



HAL
open science

Transplantation rénale dans le cas de la néphropathie interstitielle caryomégaly et suivi thérapeutique post-greffe

Amine Yahiaoui Yousfi

► **To cite this version:**

Amine Yahiaoui Yousfi. Transplantation rénale dans le cas de la néphropathie interstitielle caryomégaly et suivi thérapeutique post-greffe. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03230497

HAL Id: dumas-03230497

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03230497>

Submitted on 20 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**TRANSPLANTATION RENALE DANS LE CAS
DE LA NEPHROPATHIE INTERSTITIELLE CARYOMEGALIQUE
ET SUIVI THERAPEUTIQUE POST-GREFFE**

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT
LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 5 NOVEMBRE 2020

PAR

Mr YAHIAOUI YOUSFI Amine
Né le 19 septembre 1995 à Tlemcen

EN VUE D'OBTENIR
LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
JURY DE THESE

| | |
|-----------------------------|------------------------------|
| <u>Président</u> : | Docteur Philippe PICCERELLE |
| <u>Directeur de Thèse</u> : | Docteur Pierre-Henri Villard |
| <u>Membres</u> : | Docteur Calissi Jean-Pierre |
| | Docteur Abat-Borel Céline |
| | Docteur Ghimouz Bilel |

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

| | |
|---|---|
| <i>Doyen :</i> | Mme Françoise DIGNAT-GEORGE |
| <i>Vice-Doyens :</i> | M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT |
| <i>Chargés de Mission :</i> | Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE |
| <i>Conseiller du Doyen :</i> | M. Patrice VANELLE |
| <i>Doyens honoraires :</i> | M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID, |
| <i>Professeurs émérites :</i> | M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT |
| <i>Professeurs honoraires :</i> | M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI |
| <i>Chef des Services Administratifs :</i> | Mme Florence GAUREL |
| <i>Chef de Cabinet :</i> | Mme Aurélie BELENGUER |
| <i>Responsable de la Scolarité :</i> | Mme Nathalie BESNARD |

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|--|
| BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE | M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN |
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE |
| MICROBIOLOGIE | Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE |
| PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE | Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN |
| BIOLOGIE CELLULAIRE | Mme Anne-Catherine LOUHMEAU |

ATER

| | |
|---|------------------------|
| BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE | Mme Anne-Claire DUCHEZ |
| BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE | Mme Alexandra WALTON |

A.H.U.

| | |
|----------------------------|--------------------|
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | Mme Mélanie VELIER |
|----------------------------|--------------------|

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

| | |
|--|--|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Catherine BADENS |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. David BERGE-LEFRANC |
| CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE | M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE | M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE | Mme Evelyne OLLIVIER |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|---|
| BOTANIQUE ET CRYPTOZOOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE | Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT |
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMACHELIER |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Pierre REBOUILLON |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE | Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE | M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE | M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN |

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

| | |
|---|----------------------------|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Anne-Marie PENET-LOREC |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Cyril PUJOL |
| DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE | M. Marc LAMBERT |
| GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC | Mme Félicia FERRERA |

A.H.U.

| | |
|--|-------------------|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | M. Mathieu CERINO |
|--|-------------------|

ATER

| | |
|--|---------------|
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Dujé BURIC |
|--|---------------|

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

| | |
|----------------------------------|--|
| PHARMACIE CLINIQUE | M. Stéphane HONORÉ |
| PHARMACODYNAMIE | M. Benjamin GUILLET |
| TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE | M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|---|
| PHARMACODYNAMIE | M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE |
| PHYSIOLOGIE | Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL |
| TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE | Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA |
| TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE | M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE |

A.H.U.

| | |
|---|--|
| PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE | Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD |
|---|--|

ATER.

| | |
|----------------------------------|-------------------|
| TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE | Mme Anne RODALLEC |
|----------------------------------|-------------------|

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

*« L'Université n'entend donner aucune approbation,
ni improbation aux opinions émises dans les thèses.
Ces opinions doivent être considérées comme propres
à leurs auteurs. »*

REMERCIEMENTS

A mon Président de Jury, Monsieur le Professeur **Philippe PICCERELLE** responsable du département bio-ingénierie pharmaceutique et professeur de pharmacie galénique, pharmacotechnie industrielle, biopharmacie et cosmétique, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Cette thèse me permet de vous exprimer toute ma gratitude et mon affection durant toute ces années, à tous les bons moments passés en cours, atelier de cuisine moléculaire et les pauses déjeuner à la cafet Pharma .

A mon directeur de thèse, **M. Pierre-Henri VILLARD** pour avoir accepté de diriger ce travail et pour l'intérêt que vous avez porté durant la rédaction de ma thèse. Je tiens à vous remercier infiniment et à vous exprimer toute ma gratitude et mon affection.

A **Jean Pierre Calissi** de m'avoir fait l'honneur de siéger parmi les membres du jury. C'est un grand plaisir de vous avoir à mes coté pour ce moment qui m'est cher. C'est un plaisir de passer mes journées de travail dans la bonne humeur avec vous.

A **Céline ABAT-BOREL** de m'avoir fait l'honneur de siéger parmi les membres du jury et le plus grand plaisir de venir participer à ce moment qui m'est cher. Je vous remercie d'avoir été présente à l'initiation de ma vie de pharmacien durant mon stage de 6ème année.

Un Grand merci à toute l'équipe formidable de la Pharmacie du Capitaine Gèze avec qui j'ai passé d'excellents moments (Nadia team Tlemcen, Souhila et ses tacos, Nadia œil de lynx, Amèle et ses fous rires, Samia, Marie, Linda, Thierry, Hamza)

A **Bilel GHIMOUZ** de m'avoir fait l'honneur d'être à mes côtés en tant que membre du jury, qui a su me guider avec ses conseils durant mon tout mon cursus, à tous les bons moments passés ensemble. Je tiens à te remercier et à t'exprimer toute mon affection.

A toute l'équipe de la Pharmacie de la Douane que j'aime et qui fait partie de ma famille (A MIRA une grande Sœur d'une autre mère que j'aime ♥, A SARRA et ma petite Melya que j'aime)

Au Professeur **Stéphane Burtey** Néphrologue à l'hôpital de la Conception pour ses travaux sur la maladie, son professionnalisme et ses conseils éclairés.

A **Marguerite Cheng** et toute la pharmacie de **Notre Dame** avec qui je passe de très bon moment chaque jour je vous remercie pour votre confiance.

A **Marie Burles** et **Mickael Audras** je vous remercie pour tous les bons moments passés ensemble à la pharmacie Mistral, de très bonne années de ma vie étudiante qui resteront gravés , à toute l'équipe de la pharmacie (Linda, Inès, Perrine, Fatima, Jo).

A toute l'équipe de la pharmacie Planche (Lotfi, Marine, Meriem) et à **Rais Mohsen**

A **Halfon Tenoudji-Cohen Mylène** et à toute la pharmacie CAP-EST (Clio, Allysia)

A toute l'équipe de la Pharmacie **Chouraqui** avec qui je partage mes dimanches (Linda, NADA, Delya, Ilda ,Shahida) et à **David Chouraqui** .

REMERCIEMENTS



Je dédie cette Thèse principalement à mes Parents qui m'ont permis d'arriver jusqu'ici, sans leur soutiens, sacrifices et présence, je ne serais pas arrivé à rédiger cette thèse.

A ma mère qui m'a toujours soutenue et encouragée dans n'importe quelles circonstances et qui m'épaule au quotidien dans ma vie ; je te remercie d'être là à mes côtés et à tous les sacrifices que tu as pu faire dans ta vie pour moi sache que je serais là à tes cotés jusqu'à la fin de nos jours et je te rendrais bien plus de ce que tu ne m'as donné. Aucune femme ne pourra te remplacer Je t'aime ♥

A mon père qui a fait d'énormes sacrifices malgré la maladie pour que je réussisse sache que je te serais reconnaissant éternellement pour tous ce que tu as fait pour moi. Tu peux être très fière de ton fils, ton bras droit, ta relève, qui sera là pour toi à jamais. Je t'aime ♥

A mes grands-parents que j'aime, à toute ma famille, mes amis à Tlemcen.

A mon pays natal l'Algérie que j'aime ♥

A ma Team Cafet que j'aime avec qui j'ai passé d'excellents moments, les vacances, les soirées, les délires, les cours, les rattrapages : Yanis M, Yanis Z, Selim, Khaled, Anas, Sarra, Julie, Maelle , Yanis L, Noria

A mes amis de longues dates : Ahmed A, Ahmed B, Amin, Hakim, Cihan, Mehdi à tous les bons moments passés ensemble.

A toutes les personnes qui ont cru en moi, une pensée particulière à deux personnes qui me sont très chères **Pierre Massi** et **Duc Long Dinh**

Une pensée particulière à toutes les personnes qui luttent contre la maladie partout dans le monde

Enfin Merci à toutes les personnes qui sont présentes en ce jour tant attendu et espéré

« Lis, au nom de ton Seigneur qui a créé, qui a créé l'homme d'une adhérence. Lis ! Ton Seigneur est le Très Noble, qui a enseigné par la plume [le calame], a enseigné à l'homme ce qu'il ne savait pas ».

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 1 |
| CHAPITRE I : PLACE DES REINS DANS LE SYSTEME URINAIRE | 4 |
| I.A ROLE DES REINS | 5 |
| I.A.1 Anatomie du rein et son unité fonctionnelle : le Néphron | 5 |
| I.A.1.1 Localisation et caractéristique | 5 |
| I.A.1.2 Vascularisation du rein | 6 |
| I.A.1.3 Le néphron : unité fonctionnelle | 7 |
| I.B FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES DU REIN | 8 |
| I.B.1 Débit sanguin rénal et Filtration glomérulaire | 9 |
| I.B.2 Régulation du volume liquidien | 9 |
| I.B.3 Formation de l'urine | 9 |
| I.B.4 Régulation du bilan hydrique et de la composition en électrolytes | 11 |
| I.B.5 Régulation de l'équilibre acido-basique | 13 |
| I.B.6 Conservation et élimination rénale des substances organiques | 14 |
| I.B.7 Fonctions endocrines | 15 |
| I.B.8 Conclusion | 16 |
| CHAPITRE II : DE LA NEPHROPATHIE INTERSTIELLE CARYOMEGALIQUE A L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE ET LES TRAITEMENTS POSSIBLE | 17 |
| II.A QU'EST-CE QUE LA NEPHROPATHIE INTERSTITIELLE CARYOMEGALIQUE | 18 |
| II.A.1 Etiologie | 18 |
| II.A.2 Signes cliniques et biologiques | 18 |
| II.B INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE DU A LA NIC | 21 |
| II.B.1 Définition | 21 |
| II.B.2 Diagnostic et étiologies principales | 21 |
| II.B.3 Epidémiologie | 25 |
| II.B.4 Progression de l'insuffisance rénale | 26 |
| II.B.5 Complications de l'insuffisance rénale chronique | 29 |
| II.B.6 Mesure Hygiéno-diététiques de l'IRC | 31 |
| II.C TRAITEMENT DE SUPPLEANCE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE. | 34 |
| II.C.1 La Dialyse | 34 |
| II.C.2 L'Hémodialyse | 35 |
| II.C.3 La Dialyse Péritonéale | 37 |
| II.C.4 Avantages et Inconvénients de la dialyse | 38 |
| CHAPITRE III : LA TRANSPLANTATION RENALE | 39 |
| III.A Historique de la transplantation Rénale | 40 |
| III.A.1 La transplantation rénale | 43 |
| III.A.2 Epidémiologie | 46 |
| III.A.3 Conclusion | 47 |
| III.B Réalisation pratique du Prélèvement | 48 |
| III.B.1 Les deux types de prélèvement rénale | 48 |
| III.B.2 Donneur Vivant | 49 |
| III.B.3 Donneur Décédé | 50 |
| III.B.4 Greffe préemptive | 51 |
| III.C Transplantation : L'Opération Chirurgicale | 53 |
| III.C.1 Préparation à la transplantation | 53 |
| III.C.2 Conservation des organes | 55 |

| | |
|---|------------|
| III.D Complications de la Transplantation Rénale | 57 |
| III.D.1 Introduction | 57 |
| III.D.2 Dysfonction du Greffon et complications | 57 |
| III.D.3 Complications cliniques | 61 |
| CHAPITRE IV LE DON D'ORGANE | 64 |
| IV.1 Introduction/Définition | 65 |
| IV.2 Donneur Vivant | 66 |
| IV.3 Donneur Décédé | 68 |
| IV.4 Aspects éthique | 71 |
| CHAPITRE V VIE DU PATIENT APRES LA TRANSPLANTATION | 72 |
| V.A SUIVI POST-GREFFE | 73 |
| V.A.1 Donneur Vivant | 73 |
| V.A.2 Receveur | 73 |
| V.A.3 Surveillance en soins intensif | 73 |
| V.A.4 Surveillance en Hôpital de jour | 74 |
| V.A.5 Surveillance après la sortie | 75 |
| V.B LES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESEURS | 77 |
| V.B.1 Mécanismes d'Actions | 77 |
| V.B.2 Les différents Classes | 79 |
| V.B.2.1 Traitement d'induction | 79 |
| V.B.2.2 Traitement d'entretien | 82 |
| V.B.2.2.1 Corticostéroïdes | |
| V.B.2.2.2 Inhibiteurs des bases puriques et antimétabolites | |
| V.B.2.2.3 Inhibiteurs de mTOR | |
| V.B.2.2.4 Inhibiteurs de la calcineurine | |
| V.B.2.2.5 Nouveaux immunosuppresseurs | |
| V.B.3 Les Traitements complémentaires associés | 91 |
| V.B.4 Rôle du Pharmacien dans le suivi | 92 |
| V.C LES COMPLICATIONS POST-GREFFE | 93 |
| V.C.1 Rejets | 93 |
| V.C.2 Complications du a l'immunosuppression | 96 |
| V.D VIE QUOTIDIENNE DU PATIENT APRES LA GREFFE | 100 |
| V.D.1 Surveillance | 100 |
| V.D.2 Hygiène alimentaire | 100 |
| V.D.3 Hygiène Corporelle | 101 |
| V.D.4 Qualité et Espérance de vie | 101 |
| CONCLUSION | 103 |
| ANNEXES | 104 |
| LISTE DES ANNEXES | 114 |
| LISTE DES ILLUSTRATIONS ET TABLEAUX | 115 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 116 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 117 |

INTRODUCTION [1] [2]

Actuellement les maladies chroniques touchent près de 15 millions de personnes en France. Elles représentent un enjeu de santé publique important pour les autorités.

L'insuffisance rénale chronique touche près de 80 000 personnes en France.

Elle résulte d'une altération progressive et irréversible du système rénal.

Les causes sont diverses et parfois inconnues qui englobent des facteurs dégénératifs, environnementaux et génétiques.

L'insuffisance rénale est principalement causée par le diabète et l'hypertension.

L'insuffisance rénale peut également résulter d'une maladie génétique héréditaire qui touche les reins.

La néphropathie interstitielle caryomégaly (NIC) est une néphropathie tubulo-interstitielle chronique (NTIC) très rare (< 50 cas) lentement progressive de transmission autosomique récessive causée par la mutation du gène FAN 1 qui se caractérise par un défaut de réparation de l'ADN ce qui engendre un vieillissement rénale accéléré.

Elle se caractérise par la dégénérescence de la membrane basale tubulaire, une atrophie tubulaire ainsi que la présence de microkystes tubulaire. La NIC est caractérisée par une caryomégaly au niveau des cellules épithéliales tubulaires : ce sont de gros noyaux irréguliers et hyperchromatiques sans inclusion virale cette caryomégaly est causé notamment par un phénomène d'endomitose. On évoque par ailleurs la responsabilité d'un facteur exogène l'ochratoxine A mycotoxine néphrotoxique dans la NIC.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) va évoluer lentement, au départ insidieuse mais lorsque les premiers symptômes apparaissent l'altération rénale est déjà à un stade très avancé. On diagnostique l'évolution de l'IRC grâce à la clairance de la créatinine. Il n'existe pas de traitements qui entraîne une guérison à proprement parler, ils permettent juste de ralentir la progression de l'insuffisance rénale. Lorsque le patient arrive au stade terminal c'est-à-dire lorsque la clairance de la créatinine est < 15 ml/min ; deux traitements de suppléance s'offrent lui : La dialyse ou la transplantation rénale qui nécessite un long délai d'attente sur la liste des receveurs.

La Dialyse permet l'épuration du sang du malade de ses déchets à travers une membrane semi-perméable à l'aide d'une solution de dialyse. Le but étant d'éliminer les déchets de l'organisme présent dans le sang du patient et rééquilibrer les ions et l'eau dans son organisme.

On distingue deux types de dialyse : l'hémodialyse réalisée en unité d'auto dialyse et la dialyse péritonéale ambulatoire qui peut être réalisée au domicile du patient sous l'assistance ou non d'une infirmière.

La transplantation rénale ou greffe est une technique chirurgicale qui consiste à remplacer le rein défectueux du patient par un nouveau rein d'un donneur vivant ou décédé. Selon les cas on peut transplanter le greffon sans que le ou les reins du patient n'aient été retiré.

La greffe rénale reste le traitement de choix car elle améliore considérablement la qualité de vie du patient et lui permet de vivre quasi normalement. La durée de vie moyenne d'un greffon est de 10 à 15 ans. En 2017 le nombre total de candidats à une greffe s'élevait à 18 793 avec 5 280 de nouveaux malades inscrits sur la liste nationale d'attente. Sur la même année 3 782 transplantation rénale ont été réalisées chiffre en légère progression par rapport à l'année précédente (+ 5%) [1].

Cependant, chaque année le nombre de greffes n'est pas suffisant par rapport aux nombres de candidats inscrit en liste d'attente entraînant une augmentation progressive des malades restant en attente de greffe au 1^{er} janvier de chaque année.

Depuis ces dernières années le nombre de greffes rénales à partir de donneurs vivants est en constante évolution. En 2017 près de 600 transplantations ont été réalisées à partir de donneurs vivants ce qui représente environ 15 % de la totalité des greffes rénales.

A partir d'un donneur vivant les résultats de la transplantation sont meilleurs en effet la durée de vie du greffon peut atteindre la vingtaine voire la trentaine d'année [2].

Les patients transplantés devront prendre tout au long de leurs vie un traitement immunosuppresseur pour éviter le rejet de la greffe car l'organisme considère le greffon comme un corps étranger.

Il existe différentes classes d'immunosuppresseurs plus ou moins toxiques qui permettent la survie du greffon chez le receveur mais en revanche avec des complications secondaires telles que les infections, tumeurs causées par l'immunodépression.

Après la transplantation rénale le patient est suivi tout au long de sa vie par le néphrologue et toute l'équipe soignante ainsi que par son pharmacien qui occupe une place importante dans l'instauration et suivi du traitement. En effet le pharmacien a un rôle déterminant dans la réussite de la transplantation rénale ; il délivre le traitement au patient, il assure un suivi et sensibilise le patient à la bonne observance de son traitement nous développerons en détail le rôle du pharmacien dans la dernière partie.

Dans un premier temps on s'intéressera à l'anatomie du rein et son unité fonctionnelle puis à la néphropathie interstitielle caryomégalique qui cause l'IRC pour enfin s'intéresser à la transplantation rénale à la fois à partir d'un donneur vivant ou décédé et son suivi post transplantation.

CHAPITRE I :
PLACE DES REINS DANS LE SYTEME URINAIRE

I.A ROLE DES REINS [4][5][26][37][38][40]

I.A.1 ANATOMIE DU REIN ET SON UNITE FONCTIONNELLE : LE NEPHRON

I.A.1.1 Localisation et caractéristiques

Les reins font partie de l'appareil urinaire qui comprend par ailleurs, la vessie deux canaux qui relient les reins et la vessie, les uretères, et un autre canal qui relie la vessie à l'extérieur, l'urètre. Les reins qui sont aux nombres de deux sont localisés dans la partie postérieure de l'abdomen et sont disposés de manière symétrique de chaque côté du corps. Les reins sont précisément situés dans la zone rétropéritonéale et forment un organe pair. Le rein droit est situé sous le foie, un peu plus bas que le rein gauche qui lui se situe sous la rate. Chaque rein dont la forme ressemble à celle d'un haricot pèse environ 130 grammes, et mesure environ 12 cm de hauteur pour 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur.

Il se compose en plusieurs parties :

- La capsule, l'enveloppe externe qui recouvre et protège le rein.
- Le parenchyme rénal : partie qui renferme un million de petites structures ce sont les néphrons qui filtrent le sang et produisent l'urine.
- Les calices et bassinets, c'est là où est collectée l'urine, une fois fabriqué par les néphrons, l'urine est recueillie dans les calices puis elle s'écoule dans le bassinets et dans l'uretère.

Le rôle des reins est essentiel puisqu'ils fonctionnent comme un filtre qui sépare les déchets circulant dans notre sang et les élimine en produisant l'urine.

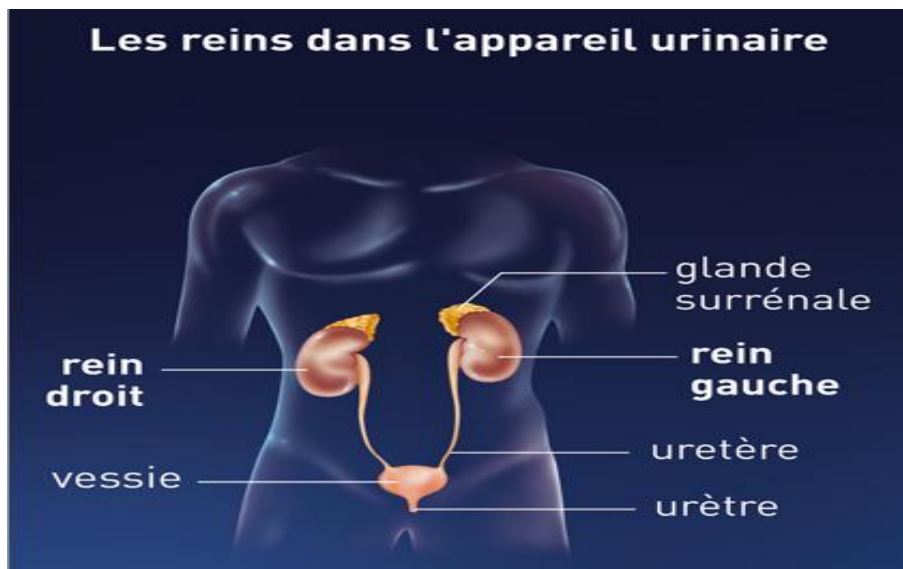


Figure 1: Les reins [37]

I.A.1.2 Vascularisation du rein

L'artère rénale traverse le hile rénal et va se diviser en deux branches principales, une antérieure et l'autre postérieure qui va ensuite se diviser en différentes artères segmentaires puis en plusieurs artères interlobaires qui passent entre les pyramides médullaires.

L'artère interlobaire se divise latéralement en plusieurs artères arciformes au niveau de la jonction cortico-médullaire, qui circule parallèlement à la capsule. Ces artères arciformes vont donner naissance à plusieurs branches collatérales qui circulent verticalement vers le haut et le bas du cortex. Les artères interlobulaires se terminent à la périphérie du rein, dans un réseau d'artérioles sous capsulaires qui forment un plexus capillaire.

Le sang qui provient des réseaux capillaires péri-tubulaires de la corticale et des réseaux capillaires médullaires, nés des artères droites, est repris par des veinules, puis des veines dont le trajet est satellite de celui des vaisseaux artériels (veines interlobulaires, puis veines droites, puis veines arciformes, puis veines interlobaires et enfin veine rénale).

Pour maintenir l'homéostasie, les reins reçoivent un apport sanguin abondant de l'aorte abdominale via les artères rénales. Le drainage veineux se fait par les veines rénales dans la veine cave inférieure. La circulation rénale est contrôlée par les nerfs parasymphatiques et sympathiques du système nerveux autonome.

Chez un adulte en bonne santé, le débit sanguin rénal total est d'environ $1,25 \text{ l.min}^{-1}$ c'est environ 25 % du débit cardiaque de repos.

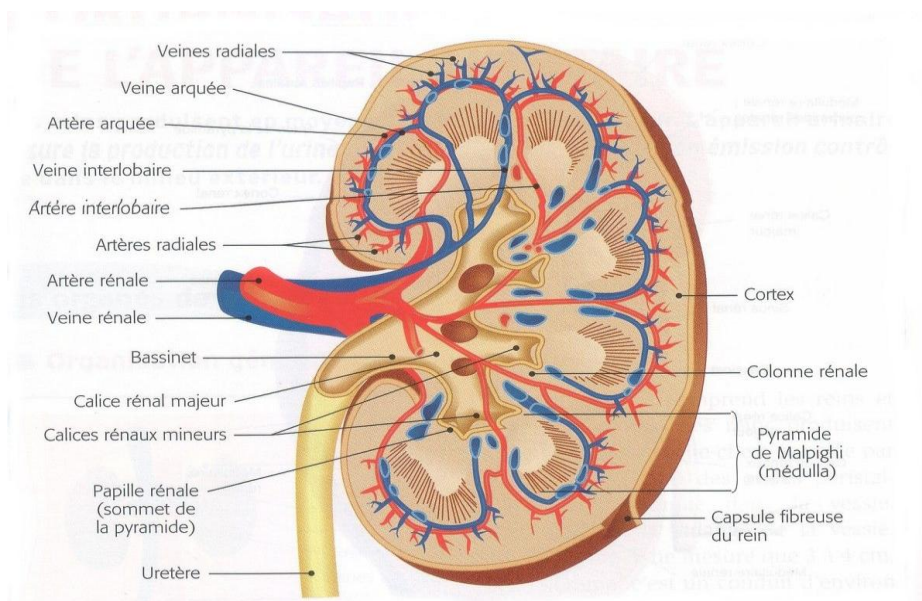


Figure 2 : Anatomie et vascularisation du Rein [38]

I.A.1.3 Le Néphron : l'unité fonctionnelle

L'unité fonctionnelle et structurale du rein est le néphron. Chaque rein contient environ 1,25 million de néphrons. Celui-ci est constitué de deux éléments :

- Le glomérule, directement associé au peloton vasculaire
- Le système tubulaire cortical et médullaire associé au système artériel capillaire de la microcirculation rénale.

Chaque néphron consiste en un corpuscule rénal ou malpighien attaché à un long tubule mince tortueux. Ce tube mince est constitué d'un amas de capillaires, appelés glomérules entourés d'une capsule de Bowman.

Le glomérule est le siège de la filtration initiale et les tubules sont le lieu de contrôle de la concentration et de la composition du sang qui va retourner dans la circulation générale ainsi que de la concentration de l'urine définitive.

Le corpuscule rénal a un diamètre d'environ 200 μm , tandis que les tubules ont un diamètre d'environ 55 μm et une longueur de 50 à 70 mm. Cette disposition permet une très grande surface pour l'échange de solutés entre le liquide tubulaire et les cellules de l'épithélium tubulaire.

A la suite du glomérule, on va retrouver dans l'ordre :

- Le tube contourné proximal
- L'anse de Henlé
- Le tube contourné distal
- Le tube collecteur

Ensuite on retrouve les papilles, les calices, le bassinet puis l'uretère.

A partir de son anatomie nous allons décrire les différents mécanismes physiologiques qui vont permettre aux reins de remplir plusieurs fonctions notamment de maintenir l'équilibre et la stabilité des volumes liquidiens de l'organisme.

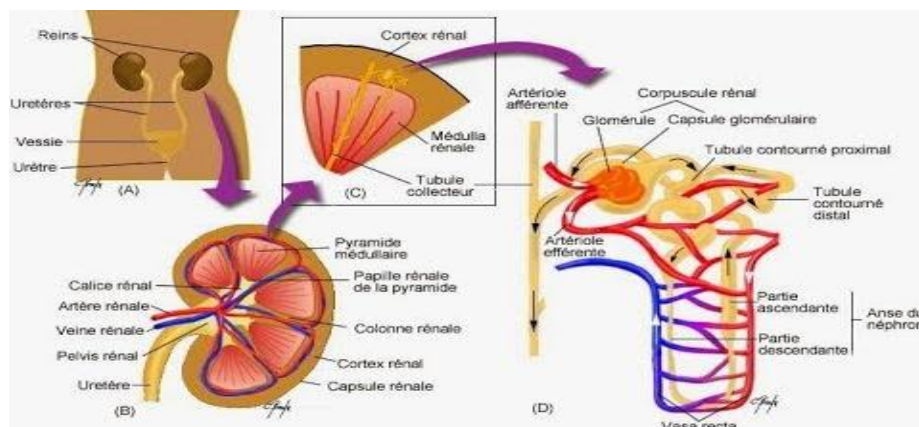


Figure 3 : Le Néphron [39]

I.B FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES DU REIN

La régulation de la composition du plasma se fait par trois processus importants :

- Filtration Glomérulaire
- Réabsorption
- Sécrétion

On verra à la fin de ce chapitre que les reins ont aussi un rôle endocrine important avec la sécrétion d'érythropoïétine et la régulation du métabolisme de la vitamine D.

L'insuffisance rénale va entraîner une destruction progressive des néphrons et une diminution des capacités du rein à épurer et à maintenir l'homéostasie.

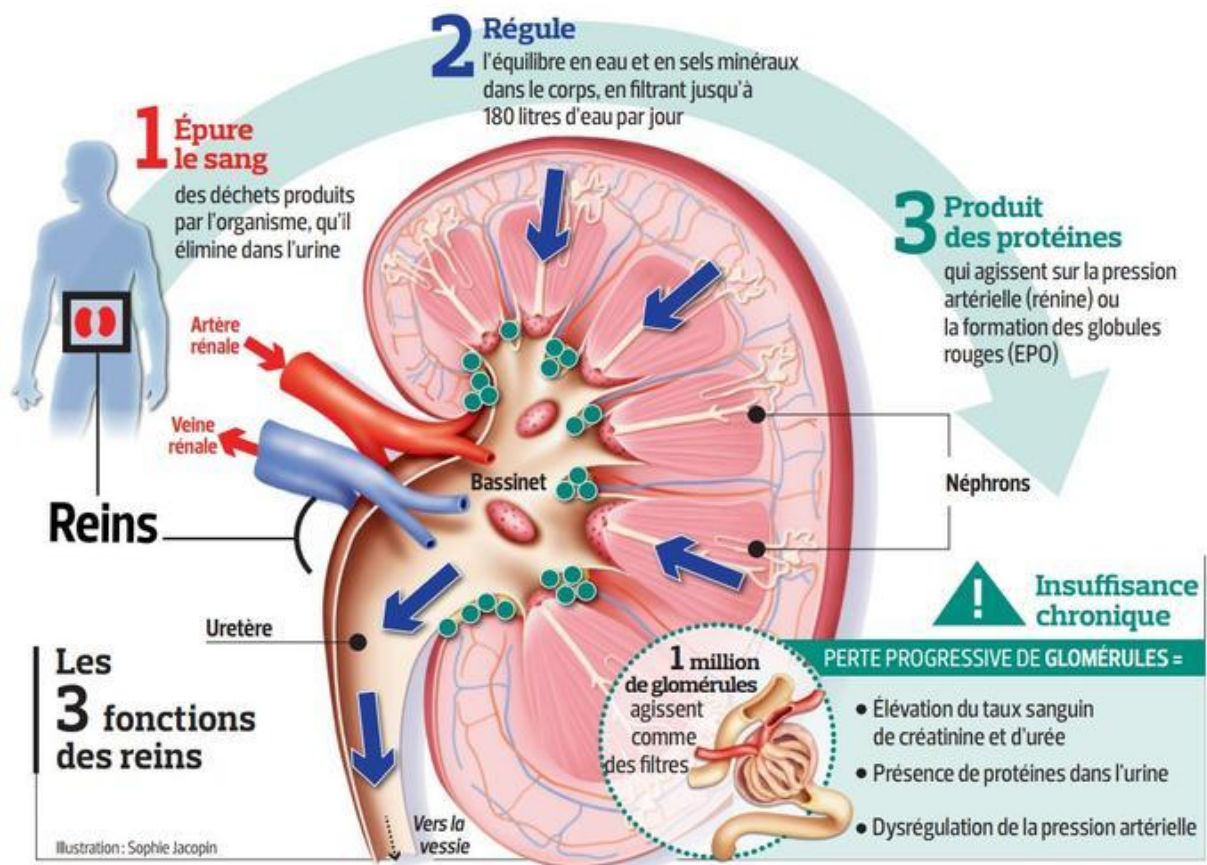


Figure 4 : Les Différentes fonctions des reins [40]

I.B.1 Débit sanguin rénal et Filtration glomérulaire

Le rein est un organe très vascularisé, en effet les reins reçoivent 2 % du débit cardiaque soit environ 1250 ml/min ce qui est considérable par rapport au poids d'environ 300 g des reins. Cette vascularisation importante va permettre aux reins de filtrer plusieurs fois par jour la composition du plasma et des autres liquides de l'organisme.

