes virus humains 6 et 7

Les herpes virus humains 6 et 7 (HHV-6, HHV-7) sont deux virus très proches qui infectent la quasi-totalité des individus. Les réactivations virales sont favorisées par l'immunosuppression. Les infections à HHV-6 peuvent s'observer chez près de 50 % des transplantés d'organes solides ou de moelle osseuse et cette réactivation est précoce, dans les 2 à 4 semaines suivant la transplantation.

Les manifestations cliniques de l'infection HHV-6 sont la fièvre, des leucopénies et thrombopénies, des rashes cutanés, des hépatites, des encéphalites.

Les encéphalites à HHV-6 qui représentent la complication la plus grave sont surtout observées chez les greffés de moelle. La mortalité rapportée de cette complication est de 40 % [74].

Le rôle de HHV-6 dans les pneumonies interstitielles chez les transplantés reste controversé. Les données concernant HHV-7 sont beaucoup plus limitées. Certaines études indiquent que ce virus pourrait être un cofacteur des maladies à CMV chez les transplantés.

6.2.2.3.1.6. L'herpès virus humain 8 (HHV-8)

L'herpès virus humain 8 (HHV-8) ou KSHV (*Kaposi's sarcoma-associated herpes virus*) a été reconnu responsable du sarcome de Kaposi. Dans les pays occidentaux, la rareté de cette maladie chez les sujets immuno-compétents reflète la faible prévalence (environ 2 %) de l'infection par ce virus. L'immunosuppression est un facteur de risque majeur pour les individus infectés par ce virus.

Chez les transplantés, l'incidence du sarcome de Kaposi est 500 à 1 000 fois plus élevée que dans la population générale, et le développement de la maladie peut résulter de la réactivation du virus chez les sujets infectés avant la transplantation mais également de l'acquisition de l'infection HHV-8 à partir du greffon. Il n'y a pas actuellement de recommandations pour rechercher une infection HHV-8 chez les donneurs ou receveurs d'organe ; cette recherche qui permettrait d'identifier les transplantés à risque de développer la maladie permettrait probablement une meilleure prise en charge des patients [75].

6.2.2.3.2. Polyomaviridae

Les virus BK et JC sont deux virus de la famille des *Polyomaviridae* qui infectent l'homme de manière totalement asymptomatique. Toutefois, ces deux virus peuvent

être réactivés au cours des états d'immuno-dépression sévère et peuvent être la cause de graves infections.

Le virus BK est surtout responsable de néphropathies chez les transplantés rénaux [76]. Il peut être également responsable de cystites hémorragiques qui surviennent essentiellement chez les greffés de moelle osseuse. La sur-immunosuppression est le facteur de risque majeur de développement d'une néphropathie à virus BK chez le transplanté rénal. La réduction du traitement immunosuppresseur chez les patients ayant une infection à virus BK permet de limiter le risque de développement de la néphropathie. Lorsque la charge virale plasmatique est réfractaire à la réduction de l'immuno-suppression, un traitement par cidofovir à faible dose (0,25-0,33 mg/kg en IV toutes les 2 à 3 semaines) peut permettre la stabilisation ou l'amélioration de la fonction rénale).

Le virus JC quant à lui est essentiellement responsable d'une forme rare d'encéphalite, la leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP). La LEMP est une complication infectieuse de l'immunodépression observée essentiellement chez les sujets atteints de sida, elle reste très rare chez les transplantés.

6.2.2.3.3. Hépatites B et C

Les hépatites chronique B et C sont fréquentes chez les transplantés. Chez les transplantés rénaux, les prévalences du VHB et du VHC sont élevées en raison des risques de contamination liées à l'hémodialyse. Toutefois, l'incidence des infections à VHB et VHC dans les unités de dialyse a chuté considérablement grâce aux programmes de vaccination contre le VHB, à la réduction des risques transfusionnels et aux précautions d'hygiène universelle. On estime que la prévalence du VHB chez les transplantés rénaux est de l'ordre de 5 à 20 %, celle du VHC de l'ordre de 30 % [77].

En ce qui concerne la transplantation hépatique, les hépatites virales B et C représentent environ 20 % des indications de transplantation en France pour cirrhose, hépatite fulminante ou carcinome hépatocellulaire [78]. Le problème majeur est celui de la récurrence sur le greffon.

En l'absence de mesures préventives, la récurrence sur greffon est de l'ordre de 80 % pour le VHB, elle est quasi obligatoire dans le cas de l'hépatite C si le virus n'a pas été éradiqué avant la transplantation.

6.2.2.3.4. Adénovirus (ADV)

Il existe plus de 40 types d'ADV humains. Ces virus sont surtout responsables d'infections respiratoires (types 1 à 7), de gastroentérites (types 40 et 41) ou de kérato-conjonctivites (types 8), les infections par les autres types d'ADV sont asymptomatiques dans la grande majorité des cas. Chez les transplantés adultes, la survenue d'une virémie à ADV est relativement fréquente, elle reste le plus souvent transitoire avec des conséquences limitées [79].

Chez les sujets immunodéprimés, les infections à ADV peuvent résulter d'une primo-infection, essentiellement chez l'enfant, ou de la réactivation d'un virus latent dans le tissu lymphoïde (amygdales, plaques de Peyer) ou le rein (types 11, 34, 35).

Chez les transplantés, les infections à ADV sont dues principalement aux types 1, 2, 4, 5, 6, 7, 11, 31, 34 et 35 [80].

Chez l'immunodéprimé, les infections à ADV peuvent être sévères, avec des localisations viscérales, notamment pneumopathies et hépatites. Une des complications les plus fréquentes des infections à ADV chez les transplantés est représentée par la cystite hémorragique due principalement aux types 11, 34 et 35.

La maladie disséminée à ADV, d'une extrême gravité, est responsable d'une mortalité élevée. Elle survient surtout chez les enfants et est observée avec une plus grande fréquence après greffe de moelle allogénique dont elle constitue une complication redoutable [81].

6.2.2.3.5. Papillomavirus

Il existe plus de 100 types de papillomavirus humains (HPV). Certains types ont un tropisme cutané et sont responsables de lésions cutanées bénignes (verrues) beaucoup plus rarement malignes, alors que d'autres types ont un tropisme muqueux et se localisent essentiellement au niveau des muqueuses ano-génitales. Les HPV à tropisme muqueux se subdivisent en HPV à bas risque et à haut risque.

Les HPV à bas risque, en particulier les types 6 et 11, ne sont responsables que de lésions bénignes de type condylomes acuminés. Les HPV à haut risque, en particulier les types 16 et 18, sont responsables de lésions pouvant évoluer vers un cancer invasif.

La persistance de l'infection à HPV, indispensable au développement des lésions précancéreuses puis cancéreuses est favorisée par l'immunodépression. Les lésions bénignes (verrues, condylomes acuminés) ou malignes (cancer du col, de l'anus...) liées aux HPV ont une incidence nettement augmentées chez les sujets immunodéprimés [82,83].

On observe aussi chez les transplantés une fréquence accrue des carcinomes cutanés dans lesquels les HPV de type 5 et 8 paraissent jouer un rôle.

.2.3. Infections fongiques

6.2.3.1. Infections à « Candida »

Urinaires ou digestives, elles sont fréquentes chez les transplantés, en particulier diabétiques ; le traitement antifongique doit être adapté et prolongé.

6.2.3.2. Pneumocystose pulmonaire

Elle survient typiquement entre le deuxième et le sixième mois post-transplantation, souvent après un traitement d'un rejet aigu ou comme surinfection d'une maladie à CMV. Elle se manifeste initialement par une toux sèche, une fièvre et une dyspnée d'aggravation croissante. En l'absence de traitement rapide, l'évolution se fait vers la détresse respiratoire nécessitant une intubation. La radiographie du thorax montre

typiquement une pneumopathie interstitielle diffuse bilatérale. Il existe souvent une hypoxémie franche d'emblée et le LBA est indiqué en urgence afin d'isoler le *P. carinii* avant de débiter le traitement par Cotrimoxazole®, parfois associé à une majoration de la corticothérapie et un allègement de l'immunosuppression en cas de forme sévère. Le traitement préventif (Cotrimoxazole® 1 comprimé par jour pendant les 3 premiers mois) a permis d'en diminuer nettement la fréquence. Cette prévention est systématique ou réservée aux patients fortement immuno-déprimés, selon les habitudes des centres.

6.2.3.3. : Infection à « Aspergillus fumigatus »

C'est une infection opportuniste rare, survenant chez des transplantés rénaux fortement immunodéprimés, responsable d'une mortalité élevée. Le mode de contamination est respiratoire par inhalation (notamment après des travaux de construction dans l'environnement hospitalier).

La gravité de l'infection est liée au risque d'aspergillose pulmonaire invasive qui réalise une pneumopathie extensive fébrile avec possibilité de diffusion hématogène à tous les organes. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de grandes quantités de levures dans les produits de LBA, ponction ou biopsie et/ou la détection d'antigènes solubles. La précocité du traitement (à base d'Amphotéricine B ou de voriconazole) conditionne le pronostic vital.

6.2.3.4. « Cryptococcus neoformans »

Levure encapsulée, elle est ubiquitaire dans le sol. Après contamination pulmonaire par inhalation, la levure a un grand tropisme pour le système nerveux central.

Rare et tardive après la transplantation, l'infection à *C. neoformans* se traduit le plus souvent par une méningite subaiguë ou chronique à liquide clair. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du germe à l'examen direct après coloration à l'encre de Chine ou de l'antigène soluble dans le LCR ou les hémocultures. La culture se fait sur milieu de Sabouraud.

Le traitement repose sur l'Amphotéricine B par voie i.v. ou le fluconazole.

6.2.4. Infections à protozoaires :

La pneumopathie à *Pneumocystis carinii*, de haute gravité, ayant parfois un caractère épidémique, a disparu dans les centres qui font sa prévention systématique : Bactrim Forte® ou Eusaprim Forte®, 1 comprimé par jour pendant les 3 premiers mois post-greffe.

6.3..LES GLOMERULOPATHIES

6.3.1. Récidive de la néphropathie initiale

La récurrence de la néphropathie initiale se manifeste généralement par l'apparition d'une protéinurie, souvent néphrotique, sans altération de la fonction rénale, au moins initialement. C'est une complication fréquente après transplantation rénale : selon un registre américain, le risque de récurrence passe de 2,8 à 9,8 et 18,5 % à 2, 5, et 8 ans après transplantation, respectivement (84). La récurrence serait la troisième cause de perte de greffon à long terme, après la néphropathie chronique d'allogreffe et le décès du patient avec greffon fonctionnel (85).

Les néphropathies glomérulaires ne récidivent pas toutes avec la même fréquence et n'ont pas toutes le même impact sur le devenir fonctionnel du greffon. Il n'y a pas de protocole spécifique d'immunosuppression ayant montré une efficacité dans la prévention de ces récurrences.

En cas **de maladie systémique** à l'origine de l'insuffisance rénale (lupus érythémateux disséminé, granulomatose de Wegener, syndrome de Good Pasture), il faut attendre une rémission complète de la maladie avant de proposer une transplantation rénale.

La récurrence de **la hyalinose segmentaire et focale primitive** est précoce (dès les premières heures ou jours après transplantation) et sévère. Elle est d'autant plus à craindre que l'évolution initiale a été rapide et qu'il s'agit de patients jeunes. De plus, en cas de retransplantation après une première récurrence, le risque de nouvelle récurrence est supérieur à 75 %. Le type d'immunosuppression ne semble pas influencer le taux de récurrence, mais les échanges plasmatiques peuvent entraîner une rémission partielle ou complète de la protéinurie dans certains cas, surtout s'ils sont réalisés rapidement après le diagnostic de récurrence. (86).

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) récidive fréquemment, surtout en cas de SHU atypique (non infectieux), où le taux de récurrence avoisine 50 %. La récurrence se manifeste parfois dans les premières semaines après transplantation et la perte du greffon est alors quasi certaine.

Il faut proscrire l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine (eux-mêmes pourvoyeurs de SHU) et préférer une immunosuppression à base de Rapamycine.

L'utilisation de plasma frais congelé (associé ou non aux échanges plasmatiques) a montré une efficacité dans certains cas(87).

Fig.2 Récidive des néphropathies

Néphropathie initiale	Pourcentage de récidive histologique	Conséquences cliniques
Hyalinose segmentaire et focale	30–50%	30–50%
Maladie de Berger	40–60%	10%
Glomérulonéphrite Membrano-proliférative de type I	30–50%	20–30%
Glomérulonéphrite Membrano-proliférative de type II	80–100%	10%
Glomérulonéphrite Extra-membraneuse	10–30%	10–20%
Purpura rhumatoïde	30–50%	15–20%
Syndrome de Good Pasture	0%	0 % (en l'absence d'anti-GBM)
Néphropathie diabétique	80–100%	80–100 % (à long Terme)
Syndrome hémolytique et urémique Purpura thrombotique thrombocytopénique	50–75%	15–20%
Lupus érythémateux Disséminé	3–10%	5%

6.3.2. Glomérulonéphrite « de novo »

Dans de rares cas, des transplantés dont la néphropathie initiale n'était pas glomérulaire ou si le type histologique est différent de celui de la maladie glomérulaire primitive ; développent une protéinurie ou un syndrome néphrotique, avec un aspect histologique de GN extra membraneuse. (88). Il a été suggéré que la nature allogénique des composants glomérulaires provoquait l'apparition d'anticorps anti-glomérulaires et l'installation d'une GN de novo. L'évolution est plutôt rassurante : un traitement anti-protéinurique est indiqué, sans modification du traitement immunosuppresseur.

6.3.3. Néphrotoxicité des anticalcineurines

La néphrotoxicité des anticalcineurines (AC) a été établie dès les premières utilisations de la ciclosporine chez l'homme, chez qui l'on a observé une augmentation de l'incidence et de la sévérité des insuffisances rénales aiguës après transplantation. (89). Deux mécanismes physiopathologiques expliquent cette néphrotoxicité :

- Un effet hémodynamique, avec vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule entraînant une baisse du débit de filtration glomérulaire et une ischémie post-glomérulaire ; cet effet est réversible, mais, s'il devient chronique, il peut entraîner une fibrose interstitielle ;
- Une atteinte histologique directe, lésionnelle ; les mécanismes moléculaires de la néphrotoxicité des anticalcineurines sont résumés dans la **Figure 3**.

Cliniquement, la néphrotoxicité des AC se manifeste par trois grands tableaux : une IRA postopératoire, des épisodes de néphrotoxicité aiguë et la néphrotoxicité chronique.

La néphrotoxicité chronique est habituellement diagnostiquée devant une ascension lente de la créatininémie, alors que les concentrations des anticalcineurines sont dans la « fourchette thérapeutique ». La protéinurie est modérée ou négative.

La biopsie du greffon met en évidence des lésions non spécifiques touchant tous les segments du rein :

- **glomérulaires**, avec hyalinose mésangiale, glomérulosclérose segmentaire ou globale ;
- **tubulaires**, avec présence de vacuoles isométriques (aspect en « rayon de miel ») et de mitochondries géantes dans les cellules tubulaires proximales ;
- **artériolaires**, lésions des petites artérioles et des artérioles afférentes, avec nécrose des myocytes dans la média et présence de dépôts mucoïdes dans l'intima, donnant parfois un aspect similaire à celui d'une microangiopathie thrombotique (**Fig. 4**) ; l'immunofluorescence montre des dépôts à gros grains, irréguliers, de C3 et d'Ig M ;
- **interstitielles** ; enfin, il existe quasiment toujours une fibrose interstitielle, parfois diffuse mais le plus souvent en bandes ; la présence d'un infiltrat interstitiel est possible (comme dans les autres néphrites interstitielles médicamenteuses), à différencier d'un rejet aigu infraclinique.

Si certains aspects comme la nécrose de la média ou les dépôts mucoïdes sous-intimaux sont relativement spécifiques d'une néphrotoxicité des anticalcineurines, il est souvent difficile de les différencier des lésions de rejet chronique (et ce d'autant plus que les deux processus peuvent être présents simultanément) ou de néphropathie chronique d'allogreffe. Lorsque les arguments cliniques et histologiques plaident en faveur d'une néphrotoxicité chronique des anticalcineurines, la réduction des

doses ou l'arrêt de ces médicaments et leur remplacement par des immunosuppresseurs non néphrotoxiques peut s'accompagner d'une amélioration ou d'une stabilisation de la fonction rénale. (90).

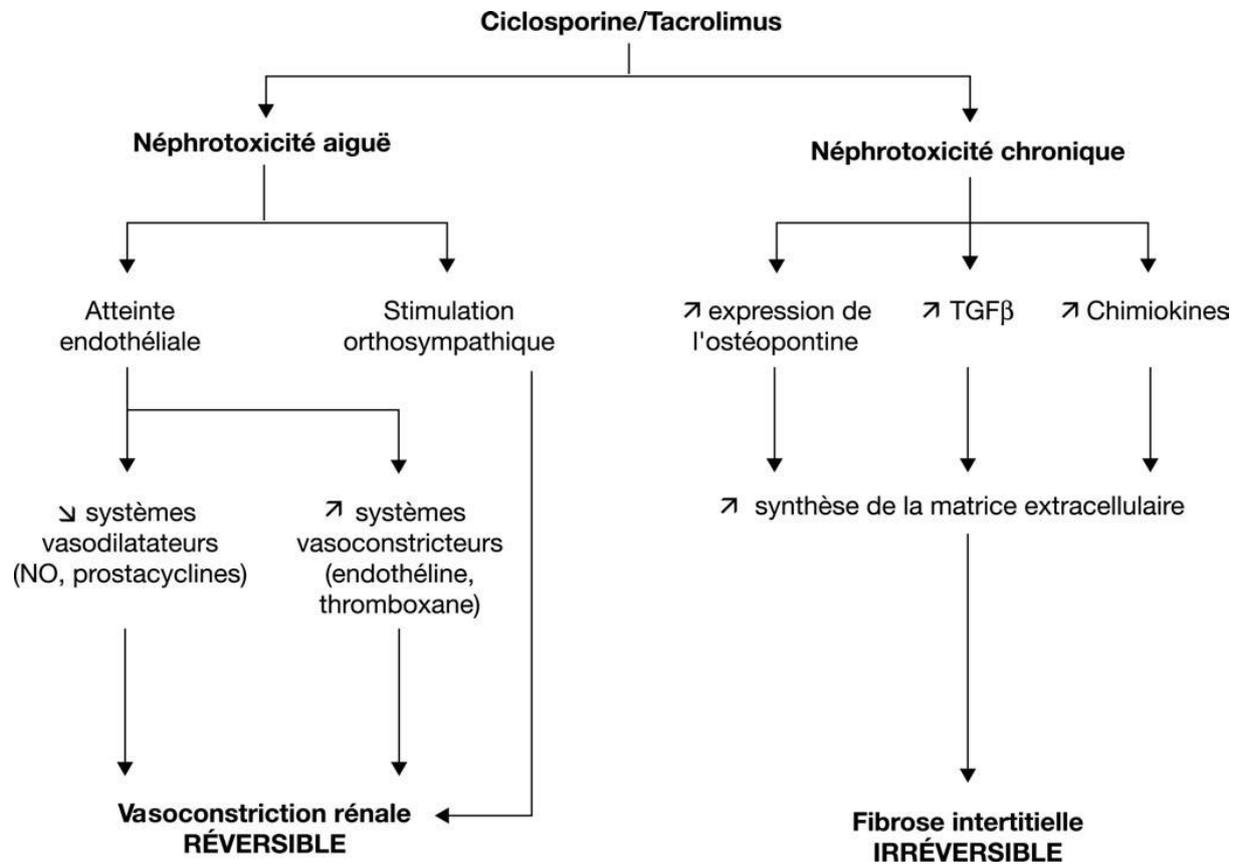


Figure3. Physiopathologie de la néphrotoxicité des anticalcineurines.

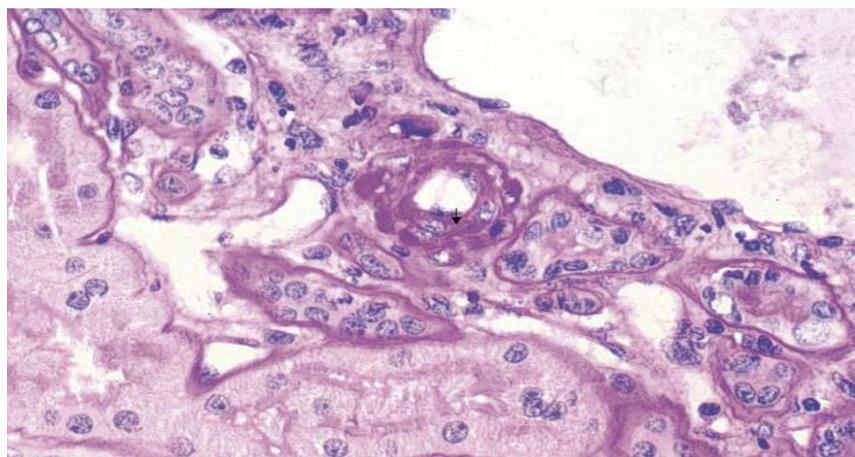


Figure 4 : Néphrotoxicité aiguë de la ciclosporine : dépôt mucoïdes sous-intimal (flèche) et vacuoles dans les cellules tubulaires.

6.4- LES COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES :

Trois facteurs principaux participent à la maladie cardiovasculaire du transplanté :

- les facteurs de risque traditionnels (tabac, sédentarité, hyperlipidémie, HTA) ;
- les facteurs de risque spécifiques (diabète de novo, protéinurie) ;
- le traitement corticoïde et immunosuppresseur pris au long cours

Le transplanté doit être considéré comme un sujet à haut risque cardiovasculaire. Tous les moyens doivent être mis en œuvre pour améliorer l'hygiène de vie, lutter contre l'obésité, dépister et traiter un diabète sucré ou une hyperlipidémie .

Les transplantés dont le taux de LDL-C est supérieur à 3 mmol/l doivent bénéficier d'un traitement hypolipémiant, surtout lorsqu'ils ont d'autres facteurs de risque ou des antécédents cardiovasculaires.

La concentration d'homocystéine est significativement plus élevée chez les transplantés ayant présenté un événement cardiovasculaire (91) et cette hyperhomocystéinémie peut être corrigée par les folates ou les vitamines B6 et B12. Enfin, beaucoup d'autres facteurs comme l'HTA, les anomalies de la coagulation, la polyglobulie ou les infections, en particulier à cytomégalovirus, participent à la maladie cardiovasculaire du transplanté.

6.4.1 - Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est fréquente en transplantation rénale puisqu'on estime sa prévalence à 50-60 %, lorsqu'elle est définie par une pression artérielle systolique supérieure à 160 mm Hg, sans médication antihypertensive et sans sélection préalable des patients [92-93]. Un consensus, prenant en compte les conséquences cardiovasculaires de l'hypertension artérielle chez les patients transplantés, donne comme cible des chiffres de 130 mm Hg pour la pression systolique et de 80 mm Hg pour la pression diastolique, comme pour la population des patients non transplantés atteints d'une néphropathie. La physiopathologie de l'hypertension artérielle chez le transplanté rénal est multi-factorielle.

6.4.1.1 : Rôle des reins propres

La prévalence de l'hypertension artérielle pourrait être significativement plus faible lorsque les patients sont binéphrectomisés [94], ce qui n'a néanmoins pas été retrouvé dans une étude plus récente [95]. Ce type d'hypertension met en jeu le système rénine-angiotensine, comme en témoigne l'efficacité prolongée des inhibiteurs de l'enzyme de conversion [96].

6.4.1.2 : Transplant :

Il peut être responsable d'une hypertension artérielle par :

- **transmission d'une *prédisposition*** à l'hypertension comme suggéré non seulement par des études animales [97] mais aussi chez l'homme [98] ;
- ***sténose de l'artère du transplant*** : la prévalence de celle-ci varie selon les séries entre 5 et 40 %, en fonction essentiellement du caractère systématique ou non de leur dépistage. Le diagnostic repose à l'heure actuelle sur l'exploration doppler complétée par l'artériographie lorsqu'une correction est envisagée. La décision de correction d'une sténose implique l'évaluation précise de sa responsabilité dans la genèse de l'hypertension artérielle observée. Sont donc pris en compte la difficulté de contrôler l'hypertension artérielle, l'effet sur la fonction rénale des bloqueurs de système rénine-angiotensine, l'existence de lésions déjà évoluées de néphropathie chronique du transplant, le caractère complexe ou non de la sténose. L'angioplastie endoluminale associée à la pose d'un stent et suivie d'un traitement antiagrégant plaquettaire constitue maintenant la technique de choix du traitement de ces sténoses, la correction chirurgicale n'étant qu'exceptionnellement nécessaire ;
- ***néphropathie chronique du transplant*** : c'est la principale cause d'hypertension artérielle. L'hypertension artérielle est constatée quasiment constamment en cas de néphropathie chronique du transplant, dont elle peut être le premier signe ou dont elle peut émailler l'évolution [99]. Si la dysfonction du greffon constitue une des causes d'hypertension post-transplantation, des données suggèrent aussi que la dysfonction du greffon survient plus fréquemment chez des receveurs hypertendus avant la greffe [100]. L'hypertension apparaît donc comme étant à la fois une cause et une conséquence de la néphropathie chronique du transplant.
- ***récidive de la néphropathie initiale***, plus rarement.

6.4.1.3. : Traitements immunosuppresseurs :

Ils jouent également un rôle non négligeable.

- ***Stéroïdes***. Ils semblent agir en favorisant la prise pondérale et en augmentant l'effet presseur de substances vasoactives.
- ***Inhibiteurs de la calcineurine***. L'utilisation de la ciclosporine a augmenté significativement l'incidence de l'hypertension artérielle et modifié ses caractéristiques. La ciclosporine induit une rétention hydrosodée, une augmentation du tonus sympathique et surtout une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire afférente [101]. Plusieurs études ayant comparé l'impact sur l'équilibre tensionnel de la ciclosporine et du tacrolimus n'ont pas montré de différence significative [102] alors que d'autres ont noté un avantage pour le tacrolimus [103].

Traitement

Quel que soit le mécanisme de l'HTA, il est essentiel de la traiter agressivement.

Les guides européens de bonne pratique suggèrent chez les transplantés des cibles de 130/80 mm Hg chez les patients non protéinuriques et de 125/75 mm Hg chez les patients protéinuriques. (103). Toutes les classes d'antihypertenseurs peuvent être utilisées chez les transplantés.

En raison de l'effet vasoconstricteur des anticalcineurines, certains auteurs considèrent les antagonistes calciques comme le traitement de choix de l'HTA du transplanté. Il faut cependant tenir compte de leurs effets secondaires et de leur interaction possible avec les taux sanguins des anticalcineurines et du sirolimus.

Certains médecins seraient réticents à l'utilisation des IEC et des ARAlI (ou sartans) chez les transplantés rénaux, craignant une détérioration fonctionnelle du greffon ou une hyperkaliémie. Cependant, plusieurs études ont déjà montré que ces médicaments étaient efficaces et bien tolérés (104) en dehors de l'exceptionnelle présence d'une sténose significative de l'artère du greffon.

Ils permettent de réduire la protéinurie et de stabiliser la détérioration fonctionnelle rénale en cas de néphropathie chronique d'allogreffe, probablement par diminution de la production de *transforming growth factor* bêta. Il est de bonne pratique de contrôler le taux de créatininémie et de kaliémie 1 semaine à 10 jours après le début du traitement.

Si l'effet antihypertenseur ou anti-protéinurique n'était pas obtenu, il est possible d'introduire un diurétique (thiazidique ou furosémide) afin de provoquer une légère déplétion sodée et de potentialiser leur effet.

Les bêtabloquants sont particulièrement indiqués chez les transplantés souffrant de coronaropathie ischémique ou de troubles du rythme. Les bêtabloquants sont particulièrement indiqués chez les transplantés souffrant de coronaropathie ischémique ou de troubles du rythme. Il faut évidemment tenir compte des contre-indications.

6.4.2. – Athérosclérose

L'amélioration globale des résultats de la transplantation rénale s'accompagne d'une augmentation de l'incidence d'athérosclérose dont les manifestations cliniques, et en particulier l'infarctus du myocarde, constituent à l'heure actuelle une des premières causes de mortalité en transplantation [105].

Les principaux facteurs de risque sont les suivants :

- l'hypertension artérielle dont nous avons vu la fréquence ;
- les dyslipidémies : elles sont caractérisées le plus souvent par une hypercholestérolémie (en particulier du LDL-cholestérol [*low density lipoprotein*]), parfois par une hypertriglycéridémie. Le rôle favorisant des inhibiteurs de mTOR, des stéroïdes et des inhibiteurs de la calcineurine a été démontré. L'attitude thérapeutique la plus adaptée vis-à-vis de ces anomalies lipidiques est la prescription d'un régime en cas d'hypertriglycéridémie et celle d'inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase en cas d'hypercholestérolémie [106] ;

- le diabète.
- le tabagisme [107].
- l'existence d'une hyperhomocystéinémie.
- l'existence d'une protéinurie.
- l'utilisation de stéroïdes et d'inhibiteurs de la calcineurine.

C'est dire une fois encore l'importance de l'évaluation cardiovasculaire effectuée avant la transplantation, et la difficulté prévisible de prévenir ces complications cardiovasculaires et ce d'autant que l'âge moyen des patients transplantés augmente.

6.5. Complications hématologiques

6.5.1. La leucopénie

La plus fréquente des complications hématologiques observées est la leuconéutropénie. Survenant généralement au cours des premiers mois après la transplantation, elle répond dans la grande majorité des cas à un mécanisme toxique médicamenteux dont les causes sont diverses (acide mycophénolique, triméthoprime – sulfaméthoxazole, ganciclovir, valganciclovir ; valaciclovir, inhibiteurs de la pompe à protons, etc.), moins souvent à une cause virale (CMV). L'arrêt temporaire ou la réduction de posologie des molécules incriminées suffisent généralement. L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF [*granulocyte-colony stimulating factor*]) peut néanmoins être proposée pour accélérer la guérison (108)

6.5.2. L'anémie

L'anémie est une des complications les plus fréquentes de l'insuffisance rénale chronique (IRC) et sa sévérité suit celle de la maladie rénale. Elle contribue largement au syndrome urémique et est associée, chez le patient en IRC, à une moins bonne qualité de vie, une diminution des capacités physiques, à une augmentation du risque cardiovasculaire [109-110] et, finalement, à une fréquence accrue d'hospitalisation et à une diminution de la survie chez le patient hémodialysé [111].

Chez le transplanté rénal, plusieurs études ont associé l'anémie à un risque de développer une hypertrophie ventriculaire gauche et une insuffisance cardiaque [112-113]. Des données plus récentes suggèrent un lien entre l'anémie, la survie des greffons rénaux et le décès des patients [114]. Le principal mécanisme de l'anémie au cours de l'IRC est la baisse de production d'érythropoïétine par le rein.

Dans les jours qui suivent la transplantation, l'anémie est aggravée par les saignements per opératoires, l'hémodilution et l'inhibition de l'érythropoïèse induite par le relargage des cytokines pro-inflammatoires.

A distance de la transplantation, le retour à une fonction rénale satisfaisante est le plus souvent responsable de la correction de l'anémie, la synthèse rénale d'érythropoïétine étant normalement régulée chez ces patients. Certains développent même une polyglobulie. Cependant, de nombreux patients sont anémiques, alors même que la fonction de leur greffon est satisfaisante.

Ces dernières années, plusieurs études ont analysé la prévalence de l'anémie chez ces patients ainsi que les facteurs impliqués dans sa survenue [115].

Les principales études publiées retrouvent une prévalence de l'ordre de 20 à 40 %.

Elles se sont intéressées pour la plupart à la période post greffe immédiate ou la première année du suivi. Malgré cette forte prévalence, la prise en charge de l'anémie reste insuffisante.

La restauration d'une fonction rénale satisfaisante après la greffe permet théoriquement la reprise d'une sécrétion endogène d'EPO et la correction de l'anémie dans les six premiers mois qui suivent la transplantation. Cependant, la prévalence de l'anémie en post-transplantation reste élevée, malgré la possibilité d'utiliser les ASE. Celle-ci a été analysée dans plusieurs autres études observationnelles [116—117].

L'anémie est quasi constante dans les 15 premiers jours post-transplantation et entre 20 et 70 % des patients bénéficient d'une transfusion de culots globulaires dans le premier mois post-transplantation [118].

6.5.3. La polyglobulie :

Est notée chez approximativement 10% des malades, vers le 10^{ème} mois post-greffe. Les mesures du volume plasmatique et de la masse globulaire permettent de distinguer les fausses polyglobulies par hémococoncentration (fuite de sodium, régime de restriction sodée) des vraies polyglobulies avec augmentation de la masse globulaire, qui peuvent être suffisamment sévères pour nécessiter des saignées. Le mécanisme de cette érythrocytose fait intervenir plusieurs possibilités.

- ✓ Une ischémie rénale, due à une sténose de l'artère rénale a d'abord été incriminée, mais elle est rare.
- ✓ Un excès d'érythropoïétine sécrétée par le rein propre a pu être mis en évidence par le cathétérisme de la veine rénale, l'érythrocytose étant guérie par la néphrectomie (119).
- ✓ Mais dans beaucoup de cas, le taux d'érythropoïétine est normal ou même bas et la plupart des cas seraient dus à un excès de production par les reins propres d'angiotensine 2, susceptible d'agir sur les facteurs de croissance (insuline-like growth factor) qui augmentent l'érythropoïèse, d'où l'efficacité des traitements par les inhibiteurs soit de l'enzyme de conversion soit des récepteurs de l'angiotensine 2 : par exemple losartan, en commençant à la dose de 50 mg/j, et en augmentant progressivement jusqu'à

100 mg/j, traitement à poursuivre d'autant plus que beaucoup de ces sujets sont hypertendus[120].

Une alternative aux IEC est la théophylline (600 mg/j), mais la baisse de l'hématocrite est moins importante, d'environ 15%, et inconstante. Elle agirait comme antagoniste de l'adénosine, cette dernière facilitant l'action de l'érythropoïétine

6.6. Complications hépatiques

6.6.1. Hépatites virales B et C

Chez les patients transplantés rénaux, les hépatites virales B et C ont en commun :

- Une infection inaugurale pendant la période d'hémodialyse ;
- Une prévalence élevée ;
- Un risque accru de progression vers la chronicité : environ 100 %, alors que ce risque est estimé à 10 % dans la population générale pour l'hépatite B et à 50 % pour l'hépatite C ;
- Une fréquente absence de symptomatologie clinique et biologique ;
- Une analyse des marqueurs viraux parfois déroutante : cette dissociation anatomo-clinique impose par conséquent un recours très large à la biopsie hépatique qui seule autorise un diagnostic précis.

La plupart des études ont clairement montré une surmortalité des transplantés infectés par le virus de l'hépatite B [121]. Bien que ceci reste discuté, il existe dans toutes les études une surmortalité liée au foie, secondaire à l'évolution plus fréquente et plus rapide vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Des formes d'hépatites rapidement évolutives vers l'insuffisance hépatocellulaire et le décès en quelques semaines (fibrose hépatique cholestasiente) ont également été décrites chez des patients traités par immunosuppresseurs [122].

Le traitement de l'hépatite virale B repose d'abord sur la prévention (vaccination contre l'hépatite B, mesures d'hygiène, isolement des dialysés porteurs, etc.). Pour le virus de l'hépatite C, les études avec des suivis prolongés semblent montrer une diminution significative de la survie du patient et du greffon]. Cette diminution significative de la survie n'est observée qu'à distance de la transplantation rénale par des décès d'origine hépatique ou d'origine infectieuse.

Après la transplantation, le traitement de l'hépatite B repose d'abord sur la Lamivudine qui doit permettre de prévenir une réactivation précoce et la progression vers la cirrhose. Le cidofovir est réservé au développement d'une résistance à la Lamivudine. Aucun traitement n'est actuellement validé pour le traitement de l'hépatite C post-transplantation.

Le traitement par alpha-interféron ne donne pas une réponse virologique prolongée et est associé à un taux élevé de dégradation de fonction du greffon [123,124].

L'intérêt de la ribavirine en monothérapie est incertain. Elle pourrait améliorer les tests hépatiques à court terme mais son effet sur la fibrose hépatique est plus discuté [125,126].

L'utilisation combinée de l'alpha-interféron et de la ribavirine pourrait être réservée aux patients ayant développé une fibrose hépatique cholestasienne.

6.6.2. Péliose hépatique

La péliose hépatique consiste en de multiples petites cavités remplies de sang, bordées par des rangées d'hépatocytes et distribuées diffusément dans le parenchyme hépatique. Deux formes ont été décrites :

- Une forme mineure, cliniquement latente et de diagnostic histologique,
- Une forme majeure qui se traduit cliniquement par une hépatomégalie et des signes d'hypertension portale, et qui peut nécessiter le recours à la transplantation hépatique.

6.6.3. Toxicité hépatique des immunosuppresseurs

Outre la toxicité hépatique de la ciclosporine, il faut insister sur la toxicité de l'azathioprine qui se manifeste par une cholestase parfois clinique et toujours histologique [127]. Cette cholestase est totalement réversible à l'arrêt de l'azathioprine et sa responsabilité est pratiquement formelle car la réintroduction de l'azathioprine est suivie d'une réapparition de la cholestase [128]. Il faut également citer la possibilité d'une toxicité hépatique de l'acide mycophénolique.

6.7. Complications ostéoarticulaires

L'ostéopathie est un problème clinique fréquent chez les patients qui ont reçu une greffe rénale pour le traitement de l'insuffisance rénale terminale (IRT). Dans ce contexte, un certain nombre de facteurs peuvent contribuer à l'ostéopathie, comprenant l'ostéodystrophie rénale préexistante compliquant une néphropathie chronique, la dysfonction du greffon rénal, les traitements immunosuppresseurs (p.ex. glucocorticoïdes et inhibiteurs de la calcineurine) et l'hyperparathyroïdie persistante. Bien qu'évolutive, la perte osseuse a lieu principalement peu de temps après la greffe rénale et a des conséquences cliniques telles qu'une incidence accrue de fractures et de douleurs osseuses.

Il existe plusieurs options thérapeutiques pour le traitement de l'ostéopathie chez le receveur d'une greffe rénale, comprenant la parathyroïdectomie, l'administration de calcium et de vitamine D, d'œstrogènes, de bisphosphonates et plus récemment, de statines, mais l'approche thérapeutique optimale n'a pas encore été définie.

6.7.1.- Hyperparathyroïdisme persistant

Après transplantation rénale, la synthèse de calcitriol par le rein greffé et la diminution de la phosphorémie par restauration de l'excrétion urinaire de phosphore entraînent :

- la mobilisation des calcifications tissulaires par normalisation du produit phosphocalcique ;
- la diminution de la résorption osseuse, attestée par une diminution du taux de phosphatases alcalines ;
- la diminution des taux plasmatiques de parathormone (PTH) par involution progressive de l'hyperplasie des glandes parathyroïdes ; cette involution et la diminution du taux de PTH prennent souvent plusieurs mois ; 1 an après la transplantation, 50 % des patients gardent un certain degré d'hyperparathyroïdisme ; à long terme, parmi les transplantés dont la fonction rénale est correcte, 23 % ont un taux de PTH normal, 27 % un taux à deux fois la normale et presque la moitié un taux supérieur à deux fois la normale(129); une parathyroïdectomie peut s'imposer lorsque l'hyperparathyroïdisme est floride.

6.7.2. Hypercalcémie

Elle est fréquente après transplantation et peut correspondre à différents mécanismes : hyperparathyroïdisme tertiaire ou autonomisé ; résorption des dépôts phosphocalciques tissulaires ; normalisation de la synthèse de calcitriol qui augmente l'absorption intestinale du calcium et potentialise l'action de la PTH sur l'os. Environ 5 à 10 % des patients transplantés ont une hypercalcémie persistant pendant plusieurs années, le plus souvent modérée et asymptomatique.

Si la calcémie reste supérieure à 3,1 mmol/l après un an et/ou s'il existe des signes radiologiques de résorption osseuse, la parathyroïdectomie doit être envisagée. Dans de rares cas d'hyperparathyroïdisme mal contrôlé avant la transplantation, une hypercalcémie sévère et symptomatique (altération de la fonction rénale, calciphylaxie) se développe dans les semaines suivant la transplantation et impose une parathyroïdectomie précoce.

6.7.3. Hypophosphatémie

Dans les premiers mois suivant la transplantation, une hypophosphatémie modérée est très fréquente. Elle est due à une augmentation de l'excrétion urinaire du phosphore (par dysfonction tubulaire du greffon) et à l'hyperparathyroïdisme persistant. Quand la phosphatémie est inférieure à 0,48 mmol/l, elle peut entraîner des myalgies, une faiblesse musculaire et une ostéomalacie. La supplémentation en phosphore est indiquée précocement après la transplantation. Elle doit être évitée à long terme en

cas d'hyperparathyroïdisme persistant car l'apport de phosphore favorise alors la sécrétion de PTH.

6.7.4.- Amylose à bêta2-microglobuline et os aluminique

Après une transplantation rénale réussie, les douleurs articulaires liées à l'arthropathie amyloïde s'amendent rapidement(130). De même, le contenu osseux en aluminium décroît. En revanche, les lésions ostéoarticulaires déjà constituées ne régressent que rarement.

6.7.5.- Ostéopénie et ostéoporose

a : Aspects quantitatifs

Les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) relatifs au diagnostic de l'ostéopénie et de l'ostéoporose sont généralement appliqués aux RGR. On considère qu'un sujet souffre d'ostéopénie si la valeur de la DMO est > 1 écart-type (É-T) au-dessous des valeurs moyennes pour les jeunes adultes appariées en fonction du sexe et qu'il souffre d'ostéoporose si la DMO est $> 2,5$ É-T au-dessous des valeurs moyennes pour les jeunes adultes appariées en fonction du sexe(131). La prévalence des fractures due à la fragilité osseuse ≥ 1 dénote un diagnostic d'ostéoporose sévère ou établie (131). Plusieurs études ont montré qu'il existe une perte osseuse rapide et précoce (de 3 à 6 mois après la transplantation) prédominant sur l'os trabéculaire. La perte osseuse est évaluée à 1,6 % par mois durant les 5 premiers mois(131). Une stabilisation, voire une amélioration, de la masse osseuse est constatée au-delà de 1 an après la transplantation. La perte osseuse se poursuit à long terme de façon plus lente : 8 ans après la greffe, la perte osseuse moyenne est de 1,7 % par an.

b : Pathogénie de la perte osseuse(132)

La perte osseuse des transplantés est multifactorielle.

- *Immunosuppresseurs*

Le rôle de la corticothérapie est majeur. Plusieurs mécanismes sont invoqués : inhibition de l'ostéoformation ; augmentation de l'activité des ostéoclastes ; diminution de l'absorption intestinale du calcium ; diminution de la synthèse des hormones gonadiques. Les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) entraînent une ostéopénie à *turn-over* élevé, mais cet effet semble être contrebalancé par l'effet d'épargne des corticoïdes.

- *Hyperparathyroïdisme*

Qu'il persiste ou non, il contribue à la diminution du capital osseux souvent présente avant la greffe.

- **Facteurs génétiques**

L'intensité de la perte osseuse est variable chez des patients recevant le même traitement immunosuppresseur. Cette susceptibilité individuelle semble similaire à la détermination polygénique de la densité minérale osseuse dans la population générale.

c- Manifestations cliniques

L'ostéopénie accroît le risque de fractures pathologiques: le taux annuel de fractures est beaucoup plus élevé chez les transplantés que chez des sujets non transplantés du même âge. Selon les études, la prévalence varie de 7 à 21 % des patients transplantés. Il s'agit surtout de fractures périphériques, survenant après des traumatismes minimes, voire de façon spontanée.

Le traitement hormonal substitutif chez les patientes ménopausées est peu recommandé en raison du risque cardiovasculaire et néoplasique.

d-Traitement

- **Minimisation de l'utilisation des stéroïdes :**

Les essais cliniques portant sur l'innocuité et l'efficacité d'éviter ou de minimiser l'utilisation des stéroïdes après la greffe dépassent la portée de cet article, mais certains immunosuppresseurs nouveaux peuvent aider à faciliter cette mesure.

- **Calcium et vitamine D :**

La vitamine D peut réduire une baisse de l'absorption intestinale du calcium causée par les stéroïdes et secondaire à l'hyperparathyroïdie. La vitamine D peut également réduire l'exposition aux stéroïdes par un mécanisme immunomodulateur (133).

Il a été démontré que le calcidiol prévient la perte osseuse et augmente la DMO de la colonne lombaire après une greffe cardiaque. L'association de calcium et de vitamine D est également efficace (134).

De toute évidence, il faut veiller à éviter une hypercalcémie excessive pouvant causer une dysfonction rénale. L'hyperphosphatémie est également une complication.

Le carbonate de calcium est souvent mal toléré, en particulier lorsqu'il est administré à fortes doses et il peut également interagir avec les agents immunosuppresseurs et d'autres médicaments dans l'intestin.

- **Biphosphonates :**

Les biphosphonates inhibent la résorption osseuse. Ces médicaments sont de plus en plus utilisés chez les RGR, mais ils ne sont pas universellement acceptés (134). Ils peuvent être utilisés pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose.

Il faut cependant faire preuve de prudence avec les biphosphonates. Ces médicaments sont excrétés par voie rénale et il faut les éviter lorsque la clairance de la créatinine est < 30 ml/min. L'alendronate et le pamidronate sont associés à une diminution des taux sériques de phosphore et de calcium et à une augmentation des taux de PTH.

