

# Transplantation rénale

# Problématique

- 1960: à Boston et à l'hôpital Necker à Paris → 1ères TP rénales allogreffes
- A ce jour, c'est le traitement de choix de la MRC au stade 5
- Technique bien maîtrisée

Cependant:

- Nombre de demandeurs en augmentation
- Demandeurs de plus en plus âgés
- Pénurie des greffes
- Plusieurs pays notamment en Afrique ne pratiquent pas encore la TP rénale
- Gestion post-greffe parfois délicate

# Transplantation : quand programmer ?

Maladie rénale chronique au stade 5

- Très souvent un délai est nécessaire

La TP rénale est alors précédée par une période d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale

- Une greffe préemptive (= non précédée de séances de dialyse) est parfois décidée.

# Préparation à la transplantation

- Vérifier si contre-indications à la TP
- Evaluer si la MRC est à risque de récurrence après la greffe?
- Expliquer au patient les avantages et les désavantages de la TP par rapport à la dialyse
- Consentement et Inscription sur la liste d'attente de la TP
  
- Eviter des transfusions itératives
  - Ac dirigés contre les GR (agglutinines irrégulières) → hémolyse lors des transfusions ultérieures → inefficacité des transfusions
  - Apport de quelques GB mélangés aux GR → immunisation contre les cellules étrangères et risque de contribuer au rejet après la greffe rénale
  - Si transfusion → sang phénotypé, sang déleucocytés
  
- Savoir si un donneur vivant ou cadavérique

# CI à la TP

De nos jours, il n'existe presque plus de CI absolues

Les CI sont généralement relatives et temporaires

CI majeures:

- Age? Tout dépend de l'état de santé et des co-morbidités. Dans le passé: seuil 70 ans
- Predisposition à une mauvaise compliance thérapeutique ultérieure ?
- Psychose ?
- Infections non contrôlées: hépatite C, hépatite B, VIH (cfr charge virale positive et  $CD4 < 200$ )
- Cancers évolutifs
- Athérosclérose sévère (cfr plaques d'athérome sur l'aorte et le carrefour aorto-iliaque)

# Bilan du receveur avant la TP

- Groupage sanguin : système ABO  
Le système Rhésus pas indispensable  
Lewis, Kill et Kidd: pas de données
- Groupage HLA
- Sérologies virales: CMV, EBV, HTLV, VHB, VHC, VIH
- Echographies doppler des voies urinaires, UCA
- Carrefour aorto-iliaque à la recherche des plaques d'athéromes
- Bilan cardio-vasculaire

NB: l'insuffisance cardiaque chronique est très fréquente dans la MRC et aggrave le bas débit en pré et per-opératoire

# Bilan receveur avant la TP

Ce bilan permet de prévoir si

- Il y'a une CI à la TP: temporaire ou définitive? relative ou absolue?
- Nécessité d'une double TP

Rein-Pancréas: en 1 temps ou 2 temps? Cfr patients diabétiques de type 1

Rein-cœur? Cfr insuffisance cardiaque avancée

Double TP rein-foie? Cfr cirrhose, syndrome hépatorénal

- Besoin d'une cure chirurgicale préalable? Néphrectomie si PKR, correction d'une anomalie des voies urinaires
- Nécessité de traiter une infection? VHC, VHB, VIH
- Nécessité de traiter un néoplasme?

Déterminer le délai d'attente.

# Modalités de greffe rénale

- Donneur vivant = soit par un adulte de la famille, le conjoint ou une connaissance
- Donneur cadavérique = soit par une personne décédée en état de mort encéphalique.

Concept patient décédé varie selon les pays



# Greffe de donneur vivant

- Don d'organe = don bénévole

Il faut que tout le monde soit d'accord, ne pas forcer la décision, et donc prendre le temps nécessaire pour préparer cette greffe

- Il est souhaitable que les groupes sanguins du donneur et du receveur soient compatibles: cfr système ABO

Toutefois la greffe ABO incompatible est possible moyennant une préparation particulière (élimination des Ac anti-A et/ou anti-B)

- Absence de MRC et de co-morbidité chez le donneur (Psychose, DS, HTA, infections et inflammation chroniques, uropathies, cancer, etc)
- Il faut que le receveur n'ait pas d'anticorps HLA dirigés contre le donneur cfr cross match

# Greffe de donneur vivant : qui peut donner un rein ?

En France,

- les lois de Bioéthique limitent les donneurs aux parents et à la famille du premier degré
- Le donneur doit être majeur
- La personne qui donne doit être bien informée, s'exprimer librement et elle doit faire une demande auprès du Tribunal de Grande Instance

En RDC, la loi sur la greffe rénale a été soumise à l'assemblée nationale.