La totalité du débit sanguin rénal passe par d'abord par l'artère rénale puis par les artères interlobaires et enfin par les artères arquées qui circulent dans la zone entre cortex et médullaire. Le flux sanguin va se répartir inégalement entre ces deux parties : sur l'ensemble du débit sanguin rénal qui est d'environ 1.2 l/min, la médullaire ne sollicite environ que 10 % alors que son poids représente 20 à 25 % du poids total du rein.

Les reins contrairement au reste des organes du corps dispose de deux réseaux capillaires en série. Le premier réseau à pression élevée est situé entre l'artériole afférente et l'artériole efférente du glomérule. On aura des modifications de résistance de ces vaisseaux qui vont influencer à la fois le flux sanguin cortical rénal mais aussi la pression de filtration glomérulaire. Par la suite le sang de l'artériole efférente est dirigé vers le second réseau capillaire qui comprend les vaisseaux péri-tubulaires qui va permettre la vascularisation des cellules tubulaires et aussi aux échanges des substances avec la lumière tubulaire.

I.B.2 Régulation du volume liquidien

Le milieu intérieur est le lieu d'échange entre les cellules et le milieu extérieur. Les apports apportés par l'alimentation au quotidien tendent à modifier la composition du milieu extra-cellulaire. Les reins par leur rôle de filtre vont assurer un équilibre entre les entrées et les sorties de l'organisme et vont ajuster la composition des ions et électrolytes.

I.B.3 Formation de l'urine

➤ Filtration Glomérulaire

Chaque jour le rein est irrigué par plus de 1700 litres de sang soit environ 900 litres de plasma, environ 20 % seront filtrés au niveau des glomérules pour former environ 180 litres d'urine primitive qui seront ensuite modifiés dans le passage tubulaire pour former 1 à 2 litres d'urines définitives. Le système artériel du néphron permet le passage en une minute de 1200 mL de sang soit environ 600 mL de plasma au contact des structures urinaires.

Au niveau du système artériel les capillaires glomérulaires revêtent une importance primordiale car ils permettent la filtration dans la chambre glomérulaire d'environ un cinquième du plasma soit 120 à 130 mL chaque minute. Tous les éléments plasmatiques : eau et substances dissoutes sont filtrés exceptées les molécules de haut poids moléculaire.

Des phénomènes physiques qui font intervenir la pression du sang dans le capillaire, la pression oncotique des protéines plasmatiques, et la pression hydrostatique de la chambre urinaire permettent la filtration du plasma au niveau du glomérule. La pression efficace de filtration est d'environ 45mmHg.

La clairance d'une substance filtrée par le glomérule nous permet d'estimer le débit de filtration glomérulaire. Le débit de sang dans ces structures vasculaires fait l'objet d'une autorégulation locale et hormonale, qui permet de conserver un débit de sang inchangé malgré des variations de pression artérielle systémique allant de 80 à 200 mm Hg .

Au-delà de ces valeurs limites, le flux sanguin rénal et le DFG ne sont plus préservés.

La Filtration glomérulaire est donc un phénomène passif qui dépend plusieurs facteurs ; les pressions hydrostatique et oncotique dans les capillaires glomérulaires, la surface d'échange au niveau du glomérule, la perméabilité de la paroi du capillaire. Si un de ces paramètres est altéré on observera une modification du DFG.

➤ **Réabsorption Tubulaire**

Les tubules sont lieu de profondes modifications de l'urine primitive grâce à des transferts d'eau et substances dissoutes de l'urine vers le sang.

Environ 85 % de l'urine primitive sont réabsorbés, l'eau et certains minéraux sont réabsorbés au niveau des tubules contournés proximaux, distaux et des anses du néphron. Un des éléments essentiels de l'organisme : le glucose est réabsorbé et repasse dans le sang.

➤ **Sécrétion tubulaire**

La sécrétion tubulaire est un mécanisme actif qui fait appel à des transporteurs spécifiques, qui permet l'élimination de déchets métaboliques mais aussi de certaines substances étrangères à l'organisme comme les médicaments.

La quantité d'urine émise par 24h est d'environ 1,5 L, liquide jaune d'odeur caractéristique avec un pH allant de 4,5 à 7,5.

I.B.4 Régulation du bilan hydrique et de la composition en électrolytes

➤ **Bilan hydrique et osmolalité**

Le rein intervient aussi pour équilibrer le bilan hydrique, il permet d'éliminer dans les urines un volume d'eau très variable : la diurèse peut ainsi varier de 0,5 à 10 litres. L'eau va être réabsorbée à différents niveaux, au niveau du tube proximal, il existe un phénomène obligatoire provoqué par la réabsorption de la majorité des substances dissoutes de sorte que l'urine proximale reste iso-osmotique au plasma (140 mmol de Na réabsorbées provoquent la réabsorption d'un litre d'eau).

Au niveau de l'Anse de Henlé, en fonction de la perméabilité de l'épithélium, on aura une réabsorption d'eau dans la branche descendante ce qui va concentrer l'urine ou une absence de réabsorption dans la branche ascendante ce qui va diluer l'urine. A partir du tube distal le volume d'eau à excréter va être adapté grâce à l'hormone antidiurétique : ADH ou arginine vasopressine. Cette hormone d'origine hypophysaire a une sécrétion et une libération dans le sang qui est régulé par des osmorécepteurs centraux et des volorécepteurs cardiaques.

Elle module la perméabilité à l'eau du canal collecteur cortical et médullaire : ainsi, en situation d'hydropénie, l'eau va être réabsorbée jusqu'à obtenir une urine définitive concentrée, à l'inverse en état d'hyperhydratation, l'absence de réabsorption entraînera l'élimination d'une urine diluée. L'absence d'ADH conditionne une polyurie avec une dilution permanente des urines ou diabète insipide/

➤ **Régulation de l'équilibre hydroélectrolytique**

1.Régulation du bilan sodique

Le rôle du rein est primordial dans la préservation des compartiments liquidien de l'organisme : les liquides intra et extracellulaires étant très différents quant aux concentrations des substances dissoutes.

La régulation de l'excrétion rénale du Na en fonction des apports se fait à tous les niveaux du néphron, de manière passive suivant le gradient de concentration ou active grâce à la conversion d'ATP en ADP avec la Na-K-ATPase en catalyseur.

Cette régulation des reins du bilan externe du sodium permet de maintenir le volume du liquide extracellulaire autour de 20 % de la masse corporelle.

Cette fonction du rein est primordiale pour le maintien du volume intravasculaire, du débit cardiaque, de la pression artérielle et de la perfusion tissulaire.

L'adaptation de la quantité filtrée de Na et la réabsorption proximale est soumise à la balance glomérulo- tubulaire et au rétrocontrôle tubulo-glomérulaire (rôle du débit tubulaire distal, au niveau de la macula densa, sur le DFG).

A ce niveau interviennent le système angiotensine-aldostérone, le système nerveux sympathique et dans les conditions extra physiologiques comme l'hypervolémie et le facteur atrial natriurétique.

Au niveau du segment large ascendant de l'anse de Henlé, la réabsorption de Na crée une urine hyposmotique qui peut être modifiée par l'aldostérone, l'hormone anti-diurétique (ADH) et les catécholamines.

Les reins grâce à la régulation du sodium permettent le maintien constant des liquides corporels. En effet s'il y a une expansion du volume de liquide extracellulaire on aura une inhibition de la résorption proximale et distale du sodium et une augmentation de son excrétion urinaire et à l'inverse si on a une diminution du volume de liquide extracellulaire on observera une augmentation de la résorption proximale et distale et une diminution de l'excrétion du sodium.

2. Régulation du bilan potassique

Le potassium est en majeure partie filtré au niveau du glomérule et réabsorbé pour environ 70 % de la charge filtrée au niveau du tube proximal et 20% au niveau du segment large ascendant de l'anse de Henlé. L'adaptation va se faire au niveau du tube distal et collecteur sous l'action de l'aldostérone essentiellement.

On observera soit une réabsorption majoritaire du potassium en cas d'hypokaliémie, d'acidose, la prise de diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone, amiloride) ou une sécrétion tubulaire importante qui peut conduire à une quantité de potassium excrétée dans l'urine définitive supérieure à la quantité filtrée.

Cette régulation importante du potassium permet une adaptation très précise des entrées et sorties. Plusieurs facteurs influencent l'excrétion distale du potassium : en cas d'hyperkaliémie, l'aldostérone, augmentation du débit tubulaire, réabsorption accrue de sodium et en cas d'alcalose.

3. Régulation du pool calcique, Phosphate et magnésium

- **Bilan calcique**

La régulation du pool calcique se fait essentiellement au niveau intestinal mais le rein intervient dans l'excrétion du calcium. Le calcium plasmatique non lié aux protéines est filtré, réabsorbé en majeure partie 70 % au niveau proximal, 20 % au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, et de 5 à 10 % au niveau terminal du tube.

Lié au sodium dans sa réabsorption proximale, l'excrétion calcique diminue dans les hypovolémies, augmente dans les expansions des liquides extracellulaires. La parathormone (PTH) influence majoritairement les transferts : elle inhibe la réabsorption proximale et augmente la réabsorption au niveau de la branche large ascendante de l'anse de Henlé et tube distal.

La vitamine D et les diurétiques thiazidiques vont augmenter la réabsorption rénale de calcium. Les Reins contribuent maintenir la calcémie normale autour de 2,5mmol/L et calcium corporel total présent essentiellement dans l'os.

- **Bilan Phosphate**

L'excrétion des phosphates est régulée au niveau rénal. La réabsorption de 80 % de la charge filtrée au niveau du tube proximal, et de 10 % au niveau distal est principalement régulée par la PTH et dépend aussi de l'état volémique et de l'équilibre acido-basique. Seulement 10% du phosphate filtré est excrété dans l'urine.

- **Bilan en Magnésium**

La majorité du magnésium est réabsorbée par la branche ascendante de l'anse de Henlé. Il joue un rôle important dans l'activation de nombreuses enzymes, sa réabsorption est modulée par la PTH, l'état des volumes liquidiens extracellulaires, la calcémie et la magnésémie.

I.B.5 Régulation de l'équilibre acido-basique

Les reins et les poumons régule le pH dans l'organisme, les reins maintiennent le bilan en protons et la concentration normale de bicarbonates dans le plasma et le liquide extracellulaire alors que les poumons régulent le bilan en CO₂ et la concentration d'acide carbonique.

La teneur en ions H⁺ de l'organisme dépend de la production endogène et de l'apport alimentaire d'ions acides non volatiles. Le rein intervient pour neutraliser à chaque instant cette production et conserver un pH extracellulaire compris entre 7,35 et 7,43.

Pour maintenir l'équilibre acidobasique intra et extracellulaire, le rein dispose de plusieurs mécanismes qui permettent d'une part la réabsorption de bicarbonates et d'autre part une régénération tubulaire d'ions bicarbonates.

- **Réabsorption des Bicarbonates :**

Tous les bicarbonates filtrés sont réabsorbés à 85 % au niveau proximal, 10% au niveau de la branche large ascendante de l'anse de Henlé, 5% au niveau du tube collecteur.

Plusieurs facteurs influencent la réabsorption des bicarbonates ou la sécrétion des ions hydrogènes par les reins.

Certains facteurs de ces facteurs vont augmenter la filtration des bicarbonates : augmentation de la filtration glomérulaire, l'aldostérone, une contraction du volume du liquide extracellulaire, l'angiotensine II , l'anhydrase carbonique et une baisse de la PCO₂ artérielle.

- **Régénération tubulaire d'ions bicarbonates**

Une très faible fraction d'ions hydrogène excrétés quotidiennement dans l'urine peut l'être sous forme d'ions hydrogène libres. La majorité des ions hydrogène doit donc être excrétée dans l'urine sous forme tamponnée.

La production rénale d'ammonium provient surtout du métabolisme mitochondrial de la glutamine dans les cellules tubulaires.

Lorsque cet ammonium est sécrété dans la lumière tubulaire et excrété dans l'urine, la réabsorption de bicarbonates qui l'accompagnent augmente la concentration plasmatique de bicarbonates.

I.B. 6 Conservation et élimination rénale des substances organiques

- **Réabsorption des substances énergétiques**

Au niveau du tube proximal grâce à des phénomènes de réabsorption active les reins sont capables de récupérer les substances de poids moléculaire inférieur à 68 000 D qui ont été filtrées au niveau du glomérule : le glucose, les aminoacides, les protéines dont le poids moléculaire est inférieur à l'albumine sont réabsorbés grâce à des transporteurs, à des systèmes enzymatiques spécifiques et à l'énergie liée au transport actif du sodium.

Le taux maximal de réabsorption peut être dépassé si la charge filtrée de la substance est augmentée (glycosurie), ou à l'inverse diminué si les transporteurs sont défaillants (glycosurie avec une glycémie normale).

Le tubule rénal absorbe aussi divers substrats métaboliques tels que le lactate les corps cétoniques et divers intermédiaires du cycle de Krebs.

- **Excrétions des métabolites inactif**

Les reins sont responsables de l'élimination urinaire de déchets azotés qui sont souvent des produits terminaux du métabolisme protéiques, des métabolites hormonaux, des produits terminaux du cycle de Krebs (lactate, citrate) ou encore certains médicaments.

Parmi les métabolites azotés excrétés dans l'urine : la créatinine est une des plus importante, c'est pour cela qu'on la prend comme marqueur de la fonction rénale.

La Créatinine provient de la créatine musculaire, elle est filtrée puis soit réabsorbée au niveau proximal soit sécrétée en fonction de la quantité de créatinine endogène et de la créatinine apportée par l'alimentation.

L'urée est le métabolisme terminal le plus important du catabolisme protéique. Son excrétion par le rein est prédominante près de 50% de la quantité filtrée au niveau du glomérule est réabsorbée au niveau du tube proximal. La variation de la perméabilité à l'urée du tube collecteur profond, sous la dépendance de l'ADH explique les variations d'excrétion en fonction des modifications du débit urinaire

L'acide urique est le produit de dégradation des purines, il est filtré en fonction de sa concentration plasmatique et du DFG, il est réabsorbé, sécrété puis réabsorbé au niveau du tube proximal. Dans l'urine définitive l'acide urique représente environ 10 % de la charge filtrée ; elle peut varier en fonction du débit urinaire, des modifications du DFG et de certains inhibiteurs des transferts tubulaires.[4]

I.B.7 Fonctions endocrines

Le rein est aussi un organe endocrine sécrétant des hormones à action sur d'autres systèmes. Les reins en produisent certaines et sont régulièrement sous l'influence d'autres.

- **L'érythropoïétine** est formée au niveau du rein par les cellules du tissu interstitiel sensibles à l'hypoxie. C'est une glycoprotéine qui va agir au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique en stimulant la prolifération et la maturation terminale des précurseurs de la lignée érythrocytaire. Une diminution ou une absence de sécrétion chez les insuffisant rénaux est à l'origine d'une anémie.

- **Le 1,25-dihydroxycholécalférol (vitamine D)** est formée au niveau du rein grâce à la présence d'une hydrolase : c'est le métabolite le plus actif de la vitamine D qui est le résultat de deux hydroxylations sur la vitamine D3. La première hydroxylation étant réalisée par le foie en position 25, la seconde hydroxylation au niveau du rein dans les mitochondries des cellules tubulaires proximales en position 1.

Le rein contrôle l'absorption intestinale du calcium et du phosphore et leur mobilisation osseuse.

Le Rein est un organe cible pour de multiples hormones :

- **Des hormones vasoactives** vont agir sur l'hémodynamique rénale, elles peuvent être d'origine rénale (catécholamines, angiotensine, prostaglandines, kinines) ou extrarénales (facteur atrial natriurétique, glucagon , hormones digestives)
- **Des hormones à action tubulaire** modifient les transferts hydroélectrolytiques, elles interviennent à doses physiologiques dans la régulation de l'équilibre hydrique, sodé et potassique (aldostérone, ADH , facteur atrial natriurétique), dans la régulation de l'équilibre phosphocalcique et magnésium (PTH, calcitonine) ou à des doses extra physiologiques (corticoïdes, hormones sexuelles) [26]

I.B.8 Conclusion

Les reins ont donc un rôle primordial dans le maintien de l'intégrité de l'organisme ils assurent, par leur fonctions l'équilibre des différents secteurs corporels en relation permanente avec l'environnement comportemental et physique, l'excrétion calculée des substances inutilisables qui proviennent du métabolisme endogène et enfin la fourniture d'hormones indispensables à la régulation de différentes fonctions adaptatives.[5]

CHAPITRE II :
DE LA NEPHROPATHIE INTERSTIELLE CARYOMEGALIQUE A
L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE ET LES TRAITEMENTS
POSSIBLE

II.A QU'EST-CE QUE LA NEPHROPATHIE INTERSTITIELLE CARYOMEGALIQUE [6][7][41]

II.A.1 Etiologie

La néphrite tubulo-interstitielle est une lésion primitive des tubules rénaux qui va induire une diminution de la fonction rénale. Elle peut être primitive mais aussi provenir d'une lésion glomérulaire ou d'une maladie réno vasculaire. La forme chronique est causée par de nombreux facteurs dont des maladies génétiques, métaboliques ou l'exposition chronique à des toxines environnementales. La NIC va se manifester lorsque les lésions tubulaires chroniques vont causer une infiltration interstitielle et une fibrose progressive, puis une atrophie et un dysfonctionnement tubulaire.

On observera une dégradation progressive de la fonction rénale habituellement étalée sur des années.

Les causes de NIC sont multiples : elles peuvent être d'origine immunologique, infectieuses, ou la conséquence d'une néphropathie de reflux ou obstructive.

On établit un diagnostic par l'anamnèse du patient et l'analyse d'urine que l'on confirme par la suite par une biopsie rénale.

II.A.2 Signes cliniques et biologiques

La néphropathie interstitielle Caryomégalique est une entité rare, il existe 28 cas référencé dans la littérature dont 17 familiaux. Le critère de diagnostic est un tableau de néphrite tubulo-interstitielle typique. Souvent le diagnostic différentiel est la néphropathie des Balkans qui est causée par l'ochratoxine A.

A la biopsie on voit la présence de nombreux gros noyaux, cette caryomégalie est retrouvée dans plusieurs tissus : épithélium digestif, Poumons, ORL, Cellules de Schwann, Cellules endothéliales.

La présence de ces gros noyaux visible à la biopsie est dûe à une polyploidie (jusqu'à 8n) dans les cellules tubulaires rénales ou dû à une exposition à la mitomycine C de cellules porteuses d'une mutation avec perte de fonction de FAN 1 : chromosomes en rayons, ou cassures de chromatine

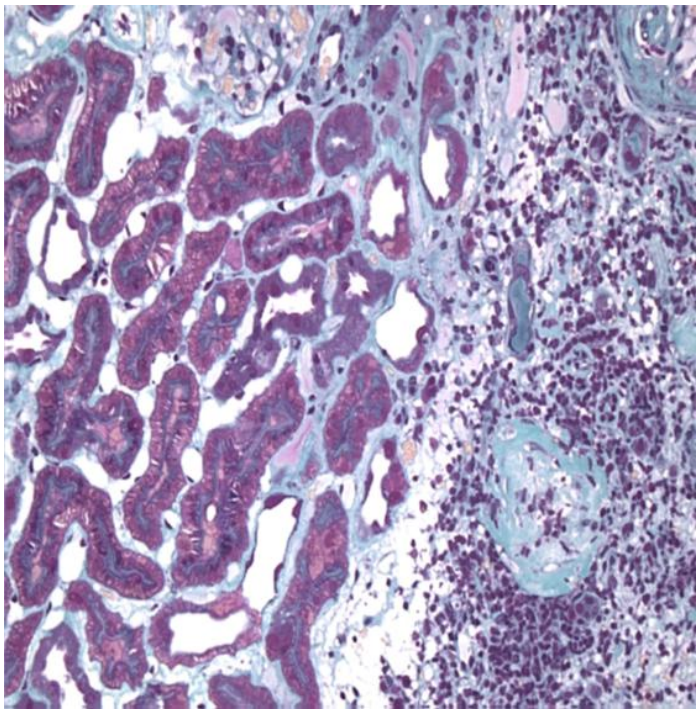
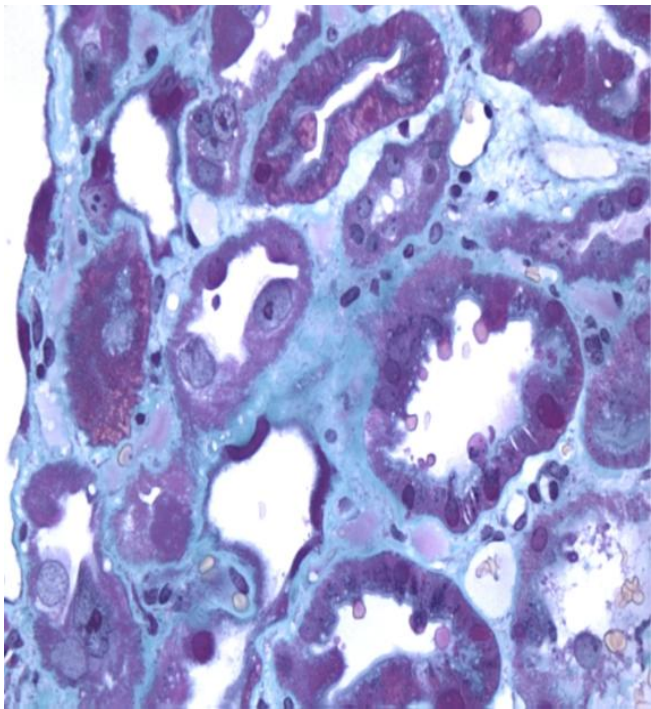
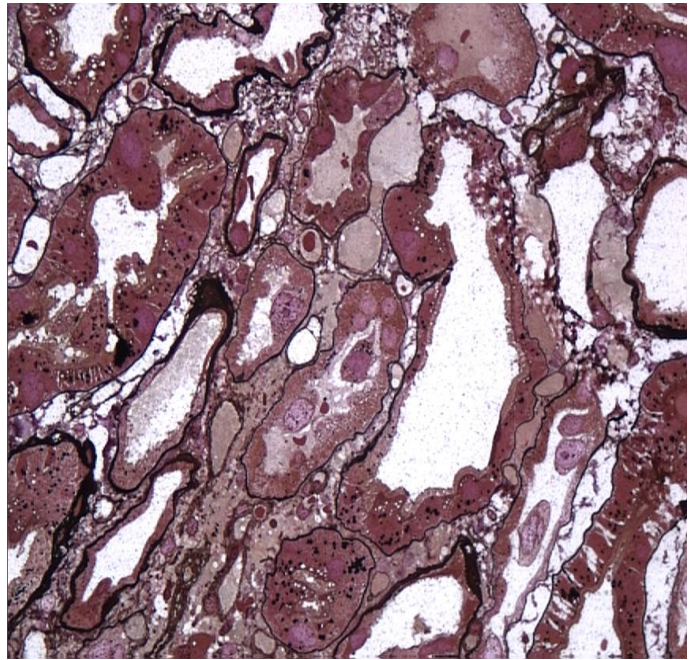
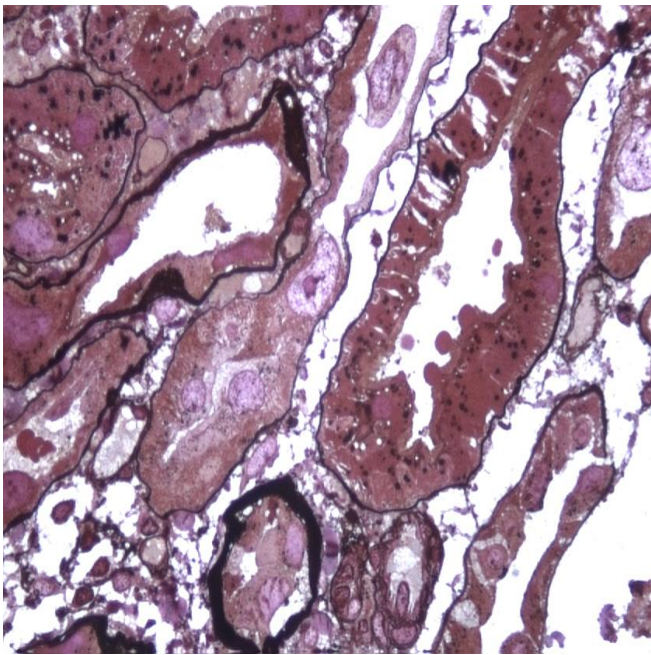


Figure 5 : Biopsie rénale [41]

La NIC chez les animaux est d'origine toxique : ochratoxine A. [6]

L'ochratoxine A est une mycotoxine synthétisée par des moisissures (aspergillus et penicillium). C'est un contaminant alimentaire carcinogène retrouvé dans les céréales (blé, maïs, seigle, orge), le café, le vin, les dattes.

La caryomégalie peut être retrouvée dans d'autres tissus :

- Epithélium digestif
- Poumons : fibrose, bronchectasies, asthme, infections bronchiques et pulmonaires
- ORL : sinusite, rhinite, otite.
- Cellules de Schwann
- Cellules endothéliales

Les lésions rénales de la néphropathie interstitielle caryomégalique sont proches de la néphronophtise qui entraîne :

- Dégénérescence de la membrane basale tubulaire
- Atrophie tubulaire, microkystes tubulaires
- Infiltrat inflammatoire interstitiel et fibrose marquée

Une mutation ou plusieurs mutations de FAN 1 seraient à l'origine de la NIC.

En effet il a été décrit une délétion de l'exon 8 de FAN1 à l'état homozygote qui entraîne une perte de la fonction de la protéine (décalage du cadre de lecture).

La néphrite interstitielle caryomégalique est une néphrite interstitielle chronique héréditaire avec une :

- Transmission autosomique récessive
- Tableau clinico-biologique classique de NIC

La Caryomégalie est non limitée au rein avec d'autres symptômes pulmonaires, hépatiques, digestifs.

FAN 1 est impliqué dans la réparation des lésions de l'ADN, en particulier les cross-links inter-brins (DNA damage response). Sa mutation entraîne la non-séparation des brins (cross link inter-brins) qui empêche à son tour la transcription et la réplication.[7]

II.B Insuffisance rénale chronique par la NIC [8][9][10][42][43]

II.B.1 Définition

L'insuffisance rénale est définie par une diminution irréversible et progressive du débit de filtration glomérulaire DFG. Il est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal.

L'insuffisance rénale chronique va être définie par plusieurs critères :

- Irréversibilité c'est-à-dire après au moins trois mois de l'atteinte rénale à la différence de l'insuffisance rénale aiguë.
- Perte de fonction lentement progressive
- Progression certaine vers un stade terminal, causant la mort si aucun traitement de substitution n'est envisagé.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) peut en effet rester longtemps sans symptômes du fait d'une grande adaptation fonctionnelle des reins qui vont être altérées. Elle résulte en général d'une maladie rénale chronique (MRC).

La maladie rénale chronique est définie comme un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/mn/1,73 m² de la surface corporelle pendant plus de 3 mois.

On peut mesurer la fonction rénale par un marqueur endogène la créatinine, la créatinine est un produit de dégradation de la créatine des muscles essentiellement par voie rénale. La fonction rénale peut être aussi estimée par la clairance de la créatinine soit par le calcul du débit de filtration glomérulaire.

II.B.2 Diagnostic et étiologies principales

Diagnostic clinique et biologiques

L'insuffisance rénale chronique reste longtemps insidieuse et souvent asymptomatique.

Les répercussions cliniques n'arrivent que tardivement dans l'insuffisance rénale à la suite d'une longue évolution d'anomalies biologiques.

Lorsque devant le résultat d'un dosage de la créatinine et l'estimation du DFG, on constate une élévation de la créatinine et une diminution du DFG il faut en priorité rechercher :

- Une insuffisance rénale fonctionnelle surtout chez le patient âgé
- Une insuffisance rénale aiguë

Il faut faire la différence entre l'insuffisance rénale chronique et l'insuffisance rénale aigue qu'on définit comme une altération rapide et brutale de la filtration glomérulaire. Il y'aura une accumulation des déchets azotés excrétés normalement par le rein.

Il est important de dépister les patients à risques régulièrement notamment grâce à un bilan annuel ou grâce à la médecine du travail. On considère que les patients à risques sont :

- Patients qui ont des affections délétères pour le rein ; le diabète, l'hypertension artérielle, les antécédents familiaux, l'athérome, la goutte, le myélome, l'amylose, le lupus

- Patients traités par du : lithium ;des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des sartans, des diurétiques, des anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS), des antalgiques

- Personnes âgées et vulnérable

- Personnes exposées à des substances néphrotoxiques (mercure, dérivés nitrés)

- Personnes qui sont déjà atteintes d'anomalies rénales ; neuropathie, protéinurie, hématurie, glomérulonéphrite

Le diagnostic de l'insuffisance rénale peut avoir lieu dans de nombreux contexte :

- Patients ayant déjà une anomalie ou maladie rénale connue
- Surveillance d'une pathologie pouvant entrainer une atteinte rénale (HTA, diabète, lupus...)
- Surveillance d'un médicament ayant une néphrotoxicité (chimiothérapies, aminosides, produits de contraste iodés)

Les premières manifestations de l'IRC von être biologiques et/ou cliniques.

En effet l'insuffisance rénale chronique peut causer des troubles digestifs, des douleurs osseuses, de l'anémie, une hypocalcémie ou encore une acidose métabolique.

Au niveau clinique on aura un défaut de concentration des urines appelé nycturie par la suite une asthénie secondaire causé par l'anémie peut se déclencher.

Au dernier stade de l'insuffisance rénale chronique des problèmes cardiovasculaires peuvent survenir (œdème pulmonaire ,aigu, troubles du rythme).

Les signes biologiques sont une élévation des concentrations dans le sang des déchets azotés, une anomalie phosphocalciques et acidose métabolique.

Plusieurs critères permettent d'affirmer l'atteinte rénale :

- Protéinurie > 300 mg/24H
- Hématurie : globules rouges > 10/mm
- Leucocyturie : globules blancs > 10/mm
- Anomalies morphologiques : asymétrie de taille, reins de petite taille.

Etiologies principales

1. Diabète et Hypertension

Les principales causes d'insuffisance rénale chronique sont l'hypertension artérielle et le diabète. Les glomérulonéphrites chroniques primitives, les néphropathies interstitielles chroniques, les néphropathies héréditaires et congénitales viennent ensuite.

Le diabète et l'hypertension vont entraîner des lésions vasculaires qui vont altérer le fonctionnement rénal.

Parmi les complications microvasculaires du diabète, la néphropathie est celle qui entraîne un pronostic assez défavorable car elle va entraîner en plus d'une insuffisance rénale terminale des complications cardio-vasculaires.

La néphropathie diabétique est en constante augmentation dans les pays industrialisés ce qui représente un réel problème de santé publique (pandémie de diabètes).

Le dommage rénal causé par la néphropathie diabétique est une atteinte spécifique qui vas toucher spécifiquement les petits vaisseaux du glomérule rénal.

L'atteinte rénale vas se traduire par une augmentation de l'albumine dans les urines (micro-albuminurie), une protéinurie, diminution du DFG qui peut nécessiter un traitement de suppléance.