Ces médicaments peuvent prolonger l'hyperparathyroïdie secondaire après la greffe. Il est préférable de vérifier le taux de PTH avant d'amorcer ces médicaments. Dans un cas, le pamidronate a été associé à une glomérulonéphrite segmentaire et focale sclérosante (134). Il ne faut pas utiliser les biphosphonates chez les enfants, étant donné qu'ils peuvent affecter la croissance squelettique.

6.7.6. Ostéonécrose (nécrose avasculaire ou ischémique)

L'ostéonécrose représente probablement la complication osseuse la plus invalidante après transplantation rénale. Elle est souvent multifocale (de 50 à 70 % des patients atteints ont plus d'une articulation touchée), et touche les têtes fémorales, les genoux et les autres zones portantes du squelette. Sa survenue est principalement due à la corticothérapie : l'incidence de cette complication est passée de 15 à 5 % depuis l'introduction de la ciclosporine(135).

La pathogénie semble multifactorielle : augmentation de la pression intramédullaire ; hyperplasie des adipocytes ; microembolies graisseuses et microfractures.

Le diagnostic doit être suspecté devant toute douleur persistante de l'articulation.

Les radiographies standards sont peu contributives, surtout à un stade précoce ; l'examen le plus sensible est l'imagerie par résonance magnétique.

À un stade précoce, la décompression osseuse peut parfois être efficace, mais le plus souvent le traitement chirurgical s'impose (remplacement articulaire).

La réduction de la corticothérapie est peu efficace sur une ostéonécrose constituée, mais peut aider à prévenir d'autres foyers d'ostéonécrose.

6.7.7. Douleurs osseuses

Les deux principales causes de douleurs osseuses sont les fractures ostéoporotiques et l'ostéonécrose [136]. La ciclosporine, surtout en cas de ciclosporinémies résiduelles élevées, a parfois été suspectée dans la survenue de douleurs ostéoarticulaires, par vasoconstriction et hypertension intraosseuse.

6.8. COMPLICATIONS METABOLIQUES

6.8.1. Diabète du transplanté

Le diabète sucré est une complication fréquente et grave après transplantation rénale. Sa survenue est liée à certains traitements immunosuppresseurs (corticoïdes et inhibiteurs de la calcineurine).

Outre le fait qu'il s'agit d'un facteur de risque cardiovasculaire majeur, c'est aussi un facteur de risque de complications immunologiques et infectieuses, diminuant la survie des patients et la durée de vie des greffons(136).

Autrefois très variable d'une étude à l'autre, la définition du diabète après transplantation est actuellement celle de l'Organisation mondiale de la santé et de l'American Diabetes Association(137).

Définition du diabète après transplantation

- Symptômes de diabète et glycémie supérieure à 11,1 mmol/l à n'importe quel moment de la journée.
- Glycémie à jeun supérieure à 7 mmol/l.
- Glycémie supérieure à 11,1 mmol/l après hyperglycémie provoquée par voie orale.

Cette définition a l'avantage de permettre le diagnostic de l'intolérance aux hydrates de carbone, qui est un facteur de risque de développement ultérieur d'un diabète :

- glycémie à jeun supérieure à 6,1 mais inférieure à 7 mmol/l
- et/ou glycémie 2 heures après hyperglycémie provoquée par voie orale supérieure à 7,8 mais inférieure à 11,1 mmol/l.

Le diabète des transplantés ressemble au diabète de type 2.

Les glucocorticoïdes induisent une insulino-résistance et peuvent engendrer une diminution de la sécrétion d'insuline.

Les anticalcineurines diminuent la synthèse et la sécrétion d'insuline par une action toxique sur les cellules b-pancréatiques et majorent le phénomène d'insulino-résistance. Il est admis que le risque diabétogène du tacrolimus est cinq fois supérieur à celui de la ciclosporine, en particulier dans la population noire, quand les taux et les doses sont élevés, lorsque le tacrolimus est utilisé en association avec les glucocorticoïdes et chez les sujets séropositifs pour l'hépatite C(138).

Les facteurs de risque de développer un diabète après transplantation doivent être rigoureusement évalués avant la transplantation afin de permettre une individualisation de l'immunosuppression en utilisant des protocoles sans corticoïdes ou sans tacrolimus.

Le dépistage du diabète doit être régulier après la transplantation et la stratégie immunosuppressive reconsidérée en cas d'apparition d'un diabète de novo. Le traitement s'apparente à celui du diabète de type 2 : règles hygiéno-diététiques, antidiabétiques oraux si la fonction rénale le permet et insulinothérapie.

6.8.2. Hyperuricémie

L'hyperuricémie est très fréquente après transplantation rénale, favorisée par l'insuffisance rénale, l'utilisation de diurétiques (thiazidiques et diurétiques de l'anse) et d'anticalcineurines(139).

Le traitement de l'hyperuricémie inclut les règles hygiéno-diététiques et surtout un traitement hypo-uricémiant. L'allopurinol peut être utilisé en adaptant la posologie à la fonction rénale. Il est formellement contre-indiqué en association avec l'azathioprine car il inhibe la xanthine oxydase nécessaire au catabolisme de l'azathioprine et peut être responsable d'une pancytopenie.

Des crises de goutte surviennent chez 5 à 15 % des transplantés hyperuricémiques ; leur traitement repose sur la colchicine. L'augmentation transitoire de la corticothérapie peut être une alternative thérapeutique intéressante en cas de contre-indication ou d'intolérance à la colchicine. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être utilisés, mais avec prudence et sous surveillance de la fonction rénale. Enfin, en cas d'échec thérapeutique et d'arthrites goutteuses fréquentes et invalidantes, et si cela était possible, les traitements par diurétiques et ciclosporine doivent être reconsidérés.

6.8.3. Obésité

L'obésité augmente le risque chirurgical, contribue à la mauvaise cicatrisation de la paroi abdominale, et majore le risque d'infections de paroi(140). Différentes études ont montré que l'obésité était un facteur de risque majeur de reprise retardée de fonction. Les raisons de cette association sont mal connues : l'augmentation du temps opératoire et du temps d'anastomoses vasculaires a été incriminée, mais des causes immunologiques sont suspectées. Cependant, l'impact de l'obésité sur la survie à long terme du greffon reste contro-versé. L'obésité augmente également la mortalité et la morbidité cardiovasculaire des transplantés, par l'hypertension, l'hyperlipidémie et le diabète sucré qu'elle peut entraîner. Chez les transplantés en surpoids ou obèses au moment de la transplantation, les corticoïdes devraient être évités si cela était possible. En cas de prise de poids importante après la transplantation, l'arrêt de la corticothérapie est recommandé.

6.8.4. Hyperlipidémie

L'hyperlipidémie est une complication très fréquente chez les transplantés.

La dyslipidémie du transplanté est principalement due aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.

L'utilisation du **sirolimus** provoque chez la quasi-totalité des patients une hypertriglycéridémie importante avec hypercholestérolémie, principalement par blocage de la lipoprotéine-lipase.

Les **corticoïdes** provoquent une insulino-résistance périphérique avec hyperinsulinisme et augmentation de la synthèse hépatique des VLDL. Bien que l'arrêt des corticoïdes soit souvent associé à une baisse du CT, il n'est pas certain que cet arrêt soit bénéfique car il s'accompagne d'une baisse non seulement du LDL-C, mais également du HDL-C, avec un rapport CT/HDL-C normal ou augmenté.

La **ciclosporine** provoque une augmentation des TG et de la lipoprotéine (a) dont le mécanisme est complexe : il a été suggéré que la ciclosporine, substance lipophile, se lie aux lipoparticules LDL et HDL, ce qui altère leur épuration de la circulation. Pour certains auteurs, la dyslipidémie du **tacrolimus** serait moins prononcée que celle de la ciclosporine.

Les **inhibiteurs de la synthèse des purines** n'interfèrent pas avec le métabolisme lipidique.

À côté de l'immunosuppression, d'autres facteurs comme la prédisposition génétique, une protéinurie, une fonction rénale altérée, l'existence d'un diabète sucré ou les facteurs diététiques contribuent à la genèse de la dyslipidémie du transplanté.

La réduction d'une éventuelle protéinurie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II peut aider à la correction de l'hyperlipidémie.

De même, la baisse ou l'arrêt de certains immunosuppresseurs, comme les corticoïdes et surtout le sirolimus, peuvent améliorer le bilan lipidique.

Le régime hypolipidique peut aider à la baisse du CT, mais son effet est en général tout à fait modeste. Beaucoup d'études ont déjà montré que les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase sont efficaces et bien tolérés.

Comme les taux sanguins des statines sont augmentés par la ciclosporine, il est en général prudent de commencer le traitement avec des doses réduites de 50 % (10 mg/j), de surveiller la créatine phosphokinase et d'augmenter ces doses progressivement en fonction de la tolérance et des résultats obtenus.

La pravastatine et la simvastatine sont les deux statines les plus indiquées chez les transplantés car elles n'inhibent pas le CYP3A4 et ont moins de toxicité musculaire. Si le taux de LDL-C n'est pas totalement normalisé par les statines, des traitements adjuvants peuvent être associés, comme les chélateurs des acides biliaires ou les fibrates.

Il faut cependant savoir que, chez certains patients, les fibrates peuvent augmenter le taux de créatinine. De même, l'association statines-fibrates peut augmenter le risque de douleurs musculaires et de rhabdomyolyse [141]

6.9. Cancers :

6.9.1. Cancers primitifs

6.9.1.1. : Incidence des cancers

Elle est augmentée après la transplantation rénale. Il a été estimé que la probabilité de développer un cancer qui ne soit pas cutané, est de près de 30 % après 20 ans de suivi [142]. Comparée à la population générale, la distribution des cancers est différente chez les transplantés. Alors que certains types de cancers ont une incidence peu modifiée chez les greffés (sein, côlon, etc.), certains cancers ont une incidence clairement plus élevée : il s'agit des lymphomes non hodgkiniens, des cancers cutanés, du sarcome de Kaposi, du cancer du foie, etc.

6.9.1.2. : Facteurs favorisants

Un certain nombre de facteurs jouent un rôle favorisant :

- la diminution des mécanismes de défense de l'hôte par le biais des traitements immunosuppresseurs.
- le déficit immunitaire lié à l'insuffisance rénale.
- la susceptibilité accrue aux infections virales oncogènes, EBV, CMV, HHV-8, *Papillomavirus*, hépatite B, C, etc.

- la stimulation allogénique permanente.
- l'effet mutagène direct de certains immunosuppresseurs, etc.

6.9.2. Cancers de la peau

Ce sont les plus fréquents, et en particulier les épithéliomas spinocellulaires qui ont tendance à être multiples et récidivants [143]. Ils touchent surtout les zones exposées. La dose cumulée d'immunosuppression semble un facteur de risque majeur de survenue, cependant certaines molécules, comme l'azathioprine, semblent avoir des mécanismes propres d'induction de ces cancers [144]. Leur traitement est essentiellement local. L'influence d'une diminution de l'immuno-suppression n'est pas clairement démontrée.

Les inhibiteurs de mTOR pourraient limiter la survenue de récurrences. Il faut surtout insister sur le traitement préventif qui repose sur une surveillance systématique de toutes les dyskératoses et sur la limitation de l'exposition au soleil [145].

6.9.3. Syndromes lymphoprolifératifs

Ils sont observés avec une fréquence accrue et surtout plus précocement depuis que des immunosuppresseurs puissants (cyclosporine et OKT3) ont été introduits dans l'arsenal thérapeutique. Il est bien clair que c'est le niveau global d'immunosuppression qui favorise l'émergence de ces syndromes lymphoprolifératifs et non pas un immunosuppresseur en particulier. Le rôle du virus Epstein-Barr dans la genèse de ces syndromes lymphoprolifératifs est bien démontré. Il existe tous les intermédiaires entre les syndromes lymphoprolifératifs bénins, qui se présentent comme une mononucléose infectieuse, et les syndromes lymphoprolifératifs malins avec une véritable prolifération cellulaire B monoclonale.

Le traitement des formes bénignes repose sur l'arrêt ou l'allègement de l'immunosuppression, éventuellement associé à des antiviraux (acyclovir ou ganciclovir).

En revanche, le traitement des formes malignes est moins bien codifié : rituximab, chimiothérapie conventionnelle, radiothérapie.

6.9.4. Cancers transmis

Un certain nombre de patients reçoivent un rein porteur d'une tumeur maligne qui n'a pas été ou n'a pas pu être détectée. Le pronostic est généralement catastrophique. Seules les tumeurs du système nerveux central, qui ne métastasent pas, ne constituent pas une contre-indication absolue à la transplantation.

6.9.5. Transplantation des patients ayant eu un cancer

La transplantation des patients qui ont un antécédent de cancer est un problème qui se pose de plus en plus souvent. L'intervalle recommandé entre le traitement de la tumeur et la transplantation varie en fonction du type de cancer. Des recommandations détaillées ont été proposées par Penn et al. [146]. S'il est admis qu'une période de deux ans sans récurrence peut être raisonnable pour envisager une transplantation dans certains cas, il existe clairement des cancers pour lesquels une période de 5 ans est indispensable pour diminuer le risque de récurrence (c'est le cas pour les cancers du sein, de la vessie, des cancers colorectaux, les mélanomes et les cancers symptomatiques du rein).

6.10. Complications ophtalmologiques

Outre les complications infectieuses (kératite herpétique ou rétinite à cytomégalo-virus), les transplantés rénaux peuvent présenter cataracte, glaucome chronique ou rétinopathie hypertensive. La prévalence de la cataracte chez le transplanté rénal de 50 ans est de 45 % contre 10 % dans la population générale. Cette complication est liée aux corticoïdes et son incidence a diminué avec la diminution des doses de corticoïdes dans la majorité des protocoles modernes d'immuno-suppression. (147)

6.11. Complications dermatologiques

En dehors des complications néoplasiques et infectieuses traitées par ailleurs, les complications dermatologiques sont surtout liées aux immunosuppresseurs : hypertrichose et plus rarement hyperplasie sébacée de la ciclosporine, acné, vergetures, érythrose, hirsutisme, purpura de Bateman et fragilité cutanée des corticoïdes. Des cas de porokératose superficielle disséminée ont été rapportés, surtout chez les patients profondément immunodéprimés. (148)

6.12. Complications digestives

L'ulcère gastroduodénal, autrefois fréquent, a quasiment disparu depuis l'utilisation systématique des inhibiteurs de la pompe à protons, la diminution des doses de corticoïdes et l'amélioration des procédures chirurgicales.

Des perforations coliques peuvent survenir, favorisées par la corticothérapie et la présence d'une diverticulose colique. Chez les patients avec colite diverticulaire, une colectomie pré-transplantation doit être discutée.

Enfin, les troubles digestifs, en particulier la diarrhée, sont très fréquents avec le mycophénolate mofétil. De rares cas de pancréatite aiguë ont été rapportés chez les patients traités par azathioprine.

7. CONCLUSION :

Malgré toutes les réserves signalées sur la transplantation rénale, les résultats se sont significativement améliorés tant en matière de survie des patients qu'en matière de survie des greffons, plusieurs facteurs concourent à expliquer cette amélioration parmi lesquels figurent certes l'avènement de nouveaux immunosuppresseurs mais aussi une meilleure stratégie de prévention d'un grand nombre de complications. En attendant d'être capable d'induire une tolérance immunologique du greffon, qui constitue l'objectif essentiel de la recherche en transplantation humaine et qui permettrait de se débarrasser des immunosuppresseurs, 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 de ces médicaments. Après avoir gagné la bataille de la survie à court terme, l'amélioration de la prévention et du traitement des complications néoplasiques et cardiovasculaires devrait maintenant permettre d'améliorer la survie à long terme des patients transplantés.

ETUDE

PRATIQUE

LES COMPLICATIONS MEDICALES PRECOCES

DE LA

TRANSPLANTATION RENALE

1. INTRODUCTION :

Notre étude porte sur 49 patients transplantés rénaux dans le service universitaire de chirurgie du CHU de Blida de Juin 2003 à Décembre 2009.

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

1.1. Critères d'inclusion :

- Tous les patients adultes dont l'âge est supérieur à 15 ans transplantés dans le service.

- La durée du suivi :

La durée du suivi doit être au moins de trois mois et au maximum d'une année après la transplantation rénale.

1.2. Critères d'exclusion :

- Les malades transplantés en dehors du service, bien que suivis à ce niveau afin d'avoir une population de malades homogènes ; préparés et suivis par la même équipe néphrologique, anesthésistes – réanimateurs et de chirurgiens.

2. LES METHODES :

Les patients insuffisants rénaux chroniques accompagnés de leurs éventuels donneurs sont adressés vers l'unité de transplantation rénale du service universitaire de chirurgie du CHU de Blida pour une consultation de pré-greffe rénale. Après la consultation du malade et de son futur donneur qui est un parent du premier degré (père ; mère, frère ; sœur ; fils ou fille).

Sont écartés les candidats qui présentent une contre indication à la transplantation rénale:

- Néoplasie récente.
- Infections actives.
- Affections graves cardiovasculaires ou pulmonaires.
- Espérance de vie limitée.
- L'intime conviction d'une mauvaise compliance thérapeutique.
- Antécédents de psychose.

Une prise de poids est effectuée, de même que l'indice de masse corporelle est calculé, car les patients qui présentent une obésité sévère supérieure à 35 Kg/m² sont écartés temporairement du fait du risque de morbidité post opératoire important.

Tableau 1. Classification de l'état nutritionnel chez l'adulte en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) : Selon l'OMS et l'International Obesity Task Force (1998)

Maigreur (dénutrition)	< 18,5 Kg/m ²	
Normal	18,5 - 24.9 Kg/m ²	
Surpoids	25 - 29,9 Kg/m ²	Modérément augmenté
Obésité	≥ 30 Kg/m ²	Nettement augmenté
- Obésité grade I	30 - 34,9 Kg/m ²	Obésité modérée ou commune
- Obésité grade II	35 - 39,9 Kg/m ²	Obésité sévère
- Obésité grade III	> 40 Kg/m ²	Obésité massive ou morbide

Un bilan standard de première intention est demandé à savoir :

2.1. LE BILAN :

2.1.1. Bilan de première intention

2.1.1.1. Receveur :

- Formule numération sanguine.
- Groupage sanguin phénotypé.
- Glycémie.
- Transaminases.
- Sérologie : syphilitique ; toxoplasmose ; virale (Ag Hbs ; HCV ; HIV).
- Téléthorax.
- Echographie abdomino-pelvienne.

2.1.1.2. Donneur :

- Groupage sanguin phénotypé.
- Glycémie.
- Créatininémie, urée sanguine.
- Ionogramme sanguin.
- Transaminases.
- Sérologie : syphilitique ; toxoplasmose ; virale (Ag Hbs ; HCV ; HIV).
- Protéinurie des 24 H.
- Sédiment urinaire ou un compte d'Addis.
- Téléthorax.
- Echographie abdomino-pelvienne.

Lorsque l'examen physique et le bilan de première intention ne mettent en évidence aucune contre indication au don et à la transplantation rénale ; une deuxième étape s'ensuit :

2.1.2. Bilan de deuxième intention

2.1.2.1. Le bilan immunologique :

Nous sommes passés par deux périodes :

Après la détermination du groupe tissulaire HLA du couple donneur – receveur un cross match initial est réalisé par micro-lymphocytotoxicité ; à l'issue duquel se présentent plusieurs situations :

- *Le couple donneur – receveur est HLA identique.*
- *Le couple donneur - receveur est HLA semi –identique avec un cross match négatif ou positif avec des anticorps anti-HLA du donneur en cas de transplantation antérieure ; de transfusions sanguines ou de grossesses chez la femme.*

- *Le couple donneur – receveur est HLA différent avec un cross match négatif ou positif.*

Durant la première période de 2003 à 2008 : Tous les receveurs potentiels HLA semi-identiques avec un cross match initial (historique) négatif qui ont été transfusés auparavant ou des femmes qui ont eu des grossesses, un protocole transfusionnel est réalisé :

Protocole transfusionnel :

Une transfusion spécifique est réalisée avec du sang de l'éventuel donneur, le sérum du receveur est alors récupéré aux jours : J0 ; J7 ; J14 ; J21 et J28 de la transfusion pour la recherche d'anticorps anti-HLA du donneur.

Par cette méthode, une seule patiente polytransfusée a été écartée puisqu'elle a développé des anticorps anti-HLA du donneur.

Depuis l'introduction de la méthode Elisa dans l'unité d'immunologie pour la détection d'anticorps anti-HLA qui est plus sensible (en attendant la cytométrie de flux) on ne réalise plus de transfusions spécifiques.

Actuellement, avec la qualité de la dialyse, la disponibilité du fer injectable et de l'érythropoïétine, les patients sont rarement transfusés.

Une fois le cross match historique est négatif ; on complétera les explorations :

2.1.3. Autres bilans :

2.1.3.1. Chez le receveur :

- Sérologie virale : CMV ; EBV ; HSV ; HTLV 1,2.
- Consultation de stomatologie (+ panoramique dentaire).
- Intradermo-réaction à la tuberculine.
- Uréthro-cystographie rétrograde (aussi on faisait une néphrectomie de principe pour les patients qui ont un reflux vésico-urétéral de haut grade).
- Fibroscopie oeso-gastro-duodénale.
- Consultation de cardiologie (avec ECG et échocardiographie).
- Consultation d'ORL (avec radio des sinus).
- Dosage de l'hormone parathyroïdienne (PTH).
- Un frottis cervico-vaginal pour les femmes de plus de 35 ans est réalisé.
- Radios osseuses (crâne, bassin et mains).

En fonction de l'âge et de la symptomatologie : dosage des PSA ; lavement baryté ; mammographie sont demandés.

2.1.3.2. Chez le donneur :

- Sérologie virale : CMV ; EBV ; HSV ; HTLV 1,2.
- Une artériographie était faite au début avec une urographie intraveineuse pour explorer la vascularisation artérielle rénale et les voies excrétrices urinaires ; mais depuis l'avènement de l'angioscanner rénal couplé éventuellement à l'angio-IRM qui permettent de faire une exploration adéquate (rarement des discordances per-opératoires sont mises en évidence) sont demandés en premier. Si le donneur est âgé de plus de 50 ans un échodoppler des axes carotidiens et des axes iliaques est demandé ; réalisé chez 12 donneurs.

3. LES PATIENTS

3.1. LES RECEVEURS :

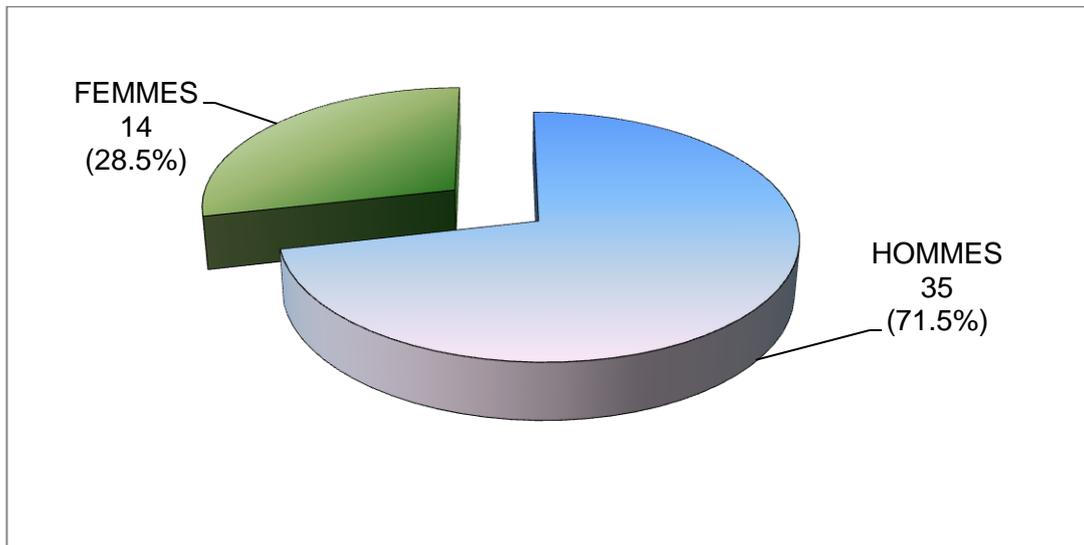
3.1.1. La répartition des receveurs selon le sexe :

49 patients sont transplantés dans le service de juin 2003 à décembre 2009 répartis en 35 hommes (71.5%) et 14 femmes (28.5%)

Tableau 2. Répartition des receveurs selon le sexe.

SEXE	NOMBRE	%
HOMMES	35	71.5%
FEMMES	14	28.5%
TOTAL	49	100%

Fig.1. Répartition des receveurs selon le sexe



3.1.2. L'âge des receveurs :

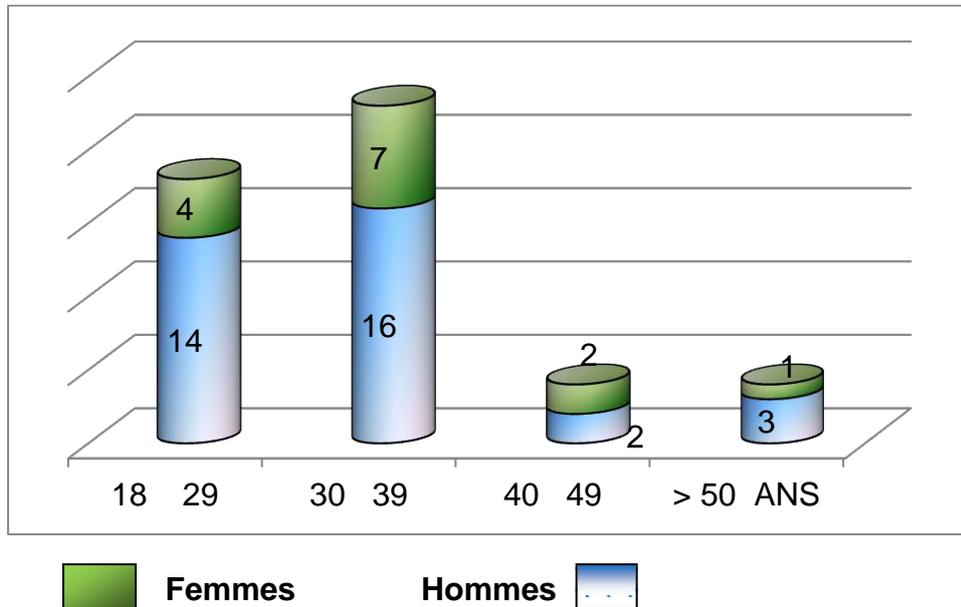
Tableau 3. Age des receveurs.

Age \ Patients	Hommes	Femmes	Patients
	Moyen (ans)	32,54	33,78
Ecart type	9,17	10,56	4,96
Minimum (ans)	20	18	18
Maximum (ans)	56	55	56

L'âge moyen des transplantés est de : $32,8 \pm 4,9$ ans avec des âges extrêmes de 18 – 56 ans

3.1.2.1. La répartition des receveurs par tranches d'âge:

Fig.2. Répartition des receveurs par tranches d'âge



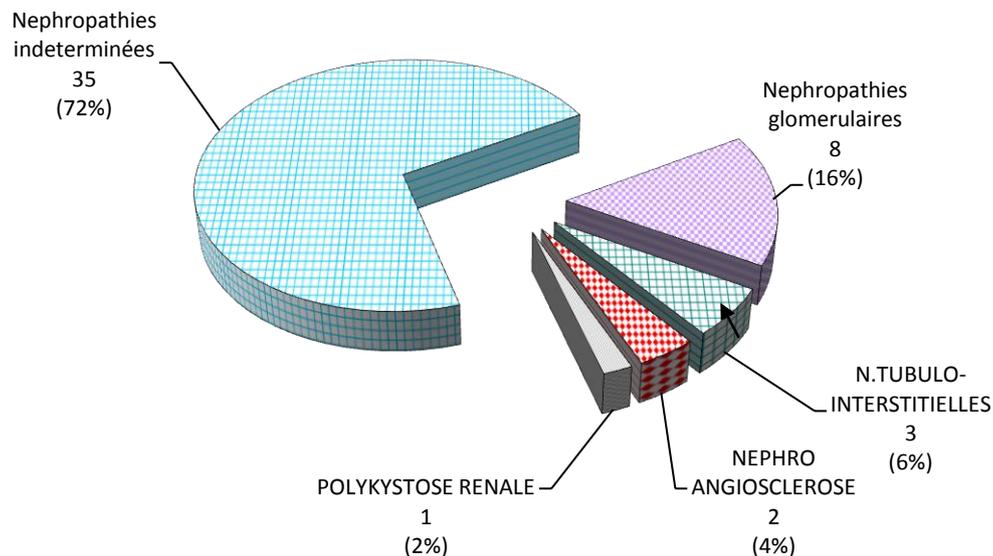
La population des transplantés rénaux de notre série est jeune représentée par 83.66% des patients âgés de moins de 40 ans et seulement 16.3% des patients sont âgés plus de 40 ans.

La transplantation des enfants ne se pratique pas dans le service. Pour les sujets âgés on retient les patients selon certains critères cliniques et les facteurs de risque cardio-vasculaires ; uniquement quatre patients dont l'âge dépasse 50 ans ont été transplantés dans notre service.

3.1.3. LA NEPHROPATHIE INITIALE:

Les 3/4 des néphropathies sont **indéterminées** car les patients consultent ou ne sont adressés au néphrologue qu'à un stade tardif de l'insuffisance rénale et aucune étiologie de la néphropathie ne peut être évoquée.

Fig.3. Etiologies des néphropathies :



❖ Les néphropathies glomérulaires :

restent la première étiologie des néphropathies (16.32%) :

- 2 néphropathies mésangio-capillaires à dépôt mésangiaux d'Ig A.
- 1 glomérulonéphrite extra membraneuse (GEM).
- 5 glomérulonéphrites probables (les antécédents de syndrome œdémateux ; et pour deux patients un syndrome néphrotique cortico-résistant dont la biopsie a été égarée).

❖ Les néphropathies tubulo-interstitielles (6.12%) :

- Secondaires à un reflux vésico-urétéral probable : le diagnostic de reflux vésico-urétéral a été posé à posteriori lors du bilan pré greffe.

❖ Une Néphroangiosclérose : 2 cas.

❖ Une polykystose rénale : 1 cas

3.1.4. ANTECEDENTS :

Tableau 3. Les antécédents des patients.

ANTECEDENTS		NOMBRE	%
Antécédents rénaux	HTA	2	4.08%
	Syndrome néphrotique	3	6.12%
	Toxémie gravidique	3	6.12%
	Hypoplasie rénale	1	2.04%
	Reflux vésico-urétéral	3	6.12%
	Lithiases rénales	2	4.08%
Antécédents extra- rénaux	Hématémèse	1	2.04%
	Paralysie faciale	1	2.04%
	Ictère	2	4.08%
	Convulsions	2	4.08%
	Péritonite appendiculaire	1	2.04%
	Hernie hiatale opérée	1	2.04%

Les signes pouvant orienter vers une atteinte rénale ne représentent que 28% ; alors que les autres symptômes n'ont aucune incidence sur la survenue d'une insuffisance rénale, si ce n'est l'exploration lors du bilan pré greffe qu'on peut soulever certaines étiologies pouvant être responsables de la survenue d'une insuffisance rénale (le reflux vésico-urétéral chez 03 patients et l'hypoplasie rénale de découverte échographique associée à une protéinurie chez un patient).

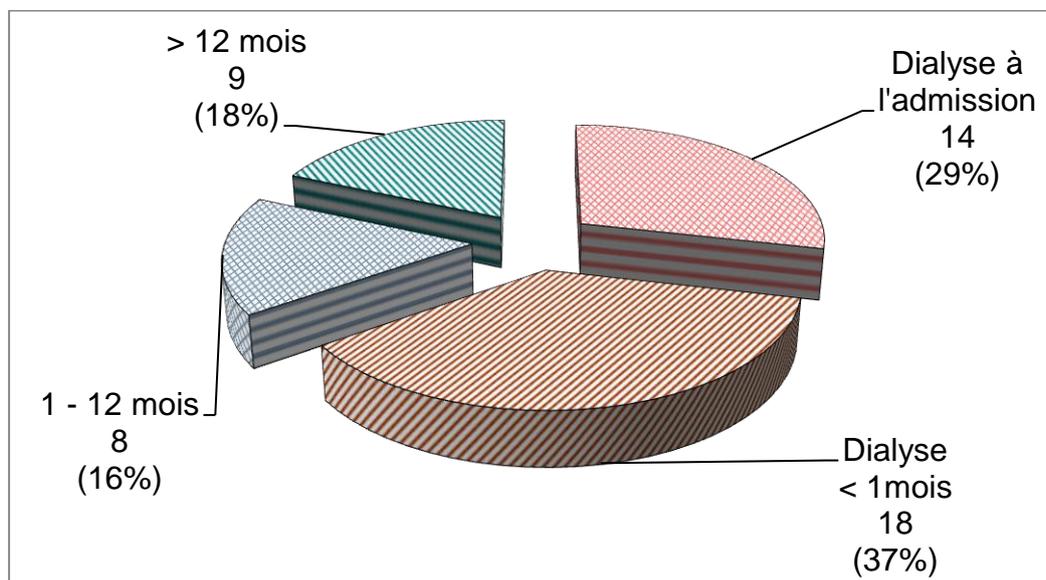
L'hypertension artérielle est retrouvée chez 29 patients mais c'est plus en rapport avec l'insuffisance rénale, elle n'est une cause de celle ci que chez 02 patients.

3.1.5. Suivi néphrologique des patients avant la transplantation rénale :

Tableau 4. Date du début de dialyse.

Le début de la dialyse Patients	Dialyse à l'admission	Dialyse < 1 mois	1 - 12 mois	> 12 mois
Nombre	14	18	8	9
%	28.57%	36.73%	13.32%	18.36%

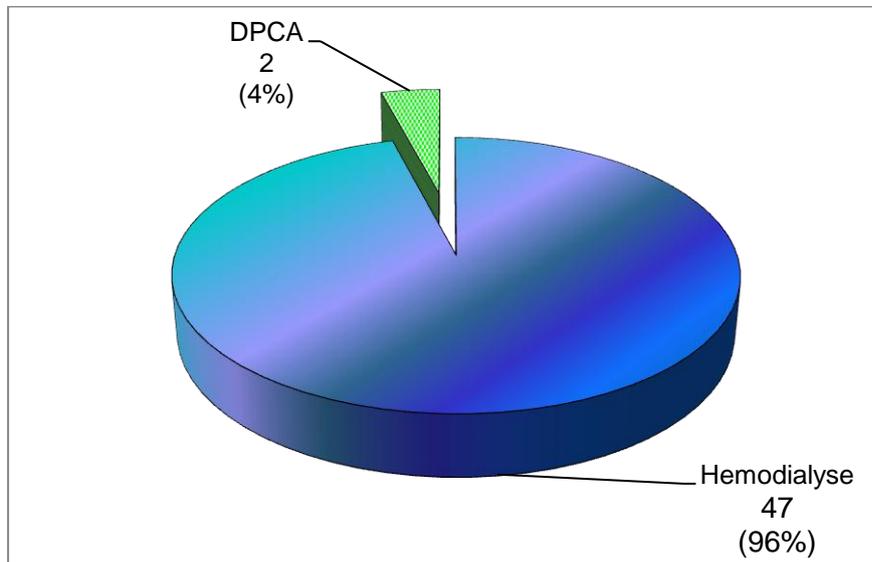
Fig. 4. Suivi néphrologique avant la dialyse :



66% des patients transplantés dans notre série ont nécessité l'hémodialyse dans le mois qui a suivi leur première consultation par un néphrologue, ce qui expliquera la fréquence élevée des néphropathies indéterminées car elles ne sont pas diagnostiquées à temps. Seuls 18% des patients sont suivis régulièrement par un néphrologue depuis plus d'un an avant que ne soit débutée chez eux l'épuration extra rénale.

3.1.6. EPURATION EXTRA RENALE (EER):

Fig.5. Type de dialyse :



Tous les patients transplantés dans le service étaient pris en charge dans un programme d'épuration extra rénale ; dont 96% des patients sont hémodialysés. Aucune transplantation préemptive n'a été réalisée dans le service.

3.1.7. DUREE D'EPURATION EXTRA RENALE :

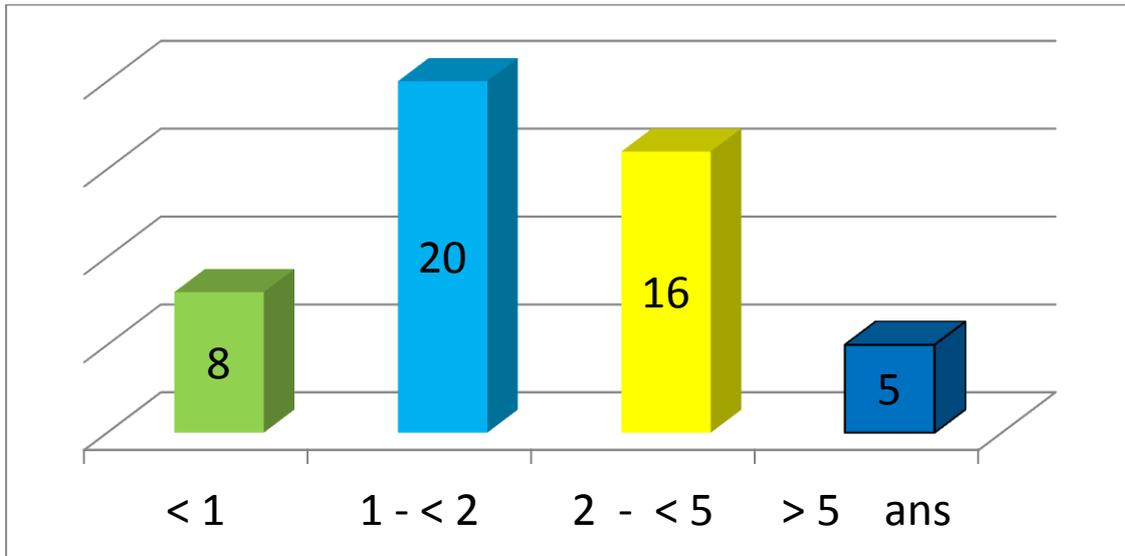
Tableau 5. La durée de dialyse

DUREE (ans)	NOMBRE	%
< 1	8	16.32%
1 – 2	20	40.80%
2 - 5	16	32.65%
> 5	5	10.20%

Durée moyenne : (28.38 ± 24.9) mois

Extrêmes : 5 – 120 mois.

Fig. 6. Durée de la dialyse



56% de nos patients ont moins de deux (02) ans de dialyse ce qui a pour corollaire moins de retentissement de l'insuffisance rénale sur le cœur et l'os des patients. Seulement 10% des patients ont plus de 5 ans de dialyse.

3.1.8. Indice de masse corporelle (IMC):

IMC : extrêmes : 15.63 – 33.20 Kg/m².

IMC moyen : 22.47± 4.32 Kg/ m²

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 6. Indice de masse corporelle des receveurs.

IMC (Kg/m ²)	NOMBRE	%
< 18.5	5	10.20%
18.5 - 24.9	31	63.26%
25 - 29.9	9	18.36%
> 30	4	8.16%

3.1.9. TAUX D'HEMOGLOBINE AVANT LA TRANSPLANTATION RENALE:

Tableau 7. Taux moyen d'hémoglobine avant la transplantation.

Taux d'hémoglobine	Patients	Receveurs	Hommes	Femmes
Taux moyen (g/dl)		9.36 ± 2.07	10.25 ± 2.01	8.80 ± 1.94
Minimum (g/dl)		5.9	5.8	6.2
Maximum (g/dl)		14.3	14.3	12.4

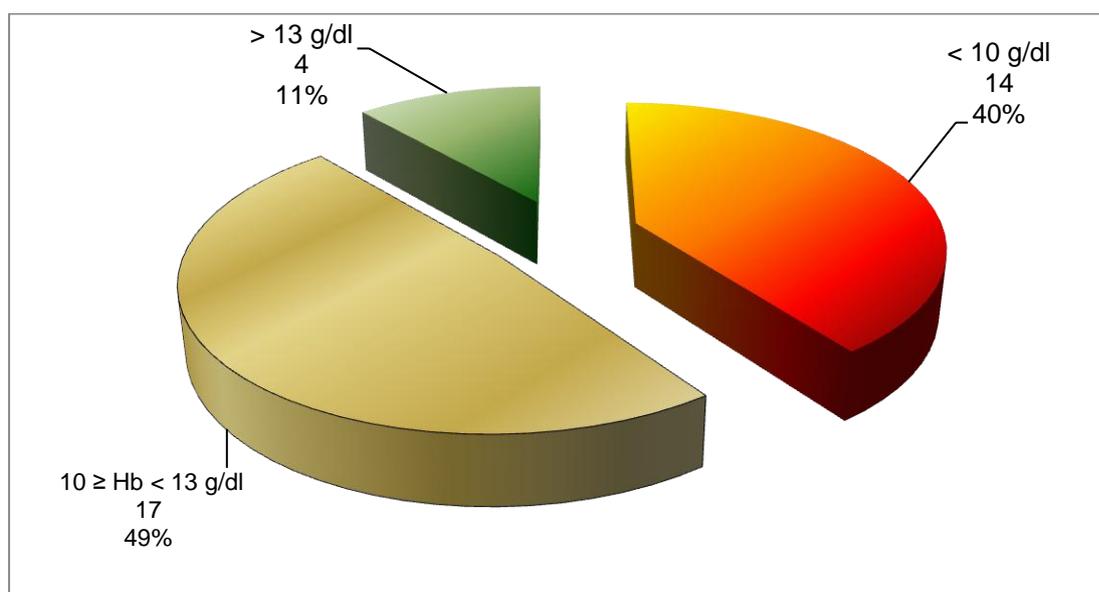
L'anémie est fréquente chez les patients insuffisants rénaux chroniques avec des taux moyens d'hémoglobine inférieurs à la normale.

3.1.10. Taux d'hémoglobine chez les hommes

Tableau 8. Taux d'hémoglobine chez les hommes avant la transplantation

Taux d'hémoglobine (g/dl)	< 10	$10 \geq \text{Hb} \leq 13$	> 13
NOMBRE	14	17	4
%	40%	49%	11%

Fig.7. Taux d'hémoglobine chez les hommes avant la transplantation:



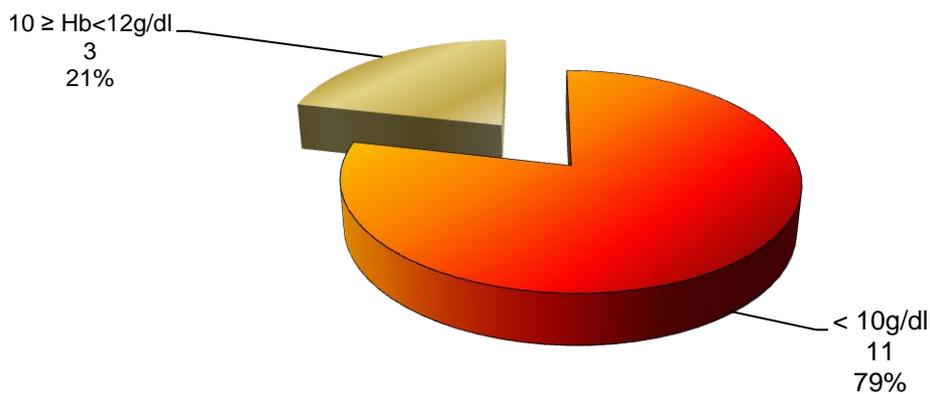
40% des hommes en insuffisance rénale terminale ont une anémie sévère avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl. Seulement 11% des patients de sexe masculin ont une hémoglobine supérieure à 13 g/dl et uniquement 4% ont des taux d'hémoglobine considérés comme normaux.

3.1.11. Taux d'hémoglobine chez les femmes

Tableau 9. Taux d'hémoglobine chez les femmes avant la transplantation

Taux d'hémoglobine (g/dl)	< 10	$10 \geq \text{Hb} \leq 12$	> 12
NOMBRE	11	3	0
%	79%	21%	0%

Fig.8. Taux d'hémoglobine chez les femmes avant la transplantation



79% des patientes ont une anémie sévère avec une hémoglobine inférieure à 10 g/dl et uniquement 21% des patientes ont une hémoglobine comprise entre 10 et 12 g/dl avant la transplantation rénale.

