



Communications affichées

Transplantation

AT001 Affiche Transplantation-infection

Alternariose sous-cutanée chez un greffé rénal

L. Albano ^a, S. Mzoughi ^b, O. Lavelle ^b, M. Gary Tous-saint ^c, P. Dahan ^a, E. Cassuto ^a, J.F. Michiels ^d

^a Service de néphrologie, Pasteur, Nice, France

^b Service de néphrologie, CHG de Toulon, France

^c Service de parasitologie, Pasteur, Nice, France

^d Service d'anatomopathologie, Pasteur, Nice, France

Introduction. - M. S. 54 ans, sénégalais (dernier voyage il y a quatre ans), porteur d'une polykystose hépatorénale, bénéficie d'une 1^{re} greffe de rein de cadavre en août 2005. L'immunosuppression comprend thymoglobulines, tacrolimus, mycophénolate mofétil, arrêt précoce des corticoïdes. Il présente six mois après la greffe une douleur rétro-malléolaire interne gauche (RIG) sans syndrome inflammatoire biologique : IRM et scintigraphie osseuse sont normales. Les sérologies VIH, VHC, VHB sont négatives, HHV8 positive.

Patients et méthodes. - En un mois, il développe deux nodules cutanés, prurigineux de 4 cm de diamètre au regard des tubérosités tibiales antérieures, polylobés, ulcérés, réséqués chirurgicalement. En cours d'hospitalisation, apparaît une collection RIG douloureuse, sans fièvre, qui est drainée. Le scanner retrouve une infiltration dense et hétérogène des parties molles de la face interne de la cheville G, un épaississement sans rupture de la corticale du pilon tibial. À l'examen histologique des nodules le derme présente une réaction granulomateuse. L'examen mycologique des prélèvements montre à l'examen microscopique direct la présence de nombreux filaments mycéliens, la plupart à paroi brune. Un champignon dématié – *Alternaria alternata* – s'est développé sur tous les milieux de culture. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) d'itraconazole (It) – 0,5 mg/ml – et de caspofungine (Ca) – 0,25 mg/ml – sont tes-

tées. On traite par It en solution orale 600 mg/jour pendant quatre jours puis 400 mg/jour. L'itraconazole est dans la zone thérapeutique et les interactions avec le tacrolimus conduisent à diminuer drastiquement sa posologie. Aucune lésion n'est apparue depuis trois mois sous traitement.

Discussion. - M.S. présente une alternariose primaire sous-cutanée sans dissémination viscérale ni osseuse. En France, *Alternaria alternata* est un champignon parasite des plantes, opportuniste chez l'immunodéprimé (ID) (89 cas décrits). La contamination a lieu lors d'une brèche cutanée. Ici, le diagnostic clinique différentiel est le sarcome de Kaposi. Le choix de l'antifongique s'est fait sur l'analyse de la CMI et des données de la littérature : il n'existe aucun cas d'alternariose traitée par Ca (pourtant non-inducteur ni inhibiteur du CYP3A). Il est mieux absorbé en solution buvable (+30 %) qu'en gélules ; un monitoring des anticalcineurines est indispensable puisque It inhibe le CYP3A.

Conclusion. - L'alternariose est une dermatomycose peu fréquente de l'ID, rarement disséminée, répondant à l'It, dont la durée du traitement n'est pas codifiée. L'exérèse chirurgicale des lésions est souvent nécessaire.

AT002 Affiche Transplantation-infection

Insuffisance rénale aiguë (IRA) chez le transplanté rénal présentant une infection à *Salmonella* : à propos de deux observations

A. Pillet, J. Guitard, L. Esposito, D. Ribes, N. Kamar, D. Durand, L. Rostaing

Transplantations multiorganes, CHU de Rangueil, Toulouse, France

Introduction. - Dans le cadre d'une infection à *Salmonella*, une IRA peut survenir et est habituellement en rapport avec des causes multifactoriel-

les. Nous rapportons deux cas d'IRA survenant chez des transplantés rénaux (TR) présentant une infection à *Salmonella*.

Patients et méthodes. - **Cas no 1** : un homme de 42 ans est hospitalisé cinq ans après sa greffe pour une hyperthermie, associée à des signes urinaires et une diarrhée profuse. À l'entrée, il est observé un syndrome néphritique : oligurie, urines troubles, hématurie, protéinurie à 1,94 g/l, IRA (créatininémie à 396 $\mu\text{mol/l}$ pour un taux de base à 90 $\mu\text{mol/l}$), un syndrome inflammatoire majeur, une leucopénie et une thrombopénie. L'uroculture isole une *Salmonella enteritidis*. Les hémocultures sont stériles. Le scanner rénal retrouve plusieurs foyers évocateurs de néphrite. La biopsie rénale effectuée retrouve des signes de glomérulonéphrite postinfectieuse typique (GNPI) ; en IFL dépôts granulaires diffus de C3 essentiellement mésangiaux ; présence de humps en ME. L'évolution est favorable sous biantibiothérapie et majoration de la corticothérapie (Prednisolone 0,5 mg/kg par jour) pendant une semaine. **Cas no 2** : un homme de 61 ans, greffé rénal depuis huit ans est hospitalisé pour hyperthermie et diarrhée profuse. À l'entrée, hypotension, signes de déshydratation extracellulaire, défense de l'hypochondre droit, greffon rénal douloureux et crépitants de la base pulmonaire droite. Au labstix, une croix de protéine. Sur le plan biologique, syndrome inflammatoire majeur, thrombopénie, leucocytes normaux, IRA avec une créatinine à 700 $\mu\text{mol/l}$ (taux de base à 150 $\mu\text{mol/l}$), hyponatrémie à 116, cytolysé hépatique. Les hémocultures, l'uroculture et la coproculture sont positives avec une *Salmonella thyphimurium*. La radiographie thoracique retrouve un foyer de pneumopathie de la base droite ; l'échographie abdominale retrouve un foyer hypoéchogène du pôle supérieur du greffon, et un aspect compatible avec une cholécystite aiguë. L'évolution est favorable sous biantibiothérapie. Pour ce qui est de l'IRA, deux séances d'hémodialyse seront nécessaires. Le patient récupérera progressivement sa fonction rénale jusqu'à une créatinine de 250 $\mu\text{mol/l}$.

Conclusion. - Une IRA sévère survenant dans un contexte d'infection à *Salmonella* chez des TR peut être soit multifactorielle, soit en rapport avec une GNPI.

^a Service de néphrologie A, hôpital Tenon, Paris, France

^b Service de bactériologie, hôpital Tenon, Paris, France

^c Service de biostatistique informatique médicale, hôpital Tenon, Paris, France

^d Inserm U478, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris, France

Introduction. - Les infections du tractus urinaire (ITU) compliquées ou non de pyélonéphrites sont fréquemment observées chez les patients greffés rénaux. L'impact des ITU, notamment récidivantes, sur la morbidité et la fonction des greffons reste cependant controversé. Dans ce travail, nous avons analysé le profil des germes responsables d'ITU, la fréquence des ITU, compliquées ou non de pyélonéphrite, et leurs conséquences sur la fonction rénale des patients greffés rénaux.

Patients et méthodes. - L'étude a été réalisée sur les 101 greffes rénales réalisées chez 99 patients à l'hôpital Tenon entre janvier 2000 et mai 2004. Les critères d'ITU retenus ont été un ECBU comprenant soit une même colonie bactérienne/ml supérieure à 10^5 , soit au moins 10^4 colonies/ml associées à une leucocyturie supérieure ou égale à $10^4/\text{ml}$. La pyélonéphrite a été définie comme une ITU fébrile. La fonction rénale a été estimée par le calcul de la clairance de la créatinine (Ccr) à 3, 6, 12, 24, 36, 48 mois après la greffe.

Résultats. - Dix-neuf patients n'ont jamais présenté d'ITU, 63 ont eu des ITU sans pyélonéphrite et 19 patients ont présenté des pyélonéphrites. Les ECBU ont permis d'identifier quatre principaux germes d'ITU : *Escherichia coli* (*E. Coli*) 29 %, *Enterococcus* 21 %, *Pseudomonas* 15 %, *Staphylococcus* 14 %. Le 1^{er} épisode d'ITU à *E. Coli* est apparu significativement retardé (80 ± 27 jours) par rapport aux ITU dues aux autres pathogènes (17-42 jours). Alors que les Ccr étaient comparables entre les trois groupes trois mois après la greffe, elles sont apparues dès six mois post-greffe significativement ($p = 0,0381$) plus basses chez les patients ayant eu au moins une pyélonéphrite (Ccr : $40,6 \pm 3,6$ ml/min) que chez les patients sans ITU (Ccr : $59,7 \pm 6,6$) ou avec ITU non fébrile (Ccr : $55,2 \pm 2,7$). Entre ces trois groupes, il existe deux autres différences statistiquement significatives : les femmes font plus d'ITU, plus de pyélonéphrite ($p = 0,042$). Le nombre de rejets aigus est plus important dans le groupe pyélonéphrite ($p = 0,0003$).

Discussion. - Ces résultats indiquent que la cohorte de patients transplantés analysés présente

AT003 Affiche Transplantation-infection

Influence des infections urinaires compliquées ou non de pyélonéphrite sur la fonction des greffons rénaux

G. Pellé ^a, S. Vimont ^b, P. Levy ^c, N. Khoury ^a, M.A. Costa de Beauregard ^a, N. Ouali ^a, G. Arlet ^b, E. Rondeau ^a, A. Vandewalle ^d

une fréquence importante d'ITU sur une période de quatre ans post-greffe rénale, malgré l'antibioprophylaxie systématique par triméthoprim-cotrimoxazol durant les trois 1^{ers} mois post-greffe. Les *E. Coli* uropathogènes représentent le germe le plus fréquemment responsable d'ITU simple ou compliquée de pyélonéphrite.

Conclusion. - Une pyélonéphrite représente un facteur de risque d'aggravation de la fonction rénale à long terme des patients greffés rénaux.

AT004 Affiche Transplantation-infection

Insuffisance rénale obstructive due à un bézoard fongique chez une greffée rénale

K. Gaha, H. Skhiri, W. Sahtout, S. Mrabet, S. Aloui, S. Bouraoui, A. Frih, N. Ben Dhia, A. Achour, M. Elmay

Service de néphrologie et de greffe rénale, CHU Fattouma-Bourguiba, Monastir, Tunisie

Introduction. - Les infections fongiques sévères demeurent responsables d'une lourde morbidité chez les greffés du rein. Les bézoards fongiques peuvent entraîner une obstruction des voies urinaires aboutissant à une oligoanurie, une dégradation de la fonction du greffon et par conséquent la perte du greffon.

Patients et méthodes. - Nous rapportons un cas d'insuffisance rénale aiguë secondaire à un bézoard de *Candida tropicalis* des voies urinaires chez une greffée rénale. Il s'agit d'une patiente âgée de 23 ans qui a bénéficié d'une greffe rénale à partir d'un donneur vivant apparenté. Les suites opératoires étaient simples et elle a été mise sous trithérapie immunosuppressive (Tacrolimus, Mycophénolate Mofétil et Prednisone). Deux mois plus tard, elle s'est présentée dans un tableau d'oligurie et de dégradation de la fonction rénale (créat = 8,3 mg/dl). L'échographie du greffon a montré une dilatation pyélocalicielle en amont d'une formation échogène de 1,5 cm de diamètre. Le diagnostic de bézoard fongique a été alors suspecté et confirmé par une culture urinaire positive à *Candida tropicalis*. Une néphrostomie chirurgicale a été alors pratiquée et un traitement antifongique à base d'Amphotéricine B et de 5-Fluorocytosine lui a été prescrit. L'évolution a été favorable avec récupération progressive de la fonction du greffon.

Discussion. - L'insuffisance rénale aiguë par bézoard fongique est rare. L'anurie n'est pas un signe constant, particulièrement chez les patients gardant une fonction rénale résiduelle.

Conclusion. - Le diagnostic de bézoard fongique obstructif des voies urinaires doit être présent à l'esprit devant une dégradation de la fonction du greffon.

AT005 Affiche Transplantation-infection

Infection à varicelle chez Les greffés rénaux

K. Gaha, H. Skhiri, W. Sahtout, W. Saidi, S. Aloui, S. Bouraoui, A. Frih, N. Ben Dhia, A. Achour, M. Elmay
Service de néphrologie et de greffe rénale, CHU Fattouma-Bourguiba, Monastir, Tunisie

Introduction. - Les infections virales sont responsables d'une lourde morbidité en post-transplantation rénale. L'infection au *Varicella zoster virus* (VZV) peut être une infection primitive ou une réactivation du VZV. Il s'agit d'une infection rare.

