

**Université Aboubakr Belkaid**

**CHU Tlemcen**

**Service de Néphrologie**

Thèse pour l'obtention du grade de docteur en médecine

# La prévalence d'hypertension artérielle en transplantation rénale

Présentée par: Dr .Lahmer Amira  
Dr.Nemmich Loubna  
Dr .Seriari Amel

Encadrée par: Pr. Kara

**Année universitaire : 2013 / 2014**

# I. Insuffisance rénale chronique:

## 1. Définition

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se définit par une diminution progressive et définitive, des fonctions rénales exocrines et endocrines. Elle s'exprime essentiellement par une diminution de la filtration glomérulaire (FG) avec augmentation de la créatininémie et de l'urée sanguine (urémie) par diminution de la clairance de la créatinine. Elle peut aboutir à l'insuffisance rénale terminale (IRT) qui nécessite une suppléance [épuration extra-rénale (EER)] par hémodialyse ou dialyse péritonéale et/ou transplantation rénale.

L'estimation la plus utilisée en clinique est la formule de Cockcroft-Gault à établir pour tout dosage de la créatinine sanguine (recommandation ANAES):

$$\text{clairance de la créatinine} = \frac{(140 - \text{âge ans}) \times \text{poids (kg)} \times K}{\text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}} \times 0,73 \text{ m}^2$$

K = 1,24 chez l'homme et 1,04 chez la femme

Normale > 100 ml/mn = 100 % fonction rénale.

## 2. Classification

Stade	Description	DFG
à risque élevé	Existence de facteurs de risque de maladie rénale (diabète, hypertension, antécédents familiaux, sujet âgé...)	≥ 90
1	Signes d'atteinte rénale (protéinurie, taille des reins...) et DFG normal	≥ 90
2	Atteinte rénale et réduction « légère » du DFG	60 à 89
3	Réduction « modérée » du DFG	30 à 59
4	Réduction sévère du DFG	15 à 29
5	Insuffisance rénale terminale (dialyse ou transplantation nécessaires)	< 15

DFG—Débit de Filtration Glomérulaire

Tableau II : Définition et stratification de la maladie rénale chronique

### 3. Physiopathologie:

#### ➤ Réduction du nombre des néphrons:

**La réduction du nombre d'unités fonctionnelles, les néphrons, aboutit à l'insuffisance rénale. Le degré d'insuffisance rénale se mesure par le degré de déficit du débit de filtration glomérulaire (clairance de la créatinine).**

- Un néphron altéré, à un niveau quelconque, glomérulaire, tubulaire ou vasculaire, est considéré Comme exclu du point de vue fonctionnel.
- Il faut une altération d'environ 70/100 du capital néphrotique pour que se manifestent les Premiers signes cliniques d'insuffisance rénale.
- La survie est impossible lorsque 95/100 des néphrons sont réduits: c'est le stade terminal de l'insuffisance rénale chronique

Les expressions de Bricker ont démontré que le maintien de l'homéostasie par le rein malade est concernent les nêphrons sains restants .

la filtration accrue et l'hypertension intra glomérulaire induisent des lésions anatomiques glomérulaires fibreuses appelées « glomérulosclèrose» ou « hyalinose segmentaire et focale secondaire »,qui aboutissent a la destruction néphronique. Cela explique **l'aggravation progressive de toutes les insuffisances rénales chroniques**

### 4 .Etiologies:

- Néphropathies diabétiques (environ 30 %, essentiellement diabète type 2),
- Néphropathies vasculaires et hypertensives (environ 20 a 25 %),
- Glomérulonéphrites chroniques (environ 10 a 15 %),
- Néphropathies héréditaires (environ 5 a 10 %, essentiellement la polykystose rénale
- Néphropathies interstitielles chroniques (moins de 5 %),
- Néphropathies d'origine indéterminée environ 10 a 15 %);

## 5. Facteurs de risque :

HTA, diabète, infections urinaires récidivantes, lithiases urinaires récidivantes secondaires à des uropathies, substances néphrotoxiques (médicaments ou toxiques);

Age avancé, Antécédents familiaux de maladie rénale;

## 6. Démarche diagnostique devant une IRC:

Les reins ont trois types de fonctions:

- ✓ Elimination de toxines, notamment de toxines dérivées du catabolisme azote.
- ✓ Homéostasie (régulation du bilan hydro électrolytique et de l'équilibre acide-base).
- ✓ Fonction endocrine avec synthèse de rénine, d'érythropoïétine et de vitamine D active.

En IRC les fonctions sont assurées tant que le DFG est supérieur ou égal à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Au Cours de la progression de l'IRC, les différentes fonctions s'altèrent et apparaissent

- une hypertension artérielle et des troubles cardio-vasculaires;
- des troubles du métabolisme phosphocalcique;
- une acidose métabolique;
- une dénutrition;
- une hyperkaliémie;
- d'autres complications sont possibles, mais elles sont tardives et ne se voient que chez des patients pour qui le traitement de suppléance est débuté trop tard ou inefficace.