# Bilan pré-greffe rénale

Faire le cross-match : permet de dire si la greffe est possible

Préparation avant l'intervention chirurgicale

- Parfois une dialyse est nécessaire
- On fait un bilan sanguin
- Préparation avec un bain complet
- Des traitements anti-rejet sont débutés avant de partir au bloc

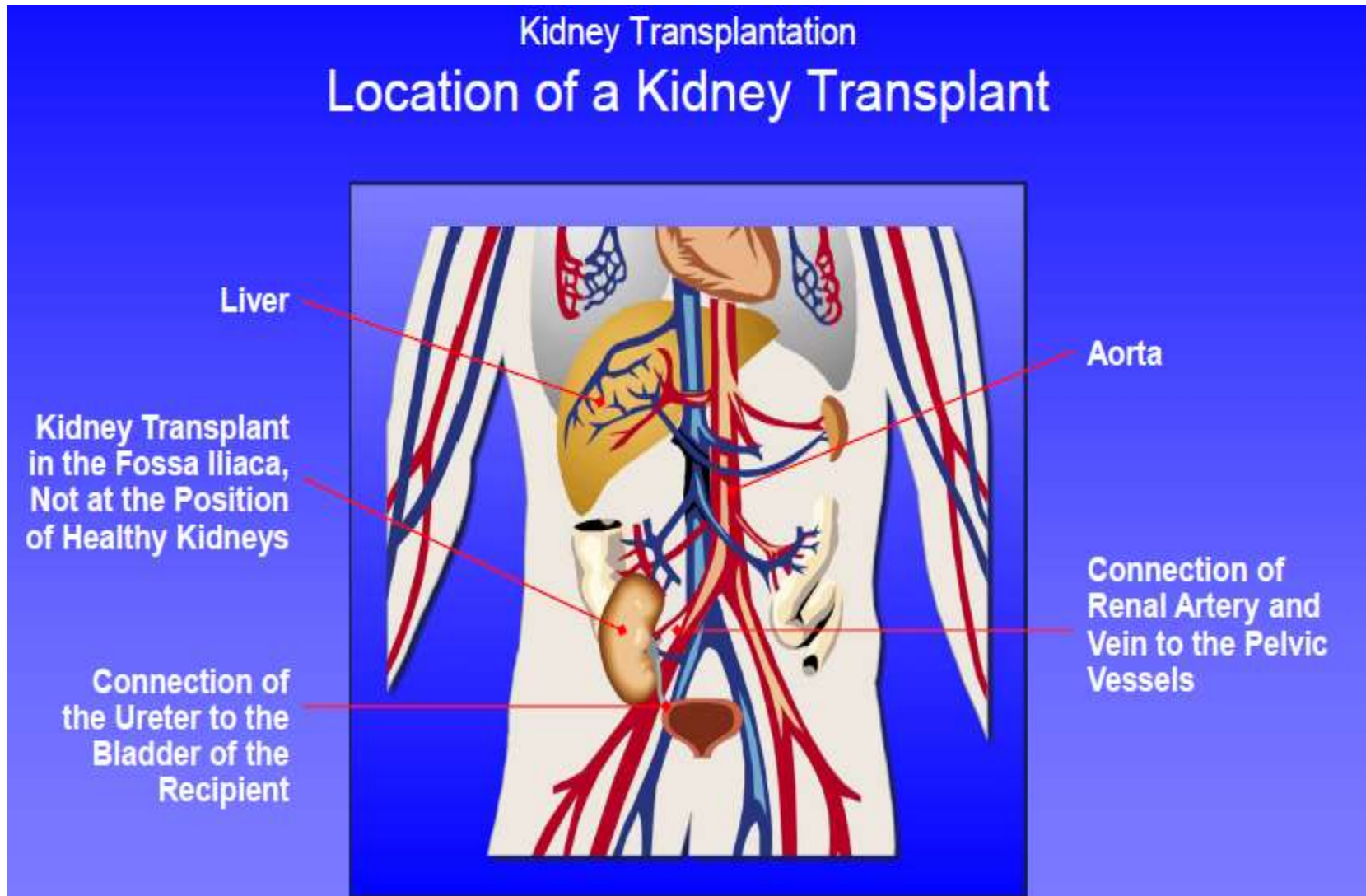
Anticorps anti-HLA lymphocytotoxiques

- Peuvent apparaître après plusieurs grossesses, transfusions et transplantations
- Si Ig dirigés contre les lymphocytes > 80 %: hyperimmunisation
- **Ac Ig G anti Ly T positif = spécificité anti HLA → CI à la TP**
- Ac anti Ly T et B positifs = pas de spécificité anti HLA (souvent de Ac type IgM): on peut faire la greffe

# PEC des patients hyperimmunisés

- Possibilité d'organiser des échanges de sérums entre les pays pour trouver des couples donneurs-receveurs compatibles
- Elimination des allo-anticorps anti-HLA par des échanges plasmatiques (plasmaphérèse) suivis de l'administration de cyclophosphamide
- Immunoabsorption des anticorps anti-HLA sur des colonnes de Sephadex recouvertes de protéine A staphylococcique.