Patients et méthodes. - Nous rapportons trois observations d'infection à VZV diagnostiquées chez trois greffés du rein. Un patient avait une sérologie VZV positive avant la transplantation rénale. Il a présenté une forme disséminée. Les deux autres avaient une infection primaire sans atteinte multiviscérale. Tous nos patients avaient une évolution favorable sous Acyclovir.

Discussion. - Aucun traitement immunosuppresseur n'a été mis en cause, à travers la littérature, dans une susceptibilité accrue aux infections à VZV. Un traitement précoce à base d'Acyclovir est essentiel pour contrôler l'infection. Le dépistage des patients séronégatifs est important avant la transplantation dans la mesure où la vaccination peut réduire le risque d'infections futures.

Conclusion. - Les infections virales chez les receveurs de rein demeurent un problème majeur malgré les progrès considérables dans la compréhension de la pathogénie des infections virales et l'efficacité croissante des traitements antiviraux.

AT006 Affiche Transplantation-infection

Anguillulose transmise par le greffon rénal : à propos d'un cas

P. Trolliet ^a, M. Rabodonirina ^b, P. Paparel ^c, E. Villar ^a, M. Ducret ^a, J. Lopez ^c, V. Chaigne ^a, R. Cahen ^a, M. Devonec ^c, C. Pouteil-Noble ^a

^a Néphrologie-transplantation, centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite, Lyon, France

^b Laboratoire de parasitologie, hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France

^c Urologie-transplantation, centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite, Lyon, France

Introduction. - Nous présentons un cas de transmission d'anguillulose au cours d'une transplantation rénale.

Patients et méthodes. - La patiente, âgée de 35 ans, porteuse d'une hypoplasie rénale bilatérale, présente une insuffisance rénale terminale (clairance : 15 ml/minute par 1,73 m²). Grâce à une priorité régionale immunologique (une incompatibilité B et DR), elle bénéficie d'une greffe préemptive à partir d'un donneur de 39 ans de l'île de la Réunion. En l'absence de reprise fonctionnelle, une thrombose de la veine du greffon rénal est constatée (doppler, scanner) : une transplantectomie est pratiquée à J2 et le traitement immunosuppresseur est arrêté. Six semaines plus tard, la patiente signale un prurit intense et rebelle, avec une hyperéosinophilie majeure (72 %, 12,19 Giga/l). Le bilan étiologique fait découvrir une anguillulose avec isolement dans les selles de nombreuses larves rhabditoides de *Strongyloides stercoralis*. La patiente est traitée avec succès par deux doses d'ivermectine 12 mg. Le prurit disparaît rapidement avec normalisation en deux semaines de l'éosinophilie.

La patiente avait voyagé en Égypte quatre ans auparavant ; elle aurait pu également s'infester lors de plusieurs marches, pieds nus dans l'eau, dans le sud de la France. Cependant, les sérologies de l'anguillulose sont négatives sur les sérums antérieurs et du jour de la transplantation avec séroconversion ultérieure nette (le titre passant de £ 20 à 160). La sérologie s'avère indiscutablement positive chez le donneur (titre 40) en faveur d'une transmission à la receveuse par le greffon.

Discussion. - Le traitement immunosuppresseur écourté en raison de la transplantectomie précoce a probablement évité le développement d'une forme invasive de pronostic redoutable chez l'immunodéprimé. La localisation habituelle des larves est la muqueuse duodénale, après un cycle parasitaire complexe qui les fait transiter par le poumon. Il a été observé des localisations aberrantes dans les voies urinaires avec présence de larves dans les urines. Dans les zones d'endémie, le traitement antiparasitaire systématique des receveurs est déjà pratiqué.

Conclusion. - La mise en jeu du pronostic vital par l'anguillulose chez l'immunodéprimé amène à discuter la même attitude pour tous les patients recevant un greffon issu d'un donneur provenant d'une zone d'endémie et la recherche de larves dans les selles chez les receveurs qui auraient pu être exposés.

AT007

Affiche Transplantation
Immunosuppression

Régulation de la réponse effectrice T CD8+ par les cellules régulatrices CD4+CD25+ en transplantation

C. Mariat, N. Degauque, X. Zheng, T. Strom
Division of Immunology, Harvard Medical School, Boston, États-Unis

Rationnel - La compréhension de l'action inhibitrice des cellules régulatrices CD4+CD25+ (Tregs) sur la réponse allogénique est limitée à leur effet sur les cellules effectrices T CD4+.

Nous avons étudié la capacité des Tregs à supprimer la réponse allo-immune médiée par les cellules T CD8+.

Matériels et méthodes. - Les cellules T effectrices (CD4+ et CD8+) et Tregs ont été isolées de souris naïves C57BL/6 (IA-b) par séparations immunomagnétiques. Un modèle de transfert passif de la réponse allogénique a été utilisé dans lequel des souris immunodéficientes C57BL/6 RAG KO ont été injectées avec : (i) des cellules effectrices CD4+ ; (ii) des cellules effectrices CD8+ ; (iii) ou une combinaison à différents ratios de cellules effectrices et régulatrices. Le lendemain du transfert cellulaire, les souris C57BL/6 RAG KO recevaient une greffe de peau CMH-incompatible (DBA/2, IA-d). La vitalité du greffon a été évaluée quotidiennement, le rejet étant défini comme la nécrose complète du greffon cutané.

Résultats. - Le transfert de 2×10^5 cellules effectrices, CD4+ ou CD8+ induit le rejet aigu avec une cinétique similaire (MST = 15 jours). Au ratio 1/4, les Tregs prolongent significativement la survie du greffon lorsque cotransférés avec les cellules effectrices CD4+ (MST = 40), mais sont sans effet sur la réponse médiée par les cellules CD8+ (MST = 16). In vitro, les cellules régulatrices s'avèrent moins efficaces pour inhiber la prolifération et la fonction des cellules effectrices CD8+.

Conclusion. - Nous concluons que les cellules effectrices CD8+ sont moins sensibles à la suppression par les Tregs que les cellules CD4+.

AT008

Affiche Transplantation
Immunosuppression

Impact du polymorphisme du gène CTLA-4 en transplantation rénale

I. Sfar ^a, Y. Gorgi ^a, K. Ayed ^a, T. Ben.Abdallah ^b

^a Laboratoire d'immunologie, hôpital Charles-Nicolle, Tunis, Tunisie

^b Service de néphrologie, hôpital Charles-Nicolas, Tunis, Tunisie

Introduction. - Le rejet de greffe est une réponse immunitaire dépendant surtout de l'activation de cellules T. La molécule CTLA-4 est une molécule membranaire de costimulation de la réponse immune. Le signal induit par cette molécule est un signal de régulation négative de l'activation lymphocytaire T, lui suggérant ainsi un rôle important dans le rejet de l'allogreffe. Le polymorphisme d'un seul nucléotide A/G en position 49 de l'exon 1 du gène *CTLA-4* a été analysé en transplantation rénale dans le but de déterminer une éventuelle association entre un polymorphisme particulier du gène *CTLA-4* et le rejet de l'allogreffe rénale.

Matériels et méthodes. - L'ADN génomique de 68 greffés rénaux et 100 sujets normaux donneurs de sang ont été génotypés par méthode PCR-RFLP. Les greffés sont subdivisés en deux groupes selon la compatibilité HLA entre donneur et receveur : groupe I : 31 patients ont reçu un rein d'un donneur vivant HLA identique, groupe II : 37 patients ont reçu un rein d'un donneur HLA semi-identique. Trente et un patients (10 du groupe I et 21 du groupe II) ont présenté au moins un épisode de rejet au cours des six premiers mois d'évolution en post-greffe.

Résultats. - L'analyse de ce polymorphisme ne montre pas de différence au niveau des fréquences alléliques et génotypiques entre greffés et sujets normaux. Concernant le rejet aigu, une légère augmentation de la fréquence de l'allèle A est observée chez les patients ayant présenté un épisode de rejet aigu (0,387) comparativement à ceux qui n'ont pas présenté de rejet (0,243) mais la différence n'est pas statistiquement significative. De même l'allèle A est augmenté dans le groupe II comparativement au groupe I (0,38 vs 0,33). Neuf patients sur 68 ont présenté un rejet chronique. Tous sont du groupe II (24,3 %), dans le quel la fréquence du génotype AA (13,24 %) se trouve significativement élevée par rapport à celle observée chez tous les greffés ($p < 0,02$).

Discussion. - Le polymorphisme de l'exon 1 du gène *CTLA-4* ne semble pas intervenir dans le développement du rejet aigu quelle que soit la compatibilité entre donneur et receveur. En revanche, les sujets porteurs du génotype AA sont plus exposés au rejet chronique.

Conclusion. - Le génotype AA du polymorphisme A/G de l'exon 1 du gène *CTLA-4* est associé au rejet chronique au cours de la transplantation rénale. Ces résultats méritent d'être confirmés sur un plus grand nombre de patients.

AT009

Affiche Transplantation
Immunosuppression

Validation d'un immunodosage du sirolimus (Abbot-IMX analyzer) permettant la détermination en routine du sirolimus. Comparaison avec la méthode LC-MS

A. Bonardet ^a, G. Chong ^b, V. Guarrigue ^b, S. Deleuze ^b, G. Mourad ^b, J.P. Cristol ^a

^a Service de biochimie, hôpital Lapeyronie, Montpellier, France

^b Service de transplantation, hôpital Lapeyronie, Montpellier, France

Introduction. - Le suivi des transplantations impose un monitoring précis des traitements immunosuppresseurs fondé sur la détermination de leurs taux sanguins pour réduire les effets secondaires et assurer une immunosuppression efficace. Alors que l'utilisation du sirolimus se développe en transplantation rénale, la détermination de ses taux sanguins nécessite des méthodes spécialisées comme la spectrométrie de masse couplée à la chromatographie gazeuse (LC-MS). Le développement récent d'une nouvelle trousse d'immunoanalyse (MEIA) pourrait permettre sa détermination en routine.

Patients et méthodes. - Nous avons évalué les performances analytiques (linéarité, répétabilité, reproductibilité) du MEIA pour le sirolimus selon le protocole VALTEC (recommandé par la Société française de biologie clinique). La répétabilité a été analysée sur 20 déterminations réalisées le même jour pour trois niveaux de concentration (bas, moyen, haut) ; la reproductibilité a été évaluée sur les mêmes niveaux et sur dix jours. Afin de comparer cette méthode MEIA à la méthode de référence LC-MS 98 échantillons provenant de 52 transplantés rénaux (40 hommes, 12 femmes, 51 ± 12 ans) ont été analysés par les deux méthodes. Les données ont été comparées par régression linéaire. La discordance entre les méthodes a été évaluée en étudiant les différences entre les méthodes par la méthode de Bland-Altman.

Résultats. - Pour la MEIA, le coefficient de variation pour la répétabilité est pour les trois niveaux de 6,5, 7,02 et 7,1 % respectivement pour les niveaux bas (6,3 ng/ml), moyen (10,5 ng/ml) et haut (15,9 ng/ml) et pour la reproductibilité de 7,01, 8,05 et 9,4 %. Les valeurs obtenues avec la MEIA sont fortement corrélées avec celles de la LC-MS ($MEIA = 1,02LC-MS + 0,91$; $R^2 = 0,87$). La moyenne des différences entre les méthodes est de $1,06 \pm 1,49$ en représentation de Bland-Altman.

Discussion. - Le Kit MEIA a démontré de bonnes conditions analytiques et une forte concordance avec la méthode de référence LC-MS.

Conclusion. - La méthode MEIA peut-être une alternative fiable et pratique à la LC-MS pour la détermination en routine du sirolimus.

AT010

Affiche Transplantation
Immunosuppression

Phénotype lymphocytaire des malades recevant du LEA (CTLA4-Ig) au cours d'une transplantation rénale : implications thérapeutiques

S. Beaudreuil^a, Y. Taoufic^b, F. Kria^a, D. Hagerty^c, B. Charpentier^a, A. Durrbach^a

^a Service de néphrologie, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

^b Service d'immunologie, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

^c Service d'immunologie, Bms, Princeton, États-Unis

Introduction. - LEA est une nouvelle molécule recombinante associant l'ectodomaine de CTLA4 et le domaine carboxyterminal d'une IgG1 (CTLA4-Ig). Elle interfère avec le deuxième signal d'activation des lymphocytes T. Les expériences réalisées chez les rongeurs mais pas chez les primates ont montré que CTLA4-Ig peut induire une tolérance spécifique du greffon. LEA a été développé pour prévenir le rejet du greffon humain en l'absence d'inhibiteurs de la calcineurine. Le but de l'étude est de décrire le profil de lymphocytes et l'expansion possible des cellules de T régulatrices.