### 6.1 Les conséquences cardio-vasculaires de l'IRC:

#### 6.1.1 Hypertension artérielle . :

- ✓ Elle est précoce, précédant souvent l'insuffisance rénale surtout au cours des néphropathies glomérulaires et vasculaires et de la polykystose.
- ✓ Elle est un des facteurs majeurs de progression de l'IRC.

- ✓ Elle est essentiellement volo-dépendante, justifiant le régime pauvre en sel et l'utilisation de diurétiques dans l'HTA de l'IRC pour pallier aux troubles de l'homéostasie.

### 6.1.2 Lésions artérielles accélérées : athérosclérose et artériosclérose

Différents facteurs contribuent au développement de ces lésions chez les patients IRC:

- ✓ les facteurs de risque vasculaire communs : hypertension artérielle, dyslipidémie précoce, tabagisme, diabète, âge;
- ✓ les facteurs spécifiques à l'IRC : troubles du métabolisme phosphocalcique (mediacalcose), anémie, insulino-résistance, toxines urémiques. Le risque vasculaire des IRC est beaucoup plus élevé que dans la population générale ; il augmente dès les stades d'IRC modérée. Plus de 50% des décès sont liés à un accident vasculaire au sens large:
- ✓ cardiopathie ischémique (infarctus du myocarde 3 fois plus fréquent que dans la Population générale);
- ✓ accident vasculaire cérébral;
- ✓ artériopathie des membres inférieurs...

### 6.1.3 Atteinte cardiaque:

Les atteintes cardiaques sont:

- ✓ l'hypertrophie ventriculaire gauche secondaire essentiellement à l'HTA, la surcharge hydrosodée et à l'anémie
- ✓ les calcifications valvulaires et coronariennes;
- ✓ une cardiopathie urémique d'étiologie plurifactorielle (ischémie, toxines urémiques...)
- ✓ la péricardite urémique exceptionnellement observée.

## 6.2 Les troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux:

- ❖ Les troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux sont caractérisés par une hyperparathyroïdie précoce;
- ❖ un déficit en vitamine D active secondaire à la diminution de l'activité 1- hydroxylase rénale;

- ❖ une hypocalcémie, tardive;
- ❖ une hyperphosphatémie, tardive, liée à la diminution de l'excrétion rénale des phosphates;
- ❖ l'acidose métabolique aggrave les lésions osseuses.

### 6.3 Les Troubles de l'équilibre acide-base :

- ❖ Une acidose métabolique survient relativement précocement au cours de l'IRC en raison d'un défaut d'élimination de la charge acide.
  - ✓ diminution des bicarbonates;
  - ✓ augmentation faible du trou anionique
  - ✓ pH conserve jusqu'à un stade évolué des MRC.
- ❖ Cette acidose métabolique chronique a pour conséquences:
  - ✓ un catabolisme protéique musculaire excessif;
  - ✓ une aggravation des lésions d'osteodystrophie rénale;
  - ✓ une majoration du risque d'hyperkaliémie.

### 6.4 Les Conséquences Métaboliques, Endocriniennes et Nutritionnelles de L'IRC:

#### 6.4.1 L'hyperuricémie:

L'hyperuricémie est très fréquente au cours de l'IRC mais la plupart des patients hyperuricémiques restent asymptomatiques et ne doivent pas être traités. Parfois, elle peut entraîner des crises de goutte et doit alors être traitée et prévenue (allopurinol).

#### 6.4.2 L'hyperlipidémie:

Deux profils d'hyperlipidémie peuvent être observés:

- ✓ une hypertriglycéridémie associée à une diminution du HDL-cholestérol;
- ✓ une hypercholestérolémie souvent majeure en cas de pathologie glomérulaire.

Il est souhaitable de traiter l'hyperlipidémie, même si l'effet du traitement sur le risque

cardiovasculaire des IRC n'a pas été formellement démontré. Le régime hypolipémiant et les statines peuvent être utilisés en cas d'IRC, avec les précautions d'usage (surveillance de la toxicité musculaire). Les fibrates sont contre-indiqués en association avec les statines, et en cas d'insuffisance rénale.

#### 6.4.3 Les modifications des hormones sexuelles:

- ✓ **Chez l'homme:** impuissance, fertilité diminuée.
- ✓ **Chez la femme:** aménorrhée, fertilité diminuée, risque maternel et fœtal important en cas de grossesse

#### 6.4.4 La dénutrition protéino-énergétique

La dénutrition protéino-énergétique est fréquente chez l'IRC avec:

- Une réduction spontanée des apports alimentaires proportionnelle au degré de l'IRC ; - une augmentation du catabolisme protéique, en particulier du fait de l'acidose;
- une diminution des synthèses protéiques, liée à la résistance périphérique à l'action anabolisante de l'insuline.

De nombreux patients arrivent dénutris au stade terminal. Or, les marqueurs nutritionnels (Albumine, préalbumine ...) sont des facteurs prédictifs majeurs de mortalité chez ces patients

La prise en charge diététique est donc indispensable.

### 6.5 LES CONSEQUENCES HEMATOLOGIQUES DE L'IRC:

#### 6.5.1 Anémie normochrome normocytaire arégénérative

##### ❖ Les **conséquences de l'anémie** sont :

- ✓ l'asthénie, l'incapacité à faire des efforts, la baisse de la libido;
- ✓ parfois un angor fonctionnel;
- ✓ l'augmentation du débit cardiaque avec hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).  
Ce dernier paramètre est un facteur de morbidité et de mortalité ++.