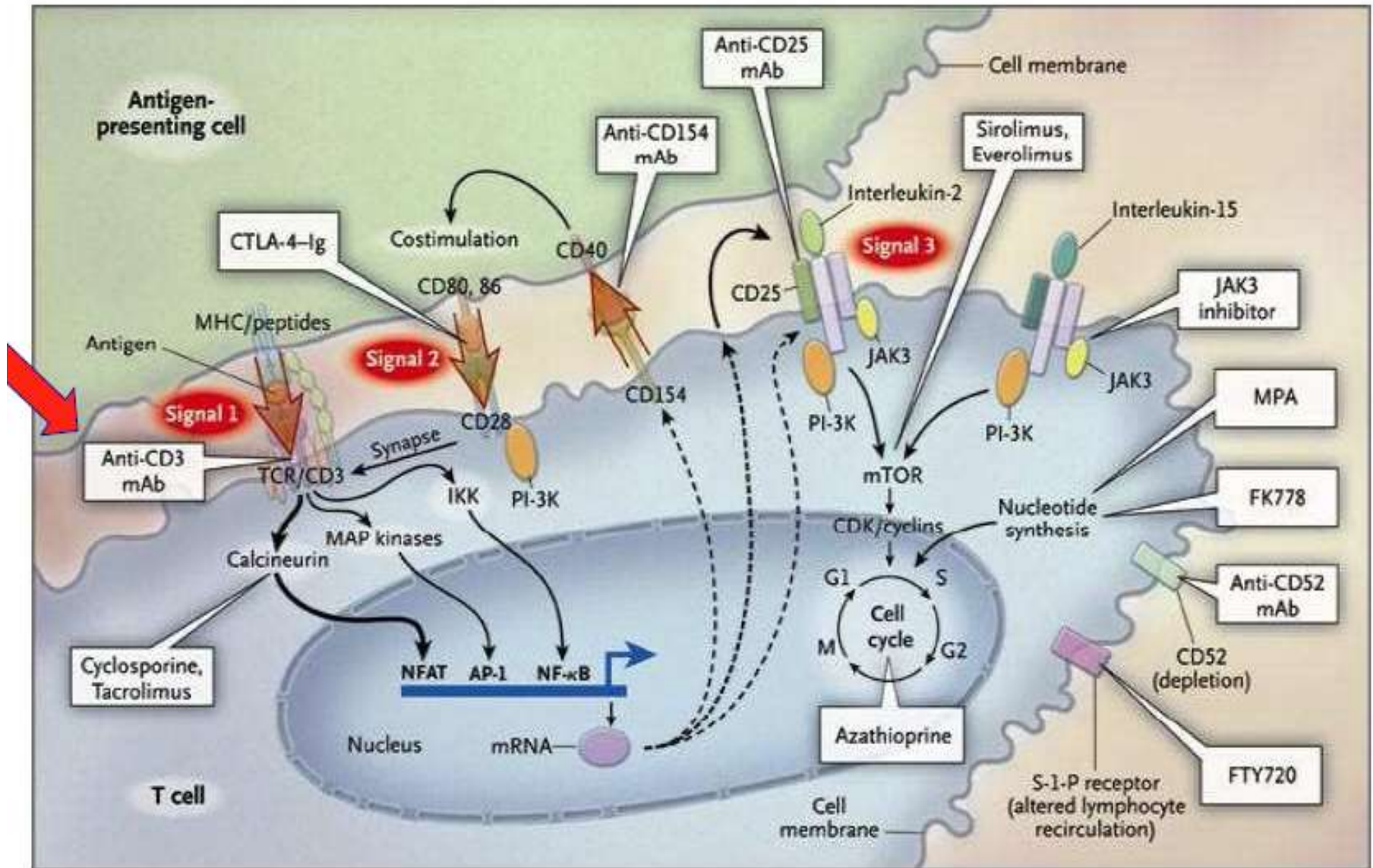
# Localisation du rein greffé



# Traitement anti-rejet

- Indispensable car l'organisme reconnaît ce nouveau rein greffé comme un corps étranger
- Débuté dans les heures qui précèdent la greffe
- Traitement très intense dans les premiers jours puis diminution progressive des doses en tenant compte des taux sériques
- Doit être pris ad vitam.

# Sites d'action des médicaments anti-rejet



# Traitement d'induction

- Anticorps induisant une déplétion des lymphocytes T
  - Anticorps polyclonaux
  - Anticorps monoclonaux
  
- Anti-RIL2



# Globulines anti-lymphocytaires : mode d'action    Utilisation des globulines anti-thymocytes

➤ Anticorps **polyclonaux** contre de multiples molécules de surface (CD2, CD3, CD45 ...)

➤ Lymphopénie persistante

➤ Relargage de cytokines (fièvre, frissons, hypotension)

➤ Durée du traitement

- Prophylaxie du rejet : 3 à 10 jours
- Traitement du rejet : environ 8 jours

➤ Voie d'administration

- Perfusion lente : 4 - 12 heures
- Voie veineuse centrale ou FAV
- Après dilution dans sérum glucosé

➤ Thymoglobuline, le plus utilisé, 1 à 1,5 mg/kg

# Anticorps monoclonaux

- Ac dirigés contre la partie constante du récepteur T (CD3)
  - OKT3
- Ac dirigés contre le récepteur de l'IL2 (CD25)
  - traitement préventif mais non curatif du rejet
  - bonne tolérance
- Ac dirigés contre des molécules d'adhésion
  - anti-CD4, anti-CD8, anti-ICAM1, anti-LFA1