Matériels et méthodes. - Vingt patients inclus dans l'étude de la phase II de LEA ont été étudiés. Dix-huit recevaient LEA, mycophénolate mofétil et des stéroïdes (groupe LEA) et dix l'association ciclosporine, mycophénolate mofétil et des stéroïdes (groupe de Contrôle). Le phénotype des lymphocytes périphériques a été déterminé pendant six mois suivant la transplantation.

Résultats. - À six mois le nombre de lymphocytes T et le pourcentage des cellules T CD3+ étaient semblable dans les deux groupes. Cependant, le pourcentage des cellules T CD3+ CD4+ était inférieur dans le groupe de LEA à celui du groupe témoin ($52,9\% \pm 9$ contre $42,5\% \pm 13,7$; $p < 0,005$) et le pourcentage des cellules de CD3+ CD8+ plus élevé ($32,9\% \pm 6,7$ contre $19,5\% \pm 8,2$; $p < 0,0002$). Le pourcentage des cellules de CD19+ était semblable dans les deux groupes. Parmi des cellules CD56+ seules les CD16+ étaient sensiblement plus élevées dans le groupe LEA que dans le groupe témoin ($59,7\% \pm 25$ contre $82\% \pm 12$;

$0,01$). Le pourcentage de lymphocytes T mémoires activés (CD45RO+ CD38+) ainsi que les lymphocytes T naïfs (CD45RA+ CD62L) n'étaient pas différents dans les deux groupes. En revanche, le pourcentage de cellules de CD4+ CD40L- était inférieur dans le groupe LEA par rapport au groupe témoin ($15,5 \pm 8$ contre $25,8 \pm 12$; $p < 0,002$) ainsi que les cellules de CD4+CD25+ ($15,5 \pm 8$ contre $25,8 \pm 12$; $p < 0,002$) respectivement dans le groupe de LEA et dans le groupe témoin. Le pourcentage de cellules régulatrices CD4+CD25+ (élevé) était similaire dans les deux groupes ($3,6 \pm 0,9$ contre $4,7 \pm 1,1$; ns) (LEA vs contrôle). L'expression de FoxP3 (PCR quantitative) était équivalente dans les deux groupes.

Conclusion. - Nos résultats indiquent que LEA n'induit pas l'expansion des cellules de T régulatrices chez l'homme et suggèrent que le traitement par LEA devra être maintenu au décours de la transplantation.

AT011

Affiche Transplantation
Immunosuppression

Chimérisme glomérulaire et tubulaire dans les greffons rénaux

S. Ferlicot^a, R. Ples^a, C. Guettier^a, A. Durrbach^b

^a Anatomopathologie, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

^b Néphrologie, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

Introduction. - Des cellules provenant du donneur ont été trouvées dans les tissus greffés après la transplantation de nombreux organes pleins chez l'animal. Nous avons étudié si des cellules du receveur peuvent être trouvées dans le greffon rénal après les phénomènes ischémiques associés à la transplantation.

Matériels et méthodes. - Pour évaluer l'hypothèse chez l'homme, que des cellules extrarénales du receveur peuvent participer à la structure tissulaire d'un organe transplanté, nous avons examiné l'origine des cellules glomérulaires et tubulaires de dix patients masculins qui ont reçu une greffe de rein d'un donneur féminin. L'hybridation in situ fluorescente a été employée pour détecter le chromosome Y sur des biopsies congelées.

Résultats. - Tous les patients ont montré un chimérisme du greffon. Les cellules du receveur étaient présentes au niveau de l'interstitium, des cellules tubulaires et glomérulaires. En moyenne, 8 % des cellules tubulaires et 23 % des cellules glomérulaires contenaient un chromosome Y. Aucune corrélation avec la morphologie n'a été trouvée.

Conclusion. - La régénération, après les phénomènes d'ischémie-reperfusion associés à la transplanta-

tion, n'est pas exclusivement fondée sur le renouvellement automatique des cellules de l'organe mais peut se faire à partir de cellules pluripotentes circulantes du receveur capables de se différencier en cellules tubulaires et glomérulaires.

AT012

Affiche Transplantation
Immunosuppression

Évaluation de la tolérance de EC-MPS chez les patients transplantés rénaux (TR) de novo avec ou sans reprise retardée du greffon (RRG) : résultats à douze mois d'une étude randomisée et multicentrique

L. Rostaing^a, C.H. Legendre^b, G. Mourad^c, MYRIADE

^a Service de néphrologie-transplantation, CHU de Rangueil, Toulouse, France

^b Service de néphrologie-transplantation, Necker, Paris, France

^c Service de néphrologie-transplantation, CHU Lapeyronie, Montpellier, France

Introduction. - Des réductions de doses (RD) ou des interruptions de dose (ID) fréquentes au cours de la 1^{re} année post-Tx ont été décrites avec MMF, ce qui serait délétère à long terme pour la survie du greffon.

Objectif. - Évaluation de la tolérance de EC-MPS en association avec la ciclosporine (CsA-ME) et les corticoïdes chez des TR de novo.

Patients et méthodes. - Deux cent trois pts ont été inclus et ont reçu EC-MPS 720 mg 2 X /jour, des corticoïdes, CsA-ME (administration précoce à J0 vs retardée à J6) à la posologie initiale de 8 mg/kg par jour (C2h) et des anticorps monoclonaux anti-IL2R. Tous les pts ont été inclus dans l'analyse de la tolérance.

Résultats. - Au cours des 12 m, l'exposition à EC-MPS a été élevée, avec une dose médiane de 1440 mg. La dose quotidienne moyenne a été de 1352 mg ($n = 153$). 137 pts (68 %) ont maintenu une dose pleine (DP), sans interruption de dose (ID), ou réduction de doses (RD) (définies comme une absence de doses ou une RD \geq cinq jours consécutifs) et 26 pts (13 %) ont présenté une ID. Dans la population sans RRG ($n = 148$), la DP a été maintenue chez 100 pts (68 %), 28 (19 %) ont eu une RD, et 20 (14 %) ont eu une ID. Dans la population avec RRG ($n = 49$), la DP a été maintenue chez 33 pts (67 %), 11 (22 %) ont eu une RD, et cinq (10 %) une ID. Causes d'ID : leucopénie (14 pts), effets GI (9 pts), infection à CMV (7 pts). Causes de RD : leucopénie (15 pts) et effets GI (9 pts). Un arrêt prématuré du traitement a été décrit chez 50 pts (25 %). 42 pts sont sortis de l'étude en raison d'un EI (84 %). Aucun arrêt prématuré n'est

dû à un effet GI. Quatre cas de cancers ont été rapportés : un cancer du poumon, deux lymphomes et une leucémie.

Discussion. - Le maintien d'une exposition élevée au EC-MPS et un très faible pourcentage de RD et d'ID chez les pts avec ou sans RRG au cours des 12 m, pourraient être bénéfique pour le devenir à long terme du greffon.

Conclusion. - Cette étude a montré que EC-MPS en association avec CsA-ME administration précoce ou retardée et des corticoïdes était bien toléré chez les TR de novo.

AT013

Affiche Transplantation
Immunosuppression

Tolérance du mycophénolate sodique (EC-MPS) en association avec la ciclosporine microémulsion (CsA-ME) et des corticoïdes chez des transplantés rénaux (TR) de novo : étude prospective sur 12 mois

C.H. Legendre^a, L. Rostaing^b, G. Mourad^c

Pour le groupe d'étude myPROMS

^a Service de néphrologie-transplantation, Necker, Paris, France

^b Service de néphrologie-transplantation, Rangueil, Toulouse, France

^c Service de néphrologie-transplantation, Lapeyronie, Montpellier, France

Introduction. - Les études pivots ont montré que EC-MPS est équivalent au MMF, cependant sa tolérance n'a pas été rapportée sur une large population.

Patients et méthodes. - Trois études en ouvert ont été conduites dans le cadre de myPROMS (Étude Multicentrique et Prospective de EC-MPS), chez des TR de novo, dans 39 centres et cinq pays (Europe-USA). Tous les patients ont reçu EC-MPS + CsA-ME (C2-h) + Ac anti IL2-R + corticoïdes. Les pts ont été randomisés dans les groupes de fourchettes de concentrations cibles de C2 et d'introduction retardée de ce dernier. Cette analyse avait pour objectif d'évaluer la tolérance de EC-MPS.

Résultats. - Quatre cent cinquante-six patients, âgés de 47 ± 13 ans ont été inclus ; 64 % de sexe masculin, 81 % de race caucasienne et 12 % de race noire. Première Tx avec temps moyen d'ischémie froide de 14 heures pour 94 % des patients, donneur cadavérique 73 % des patients. Quatre cent trente patients (94 %) ont terminé l'étude. Jusqu'à la semaine 4, > 94 % des patients ont reçu une dose quotidienne cible d'au moins 1440 mg de EC-MPS, toujours administrée à M3 à 85 %, à M6 à 82 % et à M12 à 81 % des

patients. 99,6 % des patients ont présenté un événement indésirable (EI) ou une infection, 48 % hématologiques et 78 % GI. Lors de l'analyse des réductions de doses (RD) (définie comme une RD d'une durée 35 jours), 72 % des patients n'ont pas nécessité de RD, 129 patients (28 %) ont eu une RD dont 113 patients (25 %) pour EI. Le délai moyen de survenue de la 1^{re} RD a été de 85 jours (médiane 50 jours). Des interruptions de dose (ID) ont été décrites chez 83 patients (18 %), dont 74 (16 %) en raison d'EI. Le délai médian de survenue de la 1^{re} ID a été de 95 jours (médiane dix jours). Les événements présentés dans le Tableau ont été la raison principale des RD ou ID.

	RD total (%)	ID total (%)
Leucopénie	36 (8,1)	24 (5,3)
Diarrhée	15 (3,3)	6 (1,3)
Infection à CMV	8 (1,8)	10 (2,2)
Neutropénie	9 (2)	7 (1,5)

Discussion. - Le faible taux de RD et d'IT ainsi que le maintien d'une exposition élevée au EC-MPS démontrent une bonne tolérance.

Conclusion. - EC-MPS a démontré une bonne tolérance chez des TR de novo. Les RD ou ID ont été principalement dues à des EI hématologiques, et peu aux effets GI.

AT014

Affiche Transplantation
Immunosuppression**Apomygre : concentrations contrôlées vs doses fixes de MMF : résultats à six mois d'une étude multicentrique randomisée**

Y. Le Meur ^a, M. Buchler ^b, S. Lavaud ^c, I. Etienne ^d, P.F. Westeel ^e, A. Thierry ^f, S. Caillard ^g, F. Villemain ^h, C. Allard ⁱ, L. Rostaing ^j, E. Thervet ^k, P. Marquet ^l

^a Service de néphrologie, CHU de Limoges, France

^b Service de néphrologie, CHU de Tours, France

^c Service de néphrologie, CHU de Reims, France

^d Service de néphrologie, CHU de Rouen, France

^e Service de néphrologie, CHU d'Amiens, France

^f Service de néphrologie, CHU de Poitiers, France

^g Service de néphrologie, CHU de Strasbourg, France

^h Service de néphrologie, CHU d'Angers, France

ⁱ Service de néphrologie, CHU de Caen, France

^j Service de néphrologie, CHU de Toulouse, France

^k Service de transplantation, hôpital Necker, Paris, France

^l Service de pharmacologie, CHU de Limoges, France

Introduction. - De nombreux arguments plaident pour le suivi thérapeutique pharmacologique du MMF mais la preuve définitive de son utilité clinique n'est pas établie.

Patients et méthodes. - Nous avons conduit une étude randomisée dans 11 centres de transplantation en France. Tous les patients, à faible risque immunologique, ont été traités par une quadruple immunosuppression : basiliximab, Csa, MMF, stéroïdes. Le groupe dose fixe (DF) a reçu 2 g de MMF par jour. Le groupe concentration contrôlée (CC, 70 patients) a reçu initialement 2 g de MMF adapté ensuite pour obtenir une aire sous la courbe (AUC) d'acide mycophénolique (MPA) de 40 mg/heure par litre. Les AUC ont été calculées par un estimateur bayésien à J7, J14, M1, M3, M6 mais non rendues au clinicien dans le groupe DF.

Résultats. - L'exposition au MPA était significativement supérieure dans le groupe CC à J14, M1 et M3 : 34 vs 28, 45 vs 34, 45 vs 38 mg/heure par litre ($p < 0,01$). Le pourcentage de patients dans les cibles thérapeutiques recommandées (> 30 mg/heure par litre) était nettement supérieur dans le groupe CC : 67 vs 31 % à J14, 90 vs 56 % à M1. Les doses moyennes de MMF nécessaires dans le groupe CC ont été : 2700 mg J14, 2950 mg M1, 2280 mg M3. À six mois les AUC de MPA et les doses nécessaires de MMF étaient redevenues identiques dans les deux groupes.