#### 6.5.2 Troubles de l'hémostase primaire:

Les hémorragies sont plus fréquentes au cours de l'IRC avancée (saignements digestifs occultes, règles prolongées). Seule l'hémostase primaire est anormale avec TS allongée, du fait d'un défaut d'agrégation plaquettaire et d'une baisse de l'hématocrite.

### 6.5.3 Le déficit immunitaire:

Modéré, il se caractérise notamment par une réponse atténuée aux vaccinations. Ceci justifie la réalisation précoce de la vaccination contre l'hépatite B chez tous les patients ayant une IRC évolutive (risque infectieux maîtrisé de nos jours mais réalisation régulière du dépistage VHC et VHB).

## 6.6 LES TROUBLES HYDRO-ELECTROLYTIQUES

Les troubles du bilan du sel, de l'eau, et du potassium sont en général tardifs car les néphrons restants sont capables d'augmenter leur travail d'excrétion.

### 6.6.1 Le bilan de l'eau et du sel:

- ❖ Une rétention hydrosodée contribuant à l'HTA est présente dès les stades précoces de l'IRC ,mais cette rétention reste très modérée jusqu'au stade pré-terminal.
- ❖ Il existe une diminution de la capacité des reins à adapter le bilan hydro-sodé de façon à compenser une déplétion ou une surcharge hydrosodée.
- ❖ Il existe un défaut de concentration des urines responsable de polyurie (mictions nocturnes).

### 6.6.2 Le bilan du potassium:

- ❖ L'hyperkaliémie est favorisée par:
  - l'acidose métabolique;
  - la prise de médicaments « hyperkaliémisants » : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, AINS, diurétiques épargneurs de potassium (contre-indiqués);
  - des apports excessifs.

## 6.7 LES AUTRES CONSEQUENCES DE L'IRC EVOLUEE:

### 6.7.1 Les conséquences digestives:

- ❖ existence de nausées, voire de vomissements reflète une intoxication urémique importante et doit faire envisager le début d'un traitement de suppléance;
- ❖ gastrite et ulcère majorent l'anémie secondaire à l'IRC et doivent être recherchés en cas de symptomatologie fonctionnelle ou de carence martiale. Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être utilisés sans adaptation posologique

## 6.7.2 Les conséquences neurologiques:

- les polynévrites urémiques ne devraient plus être observées. Elles évoluent favorablement avec un traitement de suppléance adapté;
- l'encéphalopathie urémique survient en cas d'IRC majeure. Elle ne devrait absolument plus exister. Elle est régressive avec la dialyse;
- l'encéphalopathie hypertensive est en règle régressive avec le contrôle tensionnel.

## 7. Traitement de l'IRC:

### 7.1 Le traitement de l'IRC a 2 buts

- ❖ Ralentir la progression de l'IR.
- ❖ Traiter le stade décompensé.

### 7.2 Les moyens

#### **7.2.1. La diététique**

- La diminution de la ration protidique, sans entraîner de dénutrition, est estimée à 0,8 g/kg/jour. Elle diminue la phosphorémie, l'urémie, la kaliémie
- La diminution des apports potassiques alimentaires (chocolat, fruits...).
- Les apports hydro-sodés sont fonction du type de néphropathie causale et/ou du stade de l'insuffisance rénale:
  - ✓ diminués en cas de syndrome néphrotique, C.R. dépendante de l'EER
  - ✓ normaux, régulés par la soif tant que la natriurèse est conservée.
  - ✓ augmentés en cas de néphropathie interstitielle avec perte de sel.

#### **7.2.2 Les médicaments ont pour but de corriger**

- L'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie:

Avec recours aux apports de sels de calcium ou aux résines (Renagel®) en première intention +1- vitamine D soit simple (stérogyl ®) ou préalablement activée avec hydroxylation en 1 Alpha (Un alpha ®) ou en 1 et 25 Alpha (ROCALTROL®) en l'absence d'hyperphosphorémie sévère (supérieure ou égale à 2 mmol/l); en évitant les gels d'alumine (ostéomalacie aluminique).

➤ L'hypertension artérielle:

Toutes les classes thérapeutiques sont utilisables (sauf thiazidiques et anti aldostérones) mais les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et sartans nécessitent une adaptation posologique, (risques d'IRA anurique par diminution de la filtration glomérulaire, majoré en cas d'association avec les diurétiques, AINS, et de majoration de l'hyperkaliémie).

Seuls les diurétique de l'anse de Henlé sont efficaces sur la diurèse et comme potentialisateurs du traitement antihypertenseur en cas d'IRC. Les thiazidiques sont donc contre-indiqués au profit de LASILIX® et BURINEX®

➤ L'hyperuricémie:

Elle n'est pas constante. Elle doit faire rechercher des erreurs diététiques ou un hypercatabolisme (infection, dénutrition, cancers). Elle ne se traite que si elle est symptomatique par des hypouricémiants (ex. ZYLORIC®) et bu uricase en situation aiguë. Les urico-éliminateurs sont contre indiqués.