3.1.12. TAUX D'HEMATOCRITE AVANT LA TRANSPLANTATION RENALE:

Tableau 10. Taux d'hématocrite avant la transplantation

TAUX D'HEMATOCRITE (%)	NOMBRE	%
< 30%	28	57.1%
30% ≥ Ht < 36%	13	26.5%
≥ 36%	8	16.3%

Hématocrite moyen : 29.7 ± 6.2 %

Extrêmes : 18.1 – 41.3 %

Hommes :

Taux moyen : 30.64 ± 5.88 %

Extrêmes : 18.1% - 40.80 %

Femmes :

Taux moyen : 27.19 ± 6.66 %

Extrêmes : 17.7 % - 35 .6%

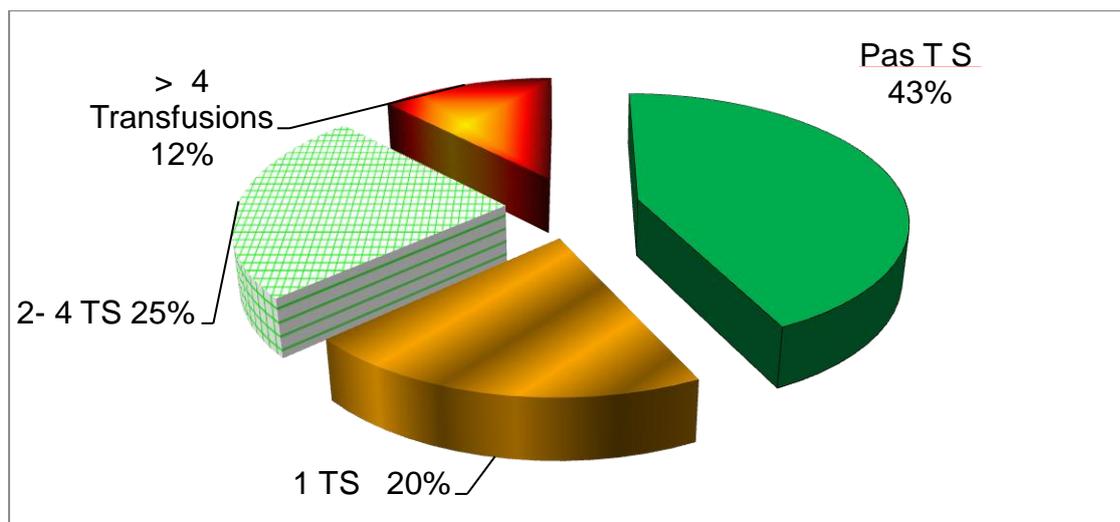
57.1 % des patients insuffisants rénaux chroniques ont un taux d'hématocrite < 30% avant la transplantation rénale et seulement 16.3% ont un taux supérieur à 36%

3.1.13. TRANSFUSIONS AVANT LA TRANSPLANTATION RENALE :

Tableau 11. Nombre de patients transfusés avant la transplantation.

TRANSFUSIONS	Absence	1	2 - 4	> 4
NOMBRE	21	10	12	6
%	42.85%	20.40%	24.48%	12.24%

Fig.9. Nombre de transfusions avant la transplantation :



TS : Transfusion sanguine

Malgré les effets néfastes de la transfusion sanguine en ce qui concerne le risque de sensibilisation des patients ; on constate que 60% des patients ont été transfusés sans qu'aucun protocole transfusionnel n'ait été réalisé. Pour 17 patients (34.6%) HLA semi-identiques déjà transfusés auparavant ; il a été réalisé chez eux une transfusion d'un culot globulaire de leur futur donneur (transfusion spécifique) puis la recherche d'anticorps lymphocytotoxiques par la méthode de microlymphocytotoxicité.

Aucune transfusion spécifique n'a été réalisée chez les patients HLA- identiques.

Depuis le développement des méthodes de recherche des anticorps anti-HLA par la méthode ELISA ; aucune transfusion spécifique du receveur n'a été réalisée chez 07 patients HLA semi-identiques.

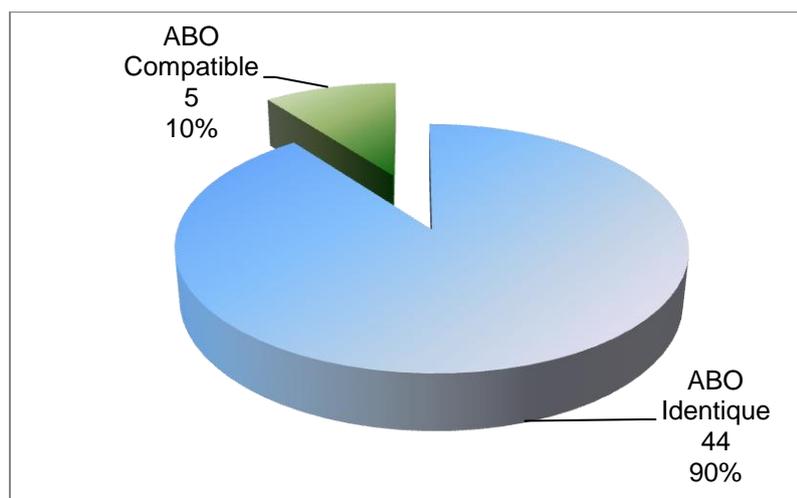
Depuis la disponibilité du fer injectable et de l'érythropoïétine dans les centres de dialyse on a recours de moins en moins à la transfusion sanguine.

3.1.14. Le système érythrocytaire ABO :

Tableau 12. Répartition des greffons selon la compatibilité ABO

Système ABO	Nombre	%
ABO Identique	44	90%
ABO Compatible	5	10%
TOTAL	49	100%

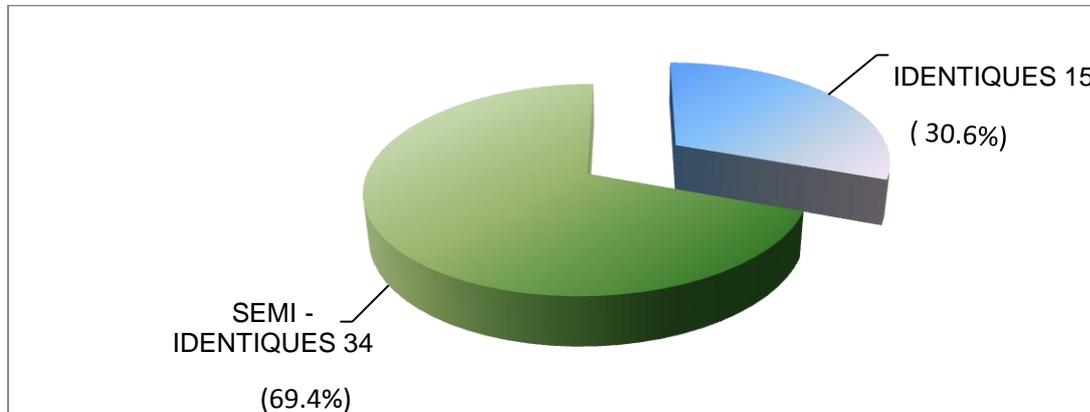
Fig.10. Compatibilité ABO :



90% des greffons provenaient d'un donneur ABO identique et 10% d'un donneur ABO compatible au receveur

3.1.15. IDENTITE HLA :

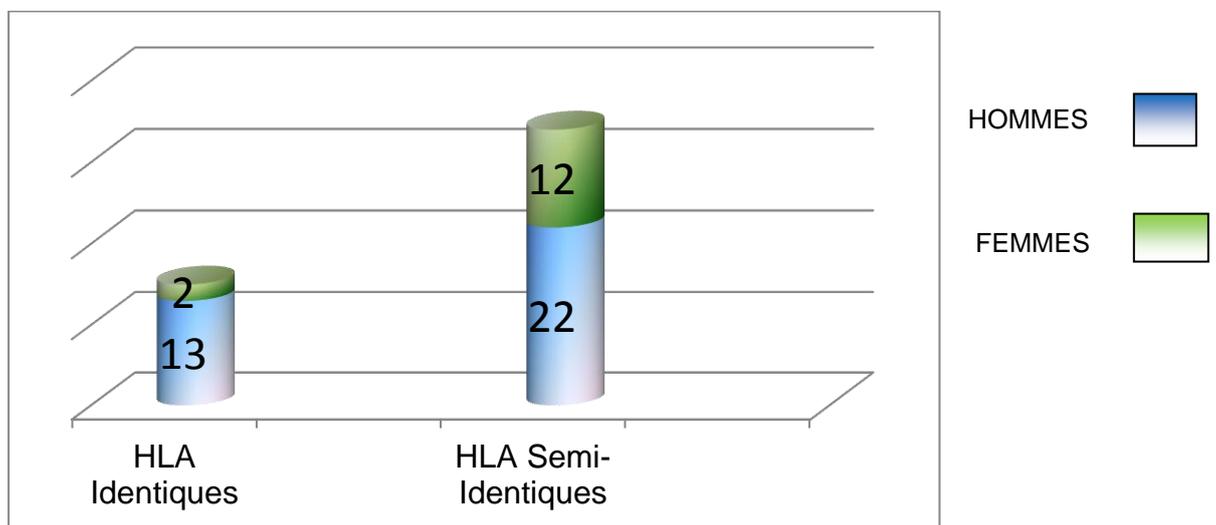
Fig.11. Identité HLA :



Comme c'est une transplantation faite à partir de rein de donneur vivant apparenté : 30% des greffons provenaient d'un donneur genoidentique sur le plan tissulaire HLA et 70% d'un donneur haploidentique.

3.1.16. IDENTITE HLA EN FONCTION DU SEXE :

Fig.12. Répartition des groupes tissulaires HLA en fonction du sexe



Les receveurs se répartissent selon le donneur en deux groupes :

- HLA identiques: 13 hommes (26.5%) et 2 femmes (4.08%).
- HLA semi-identiques : 22 hommes (44.9%) et 12 femmes (24.4%).

3.1.17. SEROLOGIE VIRALE DES RECEVEURS:

Tableau 13. Sérologie virale des receveurs

SEROLOGIE		NOMBRE	%
HEPATITE B	POSITIVE	0	0
	NEGATIVE	49	100%
HEPATITE C	POSITIVE	1	2.04%
	NEGATIVE	48	97.96%
HIV	POSITIVE	0	0
	NEGATIVE	49	100%
CMV	POSITIVE	49	100%
	NEGATIVE	0	0%
EBV	POSITIVE	36	73.46%
	NEGATIVE	10	20.40%
	NON FAITE	3	6.12%
HSV	POSITIVE	42	85.71%
	NEGATIVE	4	8.16%
	NON FAITE	3	6.12%

La sérologie virale est faite systématiquement chez nos patients; elle est retrouvée négative pour le HIV (dans notre série). En ce qui concerne la sérologie hépatitique B et C : les malades sont explorés avant la transplantation et s'il y'a indication thérapeutique par les antiviraux, le traitement est prescrit avant.

Un de nos patients dont la recherche d'Ac anti- HCV est positive. Après une année de traitement par l'interféron, sa charge virale était indétectable et a pu être transplanté par la suite.

Pour la sérologie CMV, EBV et HSV on essaiera d'apparier donneur et receveur ; à noter que tous nos patients étaient déjà en contact avec le CMV (R+).

Un seul de nos patients avait une sérologie syphilitique positive (TPHA) ce qui nous a motivé à prescrire une antibioprophylaxie par une β lactamine (pénicilline) pendant 15 jours après la transplantation.

3.2. LES DONNEURS :

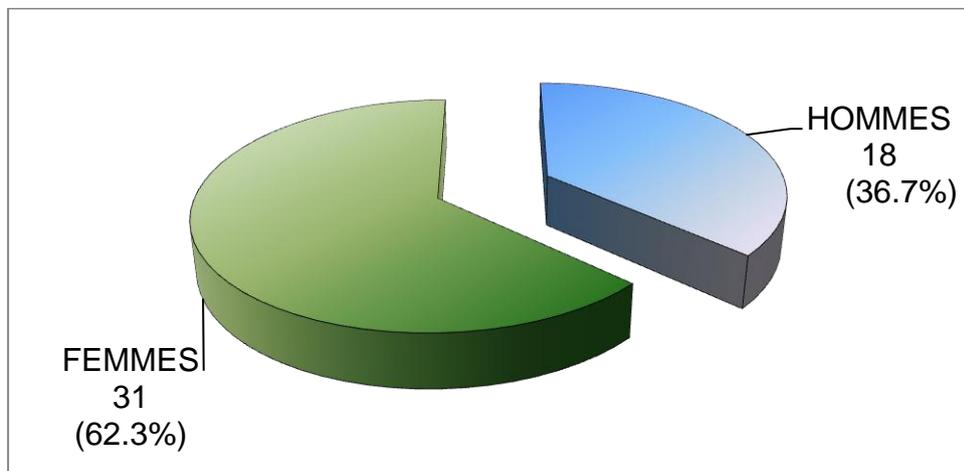
La transplantation rénale est faite dans notre service exclusivement à partir du donneur vivant apparenté.

3.2.1. SEXE :

Tableau 14. La répartition des donneurs selon le sexe.

SEXE	NOMBRE	%
HOMMES	18	36.73%
FEMMES	31	63.26%
TOTAL	49	100%

Fig.13. Répartition des donneurs selon le sexe :



Les 49 donneurs de rein de notre série se répartissent en 31 femmes et 18 hommes avec un sex ratio de 1,7/1

3.2.2. AGE DES DONNEURS :

Tableau 15. Répartition des donneurs par tranches d'âge.

AGE (ans)	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	≥ 60	TOTAL
NOMBRE	9	17	7	11	5	49
%	18.36%	34.69%	14.28%	22.44%	10.20%	100%

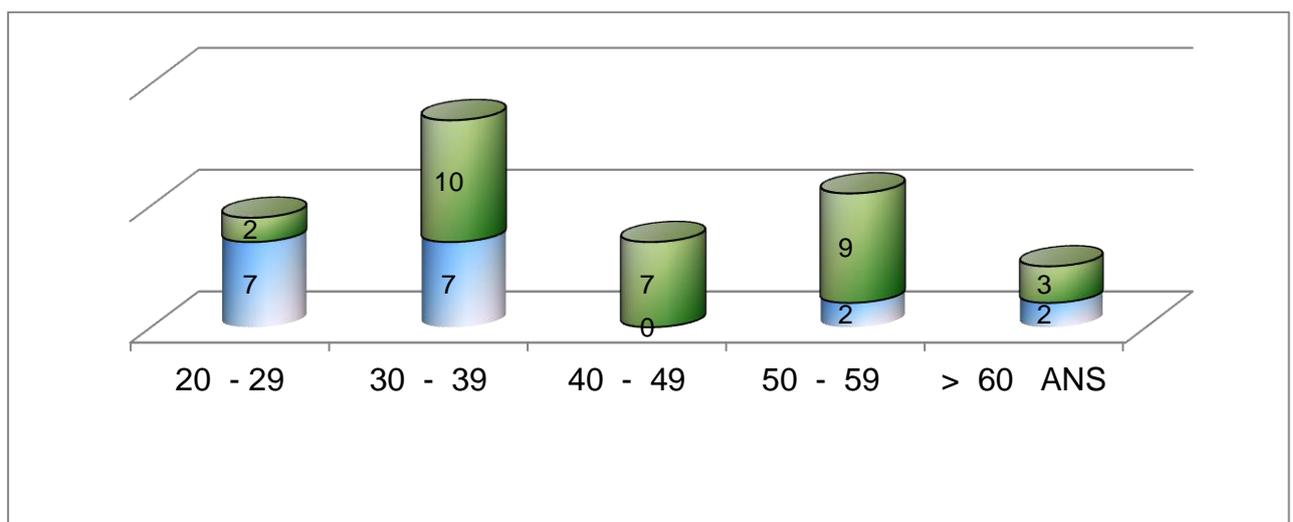
Age moyen : (41.1 ± 12.7) ans.

Ages extrêmes : (21 – 66) ans

La sélection des éventuels donneurs est basée surtout sur l'âge physiologique en éliminant toute contre indication au prélèvement de rein.

53% des donneurs de rein dans notre série ont moins de 40 ans et seulement 32% sont âgés plus de 50 ans.

Fig. 14. Répartition des donneurs selon l'âge et le sexe :



Hommes █ Femmes █

3.2.3. ANTECEDENTS :

Tableau 16. Antécédents des donneurs.

ANTECEDENTS	NOMBRE	%
APPENDICECTOMIE	1	2.04%
AMYGDALECTOMIE	1	2.04%
SPLENECTOMIE	1	2.04%
DECOLLEMENT DE RETINE	1	2.04%
FIBROME UTERIN	1	2.04%
LITHIASE VESICULAIRE	1	2.04%
VITILIGO	1	2.04%
HYPOTHYROIDIE	1	2.04%

La sélection des éventuels donneurs de rein est draconienne. Elle élimine toutes les personnes qui ont une maladie rénale ou une maladie systémique pouvant retentir sur le rein et à juste titre plusieurs études ont montré que les donneurs de reins ont une espérance et une qualité de vie supérieure à la population générale du fait qu'ils sont indemnes de toute pathologie, cela est vérifié par l'exploration lors du bilan pré-greffe. En ce qui concerne les antécédents des donneurs de notre série, il s'agit bien dans la majorité des cas d'antécédents chirurgicaux simples.

3.2.4. INDICE DE MASSE CORPORELLE (IMC):

IMC moyen : (25.14± 4.89) Kg/m²

L'obésité morbide au delà de 35 Kg/m² est considérée comme une contre-indication au don d'organe par toutes les équipes de transplantation rénale.

Tableau 17. L'indice de masse corporelle des donneurs.

IMC (Kg /m²)	NOMBRE	%
< 18.5	1	2.04%
19 - 24.5	24	48.97%
25 - 29.5	15	30.61%
> 30	9	18.36%

Les seuls cas (18%) inclus dans notre série avaient un BMI compris entre 30 – 33 Kg/m² et il n'y'avait aucune autre issue pour avoir un autre donneur (ceci dit, on contrôle régulièrement ces donneurs comme c'est le cas de cette donneuse qui a pu perdre 10 Kg en une année dans le cadre d'un don très motivé). La surcharge pondérale est observée dans 49% des donneurs de notre série (une patiente a présenté une éventration après quelques mois ; a bénéficié par la suite d'une cure chirurgicale)

3.2.5. SEROLOGIE VIRALE DES DONNEURS:

L'appariement du point de vue sérologique entre donneur et receveur est souhaitable. A l'inverse une sérologie HIV ou hépatitique B ou C positive chez le donneur contre-indique le prélèvement de rein ; alors que le receveur est indemne.

Tableau 18. Sérologie virale des donneurs.

SEROLOGIE		NOMBRE	%
HEPATITE B	POSITIVE	0	0
	NEGATIVE	49	100%
HEPATITE C	POSITIVE	0	0
	NEGATIVE	49	100%
HIV	POSITIVE	0	0
	NEGATIVE	49	100%
CMV	POSITIVE	49	100%
	NEGATIVE	0	0%
EBV	POSITIVE	36	73.46%
	NEGATIVE	10	20.40%
	NON FAITE	3	6.12%
HSV	POSITIVE	42	85.71%
	NEGATIVE	4	8.16%
	NON FAITE	3	6.12%

3.2.6. LIEN DE PARENTE :

Fig.15. Lien de parenté avec le receveur :

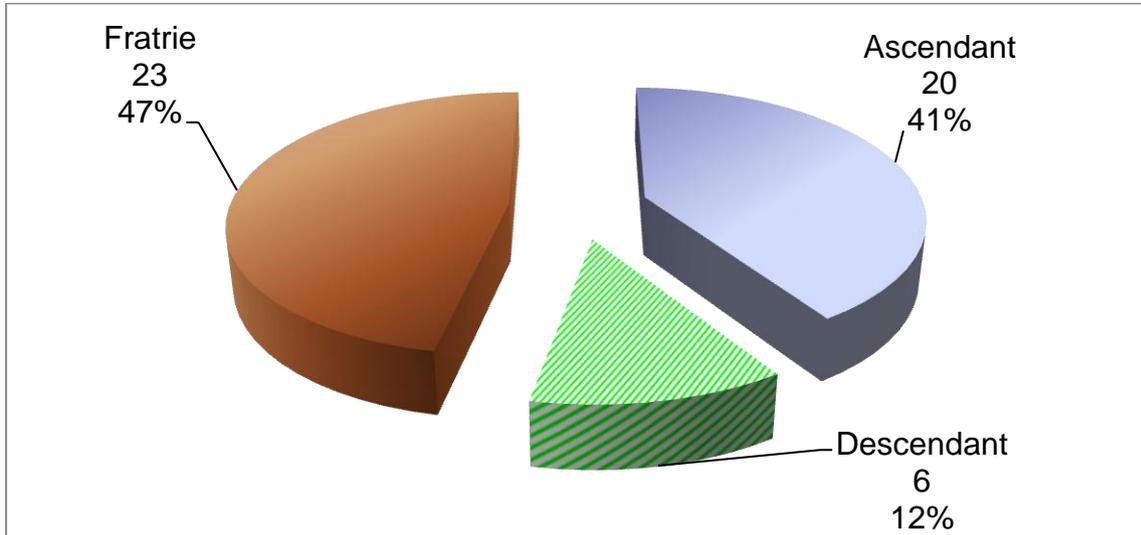
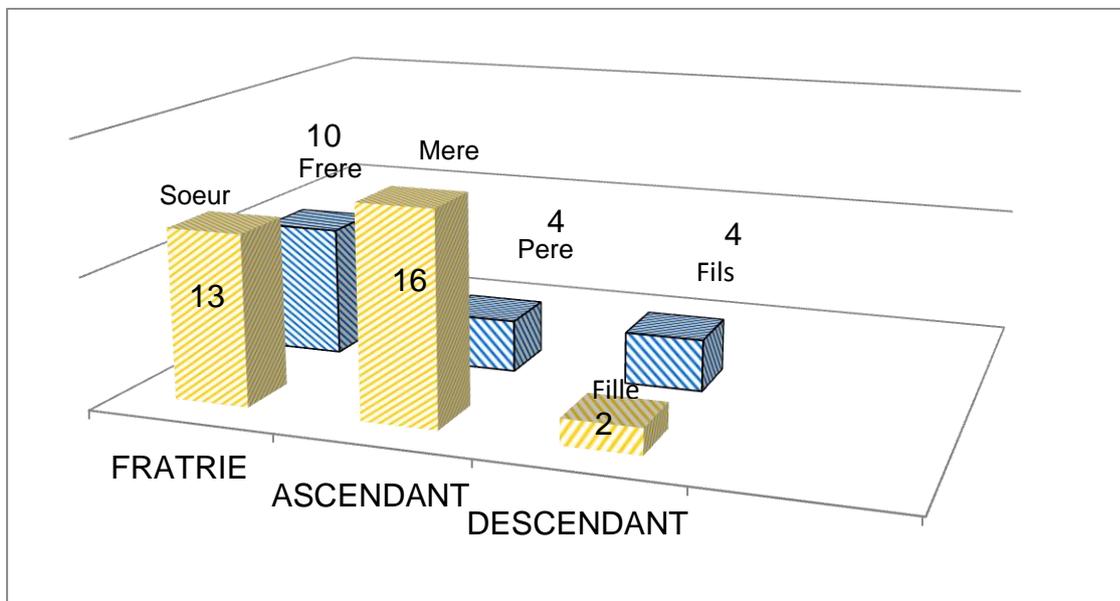


Fig.16. Répartition des donneurs selon le lien avec le receveur



La transplantation rénale dans notre service est faite exclusivement à partir du donneur vivant apparenté. On remarquera qu'elle est faite entre collatéraux dans 46.9% ; par un rein d'un ascendant dans 40.8% des cas et d'un enfant à son père ou à sa mère dans 12.2% des transplantations

4 - PROTOCOLE ANESTHESIQUE :

Une consultation d'anesthésie est assurée par un médecin anesthésiste réanimateur du service avant chaque intervention ; afin de déterminer l'ASA de chacun du couple donneur- receveur (il complétera d'autres explorations si nécessaire).

4.1. Au bloc opératoire :

4.1.1 Le donneur :

Quelque soit la voie d'abord utilisée, il est nécessaire d'assurer une diurèse importante (débit de 300 ml/h environ) avant le clampage.

Des boissons abondantes sont recommandées jusqu'à minuit la veille de l'intervention et tôt le matin, on perfuse environ 1000 à 1500 ml de sérum physiologique.

Cette perfusion est accélérée juste avant le clampage de façon à ce que le remplissage global soit d'environ 2.5 à 3l.

Une sonde urinaire est mise en place après l'induction pour surveiller la diurèse et éviter un globe vésical qui gênerait la dissection urétérale.

La ventilation contrôlée « en normocapnie » chez le donneur afin d'éviter tout spasme artériel.

La lombotomie en cas d'ouverture pleurale peut provoquer un collapsus pulmonaire qu'il faudra corriger par un drainage au moment de la fermeture.

En post- opératoire, une radiographie pulmonaire sera toujours demandée pour le contrôle. Cette dernière permettra également de rechercher une atélectasie du poumon controlatéral, deuxième complication potentielle de la néphrectomie.

Dans les suites opératoires ; on doit prévenir les complications respiratoires par la kinésithérapie ; le lever précoce à J1 et une prescription d'anticoagulants de bas poids moléculaire de J0 à J7 qui visent à prévenir les complications thromboemboliques.

Ces précautions sont d'autant plus importantes qu'une complication iatrogène dans ce contexte de donneur vivant est difficile à accepter.

4.1.2 Le receveur :

4.1.2.1. Période préopératoire :

Nous préparons 5 culots globulaires deleucocytés ; déplaquettés.

Une immunosuppression est instaurée selon le protocole.

4.1.2.2. Période opératoire :

Installation du malade bras en croix ; le côté du bras porteur de la fistule artérioveineuse doit être laissé libre.

- Monitoring de la pression artérielle et de la saturation en oxygène (SPO₂).
- Prise de deux voies périphériques.
- Pose d'un cathéter central pour apprécier la pression veineuse centrale (PVC).

4.1.2.2.1. L'anesthésie générale : toujours réalisée dans notre étude:

Les drogues utilisées sont :

4.1.2.2.1.1. Hypnotiques :

- Propofol : Diprivan® :
 - induction : 2.5 mg/Kg (IV lente)
 - entretien : 6 – 12 mg/Kg/h.le réveil se fait 15 à 20 min après l'arrêt de la perfusion (réduire la dose chez l'insuffisant rénal).
- Thiopental sodique : Pentothal® (dilution à 1% chez le sujet taré ; en décompensation cardiaque...)
 - Induction : 3 – 5 mg/Kg (IVL)
 - entretien : réinjection de doses décroissantes : 12 cg ou 25 cg en fonction de l'intervention et des signes de réveil.

4.1.2.2.1.2. Morphiniques :

- Fentanyl citrate : Fentanyl® :
 - induction : 5 µg/Kg IVD
 - entretien : 50 µg en IVD toutes les 30 à 45 min en fonction des signes de réveil et du déroulement de l'intervention.
- Sufentanyl citrate : Sufentanil® :
 - induction : 0.1 – 0.3 µg/Kg
 - entretien : 10 – 25 µg en IVD chaque 30 à 45 min ou 1µg/Kg/h à la seringue électrique (réduire les doses chez l'insuffisant rénal).

4.1.2.2.1.3. Curares :

L'Atracurium est le curare de choix pour l'entretien de la curarisation ; néanmoins d'autres curares sont utilisés type : Norcuron ; Esmeron.

- Atracurium bésilate : Tracurium® :
 - induction : 0.2 à 0.6 mg/Kg.
 - entretien : 0.1 – 0.2 mg/Kg toutes les 40 min.
- Vécuronium bromure : Norcuron® :
 - dose d'intubation : 0.1 mg/Kg.
 - induction : 0.05 – 0.1 mg/Kg (IVL).
 - entretien : 0.025 mg/Kg toutes les 20 – 30 min.
- Rocuronium bromure : Esmeron® :
 - Intubation : 0.9 mg/Kg.
 - induction : 0.6 mg/Kg.
 - entretien : 10 mg toutes les 30 – 40min.

4.1.2.3. Le remplissage :

Il correspond à 5% du poids sec rajoutant d'éventuelles pertes urinaires ou sanguines.

- 1/3 est injecté de l'incision à la fin de la suture veineuse.
- 1/3 avant le déclampage artériel.
- 1/3 du temps urétéral à la fin de l'intervention chirurgicale.

Le liquide de remplissage comprend le sérum salé isotonique 0.9% (au début de notre pratique de l'albumine était donnée).

5. LE PROTOCOLE OPERATOIRE :

5.1. PRELEVEMENT RENAL

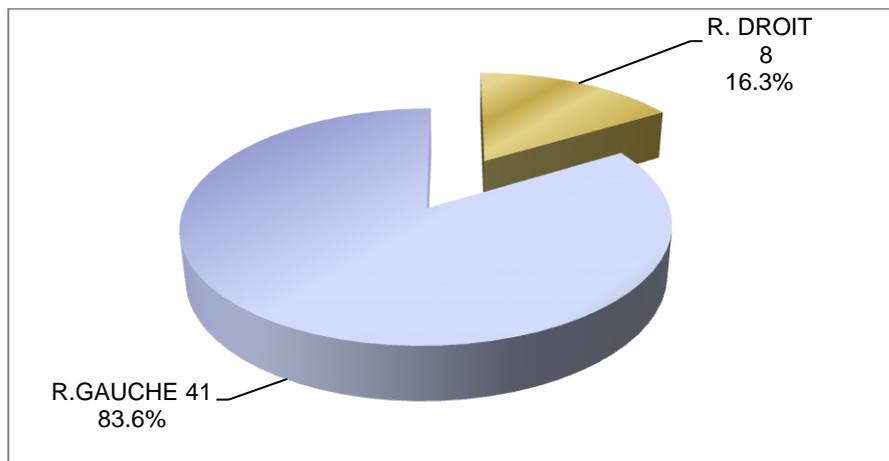
- Sous anesthésie générale ; intubation endo-trachéale ; décubitus latéral droit ou décubitus latéral gauche.
- lombotomie droite ou gauche selon les cas ; sur le bord de la 11^{eme} côte ; chez un patient est réalisé une laparotomie par voie antérieure dans notre série.
- ouverture de la loge rénale par incision du fascia de zuckerkandl
- refoulement du sac péritonéal
- libération du rein par dissection du pole inferieur puis de son pole supérieur
- Dissection de l'uretère jusqu'aux vaisseaux iliaques
- Abord du pédicule vasculaire
- Dissection de la veine rénale jusqu'à son abouchement dans la veine cave Inferieure.
- Ligature appuyée puis section de la veine génitale et de la veine surrénalienne à gauche
- Dissection de l'artère rénale jusqu'à son origine sur l'aorte
- Section urétérale avec ligature du moignon
- Clampage de la veine et de l'artère puis section artério-veineuse
- Rein prélevé, immédiatement perfusé par une solution de conservation : Eurocollins ® ou Celsior ® (voir composition dans le chapitre des annexes)
- Double suture du moignon artériel par un point de meunier et une ligature simple.
- Suture de l'orifice veineux sur le versant cave par un surjet aller - retour
- Mise en place d'un Redon aspiratif dans la loge rénale
- Fermeture pariétale plan par plan
- Pansement.

5.1.1 LE REIN PRELEVE :

Tableau 19. Rein prélevé :

REIN PRELEVE	NOMBRE	%
DROIT	8	16.32%
GAUCHE	41	83.63%
TOTAL	49	100%

Fig.17. Rein prélevé



Chaque fois qu'il n'y'a pas d'anomalies anatomiques vasculaires ou urologiques, le rein gauche est prélevé dans 83.63% (du fait de la facilité d'accès pour le chirurgien).

Le rein droit a été prélevé dans 16.32% des cas dans notre série devant la présence d'artères polaires sur le rein gauche.

5.1.2. RESECTION DE COTE :

Tableau 20. Résection de côte

RESECTION DE COTE	Résection	Absence de résection	TOTAL
NOMBRE	11	38	49
%	22.44%	77.55%	100%

Pour avoir un meilleur accès au rein à prélever une résection de la 11^{eme} côte était systématique au début de notre étude (22.44%).

Mais devant les douleurs post- opératoires quelquefois et une infection pariétale chez un donneur, l'attitude de l'équipe était de ne plus reséquer la 11^{eme} côte ; geste qui diminue de façon importante les douleurs post- opératoires (77.55%)

5.2. ALLOTRANSPLANTATION RENALE EN FOSSE ILIAQUE DROITE

- Sous anesthésie générale ; décubitus dorsal, intubation endo-trachéale, sonde urinaire à trois voies
- Incision arciforme inguinale droite
- Ouverture des différents plans musculaires
- Le sac péritonéal est récliné
- Dissection de la veine iliaque externe droite et de l'artère iliaque interne droite avec ligatures électives des lymphatiques
- Anastomose veineuse termino-latérale, veine du greffon et veine iliaque externe par deux hémi surjets de prolène 5/0.
La superficialisation veineuse étant parfois réalisée en cas de nécessité technique.
- Anastomose artérielle termino-terminale, artère du greffon et artère iliaque interne par deux hémi-surjets de prolène 6/0
- Déclampage artériel et veineux
- Réimplantation de l'uretère dans la vessie selon la technique de Lich Grégoire ou de Leadbetter Politano intubée par une endoprothèse(JJ)
- Anastomose urétéro-vésicale par deux hémi-surjets de PDS 5 /0
- Mise en place de deux redons aspiratifs
- Fermeture pariétale plan par plan
- Pansement

5.3. LE TEMPS D'ISCHEMIE :

La durée **d'ischémie froide** (DIF) des organes prélevés est le délai pendant lequel le greffon est réfrigéré.

Il a été montré que le risque d'échec de la greffe augmente avec l'augmentation de la durée d'ischémie froide, soit une augmentation de 30 % d'échec de la greffe à 1 an lorsque la durée d'ischémie froide est supérieure à 24 heures.

En normothermie (37 °C) l'interruption de la vascularisation d'un organe (ischémie) entraîne la nécrose cellulaire rapide.

L'ischémie chaude, lorsque l'organe n'est plus perfusé par le sang du donneur mais n'est pas encore réfrigéré, est une période très mal tolérée et ne doit pas dépasser quelques minutes.

Tableau 21: Durée d'ischémie

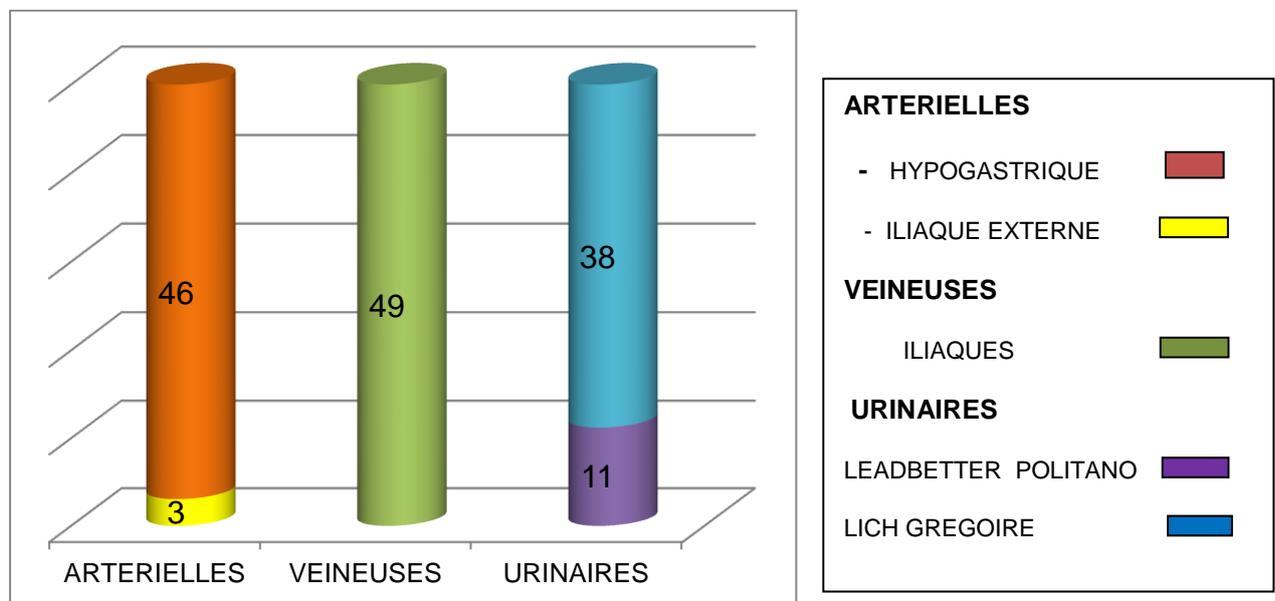
Ischémie	Ischémie chaude	Ischémie froide
Durée		
Durée moyenne ± SD	2min 31 sec ± 1 min 21 sec	3 h 05 min ± 1 h 29 min
Minimum	50 sec	1h 24 min
Maximum	08 min	05 h 15 min

5.4. LES ANASTOMOSES :

Tableau 22. Les anastomoses vasculaires et urinaires

ANASTOMOSES		NOMBRE	%
ARTERIELLES	ILIAQUE EXTERNE	3	6.12%
	HYPOGASTRIQUE	46	93.87%
VEINEUSES ILIAQUES		49	100%
URINAIRES	LEADBETTER POLITANO	11	22.44%
	LICH GREGOIRE	38	77.55%

Fig.19. Types d'anastomoses :



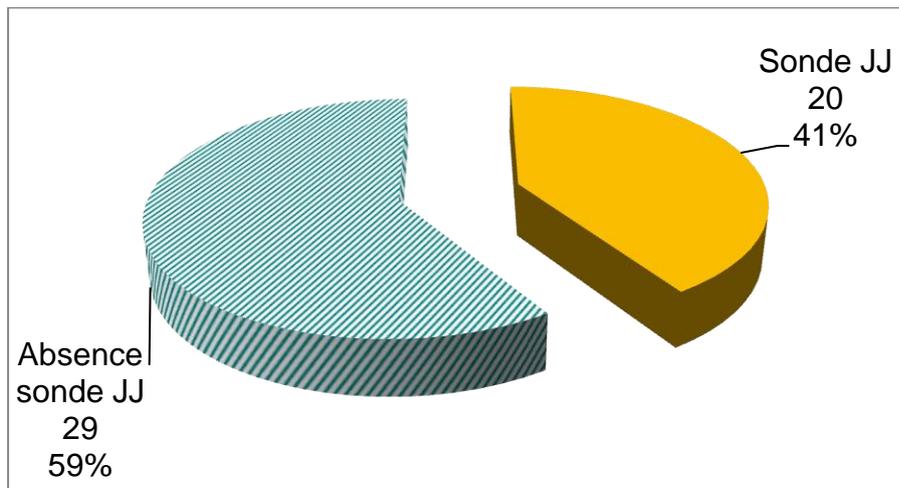
L'anastomose artérielle utilisée est termino-terminale avec l'artère hypogastrique dans 93.87% des cas et seulement dans 6% des cas en termino-latérale avec l'artère iliaque externe.

L'anastomose veineuse est réalisée en première intention en termino-latérale avec la veine iliaque dans 100% des cas.

L'anastomose urétéro- vésicale est réalisée dans 100% des cas (dans un cas une anastomose urétéro-urétérale a été indiquée dans un second temps opératoire).

5.4. La sonde JJ

Fig.20. Mise en place d'une sonde JJ



Une sonde JJ protectrice n'est pas mise systématiquement puisqu'elle n'a pas été indiquée chez près de 59% de nos malades.

6. SUIVI POST- OPERATOIRE :

A sa sortie du bloc opératoire, le greffé porte une voie veineuse centrale, une sonde à demeure, et deux drains de redon dans la loge rénale pour drainer la lymphe et les sérosités sanguines.

Il restera la première semaine dans un secteur non stérile mais "protégé" avec des contraintes d'hygiène très strictes : port de blouses, sur chaussures, masques pour le personnel et les visiteurs dont les entrées seront limitées; contrôles bactériologiques répétés ; ménage quotidien et hygiène des lieux.

La surveillance comporte, toutes les heures pendant le premier jour, puis 2 fois par jour les trois jours suivants, les contrôles et prescriptions suivantes :

- Contrôle du *poids* et *pression veineuse centrale*.
- Contrôle de la *pression artérielle*, du *rythme cardiaque* et de la *température*.
- Compensation de la *diurèse* horaire (sérum physiologique à 9 p. mille, sérum bicarbonaté à 8.4 p. mille, sérum glucosé isotonique à 5%) en fonction des ionogrammes sanguins et urinaires : la compensation est complète le premier jour, en suivant le poids et la pression veineuse centrale; elle sera rapidement réduite et ramenée à un taux de base (pour l'apport médicamenteux) vers le 3^{eme} - 4^{eme} jour, le malade ayant repris alimentation et boissons.

La diurèse, parfois très abondante, en post-greffe est en rapport avec la surcharge liquidienne au cours de l'intervention, s'ajoutant à une possible hyperhydratation méconnue et non contrôlée par la dialyse : il est inutile de l'entretenir par un apport liquidien prolongé.

- Contrôle des *électrolytes* sanguins par un apport approprié :
- Lavages vésicaux* en cas d'hématurie avec caillots
- Contrôle de la *fistule artério-veineuse* (risque de thrombose), de la cicatrice opératoire (hématome ; infection), de la sonde à demeure (Bétadine) et de la reprise du transit intestinal
- Eviter l'*encombrement bronchique* (kinésithérapie respiratoire particulièrement énergique).
- Prescriptions médicamenteuses* (en dehors des immunosuppresseurs) adaptées au malade :
 - Antalgiques : Perfalgan® : 1 flacon /6h.
 - Antibiotiques systématiques pendant les 3 premiers jours : pénicilline, céphalosporines de 1° génération

- Prophylaxie des infections à *Pneumocystis carinii* par Bactrim Forte ® (1cp/j x 4 mois)
- Prophylaxie des complications gastroduodénales par les inhibiteurs de la pompe à proton ; en évitant les antiacides
- Traitement de l'hypertension artérielle : en général par des inhibiteurs calciques à l'exception des drogues qui interfèrent avec la ciclosporine : diltiazem, verapamil et nicardipine, ou bêtabloquants.
- Anti- coagulation par héparine à bas poids moléculaire à visée préventive en sous cutané pendant 07 jours.
- Antiviraux en fonction du statut sérologique du donneur et du receveur Valaciclovir 4 x 500 mg/jour ou Valganciclovir : 900 mg / jour en une prise, débuté dans les 10 jours suivant la greffe et jusqu'au 100^{ème} jour après celle-ci; ces médicaments ne sont pas disponibles dans le service.
- Une alimentation normale pourra être donnée dès la reprise du transit.

6.1. LA SURVEILLANCE:

La surveillance devra s'adapter à chaque malade, tout en tenant compte du coût financier des examens demandés et de la coopération avec le médecin traitant. La consultation auprès du centre de transplantation, hebdomadaire jusqu'au 3^o mois, deviendra bimensuelle du 3^{ème} au 6^{ème} mois, puis mensuelle jusqu'à la première année, trimestrielle ultérieurement.

Aux examens systématiques évaluant la fonction rénale (créatininémie, protéinurie et étude cyto bactériologique des urines) et l'immunosuppression (ciclosporinémie ou tacrolémie, numération sanguine) on ajoutera, selon chaque malade, les examens permettant de traiter les complications décelées. Mais en dehors de tout évènement pathologique précis, cette surveillance devra s'attacher à certains aspects particuliers :

Diététique :

la fréquence des complications de type hypertension artérielle, diabète sucré, hyperlipidémie conduit à prescrire de manière prophylactique, un régime de restriction en sel, sucre, graisses. L'apport en protéines est libre, entre 1gr et 1gr 50 /kg/j.

Mode de vie :

La pratique du sport est conseillée, en fonction d'un bilan cardiaque adapté (épreuve d'effort réalisée chez deux patients qui ont voulu reprendre une activité sportive).

□ **Vie sexuelle :**

La contraception orale est conseillée, utilisant des progestatifs purs (microval, lutéran). Une grossesse est envisageable après une année de fonction rénale stable, avec une surveillance renforcée (aucune grossesse n'a été notée chez nos patientes).

□ **Observance du traitement :**

Le nombre souvent important de médicaments que le transplanté doit absorber tous les jours représente une difficulté longtemps sous-estimée. Or la "non observance" du traitement est vraisemblablement à l'origine des échecs par rejet. On a noté un oubli ponctuel chez une patiente.

Les mauvaises conditions socio-culturelles sont un facteur souvent rencontré.

7. LE PROTOCOLE D'IMMUNOSUPPRESSION :

7.1. Le traitement d'induction :

a – Si le receveur est HLA identique ; au début de notre étude les deux premiers patients HLA identiques ont reçu du sérum antilymphocytaire durant la période d'induction ; mais depuis nous ne prescrivons plus des anticorps mono ou polyclonaux ; on débutera l'immunosuppression orale trois jours avant le jour (J0) de la transplantation (voir la répartition des patients).

b - Si le receveur est HLA semi- identique avec son donneur ; l'immunosuppression est débutée la veille de l'intervention (J – 1) par du **mycophénolate mofétil** (1 gr) et de la **méthylprednisolone** (500 mg en perfusion lente).

Le jour de l'intervention (J0) est perfusé du **sérum antilymphocytaire** (1.25 mg/Kg à la seringue électrique) sur une grosse veine en plus de la prise du mycophénolate mofétil et de la méthylprednisolone.

La ciclosporine A microémulsion (Neoral® 4 à 6 mg/Kg/j en deux prises) ou le **tacrolimus** (Prograf® à 0.1 mg/Kg/j en deux prises) n'est introduit que si la créatinémie est inférieure à 20 mg/l.

La durée du sérum antilymphocytaire est de 08 jours (J0 à J7).

A l'arrêt du sérum antilymphocytaire ; la prednisone à la dose de 0.5 mg/Kg/j per os remplacera la méthylprednisolone.

Le Basiliximab (Simulect®) peut remplacer le sérum antilymphocytaire. Il est prescrit en perfusion d'une heure à la dose de 20 mg à J0 et J4.

