

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

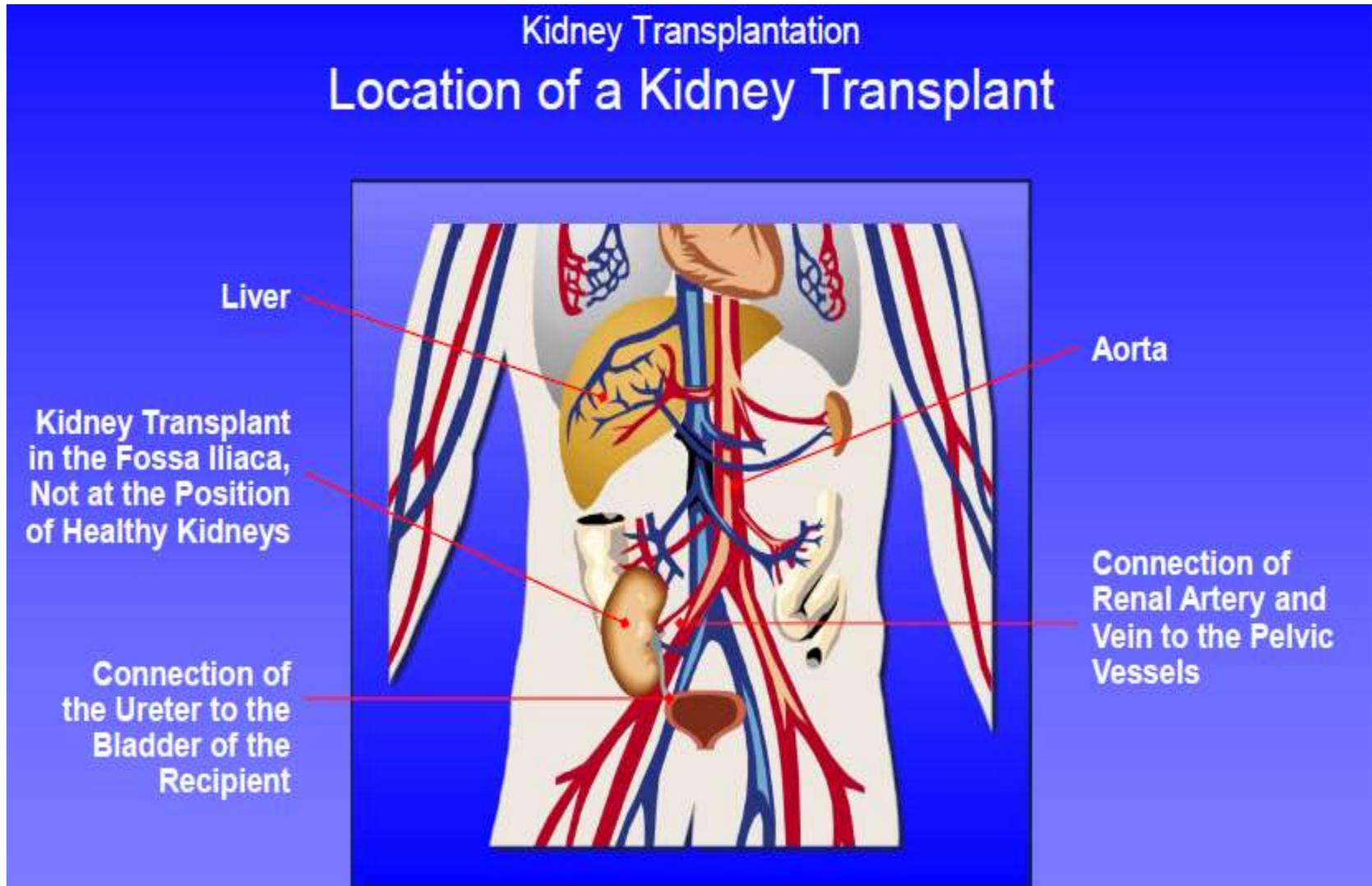
Anticorps anti-HLA lymphocytotoxiques

- 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.