➤ L'anémie:

Le traitement doit corriger les carences éventuelles (notamment en Fer). Depuis août 1991, les érythropoïétines recombinantes humaines ou leurs dérivés (ARANESP®) peuvent être utilisés par voie SC ou IV, pour atteindre au moins 110 g/l Hb ou 33% hématocrite. Elle n'est utilisée qu'après s'être assuré des causes surajoutées d'anémie (hémolyse, carences martiales et vitaminiques, spoliation sanguine). Le traitement peut être démarré tôt au stade de la pré-dialyse, une fois les autres causes d'anémie éliminées, surtout chez les sujets âgés ou fragiles (âge, diabète, insuffisance cardiaque).

Les transfusions sont volontairement limitées vu les risques classiques liés aux transfusions et le risque d'immunisation avec développement d'anticorps anti-HLA dans l'hypothèse de transplantation ultérieure. Elles ne sont effectuées que dans un cadre d'urgence en cas d'anémie mal supportée (chez les angineux pour maintenir 100 g/l d'Hb) et/ou si l'hémoglobine est inférieure à 70 g/l dans les autres cas).

### 7.2.3 Le traitement de suppléance :

Le traitement de suppléance de l'IRC devient indispensable quand la fonction rénale résiduelle ne permet plus le maintien de l'homéostasie. Il est envisagé au stade terminal de l'IRC. Il repose sur deux techniques distinctes : la **dialyse** ou la **transplantation rénale**.

➤ **La dialyse :**

La dialyse consiste en la réalisation d'échanges entre le sang du patient et une solution de composition électrolytique voisine de celle du plasma, à travers une membrane semi-perméable, afin d'éliminer les substances toxiques accumulées dans l'organisme. Elle ne supplée que la

fonction exocrine des reins (épuration des petites molécules par diffusion, élimination des liquides et épuration des moyennes molécules par convection).

Il existe plusieurs techniques d'épuration extra-rénale :

- ✓ l'épuration extra corporelle avec l'hémodialyse, l'hémofiltration ou l'hémodiafiltration ;
- ✓ l'épuration intra corporelle avec la dialyse péritonéale.

### ➤ **La transplantation rénale**

C'est le meilleur traitement de suppléance de l'insuffisance rénale terminale du fait d'une meilleure survie, d'une moindre morbidité cardiovasculaire, d'une meilleure qualité de vie et d'un coût de traitement inférieur après la première année

## **II. La transplantation rénale :**

### **I. GENERALITES**

#### **1. Historique**

#### **Les premiers pas de la greffe rénale :**

La première expérimentation de greffe rénale est réalisée par des médecins au début du XX<sup>ème</sup> siècle. Elle est d'abord effectuée de l'animal vers l'animal, puis de l'animal vers l'homme et enfin de l'homme vers l'homme.

La première transplantation rénale d'un homme vers l'autre s'effectue en Russie en 1933 par Serguey Voronoy. Ce dernier greffe alors le rein d'un homme décédé au niveau de l'aîne d'une jeune malade de 26 ans. Quatre jours après la greffe, la patiente décède.

Après la seconde guerre mondiale, la transplantation rénale focalise de nouveau l'attention de plusieurs équipes chirurgicales, aux Etats-Unis et en France notamment. Le greffon est cette fois placé dans l'abdomen. La technique chirurgicale progresse, la survie du patient greffé s'améliore et atteint parfois plusieurs mois.

La greffe rénale prend un tournant majeur en France, en 1952, avec la première tentative de greffe à partir d'un donneur vivant : une mère demande à ce que l'un de ses reins soit greffé à son fils de 17 ans, qui vient de perdre son unique rein dans un accident. L'opération, réalisée à l'hôpital Necker par l'équipe du professeur Jean Hamburger, est un succès. Cependant, 21 jours après la greffe, le jeune homme décède.

Malgré les progrès, la technique de greffe se heurte toujours à un obstacle majeur, la question du **rejet**.

## **2. Indications et contre indications de la transplantation rénale :**

La transplantation rénale peut être envisagée chez tous patients avec une maladie rénale chronique au stade 5, qu'il soit déjà en dialyse ou que celle-ci soit imminente (la greffe est alors dite préemptive). Il se doit cependant que le patient en exprime sa volonté, que les risques encourus n'excèdent pas les bénéfices escomptés et qu'il n'y ait pas de contre-indication (CI). La seule contre-indication absolue est l'existence d'un cancer métastasé. Les CI temporaires sont les infections non guéries et les antécédents de cancer. L'existence d'une sérologie positive pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) n'est plus, depuis peu, une CI car les résultats observés, en particulier en France, sont excellents. Il reste néanmoins quelques contre-indications relatives : l'insuffisance cardiaque sévère, une coronopathie ou une maladie psychiatrique non stabilisée.

## **II. ETAT DES LIEUX DU DON D'ORGANE APPLIQUE A LA GREFFE RENALE**

### **1. Donneurs de rein possibles**

#### **1.1. Origine des organes.**

##### **1.1.1. Donneur décédé**

La mort engendre toujours la destruction totale et irréversible des fonctions de l'encéphale, à savoir l'ensemble formé par le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral. Cependant, il existe plusieurs processus biologiques et physiologiques pour y parvenir.