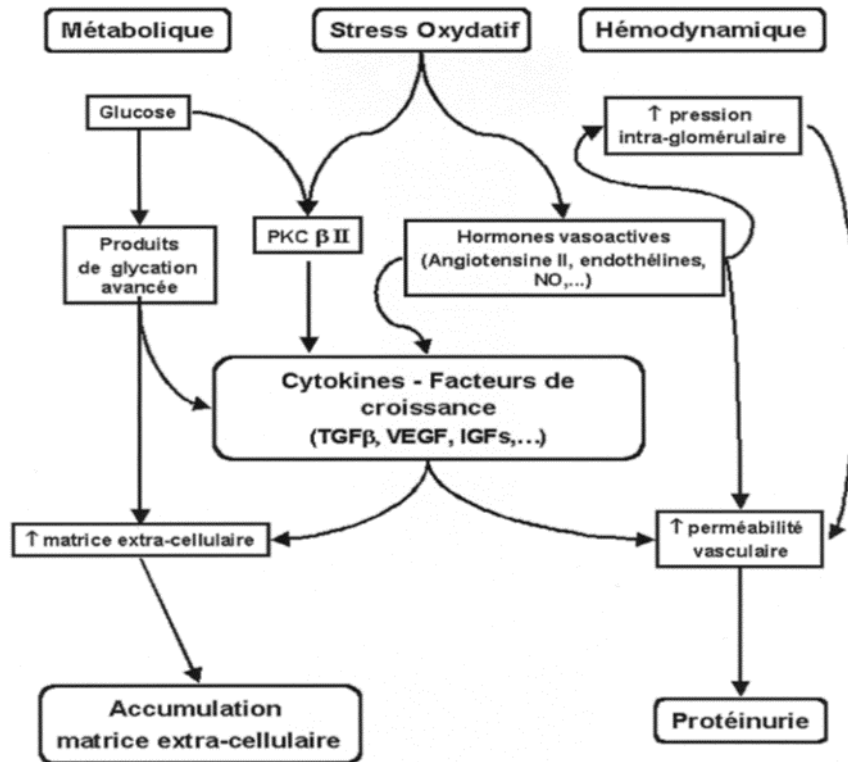


Figure 6: Physiologie de la néphropathie diabétique [42]

Une pression artérielle élevée (hypertension) peut en effet être délétère pour les reins.

Elle représente environ 30% des cas d'insuffisance rénale terminale.

En effet on observera des lésions de l'artère rénale principale qui va entraîner un déficit de perfusion des reins ce qui aura pour conséquence une ischémie rénale au niveau des petites artères et artérioles irriguant le tissu rénal.

La réduction du débit sanguin au niveau du système rénal va altérer de nombreuses fonctions notamment le DFG.

2. Les glomérulopathies primitives

Les glomérulonéphrites primaires concernent actuellement environ 10 % de la population. Dans la majorité des cas, il s'agit le plus souvent d'une maladie inflammatoire auto-immune du glomérule.

La glomérulopathie primitive la plus fréquente en France est la glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA qui est appelé Maladie de Berger.

Elle est une des premières causes d'insuffisance rénale terminale chez le jeune adulte mais a très fortement diminué ces dernières années grâce aux traitements néphroprotecteurs.

La deuxième glomérulopathie primitive est la glomérulonéphrite extra membraneuse.

On recense aussi les glomérulonéphrites d'origine virales qui sont en progression dans les pays touchés par certaines épidémies virales (HIV, Hépatite B et C).

On sait actuellement que les deux principaux facteurs de risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale sont :

- Protéinurie supérieure à 0,5 g/24 heures
- Hypertension artérielle mal contrôlée (objectif 120/75 mm Hg)

En ce qui concerne les néphropathies interstitielles chroniques elles sont souvent difficile à évaluer car méconnues. Par ailleurs les néphropathies interstitielles médicamenteuses et toxiques sont les causes les plus fréquentes de néphropathie interstitielle chronique évoluant vers une insuffisance rénale.

En effet un médicament peut avoir un effet toxique pour les reins en s'attaquant au glomérule, aux vaisseaux ou cellules tubulaires épithéliales, cela est réversible si le traitement est d'une durée courte et la fonction rénale s'améliore après l'arrêt du traitement.

Or si le traitement est poursuivi pendant plusieurs mois l'insuffisance rénale peut persister ou s'aggraver.

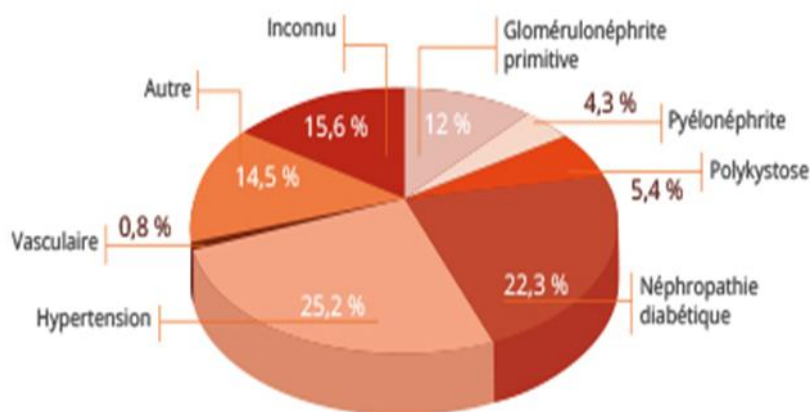


Figure 7: Etiologie des IRC [43]

II.B.3 Epidémiologie

La prévalence de l'insuffisance rénale est d'environ 1200 patients par million d'habitants en métropole dont environ 620 traités par hémodialyse, 40 par la dialyse péritonéale et environ 520 ayant déjà bénéficié une greffe fonctionnelle.

Son incidence est d'environ 160 par million d'habitants et par an, elle environ deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme.

L'âge des nouveaux patients qui démarre la dialyse augmente régulièrement l'âge médian est de 71 ans.

Les principales causes d'IRC sont :

- Néphropathies vasculaires et hypertensives (25%)
- Néphropathies diabétiques (22%)
- Glomérulonéphrites chroniques (11%)
- Néphropathies héréditaires (8 %)
- Néphropathies interstitielles chroniques (- de 5%)
- Néphropathies diverses (10 %)
- Néphropathies d'origine indéterminée (16%)

Le risque de développer une insuffisance rénale chronique est élevé chez certains individus, ce qui justifie un dépistage annuel dans la population à risque par une estimation du DFG et la mesure de l'albuminurie à partir d'un échantillon d'urine :

- Hypertendus
- Diabétiques
- Personnes âgées de plus de 60 ans
- Personnes obèses (IMC > 30 kg/m²)
- Personnes ayant des infections urinaires récurrentes, des lithiases urinaires récurrentes ou un obstacle sur les voies excrétrices ;
- Personnes ayant une diminution (congénitale ou acquise) de leur capital néphronique ;
- Personnes exposées à des substances néphrotoxiques (médicaments ou toxiques) ;
- Personnes ayant des antécédents de néphropathie aiguë ;
- Personnes ayant des antécédents familiaux de maladie rénale ;
- Personnes ayant une maladie auto-immune ;
- Personnes ayant des infections systémiques ;
- Personnes ayant une maladie cardio-vasculaire athéromateuse ;
- Personnes ayant une insuffisance cardiaque. [8]

II.B.4 Progression de l'insuffisance rénale

L'évolution de l'insuffisance rénale chronique passe par plusieurs étapes.

On mesure les critères de diagnostic et de gravité qui reposent sur les classifications de l'IRC. Le stade de la maladie rénale chronique va être défini à partir du DFG et de la présence de marqueurs d'atteinte rénale.

L'IRC peut s'aggraver spontanément et sa progression s'accompagne de plusieurs complications.

On exprime la vitesse de propagation en ml/min de DFG c'est le volume de liquide filtré par unité de temps par an ou par mois. La baisse du DFG au cours d'une néphrite interstitielle caryomégaly est de 2ml/min par an.

On recense plusieurs facteurs de progression de l'IRC notamment :

- L'Hypertension artérielle qui contribue directement à accroître la protéinurie et aggrave les fonctions cardiovasculaires.
- La protéinurie : l'insuffisance rénale chronique vas entrainer une accumulation de protéines dans les urines. Un passage glomérulaire excessif de protéines plasmatiques dans l'urine stimule les cellules de l'épithélium tubulaire et accélère la fibrose glomérulaire et interstitielle.

| Facteurs de susceptibilité et Facteurs d'initiation | Facteurs de progression |
|---|--|
| Age élevé | Sexe masculin |
| Sexe masculin | Origine africaine |
| Ethnicité | Réduction néphronique |
| Niveau de revenu/classe sociale faible | Protéinurie |
| Antécédents familiaux de maladie rénale chronique | Pression artérielle élevée |
| Diabète | Glycémie mal contrôlée dans le diabète |
| Hypertension artérielle | Tabagisme |
| Obésité | Substances néphrotoxiques |
| Syndrome métabolique | Médicaments |
| Réduction néphronique | Métaux lourds, solvants organiques |
| Médicaments néphrotoxiques | Maladie cardiovasculaire |
| Antiinflammatoires non stéroïdiens | |
| Antibiotiques/antiviraux | |
| Produits de contraste | |
| Maladies urologiques | |
| Uropathies obstructives | |
| Infections récurrentes | |
| Maladie cardiovasculaire | |

Tableau I : Facteurs de risque de maladie rénale chronique

Les Reins en réponse à ces surcharges fonctionnelles vont développer plusieurs mécanismes compensateurs :

- Augmentation du débit sanguin par néphron : vasodilatation des artéioles glomérulaires afférente et efférentes, augmentation du débit sanguin par néphron.
- Augmentation de la pression de filtration : augmentation de la pression de perfusion glomérulaire. Avec l'augmentation du débit sanguin par néphron, l'augmentation de la pression de filtration permet une augmentation de filtration glomérulaire par néphron.
- Hypertrophie et augmentation de la surface de filtration par néphron[9]

| DFG (ml/ mn/1,73m2) | HAS 2012 | NKF/KDOQI 2002 |
|----------------------------|--|--|
| ≥90 | Stade 1 : Maladie rénale chronique* Avec DFG normal ou ↑ | Stade 1: Atteinte rénale avec DFG Normal ou ↑ |
| 60-89 | Stade 2 : Maladie rénale chronique* Avec DFG légèrement diminué | Stade 2: Atteinte rénale avec légère ↓ du DFG |
| 30-59 | Stade 3A: (DFG entre 45-59): Insuffisance rénale chronique modérée Stade 3B : (DFG entre 30-44) Insuffisance rénale chronique modérée | Stade 3: Diminution modérée du DFG |
| 15-29 | Stade 4 : Insuffisance rénale chronique sévère | Stade 4 : Diminution sévère du DFG |
| < 15 | Stade 5 : Insuffisance rénale chronique terminale | Stade 5: Défaillance rénale |

Tableau II :

Classifications HAS et KDOQI de maladie rénale chronique et de sévérité de l'IRC

II.B.5 Complications de l'insuffisance rénale

- Complication cardio-vasculaire de l'IRC

L'IRC entraîne une dégradation de la fonction cardiaque ce qui expose le patient à un risque accru d'évènements cardiovasculaires. Une hypertension artérielle est définie chez les patients d'IRC par une pression artérielle systolique supérieure à 130 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure à 80 mm Hg.

La pathogénèse de l'HTA associé à la maladie rénale chronique est constituée d'un ensemble de désordres hémodynamiques qui interagissent entre eux et conduisent à un cercle vicieux dans lequel l'hypertension et la perte de néphrons s'aggravent mutuellement et deviennent inséparables. L'hypertension est liée principalement à une élévation des résistances périphériques.

On l'associe également à l'augmentation du débit cardiaque, secondaire à l'anémie et à l'expansion du volume extracellulaire avec une rétention hydrosodée. Le système vasculaire de l'insuffisant rénal chronique est dilaté, épaissi et rigide.

- Perturbations du métabolisme phosphocalcique

Lorsque l'IRC s'aggrave on aura une diminution de la sécrétion du phosphate qui entraîne une cascade d'évènements en commençant par une augmentation de la sécrétion d'une hormone d'origine osseuse la FGF23 (FibroblastGrowthFactor23) responsable de la diminution de la réabsorption proximale des phosphates et de la synthèse rénale de calcitriol

Cette diminution entraîne à une réduction de l'absorption intestinale de calcium qui entraîne hypocalcémie. La diminution du calcitriol entraîne une augmentation de la sécrétion de PTH entraînant une augmentation du remodelage osseux avec la résorption et dégradation corticale.

- Troubles hématologiques

L'insuffisant rénal va développer une anémie (Hémoglobine <12g/dL chez la femme et < 13 g/dL chez l'homme) en raison de la diminution de la production rénale d'érythropoïétine (EPO), hormone qui stimule la production des globules rouges dans la moelle osseuse, d'autres facteurs interviennent (toxiques urémiques) inhibant la production médullaire de globules rouges et entraînant une hémolyse légère. On peut constater chez certains patients quelques pertes sanguines chroniques surtout digestives qui entraînent une carence martiale. L'anémie entraîne une altération de la qualité de vie des patients à causes notamment des manifestations cliniques : l'asthénie, l'incapacité à faire des efforts, l'essoufflement.

- Troubles de l'équilibre acido-basiques

L'acidose est définie par une concentration plasmatique supérieur à 42 nmol/l ou pH sanguin inférieur à 7,38. L'acidose est dite « métabolique » si la concentration plasmatique de bicarbonate est inférieure à 22 mmol/L.

Lorsque l'IRC progresse, la réduction de la masse des néphrons fonctionnels est compensée par une augmentation de l'excrétion des protons par néphron ce qui permet de maintenir l'équilibre acidobasique.

Par la suite la réduction de la masse néphronique dépasse les capacités d'adaptation tubulaires, il y'aura donc une accumulation de protons qui entrainera une acidose métabolique.

L'acidose métabolique aura pour conséquences :

- Majoration du risque d'hyperkaliémie
- Catabolisme protéique musculaire excessif
- Majoration du risque d'hyperkaliémie

- Répercussions Métaboliques

L'hyperuricémie qui est définie par un taux d'acide urique supérieur à 420 $\mu\text{mol/L}$ chez l'homme et à 360 $\mu\text{mol/L}$ chez la femme, présente des conséquences directes sur le rein et la fonction glomérulaire. La majorité des patients hyperurémiques restent asymptomatiques et ne nécessitent pas d'être traités.

L'hyperkaliémie est définie comme un taux sérique de potassium supérieur à 5,5 mmol/L. Elle peut provoquer des problèmes cardiaques (arythmies ventriculaires) et neuromusculaires (faiblesse musculaire). Une surveillance accrue doit être faite en particulier chez des patients atteint de troubles du rythme. Le risque d'hyperkaliémie est majoré chez les diabétiques et chez les patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes de l'angiotensine II et les diurétiques épargneurs de potassium.

La dyslipidémie est l'anomalie la plus fréquente, elle est liée à un défaut d'épuration des triglycérides qui est en rapport avec une baisse de l'activité des différentes lipases. L'hypertriglycéridémie est définie par une concentration sérique des triglycérides supérieur à 1,70 mmol/L, lorsque on a une baisse du HDL-cholestérol et l'augmentation des beta-VLDL associées on a une augmentation du risque cardiovasculaire.

- Dénutrition protéino-énergétique :

Lorsque l'IRC s'aggrave et que le DFG devient inférieur à 50 mL /mn/1,73m² une dénutrition peut apparaître. Cette dénutrition s'explique par plusieurs mécanismes : réduction des apports alimentaires, altération du métabolisme des différents nutriments, catabolisme protéique exacerbé lié à l'acidose métabolique (hypercatabolisme musculaire), résistance à l'insuline, hyperparathyroïdie et résistance à l'effet anabolique de l'hormone de croissance, dues aux pathologies infectieuses ou inflammatoires intercurrentes.

- Troubles digestifs

Nausées ou vomissements peuvent apparaître au cours de l'aggravation de l'IRC. De plus gastrite et ulcère vont majorer l'anémie secondaire à l'IRC et doivent être recherchés en cas de symptomatologie fonctionnelle ou de carence martiale. [10]

II.B.6 Mesures Hygiéno-diététiques de l'insuffisance rénale chronique

L'adaptation des règles hygiéno-diététiques et une bonne éducation thérapeutique du patient constituent les étapes essentielles d'une bonne prise en charge et permettent un meilleur contrôle de la pathologie.

- Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient en insuffisance rénale chronique doit permettre d'éviter les produits néphrotoxiques notamment ceux liés à l'automédication (AINS), permettre d'adapter la dose de certains médicaments, stopper les médicaments contre-indiqués, alerter les médecins avant de débiter un traitement ou réaliser un examen (produits contraste iodés). Le néphrologue doit aider le patient à contrôler l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire qui permet de ralentir l'évolution de l'insuffisance rénale chronique :

- Arrêt du tabac
- Contrôle glycémique
- Contrôle de l'HTA
- Equilibrer la dyslipidémie
- Maitriser l'IMC

- Mesures diététiques

Ces mesures sont destinées essentiellement à combler le défaut d'élimination notamment :

- **Les Protides** :

L'IRC nécessite un régime hypo protidique pour limiter l'aggravation de la maladie. L'apport protéique recommandé est inférieur à 0,8 g/Kg/jour chez les patients dont le DFG est inférieur à 60 ml/min tout en gardant un apports caloriques suffisants pour éviter la dénutrition (30 à 35 kcal/KG/jour)

- **Le sodium**

Les reins ne peuvent éliminer correctement l'eau et le sodium qui s'accumule dans l'organisme et vont provoquer un œdème des membres inférieurs et une asthénie.

L'œdème aigu du poumon (OAP) entraîne une décompensation cardiaque globale L'agence française de sécurité sanitaire (AFSSA) recommande un apport de sel de 8g par jour. Dans l'alimentation le sel est apporté sous différentes formes. Il est présent naturellement dans les aliments. On le retrouve dans les eaux de sources naturelles, la charcuterie et les fruits de mer. Le sel de table est lui ajouté délibérément lors de la cuisson des aliments ou dans l'assiette par le patient. Il faut pour cela rappeler aux patients quelques règles :

- Enlever le sel de table ne pas resaler un plat
- Utiliser des arômes, épices pour rehausser la saveur des plats
- Diminuer de l'utilisation des plats prêt à consommer

L'utilisation de sel de régime ou de sel à base de chlorure de potassium (KCL) est à proscrire chez les insuffisants rénaux, car ils risqueraient d'entraîner une hyperkaliémie surtout s'ils sont associés à des traitements de l'IRC comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAI ou sartans) qui sont eux-mêmes hyperkaliémiant. Certains patients insuffisants rénaux ne parviennent pas à conserver le sel de façon convenable. Ils vont développer une déplétion hydro-sodée qui va se traduire par une perte de poids, une hypotension et une accélération de la perte de néphrons.

- **Le Potassium**

Le potassium est éliminé normalement par le rein tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 30ml/min. En dessous de 30ml/min il faut éliminer certains aliments riches en potassium tels que le chocolat, les bananes, les champignons. Si le régime potassique ne suffit pas on pourra recourir à des médicaments hypokaliémiants.

Le patient en insuffisance rénale doit boire beaucoup d'eau pour éviter la déshydratation qui pourrait être dangereuse pour les reins. Pour lutter contre l'acidose métabolique chez l'insuffisant rénal des eaux riches en bicarbonates peuvent être conseillées.

Le patient doit aussi respecter des règles d'hygiène strictes pour éviter toutes infections.

En effet des infections bénignes peuvent avoir des graves conséquences sur le rein.

Une infection urinaire avec des douleurs et des brûlures à la miction, une envie fréquente d'uriner, la présence de sang dans les urines ainsi que la fièvre imposent une consultation médicale rapide car cela peut aggraver une insuffisance rénale chronique.

Le patient doit aussi avoir une activité physique régulière qui sera bénéfique sur le plan cardiovasculaire. La normalisation de la pression artérielle est un objectif majeur pour ralentir l'évolution de la maladie. La HAS (haute autorité de santé) recommande de maintenir la PA dans l'idéal inférieur à 130/80 mm Hg voire 125/75 chez les patients protéinuriques. [11]

II.C TRAITEMENT DE SUPPLÉANCE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE [10][12][44][45][46][12]

Lorsque le patient en insuffisance rénale chronique atteint le stade terminal, il faut envisager des moyens de suppléance rénale.

L'indication de débiter le traitement de suppléance dépend du DFG et du contexte clinique du patient :

- DFG < 15 ml/min/1,73m²
- Mauvaise tolérance à l'urémie (nausées, vomissements, dénutrition, asthénie marquée, œdème pulmonaire et hypertension artérielle résistante)

La suppléance peut être entreprise en urgence dans différents cas :

- Encéphalopathie urémique
- HTA réfractaire
- Hyperkaliémie grave ou acidoses métaboliques sévères

Deux moyens de suppléances existent dialyse et greffe de rein et qui sont complémentaires. Certains patients sont greffés directement sans recours à la dialyse (rare) et d'autres sont greffés après plusieurs mois ou années de dialyse. Certains patients reprennent la dialyse en cas de rejet de greffe et dans l'attente d'une nouvelle greffe.

Le patient est informé de toutes les techniques disponibles.

II.C.1 La Dialyse

La dialyse est un procédé d'épuration extrarénale qui assure l'élimination d'un certain nombre de molécules (ions, produits du catabolisme azoté, médicaments). Il en existe deux types nécessitant chacune une voie d'abord spécifique :

- Vasculaire : fistule artérioveineuse pour l'hémodialyse
- Péritonéale : cathéter de dialyse péritonéale pour l'hémodialyse

Elle repose sur un échange entre le sang du malade et une solution de composition électrolytique qui est proche de celle du plasma au travers d'une membrane semi-perméable naturelle ou artificielle.

Le choix entre la dialyse péritonéale et l'hémodialyse repose sur plusieurs facteurs comme l'âge du patient, les conditions de vie du patient et ses conditions d'hygiène.

II.C.2 L'hémodialyse

L'hémodialyse est la technique de dialyse la plus utilisée en France (>90%) qui consiste à faire passer le sang par un rein artificiel à l'aide d'une machine.

Deux types d'échanges sont utilisés pour le traitement de l'hémodialyse :

- Transferts diffusifs selon des gradients de concentration qui permettent la diffusion des molécules dissoutes au travers d'une membrane semi-perméable mettant en contact le sang et un soluté de dialyse
- Transferts convectifs des molécules dissoutes dans le sang qui sont réalisés par ultrafiltration résultant de l'application d'une pression hydrostatique positive au travers de la même membrane semi-perméable. [10]

Les séances d'hémodialyse durent en moyenne 4 heures et sont réalisées en général 3 fois par semaine. L'hémodialyse nécessite en pratique :

- Une circulation extracorporelle
- Générateur d'hémodialyse et un dialyseur (membrane) permettant la réalisation des échanges selon un protocole établi

La circulation extracorporelle nécessite un abord vasculaire c'est-à-dire une fistule artériovoineuse, un cathéter tunnellisé, une anti coagulation efficace du circuit extracorporel par héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire, un circuit extracorporel à usage unique. Les échanges sont réalisés dans un dialyseur (à usage unique) en fibres capillaires qui offre une surface d'échange importante (surface d'échange $>2m^2$) avec un volume de sang faible ($<100ml$). L'eau osmosée est obtenue à partir d'une eau classique par une chaîne de traitement très complexe qui permet d'éliminer les bactéries et les toxines, métaux toxiques (aluminium, plomb).

L'hémodialyse grâce aux séances de dialyse hebdomadaire permet de :

- Contrôler les volumes liquidiens en rétablissant un état d'hydratation et une pression artérielle normale
- Supprimer les différentes molécules à élimination urinaire (urée, créatinine, ou toxiques)
- Corriger les différentes anomalies électrolytiques induites par l'IRC terminale

Les patients hémodialysés doivent suivre des mesures hygiéno-diététiques strictes :

- Restriction hydrique
- Alimentation faible en sel
- Apports protéiques de 1,2 g/kg/jour
- Apports caloriques de 30 à 40 kcal/kg/jour

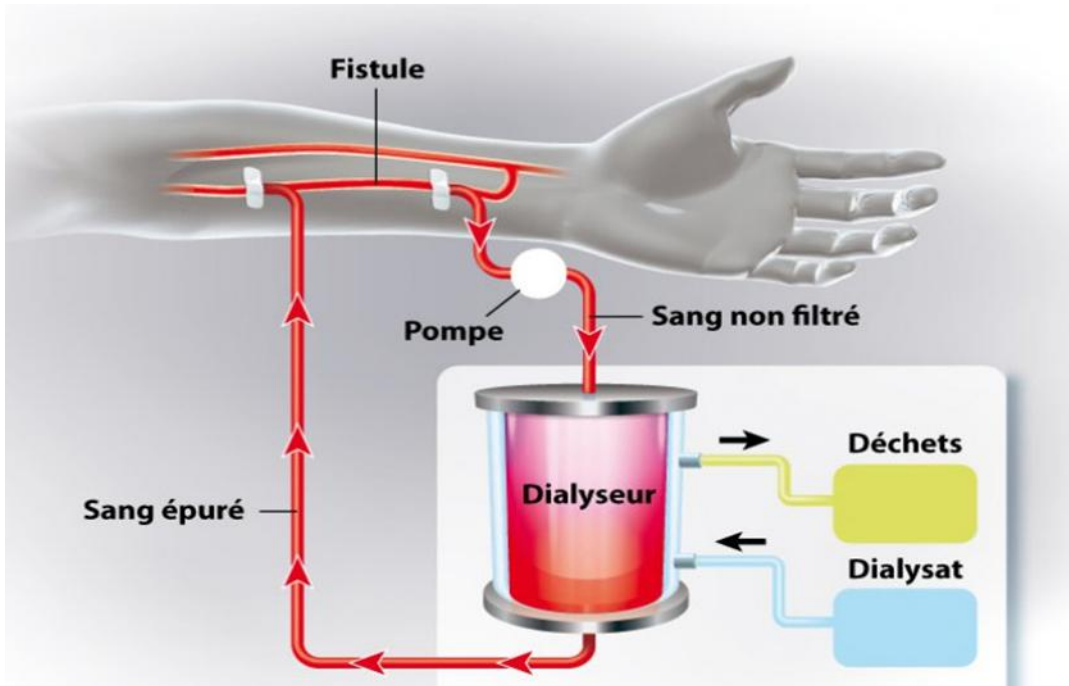


Figure 8: Principe de l'Hémodialyse [44]

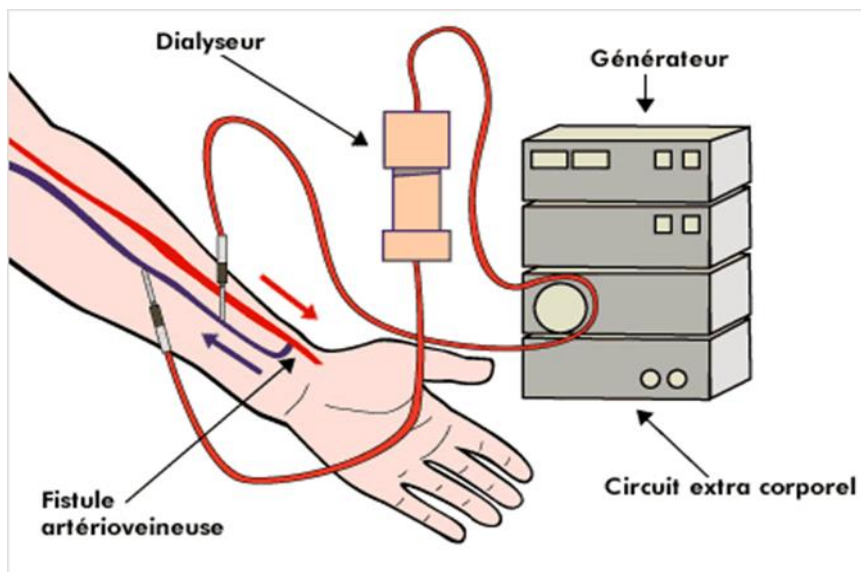


Figure 9: Fistule artérioveineuse [45]

Les séances d'hémodialyse peuvent être réalisées dans un service hospitalier, dans une unité d'autodialyse ou à domicile par des professionnels de santé formés.

Les principales complications sont principalement la thrombose de la fistule et l'instabilité hémodynamique pendant la séance.

II.C.3 La dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale est une technique de dialyse qui permet un traitement à domicile mieux toléré sur le plan hémodynamique que l'hémodialyse. Cette technique utilise les capacités de filtration du péritoine (membrane qui enveloppe les différents organes de la cavité abdominale et du tube digestif). Pour cela on ajoute et on soustrait de l'abdomen une solution de dialyse par l'intermédiaire d'un petit tuyau, le cathéter de dialyse que l'on a placé par voie chirurgicale dans l'abdomen. Ces échanges peuvent être effectués automatiquement par une machine toutes les nuits. Les déchets et les liquides superflus passent du sang à la solution à l'intérieur de la cavité. La solution est ensuite drainée et remplacée par une nouvelle solution de dialyse. Chaque échange dure environ 30 minutes et est effectué 5 fois par jour.

La membrane péritonéale permet les échanges en dialyse péritonéale :

- Transferts diffusifs selon les gradients de concentration de concentration transmembranaire permettant la diffusion des molécules dissoutes.
- L'ultrafiltration est réalisée avec des solutions de dialyse péritonéale de forte osmolarité ou à pression colloïde élevée.

Elle nécessite un cathéter de dialyse péritonéale inséré chirurgicalement ; un système de connexion qui permet d'assurer les échanges de façon aseptique, des poches de dialysat stérile d'un volume d'environ 1,5 à 2,5 litres.

Les principales complications possibles sont une péritonite, une migration du cathéter ou des hernies ombilicale ou inguinale.

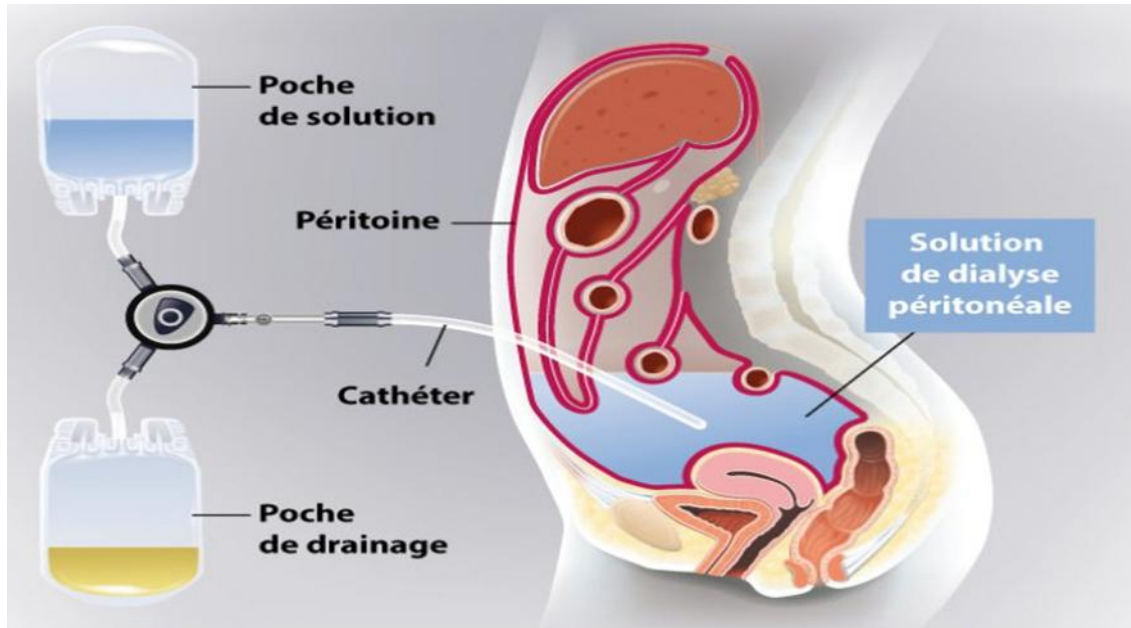


Figure 10: Dialyse péritonéale [46]

II.C.4 Avantages et inconvénients de la dialyse

Le choix entre ces deux techniques va se faire en fonction du souhait du patient ainsi que la présence éventuelle de contre-indications à l'une des deux techniques.

En ce qui concerne l'hémodialyse on observe principalement un risque hémorragique particulier (héparinisation circuit de dialyse), une intolérance aux variations hémodynamiques chez les polys vasculaires. Pour la dialyse péritonéale les principales contre indications sont un antécédent de chirurgie abdominale, une insuffisance respiratoire chronique, un handicap visuel et moteur, une absence de diurèse résiduelle. Elle s'accompagne d'un risque de diverticulite passage de germes à travers le cathéter.