Les survies patients et greffons étaient similaires. Il y avait significativement moins de rejets aigus cliniques et prouvés histologiquement dans le groupe CC : 6 vs 14, 3 vs 11 ($p < 0,02$). On ne constatait pas à l'inverse de différence en terme d'effets secondaires dans les deux groupes : effets digestifs, anémie, neutropénie, infections virales et bactériennes.

Discussion. - L'étude Apomygre établit la faisabilité du suivi thérapeutique pharmacologique du MMF fondé sur l'estimation de l'AUC de MPA par méthode bayésienne. L'obtention plus rapide d'une exposition au MPA dans les cibles thérapeutiques recommandées diminue de façon significative le risque de rejet aigu mais ne s'accompagne pas d'une augmentation des effets secondaires.

Conclusion. - Le suivi thérapeutique devrait s'imposer dans l'avenir pour les patients traités par MMF.

AT015

Affiche Transplantation
Immunosuppression**Conversion au mycophénolate sodique (EC-MPS) de patients transplantés rénaux (TR) sous traitement d'entretien par MMF : résultats d'une étude internationale multicentrique et prospective**

B. Bourbigot ^a, P. Deteix ^b, F. Pietruck ^c, W. Arms ^d, B. Suwelack ^e, B. Nashan ^f

^a Service de néphrologie-transplantation, CHU de Brest,

^b Service de néphrologie-transplantation, CHU de Clermont Ferrand, France

^c Service de néphrologie-transplantation, CHU d'Essen, Allemagne

^d Service de néphrologie-transplantation, CHU de Cologne, Allemagne

^e Service de néphrologie-transplantation, CHU de Munster, Allemagne

^f Service de néphrologie-transplantation, CHU de Dalhousie, Canada

Introduction. - EC-MPS est une formulation libérant l'acide mycophénolique (MPA) dans l'intestin grêle afin de protéger les voies digestives supérieures. Les études pivots montrent que EC-MPS a une efficacité et une tolérance comparables à celles du mycophénolate mofétil (MMF) chez des TR. L'objectif de cette étude en ouvert, à un bras est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la conversion de patients TR sous traitement d'entretien par le MMF au EC-MPS.

Patients et méthodes. - À l'entrée dans l'étude, les patients recevant 1000 (27 %), 1500 (24 %), ou 2000 mg/jour (47 %) de MMF sont passés à des doses équimolaires de EC-MPS (respectivement 720, 1080, ou 1440 mg/jour) + CsA-ME ± corticoïdes. Deux cent vingt-six patients de 17 centres en Allemagne, France, et Autriche, d'âge 50 ± 12 ans, de sexe masculin (65 %) et de race caucasienne (98 %) ont été inclus.

Résultats. - 93,4 % des patients ont terminé l'étude. Six mois après le passage à EC-MPS, on observe 2,2 % de rejets aigus prouvés par biopsie (RAPB) et 0,9 % de rejets chroniques. Aucune perte du greffon ou décès n'a été rapportée. L'analyse de la fonction rénale (FR) a montré une modification de la clairance de la créatinine (Cockcroft-Gault) de moins $0,8 \pm 9,6$ ml/min et des taux de la créatinine plasmatique de plus $4,3 \pm 22,5$ μ mol/l par rapport aux valeurs initiales. Aucune altération de la FR n'a été notée suite au passage du MMF au EC-MPS. L'incidence des événements indésirables (EI) a été de 76 %. Vingt et un pour cent de l'ensemble des EI étaient de type gastro-intestinal (GI). Un cas de thrombopénie et deux cas de leucopénie ont été rapportés. Des réductions de doses (RD) de EC-MPS ou des interruptions de doses (ID) en raison d'EI ont été décrites chez respectivement 1,8 et 2,2 % des pts. Des EI GI ont nécessité une RD voire une ID chez cinq patients.

Discussion. - Lors de la conversion chez des TR de MMF à des doses équimolaires de EC-MPS l'efficacité a été maintenue avec une bonne tolérance.

Conclusion. - Ces données montrent que les pts TR peuvent passer du MMF au EC-MPS sans que l'efficacité et la tolérance en soient affectées.

AT016

Affiche Transplantation
Immunosuppression

Excellente fonction du greffon à 24 mois chez des patients transplantés rénaux de novo traités par évérolimus, basiliximab et ciclosporine à dose réduite

M.C. Moal ^a, P.H. Lang ^b, J. Dantal ^c, D. Glotz ^d, N. Lefrançois ^e

^a Service de néphrologie, CHU de Brest, France

^b Service de néphrologie, CHU Henri-Mondor, Créteil, France

^c Service de néphrologie, CHU de Nantes, France

^d Service de néphrologie, hôpital Saint-Louis, Paris, France

^e Service de néphrologie, hôpital Édouard-Herriot, Lyon, France

Objectif. - L'évérolimus est un inhibiteur du signal de prolifération utilisé en association avec la ciclosporine (CsA) à faible dose et des corticoïdes dans la prévention du rejet d'allogreffe. Nous rapportons ici les résultats de tolérance et d'efficacité à 24 mois de ce nouveau schéma thérapeutique avec induction par basiliximab

Patients et méthodes. - Deux cent cinquante-six patients ont été inclus dans cette étude multicentrique, comparative, ouverte (durée d'un an avec une période d'extension de deux ans) et ont été randomisés pour recevoir l'évérolimus à la dose de 1,5 mg/jour ($n = 117$) ou 3 mg/jour ($n = 139$). Les concentrations résiduelles C_0 d'évérolimus devaient être supérieures ou égales 3 ng/ml. Les concentrations cibles C_2 de CsA (ng/ml) ont été comprises entre 500 et 700 (semaines zéro à huit) et entre 350 et 450 (après la semaine 8). Deux cent trois patients (91 dans le groupe 1,5 mg et 112 dans le groupe 3 mg) ont été inclus dans l'extension.

Résultats. - À 24 mois, 69,2 % (groupe 1,5 mg) et 68,3 % (groupe 3 mg) des patients recevaient toujours le médicament de l'étude. L'incidence du critère composite associant RAPB, perte du greffon, décès ou perdus de vue à 24 mois était, dans la population en ITT, de 20 et 25 % ($p = ns$) respectivement dans les groupes 1,5 et 3 mg. L'incidence de ce même critère composite était plus faible dans la population traitée dans l'étude d'extension mais comparable entre les deux groupes (12 % et 17 %, $p = ns$), comme l'était l'incidence du RAPB (12 et 14 %, $p = ns$). La clearance calculée de la créatinine (Cockcroft-Gault) était en moyenne de 67 et 65 μ mol/l à 12 mois et de 63 et 61 μ mol/l à 24 mois dans la population traitée dans l'étude d'extension recevant 1,5 et 3 mg, tandis que l'incidence des infections à CMV était de 2,6 et 2,9 %. Les taux de survie des patients et des greffons étaient respec-

tivement de 100 et 98,3 % (groupe 1,5 mg) et de 96,4 et 94,2 % (groupe 3 mg), ($p = ns$).

Discussion. - L'analyse effectuée sur la population traitée montre de meilleurs résultats chez les patients continuant le traitement durant l'extension. L'extension de l'étude se poursuit afin d'obtenir des résultats à 36 mois.

Conclusion. - L'efficacité et le maintien d'une bonne fonction rénale chez les patients traités par évérolimus associé à de faibles doses de ciclosporine se confirment à 24 mois. La dose initiale de 1,5 mg permet l'obtention d'une excellente survie des patients et des greffons.

AT017

Affiche Transplantation
Immunosuppression**Impact de la corticothérapie sur la pharmacocinétique de l'acide mycophénolique chez les transplantés rénaux**

R. Fickl^a, H. Mazouz^a, P.F. Westeel^a, L. Harbouche^a, M. Monge^a, I. Meesemaeker^a, R. Makdassi^a, A.S. Hurtel^b, L. Harry^b, G. Choukroun^a, A. Fournier^a

^a Service de néphrologie, hôpital sud, CHU d'Amiens, Amiens, France

^b Service de pharmacologie, hôpital sud, CHU d'Amiens, Amiens, France

Introduction. - Plusieurs études ont montré une variation (augmentation progressive) de l'aire sous la courbe (AUC) de l'acide mycophénolique (MPA) durant les premiers mois post-transplantation. Quelques paramètres ont été avancés pour expliquer cette variation tels que le taux d'albumine sérique, le niveau de fonction rénale, la fonction hépatique, les médicaments associés, notamment les anticalcineurines. Le rôle potentiel des corticoïdes reste encore méconnu. L'effet des corticoïdes est complexe. Ils agissent sur le métabolisme de nombreuses molécules à travers la glycoprotéine P et le cytochrome P450 notamment.

Patients et méthodes. - Afin d'explorer l'effet des différents dosages ou l'arrêt des corticoïdes sur la pharmacocinétique du mycophénolate mofétil (MMF), nous avons analysé l'aire sous la courbe (AUC) de l'acide mycophénolique (MPA) chez 130 transplantés rénaux avec des dosages faits à différentes périodes post-greffe. La technique utilisée est l'HPLC.

Résultats. - L'AUC MPA augmente progressivement, à dose inchangée, durant le premier semestre post-greffe. Pour une posologie identique de MMF, l'AUC MPA est significativement plus basse chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant une corticothérapie par

rapport au groupe ne recevant pas de corticoïdes (32,7 vs 58,1 µg/heure par ml, $p = 0,001$). En revanche, le taux résiduel de MPA n'est pas différent entre ces deux groupes (1,73 vs 1,71 µg/ml). L'écart de taux sériques de MPA entre les deux groupes de patients apparaît à partir d'une heure après la prise de MMF (9,4 vs 13,2 µg/ml).

Une relation inverse et significative est retrouvée entre la posologie de prednisone et l'AUC MPA ($r = -0,45$, $p = 0,002$). Cet effet des corticoïdes sur l'AUC MPA est retrouvé aussi bien à la dose unitaire de 500 mg que 1 g de MMF en deux prises par jour.

Discussion. - Ces données impliquent une probable interférence entre la corticothérapie et le métabolisme du MMF.

Conclusion. - Ces résultats suggèrent une relation inverse entre la dose de corticoïdes et l'AUC MPA. La confirmation de ces données pourrait inciter à tenir compte de cet effet dans le choix des schémas d'immunosuppression et les ajustements de doses à la fois pour la prévention du rejet et pour mieux gérer les effets secondaires.

AT018

Affiche Transplantation
Immunosuppression**Facteurs prédictifs de modifications de dose d'acide mycophénolique durant la première année suivant la transplantation rénale**

N. Kamar, L. Oufroukhi, O. Cointault, D. Ribes, L. Lavayssière, L. Nogier, L. Esposito, D. Durand, L. Rostaing

Service de néphrologie, dialyse et transplantation rénale, hôpital Rangueil, Toulouse, France

But. - Le but de ce travail était de déterminer les facteurs prédictifs de modifications de dose d'acide mycophénolique (MPA) durant la première année suivant la transplantation.

Patients et méthodes. - Entre janvier 2002 et avril 2003, 159 transplantations rénales ont été réalisées dans notre centre. Tous les patients recevant du MPA à un mois et ayant un greffon fonctionnel à un an ont été inclus dans cette étude ($n = 130$).

Résultats. - Durant la première année, des modifications de dose (arrêt, interruption et réduction de dose) ont été effectuées chez 57 patients (43,85 %) (groupe I) alors que 73 n'en ont pas eu (groupe II). Le délai moyen entre la transplantation et la première réduction de dose était de 82 ± 11 jours. L'âge du donneur et du receveur, le taux d'anticorps anti-HLA maximal et, lors de la transplantation, le nombre de transplantations antérieures, la durée de l'ischémie froide, ainsi

que le taux de créatinine plasmatique à un mois, étaient significativement plus élevés dans le groupe I. La clairance de la créatinine du donneur et celle du receveur à un mois, ainsi que le taux de lymphocytes prétransplantation étaient significativement plus bas dans le groupe I. Les modifications de dose étaient également plus fréquentes chez les patients recevant du mycophénolate mofétil par rapport à ceux recevant du mycophénolate sodique, chez ceux ayant un traitement d'induction par sérum antilymphocytaire par rapport à ceux ayant reçu des anticorps monoclonaux anti-CD25, chez ceux recevant du sirolimus, et chez ceux ayant une virémie cytomégalovirus positive. L'analyse multivariée a montré que l'âge du donneur, le taux d'anticorps anti-HLA maximal, le taux de lymphocytes prétransplantation, le traitement par sirolimus, et la présence d'une virémie positive étaient des facteurs indépendants prédictifs de modifications de dose durant la première année suivant la transplantation. À un an, la fonction rénale était significativement meilleure chez les patients n'ayant pas eu de modifications de dose.