Le donneur est soit dans un premier cas décédé en état de mort encéphalique, soit dans un second cas décédé par arrêt cardiaque.

Dans le premier cas, l'état de mort encéphalique est déclaré lorsque le cerveau n'est plus irrigué ni oxygéné par le sang. Ceci peut être causé principalement lors de traumatisme crânien ou d'accident vasculaire cérébral.

Lorsque le décès se produit et qu'un prélèvement est envisageable, l'activité cardiaque et la respiration peuvent être maintenues artificiellement durant quelques heures après le décès. Irrigués en sang et en oxygène, les principaux organes demeurent ainsi en bon état fonctionnel, le temps que l'autorisation de prélever soit donnée/confirmée, puis que le prélèvement soit réalisé.

Concernant le second cas, la France a lancé en 2006 un programme de prélèvement sur donneur décédé après arrêt cardiaque. Ce programme a vu le jour suite à la publication de l'arrêté du 2 août 2005 autorisant à nouveau le prélèvement d'organes et de tissus « sur une personne présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant ». Conformément au décret, les établissements volontaires pour réaliser ce type de prélèvement doivent signer une convention. Celle-ci les engage à suivre les protocoles validés par l'Agence de biomédecine, notamment en terme de moyens matériels et humains, de respect du protocole médical et de transmission des données de suivi à des fins d'évaluation. Le premier prélèvement rénal de ce type, basé sur le protocole élaboré par l'Agence de biomédecine, a eu lieu en octobre 2010. L'objectif de l'Agence étant d'augmenter le recours à cette source de greffons afin de permettre un plus grand nombre de malades d'être greffés.

### **1.1.2. Donneur vivant**

Il est possible de vivre tout à fait normalement avec un seul rein. Une personne majeure vivante, volontaire et en bonne santé peut donc donner un rein dans les conditions définies par la loi. Pour répondre aux attentes des patients et de leurs familles et favoriser ce type de greffe, la loi de bioéthique du 7 juillet 2011 a élargi le cercle des donneurs vivants d'organes qui peuvent être le père ou la mère et, par dérogation, un fils ou une fille, un frère ou une sœur du receveur, son conjoint, ses grands-parents, oncles ou tantes, cousins germains et cousines germaines ainsi que le conjoint du père et de la mère. Le donneur peut également être une personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur ainsi que toutes personnes pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur

#### **Qualités du donneur :**

##### **1.2.1. Age**

Le prélèvement est possible à tout âge. Adolescents comme retraités, tout le monde peut donner son accord au prélèvement d'organes et de tissus sur son corps après la mort. 32% des greffés rénaux ont des greffons qui proviennent aujourd'hui de donneurs qui ont plus de 60 ans.

##### **1.2.2. Etat de santé**

Le prélèvement peut être envisagé sur certains donneurs sous traitement médical, ou qui ont des antécédents médicaux lourds. Seuls les médecins jugent, au cas par cas, de l'opportunité du prélèvement.

### **III. LE DEROULEMENT DE LA GREFFE RENALE**

#### **1. Modalités d'attribution du greffon**

Les greffons provenant de donneurs décédés sont attribués aux patients inscrits sur la liste d'attente en fonction d'un score composé de différents facteurs : le temps d'attente sur la liste et le temps depuis la mise en dialyse, la compatibilité entre le donneur et le receveur et un indice de facilité à la greffe. Ce score est utilisé par toutes les régions françaises mais le poids accordé à chaque facteur peut varier d'une région à l'autre. Il existe en plus des priorités nationales (pédiatrie, greffes combinée foie-rein ou cœur-rein, parfaite compatibilité entre donneur et receveur, patients hyperimmunisés) et régionales. Ce système d'attribution complexe, géré par l'Agence de la biomédecine par le biais d'un programme informatique, évolue régulièrement dans un souci d'équité et d'efficacité.

Une fois le receveur attribué et le donneur prélevé, la greffe rénale peut commencer.

## 2. Conditions de la transplantation rénale

Avant l'intervention, le receveur reçoit un traitement immunosuppresseur par voie orale et intraveineuse. Ce traitement sera développé dans la partie Traitements en transplantation rénale de ce manuscrit. Une antibiothérapie prophylactique est également instaurée avant l'incision de la peau de ce dernier.

La transplantation rénale est effectuée en limitant le temps d'ischémie froide (temps entre le clampage artériel chez le donneur et le déclampage artériel chez le receveur, pendant lequel le rein n'a plus de circulation sanguine). Pendant ce temps, le greffon est conservé dans la majorité des cas au froid après avoir été perfusé par un liquide de conservation ou, plus récemment grâce à des machines à perfusion pulsatile ; les données sur l'utilisation de la perfusion hypothermique pulsatile pour les reins au cours de la préservation des organes sont limitées. Une étude réalisée aux Etats-Unis en 2008 a montré que la perfusion pulsatile était sûre et qu'elle conduisait à une amélioration de la fonction du greffon, en particulier pour les reins marginaux à partir de critères étendus ou des donneurs décédés. Les effets à long terme sur la survie du greffon restent à évaluer. Dans le cas du donneur vivant, le rein est prélevé chez le donneur (par voie classique ou par Celio-chirurgie) immédiatement avant la transplantation. Il ne subit pas d'ischémie froide mais uniquement une ischémie tiède.