Les principaux avantages de la dialyse péritonéale par rapport à l'hémodialyse sont :

- Intimité, flexibilité et confort de la dialyse à domicile
- Plus grand contrôle la vie du patient puisque l'horaire du traitement peut être adapté
- Le matériel de dialyse est portable et la dialyse peut être effectuée presque partout
- Pas besoin d'aiguilles pour effectuer le traitement
- Pas besoin de se rendre au centre de dialyse pour le traitement
- La DPA se fait pendant le sommeil

La dialyse est peut-être la meilleure solution par rapport à la transplantation chez les patients qui souffrent de maladie du cœur, des poumons ou du foie. En effet les médicaments antirejet qui doivent être pris après une greffe peuvent aggraver un cancer ou une infection.[12]

CHAPITRE III : LA TRANSPLANTATION RENALE

III.A Historique de la transplantation Rénale [10][48][49][12][50][47]

Les premières expériences de la transplantation n'auraient pas vu le jour sans le développement préalable de l'anastomose vasculaire. Une anastomose est une connexion entre deux structures, organes ou espaces. Il s'agit en général de connexions entre vaisseaux sanguins, ou d'autres structures tubulaires. Dès la fin du XIX^{ème} siècle et XX^{ème} des chirurgiens principalement européens et dont des français parmi lesquels M.Jaboulay et A. Carrel ont réalisé les premières anastomoses vasculaires. En 1902 le Dr A. Carrel rapportait ses essais de greffe chez le chien où il y raffina l'approche chirurgicales des anastomoses vasculaires et pratiqua des autogreffes et des allogreffes de différents organes, toujours chez l'animal. Parallèlement il va élaborer une véritable méthodologie de transplantation expérimentale par comparaison histologique et fonctionnelle entre l'organe greffé et le non greffé. Par la suite d'autres médecins réalisèrent une série de greffes en Europe entre autres Jaboulay en 1906 réalisa une greffe de rein d'origine animale chez deux patientes urémiques, au niveau du coude, ce qui conduisit instantanément à une thrombose des vaisseaux.

Ce n'est qu'après la seconde guerre mondiale, qu'un regain d'intérêt pour la transplantation et la biologie sous-jacente donne un nouvel essor à la transplantation. En 1950, R.H Lawler pratiqua chez une femme de 44 ans l'exérèse d'un rein polykystique gauche non fonctionnel, qu'il remplaça in situ par un rein prélevé chez une malade à la suite d'une hémorragie sur varices œsophagiennes. 52 jours plus tard, le rein transplanté semblait toujours fonctionnel, cependant un an plus tard l'organe était totalement atrophié.

En 1951, huit transplantations rénales furent pratiquées par trois équipes parisiennes sur des patients au départ de donneurs condamnés à mort ou de malades néphrectomisés. Tous les receveurs décédèrent.

De 1951 à 1953, l'équipe médicochirurgicale de Boston aux Etats-Unis réalisa une première série de neuf transplantations rénales à partir de donneurs soit décédés soit néphrectomisés.

Toutes, sauf une, échouèrent rapidement. Le dernier patient mourut au 176^{ème} jour de sa transplantation avec un rein présentant peu de signes de rejet aigu.

En décembre 1954, l'équipe de boston réalisa la greffe de rein entre des jumeaux génétiquement identiques (monozygotiques) n'exprimant par conséquent aucune incompatibilité antigénique. Cette transplantation fut un prodigieux succès, (suivie à long terme tant pour le receveur que pour le donneur). La transplantation rénale devient un acte médical possible et réalisable, une solution à long terme.

Le 22 juin 1959, J. Hamburger et son équipe effectuèrent la deuxième transplantation mondiale et la première européenne d'un rein provenant d'un donneur qui n'était pas un jumeau monozygote. Ils utilisèrent pour cela ce que l'on peut considérer aujourd'hui comme la première méthode d'immunosuppression, non chimique, jamais employée en clinique humaine : l'irradiation totale du receveur. Cette transplantation, ainsi que la première faite à Boston quelques mois plus tôt, allait connaître non seulement un immense succès médiatique immédiat mais également un véritable succès médical très prolongé. Le rein greffé à Paris fonctionnera 24 ans jusqu'à ce que le patient meure d'un cancer de la vessie.

Son rein greffé était toujours fonctionnel. Ces deux transplantations, qui fonctionneront jusqu'à la mort des patients, quelque 18 et 24 ans plus tard, nous apprendront deux notions fondamentales. [10]

La première fut qu'il était possible de vaincre la barrière immunologique jusque-là responsable de la destruction de tous les reins provenant de donneurs non homozygotes au receveur. La porte de l'immunosuppression venait donc de s'entrouvrir.

L'ère de l'immunosuppression commencera réellement en 1961 à Boston par la première utilisation chez l'homme d'un nouveau dérivé du 6-mercaptopurine (6-MP), l'azathioprine (IMUREL®) qui protégeait mieux du rejet expérimental tout en étant moins toxique ; une transplantation d'un rein de cadavre rencontrait plus de succès et de manière prolongée quand l'azathioprine était associée aux corticoïdes et qu'il y avait une irradiation locale de l'organe . En 1962, l'effet antirejet de l'azathioprine aux USA ajouté à l'utilisation de la méthylprednisolone a été confirmé. Les travaux des équipes de J. Dausset et J. Van Road en Hollande décrivent et développent des techniques d'identification des antigènes majeurs du système d'histocompatibilité tissulaire (HLA) en 1962. On assiste au début de l'utilisation thérapeutique des anticorps et des sérums anti lymphocytaires créés pour éliminer transitoirement des cellules T du transplant.

A la fin des années 1960, l'association France Transplant fut créée à l'échelon national, sous l'impulsion de J. Dausset. Elle est reconnue d'utilité publique en 1978 et son but est de favoriser le développement des prélèvements d'organe. Il s'agit d'un système d'allocation des greffes mis en commun afin de mieux comptabiliser les HLA du donneur et du receveur. D'autres part, les techniques d'identification des Ag HLA , de détection des traces d'immunisation chez le receveur en attente de greffe (Ac anti-HLA) et de cross-match lymphocytaire s'affinent sans cesse.

Dans la suite des années 60, la transplantation s'installa en tant que médecine fiable et différents aspects, tant biologique qu'éthique ou légaux, se développèrent. Parallèlement, la technique d'épuration extrarénale se développe, permettant plus de souplesse par rapport à la transplantation dans la gestion de l'urémie. Le transport d'organes à basse température (conservation) entre différents centres hospitaliers fait ses débuts.

Il aura fallu une amélioration importante des méthodes de conservation des reins après leur prélèvement pour que la transplantation d'organes prélevés après la mort puisse s'organiser à grande échelle. Dans les années 1970, le statut de « mort cérébrale » fut discuté puis admis, permettant le prélèvement d'organes de meilleure qualité ; la carte de donneur d'organe fut créée. [10]



Figure 15: Carte de donneur [47]

Les rejets hyperaigus immédiats ont été éradiqués en 1966 grâce aux réactions de cross-match qui est une technique de dépistage de ces Ac par une réaction de « microlymphotoxicité » appliquée en urgence à un nombre important de receveurs potentiels HLA-compatibles pour un donneur. La positivité de cross-match permettait de ne pas envisager la transplantation des receveurs dont le sérum détruisait les cellules du donneur.

En 1976, J.F Borel découvrit la ciclosporine, puissant agent immunosuppresseur qui améliorera sensiblement la survie de greffe rénale comparé au régime précédent (bithérapie : azathioprine + corticostéroïdes) malgré ses effets indésirables importants.

En 1994, la loi de bioéthique relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain fut adoptée par le parlement. Il y a aussi la création d'un établissement public national dénommé Etablissement Français des greffes (EFG) placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé.



Figure 16: Loi de Bioéthique [48]

III.A.1 La Transplantation Rénale

En moins d'un demi-siècle, la transplantation rénale est passée du stade expérimental à celui du traitement de choix pour un patient arrivé au stade terminal d'une insuffisance rénale chronique. S'il est acquis de longue date que la qualité de vie d'un patient greffé est meilleure que celle d'un patient dialysé, il a fallu plus longtemps pour démontrer que la transplantation offrait également une meilleure espérance de vie.

Le terme de « greffe » est souvent utilisé à tort dans ce cas.

Voici les principales définitions qui nous permettent de distinguer les principales différences.

Transplantation : Prélèvement d'un organe d'un donneur et implantation à un receveur avec rétablissement de la continuité vasculaire.

Elle peut être :

- orthotopique lorsque l'implantation est en même position anatomique (ex : cœur)
- hétérotopique dans le cas inverse (ex : rein)

Grefe : prélèvement et implantation de tissus, sans anastomose vasculaire (ex : cornée, cellules pancréatiques, moelle osseuse). On parle :

- d'autogrefe chez le même individu ;
- greffe syngénique si le donneur et le receveur sont génétiquement identiques (jumeaux homozygotes) ;
- d'allogrefe lorsque le donneur et le receveur sont génétiquement différents mais de la même espèce ;
- de xénogrefe lorsqu'ils appartiennent à des espèces différentes.

La Transplantation consiste à prendre le rein d'une personne (donneur) et à le transplanter chez une autre personne (le receveur).

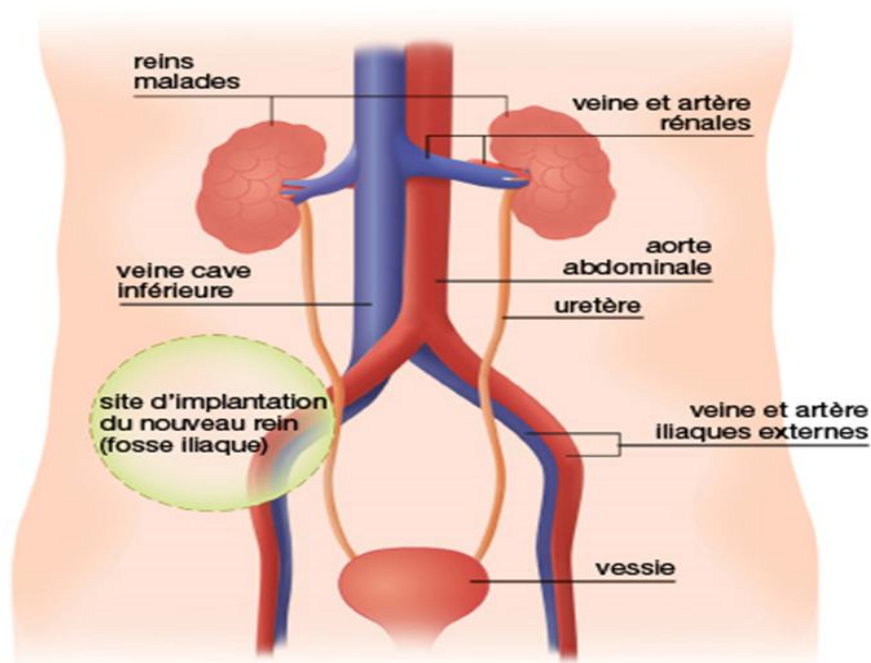


Figure 17: La Transplantation du rein [49]

Le site d'implantation du transplant est situé dans le petit bassin dans la fosse iliaque du fait la proximité dans cette région de la vessie ou des vaisseaux sanguins (vaisseaux iliaques externes) suffisants pour pouvoir irriguer le transplant rénal.

La greffe rénale lorsqu'elle est envisageable est le meilleur traitement de l'insuffisance rénale terminale. Le résultat dépend du degré de compatibilité entre les antigènes de transplantation des deux personnes concernées et l'efficacité du traitement immunosuppresseur envisagé pour prévenir le rejet.

Après la greffe un suivi médical régulier est nécessaire. En effet, la prise régulière et la non-interruption de médicaments immunosuppresseurs permet de conserver le bon fonctionnement du greffon. Des effets secondaires peuvent apparaître (infection, nausées, vomissement,) mais le traitement est indispensable pour éviter le rejet.

La greffe rénale est envisagé hors de toute insuffisance rénale terminale ou préterminale chez un patient qui a une espérance de vie inférieure à 5 ans, dont le risque opératoire n'est pas contre-indiquée sur le plan cardiaque, et qui ne présente aucune contre-indication au traitement immunosuppresseur et qui opte pour une préparation à la transplantation (arrêt de tabac , perte de poids , contrôle de l'IMC, observance).

Une transplantation rénale peut être envisagée chez tout patient insuffisant rénal chronique, qu'il soit déjà en dialyse ou non.

Une surveillance médicale est indispensable et permet de préserver le patient des diverses complications qui peuvent survenir de l'évolution de la transplantation et de leur traitement immédiat. Le suivi médical du patient transplanté est assuré au niveau du centre de transplantation par l'équipe néphrologique.

La Transplantation permet au patient un meilleur confort. En effet le patient est libéré de la contrainte de la dialyse trois fois par semaine minimum. Il retrouve une vie et une activité normale et conserve des mesures hygiéno-diététiques certes moins strictes notamment en limitant la consommation de sucres et sodium pour prévenir l'apparition d'un diabète et d'une hypertension artérielle liés à l'utilisation des corticoïdes

Les contre-indications à une greffe rénale sont principalement :

- Cancer non traité
- Infections récurrentes
- Espérance de vie inférieure à 2 ans
- Affection psychiatrique non suivie

III.A.2 Epidémiologie

En France plusieurs milliers de patients sont en attente d'une greffe de rein.

Le nombre de nouveaux inscrits augmente chaque année sur la liste nationale d'attente et demeure toujours supérieur au nombre de greffes réalisées.

En 2017, 3 782 greffes rénales ont été réalisées en France, dont 16 % à partir d'un donneur vivant ; 545 (14 %) étaient des greffes préemptives chez des non dialysés, 15 % étaient des retransplantations. On parle de greffe préemptive lorsque la personne est transplantée sans avoir recours à la dialyse au préalable. La greffe préemptive est notamment possible lorsqu'elle est réalisée à partir d'un donneur vivant

Malgré l'augmentation de l'activité de greffe, la pénurie en greffons s'est aggravée : en 2017, le nombre total de candidats à une greffe a atteint 18 793. Le nombre de patients avec un arrêt fonctionnel du greffon a légèrement augmenté en 2017. [12]

Les organes prélevés sont transplantés à des receveurs inscrits sur cette liste nationale d'attente de greffe, en fonction de critères prenant en compte notamment le groupe sanguin, la compatibilité tissulaire entre le donneur et le receveur, la différence d'âge, les caractéristiques immunologiques du receveur et la durée d'attente.

En 2020 la COVID a impacté le nombre de greffes réalisées à causes notamment des mesures sanitaires.

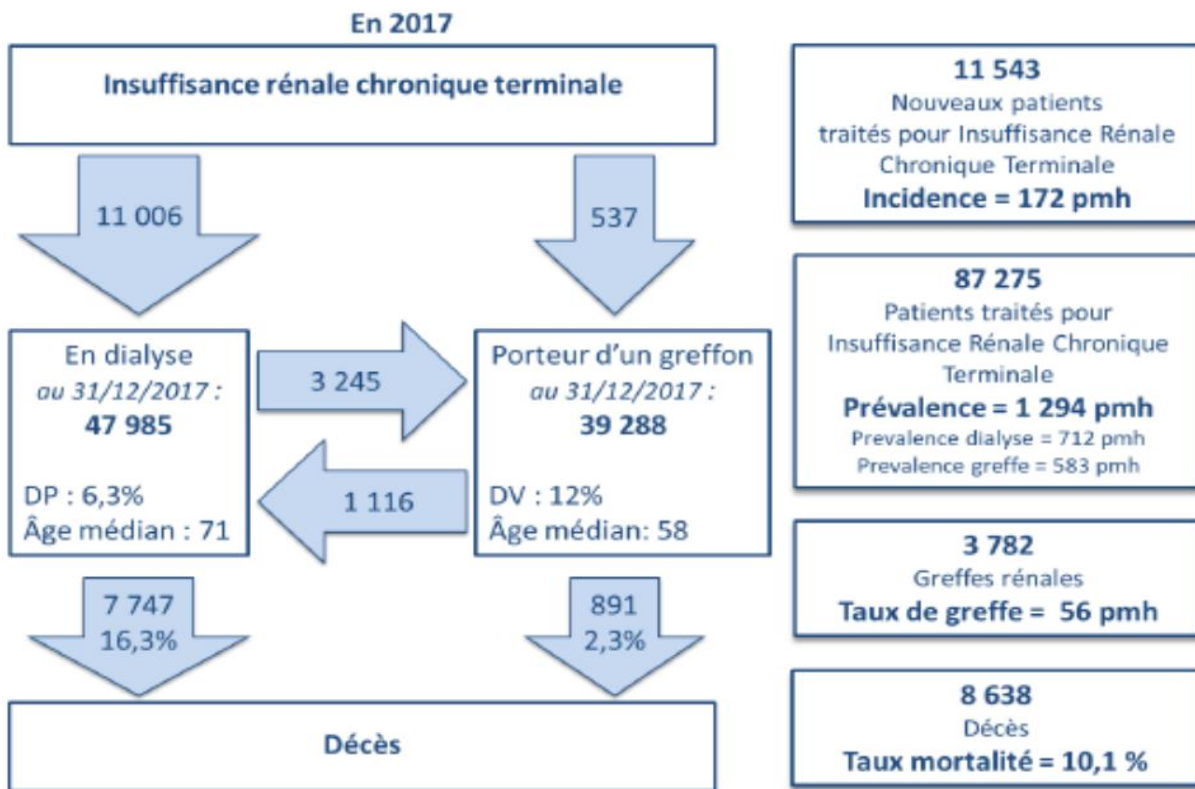


Figure 18: Rapport de l'année 2017 en néphrologie [50]

III.A.3 Conclusion

Parmi les traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique en stade terminal, la transplantation rénale est incontestablement celui qui apporte au patient la meilleure qualité de vie et la meilleure espérance de vie.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale permettent aussi d'assurer une fonction rénale quasi-normale. Par ailleurs la transplantation rénale permet de restituer toutes les fonctions rénales. Son rapport cout-bénéfice est aussi le plus intéressant pour l'hôpital.

La Transplantation rénale, si possible préemptive, est le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale. Cependant un obstacle persistant à la transplantation rénale est l'existence d'une maladie susceptible de récidiver dans le greffon.

Au cours de ces dernières années, les progrès dans les thérapeutiques immunomodulatrices, la conservation des organes et la préparation des donneurs et des receveurs, les techniques chirurgicales et anesthésiques ont permis d'élargir les indications de la transplantation rénale aux sujets âgés présentant des comorbidités

III.B Réalisation pratique du Prélèvement [13][14][50][15]

III.B.1 Les deux types de Prélèvement rénale

Il existe deux types de prélèvement pour une transplantation rénale. Le type le plus fréquent en France est le prélèvement sur personne en état de mort encéphalique. La mort encéphalique est définie par une destruction des structures neurologiques nécessaires au maintien des fonctions vitales (respiration, circulation sanguine) en dépit d'une persistance de l'activité cardiaque due à l'activité persistante du tissu nodal. Cet état aboutit à un arrêt cardiovasculaire en 24 à 72 h malgré les efforts de réanimation.

Les morts encéphaliques ne représentent que 1 à 3 % des causes de décès. Plusieurs conditions sont nécessaires avant de proposer la transplantation. Il faut tout d'abord rechercher l'absence de refus au prélèvement d'organe de la part du défunt par la consultation du registre national informatisé des refus (agence biomédecine), par le témoignage de son entourage et la recherche de documents qui attestent le refus de prélèvement.

La deuxième possibilité est de réaliser le prélèvement sur un donneur vivant.

En général il s'agit d'un membre de la famille proche du receveur qui accepte de donner un de ces reins. Ce prélèvement ne peut être réalisé que sur un individu majeur, consentant et apparenté génétiquement au receveur. [13]

En 2017, 3 782 greffes rénales ont été réalisées par 46 équipes en France et une augmentation de 4,6% (+167 greffes) par rapport à l'année précédente.

C'est ainsi le plus grand nombre de greffes annuelles jamais atteint. Cette progression a été possible grâce à l'augmentation des 3 types de greffe.

Parmi les greffes réalisées, 77,6 % (2936) ont été effectuées à partir de donneurs en mort encéphalique, 1,5% (57) avec donneur décédé après arrêt circulatoire suite à un arrêt cardiaque inopiné, 4,7% (178) avec donneur décédé après arrêt circulatoire suite à la limitation ou l'arrêt des thérapeutiques et 16,1% (611) avec un donneur vivant. [14]

III.B.2 Donneur vivant

Il est possible de vivre normalement avec un seul rein, une personne volontaire et en bonne santé peut donner un rein à un de ses proches en respectant plusieurs conditions définies par la loi. La greffe à partir de donneur vivant contribue à diminuer la pénurie de greffons et offre un bénéfice à tous les patients qui sont sur la liste d'attente d'une greffe de rein à partir de donneur décédé.

Ce don ne sera possible que si le donneur est majeur et affectivement lié au receveur, cette proximité est très importante et imposée par la loi, qui définit précisément la liste des personnes qui peuvent donner un organe de leur vivant c'est-à-dire parents, le conjoint, le frère, la sœur, les enfants, les grands parents, les oncles et tantes, les cousins germains, le conjoint du père ou de la mère ou toute personne ayant la preuve d'une vie commune de deux ans avec le receveur. En moyenne ce type de greffe de rein dure 10 à 15 ans.

Avant d'envisager un don, l'équipe médico-chirurgicale effectue un bilan complet permettant de vérifier l'absence de contre-indications qui pourraient rendre le don impossible, de manière temporaire ou définitive. Le risque pour le donneur est très faible et pour le receveur les avantages sont énormes : ces greffes fonctionnent mieux et plus longtemps que les greffes de rein à partir de donneurs décédés. Elles permettent également de raccourcir ou de supprimer la période d'attente en dialyse qui permet d'améliorer considérablement les conditions de vie du patient.

Avant la réalisation du prélèvement, le futur donneur bénéficie d'un bilan médical complet à la recherche de pathologie, sa fonction rénale est évaluée par scintigraphie isotopique de façon à rechercher une éventuelle pathologie néphrologique. A l'issue de cette évaluation médicale, le donneur est convoqué devant un comité d'éthique qui contrôle que le patient a bien été informé des risques encourus.

Le consentement du donneur est alors enregistré par le tribunal de grande instance de la ville. Lorsqu'il s'agit d'un donneur vivant, soit une équipe chirurgicale prélève le rein tandis qu'une autre équipe prépare le receveur, soit le même chirurgien assure successivement le prélèvement puis la transplantation. Le délai d'ischémie du greffon est en général très court (inférieur à 3 heures) si bien que la reprise de la diurèse et de fonction du greffon sont immédiate et les complications réduites au minimum.

Le don de rein vivant ne peut être envisagé que si plusieurs conditions essentielles sont respectées :

- Le risque de mortalité-morbidité pour le donneur est faible
- Le donneur doit être informé en détails
- La décision de donner son rein doit être pleinement volontaire
- La transplantation doit avoir une probabilité élevée de succès pour le receveur

Les contres indications absolues a la greffe sont :

- Un cancer à l'exception des tumeurs cérébrales non invasives
- HIV positif
- Septicémies non traitées
- HbS ag positif
- Personne mineure

En France le prélèvement de rein à partir de donneur vivant est encore peu fréquent alors qu'il représente quasiment la moitié des transplantations rénales dans les pays nordiques.

Or ce mode de prélèvement est pourtant associé à une meilleure survie des greffons compte tenu des moindres complications immunologiques.

III.B.3 Donneur décédé

Ce don ne peut se faire qu'à partir d'un donneur en état de mort encéphalique, mais aussi à partir d'un donneur décédé après un arrêt cardiaque . Cependant la mort encéphalique est relativement rare, limitant les possibilités du prélèvement. Les durées d'attente sont variables car les greffons prélevés sur des personnes décédées sont très faible en nombre inférieur à celui des malades inscrits sur la liste d'attente.

Le principe de la répartition et de l'attribution des organes s'appuie sur les deux principes suivants :

- Respect de la priorité accordée à certains receveurs selon plusieurs critères médicaux
- Respect de certains impératifs immunologiques comme les groupes sanguins

Figure P1. Evolution du prélèvement par type de donneur en France

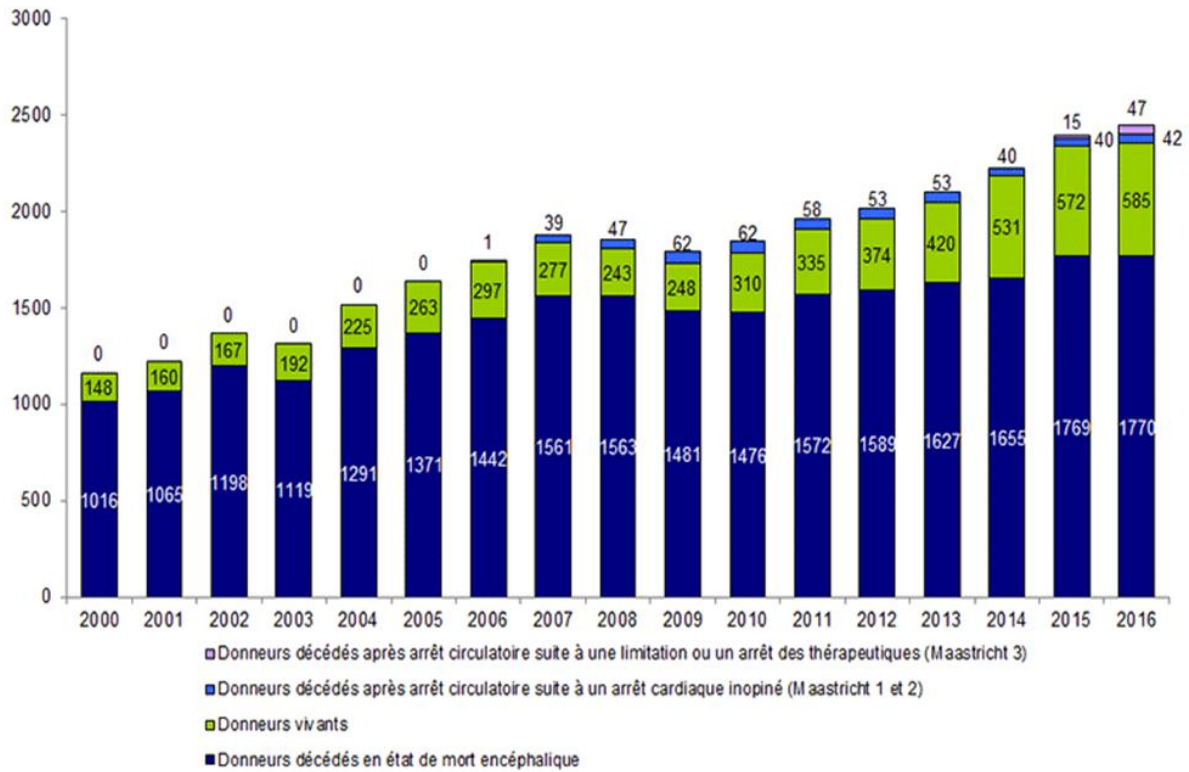


Figure 19: Evolution du prélèvement par type de donneur [50]

III.B.4 Greffe préemptive

Le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale est la transplantation, la modalité idéale est la greffe préemptive c'est-à-dire sans dialyse au préalable.

La greffe préemptive permet d'éviter la contrainte et les complications de la dialyse et permettre au patient une meilleure qualité de vie. En l'absence de donneur vivant, il convient d'inscrire les patients en liste d'attente avant l'instauration du traitement dialytique.

Cette inscription en liste d'attente se fait dès que le débit de filtration glomérulaire devient inférieur à un seuil avec une perte prévisible de la fonction rénale (< 15 ml/min).

Parmi les 11 551 patients arrivés au stade terminal de l'insuffisance rénale en France en 2017, 545 (4,7 %) ont bénéficié d'une greffe préemptive rénale, réalisée dans 37 % des cas à partir d'un donneur vivant.

Les glomérulonéphrites chroniques et la polykystose rénale autosomique dominante étaient les néphropathies les plus fréquentes. Dans 11 % des cas (n=62), il s'agissait d'une greffe rénale combinée avec un autre organe.[15]

Tableau R7. Evolution du nombre de nouveaux inscrits en attente d'une greffe rénale préemptive

| | | 2011 | | 2012 | | 2013 | | 2014 | | 2015 | | 2016 | |
|-------------------|------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Retransplantation | Dialyse en cours | | | | | | | | | | | | |
| Non | Manquant | 21 | 0,5 | 28 | 0,6 | 30 | 0,7 | 35 | 0,7 | 18 | 0,4 | 16 | 0,3 |
| | Non | 1082 | 26,9 | 1212 | 27,9 | 1381 | 30,3 | 1506 | 31,5 | 1567 | 32,5 | 1750 | 33,8 |
| | Oui | 2190 | 54,4 | 2359 | 54,3 | 2356 | 51,7 | 2416 | 50,5 | 2467 | 51,1 | 2587 | 49,9 |
| Oui | Manquant | 7 | 0,2 | 2 | 0,0 | 4 | 0,1 | 9 | 0,2 | 5 | 0,1 | 3 | 0,1 |
| | Non | 221 | 5,5 | 222 | 5,1 | 234 | 5,1 | 242 | 5,1 | 230 | 4,8 | 251 | 4,8 |
| | Oui | 505 | 12,5 | 518 | 11,9 | 548 | 12,0 | 575 | 12,0 | 540 | 11,2 | 574 | 11,1 |
| Dialyse en cours | | | | | | | | | | | | | |
| Manquant | | 28 | 0,7 | 30 | 0,7 | 34 | 0,7 | 44 | 0,9 | 23 | 0,5 | 19 | 0,4 |
| Non | | 1303 | 32,4 | 1434 | 33,0 | 1615 | 35,5 | 1748 | 36,5 | 1797 | 37,2 | 2001 | 38,6 |
| Oui | | 2695 | 66,9 | 2877 | 66,3 | 2904 | 63,8 | 2991 | 62,5 | 3007 | 62,3 | 3161 | 61,0 |
| Total | | 4026 | 100,0 | 4341 | 100,0 | 4553 | 100,0 | 4783 | 100,0 | 4827 | 100,0 | 5181 | 100,0 |

Figure 20: Evolution du nombre d'inscrits en attente de greffe [50]

III.C Transplantation : l'opération chirurgicale [36][51][31][52][16]

III.C.1 Préparation à la transplantation

La transplantation rénale est une greffe hétérotopique, c'est-à-dire que l'organe greffé est positionné en dehors du site anatomique habituel de l'organe et que l'organe non fonctionnel n'est généralement pas retiré. Généralement, le greffon rénal est placé en fosse iliaque droite ou gauche. C'est une zone facile d'accès qui permet des anastomoses vasculaires aisées sur les vaisseaux iliaques externes avec un débit sanguin suffisant et une proximité du bas urinaire permettant un drainage urinaire simple de l'uretère du greffon. L'intervention en général dure environ 4 heures.

- **Transplantation rénale à partir d'un donneur décédé**

La greffe de rein à partir d'un donneur décédé est par définition soumise à des variations anatomiques et ou cliniques liées au donneur, au greffon, à la qualité du prélèvement et au receveur. La préparation du greffon est essentielle et se fait stérilement au bloc opératoire dans le site greffeur juste avant la greffe. Elle peut être contre indiquée si elle révèle des anomalies incompatibles avec une greffe de qualité (tumeur ou anomalie vasculaire).

Dans un premier l'opération consiste à reperfuser le greffon avec le produit de préservation à 4°C dans l'artère rénale. Puis toute la graisse péri-rénale est retirée pour libérer le parenchyme du rein de tout ce qui est inutile. Ces précautions sont absolument essentielles et un saignement intra-hilaire postérieur au moment du dé clampage avec rétractation du vaisseau concerné peut être dramatique à contrôler. Le pédicule est ensuite disséqué. La veine et l'artère principales sont libérées avec beaucoup de soin de la périphérie vers le hile et tous les vaisseaux collatéraux sont minutieusement liés. A droite, la veine rénale, qui est anatomiquement courte, doit être allongée en utilisant le patch de la veine cave toujours prélevé simultanément à la veine, soit par deux hémi surjets, soit par un seul hémi surjet, en utilisant le bord latéral de la veine cave vers le haut ou vers le bas.

La qualité de l'artère et du patch est déterminante sur le positionnement du greffon par rapport aux vaisseaux et le chirurgien transplantateur doit déjà, à ce moment, anticiper sur son implantation. En cas d'artères multiples, le chirurgien transplantateur doit faire un choix entre l'implantation séparée des artères et l'implantation unique après avoir suturé les artères ensemble.