7.1.1. LE TRAITEMENT D'INDUCTION DES PATIENTS HLA- IDENTIQUES :

N= 15

Tableau 23 : Type de traitement d'induction chez les patients HLA identiques

TRT D'INDUCTION	NOMBRE	%
CSA + MMF + CS	5	33.3%
TAC + MMF + CS	2	13.3%
MMF + CS	6	40%
SAL - CSA + MMF + CS	2	13.3%

- MMF : Mycophénolate mofétil (Cellcept®) : 2gr/j en deux prises.
- CS: Corticostéroïdes (Solumédrol®) : 500 mg à J-1 et J0 puis nous diminuons les doses à 30 mg/j de J2 jusqu'à J7 si le sérum anti lymphocytaire est prescrit.
- CSA: Ciclosporine A micro émulsion (NEORAL®) :4 mg/Kg/j en deux prises.
- TAC: Tacrolimus (Prograf®): 0.1 mg/Kg/j en deux prises.
- SAL : sérum antilymphocytaire : 1.25 mg/Kg/j de J0 à J7

Les 2 premiers patients HLA identiques transplantés dans le service ont reçu du sérum antilymphocytaire.

07 patients (46.6%) avaient reçu un anticalcineurine ; le dernier patient a reçu de la ciclosporine A microémulsion pour faire une épargne aux corticoïdes à cause de séquelles osseuses d'une hyperparathyroïdie secondaire pour laquelle il a été opéré. Depuis les inhibiteurs de la calcineurine ne sont plus prescrits, 6 patients (40%) n'avaient pas reçu d'inhibiteurs de la calcineurine.

7.1.2. LE TRAITEMENT D'INDUCTION DES PATIENTS

HLA SEMI – IDENTIQUES : N= 34

Tableau 24 : Type de traitement d'induction chez les patients HLA semi- identiques

TRT D'INDUCTION	NOMBRE	%
SAL+ CSA + MMF + CS.	16	47.05%
SAL+TAC +MMF + CS	13	38.23%
Anti IL2 + CSA + MMF + CS	4	11.76%
Anti IL2 + TAC +MMF + CS	1	2.94%

Chez le transplanté rénal HLA semi-identique une immunosuppression à base d'une quadrithérapie séquentielle pendant 08 jours associant un sérum polyclonal (SAL) ou un anti IL2 (Basiliximab : Simulect®) à un anticalcineurine (Ciclosporine/Tacrolimus) ; un antiprolifératif (Mycophénolate mofétil) et un corticoïde (prednisolone). L'anticalcineurine n'est introduit qu'à partir d'une créatininémie inférieure à 20 mg/l. Le choix de l'anticalcineurine est déterminé par la présence ou non d'anticorps anti-HLA; le sexe, le poids du receveur (obésité) et les antécédents familiaux de diabète.

Le mycophénolate mofétil est prescrit de principe néanmoins ; il est remplacé en cas d'effets secondaires gênants par l'azathioprine : dans notre étude ; il a été arrêté une fois devant une leucopénie persistante < 2000 GB/mm³ et chez 04 patients (08.16%) il a été remplacé par l'azathioprine devant des manifestations digestives à type de diarrhées.

En fonction de la disponibilité du produit le Basiliximab (Simulect®) n'a été prescrit que chez 05 patients.

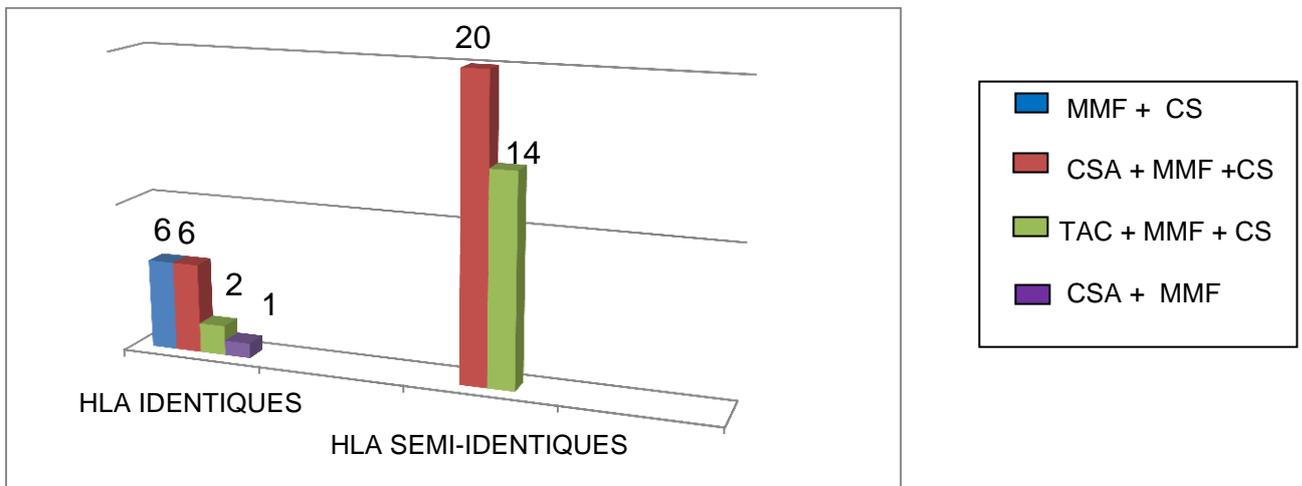
7.2. TRAITEMENT D'ENTRETIEN :

Tableau 25. Type de traitement d'entretien

TRT D'ENTRETIEN		NOMBRE	%
HLA IDENTIQUES N = 15	MMF + CS	6	12.24%
	CSA + MMF + CS	6	12.24%
	TAC + MMF + CS	2	04.08%
	CSA + MMF	1	02.04%
HLA SEMI - IDENTIQUES N = 34	CSA + MMF + CS	20	40.8%
	TAC + MMF + CS	14	28.57%

Passé le cap de la période d'induction; un traitement immunosuppresseur d'entretien prescrit à vie (condition nécessaire pour maintenir une tolérance du greffon rénal).

Fig.21. Répartition des patients selon le traitement d'entretien ;



Les patients HLA identiques :

Au début de notre étude une trithérapie était prescrite comme pour les patients HLA semi-identiques associant : un anticalcineurine, un anti prolifératif et un corticoïde. Ce protocole était prescrit chez 08 patients.

Depuis 2007 ; 06 patients HLA identiques n'ont reçu qu'une bithérapie associant du mycophénolate mofétil aux corticoïdes.

Un seul patient ayant développé des lésions osseuses en rapport avec une hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale est mis sous ciclosporine à la place des corticoïdes.

Nous avons arrêté l'immunosuppression au bout d'un mois chez 01 patient qui n'a pas récupéré de fonction rénale d'emblée en raison d'une nécrose corticale.

A la fin de la première année ; nous avons arrêté l'anticalcineurine chez tous nos transplantés rénaux HLA-identiques qui en recevaient sauf celui qui a été décrit plus haut.

Les patients HLA semi-identiques 69.3% reçoivent une trithérapie associant un anticalcineurine type ciclosporine (40.8%) ou tacrolimus (28.57%) à du mycophénolate mofétil et un corticoïde.

8. ANALYSE STATISTIQUE :

Les taux de survie des patients et des greffons ont été calculés par la méthode de Kaplan Meier et sont exprimés en pourcentages.

La présentation des données qualitatives : nombres de malades et en pourcentage du nombre total.

La présentation des données quantitatives : moyenne, écart-type, médiane, minimum, maximum, distribution en classes.

L'ensemble des analyses a été fait dans le logiciel Epi info 6.0.

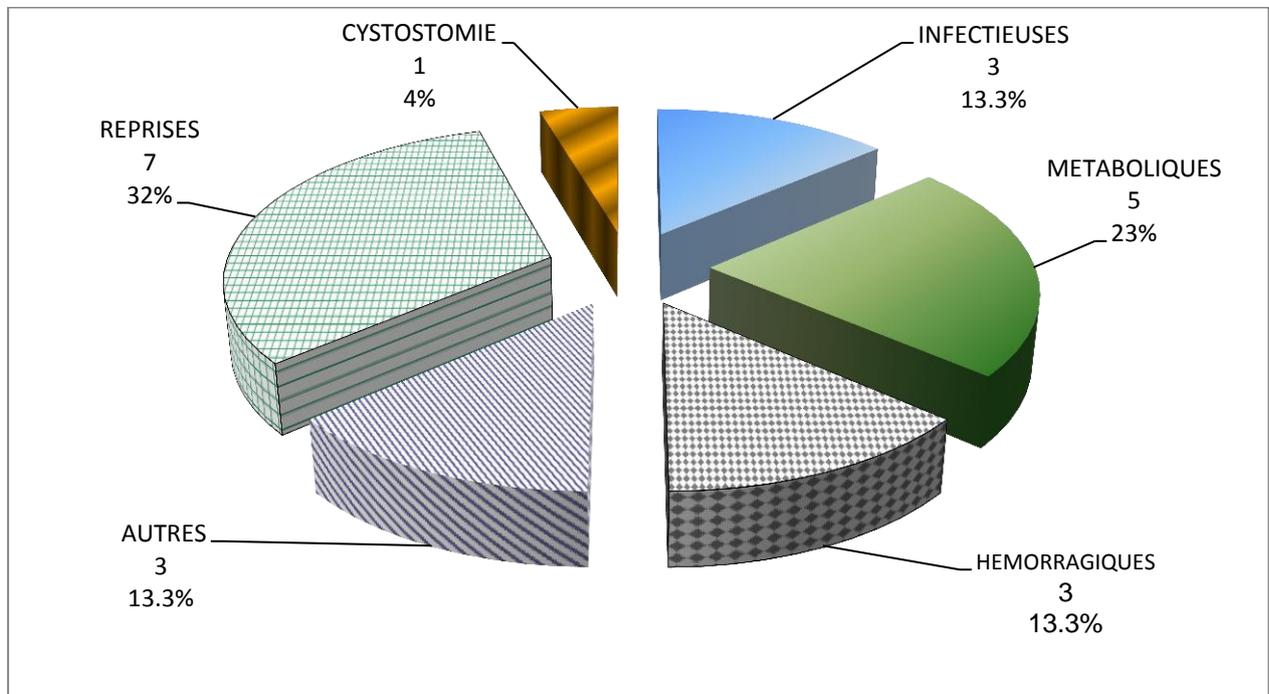
RESULTATS

9. LES COMPLICATIONS PERI- OPERATOIRES

Tableau 26. Les complications péri-opératoires.

Complications		Nombre	%
MEDICALES	INFECTIEUSES	3	13%
	HEMORRAGIQUES	3	13%
	METABOLIQUES	5	23%
	AUTRES	3	13%
CHIRURGICALES	REPRISES	7	32%
	CYSTOSTOMIE	1	4%

Fig.22 .Complications péri-opératoires :



9.1.1. Les complications péri-opératoires :

Ce sont les complications qui surviennent depuis l'induction jusqu'à J1 post-opératoire.

9.1.1. Les complications médicales :

- **Infectieuses : N = 3 (13.3%)**
 - Infection du cathéter : chez 2 patients (8.3%)
 - Infection pulmonaire dans les suites opératoires d'une patiente qui a fait un œdème aigu pulmonaire per opératoire.
- **Hémorragiques : N= 3 (16.12%) : secondaires à :**
 - Hématomes péri-rénaux secondaires à un surdosage en héparine.
 - Urétrorragie secondaire à un traumatisme lors du sondage vésical
 - Un hématome de paroi drainé.
- **Autres : N = (16.32%)**
 - Œdème aigu du poumon en per opératoire chez une patiente anurique avec atélectasie du poumon gauche (1 cas)
 - Réaction transfusionnelle à type de tachycardie et prurit (1 cas).
 - Thrombophlébite du membre supérieur chez un patient (1 cas)

9.1.2. Les complications chirurgicales :

➤ **les reprises**

- **Les reprises immédiates : N = 4 (10.2%)**

Trois reprises immédiates en per-opératoire de ***l'anastomose vasculaire*** ont été réalisées.

- Le premier malade pour un thrombus intra artériel.
- Le deuxième malade pour un contrôle de l'anastomose artérielle.
- Le troisième malade : plaie vasculaire per opératoire suturée ; sans conséquence sur le patient nécessitant une transfusion sanguine (le patient avait une anémie surajoutée).
- Une reprise de ***l'anastomose urétéro-urétérale*** en une anastomose urétéro-vésicale type Leadbetter Politano devant une anurie

- **Les reprises différées** N = 3 (6.12%) :
 - **Pour anurie dans deux cas :**
 - Pour un malade : c'était le drain de redon qui comprimait l'uretère.
 - Pour le deuxième malade : la sonde double J de mauvaise qualité qui était collabée (cassée) et ne permettait pas l'émission des urines.
 - **Pour hématome** 48 H après.
- **Cystostomie** pour un traumatisme de l'urètre secondaire au sondage vésical chez un patient

9.1.2. Les complications métaboliques :

Tableau 27. Les complications métaboliques.

TROUBLES	NOMBRE	%
Hypernatrémie	08	16.3
Hyperkaliémie	01	2.04%
Hypokaliémie	01	2.04%
Hypocalcémie	01	2.04%
Hypophosphatémie	02	4.04%
Surcharge hydrique	01	2.04%

- Les troubles hydro-électrolytiques : sont la conséquence de la diurèse importante nécessitant une compensation des sorties ; on assiste parfois à certains déséquilibres électrolytiques tels que:
 - Une surcharge associée à une hyperkaliémie chez un patient dont la fonction rénale n'a pas repris ; qui a nécessité le recours à la dialyse.
 - Hypernatrémie : **N = 8** (16.3%) iatrogène.
 - Hyperkaliémie : **N = 1** chez un malade qui n'a pas repris une fonction rénale correcte.
 - Hypokaliémie : **N = 1** (2.04%).
 - Hypocalcémie : **N = 1** (2.04%)
 - Hypophosphatémie : **N = 2** (4.04%).

9.1.3. L'évolution de l'hémoglobine en péri - opératoire :

Tableau 28. Evolution de l'hémoglobine durant la période péri-opératoire :

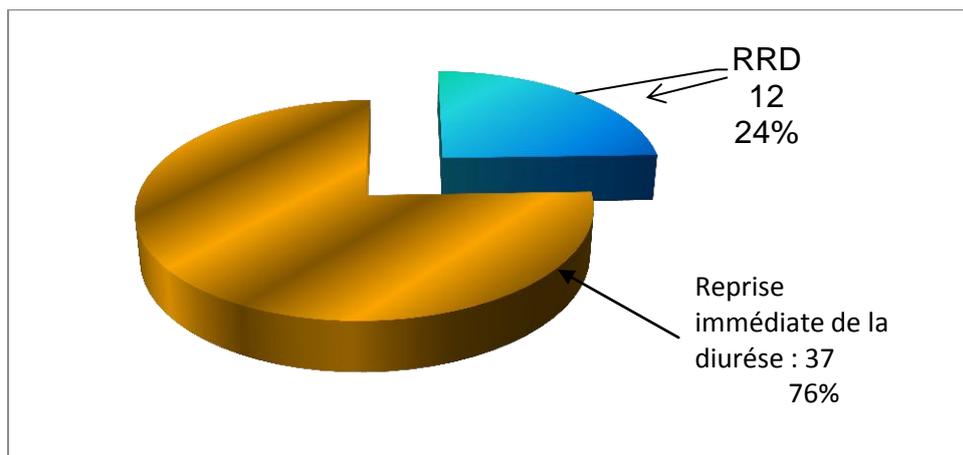
Taux d'hémoglobine (g/dl)	< 10	10 ≥ Hb < 12	≥ 12
Période			
J0	33 67.34%	11 22.44%	5 10.2%
J1 post – opératoire	41 83.67%	8 16.32%	0 0%

L'anémie est fréquente chez les patients insuffisants rénaux chroniques, près de 70% de nos patients ont moins de 12 g/dl d'hémoglobine.

Les pertes sanguines lors de l'acte opératoire bien que dans la majorité des cas ; sont insignifiantes, l'anémie préexistante pourraient faire baisser encore les taux d'hémoglobine des patients, justifiant la transfusion de culots globulaires deleucocytés chez 16 patients (32.6%).

9.1.4. Retard de la reprise de diurèse (RRD):

Fig. 23. Retard de la reprise de diurèse



Nous avons noté des spasmes vasculaires provoquant soit une interruption de la diurèse avant le prélèvement (N = 5) soit un retard de reprise de celle-ci après le déclampage vasculaire chez 07 receveurs, le rein a repris une diurèse normale chez 10 receveurs. Nous avons noté un retard de reprise de fonction rénale chez 2 patients.

10. LES COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES:

10.1. L'ANEMIE:

Le seuil utilisé pour définir l'anémie est un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dl chez l'homme et inférieur à 12 g/dl chez la femme. Une transplantation rénale réussie s'accompagne de la correction de l'anémie dès les premiers mois

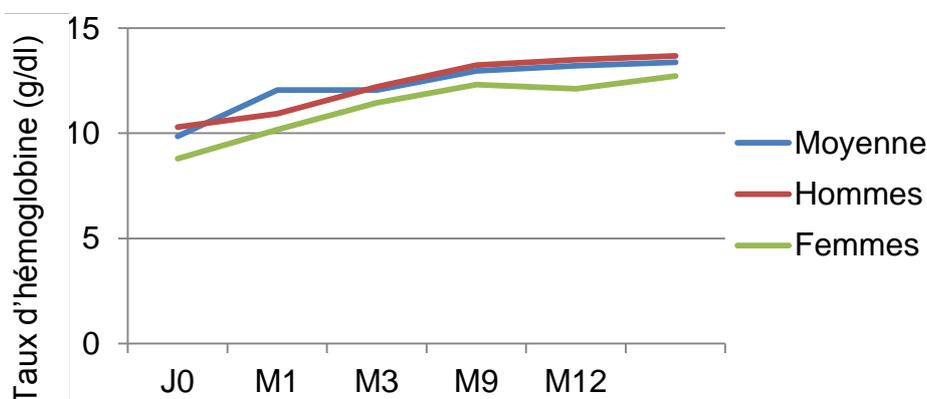
10.1.1. EVOLUTION DE L'HEMOGLOBINE APRES LA TRANSPLANTATION

Tableau 29. Evolution des taux d'hémoglobine après la transplantation.

Taux d'Hb (g/dl) \ Mois	M1	M3	M6	M9	M12
Taux moyen	12.06 ±1.8	12.06 ± 1.8	12.97±1.94	13.21±1.98	13.38 ± 2.08
< 11	53,06%	19 ,04%	12,19%	12,5%	2,05%
11 ≥ Hb < 12	20,43%	24,75%	23,71%	33,4%	21,3%
≥ 12	26,5%	57,14%	64,1%%	54,1%	76,6%

Au premier mois post transplantation rénale, près de la moitié des patients transplantés (53.6%) ont une hémoglobine inférieure à 11 g/dl. Seulement 26.5% des patients ont une hémoglobine supérieure à 12 g/dl à cette période.

Fig.24: Evolution de l'hémoglobine en post transplantation selon le sexe du receveur



A partir du troisième mois de la transplantation moins de 20% des patients ont encore une hémoglobine inférieure à 11 g/dl. Au sixième mois plus de 64% des transplantés rénaux ont un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl.

10.1.2. EVOLUTION DU TAUX D'HEMATOCRITE APRES LA TRANSPLANTATION

Tableau 30. Evolution du taux d'hématocrite après la transplantation.

PERIODE	M1	M3	M6	M12
Taux d'hématocrite (Ht) %				
TAUX MOYEN	33 .13 ± 4.59	36.74 ±5.82	40.11±5.89	41.48 ± 6.40
33% > Ht < 38%	28.5%	6.25%	4.76%	3.22%
Ht ≥ 38%	4.16%	40.47%	66.6%	63.6%

Passé le cap de la période péri-opératoire ; la transplantation rénale réussie est synonyme de l'apport de l'hormone déficiente qu'est l'érythropoïétine qui va corriger rapidement l'anémie.

A partir du premier mois l'anémie se corrige ; ainsi moins de 4.1% des patients ont un taux d'hématocrite supérieur à 38% ; ce taux augmente à 40.47% ; 66.6% et 63.6% respectivement à M3 ; M6 et M12 de la transplantation rénale.

10.2. LA POLYGLOBULIE:

Tableau 31. La fréquence de la polyglobulie après la transplantation

Taux \ Période	M6	M9	M12
Hémoglobine > 16 g/dl	3	1	0
50% > Hématocrite < 55%	3	0	0
Hématocrite ≥ 55%	0	1	0

La polyglobulie correspond à une augmentation de la masse totale de l'hémoglobine.

Elle s'accompagne généralement :

- D'une augmentation de l'hémoglobine : > 17g/dl chez l'homme et > 16 g/dl chez la femme.
- D'une augmentation de l'hématocrite : > 50% chez l'homme, > 45% chez la femme.

La polyglobulie peut se voir en transplantation rénale. Nous avons colligé une polyglobulie chez 03 de nos patients (6.12%) qui est apparue à partir du sixième mois de la transplantation.

Cette polyglobulie est bien tolérée ; a répondu au traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Triatec®) chez 02 patients.

Le troisième patient a présenté au 6^{ème} mois une polyglobulie ; une saignée est réalisée chez lui car cela a coïncidé durant l'été (taux d'hémoglobine aux environs de 17 g/dl) et l'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion était contre – indiquée du fait de la présence d'une sténose significative de l'artère du greffon. Depuis la mise en place d'un stent ; un inhibiteur de l'enzyme de conversion (triatec® 1.25mg/j) est utilisé avec des taux corrects d'hémoglobine.

10.3. LA LEUCOPENIE:

Tableau 32. La fréquence de la leucopénie selon le traitement d'induction.

Taux de GB TRT d'induction	< 3000/mm³	3000 –4000/mm³	> 4000/mm³
SAL – CSA N= 21	10 47.61%	4 19.04%	7 33.33%
SAL – TAC N= 13	4 30.76%	2 15.38%	7 53.8%
Anti-IL2 – CSA N= 4	0	0	4 100%
Anti-IL2 – TAC N= 1	0	0	1 100%
Absence de traitement à base d'Anticorps N = 10	0	0	0 100%

78 % des patients qui ont reçu en traitement d'induction du sérum antilymphocytaire ont présenté une leucopénie inférieure à 3000 /mm³ chose qui nous a obligée à réduire les doses.

A l'inverse chez les patients qui n'ont n'en pas reçu, aucun n'a présenté de leucopénie.

10.4. LA THROMBOPENIE:

Tableau 33. La fréquence de la thrombopénie selon le traitement d'induction.

Thrombopénie < 150.000 /mm³	Nombre	%
TRT d'induction		
SAL – CSA N= 21	8	38.09%
SAL – TAC N= 13	3	23.07%
Anti-IL2 – CSA N= 4	1	25%
Anti-IL2 – TAC N= 1	0	0
Absence de traitement à base d'Anticorps N = 10	1	10%

La leucopénie et la thrombopénie sont le lot de complications secondaires à l'immunosuppression en période d'induction en rapport surtout avec l'utilisation du sérum antilymphocytaire.

La thrombopénie est observée chez 61.16% des patients qui ont reçu des anticorps polyclonaux contre 25% et 10% respectivement chez les patients qui ont reçu des anticorps anti-IL 2 et les patients HLA identiques qui n'ont pas reçu des anticorps. Il n'a pas été observé de saignement secondaire à la thrombopénie.

11. LES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

11.1. L'HYPERTENSION ARTERIELLE :

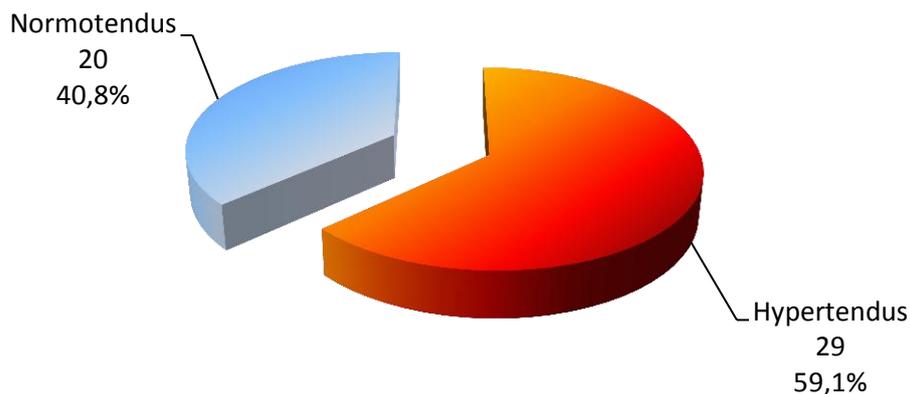
Un consensus prenant en compte les conséquences cardiovasculaires de l'hypertension artérielle chez les patients transplantés, donne comme cible des chiffres de 130 mm Hg pour la pression systolique et de 80 mm Hg pour la pression diastolique, comme pour la population des patients non transplantés atteints d'une néphropathie.

11.1.1. La fréquence de l'hypertension artérielle avant la transplantation:

Tableau 34. Fréquence de l'hypertension artérielle avant la transplantation

PRESSION ARTERIELLE	NOMBRE	%
Normotendus	20	40.8%
Hypertendus	29	59.1%
TOTAL	49	100%

Fig.25. Fréquence de l'HTA avant la transplantation rénale



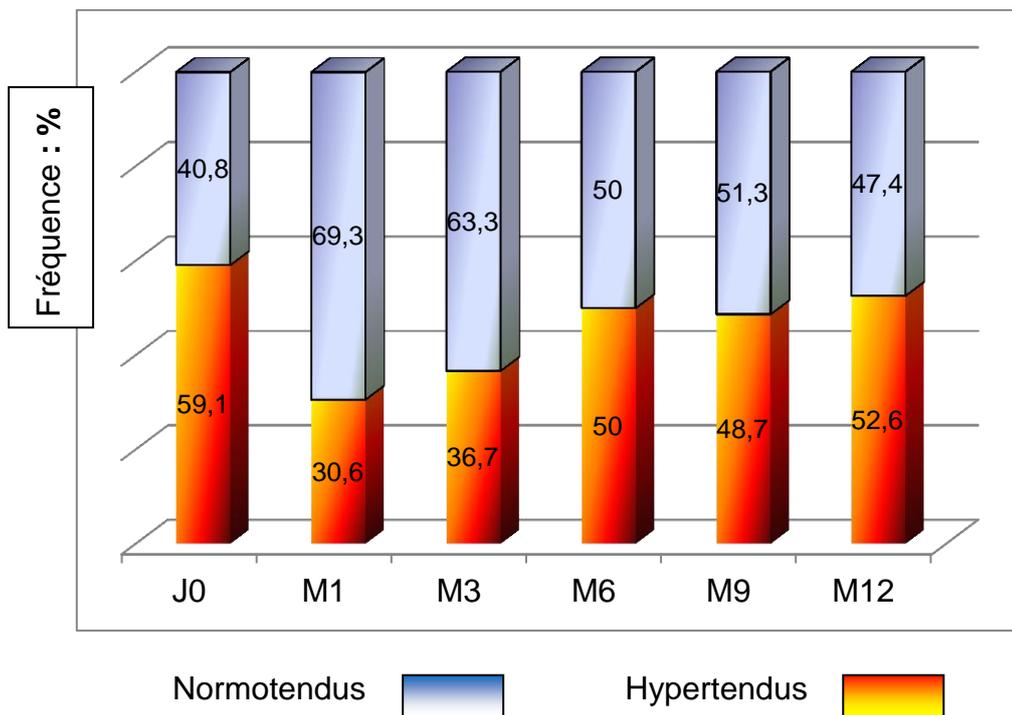
La pression artérielle est élevée chez les patients insuffisants rénaux chroniques (59,1%) en rapport avec une surcharge hydrosodée le plus souvent. Les patients normotendus avant la transplantation rénale représentent 40,8% dans notre série.

11.1.2. La fréquence de l'hypertension artérielle après la transplantation rénale

Tableau 35. Fréquence de l'hypertension artérielle après la transplantation rénale

Patients \ Période	M1	M3	M6	M9	M12
Normotendus	69.3%	63.3%	50%	51.3%	47.4%
Hypertendus	30.6%	36.7%	50%	48.7%	52.6%

Fig.26. Fréquence de l'hypertension artérielle après la transplantation rénale



Après la transplantation rénale, certains patients notamment ceux dont l'hypertension artérielle est en rapport avec une surcharge hydrosodée voient leur pression artérielle se normaliser : (11 patients hypertendus sont devenus normotendus après la transplantation rénale).

Après le premier mois de la transplantation, près des 2/3 des patients sont normotendus.

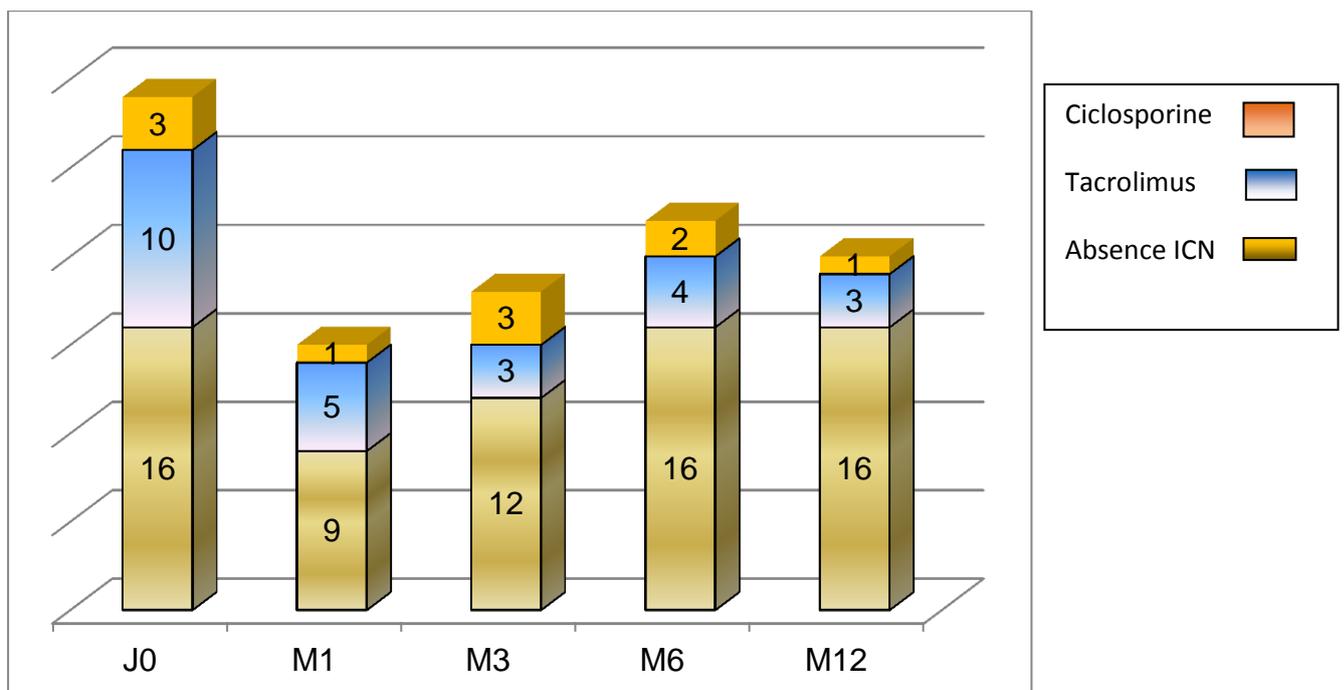
Au sixième mois la moitié des patients de notre série sont normotendus.

A la fin de la première année 52,6% des patients sont hypertendus (p=0,05).

11.1.3. PROFIL TENSIONNEL EN FONCTION DE L'ANTICALCINEURINE

UTILISE:

Fig.27. Fréquence de l'HTA en fonction de l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine :

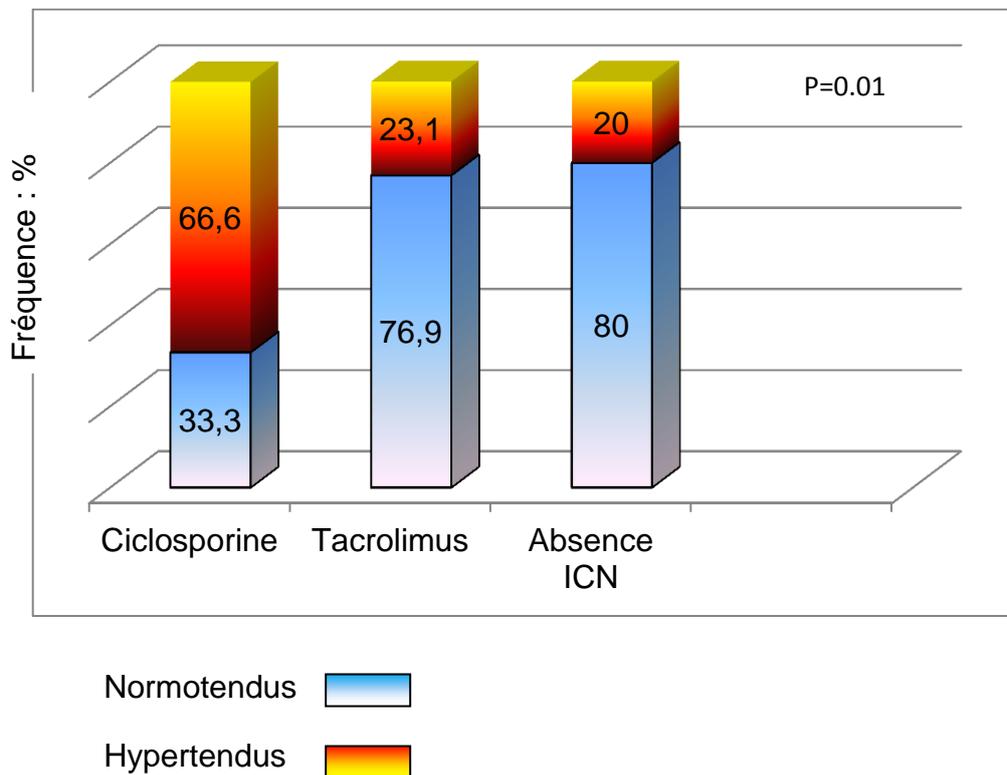


La prise de la ciclosporine s'accompagne d'une fréquence plus élevée de l'hypertension artérielle que chez les patients qui sont sous tacrolimus à différentes périodes de l'étude.

Les patients transplantés rénaux HLA identiques qui ne prennent pas un anticalcineurine voient leurs chiffres tensionnels baisser après la transplantation rénale.

11.1.4. Profil tensionnel à une année de la transplantation rénale selon la prise de l'anticalcineurine

Fig.28. Profil tensionnel à une année de la transplantation rénale selon la prise de l'anticalcineurine :



L'utilisation en traitement d'entretien d'un anticalcineurine s'accompagne d'une fréquence élevée de l'hypertension artérielle chez les patients transplantés rénaux ($p= 0,05$).

L'utilisation de la ciclosporine en traitement d'entretien s'accompagne d'une fréquence élevée de patients hypertendus (66,6%) par rapport à ceux qui sont sous tacrolimus (23,1%) : ($p= 0,01$).

11.2 : LES TROUBLES CARDIO- VASCULAIRES :

Tableau 36. Fréquence des anomalies cardiovasculaires.

Anomalies cardio-vasculaires	NOMBRE	%
Troubles du rythme	4	8.16%
Thrombophlébite	1	2.04%

Des anomalies du rythme cardiaque ont été observées dans les suites opératoires (quelques jours) chez les personnes âgées de plus de 50 ans à type de :

- Extra systoles ventriculaires chez une patiente aux antécédents d'hypothyroïdie sous traitement (en euthyroïdie clinique et biologique).
- Extra systoles ventriculaires chez 02 patients : un patient aux antécédents d'HTA ; l'autre indemne de toute pathologie cardio-vasculaire susceptible d'entraîner des troubles du rythme cardiaque.
- L'autre trouble du rythme est un Wolff-Parkinson-White survenu dix (10) mois après la réalisation de la transplantation rénale chez un patient de 29 ans hypertendu chez qui les chiffres tensionnels se sont équilibrés sans aucun traitement deux (02) mois auparavant.
- Une thrombophlébite du membre supérieur est observée chez un patient à J1 post-opératoire.

11.3. LES TROUBLES LIPIDIQUES :

11.3.1. Cholestérolémie :

Tableau 37. Taux moyens de la cholestérolémie après la transplantation.

PERIODE	J0	M1	M3	M6	M12
CHOLESTEROLEMIE (g/l)	1.62 ± 0.65	1.58 ± 0.56	1.90 ± 0.48	1.78 ± 0.51	1.73 ± 0.48

L'utilisation des immunosuppresseurs s'accompagne d'une légère augmentation de la cholestérolémie comparativement aux mêmes patients avant la transplantation ($p= 0,1$).

11.3.1.1. Evolution de la cholestérolémie en fonction de la prise de l'anticalcineurine :

Tableau 38. Evolution de la cholestérolémie en fonction de la prise de l'anticalcineurine :

PERIODE Anti- calcineurine	J0	M1	M3	M6	M12
CICLOSPORINE A (g/l)	1.64± 0.55	2.03 ±0.54	2.08±0.49	2.04 ± 0.52	1.91 ± 0.39
TACROLIMUS (g/l)	1.55 ±0.69	1.59 ±0.47	1.64±0.21	1.50 ± 0.33	1.26 ± 0.28

Fig.29. Evolution de la cholestérolémie en fonction de la prise de l'anticalcineurine :

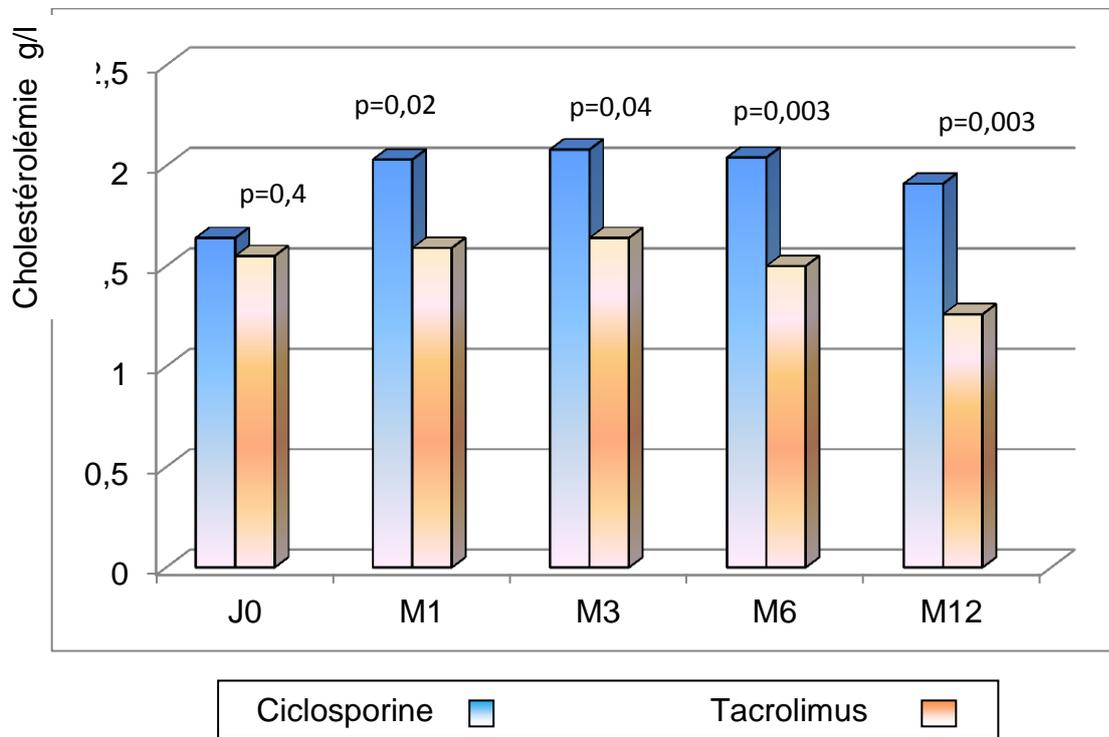
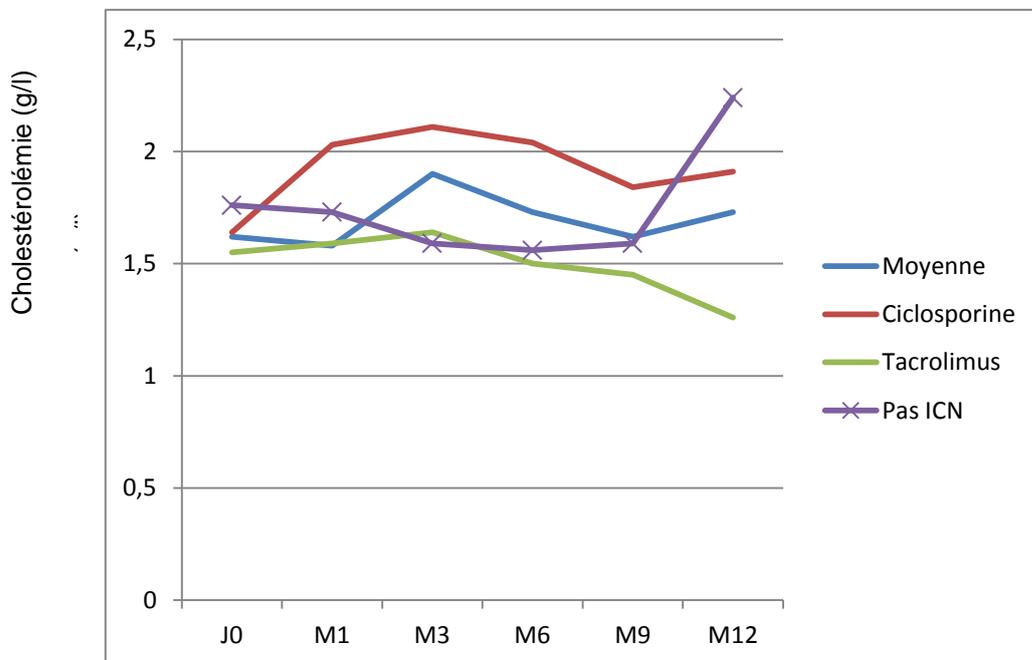


Fig. 30. Evolution de la cholestérolémie en fonction de la prise de l'anticalcineurine



Les anomalies lipidiques sont fréquentes et précoces au cours de l'insuffisance rénale chronique.

Une hypercholestérolémie est observée chez 10.2% de nos patients avant la transplantation rénale. Cette hypercholestérolémie a tendance à s'élever chez les patients transplantés rénaux sous traitement immunosuppresseur notamment les inhibiteurs de la calcineurine pour atteindre 16.2% au sixième mois.

Les patients sous ciclosporine présentent des taux de cholestérolémie plus élevés que ceux qui sont sous tacrolimus et ce quelque soit la période du suivi des patients.

L'incidence de l'hypercholestérolémie est de 11.5%, 25% et 30% chez les patients sous ciclosporine contre 5.88%, 5.88% et 0% chez les patients sous tacrolimus ; respectivement à J0, M1 et M6.

Les patients HLA identiques ne prennent pas d'anticalcineurines, ont des taux de cholestérolémie plus bas sauf pour 2 patients qui présentent à la fin de la première année de la transplantation des taux élevés ayant nécessité la prescription des statines.