Le rein est implanté, habituellement, dans la fosse iliaque droite. Les anastomoses vasculaires (connexion entre deux vaisseaux) sont effectuées sur les vaisseaux iliaques, et l'uretère est ensuite réimplanté sur la vessie ou sur l'uretère du receveur.

Dès que les anastomoses vasculaires sont réalisées, le patient reçoit un remplissage vasculaire abondant couplé à une injection de furosémide (diurétique hypokaliémant de l'anse de Henlé) au moment du déclampage, de manière à favoriser une reprise rapide de la diurèse. La durée d'intervention est de 2 à 3 heures.

Le lever du patient greffé et la reprise de l'alimentation sont possibles dès que l'état de celui-ci le permet. Ce dernier peut quitter l'hôpital après environ deux à trois semaines. Toutefois, il doit rester sous surveillance médicale très régulière, avec des examens de laboratoire très rapprochés, une ou deux fois par semaine pendant les trois premiers mois, puis à intervalles de plus en plus espacés. Cette surveillance médicale rigoureuse est nécessaire pour l'établissement d'un diagnostic précoce et précis des diverses complications ; ces dernières pouvant contrarier l'évolution de la transplantation à court, moyen et long terme ainsi que le traitement instauré. Elle est donc indispensable et peut être effectuée soit par le centre de transplantation, soit en collaboration avec les néphrologues de clinique ou de Centres Hospitaliers Généraux (CHG) et le médecin traitant

#### IV. TRAITEMENTS EN TRANSPLANTATION RENALE :

La présence d'un organe étranger chez le receveur nécessite, pour éviter le rejet de greffe, le recours à un **traitement immunosuppresseur**. D'autres **complications** peuvent survenir en post greffe (complications infectieuses, cardiovasculaires...) et nécessitent aussi une prise en charge adaptée

##### 1. Les traitements immunosuppresseurs

###### 1.1 Concept d'immunosuppression globale

L'arsenal thérapeutique actuellement disponible, comporte des molécules immunosuppressives utilisées au moment de la transplantation, dans les jours qui suivent cette dernière mais aussi **au long cours en transplantation rénale**. Utilisées comme **traitement d'induction**, ces molécules provoquent un état de non-réponse immunitaire envers le greffon en **bloquant la prolifération cellulaire des lymphocytes T (L<sub>T</sub>)**, éléments clés de la réponse allo-immune. D'autres molécules dont l'objectif est la prévention du rejet aigu par le **blocage des signaux cellulaires entre les lymphocytes et les cellules présentatrices de l'antigène (CPA)** seront utilisées à long terme comme **traitement d'entretien**. Les stratégies immunosuppressives comprennent en **début de greffe des quadri- ou trithérapies** et en **phase de stabilité des tri- ou bithérapies, voire même des monothérapies**.

###### 1.2 Stratégies d'immunosuppression en transplantation rénale et tendances actuelles

Nous disposons à l'heure actuelle de nombreux traitements immunosuppresseurs et, selon leurs associations, de nombreuses stratégies pour le traitement initial des premières semaines de greffe et à plus long terme pour le traitement d'entretien. Ces associations thérapeutiques doivent garantir une efficacité immunosuppressive adaptée au patient à un moment donné de sa greffe et limiter les effets secondaires conduisant aux arrêts de traitement. Ceci impose de faire des choix qui doivent se fonder le plus possible sur des preuves établies. L'individualisation des traitements immunosuppresseurs consiste à intégrer dans ces choix des données propres au patient. En définitive, il s'agit de donner à un individu donné, à un instant donné, le médicament ou l'association médicamenteuse les plus adaptés, à la dose approprié.

En France, les traitements d'induction sont utilisés pour prévenir une reprise retardée de la fonction du greffon (Thymoglobuline®) ou chez la personne immunisée (Simulect®). En revanche, ces traitements ne sont pas utilisés dans le cas d'un patient non immunisé ou ayant subi une première greffe.

D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé, les protocoles d'immunosuppression utilisés permettant d'obtenir une survie du transplant rénal de 90% à 95% à un an et une incidence de rejet aigu de 10 à 20% sont :

- ✓ ciclosporine-MFF(mycophénolate mofétil )corticoïdes
- ✓ tacrolimus-MFF-corticoïdes
- ✓ ciclosporine-sirolimus-corticoïdes
- ✓ tacrolimus-sirolimus-corticoïdes

### 1.3 Les effets secondaires des immunosuppresseurs :

- ✓ Troubles hématologiques : thrombopénie, anémie, leucopénie
- ✓ Troubles métaboliques : dyslipidémie, intolérance au glucose (sirolimus, everolimus)
- ✓ Troubles articulaires : arthralgies et arthrites
- ✓ Néphrotoxicité
- ✓ Hépatotoxicité
- ✓ Effets digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, inconfort abdominal
- ✓ Toxicité neurologique : céphalées, insomnies, tremblement des extrémités
- ✓ HTA (ciclosporine)
- ✓ Virilisme pileux, alopecie
- ✓ Augmentation du risque infectieux
- ✓ Lymphome, syndrome lymphoprolifératif
- ✓ Trombocytopénie transitoire
- ✓ Maladie sérique, associant fièvre et arthralgies