La dernière étape consiste à libérer l'uretère proximal, en épargnant le tissu péri-urétéral et toute la graisse autour du bassinot pour en préserver la vascularisation. Est ainsi préservé le quadrilatère délimité par : en dedans l'uretère proximal, en dehors l'extrémité inférieure du bord interne du rein, en haut les vaisseaux du hile et en bas la ligne virtuelle tangentielle au pôle plus élevé de nécrose pyélique ou urétérale et donc de fistule ou de sténoses urinaires.[36]

Une fois préparé, le rein est prêt à être greffé. Il peut être souhaitable de vérifier la qualité du tissu rénal par une biopsie effectuée au pôle inférieur dans la partie corticale.

Pour l'implantation du greffon plusieurs paramètres sont à étudier et à confronter les uns aux autres :

- ceux en rapport avec le patient : nombre de greffes préalables, conformation du patient, antécédents et état cardiovasculaires, existence d'une uropathie malformative.
- ceux en rapport avec le greffon : taille du greffon, longueur veineuse, reconstruction artérielle, qualité du patch aortique.

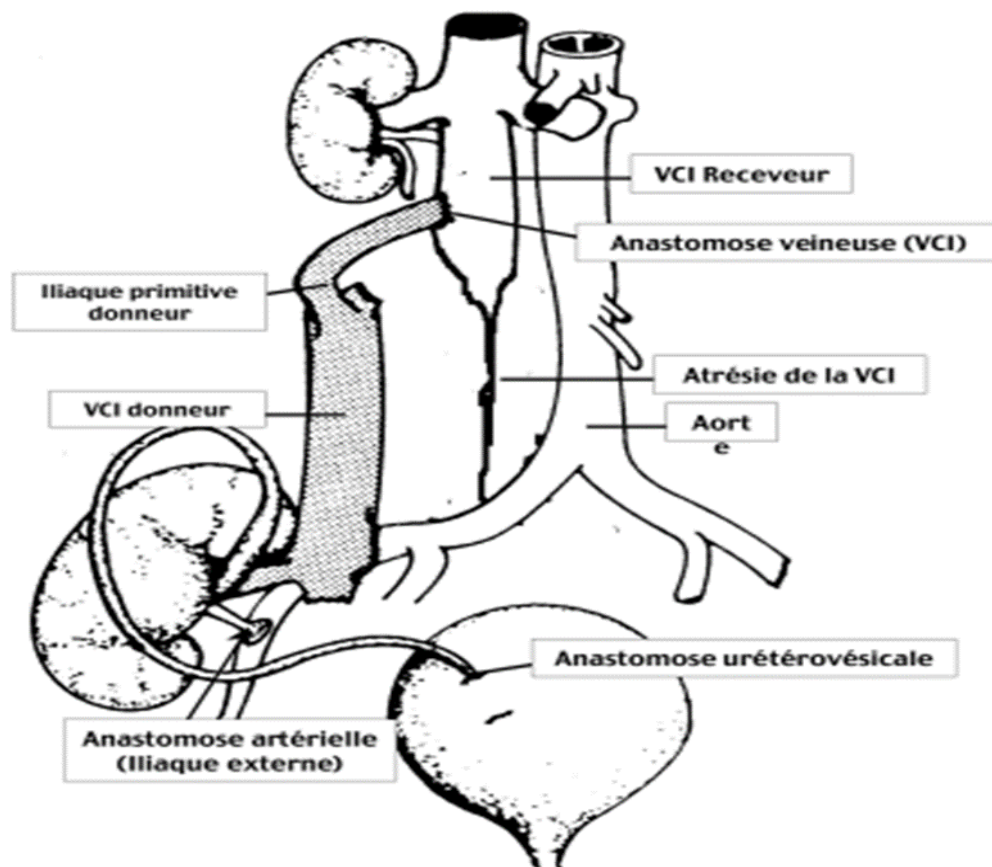


Figure 21: Greffe rénale et anastomose [51]

Pour les soins post-opératoires, sur le plan chirurgical sont surveillés les paramètres habituels et tout particulièrement la diurèse, le volume et le contenu des drainages avec deux complications principales initiales : les saignements et les fuites urinaires et deux complications plus tardives : une infection du site opératoire à Candida et le lymphocèle.

- **Transplantation rénale à partir d'un donneur vivant**

Par opposition à un transplant rénal issu d'un donneur décédé, les particularités d'un rein issu d'un donneur vivant apparenté (DVA) sont à la fois liées à la sélection idéale des donneurs et aux conditions optimales du prélèvement.

Les difficultés secondaires à des problèmes chirurgicaux lors du prélèvement sont rarissimes, les artères ne présentent que peu de lésions athéromateuses et les calcifications sont exceptionnelles.

Les particularités anatomiques du greffon issu d'un DVA ont un impact direct sur la technique chirurgicale de transplantation. La préparation du transplant est d'ailleurs réalisée le plus souvent au moment du prélèvement, sauf lorsque les équipes chirurgicales sont différentes.

Il faut néanmoins libérer totalement les zones graisseuses résiduelles en dehors, bien évidemment, du hile et du quadrilatère défini. Comme pour un transplant issu d'un donneur décédé, le rein, dès qu'il a été prélevé, est perfusé par du liquide de conservation à 4°C, ce qui permet de vérifier l'homogénéité et la décoloration, mais également le bon retour veineux et l'absence d'écoulement anormal en provenance du hile préjudicant une hémorragie lors du déclantage.

Puisque le prélèvement de l'organe est réalisé chez un donneur vivant, les plaies vasculaires dans le hile sont remarquables. Contrairement aux transplantations de greffons issus de donneurs décédés, le déclantage est sans surprise, c'est-à-dire rarement accompagné d'un saignement en provenance du transplant.

Concernant les suites chirurgicales, elles sont similaires et répondent aux mêmes principes de surveillance et de gestion que pour les transplantations de greffons issus de donneurs décédés.

Les spécificités techniques de la transplantation de greffons issus de donneurs sont assez limitées ; la technique chirurgicale est similaire à celle employée pour les transplants issus de donneurs décédés.

Cependant les particularités anatomiques ou anamnestiques du receveur doivent conduire le chirurgien préleveur à adapter sa stratégie de prélèvement pour se retrouver dans des conditions optimales de positionnement et de l'implantation du transplant. [31]

III.C.2 Conservation des organes

Les conditions de conservation des organes, du prélèvement jusqu'à leur revascularisation (période d'ischémie-reperfusion) et notamment l'utilisation des solutions de conservation, ont un rôle clé dans leur fonctionnement à court et à long termes. Il paraît aujourd'hui que le choix et l'utilisation de ces solutions sont une étape critique en transplantation et méritent le développement de programmes de recherche afin de rationaliser leur composition.

Les solutions ne contenant pas d'imperméants ou de colloïdes donnent de mauvais résultats cliniques pour le rein, le foie, le pancréas et l'intestin. Il n'est cependant pas possible de recommander parmi les autres liquides de conservation une solution qui serait meilleure que toutes les autres. Toutefois, les résultats expérimentaux ont permis de démontrer que :

- Les solutions extracellulaires contenant des imperméants ou colloïdes donnent des résultats au moins équivalents, sinon supérieurs, aux solutions intracellulaires.
- Que parmi les colloïdes, les polyéthylène glycols de haut poids moléculaire (supérieur ou égal à 20 kD) apportent une meilleure protection des organes.[16]



Figure 22: Conservation d'organe [52]

III.D Complications de la Transplantation Rénale [29][53][17]

III.D.1 Introduction

Après la greffe plusieurs complications peuvent survenir. Le patient doit les connaître afin d'avertir rapidement l'équipe de transplantation afin qu'un traitement adapté lui soit proposé. L'impact de ces complications sur la fonction du greffon est variable et globalement mal évalué.

On peut néanmoins opposer les complications vasculaires, notamment précoces, rares mais mettant en jeu la survie du greffon, voire du receveur, et les complications urinaires, plus fréquentes mais conduisant rarement directement à la perte du greffon.[29]

III.D.2 Dysfonction du greffon et complications

Ces complications concernent soit une imperfection de la technique chirurgicale soit du traitement immunosuppresseur en lui-même.

Les principales complications **chirurgicales** sont :

- Vasculaires :
 - Thrombose artérielle ou veineuse
 - Sténose artérielle
 - Hématome périrénal

- Lymphatique :
 - Lymphocèle avec compression des voies urinaires

- Urologiques :
 - Fuite urinaire
 - Sténose urétérale

Les complications d'ordre **immunologique** :

- Rejet aigu cellulaire
- Rejet aigu humoral
- Rejet aigu mixte (humoral et cellulaire)
- Rejet hyperaigu

Les complications **médicales** :

- Nécrose tubulaire aigue (toxique ou ischémique)
- Hyperglycémie
- Infection urinaire
- Néphrotoxicité des anticalcineurines
- Déshydratation, hypovolémie
- Autres médicaments néphrotoxiques (AINS, IECA, ARAII)

Le retard de reprise de fonction du greffon est une forme d'insuffisance rénale aigue se traduisant par une anurie ou une oligurie en post-greffe immédiat. L'absence ou la faible reprise de la diurèse plus ou moins associée à l'absence de décroissance de la créatinémie en post-greffe doit faire éliminer d'emblée une complication vasculaire ou chirurgicale sur les voies urinaires qui seront écartées rapidement par l'échographie- Doppler du greffon

L'état clinique du patient permettra par ailleurs d'apprécier un problème d'hydratation ou de trouble de remplissage liés à une dysfonction cardiaque.

Le dosage des inhibiteurs des calcineurines permettra de corriger une toxicité aigüe. L'histologie apportera le diagnostic en montrant des signes de lésions tubulaires aigues, traduction lésionnelle du syndrome d'ischémie-reperfusion, et éliminera : une récurrence de la maladie initiale ; des lésions de microangiopathie thrombotique ; rejet humoral ou cellulaire ; néphrite interstitielle ou pyélonéphrite aigue.

• **Les complications chirurgicales**

Ces complications sont de plus en plus rares grâce au progrès de la technique et à la rigueur de la procédure chirurgicale. Elles surviennent surtout au cours des quinze premiers jours suivant la transplantation. Elles peuvent être détectées par la surveillance attentive de l'évolution du greffon, ou l'échographie joue un rôle majeur.

Les principales complications chirurgicales pouvant survenir durant la période postopératoire précoce sont les thromboses artérielles ou veineuses, la fistule urinaire et la lymphorée

Une thrombose de l'artère rénale implique une reprise chirurgicale la plus précoce possible pour tenter de désobstruer l'artère.

La thrombose veineuse précoce est aussi une complication redoutable. Elle se traduit le plus souvent par une baisse de la diurèse et est confirmée par un échodoppler qui doit être réalisé en urgence. La fistule urinaire est quant à elle une complication rare. Il existe également un risque hémorragique non négligeable.

Ces complications précoces peuvent être des causes de mortalité infectieuses et cardiovasculaires. Les principales complications chirurgicales tardives sont les sténoses (rétrécissement) de l'artère rénale (15%) et les sténoses de l'uretère (2 à 9 %).

La sténose de l'artère rénale est une complication tardive fréquente, rarement due à un problème technique mais est le plus souvent secondaire à l'effet cardiovasculaire de l'immunosuppression.

Un traitement par angioplastie percutanée proposé en première instance suffit le plus souvent. Les sténoses urétérales peuvent être secondaires à une compression extrinsèque par un hématome ou un lymphocèle, à une atteinte de la vascularisation urétérale, et à une fibrose péri-urétérale par mécanismes immunologiques. D'autres complications tardives comme le risque de reflux des urines et de la vessie dans le transplant ou encore les infections urinaires ne sont pas négligeables.

- **Complications vasculaires**

Les hémorragies sont les complications nécessitant le plus souvent une reprise chirurgicale soit en urgence, soit retardée de quelques jours, en fonction de l'importance du saignement et surtout de la tolérance clinique. Une déglobulisation dans les suites précoces d'une transplantation rénale peut avoir de nombreuses origines possibles (anastomoses vasculaires, des troncs vasculaires, le transplant lui-même, le site de ponction de la biopsie pré-implantatoire du transplant ou encore les espaces de décollement)

La thrombose artérielle ou l'infarctus d'un rein dénervé est le plus souvent indolore et ne se manifeste que par une perte ou une absence de reprise de fonction du greffon. C'est le doppler du greffon qui permet de faire le diagnostic.

La thrombose veineuse, plus fréquente, se manifeste par une détérioration brutale de fonction qui peut être le seul signe, voire une oligurie, une augmentation de volume et une douleur du greffon.

Les sténoses artérielles du greffon constituent la complication vasculaire la plus fréquente après transplantation. Elles surviennent le plus souvent entre trois mois et deux ans après la transplantation, mais peuvent s'observer à tout moment (hypertension artérielle réfractaire, dysfonction progressive du greffon, souvent accompagnés de signes d'insuffisance cardiaque congestive comme œdème aigu du poumon (OAP))

- **Complications urinaires**

L'incidence de ces complications varie entre 5 et 15 %. Lorsque le receveur présente une cassure de diurèse par les voies naturelles avec une extravasation d'urine par la cicatrice ou le module de drainage, le diagnostic de fistule urinaire est envisagé. La fuite peut se manifester seulement par une insuffisance rénale aigue, en cas de collection compressive ou de fuite intrapéritonéale, associée ou non à des douleurs abdominales ou pelviennes.

Les deux causes les plus fréquentes de fuite urinaire sont la nécrose urétérale et la malfaçon chirurgicale.

Il existe deux présentations distinctes des sténoses urinaires :

- Une forme aigue à l'ablation de la sonde urétérale qui se traduit par une insuffisance rénale aigue, une urétéro-hydronephrose (augmentation du volume du bassinet , des calices et du rein secondaire à une accumulation d'urines) et parfois une oligurie.
- Sténoses d'origine ischémique se compliquent parfois d'une fuite urinaire

Les complications vésicales et sous-vésicales ne sont pas des complications directes de la transplantation rénale, mais révèlent une pathologie préexistante qui était masquée par la faible diurèse du patient. Les troubles mictionnels liés à une hypertrophie prostatique sont fréquents (pollakiurie, dysurie, rétention vésicale complète)

- **Les lymphocèles**

Il s'agit d'une collection de lymphes qui se développe en post-opératoire dans une cavité non épithélialisée. L'origine est double : une collection abondante survenant immédiatement après l'intervention chirurgicale peut venir des vaisseaux lymphatiques du greffon qui ne sont en général pas ligaturés, la dissection des vaisseaux iliaques externes conduit à la section des chaînes lymphatiques adjacentes qui constituent l'origine principale des lymphocèles après transplantation

La plupart des lymphocèles sont de petit volume, diagnostiquées sur une échographie systématique et donc cliniquement silencieuses ; elles régressent avec le temps.

Des mesures préventives sont nécessaires, notamment la ligature soignée avec des fils non résorbables des lymphatiques iliaques.

Tableau 5 : Caractéristiques des complications chirurgicales observées

| | n | % | délai de survenue (jours) | | | | |
|--|----|---------------|---------------------------|---------|---------|---------|---------|
| | | | moyenne | médiane | écart.T | minimum | maximum |
| reflux vésico urétéral | 28 | (4,2%) | 696 | 634 | 463 | 25 | 2022 |
| sténose urétérale | 24 | (3,6%) | 262 | 77 | 459 | 4 | 1876 |
| fistule urinaire | 17 | (2,5%) | 16 | 7 | 40 | 1 | 169 |
| thrombose artérielle | 6 | (0,9%) | 29 | 19 | 29 | 6 | 84 |
| thrombose veineuse | 5 | (0,7%) | 5 | 5 | 4 | 2 | 12 |
| sténose artérielle | 5 | (0,7%) | 674 | 383 | 762 | 1 | 1812 |
| rupture greffon | 1 | (0,1%) | 7 | 7 | 0 | 7 | 7 |
| ischémie aiguë membre inférieur | 3 | (0,4%) | 31 | 0 | 54 | 0 | 94 |
| saignement | 46 | (7%) | 4 | 1 | 8 | 0 | 50 |
| lymphocèle | 6 | (0,9%) | 149 | 83 | 175 | 5 | 459 |
| abcès | 8 | (1,2%) | 31 | 14 | 31 | 2 | 75 |
| perforation colique | 6 | (0,9%) | 14 | 9 | 11 | 5 | 34 |
| éventration | 17 | (2,5%) | 599 | 515 | 655 | 16 | 2827 |
| complication neurologique | 19 | (2,9%) | 1 | 0 | 3 | 0 | 11 |

Figure 23: Principales complications post-greffe [53]

III.D.3 Complications cliniques

Les patients transplantés cumulent de multiples facteurs risques cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle, le diabète, une dyslipidémie, troubles du métabolisme phosphocalciques et syndrome inflammatoire chronique.

De plus pour le transplanté rénal s'ajoutent également d'autres facteurs spécifiques comme les effets des traitements immunosuppresseurs.

- **Cardiovasculaires**

Les complications cardiovasculaires sont très fréquentes. Près de la moitié des patients sont hypertendus, les traitements immunosuppresseur favorisant à eux seuls l'hypertension artérielle (HTA) ainsi que les troubles glucido-lipidiques. Par ailleurs malgré le risque cardiovasculaire considéré comme élevé, le bénéfice apporté par la transplantation chez

l'insuffisant rénal chronique terminal en termes de survie globale et d'évènements cardiovasculaires, est bien réel et ce quel que soit la tranche d'âge. Pour diminuer le risque cardiovasculaire après la transplantation rénale, plusieurs recommandations peuvent être proposées comme faire un dépistage approfondi des maladies cardiovasculaires avant la greffe, prendre en charge les facteurs de risque cardiovasculaire en post-greffe et adapter l'immunosuppression en fonction des profils patients.

- **Hépatiques**

Les infections virales sont fréquentes chez les patients dialysés et transplantés rénaux.

Les infections chroniques par les virus hépatiques B et C sont fréquentes et posent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques chez ces patients. La cirrhose est traditionnellement contre-indiquée à la transplantation rénale. Le dépistage de l'infection doit être systématique chez les insuffisants rénaux et l'impact hépatique évalué plus souvent par une biopsie hépatique.

- **Métaboliques**

Diabète, ostéoporose, hyperuricémie, goutte, polyglobulie dus à l'effet des corticostéroïdes qui s'observent fréquemment. Un diabète peut survenir après la transplantation rénale et il est fréquent. Le diabète est à l'origine d'une baisse de la survie des patients et des greffons.

Les facteurs de risque liés au receveur sont les suivants : âge, avancé, sexe masculin, histoire familiale de diabète, indice de masse corporelle élevé lors de la transplantation ($> 25\text{kg/m}^2$). Les facteurs de risques liés à la transplantation sont le sexe masculin du donneur, le donneur cadavérique par rapport au donneur vivant, le nombre d'incompatibilité HLA, la survenue d'au moins un épisode de rejet aigu, l'infection par CMV et le traitement immunosuppresseur (tacrolimus, les corticoïdes et les inhibiteurs mTOR).

- **Complications osseuses et articulations**

Les atteintes ostéo-articulaires sont parmi les complications iatrogènes les plus fréquentes de la transplantation rénale et sont à l'origine de douleurs et d'un handicap important, altérant la qualité de vie des patients et amoindrissant le bénéfice global de la transplantation.

Les complications ischémiques osseuses et l'ostéoporose sont les plus fréquentes. Elles sont liées à l'utilisation des dérivés cortisoniques dans les régimes immunosuppresseurs.

L'ostéoporose peut être prévenue et traitée par les suppléments en calcium et vitamine D et surtout par l'utilisation des biphosphonates.

- **Complications digestives**

Des complications digestives ont toujours été présentes chez les transplantés rénaux notamment la diarrhée. Par ailleurs elle peut avoir un impact négatif non seulement sur la qualité de vie du malade mais aussi sur la survie du greffon (déshydratation importante de la fonction rénale). En plus des médicaments immunosuppresseur d'autres médicaments souvent utilisés chez les patients greffés peuvent entrainer de la diarrhée, c'est le cas pour les antibiotiques mais aussi les hypotenseurs ,les diurétiques .

- **Désordres hydro-électrolytiques**

La transplantation rénale permet chez la majorité des patients de retrouver un DFG et des fonctions tubulaires suffisants pour permettre au rein d'équilibrer le bilan des entrées et sorties d'électrolytes. Les principales anomalies hydroélectrolytiques observées post-greffe concernent le bilan potassique, la calcémie, la magnésémie et anomalies du bilan phosphocalciques.

- **Complications hématologiques**

La principale complication est l'anémie en post-greffe, elle peut résulter comme au cours de l'insuffisance rénale chronique, d'un déficit en fer, d'un syndrome inflammatoire et surtout d'une réduction de production par le rein d'érythropoïétine endogène.

Les leucopénies représentent un problème récurrent après la transplantation rénale notamment la première année elles sont de l'ordre de 30 %. Elles sont causées notamment par les médicaments immunosuppresseur qui favorisent les infections, l'incidence plus élevée de syndromes lymphoprolifératifs.

La polyglobulie post-transplantation rénale est fréquente également. Elle survient notamment la première année qui est l'année la plus à risques pour le patient. La cause principale est la persistance d'une sécrétion inappropriée d'érythropoïétine par les reins.[17]

CHAPITRE IV : LE DON D'ORGANE

IV.1 Introduction/Définition [18][54][19][34]

La transplantation impose le prélèvement préalable d'organes et constitue donc une dérogation aux principes d'inviolabilité et d'indisponibilité du corps humain. Or, les conditions de l'accessibilité au corps et aux éléments du corps humain ne font pas l'objet d'un consensus universel. Certains états reconnaissent à la personne humaine un droit de propriété sur son corps. D'autres pays comme la France ont opté pour une non-patrimonialité du corps humain, compatible avec les prélèvements d'organes et de tissus à finalités thérapeutiques ou scientifique, sous réserve qu'ils soient réalisés dans des conditions définies réglementairement.

Par ailleurs, les questions ne sont pas tout à fait les mêmes selon que l'on envisage un don provenant d'une personne vivante ou le prélèvement d'organes de personnes décédées.

Le terme de « don » est désormais utilisé pour désigner l'acte de prélèvement d'une partie du corps humain à visée thérapeutique, que la personne qui « donne » soit vivante ou décédée. De fait, dans les pays ayant développé une activité de transplantation, le prélèvement d'organes est organisé, régulé et contrôlé par l'état, qui en assure la qualité, l'éthique, que le don ait lieu entre vifs ou procède d'un prélèvement après le décès.

Dans ces circonstances, le don d'organes s'inscrit quasi exclusivement dans une démarche de solidarité, garantie après le décès par le respect de trois grands principes : le consentement préalable du donneur, la gratuité de l'acte et le respect de l'anonymat donneur-receveur.

La délicate question du recueil du consentement, impossible à réaliser auprès d'un défunt, est gérée par les Etats selon des modèles opérationnels différents. Dans le modèle du consentement explicite, ou opt-in, le prélèvement ne peut avoir lieu que si la personne a explicitement manifesté de son vivant son souhait d'être donneur (carte de donneur, inscription à un registre) ; dans le modèle du refus explicite ou opt-out, la liberté de s'opposer au prélèvement est garantie.

Dans le modèle du consentement présumé, appliqué en France notamment, la personne est présumée consentante en l'absence d'opposition explicite.

Dans la réalité, quel que soit le modèle retenu, les pratiques convergent vers l'information de la famille et le respect de son éventuelle opposition, y compris lorsqu'elle ne reflète pas les volontés du défunt. En France le taux de refus ainsi obtenu est d'environ 30%. Son respect permet aux prélèvements d'organes de se dérouler dans un climat de paix sociale indispensable. Il est vraisemblable que ces refus ne soient pas tant l'expression de la nature

égoïste des hommes, ni celle de leur absence de solidarité, mais qu'ils témoignent plutôt du fait que la population ne partage pas totalement avec les médecins leur représentation dualiste de la personne humaine, et continue d'investir affectivement ses dépouilles, refusant de les réduire à des simples objets.

IV.2 Donneur Vivant

En France, le prélèvement sur le donneur vivant en vue de greffe est autorisé depuis la loi Caillavet de 1976. Actuellement, le principal élément du dispositif législatif et réglementaire concernant le prélèvement d'organe sur donneur vivant est la loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, complétée par le décret n°2005-443 du 10 mai 2005 fixant les ressorts territoriaux et la composition des comités d'experts, la circulaire DHOS DU 1^{er} mars 2005 fixant la valorisation de l'activité et le décret n°2009-217 du 24 février 2009 modifiant le code de la santé publique et relatif à la prise en charge des frais engendrés par le prélèvement. Les conditions de l'autorisation des dons sont strictement définies : leur finalité ne peut être que thérapeutique, ils sont gratuits et dirigés vers une personne identifiée, dans le cadre du cercle familial élargi. Ils ne peuvent être réalisés qu'après une information loyale et exhaustive du donneur, dont la réalité est assurée par des comités ad hoc (comités donneurs vivants) qui peuvent s'opposer au prélèvement. Le consentement explicite qui suit cette information doit être exprimé devant un juge du tribunal de grande instance. Les autres points importants du dispositif sont la création de l'agence de la Biomédecine, la mise en place d'un registre de suivi des donneurs et la prise en charge financière de tous les frais liés au don. L'activité de greffe avec donneur vivant est prise en charge, dans le cadre de la tarification à l'activité par le GHS (groupe homogène de malades) transplantation rénale, auquel s'ajoute une part du forfait prélèvement et du forfait greffe ainsi que des missions d'intérêt général. Toute discrimination directe ou indirecte, fondée sur la prise en compte d'un don d'organes comme facteur de refus de contrat d'assurance ou dans le calcul des primes et des prestations est interdite. [18]

Le donneur peut être génétiquement ou non génétiquement lié au receveur. La loi française liste de façon précise les sujets génétiquement liés au receveur autorisés à donner un rein. Cette liste non exhaustive concerne les parents, les grands parents, les enfants, les frères et sœurs, les oncles et tantes, les cousins germains. Parmi les sujets non génétiquement liés sont autorisés : les conjoints, les conjoints du père ou de la mère, ainsi que toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins 2 ans avec le receveur.

En cas d'incompatibilité entre la personne ayant exprimé l'intention de don et la personne dans l'intérêt de laquelle le prélèvement peut être opéré en vertu des premiers ou deuxièmes alinéas de la loi relative à la bioéthique 2011-814 du 7 juillet 2011, rendant impossible la greffe, le donneur et le receveur potentiels peuvent se voir proposer le recours à un don croisé d'organes. Celui-ci consiste pour le receveur potentiel à bénéficier du don d'une autre personne ayant exprimé l'intention de don et également placée dans une situation d'incompatibilité à l'égard de la personne dans l'intérêt de laquelle le prélèvement peut être opéré en vertu des premiers ou deuxièmes alinéas, tandis que cette dernière bénéficie du don du premier donneur. En cas de mise en œuvre d'un don croisé, les actes de prélèvement et de greffe sont engagés de façon simultanée respectivement sur les deux donneurs et sur les deux receveurs. L'anonymat entre le donneur et le receveur est respecté

- **Conditions du prélèvement en vue de la greffe : conditions immunologiques**

Les meilleures survies des greffons sont observées dans les fratries, quand donneur et receveur sont HLA-identiques, la greffe entre jumeaux homozygotes permettant même de passer de tout traitement immunodépresseur. Les résultats obtenus avec les donneurs haplo-identiques (parents ou frères et sœurs) ou avec les donneurs HLA-incompatibles (conjoint) sont légèrement inférieurs mais similaires. Quand le receveur est préalablement immunisé, l'impact de la compatibilité HLA est important et, dans ce cas, l'immunisation doit être clairement analysée en termes de spécificités. Le cross-match entre le donneur et receveur doit utiliser des techniques particulièrement sensibles et l'immunodépression doit être plus intense. La présence d'une incompatibilité ABO ou d'anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur a été longtemps considérée comme une contre-indication à la greffe avec donneur vivant, compte tenu du risque de rejet hyperaigu.

Aujourd'hui, il existe des protocoles de désensibilisation comportant des échanges plasmatiques pour épurer et après la greffe les iso-agglutinines ou les anticorps anti-HLA.

- **Les Conditions Médicales pour le prélèvement**

Le donneur doit être en bonne santé, n'avoir aucune affection transmissible ou pouvant augmenter le risque d'une anesthésie générale et d'une intervention chirurgicale, n'avoir aucune maladie rénale, n'avoir aucune maladie susceptible de retenir sur le fonctionnement du rein à distance de la néphrectomie.

En France, des recommandations formalisées d'experts sur le prélèvement et la greffe à partir de donneurs vivants sont aujourd'hui disponibles. Cet important travail réalisé sous l'égide de

l'Agence de la biomédecine et des sociétés savantes impliquées reprend le contenu et les modalités de l'information qui doit être délivrée au donneur, et propose un bilan type.

L'évaluation médicale a pour objectifs :

- De déterminer le groupe sanguin et le groupe tissulaire HLA et d'effectuer les tests de compatibilité (cross match)
- De vérifier le bon état de santé du donneur
- De réaliser une évaluation précise de l'anatomie et de la fonction de chaque rein
- De réaliser les tests de dépistage des maladies transmissibles en application de la réglementation en vigueur
- D'apprécier l'état psychologique du donneur et les éventuelles conséquences psychologiques du don.

Les contre-indications liées au receveur sont : une greffe rénale réalisée à partir d'un donneur vivant n'est pas souhaitable si le receveur est porteur d'un syndrome hémolytique et urémique atypique , avec une mutation du gène codant pour une protéine de régulation du complément, d'une hyperoxalurie primaire lorsque la maladie a conduit à l'insuffisance rénale terminale dans l'enfance ou en cas de récurrence de la maladie initiale lors d'une première greffe, en particulier lorsqu'il s'agit de syndrome néphrotique idiopathique cortico-résistant avec hyalinose segmentaire et focale ou d'une glomérulonéphrite membrano-proliférative.

Les contre-indications liées au donneur sont tout d'abord les maladies infectieuses potentiellement transmissibles et les cancers évolutifs.

L'HTA non contrôlée malgré deux anti- hypertenseurs dont un diurétique, l'HTA du sujet de moins de 50 ans et le diabète sucré avéré sont également des contre-indications absolues.

Le don du rein n'est pas recommandé chez des sujets ayant des IMC supérieur à 30 kg/m². Parmi les autres contre-indications relatives, citons les anomalies complexes de l'anatomie rénale (artères multiples), la consommation prolongée de médicaments néphrotoxiques et la dysplasie artérielle fibromusculaire bilatérale.

Il est recommandé de prélever le rein de moindre valeur fonctionnelle et en l'absence de variantes anatomiques (artères multiples) ou d'asymétrie fonctionnelle ; le rein gauche est préférentiellement choisi en raison de la longueur de la veine rénale. Le prélèvement rénal peut être effectué à ciel ouvert par lombotomie ou par coelioscopie. Le prélèvement coelioscopie peut être Trans péritonéal ou rétropéritonéal, assisté manuellement ou par robot qui a l'avantage d'une vision en trois dimensions et d'une plus grande précision de la

dissection. Actuellement, les deux techniques sont sûres, mais dans tous les cas elles requièrent une expertise du chirurgien.

IV.3 Donneur Décédé

Le prélèvement d'organes sur des donneurs décédés après arrêt cardiaque (DDAC) n'est pas une technique nouvelle puisque, historiquement, les premières greffes en France et dans le monde, et notamment la première greffe de cœur du Professeur Barnard, ont été faites à partir de donneurs de ce type. L'apparition du concept et sa reconnaissance comme définition de la mort ont conduit les équipes de greffe à préférer le recours à des donneurs en mort encéphalique (DME), les greffes à partir de DDAC étant plus coûteuses et complexes à organiser et en accumulant un plus grand nombre de non-fonction primaire des greffons, un taux plus élevé de retard de reprise de fonction du greffon et une survie médiocre des greffons.

La sélection des donneurs est une étape capitale pour le succès de la greffe à partir d'un DDAC. L'athérosclérose liée à l'âge ou aux comorbidités de type HTA ou diabète sont des facteurs de mauvaise tolérance tissulaire lors de la période d'ischémie chaude.

Le respect du délai d'ischémie chaude, secondaire à l'asystolie et à la période d'hypoperfusion pendant le massage cardiaque est un élément capital pour l'utilisation de greffons rénaux issus de DDAC.

Les critères de sélection des receveurs sont concentrés sur la réduction des facteurs de risque connus en transplantation rénale, comme l'âge, l'immunisation anti-HLA ou la présence d'un artériopathie.