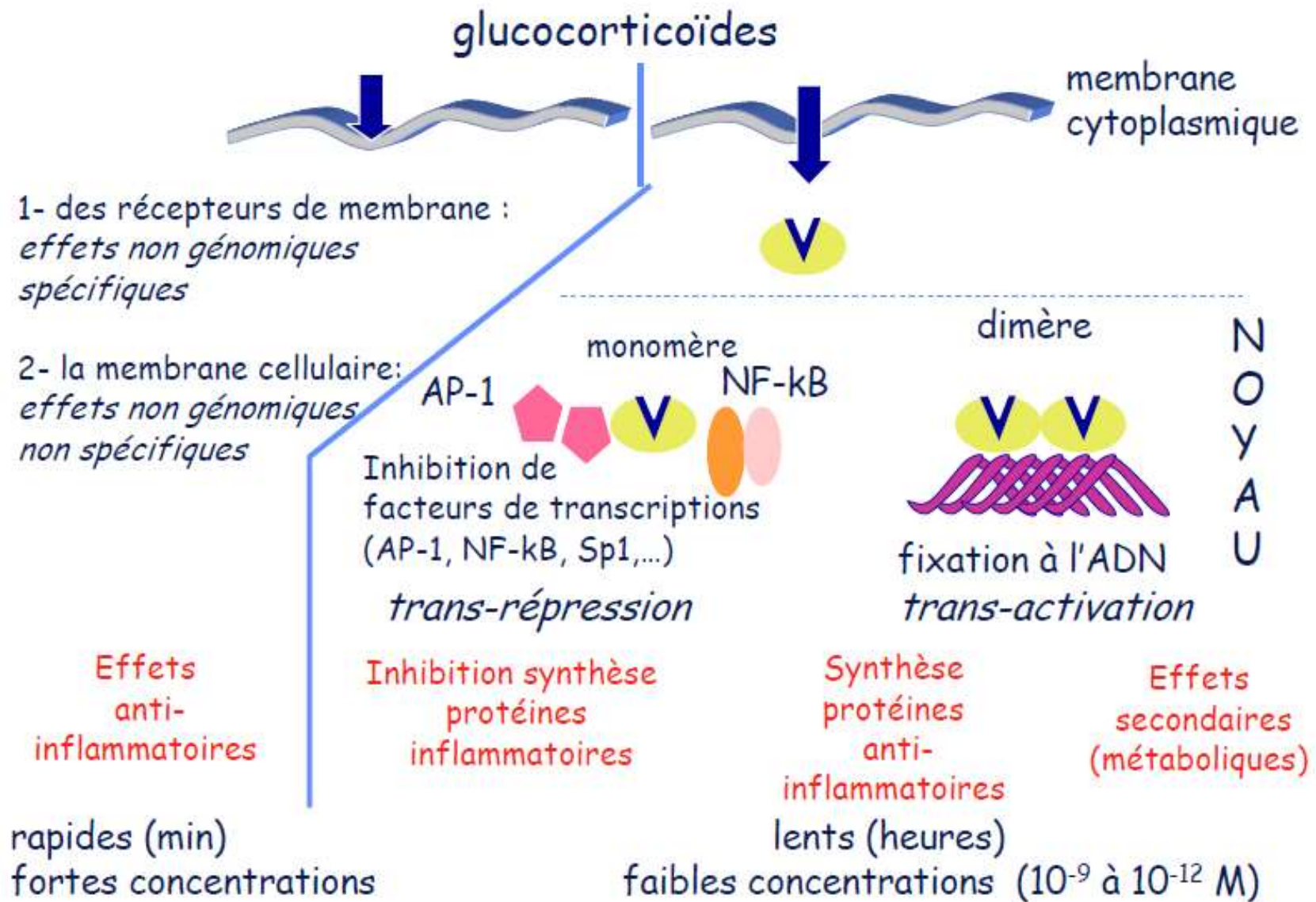
# OKT3

- Ac monoclonal d'origine murine
- Dirigé contre la région constante du TCR
- Utilisé en traitement d'induction ou traitement curatif du rejet
- Entraîne une activation lymphocytaire lors de la première injection avec libération de cytokines (fièvre, frissons, malaise, œdème pulmonaire)
- Immunisation anti-idiotypique
- Risques infectieux et de SLP
- Pratiquement abandonné

# Traitement d'entretien

## Triple immunosuppression associant :

- Corticostéroïdes
- Anti-calcineurine (Csa ou Tacrolimus)
- Anti-métabolite (Aza ou MMF)
- (Sirolimus)



# Corticostéroïdes : mode d'action

- Inhibent la transcription de gènes de cytokines
  - IL-1, IL-6, TNF : interactions monocytes - lymphocytes
  - IL-2, IFN $\gamma$  : prolifération lymphocytaire
- Inhibent l'action des monocytes et macrophages  
(présentation de l'antigène)
- Peu d'action sur la production des anticorps
- Effet anti-inflammatoire
- Inhibent la migration des cellules immunes au site inflammatoire

# Corticostéroïdes : utilisation

- Trt préventif du rejet : doses modérées (15 à 60 mg/m<sup>2</sup>) et dégressives
- Trt discontinu ou arrêt après une durée variable
- Traitement curatif du **rejet** : fortes doses (méthylprednisolone, 5 à 30 mg/kg)
  - avec ou sans remontée de la corticothérapie orale
  - rejet corticorésistant si pas de réponse après 6 jours
- De + en + de protocoles avec arrêt précoce des CC voire sans CC

# Traitement anti-rejet (protocoles actuels)

- Corticoïdes (Cortancyl)
- Mycophénolate mofétil (Cellcept) ou Mycophénolate sodique (Myfortic)
- Anticalcineurines : Ciclosporine (Néoral) ou Tacrolimus (Prograf, Advagraft)
- Anticorps (Simulect) ou SAL

# Autres traitements

- Traitement hypotenseur
- D'autres traitements peuvent être nécessaires:  
antiviraux (Cymeven? CMV), anti-parasitaires (bactrim?  
Pneumocystis), antibiotiques (INH? mycobactéries),  
antifongiques, etc
- Vitamine D? calcimimétiques? Au cas par cas