11.3.2. Triglycérides :

Tableau 39. Taux moyen des triglycérides après la transplantation

PERIODE	J0	M1	M3	M6	M12
TRIGLYCERIDES (g/l)	1.54 ± 0.59	1.83 ± 0.96	1.78 ± 0.74	1.65 ± 0.66	1.46 ± 0.49

1.3.2.1. Evolution des triglycérides en fonction de l'utilisation de l'anticalcineurine

Tableau 40. Evolution des triglycérides en fonction de l'utilisation de l'anticalcineurine

PERIODE Anti- calcineurine	J0	M1	M3	M6	M12
CICLOSPORINE A (g/l)	1.41 ± 0.75	1.91 ± 0.87	1.91 ± 0.77	1.72 ± 0.70	1.91 ± 0.15
TACROLIMUS (g/l)	1.59 ± 1.01	1.79 ± 1.09	1.99 ± 0.82	1.56 ± 0.57	1.26 ± 0.07

Fig.31. Profil des triglycérides selon l'anticalcineurine :

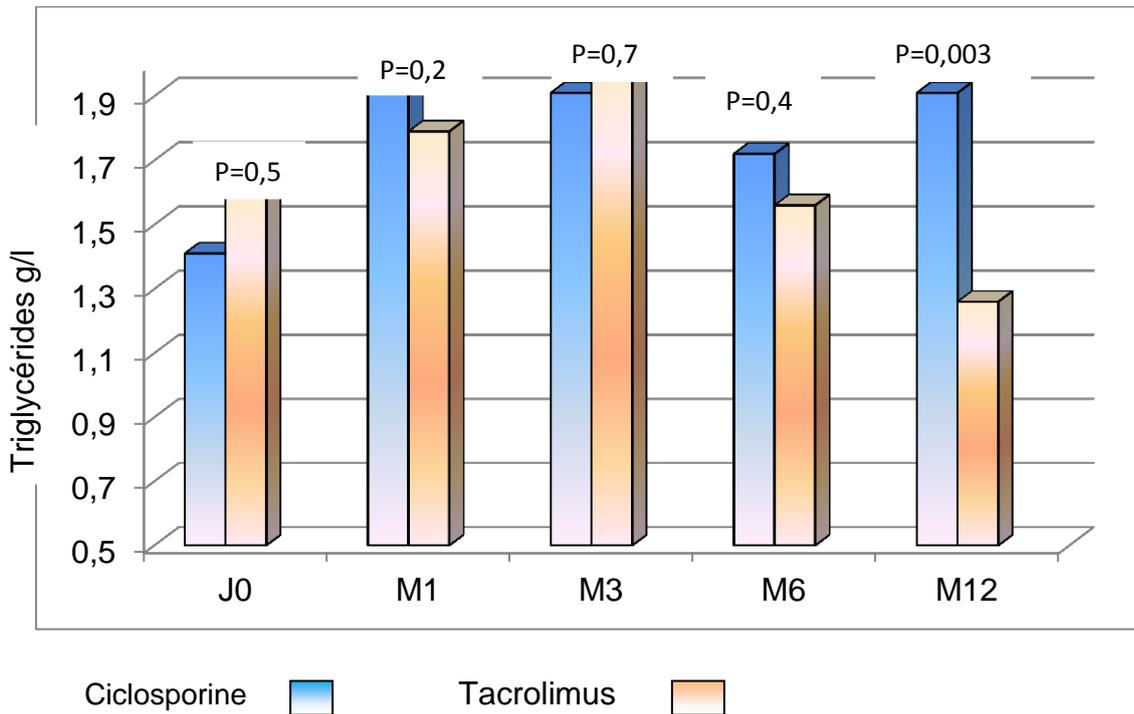
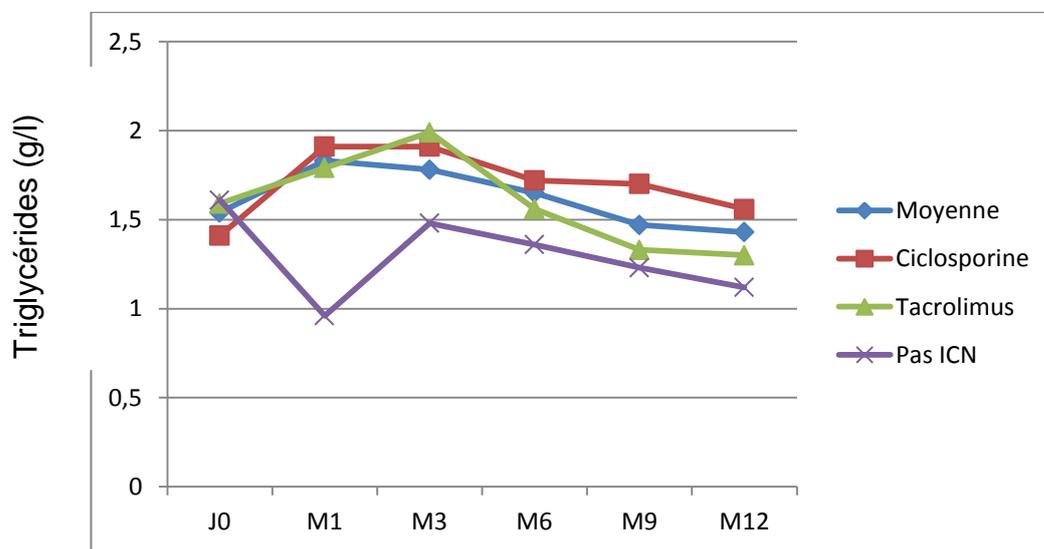


Fig.32. Evolution des triglycérides en fonction de la prise de l'anticalcineurine



L'incidence de l'hypertriglycéridémie est de 42.09%, 51.06%, 61.9% et 51.6% respectivement à J0, M1, M3 et M6 chez nos patients transplantés rénaux. L'hypertriglycéridémie est plus fréquente chez les patients sous ciclosporine 50%, 62.5% et 66.6% vs les patients sous tacrolimus : 41.1%, 47.05% et 46.1% respectivement à J0, M1 et M6 de la transplantation.

12. LES COMPLICATIONS METABOLIQUES :

12.1. DIABETE POST – TRANSPLANTATION :

Des troubles du métabolisme des glucides sont observés avec une fréquence élevée (16.32%) le premier mois de la transplantation rénale qui correspond avec la prise de doses élevées de corticoïdes et des inhibiteurs de la calcineurine.

Une hyperglycémie est observée chez 16.32% de nos patients **le premier mois** de la transplantation qui pourrait s'expliquer par les doses élevées de corticoïdes et des anticalcineurines.

12.1.1. L'hyperglycémie

Tableau 41 Fréquence de l'hyperglycémie en post-transplantation

PERIODE \ GLYCEMIE (g/l)	1 > GLYCEMIE ≤ 1.25	≥ 1.26
M1 - M3	6	2
M3 – M6	5	3
M6 – M9	4	3
M9 – M12	4	3

Le premier mois

- 06 patients ont présenté des signes d'intolérance glucidique ($1 > \text{glycémie} \leq 1.25 \text{g/l}$)
- 02 patients ont présenté un diabète post-transplantation (une glycémie $\geq 1.26 \text{g/l}$), ont reçu une insulinothérapie :
 - 01 patiente pendant 15 jours.
 - la 2^{ème} patiente a développé un diabète post-transplantation mise sous insuline.

Le troisième mois coïncide généralement avec un allègement de l'immunosuppression qui va retentir sur la glycémie des patients ; ainsi chez une des 2 patientes qui avait développé un diabète, nous avons arrêté l'insuline après

correction des chiffres glycémiques sur avis du diabétologue. Il y'a eu apparition de 2 nouveaux cas de diabète : l'un au 3^{eme} mois ; l'autre au 5^{eme} mois post-transplantation :

Le premier malade a vu ses chiffres glycémiques se normaliser après deux mois d'insulinothérapie et celle - ci a été arrêtée.

Après le sixième mois : 2 nouveaux cas de diabète post-transplantation sont observés :

- L'un au décours d'un syndrome infectieux, on assiste à un déséquilibre glycémique chez le patient ayant nécessité le recours à l'insulinothérapie pendant 20 jours.
- Chez la deuxième patiente suite à une infection virale (zona) s'est déclenché un diabète post –transplantation, mise sous insuline.

12.1.2. Le profil glycémique selon la prise ou non d'un anticalcineurine

Tableau 42. Le profil glycémique selon la prise ou non d'un anticalcineurine

Période (mois)		Intolérance au glucose	Hyperglycémie	TOTAL
M1- M3	Ciclosporine A	3	0	3
	Tacrolimus	2	2	4
	Pas d'ICN	1	0	1
M3 – M6	Ciclosporine A	3	2	5
	Tacrolimus	2	3	5
	Pas d'ICN	0	0	0
> M6	Ciclosporine A	2	1	3
	Tacrolimus	2	2	4
	Pas d'ICN	0	0	0

Au premier mois de la transplantation 16,32% des transplantés ont présenté une hyperglycémie, ces troubles glycémiques s'observent fréquemment lors de la prise des anticalcineurines par rapport aux patients qui n'en prennent pas : un odd ratio de : 8/1. Un diabète post-transplantation est observé chez 2 patients sous tacrolimus le premier mois.

- L'un au premier mois nécessitant l'insuline uniquement pendant 15 jours.
- L'autre une insulinothérapie est prescrite jusqu'à ce jour.

Période 3^{eme} – 6^{eme} mois de la transplantation 14,2% des patients ont une hyperglycémie. Un diabète est noté chez 2 nouveaux patients qui sont sous ciclosporine :

- L'un : une insulinothérapie est instituée pendant 03 mois jusqu'à la normalisation des chiffres glycémiques.
- L'autre patient un diabète post-transplantation est noté nécessitant une insulinothérapie.

Après le sixième mois post transplantation :

2 nouveaux patients sous tacrolimus ont présenté un diabète post-transplantation :

- Un patient : au décours d'un syndrome infectieux ; un déséquilibre glycémique est noté requérant une insulinothérapie pendant 20 jours.
- L'autre patient, en même temps qu'une infection virale (Zona), est apparu un diabète nécessitant une insulinothérapie.

A une année de la transplantation : 7 patients (14.28%) gardent des anomalies de la glycémie :

- 04 patients présentent une intolérance au glucose.
- 03 patients présentent un diabète post-transplantation : 2/1 en ce qui concerne l'anticalcineurine utilisé tacrolimus vs ciclosporine.

Les troubles glucidiques après la transplantation en fonction de la prise de l'anticalcineurine:

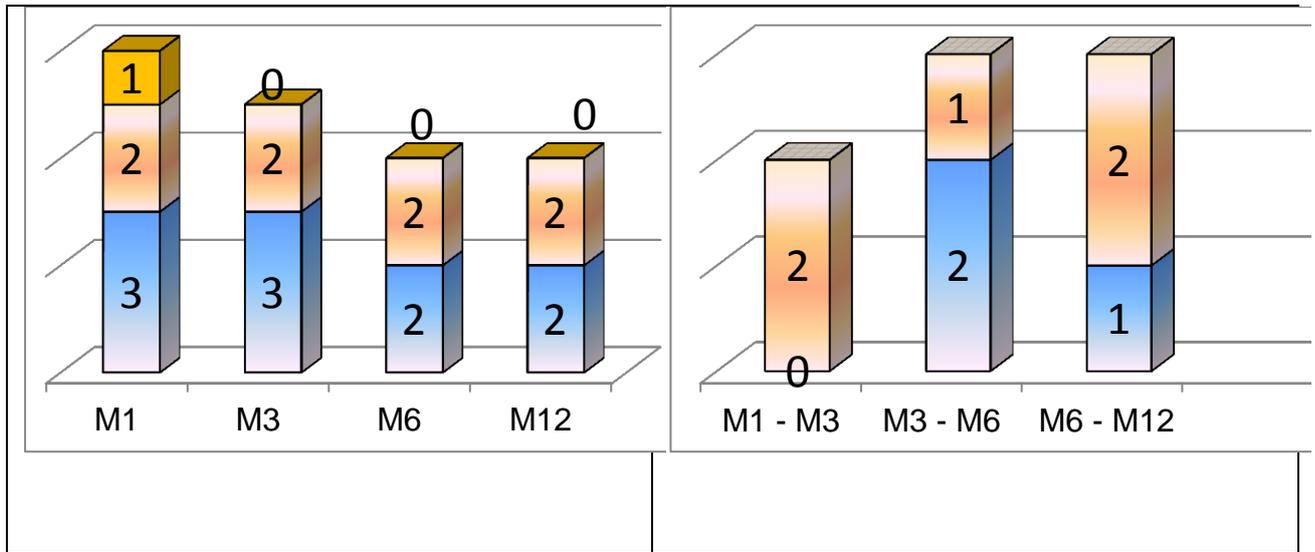
La prise d'un anticalcineurine s'accompagne d'un trouble du métabolisme du glucose chez 16.3% des patients, notamment au premier mois correspondant à des doses élevées de corticoïdes et d'anticalcineurines. Au sixième mois de la transplantation, période durant laquelle le traitement immunosuppresseur est déjà allégé, il n'y'a que 14.2% des patients qui présentent encore des hyperglycémies.

Passé le cap de 7 mois ; il ne reste que 03 patients (6.12%) qui ont développé un diabète post-transplantation et qui sont traités par l'insuline.

Fig.33. Les troubles glucidiques après la transplantation en fonction de la prise de l'anticalcineurine :

Intolérance aux hydrates de carbone

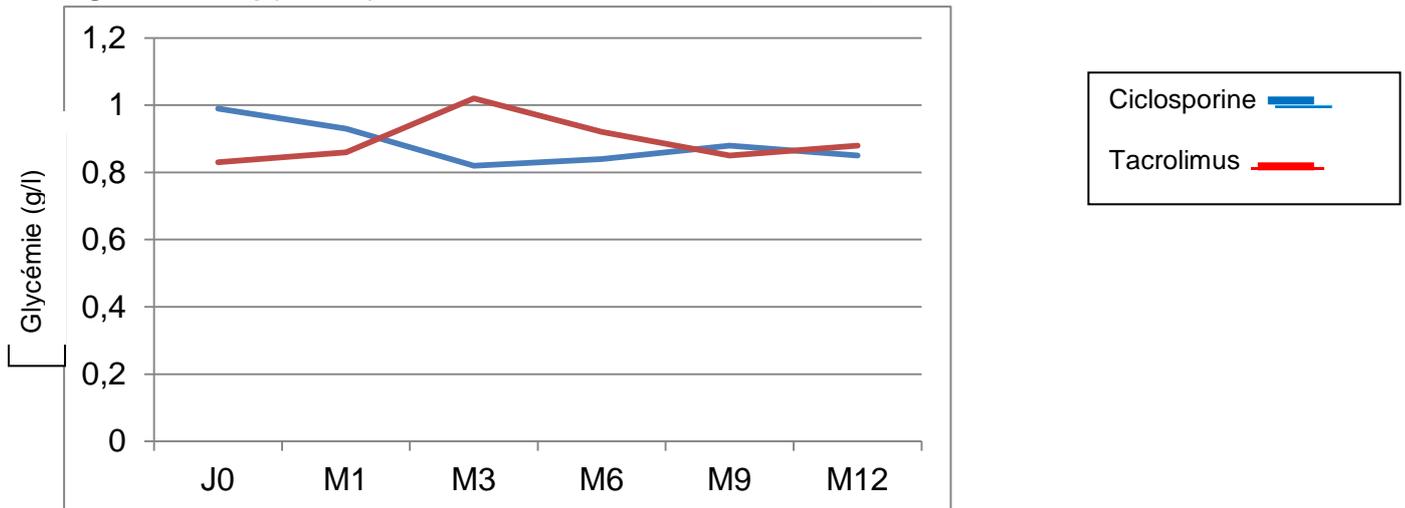
Diabète post – transplantation



ICN ■ TAC ■ CSA ■

12.1.3. Profil glycémique en fonction de l'anticalcineurine :

Fig.34. Profil glycémique en fonction de l'anticalcineurine :



Les courbes représentant les anomalies glycémiques en rapport avec la prise de cyclosporine ou de tacrolimus se rejoignent à toutes les périodes du suivi des transplantés rénaux ne montrant pas de différences significatives.

12.2. L'EVOLUTION DU POIDS :

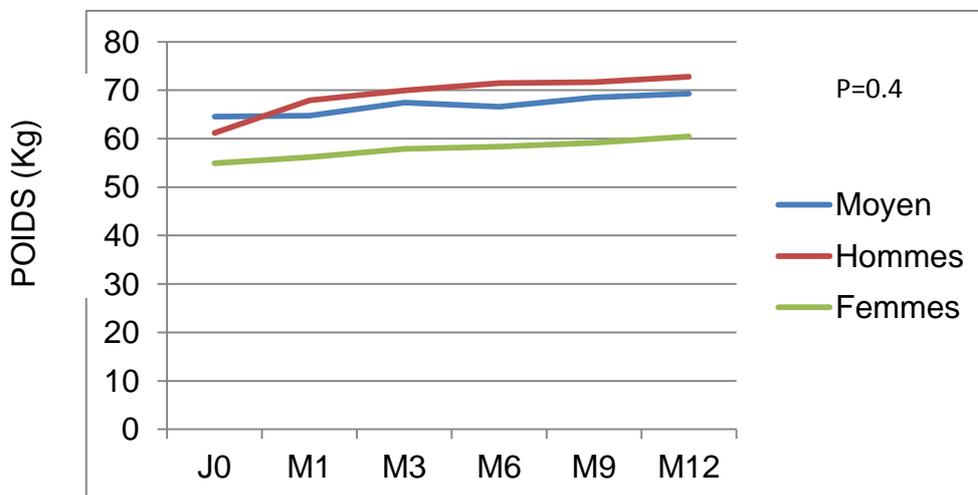
Tableau 43 Evolution du poids après la transplantation.

PERIODE	J0	M1	M3	M6	M9	M12	P
POIDS (Kg)	64.52 ± 13.58	64.75 ± 11.82	67.45 ± 11.91	66.60 ± 12.14	68.50 ± 13.09	69.26 ± 13.57	0.4

Poids moyen: 66.84 ± 16.85 Kg

Il est établi que l'insuffisance rénale retenti sur l'alimentation des patients et la prise de poids

Fig.35. Evolution du poids après la transplantation rénale



La transplantation rénale et la prise des corticoïdes s'accompagnent d'un retour de l'appétit d'où une augmentation du poids des patients qui est constamment observée à chaque consultation (comme cette patiente qui a pris 20 Kg en une année) si le patient n'en prend pas garde. Il n'y a pas de différence statistiquement significative de la prise de poids avant et après les premiers mois de la transplantation ($p = 0.4$).

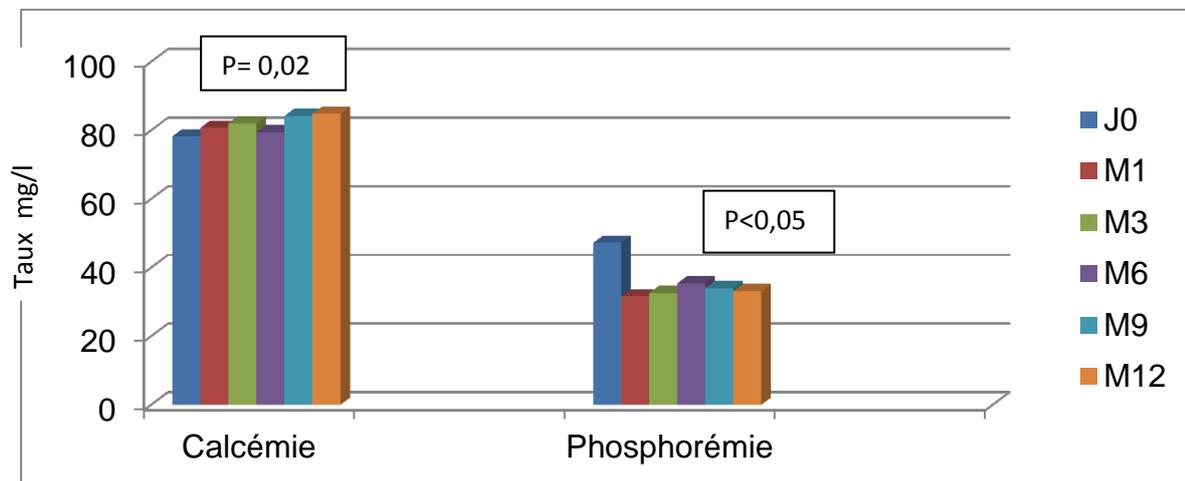
12.3. LES TROUBLES METABOLIQUES

12.3.1. LES TROUBLES PHOSPHO-CALCIQUES

Tableau 44. Evolution de la calcémie et de la phosphorémie après la transplantation

PERIODE	J0	M1	M3	M6	M9	M12
Calcémie (mg/l)	78.20 ± 11.53	80.72 ± 10.33	82.00 ± 16.96	79.42 ± 9.68	84.25 ± 8.80	84.82 ± 10.88
Phosphorémie (mg/l)	47.25 ± 16.08	31.67 ± 13.88	32.66 ± 8.83	35.42 ± 13.35	34.30 ± 9.83	33.11 ± 8.02

Fig.36. Profil phosphocalcique après transplantation rénale



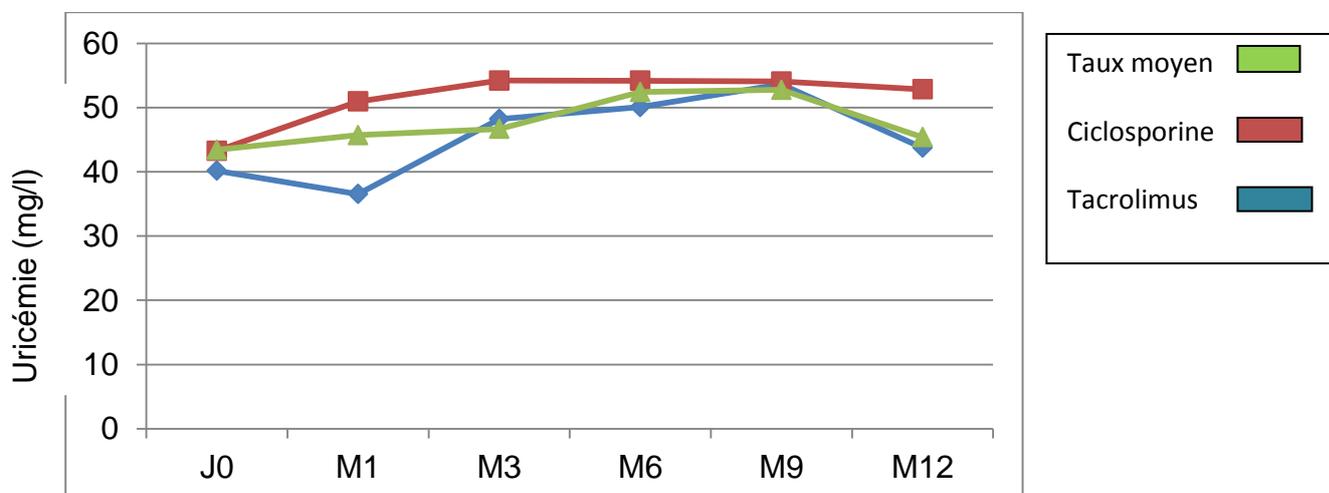
La transplantation rénale réussie ; l'hydroxylation de la vitamine D se fait normalement au niveau rénal, ainsi la calcémie se normalise après transplantation rénale, il y'a une différence statistiquement significative de la calcémie avant et après transplantation rénale ($p= 0,02$). La phosphatémie se corrige dès les premiers jours de la transplantation avec une baisse significative ($p< 0,05$).

12.3.2. LES TROUBLES DE L'URICEMIE :

Tableau 45. Evolution de l'uricémie après la transplantation selon l'anticalcineurine.

Période \ ICN	Taux moyen	Ciclosporine	Tacrolimus	P
J0	43.41 ± 14.24	43.27 ± 14.66	40.17 ± 12.06	P= 0,4
M1	45.70 ± 16.4	50.94 ± 17.61	36.53 ± 9.26	P= 0,01
M3	46.66 ± 15.93	54.19 ± 17.27	48.21 ± 13.56	P= 0,3
M6	52.40 ± 17.69	54.17 ± 13.31	50.07 ± 22.47	P= 0,3
M9	52.76 ± 15.60	54.06 ± 15.01	53.61 ± 18.63	P= 0,8
M12	45.37 ± 17.97	52.83 ± 17.41	43.75 ± 8.25	P= 0,1

Fig. 37. Evolution de l'uricémie :



Des anomalies du métabolisme de l'acide urique peuvent se voir en transplantation rénale en rapport avec la prise de l'anticalcineurine.

Les courbes représentant les taux d'uricémie se rejoignent presque à toutes les périodes sauf au premier mois où on observe une différence significative (P= 0.01).

13. LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES :

La fréquence de l'infection est importante en transplantation rénale, secondaire pour une grande part à l'immunosuppression utilisée.

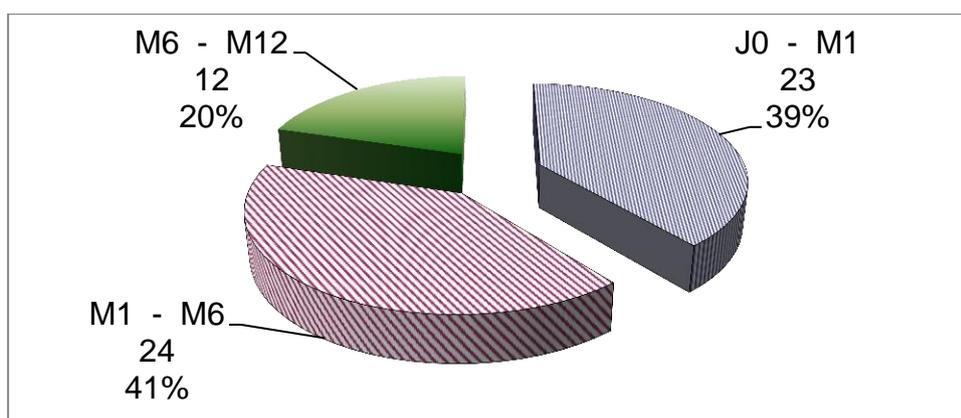
C'est entre le premier et le sixième mois, période de prédilection historique des réactivations d'infections latentes, mais aussi des premières infections opportunistes, favorisées par un niveau d'immunosuppression plus intense, que le risque infectieux est le plus évolué, diminuant considérablement sous l'influence des prophylaxies anti-infectieuses .

Après le sixième mois, le niveau d'immunosuppression thérapeutique est moins intense, les traitements prophylactiques sont le plus généralement interrompus, et les transplantés rénaux sont surtout exposés aux risques infectieux communautaires. Néanmoins, le risque d'infection opportuniste reste réel.

Une exposition massive à l'un de ces micro-organismes, un contexte épidémique, un niveau global d'immunodépression plus intense en raison par exemple d'un traitement de rejet ou d'une insuffisance rénale avancée et l'absence de prophylaxie, contribuent alors à la survenue de l'une de ces complications, qui restent rares après transplantation rénale.

Nous avons noté 59 épisodes infectieux qui ont émaillé l'évolution des 49 patients de notre série lors de leur suivi la première année soit en moyenne 1,2 infection / patient / an.

Fig.38. Fréquence des infections selon les périodes de la transplantation



La fréquence des infections est importante lors du premier mois (39%) du fait d'une immunosuppression agressive durant la période d'induction.

Elle est de 41% de la fin du premier mois jusqu'au sixième mois puis une fois l'immunosuppression allégée, elle ne représente que 20% au delà du sixième mois et jusqu'à la fin de la première année.

13.1. LES INFECTIONS SELON LES PERIODES DE LA TRANSPLANTATION

Tableau 46. Fréquence des infections selon les périodes de la transplantation

INFECTIONS		J0 - M1	M1 – M6	M6 – M12	TOTAL
URINAIRES		16	9	2	27
PULMONAIRES		4	6	4	14
SEPTICEMIE		0	1	0	1
CUTANEEES		0	1	2	3
GASTRO-ENTERITES		0	2	0	2
INFECTION CATHETER		2	0	0	2
INFECTION GENITALE		1	0	0	1
ABCES/PHLEGMON		0	0	1/1	1/1
VIRALES	CMV	0	2	0	2
	Herpes	0	1	0	1
	Zona	0	2	2	4
TOTAL		23	24	12	59

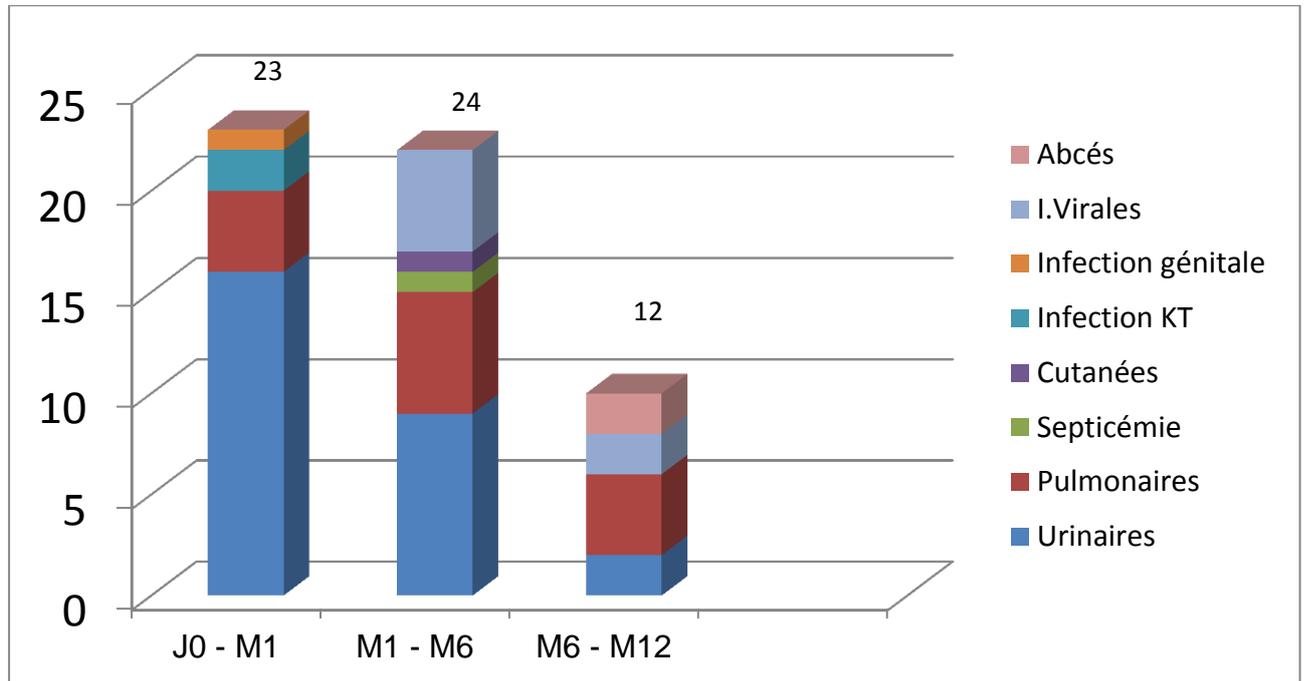
Nous avons noté 59 épisodes infectieux qui ont émaillé l'évolution des 49 transplantés rénaux lors de leur suivi la première année soit en moyenne 1,2 infection /patient/an.

Les infections urinaires représentent la première étiologie des infections : 45,7%.

Les infections pulmonaires bactériennes représentent la deuxième cause : 23,7%

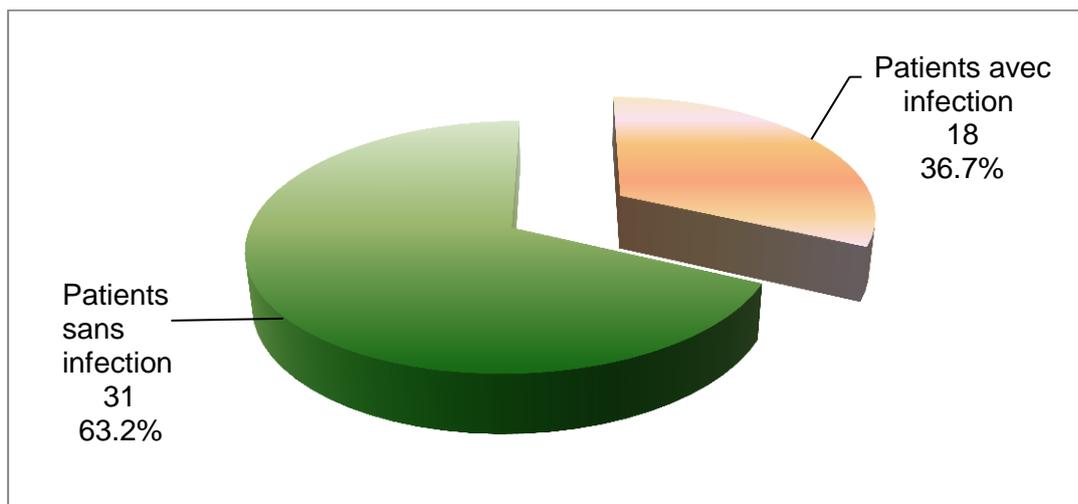
Les infections virales sont en troisième position selon les étiologies des infections des transplantés rénaux avec 11,3% des cas.

Fig.39. Fréquence des infections selon les périodes post- transplantation :



13.1.1. Les infections au cours du premier mois :

Fig.40. Fréquence des infections au cours du premier mois:



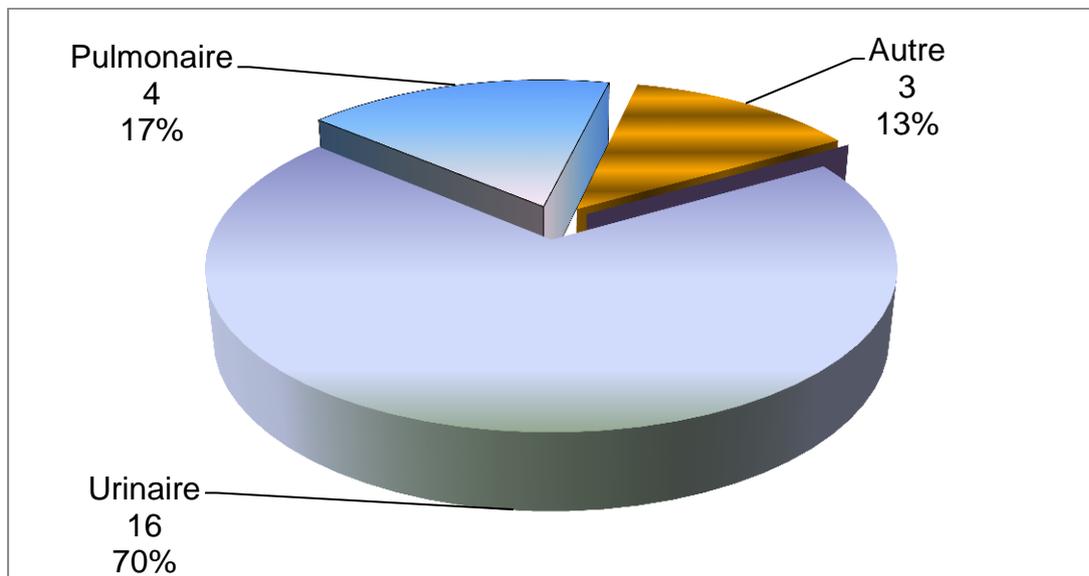
Nous avons colligé 23 épisodes infectieux (soit 39% des infections survenues la première année) chez 18 patients (36,7%) durant le premier mois de la transplantation rénale, dont 05 de ces patients ont fait deux infections durant cette période.

13.2. FOYER INFECTIEUX :

Tableau 47. Le type d'infection au cours du premier mois.

TYPE D'INFECTION	NOMBRE	%
URINAIRE	16	69.5%
PULMONAIRE	4	17.4%
AUTRE	3	13.1%
TOTAL	23	100%

Fig. 41. Foyer infectieux au cours du premier mois:



L'infection représente la complication majeure de la transplantation rénale.

Les infections urinaires sont au premier rang des infections après transplantation. Les infections urinaires précoces, acquises au décours immédiat de la transplantation sont majoritaires près de 70%, bien souvent d'origine nosocomiale.

Les pneumopathies non virales après transplantation rénale représentent néanmoins la deuxième cause des infections 17% et sont susceptibles d'engager rapidement le pronostic vital. Elles justifient à ce titre la mise en œuvre rapide d'un traitement adapté.

Chez 02 patients ce sont des infections secondaires à la mise en place de cathéters qui sont observées.

Une patiente a fait une infection génitale au troisième jour post-opératoire.

13.3. LES INFECTIONS SELON LE TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR :

13.3.1. La survenue des infections selon le traitement d'induction :

Tableau 48. La fréquence des infections selon le traitement d'induction

Période			
Protocole	J0 – J7	J8 – M1	TOTAL
Anticorps polyclonaux N = 31	10	7	17
Basiliximab N =5	1	2	3
Protocole sans Anticorps N= 13	2	1	3

L'utilisation des anticorps en traitement d'induction est susceptible d'entraîner une incidence élevée des infections. Ainsi 32.2% des patients qui ont reçu du sérum anti lymphocytaire en traitement d'induction ont développé une infection durant la période J0 – J7.

Une infection est présente chez les patients qui ont reçu des anticorps anti-IL2 et seulement 02 transplantés rénaux qui n'ont pas reçu en traitement d'induction du sérum anti lymphocytaire ou des anticorps anti-IL2 ont présenté une infection durant cette période.

13.3.2 Les patients n'ayant présenté aucun épisode infectieux selon le traitement d'entretien

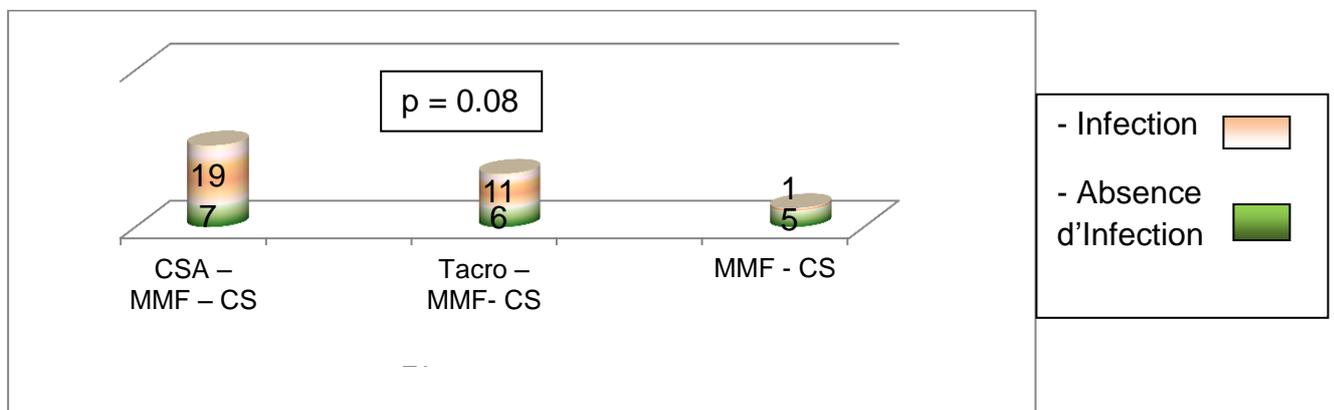
Tableau 49. Les patients qui n'ont pas présenté de syndrome infectieux après la transplantation.

TRAITEMENT	NOMBRE	%
CSA – MMF – CS (N = 26)	7	26.9%
TAC – MMF- CS (N = 17)	6	35.2%
MMF - CS (N= 6)	5	83.3%

18 patients transplantés (36.7%) n'ont fait aucun épisode infectieux après la transplantation.

83% des patients qui sont sous bithérapie n'ont pas fait d'infection contre près de 27% et 35% qui sont sous trithérapie associant respectivement la ciclosporine ou le tacrolimus. La différence n'est pas statistiquement significative quand l'immunosuppression comprend un anticalcineurine ($p = 0.08$).

Fig.42. Fréquence des infections selon le protocole d'immunosuppression en période d'entretien



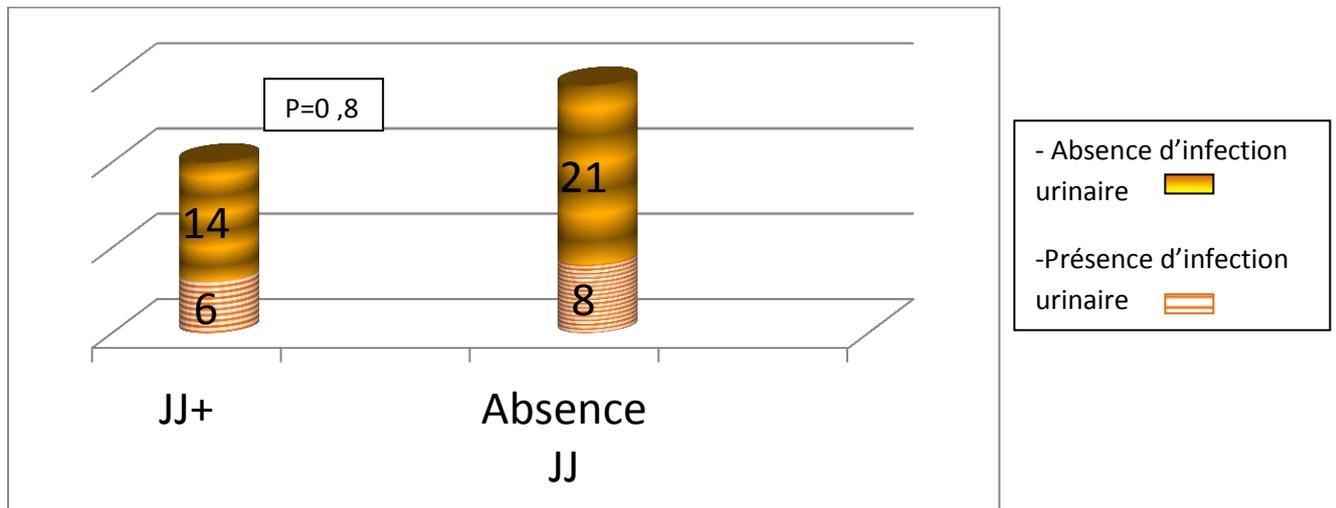
13.4. La fréquence des infections urinaires en présence d'une sonde JJ durant le premier mois post - transplantation :

Tableau 50. Fréquence des infections urinaires en présence d'une sonde JJ durant le premier mois post - transplantation

SONDE JJ	Absence d'infection urinaire		Infection urinaire	
	Nombre	%	Nombre	%
OUI (N= 20)	14	70%	6	30%
NON (N= 29)	21	72,4%	8	27,6%

Une sonde JJ est placée chez 20 patients transplantés rénaux de notre série.

Fig. 43. Fréquence des infections urinaires en présence d'une sonde JJ



Une infection urinaire s'est déclarée dans 30% des cas chez les patients porteurs d'une sonde JJ lors du premier mois post transplantation, contre 27% des cas même si celle-ci n'est pas mise en place.

13.5. LIEU DE SURVENUE DE L'INFECTION :

Tableau 51. LIEU DE SURVENUE DE L'INFECTION :

Lieu de l'infection \ Période	J0 – M1	M1 – M6	M6 – M12
	Hôpital	23	12
Domicile	0	12	12

Période J0 – M1 :

18 patients ont présenté une infection alors qu'ils sont encore hospitalisés, dont 5 patients ont fait deux épisodes infectieux, dans 91.3% les germes ont été identifiés au niveau du service de microbiologie du CHU de Blida. Une antibiothérapie est prescrite selon l'antibiogramme ; chez 2 patients l'infection est d'origine pulmonaire chez lesquels le germe responsable n' pas pu être dentifié. .

Période M1 – M6 :

24 épisodes infectieux ont été contractés par 14 patients qui ont présenté au moins un épisode infectieux durant cette période. L'infection est contractée en milieu hospitalier dans la même proportion qu'à domicile. L'identification du germe responsable de l'infection n'a pas été possible dans 33.3% des cas durant cette période.

Période M6 – M12 :

Aucune infection hospitalière n'a été enregistrée chez nos patients durant cette période. L'identification des germes est difficile car la plupart du temps le malade est déjà mis sous traitement quand il arrive au service. En dehors des lésions évoluant un zona chez 2 patients ; dans 53.3% l'isolement et l'identification des germes sont difficiles.

13.6. Milieux d'isolement des germes.

Tableau 52. Milieux d'isolement des germes :

Prélèvement Milieux	Positif	Négatif	Total
ECBU	26	1	27
Prélèvement direct	5	1	6
Sérologie virale	2	-	2
Hémocultures	1	3	4
Coproparasitologie des selles	1	1	2

L'infection urinaire étant prédominante dans notre série ; le germe responsable est identifié dans toutes les infections urinaires hormis une fois.

L'écouvillonnage du foyer infectieux peut être une autre alternative d'identification des germes.

La sérologie virale est le principal moyen diagnostique des infections virales (CMV).

13.7. Les germes en cause :

Concernant les infections survenues dans le service le **premier mois** post-transplantation, le germe responsable a été identifié dans 91.3% par le service de microbiologie et l'infection est traitée selon l'antibiogramme après 48 h à 72 h d'antibiothérapie probabiliste. Chez 2 patients l'infection est d'origine pulmonaire, chez lesquels le germe responsable n' a pas pu être identifié.

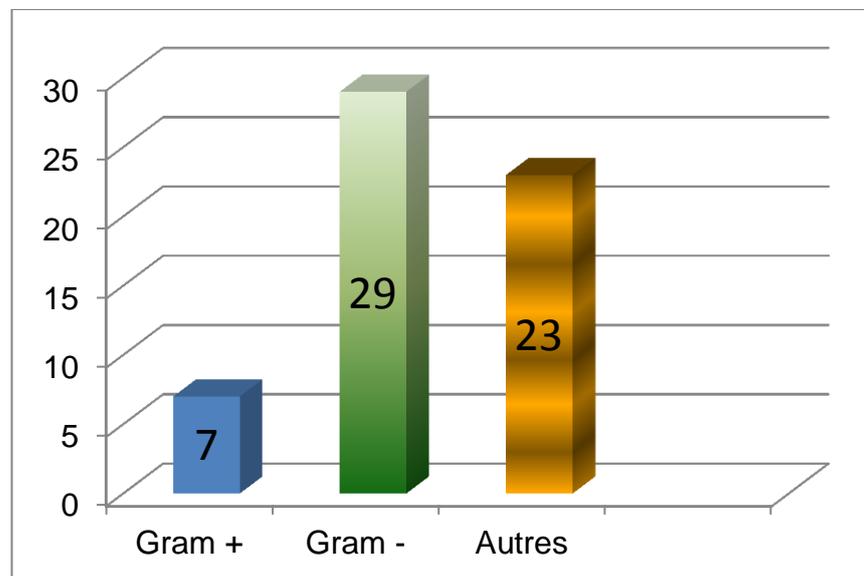
La période M1 – M6 : hormis les 4 patients qui ont présenté des infections virales : 2 infections à CMV et 2 infections à Zona où le diagnostic a été posé sur la sérologie virale positive pour l'infection à CMV et les lésions typiques du Zona, dans 33% des infections le germe n'a pas été identifié.

La période M6 – M12 : dans 70 % des infections le germe n'a pas été identifié.

Tableau 53. Identification des germes selon le lieu de survenue

Lieu		Période		
		J0 – M1	M1 – M6	M6 – M12
Hôpital	Germe identifié	21	10	0
	Germe non - identifié	2	2	0
Domi- cile	Germe identifié	-	2	3
	Germe non - identifié	-	6	7

Fig.44. LES GERMES :



Les germes gram négatif représentent presque la moitié des germes responsables des infections qui surviennent chez les transplantés de notre série.