#### ❖ Cas particulier des corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont utilisés dans la prévention et le traitement des rejets en transplantation rénale depuis 1950 et sont encore aujourd'hui omniprésents dans les protocoles d'immunosuppression. Cependant, leur prescription induit de nombreux effets indésirables dont le traitement a un coût financier et humain. Les effets secondaires (prise de poids, HTA...) augmentent le risque de non-observance conduisant à des possibles rejets aigus et chroniques du greffon.

Les corticoïdes ont un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur. L'effet anti-inflammatoire est probablement le premier mode d'action des corticoïdes lorsqu'ils sont administrés à fortes doses en post-transplantation immédiat et dans le traitement du rejet aigu en **inhibant** essentiellement les **réponses immunitaires à médiation cellulaire (LT)**.

Les principaux corticoïdes utilisés en transplantation rénale sont la **prednisone** (Cortancyl®) et la **prednisolone** (Solupred®, Hydrocortancyl®).

#### ❖ Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont les suivants :

- **Effets dermatologiques** : retard de cicatrisation, alopecie, fragilité de la peau ;
- **Effets généraux** : retard de croissance, obésité

- **Effets endocriniens** : diabète, insuffisance surrénalienne ;
- **Effets cardiovasculaire** : HTA ;
- **Effets sur le métabolisme des lipides** : inhibition de la lipogenèse, hypercholestérolémie, hyper tri-glycérémie, modification de la répartition des graisses (épaississement du cou et augmentation du tour du taille typiques du syndrome de Cushing);
- **Effets sur le métabolisme des glucides** : augmentation de la néoglucogenèse hépatique, hyperglycémie, hyperinsulinisme ;
- **Effets sur le métabolisme des protéines** : augmentation du catabolisme protéique au niveau des muscles, de la peau et des os ;
- **Effets oculaires** : cataracte, glaucome ;
- **Effets gastro-intestinaux** : ulcères gastroduodénaux, gastrite, pancréatite aigüe ;
- **Effets osseux** : ostéoporose... .

#### ❖ **Thérapies associées aux immunosuppresseurs retrouvées en transplantation rénale**

Outre le problème du rejet du greffon, le patient greffé rénal peut rencontrer d'autres complications qui amènent ce dernier à se soumettre à d'autres thérapeutiques dites « associées ».

#### ➤ **Complications infectieuses**

Les pathologies infectieuses sont les complications les plus fréquentes après transplantation rénale. La plupart des infections transmises par le greffon s'expriment au cours du premier mois qui suit la greffe, sachant que durant cette période, les infections nosocomiales notamment urinaires prédominent. La deuxième période, du deuxième au sixième mois qui suivent la greffe, est historiquement celle des premières infections opportunistes et des réactions d'infections virales (ex : cytomégalovirus ou CMV), qu'elles soient latentes chez le donneur ou le receveur. Ce risque est aujourd'hui très fortement diminué par la prescription de prophylaxies anti-infectieuses ciblées. Après le sixième mois, le poids de l'immunosuppresseur diminue, les malades sont surtout exposés au risque d'infections communautaires courantes, bien que le risque d'infections opportunistes reste réel, ou à l'occasion d'un état d'immunodépression plus intense lié au traitement anti rejet (problème d'exposition aux doses massives et cumulatives des immunosuppresseurs) .

##### ○ **Exemple de prophylaxie contre le CMV :**

Si le receveur est négatif pour le CMV et le donneur est positif pour le CMV, il y a risque de primo-infection. Dans ce cas, le receveur reçoit en prévention primaire des antiviraux durant les six premiers mois de sa greffe (valganciclovir (Rovalcyte®) ou aciclovir (Zelitrex®)).

Ces deux molécules inhibent toutes les deux l'ADN polymérase des Herpesviridae bloquant ainsi la synthèse d'ADN viral.

Les posologies sont adaptées suivant la clairance à la créatinine du patient greffé.

- **Exemple de prophylaxie contre les infections bactériennes et fongiques :**

Durant les 4 premiers mois de greffe, le receveur reçoit systématiquement du **cotrimoxazole** retrouvé dans la spécialité Bactrim®, à raison de trois comprimés par semaine. Le cotrimoxazole est une association de deux antibiotiques : le sulfaméthoxazole (sulfamide) et le triméthoprime (diamino pyrimidine). Ils possèdent à eux deux une activité bactéricide en inhibant la synthèse d'acide folique. Ils présentent un intérêt particulier dans la prévention de certaines pathologies comme la pneumocystose ou la toxoplasmose.

Le premier mois de greffe, de **l'amphotéricine B** (Fungizone®) est également instauré chez le receveur. L'amphotéricine B est un antifongique polyénique qui possède un effet fongistatique en détruisant l'ergostérol, constituant de la paroi des champignons.