Discussion. - Des facteurs liés au donneur, d'autres liés au receveur avant la transplantation, ainsi que l'utilisation du sirolimus semblent être associés aux modifications de doses de MPA durant la première année suivant la transplantation.

Conclusion. - Presque 45 % des patients ont des modifications de dose de MPA durant la première année.

AT019

Affiche Transplantation Immunosuppression

Efficacité et tolérance d'un traitement initial par fortes doses de mycophénolate mofétil en association avec un traitement d'induction et de faibles doses de cyclosporine pour les greffons à risque

N. Pallet, D. Anglicheau, F. Martinez, M.F. Mamzer, C.H. Legendre, E. Thervet

Service de transplantation rénale, hôpital Necker, Paris, France

Introduction. - L'utilisation de greffons marginaux expose au risque de reprise retardée de fonction rénale (RRF). Nous avons étudié l'efficacité et la tolérance d'un traitement combinant de fortes doses de mycophénolate mofétil (MMF), une induction par basiliximab (SIM) ou ATG, une introduction retardée de cyclosporine (CsA) à faible posologie et des stéroïdes à faibles doses.

Patients et méthodes. - Cette étude a inclus 54 patients entre janvier 1999 et décembre 2004. Le risque de reprise retardée de fonction (RRF) était défini par l'un des facteurs suivants : donneur ≥ 50 ans ; décès par pathologie cardiovasculaire ; ischémie froide > 24 heures ; ethnie noire du receveur ; PRA < 30 %. La RRF était définie comme la nécessité d'une dialyse durant la première semaine post-greffe. Le protocole d'immunosuppression associait : corticoïdes, MMF à la posologie de 3 g/jour, CsA introduite au septième jour (4 mg/kg par jour) avec des C2 cibles 600 à 800 ng/ml. Le traitement d'induction comportait soit du SIM (20 mg J0 et J4) ($n = 40$) ou de l'ATG ($n = 14$) pendant dix jours.

Résultats. - La durée moyenne de suivi a été de 9,5 mois. Dans les groupes ATG et SIM, une RRF a été observée respectivement chez 84 vs 48 % des patients. L'incidence de rejet a été identique dans les deux groupes (7,5 %). La fonction rénale à un an était comparable dans les deux groupes (respectivement 154 vs 139 mmol/l). En ce qui concerne la tolérance, 58 % des patients ont eu une diminution de posologie de MMF durant le premier mois [en raison de symptômes digestifs (39 %) ou de leucopénie (19 %)]. Dans le groupe ATG, 59 % des patients ont développé une leucopénie vs 7,5 % dans le groupe SIM, $p < 0,05$). L'induction par ATG a augmenté le risque d'infection à CMV (24 vs 7,6 %, $p < 0,05$).

Discussion. - L'utilisation de MMF à la dose fixe de trois grammes par jour en cas de risque de RRF est associée à une incidence très faible de rejet. L'utilisation d'une induction par ATG majore le risque de leucopénie et d'infection à CMV.

Conclusion. - Lors de greffes à risque de RRF, l'association MMF trois grammes, corticoïdes et CsA à J7 avec une induction biologique est efficace sur la prévention des rejets et bien tolérée cliniquement.

AT020

Affiche Transplantation Immunosuppression

Étude prospective comparant l'incidence des troubles digestifs chez les transplantés rénaux de novo recevant du mycophénolate mofétil ou du mycophénolate sodique

N. Kamar, L. Oufroukhi, D. Ribes, O. Cointault, L. Lavayssière, M.B. Nogier, L. Esposito, D. Durand, L. Rostaing

Service de néphrologie, dialyse et transplantation rénale, hôpital Rangueil, Toulouse, France

Objectif. - Le but de cette étude était de déterminer prospectivement l'incidence des troubles digestifs chez les transplantés rénaux de novo recevant de l'acide mycophénolique (MPA).

Patients et méthodes. - Entre janvier 2002 et avril 2003, 159 transplantations rénales ont été réalisées dans notre centre. Tous les patients recevant du MPA à un mois et ayant un greffon fonctionnel à un an ont été inclus dans cette étude ($n = 130$). Quatre-vingt-treize patients recevaient du mycophénolate mofétil (MMF) (groupe I) et 37 patients recevaient du mycophénolate sodique (MPS) (groupe II). Durant la première année suivant la transplantation, chaque patient a rempli chaque mois un questionnaire concernant les troubles digestifs, et ce en présence d'un médecin. Des examens biologiques étaient réalisés lors de chaque visite. En cas de diarrhée sévère (≥ 3 épisodes par jour pendant plus de deux mois, en l'absence d'infection digestive ou d'amélioration après réduction de dose de MPA) ou en cas de perte de poids, une gastroscopie avec biopsies duodénales avec ou sans coloscopie étaient réalisées.

Résultats. - L'incidence de diarrhée durant la première année post-transplantation était similaire dans les deux groupes (19 % dans le groupe I et 13,5 % dans le groupe II, $p = ns$). En cas de diarrhée, sa fréquence et sa sévérité étaient similaires dans les deux groupes. Le délai entre la transplantation et le premier épisode diarrhéique, ainsi que l'incidence de nausées, vomissements, et douleurs abdominales étaient également similaires dans les deux groupes. Une perte de poids a été observée chez seulement trois patients du groupe I. Aucun patient n'a développé un syndrome de malabsorption. Une gastroscopie a été réalisée chez quatre patients du groupe MMF. Aucun cas d'atrophie villositaire duodénale n'a été retrouvé. Deux patients ont bénéficié d'une coloscopie qui était normale. Une coproculture positive a été retrouvée chez un seul patient du groupe I. La diarrhée a disparu spontanément chez dix patients sur 18 dans le groupe I et chez tous les patients du groupe II ($n = 5$) ($p = 0,1$). Sur les huit patients restant du groupe I, une réduction de dose a été nécessaire chez cinq patients et une interruption de traitement précédée d'une réduction de dose a été nécessaire chez trois patients.

Discussion. - L'incidence des troubles digestifs est similaire chez les patients recevant du MMF ou du MPS. Le nombre de réductions de dose tend à être inférieur sous MPS.

Conclusion. - La tolérance gastro-intestinale des deux formulations de MPA est similaire.

AT021

Affiche Transplantation
Immunosuppression

Remplacement de mycophénolate mofétil (MMF) par mycophénolate de sodium gastroprotégé (MPS-EC) chez les transplantés rénaux comme alternative dans l'intolérance gastro-intestinale sévère

C. Vela ^a, S. Canet ^a, G. Mourad ^b

^a Service de néphrologie et soins intensifs, hôpital Saint-Jean, Perpignan, France

^b Service de néphrologie et transplantation, CHU Lapeyronie, Montpellier, France

Introduction. - Plusieurs essais cliniques lors des dix dernières années ont montré que l'association de mycophénolate mofétil (MMF), à une corticothérapie et un inhibiteur de calcineurines est supérieur à l'azathioprine dans la prévention du rejet aigu en transplantation d'organes. L'effet secondaire le plus fréquemment observé dans cette population est l'intolérance digestive (nausées, vomissements, diarrhée, constipation, dyspepsie, flatulences, anorexie). Ces patients répondent en général à un fractionnement ou réduction des doses de MMF. Malheureusement, ces modifications sont souvent associées à une augmentation du nombre de rejets aigus et une perte de greffons plus importante en transplantation rénale. Le mycophénolate de sodium gastroprotégé (MPS-EC) est au moins en théorie mieux toléré du point de vue digestif. Des essais cliniques comparatifs montrent par contre un profil de tolérance similaire. Peu de données existent en revanche chez des patients pour lesquels le MMF a été remplacé par MPS-EC à cause des troubles digestifs.

Patients et méthodes. - Nous avons étudié une population de 12 patients (sept hommes, cinq femmes), âgés de $47,97 \pm 12$ années, transplantés depuis $6,72 \pm 7,1$ années, miss match $3,09 \pm 0,8$, quatre patients présentant une néphropathie chronique du greffon, 11 premières greffes, une seconde greffe. Tous ont vu leur traitement par MMF remplacé par MPS-EC, à cause d'une intolérance digestive sévère.

Résultats. - Après trois mois de traitement par MPS-EC : il n'existait pas de différence au niveau des taux d'urée $13,73 \pm 5$ vs $14,5 \pm 3,8$ mmol/l, créatinine 177 ± 34 vs 177 ± 18 mmol/l, globules blancs, hémoglobine $11,16 \pm 2,3$ vs $12,43 \pm 2,3$ g/dl, plaquettes $268\,000 \pm 121\,000$ vs $220\,000 \pm 74\,000$ /MM3, et poids du patient $74,12 \pm 20$ vs $74,7 \pm 20$ kg.

Discussion. - Le temps de traitement par MPS-EC après le remplacement a été de $4,01 \pm 2,19$ mois, trois patients (25 %) ont interrompu le traitement

par MPS-EC, deux pour persistance d'intolérance digestive, et un à cause de la perte du greffon. Aucun trouble digestif important n'a été observé chez les neuf patients qui ont continué le traitement par MPS-EC.

Conclusion. - Nous concluons que le remplacement de MMF par MPS-EC à doses équimolaires dans une population ciblée de transplantés rénaux présentant des effets secondaires gastro-intestinaux sévères, donne comme résultat une meilleure tolérance du traitement immunosuppresseur.

AT022

Affiche Transplantation
Immunosuppression

Relation entre le magnésium sérique, le magnésium érythrocytaire et les taux plasmatiques des anticalcineurines chez les transplantés rénaux

H. Mazouz^a, P.F. Westeel^a, C. Popa-Crina^a, T. Sadek^a, R. Fickl^a, M. Monge^a, G. Henon^b, G. Choukroun^a, A. Fournier^a

^a Service de néphrologie, hôpital sud, CHU d'Amiens, France

^b Service de biochimie, hôpital sud, CHU d'Amiens, France

Introduction. - Le lien entre déplétion en magnésium et lésions histologiques de néphrotoxicité des anticalcineurines a été rapporté dans des études expérimentales. De même, la déplétion en magnésium pourrait être impliquée dans les effets indésirables neurologiques des anticalcineurines. Le but de cette étude prospective est d'analyser un éventuel lien entre les taux sériques d'anticalcineurines et le pool de magnésium.

Patients et méthodes. - Les taux de magnésium sérique (sMg), érythrocytaire (eMg) et urinaire (uMg) ont été mesurés de manière prospective chez 216 transplantés rénaux ayant une fonction rénale stable. La relation entre les taux de magnésium et les taux résiduels de ciclosporine (C0 CsA), de tacrolimus (C0 FK), et le C2 de ciclosporine (C2 CsA) a été analysée.

Résultats. - Chez l'ensemble des patients les taux de sMg et de eMg sont respectivement de $0,78 \pm 0,09$ mmol/l (N : 0,8 à 1 mmol/l) et $2,20 \pm 0,35$ mmol/l (N : 1,82 à 2,78 mmol/l). Il existe une relation significative et inverse entre le C0 CsA et le sMg ($r = -0,31$; $p = 0,0006$) et entre le C0 CsA et le eMg ($r = -0,45$; $p = 0,0001$). Il existe également une relation inverse significative entre le C0 FK et le eMg ($r = -0,51$; $p = 0,05$). La relation entre le C0 FK et le sMg n'atteint pas le seuil de significativité ($r = -0,45$; $p = 0,09$). Le sMg est

significativement plus bas chez les patients traités par tacrolimus par rapport au groupe traité par ciclosporine ($0,72 \pm 0,07$ vs $0,78 \pm 0,1$ mmol/l ; $p = 0,02$). La même tendance est retrouvée en ce qui concerne le eMg mais la différence est statistiquement non significative (respectivement $2,10 \pm 0,35$ mmol/l pour le groupe FK vs $2,05 \pm 0,31$ mmol/l pour le groupe CsA).

Il n'existe pas de relation significative entre d'une part le uMg et d'autre part le C0 CsA ou le C0 FK.

Conclusion. - Dans notre étude, il existe une relation significative entre des taux de magnésium sérique et érythrocytaire bas et des taux résiduels de ciclosporine et de tacrolimus élevés. Cette relation est également retrouvée en ce qui concerne le C2 de ciclosporine. Le déficit en magnésium est reflété de manière plus marquée par le taux de Mg intraérythrocytaire par rapport au taux de Mg sérique.