Les germes gram positif représentent 11.8% des agents responsables des infections de la population des transplantés rénaux. Les 39% sont représentés par :

Les virus : 11.8% bien que non individualisés, mais suspectés sur le plan clinique :

- Lésions cutanées de l'herpès : 1 patient.
- Zona : 4 patients.
- La confirmation sérologique du cytomégalovirus (Ig M) : 2 patients.

Les levures :

- le candida albicans est retrouvé chez 2 patients (3.38%) dont une patiente est porteuse d'une sonde urinaire qui a reçu les antibiotiques pour des infections à répétition ; le deuxième malade : on pense à une contamination car l'infection s'est déclarée en même temps que chez la première patiente.

- Giardia : 1.7%.

Les germes indéterminés : 23.7%, la plupart des patients qui ont présenté des infections chez qui on n'a pas pu isoler le germe responsable, ont présenté des infections respiratoires et ont été mis sous traitement antibiotique avant qu'ils n'arrivent au service.

13.7.2. L'agent causal :

Tableau 54. Les germes en cause.

LES GERMES	NOMBRE	%
Klebsiella pneumonea	11	18.6%
E. Coli	7	11.8%
Entérocoque	3	5.08%
Pseudomonas aeruginosae	3	5.08%
Serratia	2	3.38%
Enterobacter	4	6.77%
Streptocoque faecalis	1	1.7%
Staphylocoque aureus	3	3.38%
Acinetobacter	1	1.7%
Giardia	1	1.7%
Candida albicans	2	3.38%
Non déterminés	14	23.7%

14. LES COMPLICATIONS RENALES

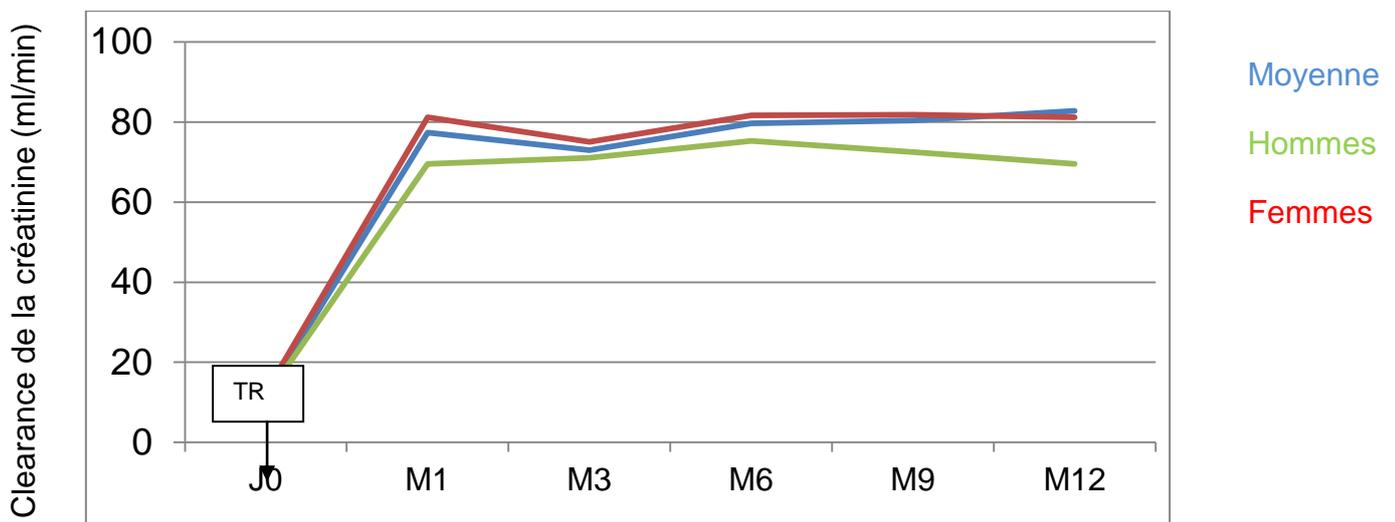
14.1. EVOLUTION DE LA FONCTION RENALE EN POST- TRANSPLANTATION

Tableau 55. EVOLUTION DE LA FONCTION RENALE EN POST- GREFFE

PERIODE	CREATININEMIE (mg/l)	Clearance de la Créatinine (ml/min)
M1	12.80 ± 3.08	77.38 ± 14.37
M3	14.16 ± 5.08	72.93 ± 16.09
M6	14.84 ± 11.05	79.69 ± 16.56
M9	13.67 ± 4.73	80.35 ± 18.42
M12	13.67 ± 4.73	82.74 ± 13.18

La fonction rénale des patients transplantés rénaux est normale chez la majorité des patients.

Fig.45. Evolution de la fonction rénale après la transplantation.



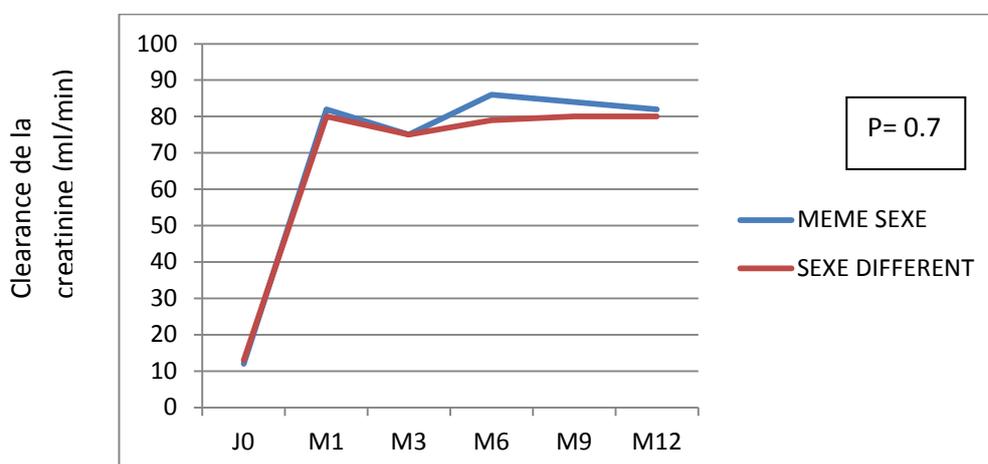
Dès les premiers jours de la transplantation rénale on assiste à une baisse progressive de la créatininémie et à une amélioration de la clearance de la créatinine jusqu'au premier mois puis elle se stabilise en plateau.

14.2. FACTEURS POUVANT INFLUENCER LA FONCTION RENALE

14.2.1. RELATION ENTRE LE SEXE DU DONNEUR ET DU RECEVEUR

14.2.1.1. LES HOMMES :

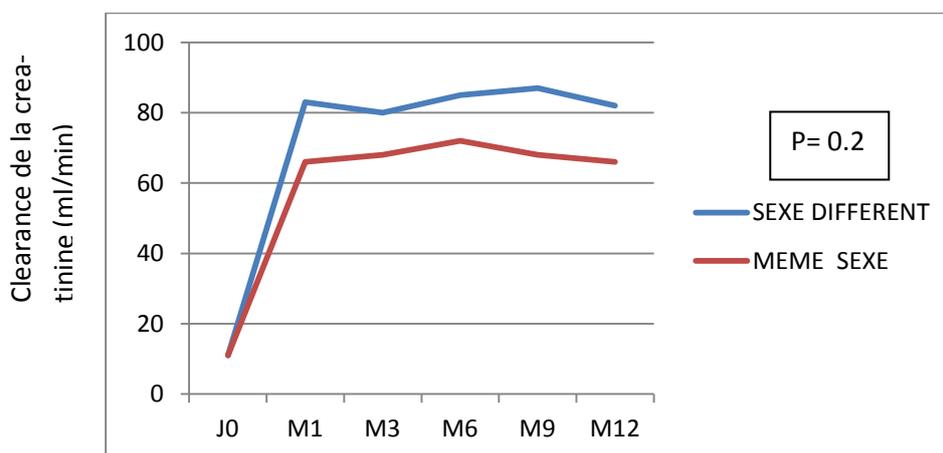
Fig.46. Evolution de la fonction rénale selon le sexe du donneur-receveur.



L'évolution de la fonction rénale du receveur de sexe masculin n'est pas influencée par le sexe du donneur, les deux courbes se rejoignent durant les différentes périodes du suivi.

14.2.1.2. LES FEMMES :

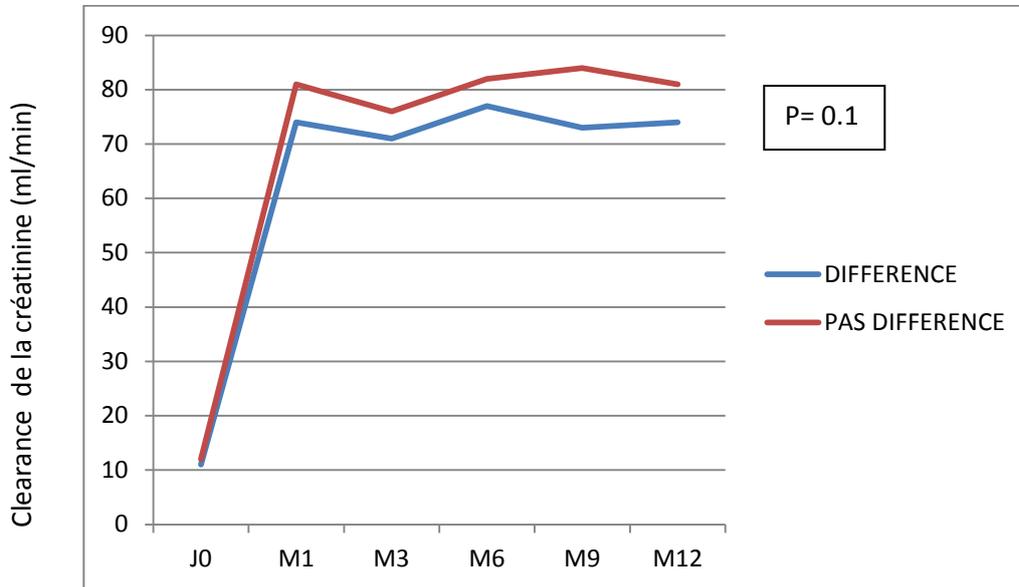
Fig.47. Evolution de la fonction rénale selon le sexe du donneur- receveur.



La fonction rénale du receveur de sexe féminin se trouve légèrement influencée par le sexe du donneur. Si le donneur est de sexe différent que la receveuse femme la fonction rénale est légèrement améliorée que si le donneur est de sexe féminin (P = 0.2).

14.2.2. RELATION ENTRE LA DIFFERENCE D'AGE ENTRE LE RECEVEUR ET LE DONNEUR :

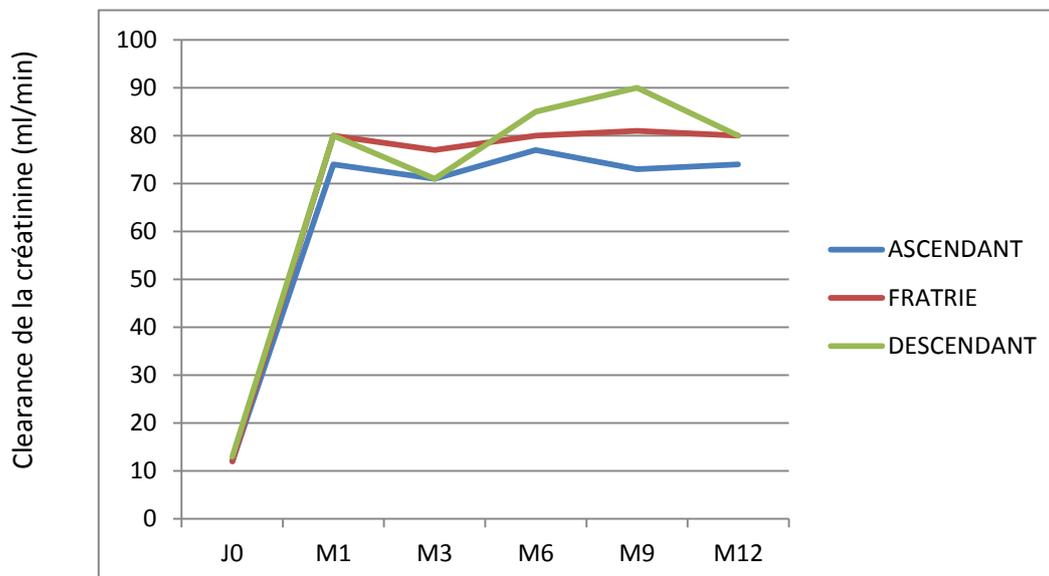
Fig.48. Evolution de la fonction rénale selon la différence d'âge entre donneur- receveur



Quand il y'a une différence d'âge de plus de dix ans entre le receveur et le donneur, la fonction rénale est diminuée ($p = 0.1$).

14.2.3. RELATION DE LIEN ENTRE DONNEUR ET RECEVEUR

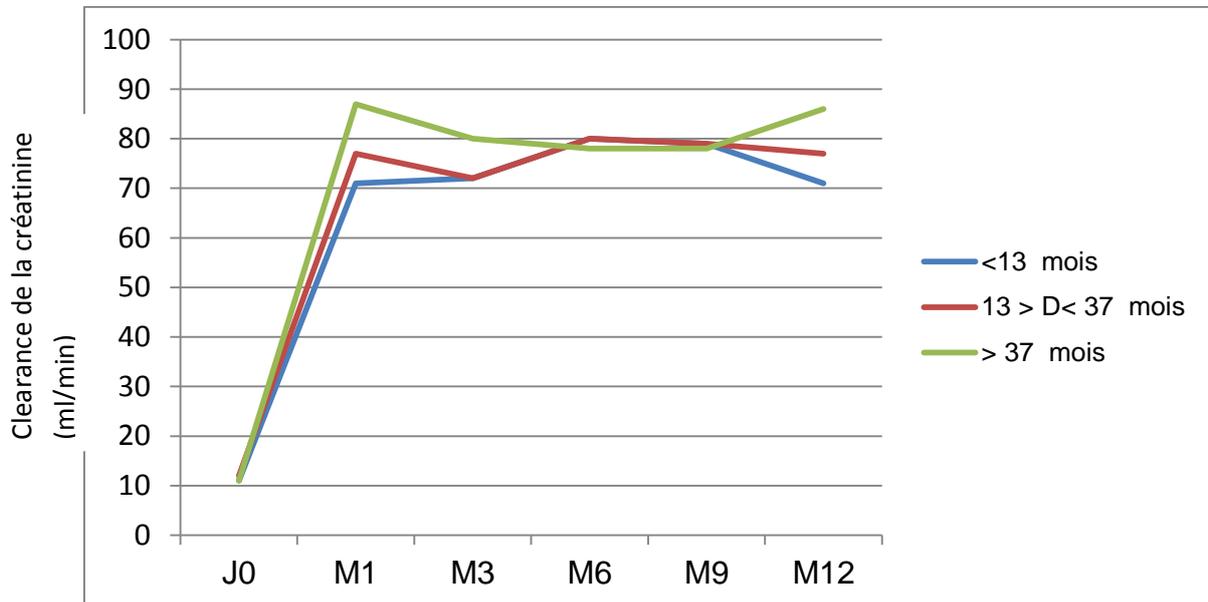
Fig.49. Evolution de la fonction rénale selon le lien entre donneur – receveur



La fonction rénale est presque superposable chez les receveurs quelque soit leur donneur, sauf au 9^{ème} mois où une différence est notée lorsque le donneur est un enfant qui donne à son parent par rapport à un parent donneur de rein à son enfant.

14.2.4. RELATION ENTRE LA DUREE DE LA DIALYSE ET LA FONCTION RENALE

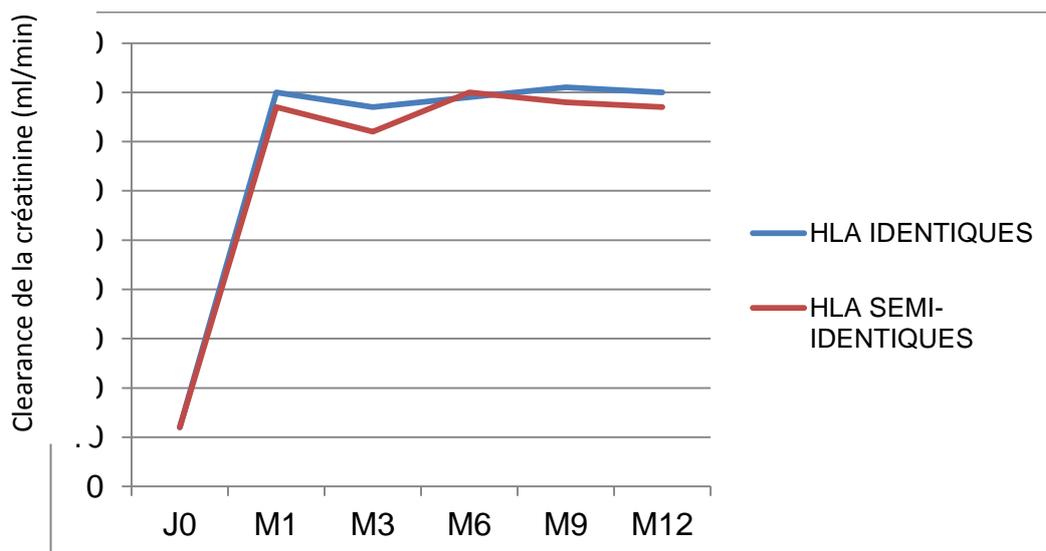
Fig.50. Evolution de la fonction rénale selon la durée de la dialyse.



Nous ne trouvons pas de différence significative de la fonction rénale par rapport à la durée de dialyse, les courbes sont superposables.

14.2.5. RELATION ENTRE HLA ET LA FONCTION RENALE :

Fig.51. Evolution de la fonction rénale selon l'identité HLA.



Il n'y'a pas de différence de la fonction rénale par rapport au groupe tissulaire HLA identique ou semi- identique.

15. L'INSUFFISANCE RENALE (IR) :

Tableau 56. La fréquence de l'insuffisance rénale après la transplantation.

INSUFFISANCE RENALE (IR)	NOMBRE	%
IR du POST - OPERATOIRE	2	10%
IR TARDIVE	18	90%

15.1. L'insuffisance rénale aigue post- opératoire :

C'est une insuffisance rénale qui a nécessité le recours à l'hémodialyse dans les sept premiers jours suivant la transplantation

Il s'agit de 02 patients chez qui la fonction rénale n'a jamais repris, cette insuffisance rénale est secondaire à :

- Premier patient : section accidentelle de l'artère rénale avant le prélèvement du greffon responsable de la survenue d'une nécrose corticale prouvée histologiquement
- Second patient : apparition de larges zones où le greffon est cyanosé après declampage artériel nécessitant un reclampage vasculaire, artériotomie et extraction du thrombus pathogène.

15.2. L'insuffisance rénale aigue tardive :

C'est l'insuffisance rénale qui survient après la première semaine de la transplantation, en dehors de la récupération lente de la fonction rénale.

15.2.1. Les étiologies de l'insuffisance rénale tardive :

Tableau 57. Les étiologies de l'insuffisance rénale en post-transplantation.

CAUSES	NOMBRE	%
DESHYDRATATION	3	13.6%
INFECTION	4	18.1%
REJET AIGU	2	9.1%
TOXICITE MEDICAMENTEUSE	2	9.1%
DYSFONCTION CHRONIQUE DU GREFFON	1	4.5%
STENOSE ARTERE DU GREFFON	3	13.6%
OBSTACLE	2	9.1%
THROMBOSE VEINE DU GREFFON	1	4.5%

L'insuffisance rénale est apparue lors du suivi des malades en rapport avec :

✓ ***Déshydratation extracellulaire :***

En rapport avec des gastro-entérites d'origine infectieuse prouvée chez deux patients ; le troisième c'est des troubles digestifs à type de diarrhées et vomissements dans un contexte d'apyrexie : les trois patients après réhydratation ont récupéré une fonction rénale normale.

✓ ***La pyélonéphrite aiguë :***

Était responsable dans tous les cas d'une ascension de la créatininémie. Après traitement antibiotique, la fonction rénale s'est normalisée sauf chez un patient qui a fait dans les deux mois post-transplantation 03 épisodes infectieux concomitamment avec un urinome compressif qui a été opéré à trois reprises (sa créatininémie de base est de 16 mg/l).

- ✓ **Le rejet aigu** est survenu chez 02 patients :
 - Le premier malade à J20 : traité par trois bolus de methylprednisolone, qui a récupéré la fonction rénale antérieure.
 - Le deuxième patient : au troisième mois ; cette patiente dégrade sa fonction rénale ; une biopsie confirme le rejet, elle garde une créatininémie à 15 – 16 mg/l malgré les bolus de methylprednisolone.
- ✓ **La toxicité aux inhibiteurs de la calcineurine** chez 02 patients. (9.1%)
- ✓ **L'obstacle :**
 - Urinome compliqué d'une infection urinaire haute
 - Une dilatation pyélo-urétérale que la mise en place d'une sonde JJ a permis de rétablir la fonction rénale.
- ✓ **Sténose de l'artère du greffon** chez 03 patients ; elle s'est aggravée d'une dégradation modérée de la fonction rénale. L'angioplastie transluminale suivie de la mise en place d'un stent a permis la récupération de la fonction rénale chez 02 patients ; par contre chez une patiente la fonction rénale est restée stable à 19 – 21mg/ de créatininémie.
- ✓ **Une thrombose de la veine du greffon rénal** au sixième (06) mois est responsable du retour en dialyse.
- ✓ **Une dysfonction chronique d'allogreffe** : chez ce patient qui avait une fonction rénale normale ; adressé chez lui pour un suivi de proximité. 05 mois après ; il consulte dans le service, un bilan fait objective une fonction rénale perturbée à 21 mg/l de créatininémie et l'étude anatomo-pathologique confirme qu'il s'agit bien d'une néphropathie chronique d'allogreffe.

16. LES AUTRES COMPLICATIONS :

Tableau 58. La fréquence des autres complications en post-transplantation.

COMPLICATIONS	NOMBRE
DIGESTIVES	4
OSSEUSES	1
CUTANÉES / PHANERES	8
TREMBLEMENTS	14
PSYCHIATRIQUES	1

- ✓ Les manifestations digestives à type de diarrhées non infectieuses (04 patients) entraînant une stagnation de la courbe pondérale voire chez une patiente une perte de poids, ce qui nous a motivé à remplacer le mycophénolate mofétil par l'azathioprine, nous assistons à une amélioration du transit intestinal voire une prise de poids, sans conséquences sur la numération formule sanguine (NFS) et la fonction rénale.
- ✓ Une patiente a présente au dixième mois post-transplantation des douleurs osseuses spontanées diffuses chez qui l'examen physique ne retrouvait rien de particulier et l'exploration radiologique est restée muette ; de même que la scintigraphie osseuse. Les dosages de la tacrolémie sont à la limite supérieure de la normale, une fois les doses baissées les douleurs ont disparu.
- ✓ Des manifestations cutanées à type d'acné du dos ; d'onychomycoses ; de pityriasis versicolor sont observées chez 8 patients.
- ✓ Des tremblements des extrémités chez 14 patients.
- ✓ Un cas de troubles psychiatriques à type d'agitation et hallucinations est observé, probablement en rapport avec les corticoïdes.

17. LA SURVIE DES PATIENTS ET DES GREFFONS:

17.1. La survie des patients :

Fig.52. Survie des patients selon la méthode de Kaplan Meier.

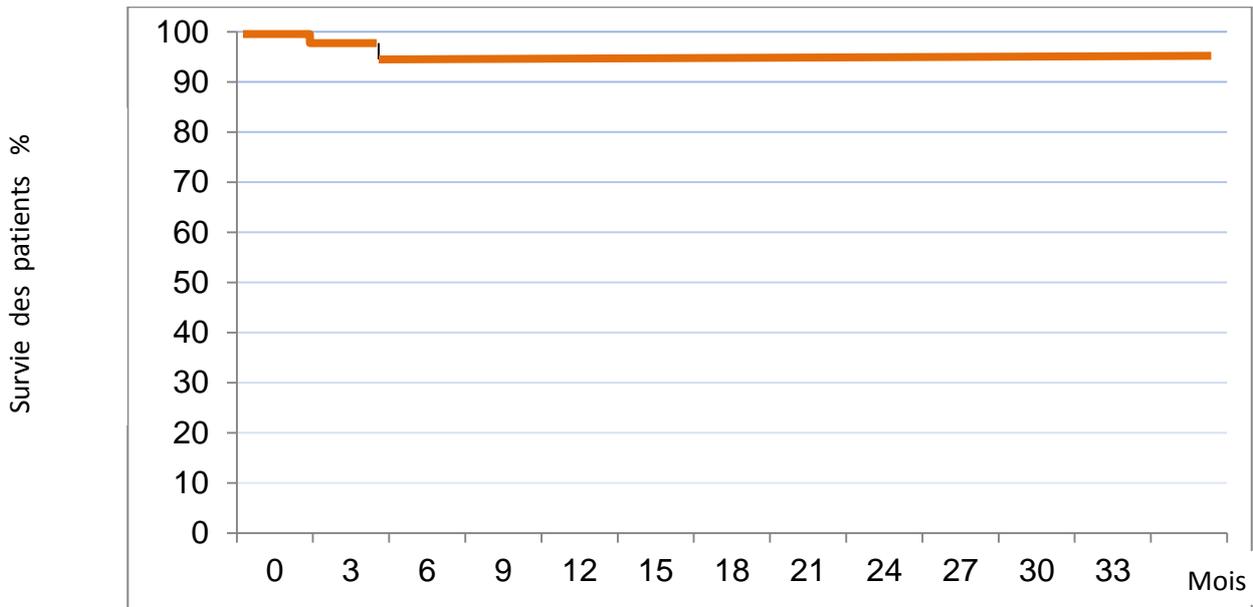
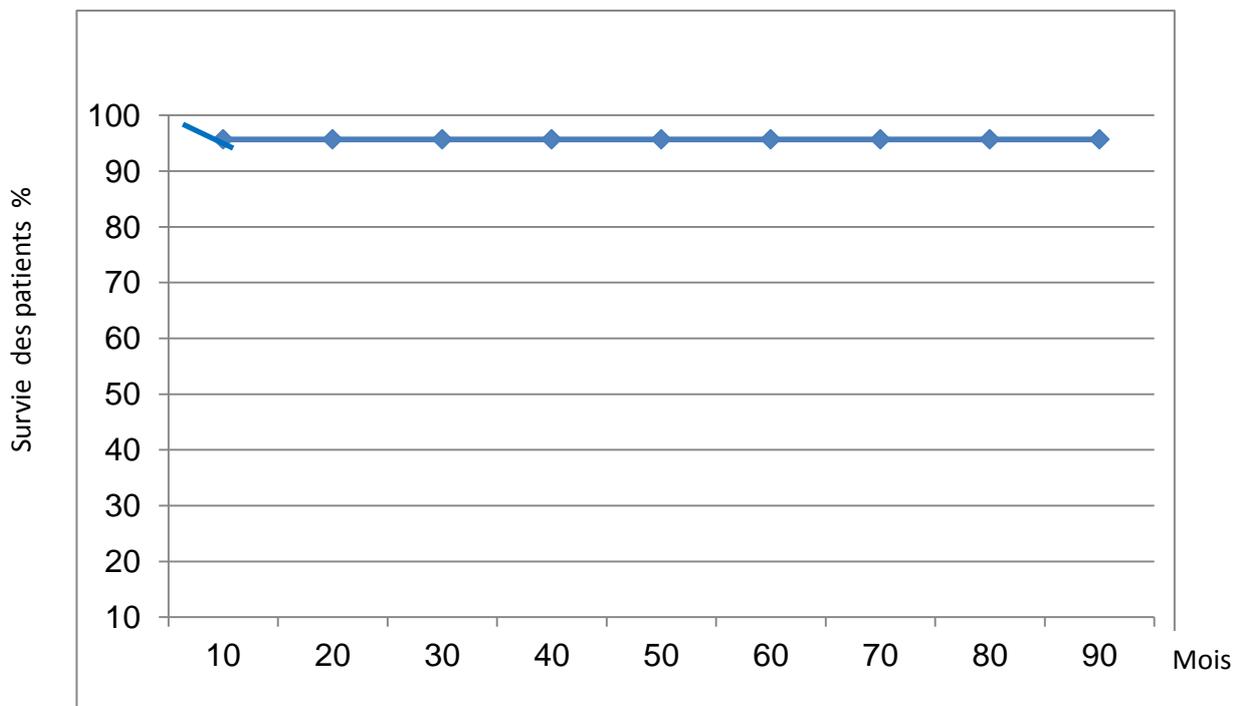


Fig.53. Courbe actuarielle de survie des patients



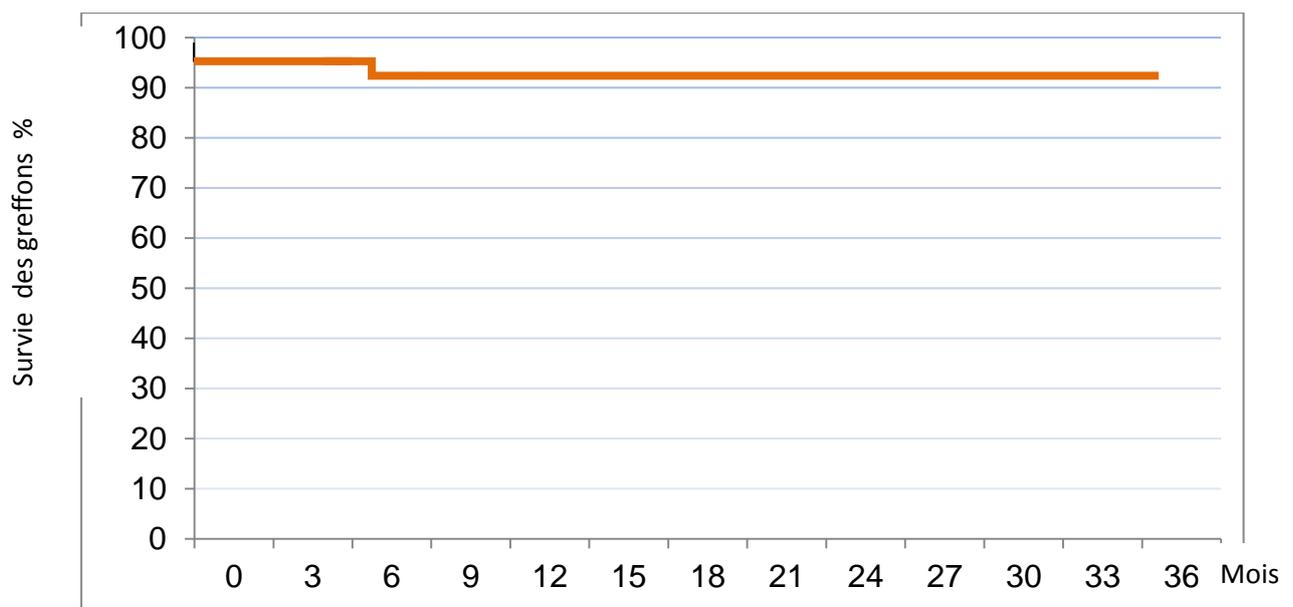
La survie des patients est de 95,7% à 1 an.

On déplore le décès de deux patients :

- L'un qui a été opéré dans sa ville natale pour une pathologie proctologique ; est décédé en post-opératoire immédiat avec un greffon fonctionnel.
- L'autre patient a fait une succession d'infections ; mort dans un état de septicémie avec une fonction rénale modérément perturbée.

17.2. La survie des greffons :

Fig.54. Survie des greffons selon la méthode de Kaplan Meier.



La survie des greffons est de 91,7% à 1 an.

Nous avons noté la perte de deux greffons :

- L'un d'une nécrose corticale secondaire à une section vasculaire accidentelle survenue en per-opératoire, le rein n'a jamais récupéré une fonction rénale (greffon non viable).
- L'autre secondaire à une thrombose de la veine du greffon survenue au sixième mois.

DISCUSSION

Notre travail concerne l'étude de 49 patients transplantés rénaux à partir de donneurs vivants de juin 2003 à Décembre 2009.

1. LE RECEVEUR :

Il s'agit de 35 hommes (71,5 %) et 14 de femmes (28,5 %) dont l'âge moyen est de $32,8 \pm 4,9$ ans (âges extrêmes de 18 à 56 ans).

C'est une population jeune de patients transplantés rénaux puisque 78.65% sont âgés entre 20 – 40 ans.

Tableau 59. Comparaison des étiologies des néphropathies.

NEPHROPATHIES		Notre série	Barrou
Né- phropathies Gloméru- laires	Nombre	8	30
	%	16.32%	47.6%
Né- phropathies Tubulo- Interstitielles	Nombre	3	10
	%	6.12%	15.87%
Nephroangiosclérose	Nombre	2	2
	%	4.08%	3.1%
Polykystose rénale	Nombre	1	0
	%	2.04%	0
Néphropathies Indé- terminées	Nombre	35	21
	%	71.42%	33.3%

L'étude épidémiologique de l'insuffisance rénale de nos patients nous renvoie à ce qui se voit habituellement en consultation de néphrologie à savoir :

71.42 % des néphropathies sont d'origine indéterminée (car 65.3% des patients qui arrivent au stade terminal de l'insuffisance rénale ne sont vus par un néphrologue pour la première fois que moins d'un mois avant d'entamer la thérapeutique de suppléance à savoir la dialyse et uniquement 18.36% des patients ont un suivi néphrologique régulier au-delà d'un an avant de commencer la dialyse).

Les néphropathies glomérulaires sont la première cause de l'insuffisance rénale. Barrou(150) dans son étude retrouve 47.6% des néphropathies sont glomérulaires dont 3 sont d'origine diabétique ; les néphropathies indéterminées représentent le 1/3 des néphropathies.

La transplantation rénale en Algérie, se fait exclusivement à partir du donneur vivant apparenté, exceptionnellement quelques patients peuvent faire une transplantation préemptive (aucune dans notre série) ; sinon la majorité des patients seront dialysés avant la transplantation: 96% en hémodialyse et 4% en dialyse péritonéale dans notre série; cette durée varie d'un patient à un autre de (5 à 120 mois) avec une moyenne de 28.38 ± 24.93 mois.

Il y'a juste quelques années avant l'introduction de l'érythropoïétine et récemment du fer injectable ; les transfusions sanguines étaient largement pratiquées dans les centres de dialyse non pas pour entrainer un état de tolérance mais pour corriger l'anémie des patients dialysés qui rendait la séance de dialyse des patients intolérable par les hypotensions ; les douleurs thoraciques et l'asthénie qu'elle entraine.

On constate que près de 58% ont reçu au moins une transfusion sanguine lors des séances d'hémodialyse sans qu'aucun protocole ne soit réalisé à la recherche d'anticorps anti-HLA.

Au début de notre expérience et jusqu'à 2008 (date de la recherche d'Ac lymphocytotoxiques par méthode ELISA au niveau du laboratoire d'immunologie du CHU de Blida) un protocole transfusionnel est fait chez 17 patients (34.6%).

Les patients déjà transfusés recevaient une transfusion spécifique et une recherche d'anticorps lymphocytotoxiques est réalisée.

Depuis cette date aucune transfusion spécifique n'est réalisée.

Un des risques de la transfusion spécifique est l'immunisation contre le donneur.

La revue de la littérature fait état d'un pourcentage en général plus important oscillant entre 9 et 15%. En ce qui nous concerne, nous avons écarté une patiente polytransfusée qui a développé des Ac lymphocytotoxiques.

Pour Barrou (150) de l'équipe de la pitié Sal pétrière (France); un protocole transfusionnel est réalisé pour tous les patients recevant un rein de donneur vivant de 1985 à 1995.

Le protocole transfusionnel :

Tableau 60. Le protocole transfusionnel avant la transplantation.

Protocole transfusionnel	Nombre	%
B.BARROU (N= 63)	35	55.5%
Notre série (N= 49)	17	34.6%

Actuellement, toutes les équipes de transplantation reviennent sur l'effet bénéfique de la transfusion.

1. LE DONNEUR :

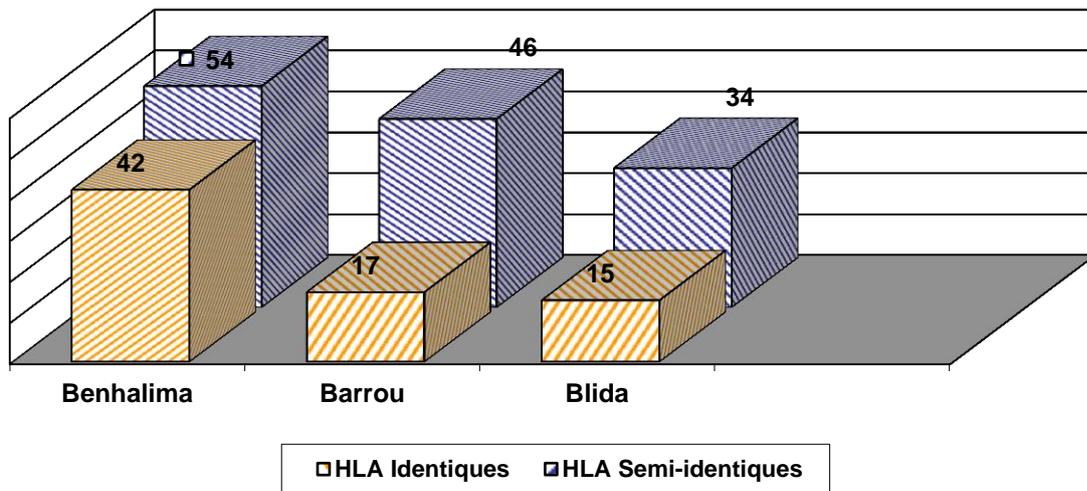
Est âgé de 41.1 ± 12.7 ans (on s'est basé plus sur l'âge physiologique pour la sélection des donneurs, mais à chaque fois est exigé une clearance de la créatinine supérieure à 80 ml/min) ; dans presque 2/3 des cas, il s'agit d'un donneur de sexe féminin.

2.1. Le typage HLA

Tableau 61. Le typage HLA

Type HLA	HLA IDENTIQUE		HLA SEMI IDENTIQUE		TOTAL
	Nombre	%	Nombre	%	
M. BENHALIMA	42	43.8%	54	56.2%	96
B. BARROU	17	26.9%	46	73.1%	63
NOTRE SERIE	15	30.6%	34	69.3%	49

Fig.55. Typage HLA.



La transplantation rénale dans notre série n'est réalisée qu'à partir du donneur vivant, l'identité HLA de nos patients est de 30.6% HLA identiques et de 69.3% HLA semi-identiques ; la même prédominance du groupe tissulaire HLA- semi – identique est retrouvée par Benhalima(151). Barrou (150) retrouve la même prédominance du type HLA – semi-identique 69.3% de ses patients.

2.2 : Le lien du donneur :

Tableau 62. Relation donneur—receveur : évolution des différents types de donneurs entre 1995 et 2005 aux Etats-Unis (registre nord-américain UNOS).

Donneur	1995 (%)	2000 (%)	2004 (%)
Fratrie	45	34.8	28
Parents	22.3	13.3	10.9
Enfants	15	17.8	17.6
Autres apparentés	5.3	7.5	7.7
Conjoints	7.6	12.2	11.6
Non apparentés	4.7	14	20.9

Tableau 63. Relation donneur—receveur

Relation familiale Auteurs	Nombre de malades	Fratrie	Parents - Enfants	Enfants-Parents
Sulleiman coll.	880	685 77.84%	170 19.31%	25 2.89%
GRES coll.	96	43 44.8%	41 42.7%	2 2.1%
NIAUDET coll.	141	9 6.38%	132 93.61%	0
BARROU coll.	63	35 55.5%	28 44.4%	0 0%
NOTRE SERIE	49	23 46.9%	20 40.8%	06 12.2%

La majorité des séries de transplantation rénale à partir du donneur vivant apparenté retrouvent une prédominance du don de rein entre la fratrie : Niaudet (188) ; Grès (154) ; Barrou (150) et notre série respectivement : 6.38% (série pédiatrique) ; 44.8% ; 55.8% et 46.9%

Les parents sont en deuxième position. La constatation faite par presque toutes les équipes est que le don de rein d'un enfant à son père ou à sa mère est faible (non pas que les enfants ne veulent pas donner leur rein à leurs parents ; mais que ceux – ci refusent le don de leurs enfants et se proposent en premier pour un don quand l'un de leurs enfants est insuffisant rénal, c'est ce que nous constatons en consultation pré-greffe). C'est ce qui ressort aussi du registre Américain (UNOS).

On a essayé autant que faire se peut d'apparier le donneur et le receveur sur le plan sérologique (CMV – EBV – HSV) mais avec une sérologie virale hépatitique B et C et HIV obligatoirement négative (un seul de nos patient HCV positif a été transplanté après avoir été traité par l'interféron et dont la charge virale est négative).

2.3. Le rein prélevé :

Tableau 64. Le rein prélevé.

REIN PRELEVE		REIN DROIT	REIN GAUCHE
Auteurs			
B.BARROU N= 63	Nombre	06	57
	%	9.5%	90.4%
JP. SARRAMON N= 55	Nombre	06	49
	%	10.9%	89.09%
Notre série N= 49	Nombre	08	41
	%	16.32%	83.63%

Le prélèvement du rein droit n'est privilégié que pour des raisons anatomiques (plusieurs artères à gauche). Dans notre série ; il n'a été prélevé que chez 08 donneurs et chez 06 donneurs dans la série de Barrou(150).

41 reins gauches ont été prélevés et seulement 8 reins droits essentiellement pour des raisons anatomiques, en général l'existence de deux artères au niveau du rein gauche. Pour Barrou le rein gauche a été prélevé chez 57 donneurs (90.4%) et dans 89.09% dans l'étude de Sarramon(152).

L'anastomose artérielle termino-terminale avec l'artère hypogastrique est réalisée de principe dans 93.87% des cas. L'anastomose veineuse de type termino-latéral avec la veine iliaque dans 100% des cas. L'anastomose urétéro-vésicale est réalisée avec une sonde JJ protectrice dans 40,81% des cas.

Les transplantations à partir du donneur vivant ont des particularités qui peuvent influencer le traitement immunosuppresseur post-greffe : rein de bonne qualité et bonnes conditions de transplantation qui permettent une reprise immédiate de la fonction rénale avec un débit de filtration glomérulaire élevé, et moindre risque de rejet aigu. Il paraît raisonnable d'utiliser un traitement d'induction par anticorps

monoclonal anti-récepteur de l'IL2 chez les receveurs de rein de donneur vivant apparenté (à l'exception des transplantations HLA identiques).

Concernant le traitement d'entretien, il semble important de préserver le capital néphronique du greffon en utilisant des inhibiteurs du signal de prolifération à la place des anticalcineurines. En revanche, pour les transplantations où donneur et receveur sont HLA-identiques, il est plus difficile d'émettre des recommandations car de nombreuses questions restent encore sans réponse tant que des études randomisées spécifiques n'ont pas été mises en place.

3. Le traitement d'induction :

Tableau 65. Le traitement d'induction utilisé.

Induction par Anticorps	NOMBRE	%
K- L. Hardinger	146	100%
Bardi	183	61.4%
Notre série	36	73.4%

L'intérêt d'un traitement d'induction par anticorps monoclonal anti-récepteur de l'IL2 (RIL2) ou par ATG en transplantation à partir du donneur vivant a fait l'objet de quelques publications.

K-L ; Hardinger et coll. (153) en étudiant l'intérêt d'une induction par ATG dans une étude monocentrique ayant analysé la survie et le risque de rejet aigu dans une cohorte de 146 transplantés à partir de donneurs vivants apparentés ont montré que l'incidence de rejet aigu à 1 an était extrêmement faible de 2 %. Les auteurs ont comparé cette incidence à l'incidence nationale obtenue chez des patients non traités par ATG et de démographie comparable, qui est de 21 % ($p < 0,001$),

La survie du patient était de 96 % et celle du greffon de 82 % à 5 ans et ont établi une relation entre les résultats obtenus dans leur centre et l'administration de thymoglobuline.

Bardi (159) dans sa série incluant des transplantés rénaux à partir de donneurs vivants et en mort encéphalique; des anticorps mono ou polyclonaux sont administrés chez 61.4% de ses patients.

Dans la phase d'entretien ; bien qu'il n'y a pas de protocole immunosuppresseur type à utiliser systématiquement en transplantation d'organe ; on s'est basé sur certaines règles à savoir :

- L'identité HLA : identique ou semi identique.
- Le patient possède ou non des anticorps anti-HLA.
- Les effets secondaires de la ciclosporine (problèmes cosmétiques chez la femme)
- Obésité ou antécédents familiaux de diabète....

Divers protocoles se sont dégagés ; surtout au début de l'introduction de la transplantation au niveau du service nous avons été accompagnés par des confrères qui avaient plus d'expérience en matière de transplantation rénale ; ce qui nous a motivé à être plus agressif en matière d'immunosuppression chez les patients HLA-identiques. Au fur et à mesure cette immunosuppression a été réduite.