➤ **Complications cardiovasculaires**

- **Athérosclérose**

L'amélioration globale des résultats de la transplantation rénale s'accompagne d'une augmentation de l'incidence de l'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. Les principaux facteurs de risque sont les suivants : HTA, dyslipidémies (caractérisées le plus souvent par une hypercholestérolémie, parfois une hypertriglycéridémie), diabète, tabagisme, existence d'une protéinurie, certains immunosuppresseurs (stéroïdes, inhibiteurs de la calcineurine)

Le greffé récent pourra recevoir, en prophylaxie du risque de thrombose de l'artère du rein transplanté, de l'acétylsalicylate de lysine (Kardégic®) qui est un antiagrégant plaquettaire. Pour diminuer le taux de cholestérol, un traitement au long cours pourra être instauré à base de statines (ex : atorvastatine (Tahor®), simvastatine (Zocor®, Lodalés®), rosuvastatine (Crestor®)...). Les statines inhibent une enzyme, l'Hydroxyméthylglutaryl –Coenzyme A reductase, intervenant dans la synthèse du cholestérol

- **Diabète**

Selon les critères diagnostiques, et le délai post transplantation, 10 à 30% (et jusqu'à 50% à long terme dans certaines études américaines) des patients transplantés rénaux développent un diabète sucré. En terme de pronostic, la survenue d'un diabète post transplantation affecte la fonction du greffon ainsi que sa survie et celle du patient.

Les principaux facteurs de risque de survenue du diabète en post transplantation rénale comportent, outre une prédisposition génétique, l'obésité, l'infection par le virus de l'hépatite C, l'âge du patient supérieur à 40 ans ou l'intolérance au glucose préexistante

## ○ HTA

L'hypertension artérielle est fréquente en transplantation puisqu'on estime sa prévalence à 50-60%, lorsqu'elle est définie par une pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg, sans médication anti-hypertensive et sans sélection préalable des patients. Cette prévalence est d'ailleurs probablement plus élevée puisqu'un consensus, prenant en compte les complications cardio-vasculaires de l'HTA chez les patients transplantés, donne comme cible des chiffres de 130 mmHg pour la pression systolique et de 80 mmHg pour la pression diastolique, comme pour la population des patients non transplantés atteints d'une néphropathie

L'HTA dépend en partie de la pathologie et/ou des traitements (corticoïdes, conditionnement) avant greffe et est favorisée par les corticoïdes post-greffe et la ciclosporine qui agit sur les vaisseaux et le rein (insuffisance rénale et HTA). Les corticoïdes favorisent la rétention hydro sodée (expansion volémique et trouble rénal de l'excrétion sodée, parfois majoré par la ciclosporine). La ciclosporine a un effet vasoconstricteur rénal et périphérique (parallélisme entre doses de ciclosporine, gravité de l'insuffisance rénale et HTA). La néphrotoxicité de la ciclosporine même à 4-6 mg/kg/j, progresse les premiers mois de traitement, puis se stabilise vers le 6<sup>ème</sup> mois (artériolopathie oblitérante et sclérose glomérulaire globale ou segmentaire) par action sur le système rénine-angiotensine, la voie des prostaglandines, le monoxyde d'azote

Des médicaments antihypertenseurs pourront donc être retrouvés chez le patient greffé rénal tels que les **IEC** ou **les ARA II**, **les inhibiteurs calciques** (INCA) (ex : amlodipine (Amlor<sup>®</sup>)), les **bêtabloquants** (ex : aténolol (Tenormine<sup>®</sup>), propranolol (Avlocardyl<sup>®</sup>)), les **diurétiques** (ex : furosémide (Lasilix<sup>®</sup>) ou les **antihypertenseurs centraux**.

Le traitement antihypertenseur du patient sera conduit en fonction du profil de ce dernier (valeur de l'HTA, clairance à la créatinine...)

## ❖ CONCLUSION :

Le patient transplanté rénal est atteint d'une **maladie chronique**. Il est soumis à un traitement spécifique en post greffe immédiat (immunosuppresseurs, prophylaxie antibiotique, antifongique voire antivirale).

Après la phase initiale de prise en charge qui a lieu en milieu hospitalier, le patient doit continuer à prendre son traitement immunosuppresseur pendant toute la durée de survie du greffon, et se plier à un suivi régulier, consistant en des consultations externes, très rapprochées au début, et parfois de courts séjours hospitaliers. Notons aussi les autres thérapeutiques associées prises au long cours

pour limiter les atteintes du greffon (ex : traitement de l'HTA, de l'hypercholestérolémie, de l'hyperuricémie...).

Outre les thérapeutiques retrouvées au long cours chez le greffé rénal, notons la possibilité d'une préexistence, chez ce dernier, d'autres maladies chroniques comme le diabète, l'épilepsie, l'asthme, les cardiopathies... . De ce fait, le transplanté rénal peut être désigné comme un malade « **polymédicamenté** » soumis à des traitements pouvant générer des effets indésirables et dont les molécules, les doses et les posologies peuvent être modulées.

La **prise en charge** du patient transplanté rénal s'avère **complexe** (nécessité du patient d'**adhérer au(x) traitement(s)** et d'**intégrer sa maladie ou ses maladies** dans sa vie quotidienne).