AT023

Affiche Transplantation
Immunosuppression

Homocystéine et traitement immunosuppresseur en transplantation rénale

H. Mazouz, P.F. Westeel, L. Harbouche, R. Fickl, I. Meesemaeker, G. Henon, G. Choukroun, A. Fournier

Service de néphrologie, hôpital sud, Amiens, France

Introduction. - L'homocystéine (Hcy) est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire. Chez les transplantés rénaux le taux plasmatique d'Hcy reste élevé même chez les patients ayant une fonction rénale sub-normale. Plusieurs publications ont évoqué l'implication de la ciclosporine pour expliquer cette élévation.

Patients et méthodes. - Dans le but d'étudier un éventuel lien entre le type de traitement immunosuppresseur et le taux plasmatique d'Hcy, nous avons comparé, l'Hcy mesurée à partir de six mois post-transplantation, chez 296 transplantés rénaux traités par une combinaison des immunosuppresseurs suivants : ciclosporine (CsA), azathioprine (Aza), tacrolimus (FK), mycophénolate mofétil (MMF) et corticoïdes (cs).

Résultats. - L'Hcy était significativement plus élevée dans les groupes CsA-Aza-cs ($23,2 \pm 7$ μ mol/l) et FK-Aza-cs ($23,4 \pm 11$ μ mol/l) par rapport au groupe CsA-cs ($18,3 \pm 7$ μ mol/l), au groupe FK-cs (15 ± 7 μ mol/l), au groupe CsA-MMF-cs ($15,2 \pm 5$ μ mol/l), et groupe FK-MMF-cs ($13,1 \pm 4$ μ mol/l). Lorsqu'on compare l'ensemble des patients recevant un traitement comportant

de l'azathioprine aux patients ne recevant pas l'azathioprine, on retrouve une différence significative d'Hcy, respectivement $23,7 \pm 7$ vs $17,6 \pm 6$ $\mu\text{mol/l}$ ($p = 0,001$). Une différence significative est également observée entre les deux groupes en terme de taux de folates plasmatiques (Aza+ : $4,5 \pm 1,8$ nmol/l vs Aza- : $7,3 \pm 4,4$ nmol/l ; $p = 0,003$). La différence de taux de folates intraérythrocytaires n'atteint pas le seuil de significativité (Aza+ : 310 ± 52 nmol/l vs Aza- : 434 ± 188 nmol/l ; $p = 0,12$). Il n'y avait pas de différence d'âge entre ces deux groupes ($43,8 \pm 14$ vs $43,5 \pm 10$ années). La créatinine était plus élevée dans le groupe Aza+ par rapport au groupe Aza- (respectivement 148 ± 41 vs 130 ± 38 $\mu\text{mol/l}$). L'analyse en régression logistique montre que le lien entre l'azathioprine et le taux d'Hcy est indépendant du niveau de fonction rénale (Hcy : $p = 0,0001$; créatinine sérique : $p = 0,31$).

Conclusion. - Chez les transplantés rénaux le traitement par azathioprine est associé à un taux d'Hcy plus élevé. Le mécanisme possible pourrait être une déplétion en folates.

AT024

Affiche Transplantation
Immunosuppression

Peut-on réduire d'emblée les doses de ciclosporine après transplantation rénale ? Méta-analyse des essais cliniques randomisés

F. Noel-Baron^a, D. Fouque^b, F. Gueyffier^a

^a Centre d'investigation clinique de Lyon, hôpital cardiologique, Hcl, Bron, France

^b Département de néphrologie, hôpital Édouard-Herriot, Hcl, Lyon, France

Objectif. - En transplantation rénale, les stratégies de réduction des doses de ciclosporine à distance de la greffe sont associées à une incidence accrue des rejets aigus, mais ne semblent pas altérer la survie du greffon. Cependant, l'administration de doses réduites de ciclosporine dès la greffe apparaît moins documentée. Afin d'évaluer l'impact de l'administration dès la greffe d'une dose faible de ciclosporine, par comparaison à une dose standard, nous avons réalisé la méta-analyse des essais cliniques randomisés disponibles. Les critères de jugements ont été la fonction rénale, l'incidence des rejets, la survie des patients et du greffon.

Matériels et méthodes. - Cinq essais cliniques correspondant aux critères de sélection prédéfinis ont été sélectionnés parmi 689 références identifiées dans la base de la *National Library of Medi-*

cine (Pubmed). Ces études ont inclus 1439 patients, avec un suivi moyen de 11 mois.

Résultats. - Les résultats suggèrent qu'une réduction précoce des doses de ciclosporine est associée à une augmentation statistiquement significative de la clairance de la créatinine à 12 mois à partir de deux études ($n = 478$, augmentation moyenne de la clairance de la créatinine estimée à 5,7 ml/minute, IC 95 %, [0,5 ; 10,8], $p = 0,03$). De plus, une réduction significative de la créatininémie à six mois et à un an est mise en évidence à partir des cinq études, pour un gain moyen estimé à 24 $\mu\text{mol/l}$ (IC 95 %, [18 ; 31], $p < 0,001$). Cet effet ne s'est pas accompagné d'une majoration significative du nombre de rejets aigus. Le risque relatif de rejet aigu à six mois est de 0,95 ; IC 95 % [0,66 ; 1,35], $p = 0,75$). À 12 mois, ce risque est de 1,01 ; IC 95 % [0,72 ; 1,40], $p = 0,97$.

Discussion. - L'analyse conjointe des essais inclus dans cette méta-analyse ne montre pas d'augmentation du risque de rejet lorsque l'on réduit la ciclosporine dès la transplantation. Bien qu'une hétérogénéité sur un des critères, la créatinine sérique, soit apparue entre les études, un effet significatif sur la fonction rénale est mis en évidence.

Conclusion. - L'introduction d'une dose réduite de ciclosporine, dès la transplantation s'accompagne d'une amélioration significative de la fonction rénale, en terme de clairance de la créatinine et de créatininémie, ceci sans majoration apparente du nombre de rejets, de perte du greffon et de décès à 12 mois. L'évaluation des données avec un suivi plus long concernant plus de patients reste cependant nécessaire.

AT025

Affiche Transplantation
Immunosuppression

Rituximab en traitement de sauvetage d'un rejet humoral

I. Abboud, D. Glotz

Service de néphrologie, hôpital Saint-Louis, Paris, France

Introduction. - Le rejet humoral (présence d'anticorps antidonneur avec marquage C4d des capillaires péri-tubulaires) est classiquement de très mauvais pronostic. Nous rapportons un cas traité efficacement par rituximab en association à la plasmaphérèse et aux immunoglobulines intraveineuses.

Patients et méthodes. - Il s'agit d'une patiente de 30 ans hyperimmunisée (pic d'anticorps anti-HLA à 95 %), ayant bénéficié d'une cure de désim-

munisation par immunoglobulines intraveineuses (IgIV), puis transplantée en présence le jour de la greffe d'un anticorps antidonneur (anti-B58, score 4 en Elisa haute définition), mais un Cross-match du jour négatif en lymphocytotoxicité sensibilisée. Le traitement d'induction comportait des IgIV et du sérum antilymphocytaire. La fonction rénale est parfaite dès J5, avec une créatinine à 85 $\mu\text{M/L}$. Au 10^e jour post-greffe, elle développe un rejet aigu humoral, avec marquage du C4d au niveau des capillaires péri tubulaires et signes périphériques de microangiopathie thrombotique.

Elle a été traitée par des échanges plasmatiques (remplacement à chaque séance d'un volume plasmatique par du plasma frais congelé), des IgIV (100 mg/kg après chaque séance de plasmaphérèse) et du rituximab (quatre cures hebdomadaires de 375 mg/m²).

Après une phase d'anurie initiale, la patiente récupère progressivement une fonction rénale quasi normale (créatininémie à 110 $\mu\text{M/L}$) qu'elle garde toujours actuellement à cinq mois post-rejet, sous traitement immunosuppresseur d'entretien associant corticoïdes, mycophénolate mofétil, tacrolimus et cures d'IgIV (1 g/kg par jour sur deux jours tous les 21 jours). Les recherches régulières d'anticorps antidonneur sont toutes négatives après le traitement du rejet.

Discussion. - Il s'agit du premier cas rapporté en France de rejet humoral traité efficacement par rituximab, après les résultats encourageants d'une série de cas aux États-Unis (Becker et al., Am. J. Transplant. 2004). Ces résultats incitent à une évaluation randomisée à large échelle du rôle du rituximab dans le rejet humoral en transplantation rénale.

Conclusion. - Nous présentons le cas d'un rejet aigu humoral associé à une microangiopathie thrombotique et à la présence d'anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur, traité efficacement par le rituximab en association aux échanges plasmatiques et aux immunoglobulines intraveineuses, avec maintien d'une fonction rénale sur un recul de cinq mois.

AT026

Affiche Transplantation
Immunosuppression

Augmentation de l'incidence d'alopécie chez les femmes recevant une transplantation rénopancréatique traitées par tacrolimus

L. Tricot ^a, C. Lebbé ^b, E. Pillebout ^c, F. Martinez ^a, P. Méria ^d, C.H. Legendre ^a, E. Thervet ^a

^a Service de transplantation rénale et soins intensifs, hôpital Necker, Paris, France

^b Service de dermatologie, hôpital Saint-Louis, Paris, France

^c Service de néphrologie, hôpital Saint-Louis, Paris, France

^d Service d'urologie, hôpital Saint-Louis, Paris, France

Introduction. - Les traitements immunosuppresseurs peuvent être associés à des effets indésirables cosmétiques gênants. Si la cyclosporine est associée à l'hirsutisme, le tacrolimus a été associé à des cas rares d'alopécie. Depuis 1998, nous utilisons le tacrolimus dans notre protocole pour la prévention des rejets après transplantation simultanée rénopancréatique. Le but de cette étude était d'évaluer l'incidence de l'alopécie dans cette population et des facteurs de risque possibles.

Patients et méthodes. - Entre 1995 et 2004, 59 transplantations simultanées ont été réalisées chez 58 patients (27 femmes et 31 hommes). Le traitement immunosuppresseur a associé des stéroïdes, un inhibiteur de la calcineurine (cyclosporine ($n = 11$) ou tacrolimus ($n = 46$)) et un inhibiteur des purines (azathioprine ou mycophénolate mofétil).

Résultats. - Une alopécie significative est survenue chez 14/46 patients recevant du tacrolimus (30 %) vs. Aucun patient recevant de la cyclosporine ($p < 0,01$). Le délai moyen d'apparition de l'alopécie a été 422 jours (100-1567). Parmi eux, 12 étaient des femmes et deux des hommes ($p < 0,01$). Les autres causes d'alopécie ont été exclues. Le traitement de l'alopécie avec du minoxidil local a été efficace dans tous les cas sauf un qui a nécessité la conversion du tacrolimus pour de la cyclosporine.

Discussion. - L'alopécie est une complication fréquente qui survient chez les femmes recevant une transplantation simultanée rénopancréatique, traitées par tacrolimus. La survenue est généralement après le 3^e mois. La pathogénie n'est pas connue.

Conclusion. - Cette complication cosmétique doit être connue et expliquée aux patients avant la transplantation pour éviter des problèmes de compliance.

AT027

Affiche Transplantation
Immunosuppression

Effet à long terme de la conversion d'inhibiteurs de calcineurine en mycophénolate mofétil sur la fonction rénale des patients transplantés hépatiques

C. Creput ^a, S. Beaudreuil ^a, F. Blandin ^b, B. Roche ^b, D. Samuel ^b, B. Charpentier ^a, A. Durrbach ^a

^a Service de néphrologie, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

^b Service d'hépatologie, Paul-Brousse, Villejuif, France

Introduction. - L'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine (ICN) en transplantation hépatique induit la survenue fréquente d'insuffisance rénale chronique. Le but de cette étude est d'évaluer la conversion de CNi en Cell Cept (MMF) (1,5-2 g/d) chez les transplantés hépatiques sur la fonction rénale et sa tolérance.