Le choix d'une induction par agents lymphodépresseurs permet l'introduction différée et à dose plus faible de l'anti-calcineurine dans ce contexte de nécrose tubulaire aigüe souvent sévère. Le critère d'âge a été posé arbitrairement à 60 ans, par souci d'adéquation à l'âge d'une part, du fait d'un usage discuté d'agents lymphodépresseurs chez le sujet âgé d'autre part.

La préservation in situ des reins est réalisée le plus souvent par une sonde de gillot, technique de référence qui correspond à la mise en place par artériotomie d'un cathéter à double ballonnet triple lumière

Sonde de Gilot

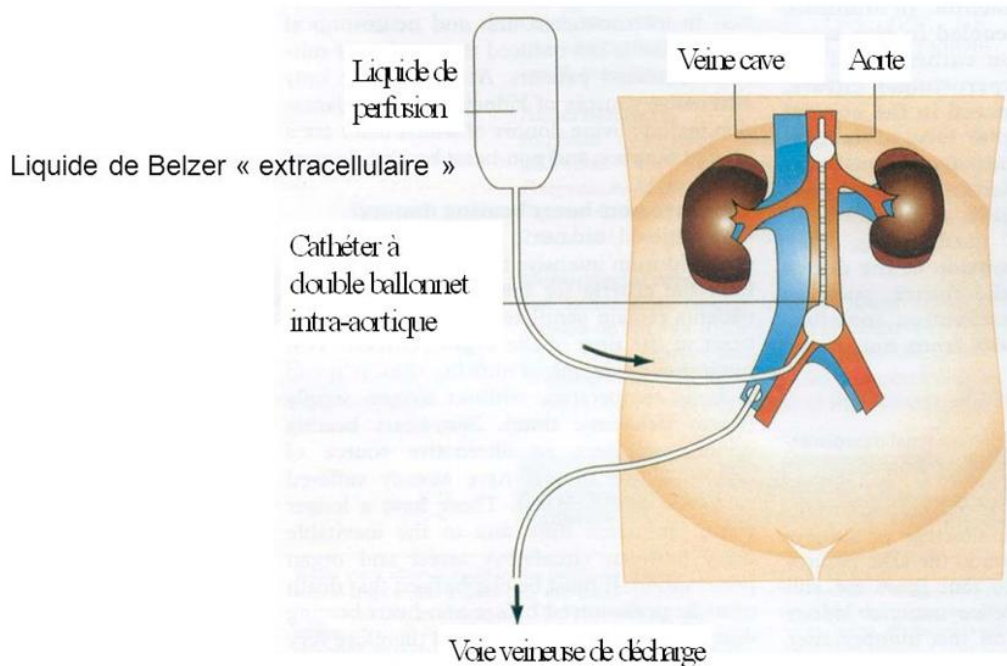


Figure 24: Sonde de gillot [54]

- **Protocole médical**

- Age du donneur inférieur à 55 ans sans pathologie vasculaire connue et sans antécédent d'insuffisance rénale, d'hypertension artérielle, de diabète ou de néoplasie évolutive.
- Exclusion des polytraumatismes à haute énergie cinétique du fait de la fréquence des arrachements de pédicules vasculaires qui rendent le massage cardiaque et la perfusion des organes après canulation artérielle inefficace.
- Le respect des délais d'ischémie chaude avec une période de no flow inférieure à 30 minutes (temps entre l'effondrement et la mise en œuvre d'une réanimation cardio-pulmonaire spécialisée) et une période d'ischémie chaude totale inférieure à 150 minutes (délai entre l'effondrement et le début de la perfusion des organes intra-abdominaux)
- Préservation in situ des organes intra-abdominaux par une sonde de Gillot avec refroidissement par un liquide de conservation de 4^{-ème} génération pur un délai maximal de 180 minutes
- Utilisation obligatoire d'une machine de perfusion des greffons rénaux

- Le délai d'ischémie froide doit être inférieur à 18 heures (de la canulation au dé clampage si recours à une sonde de Gillot et de la néphrectomie au dé clampage si recours à une CRN)
- Des receveurs inscrits sur la liste d'attente, âgés de moins de 60 ans, en attente d'une première greffe et non immunisés, informés des spécificités et des résultats attendus de ce type de greffe, sans contre-indication à un traitement par sérum anti lymphocytaire. L'indication d'une corticothérapie est conservée, selon les habitudes des équipes, et l'association à un antimétabolite est recommandé dans un but d'épargne en anticalcineurines.

IV.4 Aspects éthiques

- **Aspects Ethiques**

Cinquante ans après les premières transplantations rénales, la question éthique de la greffe réalisée avec un rein prélevé sur un donneur vivant trouble toujours la communauté néphrologique. Nous rappelons ici que ce geste ne déroge pas aux grands principes éthiques de Biomédecine : l'autonomie du donneur potentiel est respectée par le contrôle qu'il a reçu une information complète et neutre et qu'il ne fait l'objet d'aucune pression.

En ce qui concerne l'absence de nuisance, le caractère potentiellement risqué doit être envisagé dans le contexte de la médecine moderne qui accepte qu'une action médicale fasse courir un risque à un individu compte tenu des bénéfices potentiels pour le receveur (meilleurs résultats, meilleure qualité de vie), pour les autres patients en attente de greffe avec donneur décédé qui voient leur accès à la greffe s'améliorer et pour le donneur lui-même, dont l'estime de soi et la qualité de vie sont très souvent améliorées après le don. Bien que la transplantation d'organe avec donneur vivant soit aujourd'hui considérée comme un magnifique symbole de la solidarité humaine, de nombreux rapports révèlent l'existence d'un « tourisme » médical de patients résidant dans des pays riches et allant acheter les organes de gens pauvres. La déclaration d'Istanbul, reflétant le consensus de 150 participants venus du monde entier à Istanbul en mai 2008, tente de répondre aux problèmes urgents de ventes d'organes, de « tourisme de la transplantation » et de trafic de donneurs d'organes. [19][34]

Chapitre V : VIE DU PATIENT APRES LA
TRANSPLANTATION

V.A Suivi Post-Greffe [55][20]

V.A.1 Donneur vivant

A la suite de la greffe rénale, le donneur est hospitalisé dans le service de néphrologie-urologie de l'hôpital, il n'est plus avec le receveur. Il est gardé en surveillance par l'équipe médico-chirurgicale pour surveiller l'apparition d'éventuelles complications.

Lorsque l'équipe médicale se sera assurée que toutes les fonctions physiologiques notamment au niveau rénal sont correctes le patient pourra rentrer chez lui

Le donneur doit cependant être suivi régulièrement la première année après la greffe, notamment en surveillant la protéinurie et la créatininémie, le DFG. Après la première année, le donneur doit faire un contrôle au minimum une fois par an.

Il doit cependant avoir une hygiène de vie irréprochable : une alimentation saine et équilibrée, éviter tabac et l'alcool.

Une évaluation psychologique peut être proposée au patient pour connaître les conséquences de la greffe au long terme.

Globalement la majorité des donneurs reprennent une vie normale après la greffe, pour certains de légères complications post-opératoires peuvent survenir.

V.A.2 Receveur

Après la transplantation le receveur est surveillé rigoureusement par l'équipe médico-chirurgicale, notamment pour prévenir les phénomènes de rejets.

Le patient est suivi rigoureusement notamment pour la prise de son traitement immunosuppresseur qu'il doit poursuivre à vie.

Au cours de la première année de greffe le patient est suivi rigoureusement de façon hebdomadaire et par la suite une fois tous les 3 mois en l'absence de complications majeures.

V.A.3 Surveillance en soins intensif

Après la transplantation rénale, le patient est placé en soins intensifs au centre de néphrologie et de transplantation rénale pendant au moins 5 jours.

Le patient est isolé dans une chambre à flux d'air contrôlé avec interphone et interdit d'accès pour les visiteurs.

La fonction rénale est surveillée régulièrement pour éviter tout phénomène de rejet ainsi que les différentes constantes (température, pression artérielle, saturation en oxygène).

Les patients peuvent être hospitalisés pendant 5 à 10 jours en soins intensifs, la durée d'hospitalisation varie en fonction de chaque individu et des complications éventuelles.

Les premiers jours après la transplantation sont capitaux car ils permettent d'évaluer la réussite de la greffe. On surveille attentivement la diurèse, en effet après la greffe la diurèse est très importante (plusieurs litres) et un suivi biologique (ionogramme) et clinique est nécessaire.

Par ailleurs un traitement immunosuppresseur puissant est instauré qui a pour but de prévenir le rejet du greffon par le corps du patient qui le considère comme un corps étranger.



Figure 25: Unité de soins intensifs [55]

V.A.4 Surveillance en Hôpital de jour

Après une surveillance en soins intensifs, le patient est transféré dans une chambre dans l'unité de transplantation rénale en isolement aucune visite n'est autorisée jusqu'au 15^{ème} jour pour éviter toute infection, car le risque infectieux est très important la première année.

Des examens et visite médicale sont réalisés quotidiennement. Une prise de sang quotidienne et une analyse urinaire sont effectuées pour évaluer la fonction du greffon (créatinine, DFG), une surveillance rigoureuse de la glycémie est faite car le traitement immunosuppresseur peut

induire un diabète. En effet la cortisone (traitement antirejet) stimule l'appétit et augmente le taux de sucre dans le sang, c'est pour cela qu'un régime strict sans sucre et sans sel doit être instaurer.

Le patient reçoit une éducation thérapeutique de la part de l'équipe médical notamment pour la prise des traitements immunosuppresseurs qui doit être rigoureuse car elle conditionne la réussite de la greffe.

Pour la ciclosporine et le tacrolimus un suivi thérapeutique est mis en place pour éviter la toxicité rénale de ces médicaments. Dans le cadre de ce suivi thérapeutique, on peut réaliser une adaptation de posologie en utilisant la modélisation mathématique, le plus souvent des modèles bayésiens

V.A.5 Surveillance après la sortie

Normalement s'il n'y a pas de complications majeures au bout de 15 à 20 jours le patient retourne à son domicile et peut suivre une vie normale en veillant à bien respecter les consignes rigoureuses de l'équipe médicale.

Le patient reste cependant suivi par l'unité de transplantation et un calendrier de suivi lui est remis qui prévoit :

- Une consultation par semaine pour les deux premiers mois
- Une consultation tous les 15 j du 2^{ème} au 6^{ème} mois
- Une consultation par mois du 6^{ème} au 12^{ème} mois
- Ensuite tous les 3 mois

Une fois par an, une hospitalisation de courte durée dans l'unité de transplantation est envisagée pour contrôler la greffe.

A chaque consultation plusieurs paramètres sont contrôlés :

- Pression artérielle
- Poids et indice de masse corporelle
- Dosage sanguin des immunosuppresseurs
- Observance du patient
- Créatinine, DFG
- Protéinurie, bandelette urinaire
- Constantes hépatiques

Le marqueur essentiel qui conditionne la réussite de la greffe est la créatinémie, elle évalue la fonction rénale du transplant. Le dosage de la clairance de la créatinine dans le sang et dans les urines permet d'évaluer la capacité de filtration des reins. On réalise une fois par an une échographie ou un doppler pour l'évaluation du rein transplanté.

Un deuxième paramètre important à surveiller après la transplantation est le DFG, qui permet d'évaluer la réussite de la greffe au long cours. [20]

- A 3, 6, 12 mois et chaque année en hdj:
 - Bilan lipidique
 - Vitamine D, PTH
 - HbA1C si diabète
 - Ac anti HLA
 - AUC Cellcept/ Myfortic
 - Sérologie VHB, VHC, HIV; CMV, EBV si R-
 - Decoy cells ± PCR BKV
 - PCR CMV selon sérologie CMV D/R (6 1ers mois)
 - RxP (3 mois et chaque année)
 - Echo + doppler du greffon + écho des reins natifs
 - Cs dermato (chaque année)

Buts de la surveillance

- Reconnaître une dysfonction du transplant et sa cause pré-rénale, rénale ou post-rénale;
- Dépister un effet secondaire du traitement ou une complication;
- Adapter la posologie des immunosuppresseurs.

V.B LES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

[16][56][57][58][59][22][23][24][25]

V.B.1 Mécanismes d'actions

Une fois que le greffon est implanté, le risque pour le receveur est de développer une réponse immunitaire cellulaire dirigée contre les antigènes du donneur, c'est à dire un rejet aigu qui est très important la première année de greffe. Le rôle du traitement immunosuppresseur est de stabiliser cette adaptation en empêchant une présentation excessive des antigènes du donneur.

Le rejet est un processus complexe, à plusieurs étapes, qui fait intervenir l'immunité spécifique qui met en jeu principalement les lymphocytes T (responsables de l'immunité cellulaire) et B (responsables de l'immunité humorale) dont la propriété est de reconnaître de manière définitive tout Ag étranger présenté à l'organisme.

La première étape (signal 1) : Présentation de l'antigène du donneur par des cellules présentatrices de l'antigène (APC) du donneur ou du receveur, à des lymphocytes T naïfs ou mémoires du receveur, dans ses organes lymphoïdes secondaires. Il y aura une interaction entre le récepteur T (TCR) et le peptide antigénique présenté au sein d'une molécule HLA. Cette première clef ne suffit pas à ouvrir la porte à une réponse immune, il faut ouvrir une deuxième serrure (Co-signal de stimulation).

Le signal 2 comporte l'interaction entre le domaine extracellulaire de CTLA4 du lymphocyte T avec ses ligands CD80 et CD86 des cellules présentatrices de l'antigène.

Une fois que ces deux signaux sont allumés une cascade de signalisation s'ensuit, qui aboutit à l'expansion clonale du lymphocyte T et une différenciation en lymphocyte effecteur, qui regagne le rein et cherche à le détruire.

Les éléments nécessaires à cette cascade sont : la calcineurine (qui active le facteur de transcription NFAT), la voie des MAP-kinases et la voie du NFkb. Par la suite la sécrétion puis la fixation de l'interleukine 2 sur son récepteur induisent une cascade de signalisation. Le signal 3 (JAK3 kinase, PI3 kinase et mTOR) conduit à la prolifération cellulaire (synthèse de bases puriques régulée par l'inosine monophosphate déshydrogénase et pyrimidiques).

Chaque étape peut être aujourd'hui inhiber par des immunomodulateurs. [16]

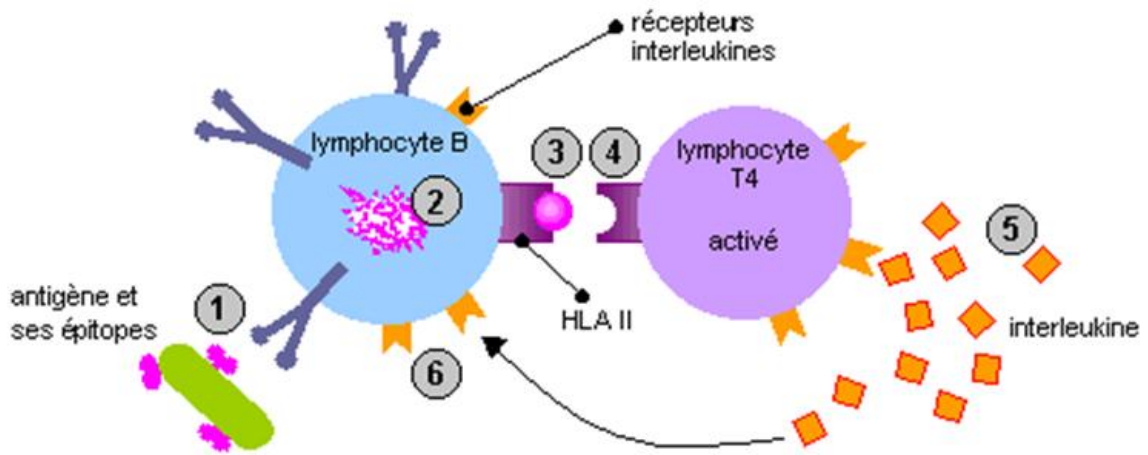


Figure 22 : Réponse immunitaire [56]

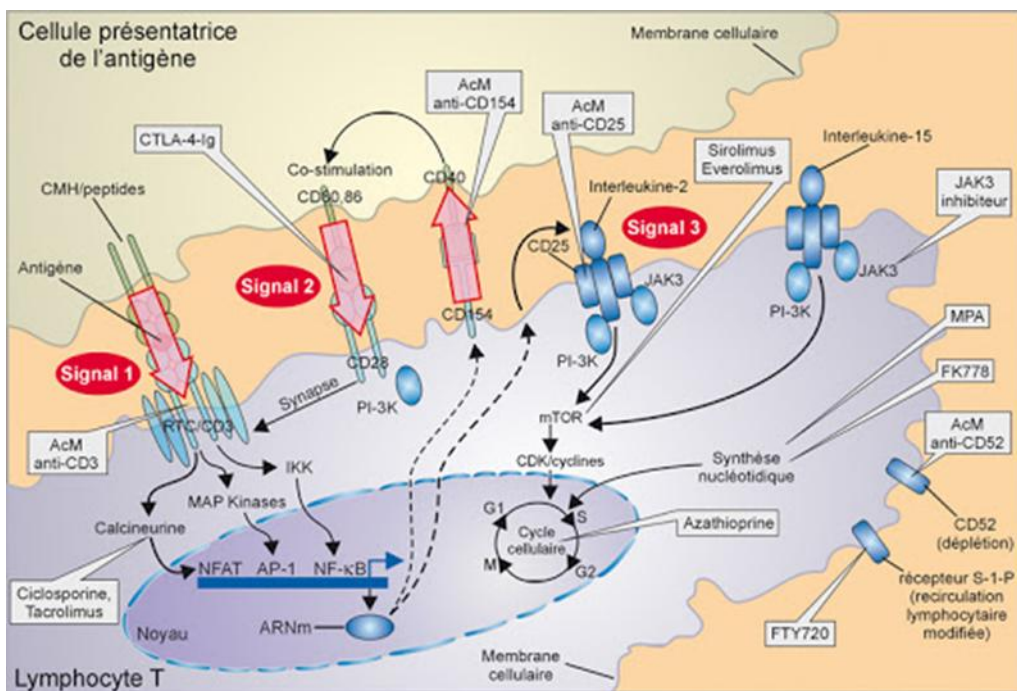


Figure 23 : Signaux activations lymphocytaires [57]

V.B.2 Les Différentes Classes

- **Les traitements d'induction : les agents biologiques**
 - Anticorps polyclonaux antilymphocytaire (Thymoglobuline)
 - Anti-CD3
 - Anti-IL2R (basiliximab)
 - Anticorps anti-CD20 (rituximab)
- **Les traitements d'entretien : les agents pharmacologiques**
 - Ciclosporine (Sandimmun, Néoral)
 - Tacrolimus (Prograf)
 - Corticoïdes (prednisolone, Solupred, Cortancyl)
 - Sirolimus (Rapamune), everolimus (Certican)
 - Azathioprine (Imurel)
 - Mycophénolate mofétil (Cellcept, Myfortic)

V.B.2.1 Traitement d'Induction

Le traitement d'induction se réfère à l'utilisation d'anticorps mono- ou polyclonaux avant l'implantation du greffon, pour diminuer la réponse immune du receveur qui n'est pas forcément systématique. L'objectif est de diminuer la reprise retardée de la fonction rénale et l'incidence du rejet aigu.

Deux Traitements sont fréquemment utilisés en induction :

- Les anticorps polyclonaux dépléants de lapin ou de cheval dirigés contre les lymphocytes T (produits après immunisation de l'animal par exposition aux cellules thymiques d'où le nom de thymoglobulines)
- Les anticorps monoclonaux non dépléants dirigés contre le récepteur de l'interleukine 2 (IL2R) : le Basiliximab et le Daclizumab

En se fixant sur son récepteur à la membrane des lymphocytes T, l'interleukine 2 peut induire une expansion clonale des lymphocytes T stimulés. Les anti-IL2R sont bien tolérés et spécifiques (ils ne ciblent que les lymphocytes T qui ont été activés par l'allo antigène) mais dans les situations à haut risque immunologique et en cas d'ischémie froide prolongée, les thymoglobulines sont souvent préférées malgré un risque augmenté de voir surgir des complications à terme, qu'elles soient infectieuses ou tumorales. Ainsi, en l'absence de

traitement préventif, l'incidence de la maladie à CMV était de l'ordre de 30 % après induction par anticorps Polyclonaux.

Ce risque est aujourd'hui diminué par un traitement prophylactique par le Valaciclovir (Rovalcyte®), qui offre en outre l'avantage de réduire l'incidence du rejet aigu soulignant les relations entre infection virale à CMV et risque immunologique.

V.B.2.1.1 Sérums polyclonaux anti -lymphocytaires

Les anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires sont des solutions purifiées de gammaglobulines (IgG) xénogéniques, obtenues par immunisation de chevaux (Atgam®) ou de lapins (Thymoglobulines®) avec des thymocytes humains, ou encore de lapins avec les cellules Jurkat T, une lignée immortalisée de lymphocytes T humains (ATG-Fresenius). Leur action immunosuppressive découle principalement d'une déplétion rapide (en quelques heures), profonde ($CD3 < 20/mm^3$), et dose- dépendante. Les lymphocytes, principalement T, sont lysés par cytotoxicité médiée par les anticorps et le complément, et ils sont sans doute aussi éliminés par opsonisation. En effet, les anticorps antilymphocytaires possèdent des réactivités contre nombreuses molécules d'adhésion et sont capables d'induire des altérations fonctionnelles des lymphocytes T. Ils possèdent également des réactivités contre de nombreuses molécules d'adhésion et sont capables d'induire des altérations fonctionnelles des lymphocytes et une expansion des lymphocytes T régulateurs propriétés qui pourraient participer à leur action immunosuppressive.

On les utilise comme agents d'induction durant trois à dix jours pour produire une profonde lymphopénie, pouvant durer plus d'un an

Les Principaux effets secondaires sont :

- Lymphopénies
- Thrombocytopénie
- Maladie sérique
- Nausées
- Arthralgies
- Lombalgies

V.B.2.1.2 Anticorps monoclonaux

- **Muromonab Anti- CD3**

Le muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3®) est un anticorps murin IgG qui se lie à la chaîne ϵ du récepteur CD3, un complexe antigénique associé au récepteur T. L'injection initiale d'OKT3® s'accompagne d'une importante activation des cellules T et des monocytes. Ceci entraîne initialement un relargage de cytokines, responsable d'effets secondaires systémiques pouvant être sévères, mais aussi d'une internalisation du récepteur T et d'une expression accrue de molécules d'adhésion faisant adhérer les cellules T à l'endothélium et les faisant disparaître dans la circulation (déplétion).

- **Antagonistes des récepteurs de L'Interleukine 2**

Les anticorps antirécepteurs à l'IL-2 sont dirigés contre la chaîne α du récepteur de l'IL-2 (CD25). Les anticorps anti-IL-2R inhibent l'activation et la prolifération des Lymphocytes induites par l'IL-2. Les anticorps anti-IL-2R épargnent les cellules T naïves et ne sont pas lympho-déplétants. La majorité des greffés rénaux reçoivent une induction par des anticorps anti-IL-2R.



Figure 24 : Simulect [58]

Le **Basiliximab** (Simulect®) est un anticorps recombinant chimérique murin/humain de sous classe IgG. Il n'entraîne pas de relargage cytokinique et est bien toléré. Le Basiliximab est administré à la dose de 20 mg , le jour de la greffe et au quatrième jour post-opératoire[21]

Le **Daclizumab** (Zenapax®), anticorps humanisé anti-IL-2R, a été retiré du marché pour des raisons commerciales.



Figure 25 : Zenapax [59]

Les principaux effets secondaires :

- Fièvre, frissons
- Angio-œdème
- Bronchospasme
- Vomissements
- Urticaire/rash
- Infections

V.B.2.2 Traitement d'entretien

V.B.2.2.1 Corticostéroïdes

- **Mécanisme d'action**

Les stéroïdes ont un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur. L'effet anti-inflammatoire est le premier mode d'action des stéroïdes lorsqu'ils sont administrés à forte doses en post- transplantation immédiat et dans le traitement du rejet aigu cellulaire.

Les effets des glucocorticoïdes sont nombreux sur le système immunitaire :

- Effets intracellulaires transcriptionnels
- Effets sur le trafic leucocytaire
- Effets sur l'immunité innée
- Effets sur l'immunité adaptative

- **Pharmacodynamie et Pharmacocinétique**

Les stéroïdes sont absorbés dans l'intestin avec un pic 1 à 3 heures après administration. Ils sont métabolisés dans le foie, la prednisone étant transformée en prednisolone. C'est les deux corticoïdes les plus utilisés. Les doses initialement employées étaient très fortes (100mg/j) et réduites sur plusieurs mois à une dose de maintenance entre 10 et 20 mg/j. La dose habituelle de maintenance logique de sécrétion des glucocorticoïdes est comprise entre 5 et 10 mg/j, selon les immunosuppresseurs associés et le risque immunologique.

Le schéma en une prise matinal reste le plus répandu malgré leur demi-vie courte.

- **Effets indésirables**

Effets Généraux :

- Retard de croissance qui majore l'effet lié à l'insuffisance rénale
- Stimulation de l'appétit augmentation des apports alimentaires et du seuil de satiété

Effets Dermatologiques :

- Retard de cicatrisation rarement observé en post-transplantation avec diminution rapide de la dose de maintenance
- Modifications de la peau (atrophie, fragilité, purpura, acné)
- Faciès cushingoïde

Effets endocriniens :

- Effet diabéto-gène propre et augmentation du risque en association aux inhibiteurs de la calcineurine
- Hypercholestérolémie et hyperlipidémie
- Insuffisance surrénalienne

Effets cardiovasculaires :

- Hypertension artérielle majorée par les inhibiteurs de calcineurine
- Augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires coronariens et cérébraux (AVC, accident ischémique transitoire)

Effets oculaires :

- Cataracte (sous- capsulaire postérieure, bilatérale, dose et durée dépendante)
- Glaucome

Effets gastro- intestinaux :

- Ulcère gastroduodénal diminution du risque avec la réduction des doses mais prescription initiale d'antiacides habituelle du fait de la fréquence des épigastralgies

Effets Osseux :

- Ostéonécrose aseptique
- Ostéoporose (prévention par vitamine D, calcium et biphosphonates)

- **Interactions médicamenteuses**

- Avec les **AINS** (majoration du risque hémorragique)
- Avec insuline, metformine et sulfamides hypoglycémiantes (élévation de la glycémie)
- Avec les fluoroquinolones (majoration du risque de tendinopathie)

Les seules associations déconseillées sont celles avec le **sultopiride** (antipsychotique) car il y'a une majoration du risque de torsade de pointe.[22]

Les principaux corticostéroïdes utilisés en traitement d'entretien :

1. Prednisone (Cortancyl®)
2. Prednisolone (Solupred®)
3. Méthylprednisolone (Medrol®)

V.B.2.2.2 Inhibiteurs des bases puriques et antimétabolites

La place des inhibiteurs des bases puriques dans l'arsenal thérapeutique a toujours été un rôle complémentaire vis-à-vis des autres catégories de traitement. Depuis la mise sur le marché de l'azathioprine jusqu'aux inhibiteurs de l'inosine monophosphate déshydrogénase, leur place a souvent été de permettre une diminution des doses des autres traitements pour diminuer leur toxicité spécifique. Ils interviennent à une étape tardive de la prolifération cellulaire au niveau de la mitose.

Les antimétabolites s'opposent à la division cellulaire en limitant l'incorporation des bases puriques et pyrimidiques dans l'ADN et l'ARN du noyau du lymphocytes T.

1. Azathioprine (IMUREL®)

• Mécanismes d'action

Un des premiers immunosuppresseurs utilisés ; il s'agit d'un dérivé de la 6-mercaptopurine (6-MP) (indiquée actuellement dans les leucémies aiguës). Son mécanisme d'action est complexe. Il inhibe la synthèse d'ADN et le passage en phase S. Ce sont les différents métabolites de l'azathioprine, en particulier l'acide thioinosinique et les nucléotides dérivés de la 6-thioguanine qui vont être actifs. L'acide thionosinique inhibe la phosphoribosyl-pyrophosphate aminotransférase (PRPP) et d'autres enzymes de l'interconversion des bases puriques. La 6-thioguanine et d'autres dérivés sont des pseudo-nucléotides intégrés à l'ADN, ils sont cytotoxiques et entraînent des cassures chromosomiques, ainsi que des anomalies des acides nucléiques.

- **Pharmacodynamie et pharmacocinétique**

L'Azathioprine est utilisée comme traitement adjuvant pour la prévention des rejets aigus.

A la dose de 2 à 3 mg/kg/j, il est administré en une prise quotidienne. L'azathioprine a un métabolisme essentiellement hépatique. Sa transformation en 6-mercaptopurine et en un dérivé nitro-imidazolé a une part enzymatique catalysée par la glutathion S-transférases

- **Effets indésirables**

La toxicité principale de l'azathioprine est hépatique et médullaire, en effet l'azathioprine est responsable d'hépatites cholestatiques réversibles, de pélioses, de maladies veino-occlusives ou d'hyperplasie nodulaire régénérative du foie.

L'azathioprine est aussi myélotoxique sur la lignée granuleuse, mais elle est également responsable d'anémies normocytaires ou macrocytaires et de thrombopénies.

Une diminution des globules blancs nécessite la diminution voire l'arrêt du traitement. Des troubles digestifs peuvent apparaître.

- **Interactions médicamenteuses**

Du fait de la dégradation de l'azathioprine par la xanthine oxydase, il est contre-indiqué d'associer l'azathioprine avec l'allopurinol (inhibiteur de la xanthine oxydase) sous peine de voir apparaître une insuffisance médullaire importante. Il ne doit pas être associé aussi à la phénytoïne. L'azathioprine a été progressivement remplacée par les sels de mycophénolate, dont l'efficacité sur la prévention des rejets aigus et la tolérance sont meilleurs.

2. Inhibiteurs de l'inosine Monophosphate déshydrogénase (Mycophénolate mofétil=CELLCEPT®)

- **Mécanisme d'action**

Le mycophénolate mofétil (MMF) et le sel sodique de l'acide mycophénolique (MPS) sont des prodrogues de l'acide mycophénolique (MPA), un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase qui impliquée dans la synthèse des bases puriques. L'acide mycophénolique est un produit de fermentation du *penicillium brevicompactum*.

Son action principale est d'inhiber l'isoforme de type II de l'IMPDH qui est exprimé dans les lymphocytes T et B activés.

Son action est donc liée au fait que les lymphocytes sont tributaires de la voie de synthèse des bases guanidiques et que l'expression de l'IMPDH de type II est majeure dans les cellules du système immunitaire.

Le MPA inhibe la prolifération des lymphocytes T et B humains. Cet effet cytostatique est environ cinq fois plus puissant que celui qui est observé dans les fibroblastes et les autres types cellulaires.

Le MPA diminue le recrutement des monocytes dans les sites du rejet aigu ou de l'inflammation et des modifications des lignées cellulaires humaines monocytes/macrophages.

Le MPA induit la différenciation des lignées cellulaires monocytaires en culture, ce qui implique donc une augmentation de l'apoptose de ces lignées cellulaires.

- **Pharmacodynamie et pharmacocinétique**

Les sels de mycophénolate sont rapidement absorbés et présentent une biodisponibilité de 94%, avec une faible variabilité. Le mycophénolate mofétil (MMF) est le le morpholinoéthylester du MPA qui est le principe actif. Il est rapidement hydrolysé dans le tube digestif supérieur, pour produire du MPA. Le MPA libère à un pH neutre dans l'intestin grêle avec de ce fait une absorption plus lente. Le MPA est métabolisé principalement par le foie par les enzymes du système uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT).

Le MMF réduit le risque de rejet aigu en combinaison avec un inhibiteur à la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) en comparaison à l'azathioprine.

Les sels de mycophénolate sont prescrits à une posologie usuelle identique pour tous les patients. La dose utilisée pour le mycophénolate mofétil (MMF) est de 1g deux fois par jour (2g/j) et de 720 mg deux fois par jour

- **Effets indésirables**

- Troubles digestif (diarrhées, douleurs abdominales et vomissements)
- Toxicité hématologique

V.B.2.2.3 Inhibiteurs de mTOR (inhibiteurs du signal de prolifération)

La protéine mammalian target of rapamycin (mTOR) est une sérine/thréonine kinase de 289 Kda qui appartient à la famille des PIKK (phosphatidylinositol 3 kinase-related kinase). L'activité de mTOR est influencée par une grande variété de signaux cellulaires, parmi lesquels : les interleukines, les facteurs de croissance mitogéniques, les hormones (insuline), l'acide phosphatidique, les nutriments (acides aminés, glucose), le niveau d'énergie cellulaire et les conditions de stress.