4. Survie des patients et des greffons:

Tableau 66 A. La survie des patients à un an de la transplantation

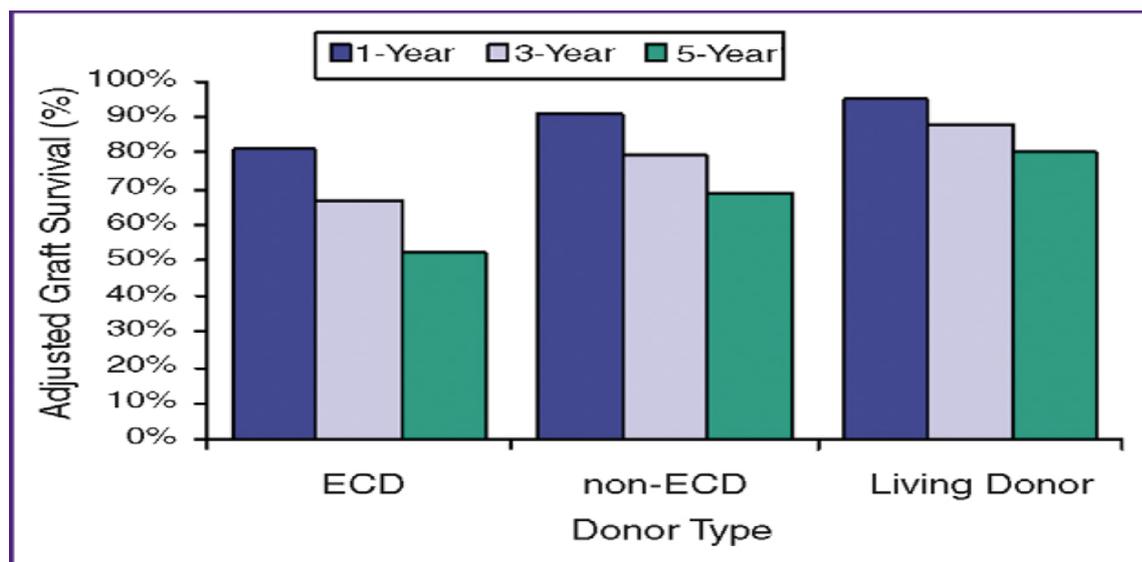
Auteurs	Nombre de patients	Survie des patients
B. Barrou	63	100%
Bardi	298	95.9%
G. Louis	35	100%
Notre série	49	95.7%

Tableau 66 B. La survie des greffons à un an de la transplantation

Auteurs	Nombre de patients	Greffon	
		HLA identique	HLA semi - identique
B. Barrou	63	100%	91%
Bardi	298	94.9%	
J .M. Cecka.	5113	95% (n=1493)	90% (n=4620)
G. Louis	35	97%	
Notre série	49	80%	97.9%

Les publications rapportant l'expérience de la transplantation par rein de donneur vivant de différents pays, qu'elle soit monocentrique ou l'analyse d'un registre national, montrent toutes que la survie du greffon rénal issu d'un donneur vivant est significativement meilleure que celle du greffon de donneur décédé. Le principal justificatif de la greffe à partir de donneurs vivants est la meilleure survie des greffons. La survie des greffons à un an, des patients de notre série est de 91.7%. Pour Barrou(150) la survie à un an des patients de sa série était de 100%, celle des greffons est de 100% chez les patients HLA identiques et de 91% chez les HLA semi-identiques. Cecka(160) en analysant une grande série de donneurs vivants retrouve une survie du greffon à un an qui dépasse les 90% (81% contre donneur décédé). Bardi(159) retrouve une survie du greffon à 94.9% la première année de la transplantation. Louis (156) dans une série de 35 patients transplantés par rein de donneur vivant décrit une survie des patients à 100% et une survie des greffons de 97% la première année.

Tableau 67. Survie du greffon en fonction de la « qualité » de donneur aux Etats-Unis (transplantations réalisées entre 1998—2003). (Extrait du rapport 2005 de l'UNOS)



ECD : donneur marginal (expanded donor criteria). Non-ECD : donneur standard. LRD : donneur vivant

La transplantation rénale à partir du donneur vivant ne nécessite qu'une immunosuppression allégée, le risque de décès par infection se trouve diminué, d'où la survie des patients est augmentée. Dans notre série la survie des patients est de 95.7%, nous déplorons le décès de deux patients. Barrou(150) ne signale aucun décès à un an de la transplantation (après avoir exclu les six patients qui ont été perdus de vue à 13 ± 57 mois). Bardi(159) signale dans son étude une survie des patients à un an de 95.9%.

5. Les décès :

5.1. La fréquence des décès

Tableau 68. La fréquence des décès des patients transplantés.

AUTEURS	NOMBRE	%
Dimitroulis (N= 1367)	175	12.8%
Shimmura (N=1594)	105	6.58%
Barrou (N= 63)	0	0
Bardi (N= 298)	63	21.1%
Notre série (N= 49)	2	4.08%

5.2. Les causes des décès :

Tableau 69. Les causes des décès.

Les étiologies des décès	Cardio-vasculaires	Infectieuses	Tumeurs	Autres	Indéterminées
Bardi N= 298	8 12.7%	29 46.0%	7 11.1%	-	19 30.1%
Dimitroulis N= 1367	64 36.6%	35 20%	33 18.8%	12 6.9%	31 17.7%
H. Shimmura N= 105	35 33%	25 24%	16 15%	29 28%	- -
Notre série N= 49	-	1 2.04%	-	-	1 2.04%

Les décès sont représentés en majorité par les causes cardio-vasculaires et infectieuses.

On déplore dans notre série le décès de deux patients (4.08%) :

- ✓ L'un se fait opérer au troisième mois post-transplantation au niveau de l'hôpital de sa ville natale pour une pathologie proctologique ; décède à J0 post-opératoire avec un greffon fonctionnel.
- ✓ Le deuxième patient dont les conditions socio-économiques sont précaires (habitant dans un bidonville) ; a fait une succession d'infections ; mort d'une septicémie avec une fonction rénale perturbée.

Dimitroulis (157) note le décès de 175 patients (12.8%) ,la majorité avec un greffon fonctionnel. les causes les plus fréquentes des décès sont :les événements cardio-vasculaires ,les états de choc et l'infarctus du myocarde ($n= 64;36.6\%$), l'infection ($n= 35; 20\%$), les cancers($n= 33 ;18.8\%$), l'insuffisance hépatique ($n= 12; 6.9\%$), chez 31 patients (17.7%), la cause n'est pas spécifiée ou n'est pas en rapport avec la transplantation rénale (pancréatite, traumatisme, etc).

Shimmura (158) et coll. retrouvent une prépondérance des décès d'origine cardio-vasculaire et infectieuse respectivement dans 33% et 24%. Dans la série de Bardi(159) les infections représentent la cause la plus fréquente des décès : 46%

6. La perte du greffon:

Tableau 70. La fréquence de la perte du greffon.

Auteurs	Nombre de patients	Nombre	%
B. Barrou	63	6	9.5%
R. Bardi	298	16	5.36%
JP. SARRAMON	55	3	5.45%
Notre série	49	2	4.08%

Les rejets sont la cause primordiale de retour en dialyse. Dans notre série, ce sont des complications vasculaires qui sont responsables du retour en dialyse : l'un en post-opératoire immédiat entraînant une nécrose corticale, l'autre secondaire à une thrombose veineuse. Dans la série de Barrou (150) le rejet aigu ne répondant pas au traitement dans deux cas et non traité du fait d'infections sévères associées chez deux patients. Dans la série de Bardi(159) la néphropathie d'allogreffe est responsable de 50% des causes de retour en dialyse.

Sarramon (152) décrit trois pertes de greffons : l'une en coeliochirurgie due à une erreur de compatibilité et deux par lombotomie : l'une due à une mauvaise perfusion du rein par instabilité hémodynamique ; l'autre secondaire à une thrombose précoce de la veine rénale.

7. La morbidité peri-opératoire :

7.1. Le retard de reprise de la diurèse :

Chez le receveur d'un rein de donneur vivant ; la diurèse est immédiate après le declampage des vaisseaux et le réchauffement du patient, à l'inverse de la transplantation à partir de donneurs cadavériques. Le retard de la reprise de la diurèse chez le donneur vivant est attribué à l'hypothermie passagère du receveur. Il a été signalé des anuries liées à des tubulopathies dues à un spasme vasculaire au moment du prélèvement ; ischémie chaude trop longue, un mauvais conditionnement du rein. Le retard de reprise de la diurèse est une anurie passagère due le plus souvent à un spasme vasculaire au moment du prélèvement, a été observé chez 8 patients (16.3%) dans notre série. La reprise de la diurèse est la règle après réchauffement du rein.

Tableau 71. Le retard de reprise de la fonction rénale (RRF).

Retard de reprise de fonction	Nombre de patients	Nombre	%
Barrou	63	0	0%
Bardi	298	23	9.4%
DW .Gjertson			< 10%
A. Usta	135	3	2.2%
I. Szwarc	787	157	20%
Notre série	49	2	2.04%

On parle de reprise retardée de fonction (RRF) lorsqu'une insuffisance rénale aiguë (IRA) du greffon rénal survient dans la période post-opératoire immédiate, révélée par une anurie, une oligurie ou une IRA à diurèse conservée. Dans moins de 5 % des cas, la RRF est irréversible (on parle de « non-fonction primaire du greffon » ou de « greffon non viable »).

La prévalence de la RRF est variable selon la définition utilisée, mais généralement comprise entre 20 et 30 % des cas.

Dans notre série ; nous avons été confrontés à deux patients (4.08%) qui avaient présenté un retard de reprise de diurèse :

- ✓ Dans le premier cas : il s'agit d'un spasme survenu au déclampage vasculaire qui a nécessité une reprise chirurgicale.
- ✓ Le deuxième patient : section vasculaire accidentelle lors du prélèvement qui a engendré une nécrose corticale.

A. Usta (161) décrit une fréquence de 2.2% de reprise retardée de fonction rénale qui a nécessité la prise en charge en dialyse pendant 2 à 3 semaines. Barrou(150) ne signale aucun retard de reprise de fonction rénale. DW .Gjertson(160) note moins de 10% de retard de reprise de fonction rénale dans sa série de transplantation par rein de donneur vivant non apparenté.

Par contre quand le donneur est en état de mort encéphalique ; du fait de la durée d'ischémie froide qui peut être allongée ; de même que les conditions hémodynamiques instables du donneur peuvent influencer la qualité du rein à prélever ; c'est ce qui est noté par I. Szwarc (162) qui retrouve une fréquence de reprise retardée de fonction avoisinant les 20%.

8. Les complications hématologiques :

L'anémie est une des complications les plus fréquentes de l'insuffisance rénale chronique (IRC) et sa sévérité suit celle de la maladie rénale. Elle contribue largement au syndrome urémique et est associée, chez le patient en IRC, à une moins bonne qualité de vie, une diminution des capacités physiques et à une augmentation du risque cardiovasculaire.

A distance de la transplantation, le retour à une fonction rénale satisfaisante est le plus souvent responsable de la correction de l'anémie, la synthèse rénale d'érythropoïétine étant normalement régulée chez ces patients. Certains développent même une polyglobulie. Cependant, de nombreux patients sont anémiques, alors même que la fonction de leur greffon est satisfaisante.

Dans notre série, avant la transplantation plus de 70 % des patients ont un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl (valeur la plus couramment utilisée dans la littérature).

Si on tient compte d'un taux seuil d'hémoglobine pour définir l'anémie :

- Hommes : hémoglobine < 13 g/dl : 89% sont anémiques.
- Femmes : hémoglobine < 12 g/dl : 100% sont anémiques.

8.1 : La fréquence de l'anémie après la transplantation

Tableau 72. La fréquence de l'anémie après la transplantation

Anémie	Fréquence
Moore	30%
Mix	21%
Choukroun	34%
Notre série	23.3%

Si on se tient à la définition qui admet des valeurs d'hémoglobine de 12 g/dl et d'hématocrite à 38% ; chiffres au dessous desquels une personne est dite anémique.

Dans notre série, nos transplantés rénaux présentent une anémie à une fréquence de 73.5% ; 43.7%, 35,9% et 23.3% respectivement à 1 ; 3; 6 et 12 mois de la transplantation rénale. Moore (163) et al. en utilisant le seuil de 38 % d'hématocrite chez l'homme et de 35 % chez la femme, 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.

En utilisant le seuil de 36 % d'hématocrite indépendamment du sexe, Mix (169) et al. retrouvent une prévalence d'anémie de 76 % au moment de la greffe et de 21 % après un an, les femmes avaient un hématocrite moyen plus bas. Choukroun (165) 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.

8.2 : La polyglobulie :

Tableau 73. La fréquence de la polyglobulie après la transplantation

AUTEURS	NOMBRE	%
A. Kolonko (N=385)	73	19.6%
N. ZBITI (N= 74)	11	14.4%
Notre série	3	6.12%

La polyglobulie peut se voir en transplantation rénale.

Dans notre série trois patients (6.12%) ont présenté une polyglobulie après le sixième mois de la transplantation :

- chez un patient hypertendu la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (Triatec ®) a permis de faire baisser l'hématocrite.
- Chez le deuxième patient ; le taux d'hématocrite s'est stabilisé aux alentours de 48 à 50% sans aucune médication.
- Le troisième patient a présenté une polyglobulie à 58% d'hématocrite (> 17.6 g/dl d'hémoglobine) durant l'été sans signes de déshydratation surajoutée ; une saignée a été réalisée faute de l'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion du fait de la présence d'une sténose significative de l'artère du greffon. Après angioplastie et mise en place d'un stent, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (Triatec ® 1.25 mg/j) est utilisé maintenant une hémoglobine inférieure à 16 g/dl.

Kolonko(166) et coll. notaient que 19.0% de leurs patients présentent une polyglobulie dont 9.6% ont un taux d'hématocrite supérieur à 55% et que cette polyglobulie est présente chez 36% de leurs patients la première année de la transplantation. N. ZBITI (167) et coll. dans une série de 74 transplantés rénaux (65 par donneur vivant et 9 par donneur cadavérique) objectivent 11 patients (14.8%) ont une polyglobulie apparue à 9 ±7mois de la transplantation rénale.

C la leucopénie :

Est fréquente durant la période d'induction (J0 – J7) correspondant à l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur lourd comprenant des anticorps poly ou monoclonaux. L'utilisation du sérum antilymphocytaire s'est accompagnée dans 47.61% d'une leucopénie inférieure à 3000/mm³ imposant la réduction des doses. L'association sérum antilymphocytaire – Ciclosporine A est très pourvoyeuse de leucopénie que sérum antilymphocytaire – Tacrolimus (47.61% vs 30.76%). Par contre l'utilisation d'un anti IL 2 ou l'absence d'utilisation d'anticorps polyclonaux ne s'est accompagné d'aucun cas de leucopénie (30.61%).

D – la thrombopénie :

Est observée dans 26.53% des cas ; jamais responsable d'un saignement actif ni si importante qu'elle aurait imposé la diminution ou l'arrêt du traitement. Cette fréquence de la thrombopénie est élevée lors de l'association sérum antilymphocytaire – Ciclosporine A (38.09%) vs sérum antilymphocytaire – Tacrolimus (23.07%) contre seulement un malade qui a présenté une thrombopénie qui n'a pas reçu d'anticorps.

9. Les complications cardio-vasculaires

9.1. L'hypertension artérielle :

Un consensus, prenant en compte les conséquences cardiovasculaires de l'hypertension artérielle chez les patients transplantés, donne comme cible des chiffres de 130 mm Hg pour la pression systolique et de 80 mm Hg pour la pression diastolique, comme pour la population des patients non transplantés atteints d'une néphropathie.

9.1.1. La fréquence de l'hypertension artérielle :

Tableau 74. La fréquence de l'hypertension artérielle

HTA	Nombre de patients	Nombre	%
R.BARDI	298	180	60.4%
I. MPIO	90	61	67.7
Notre série	49	26	52,6%

59.1% des patients sont hypertendus avant la transplantation rénale et seulement 40.8% sont normotendus. Dans notre série, après la transplantation rénale la fréquence de l'hypertension artérielle a baissé les premiers mois pour s'élever ensuite, allant de 30,6%, 36,7%,50% et 52,6% respectivement à M1, M3, M6 et M12, la même fréquence de 60.4% est retrouvée par Bardi (159). La population normotendue des patients en hémodialyse développe une hypertension artérielle dans 35% des cas, elle est de 67.7% dans la série de MPIO (168) et de 60.4% dans la série de Bardi(159).

Parmi les patients normotendus (35%) sont devenus hypertendus après la transplantation. Par contre les malades qui n'ont jamais reçu les inhibiteurs de la calcineurine n'ont jamais développé une hypertension artérielle.

9.1.2. La fréquence de la sténose de l'artère du greffon :

Tableau 75. La fréquence de la sténose de l'artère du greffon

Auteurs	Nombre malades	sténose	%
MERKUS	1165	65	5.5%
FONTAINE	715	10	1.39%
BENOIT	170	03	1.76%
DIMITROULIS	1367	19	1.38%
SARRAMON	55	12	21.8%
Notre série	49	07	14.28%

Les sténoses de l'artère rénale peuvent être dues à des mécanismes que le chirurgien peut contrôler : rupture de l'intima, plicature artérielle, anastomose trop serrée et choix de la solution de conservation(190 ;191 ;192) ; alors que d'autres sont d'origine immunologique par cicatrisation anormale de l'intima qui prolifère et constitue la sténose. Les cellules musculaires lisses migrent dans l'intima à partir de média (194), le taux de sténose de l'artère rénale est deux fois plus important après un rejet cellulaire (195).

Dans notre étude ;une sténose de l'artère du greffon est notée chez sept patients (14.2%) :

- pour trois patients c'est une découverte lors d'un bilan de contrôle par échodoppler ;
- chez une autre patiente devant l'apparition d'une hypertension artérielle
- elle est à l'origine d'une hypertension artérielle et d'une altération de la fonction rénale chez 3 patients. Après la dilatation par angioplastie transluminale et pose d'un stent, on note un équilibre tensionnel chez tous les patients et une amélioration de la créatininémie chez deux patients.

Le traitement interventionnel n'est pas toujours nécessaire d'emblée, dans la série de Merkus (192), 23 sur 24 malades ont eu un bon résultat avec un traitement médical, 9 ont été traités par dilatation avec 30% de succès, 30 ont été traités par chirurgie avec 63% de succès et 2 patients ont perdu leur greffon suite à une thrombose.

Dimitroulis(157) note dans sa série de 1367 transplantations rénales une sténose artérielle rénale de l'ordre de 1.38%; chez 14 patients (24.6%) cette sténose s'accompagne d'une hypertension artérielle et d'une altération de la fonction rénale ; chez 8.8% des patients c'est une découverte systématique lors du contrôle échographique. Une angioplastie trans luminale avec pose d'un stent est réalisée dans 28.1%.

La sténose de l'artère du greffon rénal est observée dans 1.76% dans la série de Benoit (189) et dans 1.39% de Fontaine (187). Sarramon(152) en comparant deux techniques de prélèvement de rein par voie chirurgicale classique ou par coelioscopie montre que la sténose de l'artère rénale est plus fréquente lors du prélèvement par coelioscopie que par lombotomie (24% vs 17%).

9.2. Les troubles cardio-vasculaires :

Bien que non spécifiques, certaines anomalies du rythme cardiaque ont été observées dans les jours qui ont suivi la transplantation (il s'agit d'extrasystoles ventriculaires) survenues chez des patients âgés de plus de 50 ans.

Un jeune patient qui a développé à dix mois de la transplantation un syndrome de Wolff – Parkinson – White en cours d'exploration en cardiologie.

Un patient a développé une thrombophlébite du membre supérieur le lendemain de l'intervention.

9.3. Les anomalies lipidiques :

Tableau 76 : Les anomalies du cholestérol en fonction de l'anticalcineurine.

Auteurs		J0	M12
S. 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
Notre série	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

Tableau 77: Les anomalies des triglycérides en fonction de l'anticalcineurine.

Auteurs		J0	M12
S. 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
Notre série	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

Les anomalies lipidiques sont fréquentes et précoces au cours de l'insuffisance rénale chronique. Chez les dialysés, on observe en général une hypertriglycéridémie alors que le cholestérol total est dans les limites de la normale et le cholestérol-HDL et l'Apo A significativement abaissés. Après transplantation rénale, on constate un changement du profil lipidique, avec persistance de l'hypertriglycéridémie, et apparition d'une augmentation du cholestérol total et des Apo B.

Ces anomalies lipidiques comme le montre notre étude et celle de S. Deleuze(169) 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 et coll. (170) 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.

10. les complications métaboliques :

10.1. Le diabète post-transplantation :

Tableau 78. La fréquence du diabète à une année de la transplantation.

AUTEURS	Nombre de patients	Nombre	%
N.Kamar	527	37	7%
S. Seifi	101	10	9.9%
BL. Kasiske	11659	1865	16%
Notre série	49	3	6.12%

Des troubles du métabolisme des glucides sont observés dans 16.32% le premier mois de la transplantation. L'incidence du diabète post-transplantation est observée chez 6.12% des transplantés rénaux de notre série. L'étude de la population des transplantés rénaux qui ont développé un diabète post- transplantation de notre série révèle quelques caractéristiques :

- ✓ Une patiente dont le père est diabétique non insulino-dépendant ; pour les autres nous ne retrouvons aucun antécédent familial de diabète.
- ✓ Sexe : il s'agit de trois femmes et trois hommes.
- ✓ Deux patientes : l'une est âgée de 32 ans, l'autre de 40 ans; les quatre autres patients sont tous âgés plus de 50 ans.
- ✓ Absence de surcharge pondérale franche avant la transplantation puisque le BMI en pré-greffe est inférieur à 28 Kg/m² chez 4 patients et à 32.8 Kg/m² chez une seule patiente.

- ✓ 4 patients étaient sous tacrolimus et deux sous ciclosporine.
Parmi ces patients 3 ont normalisé leurs chiffres glycémiques et l'insulinothérapie a été arrêtée.

Kasiske (173) et al sur une série de 11,659 transplantés rénaux pour la première fois entre 1996 et 2000, rapportent une incidence cumulative de diabète post-transplantation de 9% et 16% à 3 et 12 mois.

Dans la série de Kamar (171) le diabète apparaît chez 7% de ses patients après une moyenne de 1.6 mois post transplantation.

Seifi et coll. (172) à 12 mois de la transplantation retrouvent dans leur série 9.9% de patients qui ont développé un diabète apparu à 3.9 ± 4.6 mois après la transplantation.

11. les complications infectieuses :

Quelques définitions de l'infection urinaire :

Colonisation:

- présence d'un ou de plusieurs micro-organismes dans l'arbre urinaire sans manifestations cliniques.
- Bactériurie asymptomatique, sans considération de seuil

• *Infection urinaire:*

- Au moins 1 signe clinique (fièvre, signes fonctionnels urinaires, douleur).

et

- Uro-culture positive

• *Infection urinaire nosocomiale:*

- Infection urinaire acquise dans une structure de soins

Le découpage en trois périodes de temps consécutives après la transplantation, chacune d'elles étant assortie d'un risque infectieux différent reste pertinent depuis plus de 25 ans, malgré les progrès des techniques chirurgicales et l'administration systématique de prophylaxies anti-infectieuses encadrant la transplantation

Pour San Juan(174) et al : l'Incidence des infections (Episodes/1000 jours de transplantation : serait de 4.91 ; 2.02 et 0.28 respectivement le premier mois ; entre le premier et le sixième mois et enfin après le sixième mois de la transplantation.

Tableau 79. 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%
A. Usta	135	8	5.92%
S.S. Senger	63	22	28%
Notre série	49	31	63.2%

11.1. La fréquence des infections en transplantation rénale

Nous avons observé 59 épisodes infectieux contractés par 31 de nos transplantés rénaux (63.2%).

23 épisodes infectieux sont survenus le premier mois chez 18 patients (39%) ; dans 69.5% c'est une infection urinaire ; 17.4% une pneumopathie et dans 12.4% des infections secondaires à la pose d'un cathéter ou une infection génitale.

La période allant du premier au sixième mois est marquée par une prédominance des 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 (176) 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 (175) 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 ; repartis 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(159) 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 (177) 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.

12. Les complications rénales :

L'insuffisance rénale peut être objectivée dans deux périodes :

12.1. En Post –opératoire immédiat :

La non reprise immédiate de la fonction rénale est due soit à:

- ✓ Retard de reprise de la fonction rénale (nécrose tubulaire aigue)
- ✓ Le rejet hyper aigu
- ✓ Les thromboses vasculaires
- ✓ Le greffon non viable

Dans notre série on note deux cas de non reprise de la fonction rénale secondaire à :

- ✓ Section vasculaire accidentelle responsable d'une nécrose corticale.
- ✓ Greffon cyanosé au declampage artériel nécessitant un reclampage vasculaire pour contrôler l'existence d'un thrombus par artériotomie ; récupération deux mois après d'une fonction rénale normale.

12.2. L'insuffisance rénale tardive :

12.2.1. Le rejet aigu :

Tableau 80. La fréquence du rejet aigu

Rejet aigu	Nombre de patients	Nombre	%
R.Bardi	244	102	41.8%
A. Usta	135	6	4.4%
H.Toma(178)	1100	154	14%
B.Barrou	63	25	39.6
L. Ghisdal	259	36	14%
Notre série	49	2	4.08%

Avec les protocoles immunosuppresseurs actuels, la survie du greffon rénal atteint 90 à 95 % et le taux d'épisodes de rejet aigu est de 10 à 20 % à un an.

Deux mécanismes immunopathologiques peuvent être responsables du rejet aigu : le rejet à médiation cellulaire et le rejet à médiation humorale, les deux mécanismes peuvent être intriqués.

L'incidence rapportée du rejet humoral varie de 2,8 à 30 % [180], elle tend à s'accroître en raison de meilleures techniques de détection des anticorps anti-donneur spécifiques, de l'utilisation répandue du marquage C4d et d'une augmentation du nombre de patients retransplantés.

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(181)

Barrou(150) : aucun rejet n'est survenu 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(159) ; note une fréquence élevée de survenue de rejet aigu (41.8% de la population de transplantés rénaux) ; mais depuis l'introduction de nouveaux immuno-

suppresseurs (mycophénolate mofétil) la prévalence du rejet aigu est passée de 51.4% à 22.7%.

Dans notre série ; nous avons constaté une dégradation de la fonction rénale à deux reprises ; n'ayant autre cause à cette altération de la fonction rénale que l'éventualité d'un rejet aigu ; un traitement à base de methylprednisolone en bolus à raison de 500mg/j pendant trois jours est institué car nous ne pouvions pas réaliser la biopsie rénale (aléas de moyens) dans un cas ; la deuxième biopsie nous l'avons réalisée après le traitement qui montrait des lésions de rejet.

Usta(161) note 6 rejets aigus (4.4%) survenus dans sa série de transplantés rénaux. Ghisdal (179) dans une étude multicentrique comparant la survenue d'un premier épisode de rejet aigu chez deux populations de patients transplantés :

- ✓ La population à haut risque : définie par l'existence d'au moins un des critères suivants : avoir un taux d'anticorps anti-lymphocytaires (ou « PRA » ou panel reactive antibody) supérieur ou égal à 30 % à la dernière évaluation (PRA actuel), un taux d'anticorps anti-lymphocytaire historique maximal supérieur ou égal à 50 % (PRA maximal) quel que soit le taux mesuré lors de la dernière évaluation, bénéficier d'une deuxième greffe lorsque l'échec de la première greffe était survenu au cours des deux premières années pour cause de rejet, bénéficier d'une troisième ou d'une quatrième greffe. Chez ces patients (N= 64) 15 (23.4%) ont fait au moins un épisode de rejet aigu ; le marquage des capillaires péri-tubulaires par le C4d était significativement plus fréquent (50 % versus 10 % ; p = 0,03).
- ✓ Il est actuellement bien établi que le marquage des capillaires péri-tubulaires par le C4d est très sensible pour diagnostiquer le rejet humoral (sensibilité du C4d : 95 %, sensibilité de la détection des anticorps anti-donneur; spécifiques : 90 % ; pour poser le diagnostic de rejet humoral) [182],
- ✓ 21 patients (10.76%) à faible risque ont fait au moins un épisode de rejet aigu cellulaire.

12.2.2. Autres étiologies de l'insuffisance rénale;

12.2.2.1 Les pyélonéphrites aiguës du greffon :

Définies par une infection urinaire fébrile chez un patient transplanté rénal, parfois associée à une insuffisance rénale aiguë. Leur fréquence est évaluée entre 12 et 20 % [185, 186]. Elles représentent la forme la plus préoccupante de ces infections car en l'absence de l'initiation rapide d'un traitement approprié, elles peuvent être à l'origine de sepsis sévère, voire de choc septique. Elles seraient susceptibles d'influencer à long terme l'évolution de la fonction rénale voire le pronostic du greffon.

Tableau 81. La fréquence de la pyélonéphrite aigue.

AUTEURS	Nombre de patients	Nombre	%
M.F Mamzer -Bruneel	161	15	9.3%
Notre série	49	4	8.16%

La pyélonéphrite aigue a été observée chez quatre de nos transplantés, à chaque fois elle est accompagnée d'une altération de la fonction du greffon nécessitant une hospitalisation et un traitement antibiotique ciblé.

La récupération de la fonction rénale est la règle sauf chez un patient qui a fait trois épisodes infectieux en deux mois, secondaires à un obstacle qui garde une créatininémie à la limite supérieure. L'incidence des pyélonéphrites aiguës est de 9.3% dans l'étude de Mamzer-Bruneel(176)

12.2.2.2. Thrombose veineuse

La pathologie de la thrombose veineuse du greffon est incomplètement illustrée. Pour McClennan [182], il s'agit probablement d'une altération ischémique de la paroi veineuse. Il existe plusieurs autres hypothèses :

- Un problème technique per-opératoire avec une ischémie chaude prolongée ;
- Une reprise de l'anastomose veineuse ou une reconstruction à partir de la veine cave du donneur
- Une hypovolémie en peri-opératoire favorisant l'hypercoagulabilité ;
- Une extension d'une thrombose ilio-fémorale préexistante ;
- Une compression extrinsèque de la veine par une collection post-opératoire ;

Tableau 82. La fréquence des thromboses veineuses en post-transplantation.

AUTEURS	Nombre de patients	Nombre	%
N.Terrier	654	5	0.7%
H. Mochtar	321	3	0.93%
JP. Sarramon	55	1	1.8%
Notre série	49	1	2.04%

La thrombose de la veine rénale du greffon de pronostic fonctionnel sombre, dans notre série ; elle est apparue tardivement au sixième mois, a été la cause de la perte du greffon. Aucun des malades de la série de terrier(183) ou de Mochtar(184) n'a pu récupérer une fonction rénale. Sarramon (152) décrit une thrombose veineuse secondaire à une section trop courte de la veine lors du prélèvement chez un donneur obèse.

13. Autres complications:

D'autres complications sont survenues au cours du suivi des transplantés rénaux soit en rapport avec la transplantation rénale elle-même soit en rapport avec le traitement immunosuppresseur prescrit.

On notera dans ce cadre :

- Des troubles digestifs à type de diarrhées motrices rebelles aux freinateurs du transit usuels occasionnant chez une patiente une perte de poids ; ce qui nous a motivé d'arrêter le mycophénolate mofétil chez 02 patients et le remplacer par l'azathioprine; ce qui a rétabli un transit normal et un gain pondéral.
- Au dixième mois post-transplantation une transplantée rénale a présenté des douleurs osseuses atypiques et diffuses chez qui l'exploration n'a rien objectivé. Cet épisode de douleurs osseuses a coïncidé avec une tacrolémie à la limite supérieure ; en diminuant les doses de Tacrolimus, nous assistons à la disparition de ces douleurs osseuses.
- Des manifestations cutanées sont observées à type de : acné ; pityriasis versicolor ; onychomycoses et hirsutisme qui a été observé chez 03 patients.
- Un tremblement des extrémités est observé dans 28.57% dans la majorité des cas en rapport avec la prise des inhibiteurs de la calcineurine sans qu'il y'a forcément une toxicité de ceux-ci.
- Une discrète hypertrophie gingivale est observée chez une patiente à partir du huitième mois (la seule patiente qui a présenté une hypertrophie gingivale avant la première année de la transplantation rénale).
- Un patient a présenté des troubles psychiatriques à type d'agitation et d'hallucinations au deuxième mois de la transplantation probablement en rapport avec la prise des corticoïdes (pris en charge par les psychiatres du CHU).

CONCLUSION

La transplantation rénale est le meilleur traitement connu de l'insuffisance rénale chronique terminale. 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.

L'analyse de notre série de 49 transplantés rénaux par donneur vivant apparenté : certes courte, mérite d'être continuée et comparée aux séries des services de transplantation en Algérie pour dégager des protocoles de consensus.

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

Les infections représentent le risque majeur en transplantation ; ainsi 71.2% des infections sont nosocomiales. 39% des infections surviennent lors de la période d'induction où l'immunosuppression est à son maximum.

L'hypertension artérielle est fréquente chez les patients transplantés rénaux (52.6%) la première année. La prise d'un anticalcineurine s'accompagne d'une incidence élevée de patients hypertendus avec une différence significative ($p= 0.05$) pour le produit utilisé : 66.6% des patients sous ciclosporine et 23.1% sous tacrolimus sont hypertendus. L'apparition d'une hypertension artérielle en post- transplantation doit toutefois faire rechercher une sténose de l'artère du greffon (03 patients).

Le diabète induit en post- transplantation est fréquent notamment chez les sujets dont l'âge est supérieur à 50 ans dont les possibilités d'insulinosecretion sont diminuées, celui-ci est fréquent chez les patients sous tacrolimus.

L'ensemble des résultats sont comparables à ceux de la littérature non seulement en terme de survie des patients et des greffons mais aussi en ce qui concerne la survenue des complications secondaires aux effets délétères à moyen et long terme des immunosuppresseurs. Ces résultats sont liés à la sélection des donneurs et receveurs ; une maîtrise de l'acte opératoire ; un allègement du traitement immunosuppresseur notamment chez les receveurs HLA – identiques et au suivi régulier et rigoureux des patients transplantés.

La qualité des résultats est influencée aussi par les avantages qu'offre la transplantation rénale par donneur vivant apparenté, ceci devrait nous inciter à développer la transplantation rénale à partir du donneur vivant apparenté et à l'élargir au cercle de la famille (grands parents, oncles ; tantes ; cousins, cousines, conjoint...) dans la mesure où elle relève d'un geste planifié.

Cependant, la forte incidence de l'insuffisance rénale chronique dans notre pays (100 nouveaux cas /million d'habitants) devrait aussi nous inciter à développer la transplantation à partir du donneur en état de mort encéphalique.

REFERENCES:

1. **Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al.** Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* . 1999, Vol. 341, 1725-30.
2. **Oniscu GC, Brown H, Forsythe JLR.** Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *Am Soc Nephrol* . 2005, Vol. 16, 1859—65.
3. **Cameron JI, Katz J, Devins GM, Whiteside C.** Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta analytic comparison. *Am J Kidney Dis*. 2000, Vol. 35, 629—37.
4. **Mourad G., Garrigue V., Delmas S., Szwarc I., Deleuze S., Bismuth J., Bismuth M., Segondy M.,** Complications infectieuses et néoplasiques après transplantation rénale, EMC, Elsevier, Paris, Néphrologie, 18-065-D-15, 2005.
5. **Solid organ transplantation in the HIV-infected patient.** *Am J Transplant* 2004 et 4(suppl10):83-8
6. **Qiu J, Terasaki PI, Waki K, Cai J, Gjertson DW.** HIV-positive renal recipients can achieve survival rates similar to those of HIV-negative patients. *Transplantation* . 2006, Vol. 81, 1658-61.
7. **Terasaki P, Takemoto S.** Impact of HLA system on organ transplantation: a critical review before the end of the millennium. *Adv Nephrol Necker Hosp* . 1999, Vol. 29, 163-75.
8. **Coupe S, Giral-Classe M, Karam G, Morcet JF, Dantal J, Cantarovich D, et al.** Ten-year survival of second kidney transplants: impact of immunologic factors and renal function at 12 months. *Kidney Int*. 2003, Vol. 64, 674-80.
9. **Patel R, Terasaki PI.** Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 1969, Vol. 280, :735-9.
10. **Cardella CJ, Falk JA, Nicholson MJ, Harding M, Cook GT.** Successful renal transplantation in patients with T-cell reactivity to donor. *Lancet* . 1982, Vol. 2, 1240-3.
11. **Palmer A, Taube D, Welsh K, Bewick M, Gjorstrup P, Thick M.** Removal of anti-HLA antibodies by extracorporeal immunoadsorption to enable renal transplantation. . *Lancet* . 1989, Vol. 1, 10-2.
12. **Claas FH, Witvliet MD, Duquesnoy RJ, Persijn GG, Doxiadis II.** The acceptable mismatch program as a fast tool for highly sensitized patients awaiting a cadaveric kidney transplantation: short waiting time and excellent graft outcome. *Transplantation* . 2004, Vol. 78, 190-3.
13. **G. Opelz.** Improved kidney graft survival in non transfused recipients. . *Transplant Proc* . 1987, Vol. 19(1Pt1), 149-52.
14. **G. Opelz** . The benefit of exchanging donor kidneys among transplant centers. *N Engl J Med* . 1988., Vol. 318, 1289-92.
15. **Kok NF, Alwayn IP, Lind MY, Tran KT, Weimar W.** Donor nephrectomy: mini-incision muscle-splitting open approach versus laparoscopy. *Transplantation*. 2006, Vol. 81, 881-7.
16. **Pessione F, Cohen S, Durand D, Hourmant M, Kessler M, Legendre C, et al..** Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation*. 2003, Vol. 75, 361-7.

17. **Johnson LB, Kuo PC, Schweitzer EJ, Ratner LE, Klassen DK, Hoehn- SaricEW, et al.** Double renal allografts successfully increase utilization of kidneys from older donors within a single organ procurement organization. . *Transplantation* . 1996, Vol. 62, 1581-3.
18. **Keizer KM, Fijter JW, Haase-Kromwijk BJ, WeimarW.** Non-heartbeating donor kidneys in the Netherlands: allocation and outcome of transplantation. *Transplantation* . 2005, Vol. 79, 1195-9.
19. **Curschellas E, Landmann J, Durig M, Huser B, Kyo M, Basler V, et al.** Morphologic findings in "zero-hour" biopsies of renal transplants. *Clin Nephrol* . 1991, Vol. 36, 215-22.
20. **Cosyns JP, Malaise J, Hanique G, Mourad M, Baldi A, Goebbels RM, et al.** Lesions in donor kidneys: nature, incidence, and influence on graft function. . *Transpl Int* . 1998, Vol. 11, 22-7.
21. **Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Amiri MH, Vera SR, Gaber AO.** Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. . *Transplantation* . 1995, Vol. 60, 334-9.
22. **Remuzzi G, Cravedi P, PernaA, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, et al.** Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* . 2006, Vol. 354, 343-52.
23. **Hariharan S, McBride MA, Cohen EP.** Evolution of endpoints for renal transplant outcome. *Am J Transplant* . 2003, Vol. 8, 933–41.
24. **Alonso A, Oliver J.** Causes of death and mortality risk factors. *Nephrol Dial Transplant* . 2004, Vol. 19(suppl3), 8–10.
25. **Matas A.J., Gillingham K.J., Humar A., et al** : Immunologic and non immunologic factors : different risks for cadaver and living donor transplantation. *Transplantation* 2000 et 69:54.
26. **Bumgardner G.L., Hardie I., Johnson R.W.G. et al.** Results of 3-year phase III clinical trials with daclizumab prophylaxis for prevention of acute rejection after renal transplantation. *Transplantation* . 2001, Vol. 72, 839 .
27. **C. Ponticelli.** Progression of renal damage in chronic rejection. . *Kidney Int.* 2000, Vol. 57, S.62 .
28. **R.K Avery.** The relationship between cytomegalovirus and chronic allograft dysfunction. <http://www.mescape.com/medscape/transplantation> . septembre 2000, Vol. , p.1-29 .
29. **Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blancho G, et al.** Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* . 2005, Vol. 353, 770–81.
30. **G. Opelz.** Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet*. 2005, Vol. 365, 1570–6.
31. **Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP.** Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. . *Kidney Int* . 2002, Vol. 62, 311–20.
32. **M.S., ROHR.** Renal allograft acute tubular necrosis. II. A light and electron microscopic study of biopsies taken at procurement and after revascularization. . *Ann. Sur.* 1983 , Vol. 197, 6, 663-671.
33. **SCANDLING, J.L. IZZO, J.J. RICOTTA and S. PAPROCKI.** Influence of cadaveric organ source on delayed renal allograft function. *Transplantation*. 1989, Vol. 47, 2, 245-249.

34. **T., ROSENTHAL.** Expanded criteria for cadaver organ donation in renal transplantation. "In : Renal vascular disease and transplantation". *Urol. Clin. North Am.* 1994, Vol. 21, 2, , 283-292.
35. **LEWIS R., KATZ S., VAN BUREN C., KERMAN R., KAHAN B.** Mechanisms and amelioration of acute renal allograft failure in the cyclosporine era. *Ren. Fail.* 1992, Vol. 14, 3, 267-284.
36. **NEUMAYER H.H., KUNZENDORF U., SCHREIBER M.** protective effects of diltiazem and the prostacycline analogue iloprost in human renal transplantation. *Ren.Fail.* 1992, Vol. 14,3, 289-296.
37. **P.F. HALLORAN, M.A. APRILE, V. FAREWELL, D. LUDWIN, E.K. SMITH, S.Y. TSAI, R.A. BEAR, .** Early function as the principal correlate of graft survival.A multivariate analysis of 200 cadaveric renal transplants treated with a protocol incorporating antilymphocyte globulin and cyclosporine. . *Transplantation,* . 1988, Vol. 46, 2, 223-228.
38. **MARTINEK V., LANSKA V., TSCHERNOSTER E., KOCANDRLE V.** The importance of early renal graft function. *Nephrol. Dial.Transplant.* 1993, Vol. 8, 4, 361-365.
39. **TILNEY.** The early course of a patient with a kidney transplant. "In : *Kidney Trans-plantation, Principles and practice*". , 3rd Edition, Editor P. J. Morris, 1992, Vol. 11, 263-283.
40. **YOKOYAMA I., UCHIDA K., KOBAYASHI T., TOMINAGA Y.,ORIHARA A., TAKAGI H. .** Effect of prolonged delayed graft function on long-term graft outcome in cadaveric kidney transplantation. *Clin. Transplant.* 1994, Vol. 8, 101-106.
41. **HOVARD R.J., PFAFF W.W., BRUNSON M.E., SCORNIK J.C.,RAMOS E.L., PETERSON J.C., FENNELL R.S., CROKER B.P.** Increased incidence of rejection in patients with delayed graft function. *Clin. Transplant.* 1994, Vol. , 8, 6, 527-531.
42. **SHOKEIR A.A., SHAMAA M.A., ABOL-ENIEN H., ELMEKRESH M.M. GHONEIM M.A.** Postrenal transplant ureteral Kock pouch. . *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1994, Vol. 28, 3, 315-318.
43. **T., ROSENTHAL.** Expanded criteria for cadaver organ donation in renal transplantation. "In : Renal vascular disease and transplantation". *Urol. Clin. North Am.* 1994, Vol. 21, 2, 283-292.
44. **SANFILIPPO F., VAUTHN W.K., SPEES E.K., LUCAS B.A.** The detrimental effects of delayed graft function in cadaver donor renal transplantation. *Transplantation.* 1984, Vol.38,6, 643-648.
45. **SANFILIPPO F., VAUTHN W.K., SPEES E.K., LIGHT J.A.,LEFOR W.M.** Benefits of HLA-A and HLA-B matching on graft and patient outcome after cadaveric donor renal transplantation. . *N. Engl.J. Med.* 1984, Vol. 9, 311, 6, 358-364.
46. **Mauyyedi S, Colvin RB.** Humoral rejection in kidney transplantation:new concepts in diagnosis and treatment. . *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002, Vol. 11, 609-18.
47. **Mizutani K, Terasaki P, Bignon JD, Hourmant M, Cesbron-Gautier A,Shih RN, et al.** Association of kidney transplant failure and antibodies against MICA. . *Hum Immunol .* 2006, Vol. 67, 683-91.
48. **Dragun D, Muller DN, Brasen JH, Fritsche L, Nieminen-Kelha M,Dechend R, et al.** Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med.* 2005,Vol. 352,558-69.
49. **Moll S, Pascual M.** Humoral rejection of organ allografts.*Am J Transplant.* 2005, Vol. 5:2611-8.