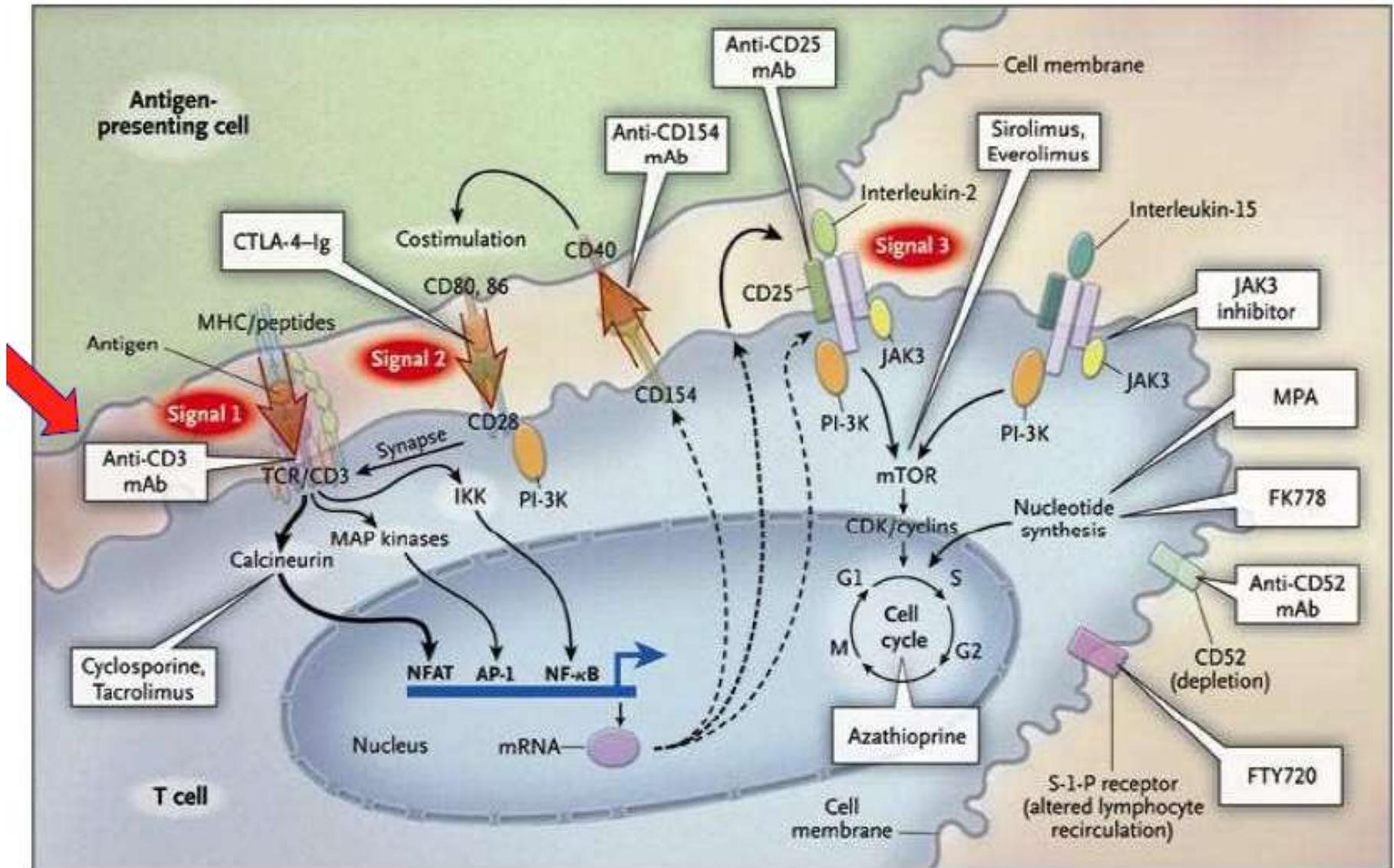
Localisation du rein greffé



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

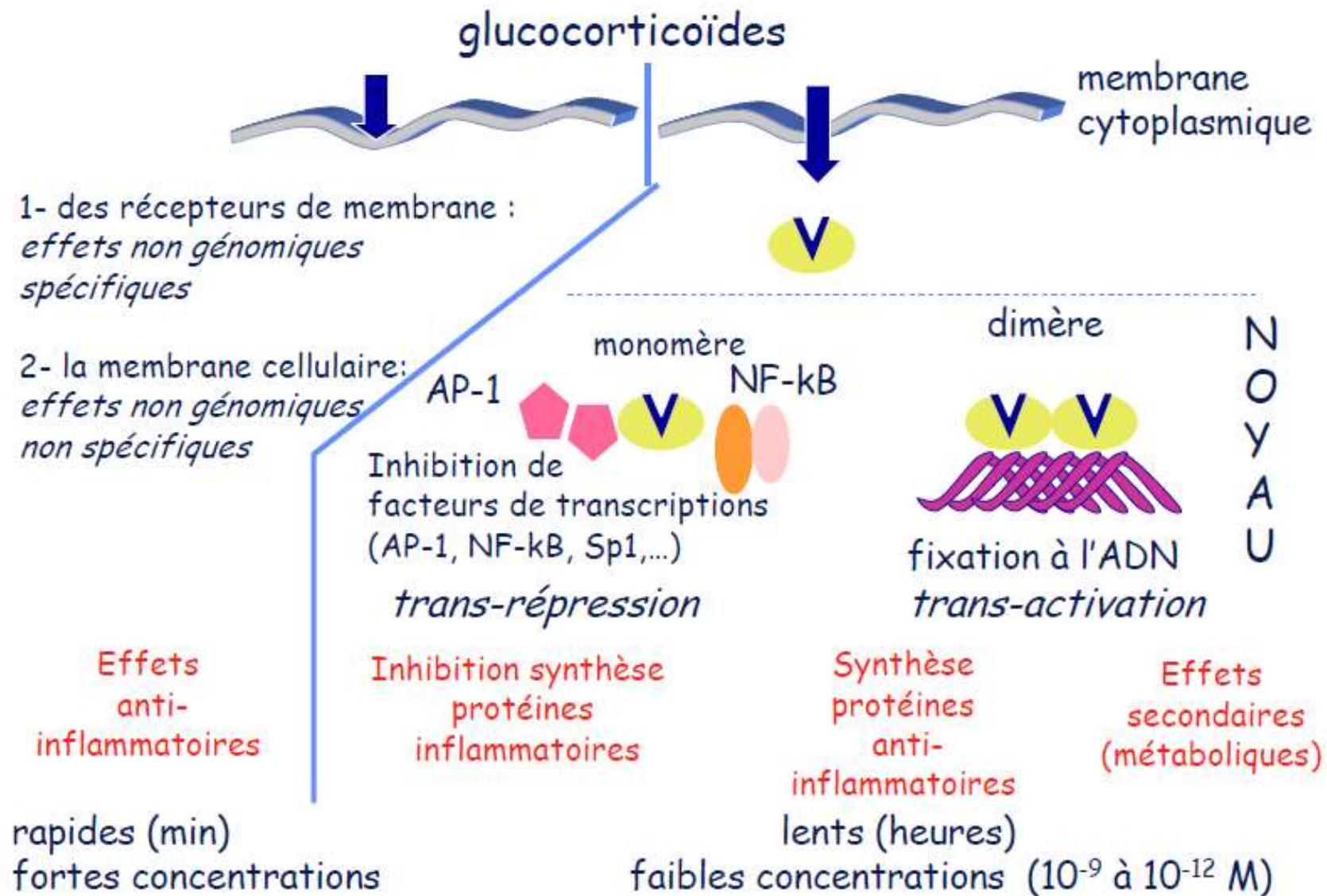
OKT3

- 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 γ : 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/m²) 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^{ème} mois
 - 1 fois/ 2 semaines 4 et 12^{ème} mois
 - 1fois/mois 2^{ème} année
 - 1fois/6 sem 3^{ème} année
 - 1fois/tous les 2mois à partir de la 4^{ème} 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