# Alimentation

- Régime alimentaire

Ne pas prendre trop de poids → éviter:

- Sucres
- Graisses
- Sel

## Suivi post-greffe (à titre d'illustration)

- Sortie de l'hôpital après 2 à 3 semaines d'hospitalisation (sauf si complications)
- Consultations
  - 2 fois par semaine 2 premiers mois
  - 1 fois/semaine 3<sup>ème</sup> mois
  - 1 fois/ 2 semaines 4 et 12<sup>ème</sup> mois
  - 1fois/mois 2<sup>ème</sup> année
  - 1fois/6 sem 3<sup>ème</sup> année
  - 1fois/tous les 2mois à partir de la 4<sup>ème</sup> année

# Transplantation et sport

Il faut éviter les sports dangereux et violents car le rein greffé peut subir un traumatisme : sports de combat (judo, boxe), football, basket, judo, volley, handball, etc

# Complications post greffe rénale

- Elévation de la créatinine
  - Rejet ?
  - NTA ?cfr temps d'ischémie froide et temps d'ischémie chaude
    - Biopsie du greffon nécessaire
    - La scintigraphie rénale a beaucoup des limites ...mais elle permet d'évaluer la filtration glomérulaire et la fonction tubulaire du greffon
- Fièvre
  - Origine de la fièvre: infection ?
  - Traitement adapté
- Autres signes à surveiller
  - Hypertension artérielle
  - Infection urinaire

# Rejets

- Rejet hyper aigu : survient entre le déclampage artériel et les 24 premières heures.

Lié à la présence, dans le sérum du receveur, d'anticorps anti-HLA lymphocytotoxiques

Prévention: cross match

Ce type de rejet est devenu rare grâce à la bonne sélection et à une bonne préparation de la TP

- Rejet aigu humoral: survient généralement entre 1<sup>ère</sup> et 3<sup>ème</sup> semaine  
Diagnostic: cross match positif, fixation anti-C4D péri-tubulaire

# Rejets

- NB: un cross match négatif avant la TP peut se positiver après la TP
- TTT rejet aigu humoral non codifié:
  - ❖ fortes doses de stéroïdes
  - ❖ Thérapeutiques destinées à diminuer le taux d'anticorps spécifiques du donneur :
    - Immunoglobulines polyvalentes, échanges plasmatiques, Immunoadsorption
    - AntiCD20: Rituximab

# Rejets

- Rejet aigu cellulaire: 90 % des rejets aigus

Survient généralement les 3 premiers mois. Mais peut arriver même après

TTT: stéroïdes à fortes doses, globulines antilymphocytaires, anticorps monoclonaux anti-CD3

A l'histologie il n'est pas facile de faire la différence entre rejet humoral et rejet cellulaire. La fixation de C4D en IF oriente vers un rejet aigu humoral