- **Mécanisme d'action**

Les deux principales molécules inhibitrices de mTOR utilisées en transplantation, le sirolimus et l'évérolimus, sont des macrolides structurellement très proches du tacrolimus, dont ils partagent le site de liaison à leur récepteur intracellulaire, l'immunophiline FKBP12. Cependant, les complexes sirolimus-FKBP12 ou évérolimus-FKBP12 n'ont pas d'effet sur la calcineurine. En se liant à mTOR, ils inhibent le fonctionnement de MTORC1 et bloquent la transition G1 à la phase S, bloquant la prolifération cellulaire des cellules lymphocytaires activées. Les inhibiteurs de mTOR agissent de façon plus distale que les inhibiteurs de la calcineurine, c'est-à-dire partiellement sur la biosynthèse des cytokines et surtout sur leur signalisation via leurs récepteurs.

- **Pharmacodynamie et pharmacocinétique**

Les inhibiteurs de mTOR sont métabolisés par le cytochrome CYP3A4 et les associations avec les médicaments inhibiteurs ou inducteurs de ce cytochrome P450 doivent être évitées autant que possible.

L'adaptation de posologie est parfois nécessaire en fonction des concentrations sanguines. Sous formes de comprimés, la posologie est d'une prise par jour pour le Sirolimus (2 à 4 mg/J) et de deux prises par jour pour l'Évérolimus (1,5 à 3 mg/j).

Les propriétés antiprolifératives et anti-angiogéniques des inhibiteurs de mTOR en font les immunosuppresseurs de choix chez les patients présentant un cancer post-transplantation.

- **Toxicité**

La principale toxicité des inhibiteurs de mTOR est une toxicité glomérulaire plus fréquente chez les patients présentant des lésions glomérulaires préexistantes à leur introduction et chez les patients préalablement traités par anti-calcineurine. La protéinurie est d'autant plus fréquente et plus importante qu'elle préexiste avant l'introduction des inhibiteurs de mTOR

Les autres effets secondaires des inhibiteurs de mTOR sont :

- Cutanéomuqueux : aphtes, acné, anémie, leucopénies
- Hématologiques : thrombopénie, anémie, leucopénie
- Pulmonaires : pneumopathies interstitielles, toux
- Métaboliques : dyslipidémie, intolérance au glucose
- Articulaires : arthralgies et arthrites
- Généraux : asthénie et fièvre

V.B.2.2.4 Inhibiteurs de la Calcineurine

Le terme « inhibiteur de calcineurine » est utilisé pour recouvrir le mécanisme d'action de deux molécules : la ciclosporine A (CsA) et le tacrolimus (Tac). Ces deux anticalcineurines sont la pierre angulaire de l'immunosuppression depuis une trentaine d'années. La ciclosporine est un petit polypeptide cyclique d'origine fongique. Le tacrolimus, également appelé FK506, est un antibiotique de la famille des macrolides isolé à partir de *Streptomyces Tsukubaensis*. Bien que la ciclosporine et le tacrolimus présentent une structure chimique différente, ces molécules présentent un mécanisme d'action et des effets indésirables très similaires, avec toutefois une efficacité clinique un peu différente : ainsi l'effet immunosuppresseur du tacrolimus est supérieur à celui de la ciclosporine. Les deux molécules préviennent le rejet aigu en greffe d'organes, seul le tacrolimus peut être utilisé pour le traitement du rejet aigu.

- **Mécanismes d'action**

Les inhibiteurs de la calcineurine, contrairement aux autres molécules immunosuppressives préalablement utilisées en clinique, inhibent très sélectivement les lymphocytes T et sont plus efficaces que l'azathioprine. Ils n'inhibent pas la phagocytose médiée par les polynucléaires neutrophiles ; contrairement aux inhibiteurs de synthèse des purines, ils n'ont pas d'effet myélosuppresseur.

La ciclosporine et le tacrolimus n'interfèrent pas avec la reconnaissance de l'antigène, ni avec les événements ayant lieu à la surface cellulaire.

L'effet immunosuppresseur apparaît après la formation d'un complexe hétérodimérique obtenu par la liaison de l'anti-calcineurine à une protéine récepteur cytoplasmique : la cyclophilline pour la ciclosporine et la FKBP12 (FK binding protein 12) pour le tacrolimus. Ce complexe se lie ensuite à la calcineurine, inhibant l'activité phosphatase serine/thréonine Ca²⁺⁺ - dépendante, indispensable à la déphosphorylation des protéines nucléaires de régulation telles que le facteur nucléaire des lymphocytes T activés (NF-AT), qui après éviction du phosphate passent dans le noyau pour servir de sous unités de complexes de facteurs de transcription. L'inhibition de la calcineurine supprime alors la transcription de nombreux gènes des lymphocytes T, qui codent des cytokines spécifiques telles que les interleukines 2 et 3, certains proto-oncogènes et certains récepteurs de cytokines.

- **Pharmacodynamie et pharmacocinétique**

La présentation originelle de la ciclosporine était une suspension huileuse ayant pour nom de spécialité Sandimmun®. Depuis près d'une décennie, elle a été largement supplantée par une nouvelle formulation dénommée Néoral®. C'est une microémulsion dont la biodisponibilité orale est plus importante que celle de Sandimmun® et dont la variabilité inter- et intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques est moindre chez les volontaires sains, comme chez les patients greffés rénaux stabilisés.

L'absorption orale de la ciclosporine étant soumise à un phénomène de temps-dépendance, la dose de la ciclosporine requise pour atteindre les concentrations sanguines thérapeutiques tend à diminuer avec le temps et atteint un état stable en 4 à 8 semaines après la transplantation.

Le Tacrolimus (Prograf®) est disponible soit sous forme de gélule (0,5 mg, 1mg, 5mg), soit sous forme de préparation injectable pour une administration intraveineuse. La forme injectable est exceptionnellement utilisée et peut être aisément remplacée par l'administration sublinguale de tacrolimus. Une nouvelle formulation à libération retardée (Advagraf®) a été mise sur le marché ; elle est administrée en une prise quotidienne. Son efficacité est similaire à celle de Prograf®, tant en greffe hépatique que rénale.

L'absorption du tacrolimus se fait essentiellement au niveau du tractus intestinal et indépendante de la présence des sels biliaires. Sa biodisponibilité orale est de l'ordre de 25 %, avec une très grande variabilité intra- et interindividuelle, tout particulièrement chez les

patients présentant une pathologie digestive conduisant à une absorption orale augmentée et chez les patients atteints de mucoviscidose présentant au contraire une absorption orale diminuée.

La ciclosporine et le tacrolimus sont métabolisés en de nombreux métabolites par le cytochrome P450 3A présent principalement au niveau hépatique. De ce fait, le métabolisme hépatique des anticalcineurines est considéré comme étant majoritaire. Néanmoins, les cytochromes P450 sont également présents au niveau de la paroi intestinale. Lorsqu'un inhibiteur de la calcineurine est administré par voie orale, il est métabolisé au niveau des entérocytes lors de son passage trans-intestinal, puis au niveau des hépatocytes lors de son passage à travers le foie (effet de premier passage hépatique).

- **Interactions médicamenteuses**

Les inhibiteurs de la calcineurine interagissent avec de nombreux médicaments et nécessitent beaucoup de vigilance car leur index thérapeutique est très étroit. Toutes les molécules interagissant avec les cytochromes P450 3A au niveau intestinal et hépatique peuvent induire une interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs de la calcineurine.

Parmi les médicaments inducteurs enzymatique des cytochromes P450, ayant pour effet une diminution des concentrations circulantes des anticalcineurines, on retrouve la rifampicine et la rifabutine (antituberculeux), les barbituriques, la phénytoïne et la carbamazépine, la ticlopidine et le millepertuis.[30]

- **Effets indésirables et toxicité**

- Toxicité rénale (vasoconstriction rénale)
- Anomalies électrolytiques et hypertension artérielle
- Effets digestifs et hépatiques : anorexie, nausées, vomissements, diarrhées, inconfort abdominale
- Désordres endocriniens
- Toxicité neurologique [23]

V.B.3 Les Traitements complémentaires associés

- **Les Inhibiteurs de la pompe à protons IPP (oméprazole et ésoméprazole)**

Ce sont des protecteurs gastriques (inhibiteurs de la pompe à protons) afin de prévenir les risques d'ulcère de l'estomac (notamment dus à l'action anti-inflammatoire des corticoïdes). Ils se prennent une fois par jour indifféremment au cours du repas ou à jeun.

- **Cotrimaxole (Bactrim®)**

Association d'un antibactérien et d'antiparasitaire le sulfaméthoxazole et le triméthoprime qui prévient une infection pulmonaire à *Pneumocystis carinii*. Il se prend tous les jours pendant six mois de préférence au cours des repas.

- **Valganciclovir (Rovalcyte®)**

Antiviral qui permet d'éviter les infections à cytomégalovirus. Il se prend une fois par jour, pendant trois mois à cinq mois, de préférence avec des aliments /

- **Antihypertenseurs**

Plus de 70 % des patients transplantés rénaux sont hypertendus et doivent être traités. La prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA) d'un patient greffé suit les mêmes règles que pour tout patient hypertendu. Il est recommandé en premier lieu d'intervenir sur les habitudes alimentaires et d'encourager l'activité physique du patient.

- **Antidiabétiques**

L'apparition d'un diabète après la transplantation rénale est un évènement fréquent dont l'incidence est de 4 à 25%. Les répercussions sont sévères, puisque le diabète constitue un facteur de risque impliquant une diminution de la survie du greffon et donc du patient.

- **Statines**

La dyslipidémie est un facteur de risque cardiovasculaires majeur présent chez plus de 60 % des patients transplantés rénaux.

Toute automédication est à proscrire et le patient devra demander au médecin généraliste de se mettre en rapport avec le centre de référence avant de prescrire un nouveau médicament.

En effet, les immunosuppresseurs sont sujets à de nombreuses interactions médicamenteuses.[24]

V.B.4 Rôle du Pharmacien dans le suivi

Le Pharmacien est le professionnel de santé qui a un rôle décisif pour l'observance du patient à son traitement immunosuppresseur.

La mise en place d'une éducation thérapeutique individualisée est nécessaire dans le but d'améliorer la santé et la qualité de vie du patient : suivi multidisciplinaire par les médecins, infirmiers, psychologues et diététiciens. L'implication du pharmacien concerne les conseils lors de la dispensation de médicaments, les modalités de prise du traitement et sur l'hygiène de vie .

Une intervention pharmaceutique permet d'accroître l'observance des patients voire de diminuer l'iatrogénie en transplantation rénale. Une consultation pharmaceutique améliorerait la connaissance et la compréhension du traitement immunosuppresseur par le patient.[25]

V.C LES COMPLICATIONS POST-GREFFE [26]

V.C.1 Rejets

Le principal risque après la greffe est le risque de rejet qui est très important la première année de greffe. Différents types de rejets aigus peuvent être observés après une transplantation rénale, en particulier dans les premiers jours qui suivent la greffe, mais également dans les phases tardives. On distingue principalement les rejets hyperaigus, aigus et chroniques.

La destruction des cellules cibles de l'allogreffe par le système immunitaire dépend de deux mécanismes : la nécrose et l'apoptose. La nécrose est une rupture de la paroi cellulaire par la formation de pores qui entraîne une entrée massive d'eau dans la cellule entraînant un gonflement de celle-ci et donc une dislocation de la membrane plasmique qui entraîne une inflammation.

L'apoptose est un phénomène différent qui correspond à la mort de la cellule programmée où l'intégrité de la membrane plasmique est respectée, la cellule étant éliminée par phagocytose.

- **Rejets hyperaigu**

Le rejet hyperaigu survient typiquement dans les minutes ou les heures qui suivent la revascularisation du greffon. Les manifestations cliniques sont sévères illustrées soit par une non-fonction primaire du greffon, soit par un arrêt brutal de la diurèse.

Le pronostic est généralement mauvais et aboutit souvent à la nécessité d'une explantation chirurgicale. Le rejet hyperaigu est en fait la conséquence de la présence chez le receveur d'anticorps cytotoxiques préexistants réagissant contre divers antigènes du donneur (antigènes HLA) qui sont le plus souvent exprimés par l'endothélium des vaisseaux du rein transplanté.

Le rejet hyperaigu représente donc l'équivalent d'un rejet humoral sévère immédiat et il survient dans les circonstances :

- Présence d'anti-HLA circulants chez le receveur, qui se sont développés suite à des greffes précédentes, des transfusions de sang ou de grossesses antérieures
- Présence d'agglutinines anti-ABO en cas de greffe ABO-incompatibles
- Présence d'anticorps dirigés contre des antigènes non-HLA, tel que l'unité A associée au CMH-I (MICA) ou plus rarement contre d'autres antigènes présents sur l'endothélium

Les lésions tissulaires du greffon lors du rejet hyperaigu sont sévères : l'examen macroscopique révèle un greffon violacé, œdémateux et hémorragique. L'analyse microscopique montre que c'est principalement l'endothélium qui est la cible de cette réaction humorale. Il s'ensuit une nécrose des cellules endothéliales avec une dénudation de la lame basale et enfin une activation de la cascade de la coagulation qui peut résulter de thromboses secondaires.

L'activation secondaire de la coagulation peut également être à l'origine d'une coagulation intravasculaire disséminée responsable d'une diathèse hémorragique, voire d'une rupture du greffon. Si tel est le cas, cela requiert fréquemment une explantation du greffon par le chirurgien, le plus souvent en urgence.

L'amélioration des techniques de cross-match au cours des dernières années a permis de réduire l'incidence de ce type de rejet.

- **Rejet Aigu cellulaire**

Il s'agit du type de rejet le plus fréquent et il survient typiquement au cours des trois premiers mois qui suivent la greffe. Sur le plan histologique, il se caractérise généralement par une infiltration du greffon par des cellules inflammatoires mononuclées, initialement en foyers, puis qui, progressivement, envahit le cortex du greffon plus diffusément. L'infiltrat inflammatoire est essentiellement constitué de lymphocytes T (CD4+ et CD8+), bien que des monocytes, des lymphocytes B et des plasmocytes puissent être présents. Rarement des éosinophiles sont visibles et leur présence peut indiquer un rejet aigu sévère, bien que le diagnostic différentiel avec une composante de néphrite allergique (secondaire à un médicament) soit difficile à exclure. En cas de rejet aigu cellulaire pur, il n'y a pas de dépôts de C4d au niveau des capillaires à l'examen par immunofluorescence ou par immunohistochimie, mais une expression d'antigènes HLA de classe II (HLA-DR) peut être observée à la surface des cellules tubulaires rénales, qui normalement ne les expriment pas.

Depuis l'utilisation des régimes immunosuppresseurs modernes, l'incidence du rejet aigu cellulaire a diminué et est actuellement relativement basse, selon le type de receveurs greffés et en fonction de l'utilisation ou non d'un traitement immunosuppresseur d'induction.

Les patients présentent généralement une diminution de la fonction rénale (augmentation de la créatininémie avec ou sans diminution de la diurèse ou de la natriurèse). Un rejet aigu cellulaire peut aussi se manifester par une stabilisation de la créatinine à une valeur relativement élevée alors que la fonction rénale initiale était en voie d'amélioration. Le délai de survenue du rejet aigu cellulaire n'a pas été modifié significativement par l'utilisation

d'immunosuppresseurs modernes plus efficaces : en général il survient entre le dixième jour et le troisième mois post-transplantation. Mais il peut survenir à tout moment, même plusieurs années après la greffe, en particulier lors de la mauvaise compliance du patient, ou alors lors de minimisation excessive de l'immunosuppression.

- **Rejet aigu humoral**

La présentation clinique d'un rejet aigu humoral (RAH) est la plupart du temps caractérisée par une dysfonction sévère du greffon. Son diagnostic et son traitement précoce sont essentiels. Les patients à haut risques de RAH sont ceux avec des antécédents d'hyperimmunisation anti-HLA ou de pertes antérieures de greffon. La plupart des anticorps impliqués sont dirigés contre des antigènes HLA, mais ils peuvent aussi être dirigés, rarement, contre d'autres antigènes. Les RAH surviennent généralement peu de temps après la transplantation dans deux présentations cliniques principales :

- Retard de fonction du greffon en relation avec la présence de DSA (donor specific antibody) au moment de la transplantation
- Rejet aigu précoce et sévère (rejet aigu accéléré)

Cependant, des épisodes peuvent également survenir dans des circonstances cliniques diverses et à des intervalles parfois tardifs après la greffe, par exemple en cas de non-compliance au traitement immunosuppresseur, au cours d'une minimisation de l'immunosuppression, au cours d'un protocole « induction de tolérance »

La présentation et la compréhension des mécanismes de divers types de rejets aigus ont considérablement évolué ces dernières années. La nature des rejets aigus a également évolué au cours du temps. Alors que les rejets aigus cellulaires étaient les plus fréquents pendant de nombreuses années, leur incidence a considérablement diminué, grâce à l'amélioration des régimes immunosuppresseurs depuis 10 à 15 ans. En revanche, on assiste à une augmentation relative des RAH ces dernières années, en partie due au profil immunologique des patients, c'est-à-dire à l'augmentation des patients hyperimmunisés, ABO-incompatibles, ou recevant une deuxième ou troisième greffe. Le traitement des rejets aigus cellulaires continue de se baser sur l'administration de stéroïdes intraveineux à hautes doses, puis, en cas de cortico-résistance, à l'utilisation d'anticorps lymphocytotoxiques (thymoglobuline). Les RAH sont le plus souvent cortico-résistants et nécessitent l'utilisation de traitements visant à éliminer et bloquer la réaction cellulaire B.

V.C.2 Complications dues à l'immunosuppression

Les pathologies infectieuses occupent le devant de la scène des complications de la transplantation rénale. Les micro-organismes potentiellement responsables sont innombrables et le pronostic vital peut être en jeu. Le signe clinique le plus fréquent est la fièvre, mais sa signification est loin d'être univoque dans ce contexte.

Le profil des infections après la transplantation évolue avec le temps, que ce soit par le biais d'un décalage dans le délai d'apparition, ou du fait de la sélection de micro-organismes ayant développé des résistances aux agents anti-infectieux. Il s'agit non seulement de bactéries responsables d'infections nosocomiales dont la nature varie avec l'évolution de l'écologie microbienne hospitalière, mais aussi de parasites tels que les pneumocystis et de virus, notamment le cytomégalovirus (CMV).

Les pratiques de greffe se sont de leur côté modifiées et le poids global de l'immunosuppression s'est globalement alourdi. Ainsi, les associations d'immunosuppresseurs utilisées sont devenues suffisamment puissantes pour minimiser considérablement le risque de rejet aigu et pour autoriser des transplantations à plus hauts risques immunologiques, au prix d'un renforcement des traitements immunosuppresseurs. Très récemment, de nouvelles combinaisons de traitements ont été introduites, au sein d'associations innovantes complexes ajoutant aux immunosuppresseurs visant l'immunité cellulaire, des traitements ciblant l'immunité humorale.

Des patients plus fragiles sont greffés, parfois atteints de déficits immunitaires préalablement à la transplantation, du fait d'un déficit immunitaire congénital, d'une allogreffe de moelle préalable ou d'une infection par le VIH.

Enfin, malgré l'augmentation globale du niveau du risque infectieux, les patients transplantés profitent volontiers de leur autonomie pour voyager et sont donc régulièrement exposés aux infections endémiques dans les régions qu'ils visitent, tandis que le tourisme de transplantation, favorisé par la pénurie d'organes, s'accompagne d'une augmentation des pathologies infectieuses graves, transmises par le greffon.

- **Les infections Virales**

Les infections virales peuvent toucher le patient immunodéprimé par primo-infection ou par réactivation d'une infection virale ancienne.

Le cytomégalovirus (CMV) humain n'infecte que l'homme, qui est son unique réservoir. Le virus peut être transmis par la plupart des fluides biologiques (salive, sang, sperme, lait,

urines) par transfert transplacentaire, par une transplantation d'organe solide ou par une greffe de cellules souches hématopoïétiques . La transmission survient sur un mode endémique sans recrudescence saisonnière. Elle nécessite un contact étroit et intime du fait de la fragilité du virus dans le milieu extérieur. Les conditions socio- économiques influencent la séroprévalence, qui est d'autant plus importante qu'elles sont mauvaises. En France, elle est voisine de 50% et augmente avec l'âge. En transplantation d'organes solides, en l'absence de stratégie préventive, la fréquence globale de l'infection à CMV après la transplantation rénale est de 50 à 80 % et la fréquence de la maladie de 30 à 60 %. Le risque diffère en fonction de l'organe transplanté. En fonction du statut sérologique du donneur et du receveur et du mode de transmission on distingue :

- Soit la primo-infection
- Soit la réactivation qui est la conséquence d'une infection par la même souche présente chez le receveur, soit d'une infection avec une autre souche virale, issue du donneur.

Les Herpès virus humain 6 et 7 (respectivement HHV-6 et HHV-7) sont deux virus lymphotropes, membres de la famille des *Herpesviridae*. Ils sont classés dans la sous-famille des *Betaherpesvirinae*, dont le membre le plus connu est le cytomégalovirus humain (CMV) ; ils constituent les virus types du genre *Roseolovirus*. Au décours de la transplantation rénale, l'infection virale à HHV-6 et HHV-7 peut être liée à une primo-infection ou à une réactivation virale.

Etant donné la forte séroprévalence de ces virus dans la population adulte, la plupart des infections résultent de la réactivation du virus endogène, présent à l'état latent dans l'organisme, cette réactivation étant facilitée par l'immunosuppression thérapeutique.

La primo-infection peut, quant à elle, être secondaire à la transmission du virus par le greffon ou résulter d'une transmission oropharyngée classique survenant en post-greffe, notamment chez des enfants qui sont séronégatifs au moment de la transplantation. Ainsi, plusieurs cas de primo-infection à HHV-6 survenant chez des patients séronégatifs avant greffe ont été rapportés au cours de transplantations rénales, hépatiques ou médullaires.

Les virus HHV-6 et HHV-7 représentent des virus ubiquitaires dont la réactivation en post-transplantation est fréquente mais très rarement symptomatique. Malgré cela, des symptômes assez proches de la maladie à CMV ont été décrits avec le HHV-6, ainsi que de rares cas d'hépatite, d'encéphalite, de syndrome d'activation macrophagique notamment lorsqu'on assiste à une primo-infection post-greffe.

L'association à une véritable réactivation du CMV est probablement fréquente, mais cela ne doit pas modifier la prise en charge en termes de traitements prophylactique ou curatif. L'association de la réactivation HHV-6 avec le rejet aigu a été suggérée par certaines études, mais le lien de causalité et le mécanisme physiopathologique restent à confirmer. Le virus HHV-7, pour sa part, ne semble pas plus pathogène chez le patient immunodéprimé que chez l'immunocompétent.

Les polyomavirus humains (virus BK et virus JC) sont des virus de petite taille non enveloppés, ayant une capsidie icosaédrique, de symétrie cubique mesurant 45 nm de diamètre.

Complication sévère liée à une très importante réplication virale dans le greffon rénal, la N-vBK est une des causes de dysfonctionnement aigu et chronique du greffon rénal pouvant conduire à la perte du greffon chez 5% des transplantés rénaux. La survie du greffon dépend du stade histologique au moment du diagnostic. Le dernier stade associant des index de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire présage d'une perte du greffon dans plus de 80 % des cas.

- **Infections Bactériennes**

Les infections bactériennes constituent la vaste majorité des infections après transplantation rénale. Les principaux germes en cause sont des germes pathogènes banaux, mais leur diversité et le nombre considérable des diagnostics différentiels plaident pour des initiations d'antibiothérapie raisonnées et rationalisées. Devant une fièvre inexplicée, en l'absence de signe de gravité, la documentation microbiologique préalable est la règle absolue. En effet, le diagnostic différentiel entre une infection bactérienne et une autre cause de fièvre peut être difficile, et la prescription abusive d'antibiotiques est non seulement inutile mais aussi délétère, favorisant l'émergence de germes résistants aux antibiotiques.

- **Infections fongiques**

Le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des mycoses profondes après transplantation rénale restent délicats malgré d'indiscutables progrès marqués par un recul de la fréquence des mycoses opportunistes précoces. Il est vraisemblable que l'usage des prophylaxies destinées à prévenir les infections à CMV et les pneumocystoses précoces aient largement contribué à la diminution de la prévalence de ces infections. Le recours à un traitement

antifongique prophylactique systématique visant à prévenir les candidoses ou les aspergilloses n'est pour autant pas justifié aujourd'hui compte tenu de la prévalence faible de ces infections, de l'allongement de leur délai de survenue, du risque d'émergence de résistance aux nouveaux antifongiques et d'interactions complexes des azolés avec les traitements immunosuppresseurs. Ainsi, le pronostic des mycoses profondes après transplantation rénale reste incertain et préoccupant et il est parfois indispensable d'alléger le traitement immunosuppresseur, voire de discuter l'utilisation de traitements adjuvants visant à la reconstitution immune, au prix du risque de perte du greffon rénal.

- **Tumeurs**

Le risque de survenue de nouveaux cancers est supérieur chez le patient transplanté rénal. En effet, le développement de tumeurs est dû à une immunosuppression prolongée par inhibition de la fonction des lymphocytes chargés de détruire les cellules cancéreuses. La ciclosporine et le tacrolimus ont également un effet promoteur sur le développement des tumeurs.

Le patient transplanté présente un risque de cancer plus important que la population générale, les cancers cutanés et les cancers viro-induits (lymphome, sarcome de Kaposi) ont en effet une incidence rénale. Ils se développent également des cancers des reins plus fréquemment que la population générale. Un cancer chez un un receveur d'organe solide peut avoir différentes origines : cancer de novo ou cancer correspondant à une récurrence d'une tumeur primitive ancienne, mais aussi transmis par le donneur. Mais quelle que soit son origine, ce cancer survient chez une personne exposée à différents types d'immunosuppresseurs.

L'immunosuppression en soit peut-être à l'origine du cancer, elle peut bien évidemment favoriser l'émergence de cancers induits par les infections mais aussi faciliter la progression de la maladie tumorale. [26]

V.D VIE QUOTIDIENNE DU PATIENT APRES LA GREFFE [28]

V.D.1 Surveillance

Après la transplantation rénale plusieurs paramètres doivent être contrôlés :

- Température
- Poids
- Tension artérielle
- Débit urinaire
- Glycémie

Des signaux d'alertes sont à relever et à signaler au médecin référent dès les plus brefs délais :

- Fièvre
- Brulures mictionnelles
- Prise de poids rapide
- Douleur au niveau du greffon

V.D.2 Hygiène alimentaire

Au cours de l'hospitalisation suivant la transplantation, l'alimentation est adaptée par la diététicienne en fonction des prescriptions médicales ; elle est généralement très peu riche en protéines et pauvres en sel.

Une alimentation variée et équilibrée est recommandée pour éviter une prise de poids excessive, limiter les déséquilibres métaboliques induits par les traitements (cholestérol) et préserver la fonction rénale.

Il est important de boire une quantité d'environ 2L d'eau par jour, de manger sainement et régulièrement.

Le patient doit limiter les apports en sels et en sucres pour éviter une éventuelle hypertension ou diabète.

Le diététicien remettra au patient à sa sortie de l'hôpital un livret résumant les différents conseils à suivre :

- Prise de trois repas par jour
- Réduction des portions
- Réduire la consommation de sels
- Réduction de la consommation en sucres
- Matières grasses pauvres en graisses saturées

- Manger un maximum de fibres
- Eviter tout contact entre les aliments crus et cuits
- Bien laver tous les fruits et les légumes avant de les faire cuire ou de les consommer

V.D.3 Hygiène Corporelle

Après la transplantation, la peau du patient est très fragile et diverses lésions peuvent apparaître.

Le patient doit donc se protéger au maximum du soleil qui pourrait favoriser l'apparition de cancers cutanés.

Des gestes simples peuvent prévenir l'apparitions d'infections ou cancer :

- Protection solaire indice 30 ou 50
- Chapeau ou casquettes
- Eviter l'exposition prolongée
- Lunettes de soleil

Un lavage des mains régulier est indispensable notamment après être allé aux toilettes, avoir touché un animal.

• **Hygiène Dentaire**

Une bonne hygiène bucco-dentaire est essentielle après la transplantation car les traitements immunosuppresseur favorisent les infections de la bouche.

Se brosser les dents deux à trois fois par jour, utiliser une brosse à dents souple et un dentifrice fluoré sont les principaux conseils d'hygiène.

• **Surveillance acuité visuelle**

Certains médicaments antirejet peuvent favoriser l'apparition d'une cataracte.

Le patient devra donc prendre rendez-vous chez un ophtamologue une fois par an

V.D.4 Qualité et Espérance de vie

Après la transplantation rénale le patient pourra se réinsérer professionnellement, il pourra retourner à sa vie normale en prenant toutes les précautions nécessaires.

La reprise d'une activité physique appropriée et régulière contribue à améliorer la qualité de vie et permet une récupération physique de bonne qualité. Une activité physique type sports de combat expose le greffon à des traumatismes, comme un risque de micro-fractures, notamment au niveau des genoux et des chevilles.

Une activité physique régulière au rythme d'au moins deux fois par semaine est conseillé. Avec l'accord de son médecin, la personne greffée peut reprendre progressivement un sport non violent (marche, natation, vélo...)

L'arrêt du tabac est fortement conseillé car il a des effets secondaires notamment sur les vaisseaux, le rein, et les poumons. Afin de prévenir tout risque de maladies coronariennes et vasculaires ainsi que la survenue d'un cancer bronchopulmonaire il est fortement déconseillé de fumer.

Au cours des premiers mois, le traitement immunosuppresseur étant important, il faut éviter les contacts avec les personnes malades, éviter de rendre visite à des personnes qui ont une maladie infectieuse transmissible (Zona..)

- **Observance**

Pour préserver le greffon le transplanté doit être attentif non seulement à son traitement mais aussi aux signes de rejet ou d'infection, aux recommandations diététiques (régime hyposodé, hydratation suffisante, taux de cholestérol bas) et de maintenir une activité physique suffisante pour éviter les complications cardiovasculaires.

L'observance est définie selon trois éléments principaux :

- La conformité (compliance) ou le degré de coïncidence entre le comportement du patient et les prescriptions médicales
- L'adhésion ou processus actif et intentionnel de s'occuper de soi en adhérant aux prescriptions médicales
- La concordance ou prise de décision partagée entre le patient et le professionnel de santé [3]

CONCLUSION [21]

La néphrite interstitielle caryomégaly est une maladie génétique liée à une ou plusieurs mutations de FAN 1. La capacité de réparation des lésions de l'ADN est altérée : lésions de cross-link inter brins entraînant une polyploïdie (gros noyaux) et une fibrose rénale et entraînera par conséquent une insuffisance rénale

La transplantation rénale est devenue un traitement de référence de l'insuffisance rénale qui est une des principales maladies chroniques en France.

En 2019, près de 3 641 greffes rénales ont été réalisées en France, dont 16 % à partir d'un donneur vivant ; 545 (14 %) étaient des greffes préemptives chez des non dialysés, 15 % étaient des retransplantations. [21]

La greffe reste le traitement de référence après la dialyse cependant malgré tous ses avantages elle n'est pas une guérison. Elle est possible chez tous les insuffisants rénaux en phase terminale à condition que le risque opératoire ne soit important et qu'il n'y ait aucune contre-indication au traitement immunosuppresseur.

Après la transplantation rénale le patient doit suivre et prendre régulièrement un traitement immunosuppresseur lourd qui conditionne la réussite de la greffe à long terme.

Les traitements immunosuppresseurs sont contraignants par leur nombre, leur durée d'utilisation, leurs modalités de prise et leurs effets indésirables. C'est une difficulté à gérer au quotidien pour les patients. Cette immunosuppression peut entraîner des complications parfois graves et nécessite un suivi médical régulier.

Le Pharmacien a un rôle déterminant dans l'éducation thérapeutique du patient notamment dans l'observance du traitement immunosuppresseur et la gestion des effets indésirables.

Une intervention pharmaceutique permet d'accroître l'observance des patients voire de diminuer la iatrogénie en transplantation rénale.

Dans les prochaines années l'objectif est le développement de nouvelles stratégies immunosuppressives qui auront des effets secondaires moindres notamment en ce qui concerne la néphrotoxicité et les cancers induits.