Patients et méthodes. - Quarante-neuf malades ayant une insuffisance rénale chronique définie par une clairance de la créatinine (CCL) (Cockcroft et Gault) inférieure à 60 ml/minute ou une réduction de plus de 15 % de la clairance de la créatinine en un an et ayant un suivi de plus d'un an ont eu une conversion thérapeutique de ICN en MMF. L'ICN a été diminué ou interrompu

Résultats. - Les malades étaient transplantés depuis $7,8 \pm 4,4$ ans. Leur âge moyen était $51 \pm 9,4$ ans. Onze pour cent, 48 % et 17 % des patients ont diminué de 25, 50 ou 75 % le dosage de l'ICN, respectivement et 23 % des malades ont interrompu le traitement par ICN après l'introduction de MMF. Leur CCL moyenne était de $42,9 \pm 14$ ml/minute quand MMF a été introduit. Leur CCL était de $60,3 \pm 19,6$, $52,9 \pm 14,9$, $51,1 \pm 15,2$ trois, deux et un an(s) avant l'introduction du MMF respectivement ($p < 0,0001$). Le taux de déclin de la CCL des deux dernières années avant l'introduction du MMF était $-5,6 \pm 5$ ml/minute par an. Après l'introduction de MMF et la réduction de CNi, la CCL a augmenté sensiblement un, deux et trois ans après et était $48,8 \pm 17$, $49,9 \pm 18$, $58,4 \pm 20$ ml/minute ($p < 0,0001$, $0,0001$, $0,03$ respectivement). L'augmentation moyenne de CCL par an les deux dernières années était de $+3,2 \pm 4,3$ ml/minute par an et était sensiblement différente de la période pré-MMF ($p < 0,0001$). Six patients n'ont pas eu une amélioration de leur fonction rénale à un an. Cependant, leur taux de CCL a diminué après l'introduction de MMF. Un patient a dû être dialysé. Quatorze patients recevaient FK506 et 34 Neoral. On n'a observé aucune différence en réponse à la réduction du CNi entre les deux groupes. Aucun des patients n'a développé de rejet aigu ou chronique. Seulement un patient a dû arrêter le MMF dû à une neutropénie.

Conclusion. - Chez les malades transplantés pour une affection hépatique qui ont développé secondairement une insuffisance rénale la réduction ou l'interruption des ICN avec l'introduction de MMF est sûre et est associée à une amélioration de la fonction rénale.

AT028

Affiche Transplantation
Immunosuppression

Arrêt précoce des corticoïdes au court des greffes rein-pancréas : expérience monocentrique

M. Aoun ^a, P. Eschevege ^b, S. Droupy ^b, J. Duranteau ^c, C. Hiesse ^d, G. Benoît ^b, B. Charpentier ^a, A. Durrbach ^a

^a Service de néphrologie, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

^b Service d'urologie, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

^c Service d'anesthésie, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

^d Service de néphrologie, hôpital, Pointe-à-Pitre, France

Introduction. - Chez les malades ayant un diabète de type 1, la transplantation combinée rein-pancréas permet la correction efficace du diabète et le traitement de l'insuffisance rénale chronique. Les complications de ces transplantations incluant les infections, la non fonction du greffon pancréatique restent fréquentes. Elles sont favorisées par l'utilisation des corticoïdes

Patients et méthodes. - Vingt-quatre malades ayant un diabète de type 1 ont reçu consécutivement une greffe combinée rein-pancréas. Le traitement immunosuppresseur comportait des stéroïdes de J0 à J4, des thymoglobuline de J0 à J4, du tacrolimus (0,2 mg/kg par jour) et du Cell Cept (2 g/jour).

Résultats. - L'âge moyen des malades était de $33,4 \pm 10,3$ ans et des donneurs $40,5 \pm 6,15$ ans pour les donneurs. Cinquante pour cent des donneurs avaient plus de quatre non-appariements HLA. La survie des malades et du greffon rénal était de 100 % à un an. Un malade a présenté une thrombose artérielle et veineuse du pancréas (survie du greffon pancréatique 95 %). Un malade a présenté un rejet corticorésistant au 7^e mois. Deux malades ont eu une suspicion de rejet pancréatique traité par des fortes doses de stéroïdes. Six malades ont eu une leucopénie sévère nécessitant l'arrêt du Cell Cept et la réintroduction de corticoïdes. Deux malades ont développé un diabète de type 2 après le traitement d'un rejet. Aucun cas de diabète n'a été observé chez les malades ne recevant pas de corticoïdes. Le taux moyen HbA1c était $5,04 \pm 0,51$ % à six mois pour ceux qui ne recevaient pas de corticoïdes et de $5,13 \pm 0,58$ % pour les autres. Six malades ont eu une pyélonéphrite dont deux étaient à candida albicans. Deux malades ont eu une cholécystectomie pour une cholécystite aiguë. Trois malades ont eu une virémie et

une pneumopathie à cytomégalovirus. Deux patients ont développé un infarctus du myocarde aigu dans la période postopératoire.

Conclusion. - L'arrêt très précoce des stéroïdes associé à une induction courte par thymoglobulines suivi d'un traitement d'entretien par tacrolimus et Cell Cept permet une bonne survie des greffons rénaux et pancréatiques.

AT029 Affiche Transplantation Clinique

Causes immunologiques et non-immunologiques de protéinurie chez le transplanté rénal : implications physiopathologiques

J.M. Halimi, I. Laouad, M. Buchler, A. Al-Najjar, T. Sqalli Houssaini, V. Chatelet, H. Nivet, Y. Lebranchu

Service de néphrologie et immunologie clinique, université François-Rabelais, CHU de Tours, Tours, France

Introduction. - La protéinurie est un facteur de risque (FDR) d'insuffisance rénale chronique terminale dans la plupart des néphropathies. Cependant, les causes de protéinurie précoce sont mal connues en transplantation rénale.

Patients et méthodes. - Quatre cent quatre-vingt-quatre transplantés rénaux ayant le même traitement immunosuppresseur ont été évalués pendant la 1^{re} année de greffe. La relation entre protéinurie et paramètres immunologiques et non-immunologiques a été étudiée.

Résultats. - La protéinurie à trois mois et à six mois était plus abondante chez les patients ayant eu un ou deux rejets aigus (respectivement : $0,42 \pm 0,68$ contre $0,18 \pm 0,39$ g/jour, $p = 0,02$, et $0,44 \pm 0,90$ contre $0,23 \pm 0,84$ g/jour, $p = 0,03$).

L'existence d'une protéinurie était significativement associée à : l'âge de donneur (> 60 ans), un temps prolongé d'ischémie chaude et froide et une cause cardiovasculaire de décès du donneur ; la relation était moins significative avec le retard de fonctionnement du greffon.

Tableau 1

Les causes immunologiques et non-immunologiques de la protéinurie chez le transplanté rénal

Protéinurie :	À 1 mois				À 3 mois			
	OR	IC 95 %	p		OR	IC 95 %	p	
Âge donneur > 60 ans	4,43	1,61-14,13	0,003		4,70	2,10-14,65	0,002	
Cause cardiovasculaire de décès du donneur	1,98	1,20-3,14	0,002		1,72	1,39-3,67	0,01	
Ischémie tiède > 60 minutes	2,23	1,39-3,66	0,001		1,66	0,99-2,62	0,04	
Ischémie tiède > 24 heures	1,77	1,17-2,73	0,006		1,77	1,16-2,75	0,008	
Retard de fonctionnement du greffon	1,21	0,97-1,51	0,09		1,21	0,96-1,51	0,11	

Discussion. - La protéinurie en transplantation rénale est un paramètre indiquant une souffrance parenchymateuse, dont les causes peuvent être multiples : lésions rénales du donneur, lésions induites par le stockage du greffon, période opératoire et rejets aigus sont impliqués dans sa physiopathologie.

Conclusion. - La protéinurie précoce semble être un intégrateur des lésions rénales liées au donneur, des lésions d'ischémie-reperfusion liées aux périodes pré- et peropératoires et des agressions immunologiques.

AT030 Affiche Transplantation Clinique

Étude des facteurs de risque et du devenir de la sténose artérielle du greffon rénal après angioplastie chez le receveur adulte

M. Matignon^a, V. Audard^a, P. Hemery^b, R. Snanoudj^c, P. Desgranges^d, H. Kobeiter^e, B. Charpentier^c, P. Lang^a, P. Grimbart^a

^a Service de néphrologie-transplantation, Henri-Mondor, Créteil, France

^b Service de santé publique et biostatistiques, Henri-Mondor, Créteil, France

^c Service de néphrologie-transplantation, Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

^d Service de chirurgie vasculaire, Henri-Mondor, Créteil, France

^e Service de radiologie, Henri-Mondor, Créteil, France

Introduction. - La sténose de l'artère du greffon rénal représente entre 1 et 5 % des causes secondaires d'hypertension artérielle (HTA) post-transplantation et entre 50 et 75 % des complications vasculaires post-transplantation. Il s'agit d'une cause curable d'HTA et de dysfonction du greffon.

But de l'étude. - Déterminer les facteurs de risque de sténose de l'artère du greffon et l'impact de cette sténose sur la survie du greffon rénal après angioplastie.

Patients et méthodes. - Vingt-neuf cas de sténose artérielle du greffon rénal traitée par angioplastie percutanée ont été analysés. Chaque cas a été apparié à deux témoins selon la date de la transplantation, l'âge du donneur et le nombre de transplantations antérieures.

Résultats. - La présentation clinique était une hypertension artérielle réfractaire dans 22 cas (75,8 %) et une diminution rapide du débit de filtration glomérulaire estimé selon le MDRD dans 11 cas (37,9 %). Les facteurs prédisposant à la survenue d'une sténose sont une infection à CMV (41,4 % vs 12,1 % respectivement dans le groupe sténose et

dans le groupe témoin ; $p = 0,0018$) et une dysfonction initiale du greffon rénal (48,3 % vs 15,5 % ; $p = 0,018$). Les patients ayant une sténose ont présenté une fréquence plus élevée d'épisodes de rejet aigu que les témoins mais cette différence n'est pas significative (respectivement 48,7 vs 27,6 %, $p = 0,06$). Malgré l'angioplastie, la survie rénale est significativement inférieure chez les patients ayant présenté une sténose du greffon par rapport au groupe de patients sans sténose ($p = 0,03$).

Discussion. - L'infection à CMV et la dysfonction initiale du greffon sont deux facteurs de risque retrouvés pour la survenue d'une sténose artérielle du greffon. La physiopathologie de la sténose artérielle pourrait impliquer à la fois des phénomènes inflammatoires secondaires aux lésions d'ischémie-reperfusion mais également un effet mitogène du cytomégalo virus sur les cellules musculaires lisses intimes de la paroi vasculaire.

Conclusion. - Malgré l'angioplastie, la sténose artérielle du greffon rénal est associée à une diminution significative de la survie du greffon.

AT031 Affiche Transplantation Clinique

Prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA) et des dyslipidémies chez les transplantés rénaux (TR)

C. Du Halgouët, I. Étienne, O. Drouineau, F. Le Roy, B. Legallier, M. Godin

Service de néphrologie-hémodialyse-transplantation, CHU de Rouen, Rouen, France

Introduction. - Les complications cardiovasculaires (CV) sont la principale cause de décès en transplantation rénale. De nombreux facteurs expliquent cette mortalité. Certains de ces facteurs paraissent difficiles à corriger.

Matériels et méthodes - Cette étude monocentrique a été menée sur une cohorte de 130 patients transplantés rénaux depuis plus de six mois. Les patients sont suivis par le même médecin. Une première évaluation des paramètres cliniques, biologiques et thérapeutiques est réalisée en 1999. Les traitements anti-HTA et hypolipémiants sont renforcés au cours des quatre années suivantes avec l'objectif d'obtenir une PA inférieure à 140/90 mmHg et un LDL cholestérol inférieur à 3,36 mmol/l. La même évaluation est effectuée en 2003.

Résultats. - L'HTA est traitée chez 87 % des patients en 1999 et 88 % en 2003. L'objectif tensionnel est atteint chez 55 patients (42 %) en 1999 et chez seulement 61 patients (47 %) en 2003 (p : NS) malgré

l'augmentation du nombre de traitement anti-HTA par patient. On note une diminution significative de la pression artérielle diastolique (82,2 + 20,6 mmHg vs 77,9 + 17,1 mmHg $p < 0,0001$). En revanche, la pression artérielle systolique n'est pas modifiée. L'augmentation de la pression pulsée n'est pas significative. Le cholestérol total (5,65 + 2,4 mmol/l vs 4,82 + 2,2 mmol/l $p < 0,001$) et le LDL cholestérol (3,4 + 1,9 mmol/l vs 2,7 + 1,4 mmol/l $p < 0,001$) diminuent au cours de l'étude. Les objectifs lipidiques sont atteints chez 82 % des patients en 2003 contre seulement 52 % en 1999.

Discussion. - Les objectifs de PA ne sont pas toujours atteints en raison de la dégradation de la fonction rénale, de la probable augmentation de la rigidité artérielle au cours des quatre ans, de facteurs liés au médecin, au patient et à sa compliance.

Conclusion. - En raison de la morbidité cardiovasculaire particulièrement élevée chez les TR, une grande attention doit être portée au traitement des facteurs de risque CV potentiellement modifiables. Toutefois, il existe une résistance au traitement de l'HTA chez la moitié des patients. En revanche, la prescription d'hypolipémiants permet d'atteindre les cibles du bilan lipidique chez plus de 80 % d'entre eux.