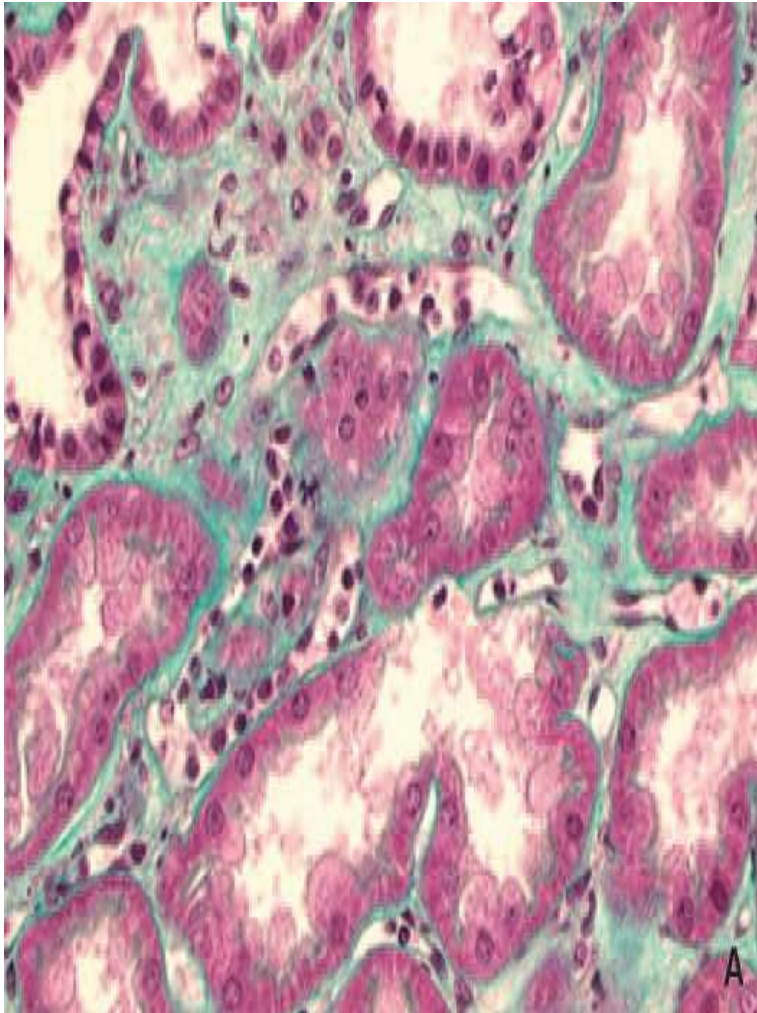
# Néphropathies chroniques du greffon

2 groupes:

- Causes immunologiques : les épisodes de rejet aigu favorisent le Rejet chronique proprement dit
- Causes non immunologiques :  
lésions héritées du rein du donneur, néphrotoxicité des immunosuppresseurs, lésions post-ischémiques, infections, hypertension, diabète, récurrence de la maladie initiale sur le greffon, sénescence du greffon, etc

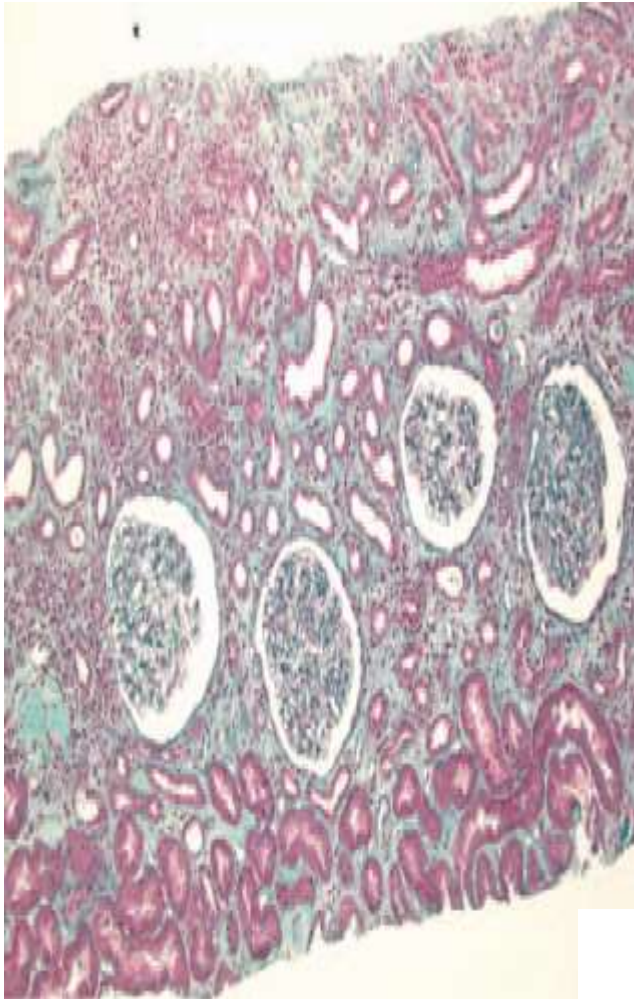


# Images de rejet aigu humoral/ Banff 2003



- I: nécrose tubulaire aiguë avec inflammation discrète et positivité du C4d sur les capillaires péri-tubulaires
- II: capillarite avec margination des cellules inflammatoires et/ou thrombose, dépôts d'immunoglobulines et/ou de C4d
- III: artérite avec inflammation trans pariétale et/ou nécrose fibrinoïde de la paroi avec C4d (+).