- élévation 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^{ère} et 3^{ème} 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

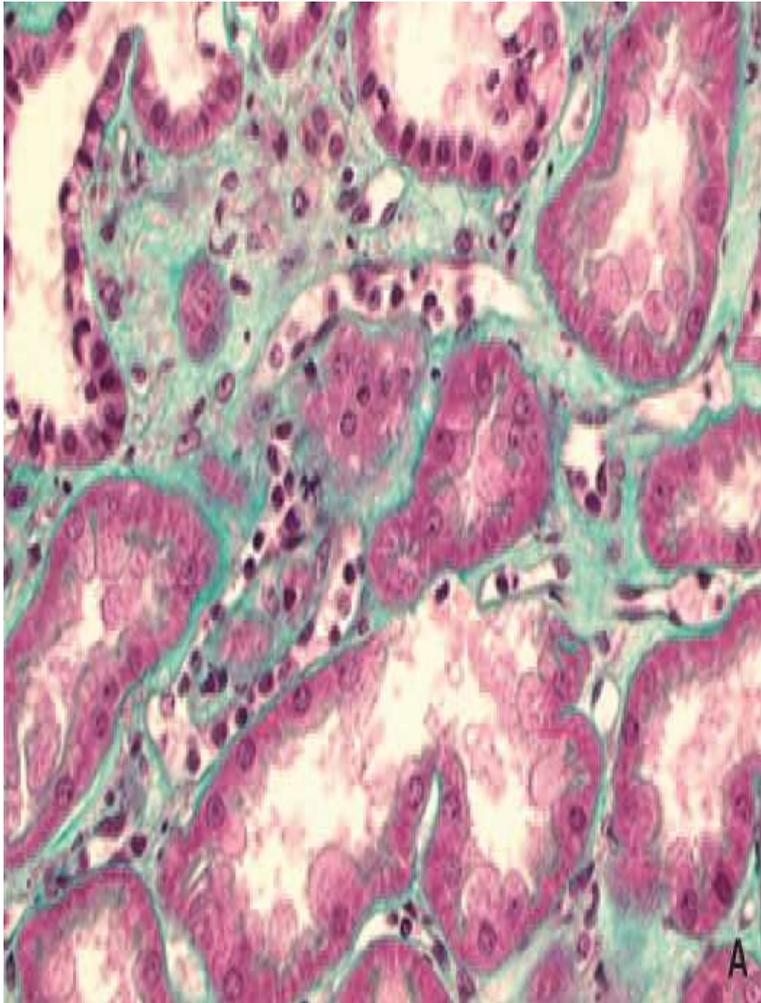
- Rejet aigu cellulaire: 90 % des rejets aigus
 - Survient généralement les 3 premiers mois. Mais peut arriver même après
 - TTT: stéroïdes à fortes doses, globulines antilymphocytaires, anticorps monoclonaux anti-CD3
- A l'histologie il n'est pas facile de faire la différence entre rejet humoral et rejet cellulaire. La fixation de C4D en IF oriente vers un rejet aigu humoral

Néphropathies chroniques du greffon

2 groupes:

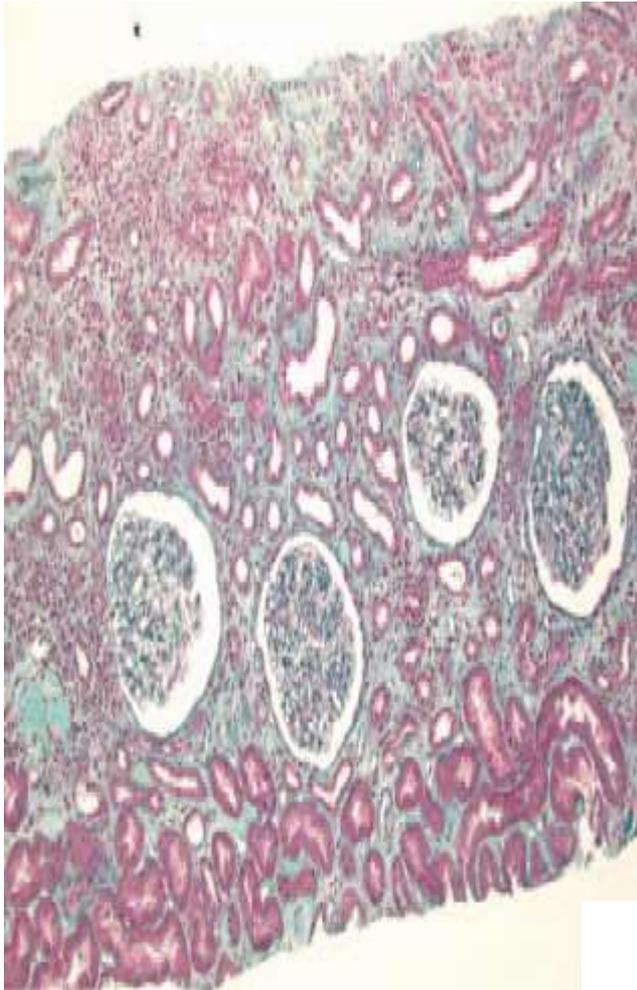
- Causes immunologiques : les épisodes de rejet aigu favorisent le Rejet chronique proprement dit
- Causes non immunologiques :
lésions héritées du rein du donneur, néphrotoxicité des immunosuppresseurs, lésions post-ischémiques, infections, hypertension, diabète, récurrence de la maladie initiale sur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

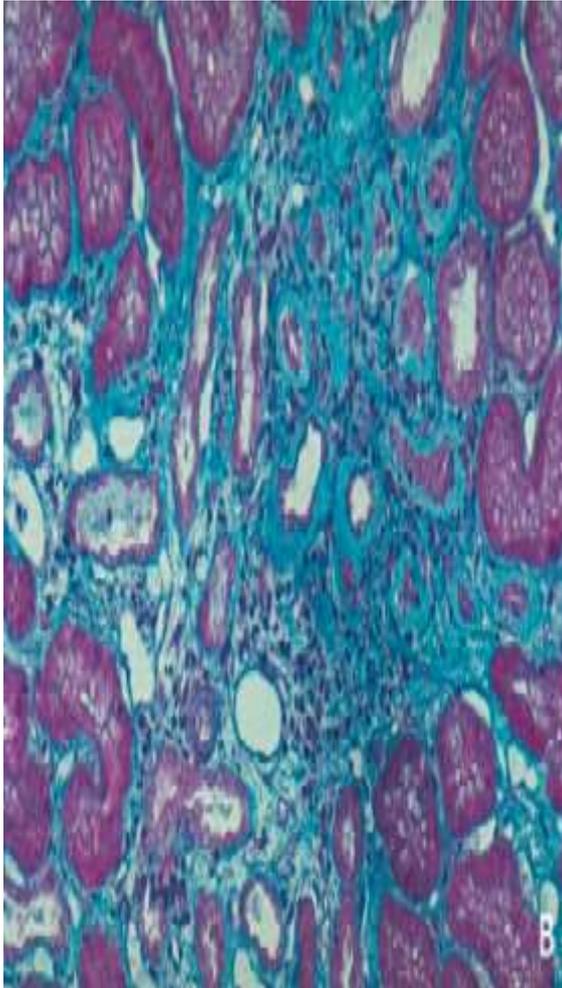
Ib : infiltration cellulaire significative avec tubulite (> 10 lymphocytes par section tubulaire)

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