50. **Watschinger B, Pascual M.** Capillary C4d deposition as a marker of humoral immunity in renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* . 2002, Vol. 13, 2420-3.
51. **Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, et al.** . International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* . 1993, Vol. 44, 411-22.
52. **Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al.** The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* . 1999, Vol. 55, 713-23.
53. **Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, et al.** Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* . 2003, Vol. 3, 708-14.
54. **PF. Halloran.** Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004, Vol. 351, 2715-29.
55. **Cornell LD, Colvin RB.** Chronic allograft nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* . 2005, Vol. 14, 229-34.
56. **Cosyns JP, Malaise J, Hanique G, Mourad M, Baldi A, Goebbels RM, et al.** Lesions in donor kidneys: nature, incidence, and influence on graft function. *Transpl Int* . 1998, Vol. 11, 22-7.
57. **Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Amiri MH, Vera SR, Gaber AO.** Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. . *Transplantation* . 1995, Vol. 60, 334-9.
58. **PELLE G, VIMONT S, LEVY PP et al.** Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing longterm kidney graft function. *Am J Transplant*. 2007, Vol. ; 7(4) , 899-907.
59. **DANTAS SR, KUBOYAMA RH, MAZZALI M, MORETTI ML.** Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Infect*, . 2006, Vol. 63(2) , 117-123.
60. **GIRAL M, PASCUARIELLO G, KARAM G et al.** . Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome.. *Kidney Int*. 2002 , Vol. 61(5) , 1880-1886.
61. **Flynn J.D., Akers W.S., Jones M., Stevkovic N., Waid T., Mullet T., Jahania S.,** Treatment of respiratory syncytial virus pneumonia in a lung transplant recipient: case report and review of the littérature. *Pharmacotherapy* . 2004, Vol. 24 , 932-938.
62. **Ison M.G.** Respiratory viral infections in transplant recipients, *Antivir. Ther.* 2007, Vol. 12, 627-638.
63. **DeSalvo D., Roy-Chaudhury P., Peddi R., Merchen T., Konijetti K., Gupta M., Boardman R., Rogers C., Buell J., Hanaway M., Broderick J., Smith R., Woodle E.S.** West Nile virus encephalitis in organ transplant recipients: another high-risk group for meningoen. *Transplantation* . 2004, Vol. 77, 466-469.
64. **R.H Rubin.** The indirect effects of cytomegalovirus infection on the outcome of organ transplantation,. *JAMA*. 1989, Vol. 261 , 3607-3609.
65. **Falagas M.E., Vardakas K.Z.** Anti-cytomegalovirus prophylaxis in solid-organ transplant recipients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006, Vol. 12, 603-605

66. **Alain S., Rogez S.** Diagnostic de l'infection à cytomégalo­virus in : Mazon M.C. (Ed.), *Cytomégalo­virus*, Elsevier, Paris,, 2002, Vol. ., p 69-89.
67. **Lowance D., Neumayer H.H., Legendre C.M., Squifflet J.P., Kovarik J., Brennan P.J., Norman D., Mendez R., Keating M.R., Coggon G.L., Crisp A., Lee I.C.** Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation,. *N. Engl. J. Med.* 1999, Vol. 340, 1462-1470.
68. **Miller G.G., Dummer J.S.** Herpes simplex and varicella zoster viruses: forgotten but not gone. *Am. J. Transplant.* 2007, Vol. 7, 741-747
69. **R Gourishankar S., McDermid J.C., Jhangri G.S., Preiksaitis J.K.** Herpes zoster infection following solid organ transplantation. Incidence, risk factors and outcome in the current immunosuppressive era,. *Am. J. Transplant.* . 2004, Vol. 4 , 108-115.
70. **S.M, Cockfield.** Identifying the patient at risk of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transplant. Infect. Dis.* . 2001, Vol. 3 , 70-78.
71. **Heo J.S., Park J.W., Lee K.W., Lee S.K., Joh J.W., Kim S.J., Lee H.H., Lee D.S., Choi S.H., Seo J.M., Choe Y.H.** Posttransplantation lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplantation. *Transplant Proc.* 2004, Vol. 36, 2307-2308.
72. **J.K Preiksaitis.** New developments in the diagnosis and management of posttransplantation lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients, . *Clin. Infect. Dis.* . 2004, Vol. 39 , 1016-1023.
73. **Ljungman P., Singh N.** Human herpesvirus-6 infection in solid organ and stem cell transplant recipients, . *J. Clin. Virol.* . 2006, Vol. . 37 Suppl.1, S87-S91.
74. **Marcelin A.G., Calvez V., Dussaix E.** KSHV after an organ transplant: should we screen?, . *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* . 2007, Vol. 312, 245-262.
75. **Brennan D.C., Agha I., Bohl D.L., Schnitzler M.A., Hardinger K.L., Lockwood M., Torrence S., Schuessler R., Roby T., Gaudreault-Keener M., Storch G.A.,** Incidence of BK with tacrolimus versus ciclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction, *Am. J. Transplant.* 5 (2005) 582-594.
76. **Lopez-Medrano F., Aguado J.M., Lizasoain M., Folgueira D., Juan R.S., Diaz-Pedroche C., Lumbreras C., Morales J.M., Delgado J.F., Moreno-Gonzalez E.** Clinical implications of respiratory virus infections in solid organ transplant recipients: a prospective study. *Transplantation.* 2007, Vol. 84, 851-956.
77. **Mourad G., Garrigue V., Delmas S., Szwarc I., Deleuze S., Bismuth J., Bismuth M., Segondy M.** Complications infectieuses et néoplasiques après transplantation rénale. EMC, Elsevier, Paris, *Néphrologie*, 2005, 18-065-D-15.
78. **(HAS), Haute Autorité de Santé.** Conférence de Consensus : Indications de la transplantation hépatique. (<http://www.has-santé.fr>), Lyon, 19-20 janvier 2005.
79. **Humar A., Kumar D., Mazzulli T., Razonable R.R., Moussa G., Paya V.C., Covington E., Alecock E., Pescovitz M.D.** A surveillance study of adenovirus infection in adult solid organ transplant recipients,. *Am.J. Transplant.* 2005, Vol. 5 , 2555-2559.

80. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**,. West Nile virus infections in organ transplant recipients. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* , New York and Pennsylvania, August-September, 2005, Vol. 54 , 1021-1023.
81. **Hirsch H.H., Brennan D.D., Drachenberg C.B., Genevri F., Gordon J., Limaye A.P., Mihatsch M.J., Nickleit V., Ramos E., Randhawa P., Shapiro R., Steiger J., Suthanthiran M., Trofe J.** Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary.
82. **Feuchtinger T., Lang P., Handgretinger R.** Adenovirus infection after allogenic stem cell transplantation, *Leuk. . Lymphoma* . 2007, Vol. 48 , 244-255.
83. **Ozsaran A.A., Ates T., Dikmen Y., Zeytinoglu A., Terek C., Erhan Y., Ozacar T., Bilgic A.** Evaluation of the risk of cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection in renal transplant patients receiving immunosuppressive therapy. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1999, Vol. 20, 127-130.
84. **Hariharan S, Peddi VR, Savin VJ, Johnson CP, First MR, Roza AM, et al.** Recurrent and de novo renal diseases after renal transplantation: a report from the renal allograft disease registry. . *Am J Kidney Dis* . 1998, Vol. 31, 928–31.
85. **Briganti EM, Greame RR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ.** Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* . 2002, Vol. 347, 103–9.
86. **Andresdottir MB, Ajubi N, Croockewit S, Assmann KJ, Hibrands LB, Wetzels JF.** Recurrent focal glomerulosclerosis: natural course and treatment with plasma exchange. . *Nephrol Dial Transplant* . 1999, Vol. 14, 2650–6.
87. **Franco A, Hernandez D, Capdevilla L, Errasti P, Gonzalez M, Ruiz JC, et al.** De novo hemolytic-uremic syndrome/ thrombotic microangiopathy in renal transplant patients receiving calcineurin inhibitors: role of sirolimus. . *Transplant Proc* . 2003, Vol. 35, 1764–6.
88. **Hariharan S, Peddi VR, Savin VJ et al:** Recurrent and de novo renal disease after renal transplantation: a report from the renal allograft disease registry. *Am. J. Kidney. Dis.* 1998,31,928.
89. **Sinclair M.D.** A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation: Analysis at three years. The canadian multicentre transplant study group. *N. Engl. J. Med.* 1986,314,1219-25
90. **Mourad G, Vela C, Ribstein J, Mimran A.** Long-term improvement in renal function after cyclosporine reduction in renal transplant recipients with histologically proven chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation* . 1998, Vol. 65, 661–7.
91. **Ducloux D, Motte G, Challier B, Gibey R, Chalopin JM.** Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol.* | 2000, Vol. 11, 134–7.
92. **JJ Curtis.** Hypertension following kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* . 1994, Vol. ;23, 471-5.
93. **Castillo-Lugo JA, Vergne-Marini P.** Hypertension in kidney transplantation. *Semin Nephrol* . 2005, Vol. 25, 252-60.
94. **RG Luke.** Hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 1987, Vol. 31, 1024-37.

95. **Midtvedt K, Hartmann A, Bentdal O, Brekke IB, Fauchald P.** . Bilateral nephrectomy simultaneously with renal allografting does not alleviate hypertension 3 months following living-donor transplantation. *Nephrol Dial Transplant* . 1996, Vol. 11, 2045-9.
96. **Mimran A, Mourad G, Ribstein J.** Is renal transplantation useful for the understanding of the pathogenesis of hypertension? . *Adv Nephrol Necker Hosp* . 1990, Vol. 19, 53-67.
97. **Rettig R, Grisk O.** The kidney as a determinant of genetic hypertension: evidence from renal transplantation studies. *Hypertension* . 2005, Vol. 46, 463-8.
98. **Guidi E, Menghetti D, Milani S, Montagnino G, Palazzi P, Bianchi G.** Hypertension may be transplanted with the kidney in humans: a long term historical prospective follow-up of recipients grafted with kidneys coming from donors with or without hypertension in their families. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996, Vol. 7, 1131-8.
99. **Olmer M, Noordally R, Berland Y, Casanova P, Coulange C, Rampal M.** Hypertension in renal transplantation. . *Kidney Int* . 1988, Vol. 25 [suppl]., S129-S132 .
100. **Frei U, Schindler R, Wieters D, Grouven U, Brunkhorst R, Koch KM.** Pre-transplant hypertension: a major risk factor for chronic progressive renal allograft dysfunction? . *Nephrol Dial Transplant*. 1995, Vol. 10, 1206-11.
101. **Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al.** Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation*. 1997, Vol. 64, 436-43.
102. **R. Margreiter.** Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomized multicentre study. . *Lancet* . 2002, Vol. 359, 741-6.
103. **European best practice guidelines** for renal transplantation. Arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant* . 2002, Vol. 17(suppl4), S25–6.
104. **Mourad G, Ribstein J, Mimran A.** Converting-enzyme inhibitor versus calcium antagonist in cyclosporine treated renal transplants. *Kidney Int* . 1993, Vol. 43, 419–25.
105. **Kasiske BL,.,** Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 1988. 1988, Vol. 84, 985-92.
106. **Massy ZA.** Hyperlipidemia and cardiovascular disease after organ transplantation. . *Transplantation* . 2001, Vol. 72(suppl6), S13-S15.
107. **Kasiske BL, Klinger D.** Cigarette smoking in renal transplant recipients. . *J Am Soc Nephrol* . 2000, Vol. 11, 753-9.
108. **Turgeon N, Hovingh GK, Fishman JA, Basgoz N, Tolkoff-Rubin NE, Doran M, et al.** Safety and efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in kidney and liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* . 2000, Vol. 2, 15-21.
109. **Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ.** . Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. . *J Am Soc Nephrol*. 1999, Vol. 10, 610—9.

110. **Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, et al.** Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. . *J Am Soc Nephrol* . 2005, Vol. 16, 1803—10.
111. **Locatelli F, Conte F, Marcelli D.** The impact of haematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity - the experience of the Lombardy dialysis registry. . *Nephrol Dial Transplant* . 1998, Vol. 13, 1642-4.
112. **Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrijn C, Tribula C, Jeffery J.** . Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* . 2002, Vol. 13, 1084-90.
113. **Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P.** Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol* .2003,14,462—8
114. **Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, et al.****Anemia is associated with mortality in kidney-transplan.** Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients — a prospective cohort study. *Am J Transplant* . 2007, Vol. 7, 818—24.
115. **Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM,.** Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. . *Am J Transplant*. 2003, Vol. 3, 835—45.
116. **Chadban SJ, Baines L, Polkinghorne K, et al.** Anemia after kidney transplantation is not completely explained by reduced kidney function. . *Am J Kidney Dis* . 2007, Vol. 49, 301-9.
117. **Van Loo A, Vanholder R, Bernaert P, De Roose J, Lameire N.** Recombinant human erythropoietin corrects anaemia during the first weeks after renal transplantation: a randomized prospective study. . *Nephrol Dial Transplant* . 1996, Vol. 11, 1815-21..
118. **Ourahma S, Mercadal L, Tezenas du Montcel S, et al.** Anemia in the period immediately following renal transplantation. . *Transplant Proc* . 2007, Vol. 39, 1446—50.
119. **Goldsmith D, Al-Khoury S, Shah N, Covic A.** Anaemia after renal transplantation role of immunosuppressive drugs and a pathophysiological appraisal. *Nephron Clin Pract* . 2006., Vol. 104, c69—74.
120. **Glicklich D., Kapoian T., Mian H., et al.** Effects of erythropoietin, angiotensin II, and angiotensin-converting enzyme inhibitor on erythroid precursors in patients with post transplantation erythrocytosis. . *Transplantation*. 1999, Vol. 68, 62
121. **Souillou JP., Giral M.** Controlling the incidence of infection and malignancy by modifying immunosuppression. *Transplantation*. 2001, Vol. 72 .
122. **Chen CH, Chen PJ, Chu JS, Yeh KH, Lai MY, Chen DS.** Fibrosing cholestatic hepatitis in a hepatitis B surface antigen carrier after renal transplantation. . *Gastroenterology* . 1994, Vol. 107, 1514-8.
123. **Thervet E, Pol S, Legendre C, Gagnadoux MF, Cavalcanti R, Kreis H.** . Low-dose recombinant leukocyte interferon-alpha treatment of hepatitis C viral infection in renal transplant recipients. A pilot study. . *Transplantation* . 1994, Vol. 58, 625-8.

124. **Gane E, Pilmore H.** Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. . *Transplantation* . 2002, Vol. 74, 427-37.
125. **Legendre C, GarrigueV, Le Bihan C, Mamzer-Bruneel MF, Chaix ML, Landais P, et al.** Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. . *Transplantation* . 1998, Vol. 65, 667-70.
126. **Kamar N, Ribes D, Izopet J, Rostaing L.** Treatment of Hepatitis C Virus Infection (HCV) after renal transplantation: implications for HCV positive dialysis patients awaiting a kidney transplant. *Transplantation* . 2006, Vol. 82, 853-6.
127. **Degos F, Debure A, Kreis H.** Hepatitis in renal transplant recipients. *Transplant Rev* . 1987, Vol. 1, 159-75.
128. **Loupy A, Anglicheau D, Serpaggi J, Mamzer-Bruneel MF, Martinez F, Thervet E, et al.** Mycophenolate sodium-induced Hepatotoxicity: first report. . *Transplantation* . 2006, Vol. 82, 581.
129. **Wasnich RD, Davis JW, Ross PD.** Spine fracture risk is predicted by non spine fractures. *Osteoporos Int* . 1994, Vol. 4, 1-5.
130. **Mourad G, Argiles A.** Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse beta 2-microglobulin amyloidosis. *J Am Soc Nephrol* . 1996, Vol. 7, 798–804.
131. **Meys E, Terreaux-Devert F, Beaume-Six T, et al.** Bone loss after cardiac transplantation: Effects of calcium, calcidiol and monofluorophosphate. . *Osteoporos Int* . 1993, Vol. 3, 322-329.
132. **De Seveaux RGL, Hoitsma AJ, Corstens FHM, Wetzels JFM.** Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: A randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13:1608-1614.
133. **Weber TJ, Quarles LD.** Preventing bone loss after renal transplantation with bisphosphonates: we can...but should we? . *Kidney Int* . 2000, Vol. 57, 735-737.
134. **Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, et al.** Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. . *J Am Soc Nephrol* . 2001, Vol. 12, 1164-1172
135. **Montemurro L, Schiraldi G, Fraioli P, et al.** . Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with salmon calcitonin in sarcoid patients. . *Calcif Tis Int*. 1991, Vol. 49, 71-76.
136. **Meys E, Terreaux-Devert F, Beaume-Six T, et al.** Bone loss after cardiac transplantation: Effects of calcium, calcidiol and monofluorophosphate. . *Osteoporos Int* . 1993, Vol. 3, 322-329.
137. **Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM.** Patient survival after renal transplantation. Impact of post-transplant diabetes. . *Kidney Int* . 2002, Vol. 62, 1440–6.
138. **Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, et al.** . New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines. . *Transplantation* . 2003, Vol. 75(suppl10), S3–S24
139. **Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P.** New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* . 2004, Vol. 4, 583–95.
140. **Clive DM.** Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. *J Am Soc Nephrol* . 2000, Vol. 11, 974–9.

141. **Jindal RM, Zawada Jr. ET.** Obesity and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2004, Vol. 43, 943–52.
142. **Prasad GVR, Chiu R, Nash MM, Zaltzman JS.** Statin use and bone mineral density in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2003, Vol. 3, 1320-1321.
143. **Buell JF, Gross TG, Woodle ES.** Malignancy after transplantation. . *Transplantation* . 2005, Vol. 80(suppl2), S254-S264.
144. **Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A.** Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* . 2003, Vol. 348, 1681-91.
145. **O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, et al.** Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. . *Science* . 2005, Vol. 309, 1871-4.
146. **Mahe E, Morelon E, Fermanian J, Lechaton S, Pruvost C, Ducasse MF, et al.** Renal-transplant recipients and sun protection. . *Transplantation* . , 2004, Vol. 78, 741-4.
147. **Penn I..** The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* . 1993, Vol. 55, 742-7.
148. **Fryer JP, Granger DK, Leventhal JR, Gillingham K, Najarian JS, Matas AJ..** Steroid-related complications in the cyclosporine era. . *Clin Transplant.* 1994, Vol. 8, 224–9.
149. **Bencini PL, Tarantino A, Grimalt R, Ponticelli C, Caputo R.** Porokeratosis and immunosuppression. *Br J Dermatol* . 1995, Vol. 132, 74–8.
150. **B. BARROU, 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 . *Progrès en Urologie* . 1996, Vol. 6, 521-528.
151. **BENHALIMA M.** implication du système HLA dans la transplantation renale à partir du donneur vivant apparenté. thèse de doctorat en médecine, 2005.
152. **JP SARRAMON, Ch VAESSEN, X GAMÉ, M MOUZIN, O COINTAULT, B.MALAVAUD, P RISCHMANN , D DURAND.** Prélèvement de rein de donneur vivant apparenté.Comparaison entre chirurgie ouverte et coelioscopie. . *e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie.* 2005, Vol. 4 (3), 13-17.
153. **HARDINGER KL, Schnitzler MA, Koch MJ, Labile E, Stirnemann PM, Miller B, et al.** Thymoglobulin induction is safe and effective in live-donor renal transplantation: a single center experience. . *Transplantation* . 2006, Vol. 81, 1285–9.
154. **P. GRES , C. AVANCES , F. IBORRA , G. MOURAD , J. GUITER.** Prélèvement rénal chez le donneur vivant : morbidité et suivi à long terme. Progrès en Urologie. 2007, 17, 194-198
155. **CECKA J.M., TERASAKI P.** The UNOS scientific renal transplant registry in Clinical Transplants, . *Terasaki and Cecka Eds., UCLA Tissue Typing Laboratory.* 1992, 1-16.
156. **G. Louis, J. Hubert, M. Ladriere, L. Frimat, M. Kessler.** Transplantation rénale à partir de donneurs vivants prelevés sous laparoscopie assistée par robot ? A propos d'une série de 35 cas. *Néphrologie & Thérapeutique.* December 2009, Vol. Volume 5, 623-630.

157. **D. Dimitroulis, J. Bokos, G. Zavos, N. Nikiteas, N.P. Karidis, P. Katsaronis, and A. Kostakis.** Vascular Complications in Renal Transplantation: A Single-Center Experience in 1367 Renal transplantations and Review of the Literature. *Transplantation Proceedings*. 2009, Vol. 41, 1609-1614.
158. **H. Shimmura, K. Tanabe, T. Tokumoto, H. Ishida, N. Ishikawa, N. Miyamoto, T. Shimizu, H. Shirakawa, K. Setoguchi, S. Teraoka, and H. Toma.** Analysis of Cause of Death With a Functioning Graft: A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings*. 2004, Vol. 36, 2026-2029.
159. **Bardi, M. Cherif, R. Goucha, M. Ounissi, E. Abderrahim, F. Ben Hamida, M. Makhoulf, 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.
160. **Gjertson DW, Cecka JM.** Living unrelated donor kidney transplantation. *Kidney Int* . 2000, Vol. 55, 491—9.
161. **Usta, T. Shawish, A. Mishra, E.F. Ehtuish, H. Ajaj, N. Milud, A. Shebani, T. Abdulmola, and U. Tejori.** Living Related Kidney Transplantation in Libya: A Single Center Experience. *Transplantation Proceedings*. 2008, Vol. 40, 3428–3433
162. **Szwarc, V. Garrigue, S. Delmas, S. Deleuze, G. Chong, G. Mourad .** La reprise retardée de fonction : une complication fréquente, non résolue, en transplantation rénale. *j.nephro*. Elsevier, 2005.08.003., Vol. j.nephro.2005.08.003. Elsevier, .
163. **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.
164. **Mix TC, Kazmi W, Khan S, et al.** Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. . *Am J Transplant* . 2003, Vol. 3, 1426—33.
165. **G.Choukroun, G.Deray, D.Glotz, Y.Lebranchu ,B.Dussole, B. Bourbigotm, N. Lefrancois ,E.Cassuto-Viguiet, O. Toupancei, C.Hacen ,P.Langk, H. Mazouz, F.Martinez.** : Incidence et prise en charge de l'anémie en transplantation rénale : une étude observationnelle. Elsevier Masson, 2008,
166. **A. Kolonko, J. Pinocy-Man´ dok, M. Kocierz, A. Kujawa-Szewieczek, J. Chudek, J. Malyszko, J. S. Malyszko, and A. Wiekcek.** Anemia and Erythrocytosis After Kidney Transplantation: A 5-Year Graft Function and Survival Analysis . *Transplantation Proceedings*. 2009, Vol. 41, 3046-3051.
167. **N. Zbiti, H. Rhou , L. Benamar, F. Ezaitouni , R. Bayahia , N. Ouzeddoun.** L'érythrocytose après transplantation rénale : étude rétrospective à propos de 11 receveurs. . *The Pan African Medical Journal*. 2010, Vol. 5, 8.
168. **I. MPIO, J.C. TERRAT, G. LAURENT, J.P. WAUTERS.** Hypertension artérielle après transplantation rénale - influence du profil tensionnel au stade de dialyse . *Médecine d'Afrique Noire* . 1997, Vol. 44(4).
169. **S. Deleuze, V. Garrigue, S. Delmas, G. Chong, 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.
170. **G. Lightenberg, R.J. Hene et al, P.J. Blankstijur et.** cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporine A versus tacrolimus. *J. Am. Soc Nephrol* . 2001, Vol. 12, 368

171. **N.Kamar, et al.** diabetes mellitus after kidney transplantation :a french multicentre observational study. . *Nephrol Dial Transplant* . 2007 , 1- 8.
172. **S. Seifi, M. Rahbar, M. Lessan-Pezeshki, M.-R. Khatami, M.-R. Abbasi, M. Mahdavi-Mazdeh, F. Ahmadi, and S. Maziar.** Post-transplant Diabetes Mellitus: Incidence and Risk Factors. *Transplantation Proceedings*. 2009, Vol. 41, 2811–2813
173. **Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al.** Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* . 2003, Vol. 3, 178.
174. **SAN JUAN R, AGUADO JM, LUMBRERAS C et al.** Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients : data from the RESITRA study group. *Am J Transplant*. 2007 , Vol. 7(4), 964-971.
175. **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.
176. **MF Mamzer- Bruneel,.** Infections urinaires et transplantation rénale . *5eme séminaire de formation médicale continue* . 26 et 27 Mars 2009.
177. **S.S. Senger, H. Arslan, Ö.K. Azap, F. Timurkaynak, and M. Haberal.** Urinary Tract Infections in Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*. 2007, Vol. 39, 1016–1017.
178. **Toma H, Tanabe K, Tokumoto S, Tomokazu SH.** Time-dependent risk factors influencing the long-term outcome in living renal allografts. *Transplantation* . 2001, Vol. 72, 941–7.
179. **L. Ghisdal, G.Touchard , J.-M.Goujon , D. Buob, D. Durand , G.Mourad , P. Lang, M. Kessler, R.Snanoudj, F. Berthouxi, P. Merville , N.Ouali.** Premier épisode de rejet aigu après transplantation rénale : étude des caractéristiques histopathologiques en fonction du risque immunologique du patient. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2008.
180. **Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, et al.** Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* . 2002, Vol. 13(3), 779–87.
181. **Leggat JE. Jr, AO, Ojo et AB, Leichtman.** long terme renal allograft survival; Prognostic implication of the timing of acute rejection episodes. *Transplant*. . 1997, Vol. 63(9), 1268 - 1272 .
182. **Maclennan AC, Baxter JM, Harden P, Rowe PA.** Renal transplant vein occlusion: an early diagnostic sign. *Clin Radiol*. 1995 , Vol. 50 , 251-3.
183. **N.Terrier, J.A Long, F. Bocqueraz , P.Cadi, B.Boillot , F. Bayle, J.-L Descotes , J-J Rambeaud.** Complications chirurgicales de la transplantation rénale :Incidence et facteurs pronostiques. *Progrès en Urologie*. 2005, Vol. 15, Supp. N°1, 1271-128.
184. **H. Mochtar, A.M. Anis, S. Ben Moualhil, C. Mohammedi, T. Ben Abdallah, M. Ayed.** Thrombose de la veine du greffon. . *Ann Urol* . 2001, Vol. 35, 10-2.
185. **PELLE G,VIMONT S, LEVY PP et al.** Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing longterm kidney graft function. *Am J Transplant*. 2007,7(4): 899-907
186. **M. GIRAL, PASCUARIELLO G, KARAM G et al.** Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. . *Kidney Int*. 2002 , Vol. ; 61(5) , 1880-1886.

187. **Fontaine E, Barthélémy Y, Gagnadoux MF, Cukier J, Broyer M, Beurton D.** Revue de 72 sténoses de l'artère rénale dans une série de 715 transplantations rénales chez l'enfant. *Prog Urol*, 1994, 4, 193-205.
188. **P Niaudet, M Charbit, MF Gagnadoux, G Guest, D Beurton, Y Revillon, M Broyer.** Actualités néphrologiques Hôpital Necker 2009.
189. **G. Benoit, M. Moukarzel, C. Hiesse, G. Verdelli, B. Charpentier, D. Fries.** Transplant renal artery stenosis: experience and comparative results between surgery and angioplasty. *Transpl Int.* 1990 Oct.; 3(3):137-40.
190. **G. BENOÎT, C. HIESSE, P.H. ICARD, H. BENSADOUN; J. BELLAMY, B. CHARPENTIER., A. JARDIN, D. FRIES.** Treatment of renal artery stenosis after renal transplantation. *Transplant. Proceed.* 1985, 19, 5, 3600-3601.
191. **BURLESON R.L., MARBARGER P.D., SCHROEDER E.T.** Renal artery malalignment cause for reversible and non reversible renal allograft artery stenosis. *Urology*, 1980, 15, 486-491.
192. **LECHEVALIER, BRETHEAU D., BERLAND Y., OLMER M., RAMPAL M., COULANGE Ch. :** Evolution des transplants rénaux à artères multiples. *Prog. Urol.*, 1995, 5, 370-376.
193. **J.W. MERKUS, F.T. HUYSMANS, A.J. HOITSMA, F.G. BUSKENS, S.H. SKOTNICKI, R.A. KOENE.** Renal allograft artery stenosis: results of medical treatment and intervention. A retrospective analysis. *Transplant. Int.*, 1993, 6, 2, 111-115.
194. **F. BUZELIN, M.Y. HOURMANT, A.F. AUDOIN, G. KARAM, D. PHILIPPOT.** Métaplasie néphrogène de la vessie chez les transplantés rénaux. *J. Urol. (Paris)*, 1988, 94, 7, 323-327.
195. **W. WONG, S.P. FYNN, R.M. HIGGINS, H. WALTERS, S. EVANS, C. DEANE, D. GOSS, M. BEWICK, S.A. SNOWDEN, J.E. SCOBLE, B.M. HENDRY.** Transplant renal artery stenosis in 77 patients does it have an immunological cause? *Transplantation*, 1996, 61, 2, 215-219.

Classification de Banff

■ Selon les recommandations internationales, une biopsie de greffon rénal est :

- représentative : S'il y a plus de 10 glomérules et 2 sections vasculaires
- limite : S'il y a entre 7 et 10 glomérules et 1 structure vasculaire
- inadéquate : S'il y a moins de 7 glomérules

■ GLOMERULITE - Grade "g "

- g0 : pas de glomérulite
- g1 : glomérulite dans moins de 25 % des glomérules
- g2 : glomérulite segmentaire ou globale dans environ 25 à 75 % des glomérules
- g3 : glomérulite (essentiellement globale) dans plus de 75 % des glomérules

■ GLOMERULOPATHIE DE L'ALLOGREFFE - Grade "cg "

- cg0 : pas de glomérulopathie, double contours dans moins de 10 % des anses capillaires au niveau des glomérules les plus atteints
- cg1 : épaissement de la membrane basale avec images de double contours intéressant jusqu'à 25 % des anses capillaires au niveau des glomérules les plus atteints (mais non fibreux)
- cg2 : épaissement marqué de la membrane basale avec images de double contours intéressant 26 à 50 % des glomérules les plus atteints (mais non fibreux)
- cg3 : lésions sévères avec images de doubles contours intéressant plus de 50 % des anses capillaires des glomérules les plus atteints (mais non fibreux)

NB : notez le nombre de glomérules et le nombre de glomérules fibreux

■ AUGMENTATION DU TISSU MESANGIAL - Grade "mm "

- mm0 : pas d'augmentation du tissu mésangial
- mm1 : augmentation modérée intéressant jusqu'à 25 % des glomérules non fibreux
- mm2 : augmentation modérée intéressant 26 à 50 % des glomérules non fibreux
- mm3 : augmentation modérée intéressant plus de 50 % des glomérules non fibreux

NB : l'augmentation est dite modérée si la largeur de l'espace mésangial dépasse 2 cellules mésangiales au niveau d'au moins 2 lobules glomérulaires

■ INFILTRATION PAR DES CELLULES INTERSTITIELLES MONONUCLEÉES - Grade "i"

- i0 : pas d'inflammation interstitielle ou inflammation banale (moins de 10% du parenchyme)
- i1 : 10 à 25 % d'inflammation parenchymateuse
- i2 : 26 à 50 % d'inflammation parenchymateuse
- i3 : plus de 50 % d'inflammation parenchymateuse

* : placé sur le « i » indique la présence en proportion remarquable (plus de 10 % de l'infiltrat) d'éosinophiles, polynucléaires, ou plasmocytes

■ FIBROSE INTERSTITIELLE - Grade "ci"

- ci0 : fibrose interstitielle dans moins de 5 % de l'aire corticale
- ci1 : fibrose interstitielle légère intéressant 6 à 25 % de l'aire corticale
- ci2 : fibrose interstitielle modérée intéressant 26 à 50 % de l'aire corticale
- ci3 : fibrose interstitielle modérée intéressant plus de 50 % de l'aire corticale

■ TUBULITE - Grade "t"

- t0 : pas de cellule mononucléaire dans les tubes
- t1 : foyers avec 1 à 4 cellules par section tubulaire ou 10 cellules dans un tube
- t2 : foyers avec 5 à 10 cellules par section tubulaire
- t3 : foyers avec plus de 10 cellules par section tubulaire, ou présence d'au moins 2 zones de destruction de la membrane basale tubulaire accompagnée par une atteinte interstitielle « i2/i3 » et une tubulite « t2 » dans une autre partie de la biopsie

■ ATROPHIE TUBULAIRE - Grade "ct"

- ct0 : pas d'atrophie tubulaire
- ct1 : atrophie tubulaire jusqu'à 25 % des tubes de la corticale
- ct2 : atrophie tubulaire intéressant 26 à 50 % des tubes de la corticale
- ct3 : atrophie tubulaire intéressant plus de 50 % des tubes de la corticale

■ ARTERITE INTIMALE - Grade "v"

- v0 : pas d'artérite
- v1 : artérite intimale légère à modérée sur au moins 1 section artérielle
- v2 : artérite intimale sévère avec au moins 25% de perte de lumière vasculaire sur au moins 1 section artérielle
- v3 : dépôt fibrinoïde artériel et/ou artérite transmurale avec nécrose des cellules musculaires lisses de la media avec infiltration lymphocytaire

* : placé sur « v » indique un infarctus ou une zone hémorragique

NB : notez le nombre d'artères présentes et le nombre d'artères lésées

■ EPAISSISSEMENT FIBREUX DE L'INTIMA - Grade : "cv"

- cv0 : pas d'atteinte chronique des vaisseaux
- cv1 : épaissement fibreux des artères, plus ou moins associé à des ruptures de l'intima ou à la présence de cellules spumeuses ou de quelques cellules mononuclées, avec un rétrécissement allant jusqu'à 25 % de la lumière vasculaire
- cv2 : lésions vasculaires plus marquées avec un rétrécissement de 26 à 50 % de la lumière vasculaire
- cv3 : lésions vasculaires sévères avec un rétrécissement de plus de 50 % de la lumière vasculaire

NB : notez si les lésions sont caractéristiques du rejet chronique (ruptures de l'intima, cellules inflammatoires dans les zones de fibrose)

■ EPAISSISSEMENT HYALIN ARTERIOLAIRE - Grade "ah "

- ah0 : pas d'épaississement hyalin PAS +
- ah1 : épaissement hyalin PAS + léger à modéré dans au moins 1 artériole
- ah2 : épaissement hyalin PAS + modéré à sévère dans plus de 1 artériole
- ah3 : épaissement hyalin PAS + sévère dans de nombreuses artérioles

* : placé sur « ah » indique une artériolite dont la signification reste imprécise

■ INFILTRATION DES CAPILLAIRES PERI TUBULAIRES - Grade"ptc"

- ptc0 : pas d'inflammation corticale dans les capillaires péri-tubulaires
- ptc1 : foyers de 3 à 4 cellules inflammatoires dans les capillaires péri-tubulaires
- ptc2 : foyers de 5 à 10 cellules inflammatoires dans les capillaires péri-tubulaires
- ptc3 : foyers de plus de 10 cellules inflammatoires dans les capillaires péri-tubulaires

* : *placer sur « ptc » indique une absence de neutrophile et la présence unique de cellules mononuclées*

■ D'après la publication du rapport de la dernière conférence de Banff qui s'est tenue à Edmonton au Canada, de nouvelles modifications sont à prendre en compte :

- Abandon du terme « Néphropathie Chronique d'Allogreffe » (NCA) pour une distinction entre « Fibrose Interstitielle » (FI) et « Atrophie Tubulaire » (AT)
- Reconnaissance du rejet chronique lié aux anticorps comme une entité à part entière dans la classification avec l'apparition d'une gradation de l'infiltration lymphocytaire dans les capillaires péri-tubulaires (ptc1, ptc2 ou ptc3)
- Prise en compte de la participation des lymphocytes B et de l'intérêt des marqueurs génétiques de rejet.

SOLUTIONS DE CONSERVATION

1. SOLUTION D'EUROCOLLINS ® 2000 ml:

Fresenius biotech GmbH:

K+	115 mmol/l
Na+.....	10 mmol/l
Cl-.....	15 mmol/l
HCO ₃ ⁻	10 mmol/l
H ₂ PO ₄ ⁻	15 mmol/l
HPO ₄ ²⁻	42.5 mmol/l
Glucose.....	194 mmol/l

2. CELSIOR® 1000ml

Mannitol	0.921 g	3 mmol
Acide lactobionique	28.664 g	80 mmol
Acide Glutamique	2.942 g	20 mmol
Hydroxyde de sodium	4.000g	100 mmol
Chlorure de calcium, 2H ₂ O	0.037 g	0.25 mmol
Chlorure de Potassium	1.118 g	15 mmol
Chlorure de Magnésium, 6H ₂ O	2.642 g	13 mmol
Histidine...	4.650 g	30 mmol
Glutathion	0.921 g	3 mmol
Eau pour préparation injectable		qsp : 1000 ml
Osmolalite		320 mosmol/Kg
PH : 7.3		7.3

Cout de la transplantation

BILAN DU DONNEUR

BILANS		QUANTITE	PRIX UNITAIRE DA	TOTAL DA
ECHOGRAPHIE ABDOMINALE		01	1000.00	1000.00
TELETHORAX		01	1000.00	1000.00
ELECTROCARDIOGRAMME		01	600.00	600.00
ANGIOSCANNER RENAL		01	12000.00	12000.00
TYPAGE HLA		01	10610.35	10610.35
SEROLOGIE	Ag Hbs	01	350.00	350.00
	Ac Anti – HCV	01	800.00	800.00
	HIV	01	650.00	650.00
	CMV	01	1900.00	1900.00
	EBV	01	4800.00	4800.00
	HSV	01	3100.00	3100.00
	TOXOPLASMOSE	01	600.00	600.00
	TPHA + VDRL	01	350.00	350.00
	HTLV 1.2	01	2969.00	2969.00
GROUPAGE SANGUIN		01	400.00	400.00
PHENOTYPE SANGUIN		01	1840.00	1840.00
FNS		03	350.00	1050.00

GLYCEMIE	02	100.00	200.00
CREATININE	02	160.00	320.00
CALCEMIE	01	160.00	160.00
PHOSPHOREMIE	01	160.00	160.00
IONOGRAMME SANGUIN	02	350.00	700.00
TRANSAMINASES	01	250.00	250.00
CHOLESTEROL	01	160.00	160.00
TRIGLYCERIDES	01	220.00	220.00
SEDIMENT URINAIRE	01	200.00	200.00
PROTEINURIE des 24H	01	160.00	160.00
ECBU	01	400.00	400.00
TP	01	120.00	120.00
TCK	01	130.00	130.00

BILAN DU RECEVEUR

BILANS	QUANTITE	PRIX UNITAIRE	TOTAL DA
TYPAGE HLA	01	10610.35	10610.35
RECHERCHE D'Ac Anti HLA	01	96487.42	96487.42
CROSS MATCH	02	30051.46	30051.46
GROUPE SANGUIN	01	400.00	400.00
PHENOTYPE SANGUIN	01	1840.00	1840.00
FNS	15	350.00	5250.00
GLYCEMIE	20	100.00	2000.00
UREE SANGUINE	15	160.00	2400.00
CREATININE SANGUINE	15	160.00	2400.00
IONOGRAMME SANGUIN	55	350.00	19250
CALCEMIE	20	160.00	3200.00
PHOSPHOREMIE	20	160.00	3200.00
TRANSAMINASES	12	250.00	3000.00
PROTIDES	03	160.00	480.00
ALBUMINEMIE	03	160.00	480.00
CHOLESTEROL	03	160.00	480.00
TRIGLYCERIDES	03	200.00	600.00
CPK	03	350.00	1050.00
LDH	03	650.00	1950.00
TP	02	120.00	240.00
TCK	02	130.00	260.00

PROTEINURIE des 24H	02	160.00	320.00	
COPROPARASITOLOGIE DES SELLES	01	400.00	400.00	
ECBU	05	400.00	2000.00	
PTH	01	800.00	800.00	
CICLOSPORINEMIE	03	3340.00	10020.00	
SEROLOGIE	Ag Hbs	01	350.00	350.00
	Ac Anti – HCV	01	800.00	800.00
	HIV	01	650.00	650.00
	CMV	01	1900.00	1900.00
	EBV	01	1900.00	1900.00
	HSV	01	3100.00	3100.00
	TOXOPLASMOSE	01	600.00	600.00
	TPHA + VDRL	01	350.00	350.00
	HTLV 1.2	01	2969.00	2969.00
IONOGRAMME URINAIRE	10	300.00	3000.00	
UREE URINAIRE	10	160.00	1600.00	
CREATININE URINAIRE	10	160.00	1600.00	
TELETHORAX	02	1000.00	2000.00	
RADIO DU CRANE	01	600.00	600.00	
RADIO DU BASSIN	01	1000.00	1000.00	
RADIO DES MAINS	01	600.00	600.00	
ECHOGRAPHIE ABDOMINALE	01	1200.00	1200.00	
ECHOCARDIOGRAPHIE	01	2000.00	2000.00	

FIBROSCOPIE OESO-GASTRO-DUODENALE	01	1600.00	1600.00
PANORAMIQUE DENTAIRE	01	1000.00	1000.00
RADIO DES SINUS	01	1000.00	1000.00
URETRO-CYSTOGRAPHIE RETROGRADE	01	3500.00	3500.00
ECHODOPPLER VASCULAIRE	01	2000.00	2000.00
ELECTROCARDIOGRAMME	01	600.00	600.00

CONSOMMABLE :

PRODUITS	QUANTITE	PRIX UNITAIRE DA	TOTAL DA
SERINGUES 50 cc	10	50.00	500.00
SERINGUES 20 cc	30	11.39	341.70
SERINGUES 10 cc	30	7.40	222.00
SERINGUES 5 cc	100	4.80	480.00
PERFUSEURS	30	22.80	684.00
PROLONGATEURS	20	101.75	2035.00
ROBINETS 3 VOIES	10	34.50	345.00
SACS A URINE	04	32.82	131.28
SERUM GLUCOSE 5%	60	56.10	336.60
SERUM SALE ISOTONIQUE 0.9%	60	60.50	363.00
SERUM BICARBONATE 1.4%	02	72.33	144.66
NACL Amp	60	18.72	1123.20
GLUCONATE DE POTASSIUM Amp	40	89.20	3568.00
GLUCONATE DE CALCIUM Amp	20	24.92	498.40
INTRANULES	15	22.87	343.05
TUBES POUR PRELEVEMENT	120	6.23	747.60
ECOUVILLONS	10	12.79	127.90
TUBES A VIS	08	27.76	222.08
CRACHOIRS	04	7.07	28.28

COMPRESSES STERILES	02	439.00	878.00
SPARADRAP ROULEAU	03	367.90	1101.00
BAVETTES	50	5.50	275.00
SURCHAUSSURES	50	7.70	385.00
CAMISOLLES	10	560.00	5600.00

TRAITEMENT :

PRODUITS	QUANTITE	PRIX UNITAIRE	TOTAL DA
SERUM ANTI-LYMPHOCYTAIRE 25 mg	32	17704.38	566540.16
CELLCEPT Cp 500 mg	02	256.01	25601.00
SOLUMEDROL Amp 500 mg	02	481.05	962.01
SOLUMEDROL Amp 120 mg	03	137.73	413.19
SOLUMEDROL Amp 40 mg	04	188.90	755.60
CICLOSPORINE SOL	02	20311.92	40623.84
PRECORTYL Cp 5 mg	04	53.35	213.40
CEFACIDAL Amp 1g	28	33.10	926.80
FUNGYZONE sol	08	324.40	2595.20
MOPRAL Cp	02	275.00	550.00
BACTRIM Cp	01	110.50	110.50
VENOFER Amp 100 mg	01	1033.56	5167.80
EPREX Amp 2000UI	01	947.63	5685.78
PERFALFAN FL	10	217.49	2174.90
TEMGESIC Amp	02	162.02	324.04
LOVENOX Amp 0.2 ml	14	169.40	2371.6
TOTAL			1098008.40 DA

Les actes suivants n'ont pas été comptabilisés :

A- Les consultations

- Consultation de néphrologie.
- Consultation de cardiologie.
- Consultation d'ORL
- Consultation de stomatologie + soins dentaires.
- Consultation d'anesthésie- réanimation.
- Consultation de chirurgie.
- Consultation de gastro-entérologie.
- Consultation de gynécologie (pour les femmes).

B- L'hospitalisation :

- Donneur : 8 Jours
- Receveur : 21 jours

C- L'acte opératoire :

- Donneur : 03 chirurgiens + 01 médecin anesthésiste – réanimateur + 01 chirurgien en back table + 01 anesthésiste + 01 instrumentiste.
- Receveur : 03 chirurgiens + 01 médecin anesthésiste – réanimateur + 01 anesthésiste + 01 instrumentiste.

- **Transfusions éventuelles.**
- **Garde médicale.**
- **Pansements.**
- **Gaz du sang : 10**

Résumé :

Introduction:

Malgré toutes les réserves signalées sur la transplantation rénale, les résultats se sont significativement améliorés tant en matière de survie des patients qu'en matière de survie de greffons, plusieurs facteurs concourent à expliquer cette amélioration parmi lesquels figurent certes l'avènement de nouveaux immunosuppresseurs mais aussi une meilleure stratégie de prévention d'un grand nombre de complications.

Matériel &Méthode :

Notre étude a concerné 49 patients: 35 hommes (71.5%) et 14 femmes (28.5%) transplantés rénaux à partir du donneur vivant apparenté. Les patients sont de groupe tissulaire HLA identique (30.6%) et semi-identique (69.4%) avec leurs donneurs et dont l'âge moyen est de $32,8 \pm 4,9$ ans (18-56 ans).

Résultats:

La survie à un an des patients et des greffons rénaux est respectivement de 95,7% et 91,7%. Les complications médicales précoces répertoriées sont : 39% des patients ont fait au moins un épisode infectieux le premier mois post-transplantation (une infection urinaire : 69.5% et 17.4% une pneumopathie); l'hypertension artérielle (HTA) s'observe chez 52,6% des transplantés rénaux à la fin de la première année dont l'origine est une sténose de l'artère du greffon rénal chez trois patients qui ont bénéficié d'une angioplastie et pose d'un stent. Les patients ont présenté un diabète induit (6.12%), un rejet aigu chez deux patients et la thrombose de la veine rénale chez un patient, une anémie dans 35.9% et 23.3% respectivement à 6 et 12 mois de la transplantation par contre la polyglobulie est présente chez 6.12% des patients à la fin du 6eme mois.

Conclusion:

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

Mots clés : Transplantation rénale - Immunosuppresseurs - résultats - complications-survie