# Images de rejet aigu cellulaire/ Banff 2003



Ia : infiltration cellulaire significative avec tubulite (4 lymphocytes par section tubulaire)

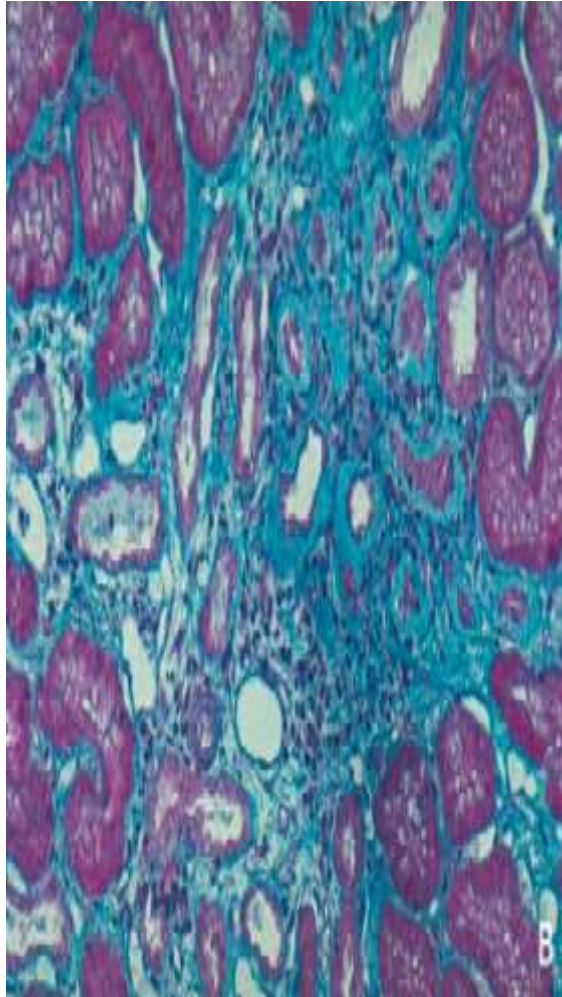
Ib : infiltration cellulaire significative avec tubulite (> 10 lymphocytes par section tubulaire)

IIa : infiltration cellulaire significative avec artérite intimale

IIb : artérite intimale sévère (> 25 % de la lumière vasculaire)

III : artérite transmurale ou nécrose fibrinoïde de la paroi musculaire.

# Images Néphropathie chronique du greffon/ Banff 2003



Ia : fines travées fibreuses (ci1) et atrophie tubulaire discrète (ct1) sans signe d'activité immunologique

Ib : fines travées fibreuses (ci1) et atrophie tubulaire discrète (ct1) avec signe d'activité immunologique

IIa : fibrose et atrophie tubulaire modérées sans signe d'activité immunologique ;

IIb : fibrose et atrophie tubulaire modérées avec signe d'activité immunologique ;

IIIa : fibrose diffuse (ci3), atrophie tubulaire étendue (ct3) sans signe d'activité immunologique ;

IIIb : fibrose diffuse (ci3), atrophie tubulaire étendue (ct3) avec signe d'activité immunologique.

# Survie du greffon Euro transplant

Année de greffe	Effectif	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie en mois
1985-1995	1561	91% (89.5 – 92.4)	82.5 % (80.5 – 84.3)	67.3% (64.9 – 69.6)	56.2% (53.7 – 58.7)	42% (39.4 – 44.6)	147.7 (138;5 – 159.1)
1996-2007	1324	96.2% (95 – 97.1)	93.3% (91.8 – 94.5)	82.5 % (80.1 – 84.6)	67.4 % (63.5 – 70.9)		

# Une nouvelle greffe est-elle possible ?

- La perte d'un greffon n'empêche pas une nouvelle transplantation ultérieure
- Des précautions pourront être nécessaire pour le choix d'un nouveau greffon, ce qui peut augmenter la durée d'attente

# Complications liées à la greffe rénale

- Complications chirurgicales: thromboses artérielles, veineuses, lymphocèle
- Urologiques : obstructions urétérales, fistule urinaire, rupture du greffon
- Infections : virales (BK virus, CMV), fongiques, bactériennes, parasitaires (Pneumocystis)
- Cancers (cutanés, Kaposi, etc )
- Complications cardiovasculaires et métaboliques cfr ttt anti-rejet: HTA, DS, ostéopénie