ANNEXES

Annexe 1 :

Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal après transplantation



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation

Novembre 2007

OBJECTIF

Assurer une qualité optimale du suivi et de la prise en charge de l'adulte transplanté rénal dans le cadre du suivi partagé entre l'équipe de transplantation et le médecin et les autres professionnels de la santé correspondants amenés à suivre le patient au-delà du troisième mois après la transplantation rénale.

Définir dans ce but :

- l'organisation du suivi partagé en termes de consultations, d'éléments et d'outils de suivi
- les modalités de suivi

ORGANISATION DU SUIVI PARTAGE D'UN PATIENT TRANSPLANTE RENAL

Le projet thérapeutique individuel est à partager par l'ensemble des professionnels de la santé impliqués dans le suivi du patient. Le centre de transplantation a la responsabilité de l'organisation du suivi partagé. Il identifie en son sein pour chaque patient le médecin référent auquel les professionnels en charge du suivi ambulatoire pourront s'adresser. Il assume l'évaluation des activités de transplantation, en relation avec l'Agence de la biomédecine.

Au début du suivi partagé, il est recommandé que le centre de transplantation transmette au médecin correspondant (néphrologue, médecin traitant, etc.) les éléments suivants :

- les antécédents du patient, en particulier néphrologiques
- les caractéristiques de la transplantation
- les données du suivi des trois premiers mois
- les éléments cliniques et biologiques post-transplantation du patient au moment du début du suivi partagé
- les modalités de suivi du patient, les traitements en cours et, avant tout, le type et les modalités d'immunosuppression
- les coordonnées des personnes à contacter dans le centre de transplantation

Ultérieurement, le suivi partagé nécessite un échange des informations (cahier de suivi ou tout autre support) entre les différents intervenants, dont les modalités sont définies par le centre de transplantation.

CIRCONSTANCES JUSTIFIANT UN CONTACT AVEC LE CENTRE DE TRANSPLANTATION OU UN RECOURS A CELUI-CI

Il est recommandé au médecin correspondant de prendre contact avec le médecin référent du centre de transplantation, voire d'adresser le patient à ce centre, dans les circonstances ci-dessous.

| | |
|-----------------------------------|---|
| Signes cliniques | <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre non expliquée par une pathologie infectieuse banale ou non rapidement résolutive (48-72 h) • Tension ou douleur du transplant • Hématurie macroscopique • Oligurie, anurie |
| Signes biologiques | <ul style="list-style-type: none"> • Élévation de la créatininémie ≥ 20 % par rapport à sa valeur la plus basse après transplantation • Anémie, leucopénie ou thrombopénie significatives • Augmentation significative de la protéinurie |
| Changements thérapeutiques | <ul style="list-style-type: none"> • Événement justifiant une modification majeure du traitement immunosuppresseur (vomissements empêchant la prise, suspicion d'événement indésirable grave...) • Reprise d'un traitement par épuration extrarénale ou proposition de réinscription en liste d'attente • Inclusion du patient dans un essai thérapeutique |
| Autres circonstances | <ul style="list-style-type: none"> • Patient non observant (traitement, consultations) • Indication d'une ponction-biopsie rénale • Hospitalisation quelle qu'en soit la cause • Projet de grossesse ou grossesse • Diabète • Toute pathologie sévère, notamment cancéreuse • Décès du patient |

Annexe 2 : Guide Du Transplanté Rénal



Le retour à domicile

Si vous avez des inquiétudes pour votre avenir professionnel, des questions pour votre retour à domicile, des difficultés financières, n'hésitez pas à demander à rencontrer l'assistante sociale du service avant votre sortie. Elle pourra également vous guider et vous aider lors des consultations post-greffe.

Avant votre départ de l'unité, vous rencontrerez une des infirmières qui vous prendra en charge lors du suivi post-greffe en consultation.

Elle vous indiquera les jours, les horaires et le lieu de consultation. Elle vous remettra de la documentation concernant la transplantation.

Le médecin vous remettra :

- une ordonnance avec le traitement de sortie. La plupart des médicaments sont délivrés en pharmacie de ville. Nous vous conseillons cependant de vérifier auprès de votre pharmacien s'il dispose de tous les médicaments dont vous avez besoin.
- une carte de médicament personnalisée avec votre traitement à la sortie de l'hôpital. Vous devrez apporter cette feuille lors de chaque visite médicale.
- un certificat d'hospitalisation pour l'employeur
- un bulletin de sortie pour la Sécurité Sociale
- un arrêt de travail
- un bon de transport si nécessaire.

En cas de problème ou de questions, vous pouvez joindre l'équipe médicale et para-médicale :

- **Secrétaires** au 03.69.55.03.94
- **Infirmières « suivi de greffe »** au 03.69.55.12.85 ou au 03.69.55.04.94
du lundi au vendredi de 8 heures à 17 heures.

En dehors de ces horaires, merci de contacter l'équipe de l'unité fonctionnelle de néphrologie-transplantation (UF 2314) au 03.69.55.05.05.



Recommandations et hygiène de vie

Votre état général s'améliore progressivement, vous pouvez reprendre vos activités normalement. Il est cependant primordial de rester vigilant sur certains points.

Évitez, autant que possible, tout contact avec les personnes qui ont la grippe ou toute autre maladie contagieuse.

Il n'y a pas de restriction à rencontrer vos proches, vos amis. Vous pouvez aller au théâtre, cinéma, supermarché « en dehors des périodes d'affluence ».

La présence des animaux familiers n'est pas gênante. Cependant des précautions d'hygiène supplémentaires sont nécessaires : port de gants lors du changement de la litière ou le nettoyage des cages. Hygiène des mains après leur contact.

Nous vous recommandons de prendre l'avis du médecin.

Au début de la transplantation, il est recommandé de vérifier votre température (1 fois par jour). Si elle est supérieure à 38°C, il faut contacter le service de Néphrologie et augmenter votre quantité de boisson.

Toute modification de votre état doit être signalée à l'équipe chargée de votre suivi de greffe :

- fièvre
- douleurs au niveau du greffon
- problème au niveau du pansement
- diarrhées, vomissements
- problèmes urinaires : brûlures mictionnelles, hématurie, baisse de la diurèse
- œdèmes importants, essoufflement
- vertiges
- apparition de ganglions (aisselle, plis de l'aîne, cou).

Annexe 3 :

Calendrier de suivi du transplanté rénal

CALENDRIER DE SUIVI

La répartition de ces consultations est à définir entre le centre de transplantation et le(s) médecin(s) correspondant(s) qui assure(nt) le suivi partagé.

Une consultation annuelle au minimum doit avoir lieu systématiquement dans le centre de transplantation.

| Suivi | 4 à 6 mois | 7 à 12 mois | Au-delà de 1 an |
|--|---|-------------|----------------------------|
| Examen clinique / Anamnèse | 1 x / 2 semaines | 1 x / mois | 1 x / 1 à 4 mois |
| Ionogramme sanguin : Na, K, Cl, HCO ₃ ⁻ , protides | 1 x / 2 semaines | 1 x / mois | 1 x / 1 à 4 mois |
| Bilan hépatique : ALAT, ASAT, gamma-GT | 1 x / 2 semaines | 1 x / mois | 1 x / 1 à 4 mois |
| Surveillance de la fonction rénale et du transplant | | | |
| - Créatinémie et estimation du débit de filtration glomérulaire | 1 x / 2 semaines | 1 x / mois | 1 x / 1 à 4 mois |
| - Protéinurie des 24 heures ou rapport protéinurie/créatininurie | 1 x / 2 semaines | 1 x / mois | 1 x / 1 à 4 mois |
| - Bandelette urinaire, et ECBU si bandelette positive | 1 x / 2 semaines | 1 x / mois | 1 x / 1 à 4 mois |
| - Ponction-biopsie rénale | En cas d'altération inexpliquée de la fonction rénale, ou d'apparition ou d'aggravation d'une protéinurie | | |
| Suivi immunologique | | | |
| - Recherche d'anticorps anti-HLA (classes I et II) | 1 x / an et en cas de rejet, de diminution de l'immunosuppression ou d'événement immunisant | | |
| Surveillance des immunosuppresseurs | | | |
| - Effets indésirables des immunosuppresseurs | 1 x / 2 semaines | 1 x / mois | 1 x / 1 à 4 mois |
| - Suivi pharmacologique : | | | |
| - Immunosuppresseurs à index thérapeutique étroit (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus) : concentration sanguine | 1 x / 2 semaines | 1 x / mois | 1 x / 1 à 4 mois |
| - Pour tout immunosuppresseur : concentration sanguine ou plasmatique | En cas d'adaptation posologique ou de risque d'interaction médicamenteuse | | |
| - Observance thérapeutique | 1 x / 2 semaines | 1 x / mois | 1 x / 1 à 4 mois |
| Prévention du risque cardio-vasculaire | | | |
| - Pression artérielle | 1 x / 2 semaines | 1 x / mois | 1 x / 1 à 4 mois |
| - Anomalies glucidiques : glycémie (à jeun) | 1 x / 2 semaines | 1 x / mois | 1 x / 1 à 4 mois |
| - Anomalies lipidiques : bilan lipidique | Tous les 6 mois | | |
| - Obésité : indice de masse corporelle (IMC) | 1 x / 2 semaines | 1 x / mois | 1 x / 1 à 4 mois |
| - Suivi cardiologique (ECG, échocardiographie) | 1 x / an | | |
| - Homocystéinémie | <i>Dosage non recommandé</i> | | |
| - Fistule artério-veineuse : surveillance de la fonction ventriculaire par échocardiographie | 1 x / an en cas de fistule artério-veineuse à débit élevé | | |
| Suivi de la polyglobulie ou de l'anémie | | | |
| - Hémogramme | 1 x / 2 semaines | 1 x / mois | 1 x / 1 à 4 mois |
| Autres suivis biologiques | | | |
| - Uricémie | 1 x / an | | |
| - Magnésémie | En cas de symptômes cliniques ou biologiques évocateurs | | |
| Suivi carcinologique | | | |
| - Lymphomes : | | | |
| - Chez les patients à risque : signes cliniques | Au moins 1 x / 3 mois | | 1 x / an |
| - Chez les patients EBV séronégatifs receveurs d'un transplant EBV séropositif : réplication virale par PCR | Au moins 1 x / 3 mois ou en cas de signes cliniques | | En cas de signes cliniques |
| - Cancers cutanés : examen cutanéomuqueux complet : | | | |
| - Chez tous les patients | Avant la transplantation, sinon dans les 6 mois après | | 1 x / an |

| Suivi | 4 à 6 mois | 7 à 12 mois | Au-delà de 1 an |
|---|---|------------------|--|
| - En cas d'antécédent de carcinome spinocellulaire ou de kératoacanthome | | 1 x / 3 mois | |
| - En présence d'autres lésions pré-malignes ou malignes | | 1 x / 3 à 6 mois | |
| - Biopsie de lésion verruqueuse cutanée ou muqueuse | | | En cas de lésion à caractère inflammatoire |
| - Cancers urologiques : | | | |
| - Tumeur rénale ou urothéliale : échographie du haut et bas appareil urinaire, tomodynamométrie, cystoscopie si examens précédents négatifs | | | En cas d'hématurie macroscopique isolée |
| - Tumeur rénale : échographie des reins natifs | | 1 x / an | |
| - Cancers des autres organes solides (prostate, côlon, seins, col de l'utérus) | | | Mêmes règles que pour la population générale |
| Suivi osseux | | | |
| - Ostéopénie et ostéoporose : | | | |
| - Mesure de la taille | | 1 x / an | |
| - Interrogatoire : recherche des facteurs de risque de fracture | | 1 x / an | |
| - Calcémie et phosphatémie | 1 x / 2 semaines | 1 x / mois | 1 x / 1 à 4 mois |
| - Dosage sérique de vitamine 25(OH)D3 et parathormone | À 3 mois | À 12 mois | 1 x / an |
| - Examen densitométrique osseux | Avant la transplantation et 6 mois après ; si ce dernier est normal, l'examen densitométrique est répété tous les 2 ans, sinon, ou en cas de corticothérapie à fortes doses, il est répété tous les ans | | |
| - Ostéonécrose : IRM du bassin | Au moindre doute clinique | | |
| Suivi infectieux | | | |
| - Infection et maladie à cytomégalovirus (CMV) : | | | |
| - Réplication virale | | | En cas de signes cliniques et biologiques (fièvre, atteinte d'organe, leucopénie, cytolysse hépatique, hypoxie, zona ou herpès extensif) |
| - Statut sérologique du patient et réplication virale | | | En fonction des habitudes et selon les modalités définies par le centre de transplantation |
| - Infection à parvovirus B19 | | | <i>Pas de sérodiagnostic systématique</i> |
| - Infection à papillomavirus : examen cutanéomuqueux | | 1 x / an | |
| - Infection à herpes virus humain 8 (HHV8) : examen cutanéomuqueux à la recherche d'une maladie de Kaposi chez les patients transplantés HHV8 séropositif | | 1 x / an | |
| - Infections à virus Herpes simplex (HSV) et virus varicelle zona (VZV) : traitement et prophylaxie idem population générale, sauf : | | | |
| - En cas de lésion extensive ou de localisation méningée d'une infection à HSV ou VZV | | | Traitement parentéral par aciclovir en urgence |
| - Pour les patients transplantés séronégatifs pour le VZV et potentiellement à risque d'un contage | | | Prophylaxie par valaciclovir <i>per os</i> (hors AMM) |
| - Pneumocystose : prophylaxie | | | Prophylaxie par cotrimoxazole, ou en cas d'intolérance, par aérosols de pentamidine, pendant au moins 6 mois |
| - Toxoplasmose | | | Diagnostic à évoquer devant une fièvre inexpliquée ou des symptômes neurologiques centraux chez les patients séronégatifs pour le toxoplasme |
| - Infection à BK virus (BKV) : recherche dans le sang ; si test positif : à confirmer dans les 4 semaines et/ou suivi d'un test quantitatif dans le sang | | | - Dépistage systématique pendant les deux premières années post-transplantation (modalités précises non définies) |
| | | | - En cas de lésions évocatrices sur biopsie rénale |

| Suivi | 4 à 6 mois | 7 à 12 mois | Au-delà de 1 an |
|---|------------------|--|------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> - Hépatite B (VHB) : <ul style="list-style-type: none"> - Dosage plasmatique des anticorps anti-HBs - Recherche des marqueurs de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire - Hépatite C (VHC) : recherche d'une évolution vers une cirrhose ou un cancer, ainsi que les signes d'atteinte rénale et systémique liée au VHC - Infection par le VIH : <ul style="list-style-type: none"> - Recherche d'infection ano-génitale à papillomavirus - Tuberculose : <ul style="list-style-type: none"> - Radiographie du thorax - Test tuberculinique cutané, ou intradermoréaction à la tuberculine (IDR) - Bilan hépatique - Infections à pneumocoque - Vaccinations | | <p>1 x / 12 mois (rappel ou revaccination si Ac-anti-HBs < 10 mUI/ml)</p> <p>En cas d'hépatite chronique liée au VHB</p> | |
| | | 1 x / 12 mois | |
| | | 1 x / 6 mois | |
| | | <p>Post-transplantation si non fait avant la transplantation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Test positif si lésion > 5 mm à la 48-72^e heure - Si test négatif, refaire 2 semaines après <p>En cas de prophylaxie par isoniazide (traitement de 6 ou 9 mois) : au moins 1 x / 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis 1 x / mois</p> <p>Vaccination antipneumococcique tous les 3 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaccins vivants atténués (polio oral, BCG, varicelle) contre-indiqués - Vaccins inactivés autorisés | |
| Suivi urologique et chirurgical | | | |
| - Bandelette urinaire, et ECBU si bandelette positive | 1 x / 2 semaines | 1 x / mois | 1 x / 1 à 4 mois |
| <ul style="list-style-type: none"> - Recherche d'un obstacle de la voie urinaire ou d'une tumeur du transplant : échographie du transplant - Recherche d'une sténose de l'artère rénale ou d'une obstruction de la voie urinaire : échographie Doppler du transplant - Recherche d'un reflux vésico-urétéral | | 1 x / an | |
| | | En cas de dégradation de la fonction rénale ou d'apparition d'une hypertension artérielle | |
| | | En présence de pyélonéphrites aiguës récurrentes | |
| Suivi de la fonction sexuelle | | | |
| - Évaluation et prise en charge adaptées | | À la demande du patient | |
| Contraception et grossesse | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Contraception : <ul style="list-style-type: none"> - Contraception progestative - Contraception œstroprogestative - Dispositifs intra-utérins - Grossesse : information et prise en charge adaptée | | <p>La plus souvent proposée</p> <p>Peut être utilisée (mais rechercher systématiquement les facteurs de risque thromboembolique artériel et veineux)</p> <p>Généralement contre-indiqués</p> <p>Suivi obstétrical effectué en collaboration avec le médecin en charge du suivi de la transplantation</p> | |
| | | Éducation thérapeutique avec suivi multidisciplinaire | |
| Suivi de la qualité de vie | | | |
| | | Éducation thérapeutique avec suivi multidisciplinaire | |

(Les examens surlignés sont pratiqués lors de chaque consultation du suivi systématique)



Ce document présente les points essentiels des recommandations professionnelles
« Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation » – Recommandations pour la
pratique clinique – novembre 2007.

Ces recommandations et l'argumentaire scientifique sont consultables dans leur intégralité
sur www.has-sante.fr

Annexe 4 :

La greffe rénale à partir d'un donneur vivant

LA GREFFE RÉNALE À PARTIR DE DONNEUR VIVANT

LES ÉTAPES DU DON



L'INFORMATION

Le don du vivant est un sujet complexe que certains candidats à la greffe n'osent pas aborder avec leur entourage.

Le processus de qualification du donneur est long. C'est pourquoi l'information doit être délivrée le plus tôt possible, idéalement par le néphrologue référent et par l'équipe de dialyse. Ce temps permet au donneur de réussir son projet et d'être sûr de son choix.

Ne pas donner l'information sur le don du vivant, c'est choisir à la place des patients.

LE BILAN MÉDICAL DU DONNEUR

Il a pour objectif de sélectionner un donneur compatible avec le receveur et dont l'état de santé autorise une néphrectomie avec le minimum de conséquences et de risques péri-opératoires et à long terme.

Il s'agit :

- d'évaluer le risque de la néphrectomie et d'une anesthésie générale;
- de prévoir le geste opératoire et l'évolution post-opératoire en réalisant une évaluation précise de l'anatomie et de la fonction de chaque rein;
- de déterminer le groupe sanguin et le groupe tissulaire HLA, d'effectuer des tests de compatibilité (cross-match);
- de réaliser les tests de dépistage des maladies transmissibles en application de la réglementation en vigueur.

LA GREFFE RÉNALE À PARTIR DE DONNEUR VIVANT

QUELS RISQUES POUR LE DONNEUR ?

QUI PEUT RECEVOIR ?

Tout patient adulte au stade d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) dialysé qui répond à certains critères et les patients en IRCT avant le stade de la dialyse.

La greffe à partir de donneur vivant est également possible pour des jeunes enfants et nourrissons qui, malgré la différence de taille, peuvent recevoir le rein d'un adulte.

Le bilan médical doit confirmer la possibilité de ce type de greffe.

Pour recevoir un greffon de donneur vivant, le patient doit être inscrit par son médecin greffeur sur la liste nationale d'attente gérée par l'Agence de la bio-médecine. Il recevra une lettre de confirmation de son inscription.

CERCLE DES DONNEURS VIVANTS

- Le père ou la mère du receveur,
- Son conjoint,
- Son frère ou sa sœur,
- Son fils ou sa fille,
- Un grand-parent,
- Son oncle ou sa tante,
- Son cousin germain ou sa cousine germaine,
- Le conjoint de son père ou de sa mère,
- Toute personne pouvant justifier d'au moins deux ans de vie commune avec le malade.

ET DEPUIS 2011

- Toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur,
- Don croisé.

QUI PEUT DONNER ?

Les conditions des greffes avec donneur vivant sont strictement encadrées par la loi en France.

La loi (articles L 1231-1 et 1231-3 du code de la santé publique issus de la loi de bioéthique n° 2011-814 du 7 juillet 2011) **définit en particulier le cercle des donneurs possibles. Ceux-ci 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. Peut également être donneur toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur ainsi que toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur. Seules des personnes majeures et responsables peuvent être prélevées. La loi n'impose aucune limite d'âge pour le donneur.**

Depuis 2011, la loi de bioéthique permet également de procéder à un don croisé, offrant ainsi une solution pour poursuivre la démarche du don lorsqu'un donneur est incompatible avec son receveur potentiel. En effet, un échange de donneur est alors possible avec un autre couple donneur-receveur incompatible.

Soumis au comité
donneur vivant

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal après transplantation

Annexe 2 : Guide de la préparation à la transplantation

Annexe 3 : Calendrier de suivi du transplanté rénal

Annexe 4 : La greffe rénale à partir d'un donneur vivant

Liste des illustrations et tableaux

- Figure 1** : Le Rein
- Figure 2** : Anatomie et vascularisation du rein
- Figure 3** : Le Néphron
- Figure 4** : Les différentes fonctions des reins
- Figure 5** : Physiologie de la néphropathie diabétique
- Figure 6** : Etiologies des IRC
- Figure 7** : Principe de l'Hémodialyse
- Figure 8** : Fistule artérioveineuse
- Figure 9** : Dialyse péritonéale
- Figure 10** : Carte de donneur d'organe
- Figure 11** : Loi de Bioéthique
- Figure 12** : La transplantation du Rein
- Figure 13** : Rapport de l'année 2017 en néphrologie
- Figure 14** : Evolution du prélèvement par type de donneur
- Figure 15** : Evolution du nombre d'inscrits en attente de greffe
- Figure 16** : Greffe rénale et anastomose
- Figure 17** : Conservation d'organe
- Figure 18** : Principales complications Post- Greffe
- Figure 19** : Sonde de Gillot
- Figure 20** : Unité de soins intensifs
- Figure 21** : Immunosuppression et transplantation
- Figure 22** : Réponse immunitaire
- Figure 23** : Signaux d'activations lymphocytaires
- Figure 24** : Simulect
- Figure 25** : Zenapax

Tableau 1 : Facteurs de risques de maladie rénale chronique

Tableau 2 : Classification HAS et KDOQI

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACCRONYMES

- NIC** : Néphropathie interstitielle
- IRC** : Insuffisance rénale chronique
- NTIC** : Néphropathie tubulo-interstitielle chronique
- DFG** : Débit de filtration Glomérulaire
- ANAES** : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
- HLA** : Human leukocyte Antigen
- MRC** : Maladie rénale chronique
- HTA** : Hypertension Artérielle
- RAH** : Rejet aigu humoral
- DDAC** : Donneurs décédés après arrêt cardiaque
- AD** : Autodialyse
- EPO** : Erythropoïétine
- FAV** : Fistule Artério Veineuse
- IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de Conversion
- IRT** : Insuffisance rénale terminale
- SRAA** : Système Rénine angiotensine Aldostérone
- ATG** : Anti thymocyte globuline
- CMV** : Cytomégalovirus
- EBV** : Epstein Barr virus
- HPV** : Humain papilloma virus
- HSV** : Herpès simplex virus

BIBLIOGRAPHIES

- [1] «Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017». <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/06-rein/synthese.htm>.
- [2] «Insuffisance rénale », *Inserm - La science pour la santé*. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insuffisance-renale> (consulté le janv. 22, 2020).
- [3] L. Weekers et J.-M. Krzesinski, «LA NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE», *Rev Med Liege*, p. 8.
- [4] « Néphrologie urologie nouveaux cahiers de l'infirmière », MASSON., .
- [5] W. Zhou *et al.*, « FAN1 mutations cause karyomegalic interstitial nephritis, linking chronic kidney failure to defective DNA damage repair », *Nat. Genet.*, vol. 44, no 8, p. 910- 915, août 2012, doi: 10.1038/ng.2347.
- [6] « jourde-chiche-noemie.pdf ». Consulté le: sept. 20, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.soc-nephrologie.org/PDF/epart/assoc/ANSEC/reunions/2013-12-14/jourde-chiche-noemie.pdf>.
- [7] « guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf ». Consulté le: avr. 06, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201204/guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf.
- [8] Thèse : « Insuffisance rénale chronique » KATTI Sylia et LAALOUANI Noussaiba 2017
- [9] Chapitre Histoire de l'immunologie de transplantation A. LE MOINE (p 3 à10) « La Transplantation Rénale », Christophe LEGENDRE Edition Lavoisier.,ISBN : 978-2-257-20418-9; 2012 .
- [10] « Néphrite tubulo-interstitielle - Troubles génito-urinaires », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/maladies-tubulo-interstitielles/n%C3%A9phrite-tubulo-interstitielle> (consulté le mars 04, 2020).
- [11] « DEBIT de FILTRATION GLOMERULAIRE, DEBIT SANGUIN RENAL (maj mars 2016) - [Physiologie et physiopathologie rénales] ». <http://cuen.fr/lmd/spip.php?rubrique92> (consulté le févr. 08, 2020).
- [12] « Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 ». <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/06-rein/synthese.htm> (consulté le janv. 29, 2020).

- [13] « Transplantation : l'intervention en pratique », *Medipedia*.
<https://fr.medipedia.be/greffe-d-organes/la-transplantation/comment-se-deroule-la-transplantation> (consulté le août 29, 2020).
- [14] « Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 ». <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/06-rein/synthese.htm> (consulté le janv. 29, 2020).
- [15] « Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 ». <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/06-rein/synthese.htm> (consulté le janv. 29, 2020).
- [16] Chapitre Prélèvement sur donneurs décédés après arrêt cardiaque. C. ANTOINE (p 212-216, Christophe LEGENDRE Edition Lavoisier. ISBN : 978-2-257-20418-9; 2012
- [17] Chapitre Complications de la transplantation rénale (p 477-627)
 Christophe LEGENDRE Edition Lavoisier. ISBN : 978-2-257-20418-9; 2012
- [18] Chapitre Donneur vivant (p221-226) M. KESSLER
 Christophe LEGENDRE Edition Lavoisier. ISBN : 978-2-257-20418-9; 2012
- [19] Chapitre Chirurgie de transplantation rénale A. MEJEAN (p.231-293)
 Christophe LEGENDRE Edition Lavoisier. ISBN : 978-2-257-20418-9; 2012
- [20] « suivi_du_transplante_renal_-_synthese_des_recommandations.pdf ».
 Consulté le: août 31, 2020. [En ligne].
 Disponible sur:
https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal__synthese_des_recommandations.pdf.
- [21] Chapitre Traitement d'induction en transplantation rénale M. HAZZAN (p357-364)
 Christophe LEGENDRE Edition Lavoisier. ISBN : 978-2-257-20418-9; 2012.
- [22] Chapitre Utilisation des corticostéroïdes en transplantation rénale, R. SNAOUDJI
 Christophe LEGENDRE Edition Lavoisier. ISBN : 978-2-257-20418-9; 2012.
- [23] Chapitre Inhibiteurs des bases puriques E. THERVET (p 377-383)
 Christophe LEGENDRE Edition Lavoisier. ISBN : 978-2-257-20418-9; 2012 .
- [24] A. Hertig et E. Rondeau, « Immunomodulation dans la greffe rénale : ce qui a changé en 20 ans », *Réanimation*, vol. 15, no 4, p. 253- 258, août 2006, doi: 10.1016/j.reaurg.2006.06.012.
- [25] Thèse : « Transplantation rénale à partir d'un donneur vivant » Sophie Strouk 17 Avril 2015.
- [26] Chapitre Complications de la transplantation rénale, (p477-840)
 Christophe LEGENDRE Edition Lavoisier. ISBN : 978-2-257-20418-9; 2012
- [27] Transplantation rénale, P. PILLOT, F. KLEINCLAUSS ; Progrès en urologie Edition ELSEVIER MASSON France

- [28] Recommandation aux transplantés. Suivi éducation thérapeutique patients greffés P2-P
- [29] Renaloo consulté en juin 2020
- [30] AFFSSAPs Thérasus : référentiel national des interactions médicamenteuses
- [31] Transplantation rénale- Association française d'urologie (www.urofrance.org)
- [32] Guide du transplanté rénale, Hôpitaux de Strasbourg - Service de Néphrologie et Transplantation
- [33] Chapitre la vie après la transplantation : Thèse Transplantation rénale à partir d'un donneur vivant Sophie Strouk Avril 2015
- [34] Chapitre Aspects éthique et juridique : Thèse transplantation rénale à partir d'un donneur vivant Sophie Strouk Avril 2015
- [35] Chapitre La vie après la transplantation rénale : Thèse transplantation rénale à partir d'un donneur vivant Sophie Strouk Avril 2015
- [36] Item 197 Transplantation d'organes aspects épidémiologiques et immunologiques; principes de traitements et de surveillance, complications et pronostics; aspects éthiques et légaux , Collège français des urologues , 2014
- [37] « Anatomie du rein - Cancer du rein ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Anatomie-du-rein>.
- [38] « Reins, Schémas, Anatomie, Système urinaire, Appareil urinaire | Organes du corps humain, Anatomie humaine organes, Anatomie du corps ». <https://www.pinterest.fr/pin/540432024007588897/>.
- [39] « Le Système Rénal. - ppt video online télécharger ». <https://slideplayer.fr/slide/514426/>
- [40] « Rein - Quelle fonction pour le rein? - Fiches santé et conseils médicaux ». <https://sante.lefigaro.fr/sante/organe/rein/quelle-fonction-pour-rein> (consulté le oct. 03, 2020).
- [41] « expcol_2009_transplantation_annexe2.pdf ». En ligne]. Disponible sur: http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/92/expcol_2009_transplantation_annexe2.pdf?sequence=64.
- [42] « jourde-chiche-noemie.pdf ». Consulté le: oct. 03, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.soc-nephrologie.org/PDF/epart/assoc/ANSEC/reunions/2013-12-14/jourde-chiche-noemie.pdf>.
- [43] « Tout savoir sur la néphropathie diabétique – Nephro.blog ». <https://nephro.blog/2012/03/20/tout-savoir-sur-la-nephropathie-diabetique/>
- [44] « Insuffisance rénale », *Inserm - La science pour la santé*. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insuffisance-renale>

- [45] « Dialyse - Doctissimo ». <https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/rein/9006-insuffisance-renale-dialyses.htm> .
- [46] « Dialyse péritonéale | Ramsay Santé ». <https://ramsaygds.fr/vous-etes-patient-en-savoir-plus-sur-ma-pathologie/dialyse-peritoneale>
- [47] « Don d'organes ». <http://www.ch-hesdin.fr/informations-patient/don-organes.html>
- [48] « Fiche Repère n° 2 : le don d'organes et de tissus | étude/rapport | Espace éthique/Ile-de-France ». <https://www.espace-ethique.org/ressources/etuderapport/fiche-repere-ndeg-2-le-don-dorganes-et-de-tissus>
- [49] « L'opération », *CHUV*. <https://www.chuv.ch/fr/transplantation/cto-home/patients-et-familles/rein/loperation>
- [50] « Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2016 ». <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/01-prelevement/synthese.htm>
- [51] « Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2016 ». <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/01-prelevement/synthese.htm>
- [52] « Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2016 ». <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/01-prelevement/synthese.htm>.
- [53] « Techniques de transplantation rénale chez des enfants présentant un trouble de la perméabilité de la veine cave inférieure ou des veines iliaques », déc. 17, 2018. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/techniques-de-transplantation-renale-chez-des-enfants-presentant-un-trouble-de>
- [54] « Le transport de l'organe ». <http://tpe-ledondorganes.e-monsite.com/pages/les-suites-du-don-d-organes/le-transport-de-l-organe.html>
- [55] « Pathologies pulmonaires non infectieuses après transplantation de cellules souches hématopoïétiques - Revue Médicale Suisse ». <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-495/Pathologies-pulmonaires-non-infectieuses-apres-transplantation-de-cellules-souches-hematopoiétiques>
- [56] « Le prélèvement sur donneurs à cœur arrêté dans le cadre de la greffe rénale - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1769725507002003>
- [57] « Soins intensifs ». <http://www.chdinant.be/pages/services-medicaux-detail.asp?id=14>
 [22] « La réponse immunitaire - SVT / Biologie - Fiches de Cours pour Lycée - KeepSchool », *Keepschool - Organisme de cours particuliers et de soutien scolaire, à domicile*. <http://keepschool.com/>
- [58] « Simulect Inj Price in India, Basiliximab by Novartis ». <https://geneteclifsciences.com/simulect/>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.