AT032 Affiche Transplantation Clinique

Pression artérielle systolique et pulsée chez le transplanté rénal : modification au cours de la 1^{re} année de greffe et rôle pronostique sur la survie à long terme du greffon

J.M. Halimi, I. Laouad, M. Buchler, A. Al-Najjar, T. Sqalli Houssaini, V. Chatelet, H. Nivet, Y. Lebranchu

Service de néphrologie et immunologie clinique, université François-Rabelais-CHU de Tours, Tours, France

Introduction. - L'hypertension non contrôlée au long cours est un facteur de risque de perte de greffon en transplantation rénale. Cependant, le rôle délétère des différents composants de la pression artérielle (PA) au cours de la 1^{re} année de greffe et leurs variations à court terme ne sont pas démontrés.

Patients et méthodes. - Quatre cent quatre-vingt-quatre transplantés rénaux recevant le même traitement immunosuppresseur ont été évalués 3 et 12 mois après la transplantation. Ils ont été suivis pendant une période médiane de 7,2 ans (gamme : 0,4 à 15,4 ans).

Résultats. - L'âge des patients était de $44,4 \pm 13,6$ (hommes : 62 %). Le traitement immunosuppresseur préférentiel était constitué de corticoïdes (arrêtés au cours de la 1^{re} année chez les patients à faible risque immunologique), de cyclosporine associée à l'azathioprine (56,6 %) ou au MMF (23,4 %). À trois mois, la créatinine était 136 ± 65 $\mu\text{mol/l}$, et une HTA était présente chez 87,2 % des patients. À trois mois, la PA systolique (par 10 mmHg : RR : 1,15 [1,01-1,31], $p = 0,03$) et la pression pulsée (RR : 1,16 [1,00-1,37], $p = 0,05$) étaient des facteurs de risque de perte greffon à long terme, mais pas la PA diastolique (1,10 [0,86-1,39], $p = 0,45$) ou moyenne (RR : 1,19 [0,96-1,48], $p = 0,11$). La réduction de la PA systolique au cours de la 1^{re} année était associée à une amélioration de la survie du greffon à long terme, même après ajustements multiples (Tableau 1). Les modifications thérapeutiques ont été trop fréquentes pour être prises en compte dans l'analyse.

Tableau 1

Réduction de la PA au cours de la 1^{re} année et risque de perte de greffon à long terme

	HR	IC 95 %	p
Analyse urinaire	0,85	0,74-0,99	0,03
Analyse multivariée			
Après ajustement sur la PA systolique initiale	0,77	0,66-0,91	0,001
Après ajustement sur la PA systolique et la protéinurie initiale	0,79	0,67-0,94	0,007
Après ajustement sur la PA systolique, la protéinurie et la créatinine initiale	0,81	0,68-0,95	0,01

Discussion. - La PA semble jouer un rôle pronostique indépendant, mais la relation entre PA et l'utilisation d'antihypertenseurs spécifiques n'a pas été abordée.

Conclusion. - La PA systolique et la pression pulsée élevées très précocement après la greffe sont des facteurs de risque de perte du greffon à long terme. Un meilleur contrôle de la PA à court terme permet d'améliorer la survie à long terme de ces greffons.

AT033

Affiche Transplantation Clinique

Facteurs de survenue des thromboses artérielles ou veineuses du greffon rénal

O. Drouineau^a, S. Barbier^a, I. Étienne^a, F. Le Roy^a, C. Du Halgouët^a, Y. Tanneau^b, A. Andreou^b, J.F. Menard^c, M. Godin^a

^a Service de néphrologie-hémodialyse-transplantation, CHU de Rouen, Rouen, France

^b Service d'urologie, CHU de Rouen, Rouen, France

^c Service de biostatistiques, faculté de médecine-pharmacie, Rouen, France

Introduction. - Les thromboses de l'artère ou de la veine du greffon restent encore une cause trop fréquente d'échec précoce de transplantation rénale.

Patients et méthodes. - Entre 1989 et 2002, 428 patients ont été transplantés dans notre centre. Cinquante-deux d'entre eux ont dû être repris en dialyse après échec de la transplantation. Dans ce travail rétrospectif, nous avons cherché à comparer les caractéristiques des donneurs et des receveurs du groupe : échec par thromboses (groupe thrombose) et du groupe : échec d'autres causes.

Résultats. - Parmi les 52 échecs étudiés, 15 (28,8 %) étaient dus à une thrombose : thrombose de l'artère du greffon : cinq fois (33,3 %), de la veine : huit fois (53,3 %) ou intraparenchymateuse : deux fois (13,3 %). L'âge moyen des donneurs était de 46 ± 9 ans dans le groupe thrombose et de 34 ± 14 ans dans l'autre groupe. La cause de leur décès, en analyse univariée, était plus souvent d'origine vasculaire (73 % vs 24 %, $p = 0,02$). L'âge moyen des receveurs était de 45 ± 13 ans dans le groupe thrombose et de 35 ± 14 ans dans l'autre groupe ($p = 0,028$). L'analyse multivariée retrouve des facteurs de risque de thromboses : index de masse corporelle (IMC) des receveurs, traitement par EPO avant la greffe (sans différence significative pour le taux d'hématocrite préopératoire), existence d'une difficulté technique chirurgicale durant l'intervention. Aucune différence significative n'a été retrouvée sur la technique de dialyse, la durée de prise en charge en dialyse, la néphropathie initiale, les antécédents de thrombose artérielle ou veineuse et la présence de troubles de l'hémostase.

Discussion. - Les facteurs de risque retrouvés dans cette série sont décrits dans la littérature. Le rôle délétère de l'EPO reste très discuté. L'EPO a déjà été mise en cause par certains auteurs dans la survenue de thromboses du greffon, mais il existait dans ces cas une hémoglobinémie élevée et donc une viscosité sanguine préopératoire plus importante, pouvant expliquer la survenue de thromboses.

Conclusion. - Dans notre série, trois facteurs de risque de survenue de thrombose du greffon sont identifiés : l'IMC du receveur, le traitement par EPO avant la greffe et la survenue d'un problème technique chirurgical. Une prévention par anticoagulation chez les sujets à risque pourrait

être proposée mais devrait faire l'objet d'une étude prospective.

AT034 Affiche Transplantation Clinique

Transplantation rénale pour des patients traités par anticoagulant au long cours

M. Le Quintrec ^a, M.F. Mamzer ^a, M. Giral ^b, M. Buchler ^c, A. Duboust ^d, F. Martinez ^a, C.H. Legendre ^a, E. Thervet ^a

^a Service de transplantation rénale et soins intensifs, hôpital Necker, Paris, France

^b Service de transplantation rénale, Hôtel-Dieu, Nantes, France

^c Service d'immunologie clinique, CHU Bretonneau, Tours, France

^d Service de néphrologie, hôpital Saint-Louis, Paris, France

Introduction. - L'utilisation de traitements anticoagulants au long cours peut être nécessaire chez des patients inscrits sur la liste d'attente de transplantation. Nous avons voulu étudier les conséquences de l'utilisation de tels traitements sur le devenir précoce après transplantation.

Patients et méthodes. - Nous avons évalué dans une étude multicentrique rétrospective dans une population de plus de 3000 patients, le devenir précoce de 28 patients transplantés rénaux traités au long cours par anticoagulant.

Résultats. - Dans la période postopératoire, 64 % des patients ont présenté une complication vasculaire surtout hémorragique. Deux patients ont présenté une thrombose (infarctus du myocarde et une thrombose veineuse rénale). Seize patients ont présenté une complication hémorragique localisée au site ou à proximité du site opératoire dans 94 % des cas et survenue dans les dix jours après la transplantation. Parmi elles, les hémorragies considérées comme majeures ont été responsables de deux pertes de greffon. Les facteurs de risque hémorragique significatifs étaient la retransplantation, la durée d'ischémie froide et un surdosage en anticoagulant.

Discussion. - Chez les patients traités par anticoagulants au long cours, les complications à la période initiale de la transplantation les plus fréquentes sont d'origine hémorragique. Le ratio TCA malade-témoin optimal est compris entre 1,5 et 2.

Conclusion. - L'utilisation des traitements anticoagulants doit être particulièrement prudente après transplantation rénale. Le rapport bénéfice-risque doit être soigneusement pesé.

AT035 Affiche Transplantation Clinique

Échec du traitement par Cinacalcet chez un patient transplanté rénal ayant une hyperparathyroïdie persistante

H. Boulanger ^a, J.P. Haymann ^b, B. Fouqueray ^b, R. Mansouri ^a, F. Metivier ^a, E. Sarfati ^c, D. Glotz ^a

^a Service de néphrologie et transplantation, hôpital Saint-Louis, Paris, France

^b Service d'explorations fonctionnelles, hôpital Tenon, Paris, France

^c Service de chirurgie générale viscérale et endocrinienne, hôpital Saint-Louis, Paris, France

Introduction. - Environ 10 % des transplantés rénaux ont une hypercalcémie persistante associée à une sécrétion inappropriée de parathormone au cours de la première année postgreffe. La persistance de cette anomalie chez ces patients et l'augmentation de la résorption osseuse qu'elle entraîne conduisent à proposer un traitement chirurgical. L'emploi d'un calcimimétique, dans cette situation, est en théorie une alternative thérapeutique séduisante pour éviter la chirurgie.

Patients et méthodes. - Nous rapportons, le cas d'un patient âgé de 25 ans, transplanté rénal depuis novembre 2004 (après un an en dialyse péritonéale), avec apparition, au décours, d'une hypercalcémie à 3,35 mM (Ca ionisé 1,88 mM) associée à une parathormone intacte (PTH) de 607 pg/ml. La mesure du débit de filtration glomérulaire est de 73 ml/minute par 1,73 m². Après deux mois de traitement par cinacalcet avec des doses atteignant progressivement 120 mg/jour, l'hypercalcémie persiste à 3,09 mmol/l (Ca⁺⁺ 1,61 mM) avec une PTH à 314 pg/ml. La résorption osseuse jugée sur la déoxyypyridoline urinaire reste également très augmentée (10,8 vs 17 nmol/mmol créat pour une normale < 5,4). De façon intéressante, sous traitement, une hypercalciurie à 16 mmol/jour apparaît (4,2 mmol/jour avant traitement). Devant l'hypercalcémie menaçante, l'importance de la résorption osseuse et l'hypercalciurie, une parathyroïdectomie subtotale est finalement réalisée.

Discussion. - Cette observation rapporte l'échec de l'utilisation du cinacalcet chez un patient transplanté rénal en tant qu'alternative thérapeutique à une parathyroïdectomie en raison d'une diminution trop modeste à la fois de la calcémie et de la PTH (responsable de l'augmentation du remodelage osseux). L'augmentation de l'excrétion urinaire de calcium au cours du traitement, malgré une baisse de la charge filtrée, suggère une action pharmacologique du calcimimétique sur le récepteur sensi-

ble au calcium de la branche ascendante large de l'anse de Henle.

Conclusion. - L'échec thérapeutique est possible, malgré des doses importantes de cinacalcet, chez le patient transplanté rénal ayant une hypercalcémie avec hyperparathyroïdie. Un nombre plus important de patients est nécessaire pour évaluer l'intérêt de cette molécule dans cette indication et vérifier l'effet tubulaire du cinacalcet sur la calciurie.

Références

- [1] Brown EM et al. *Physiol. Rev.* 2001 ; 81 : 239.
- [2] Hebert SC et al. *Kidney Int. Suppl* 2004 ; 91 : 28.

AT036 Affiche Transplantation Clinique

Intérêt et tolérance des calcimimétiques dans l'hyperparathyroïdisme persistant post-transplantation rénale, résultats préliminaires à trois mois

I. Szwarc, A. Argiles, V. Garrigue, G. Mourad
Service de néphrologie, transplantation et dialyse péritonéale, CHU Lapeyronie, Montpellier, France

Introduction. - Malgré l'involution progressive de l'hyperplasie des glandes parathyroïdes après transplantation rénale (TR), 50 % des patients gardent un certain degré d'hyperparathyroïdisme (HPTH) un an après la TR. Chez 5 à 10 % des patients, une hypercalcémie, souvent modérée, se développe. Cet état est associé à un risque accru de perte osseuse, de calcifications vasculaires et probablement de néphropathie chronique d'allogreffe. La parathyroïdectomie reste aujourd'hui le traitement le plus efficace. Dans l'HPTH primaire et secondaire, le cinacalcet a montré son efficacité. Il se lie au récepteur sensible au calcium de la glande parathyroïde, augmentant la sensibilité de celui-ci à la calcémie et inhibant la synthèse de la PTH.

Patients et méthodes. - Dans une étude prospective monocentrique, nous avons voulu évaluer l'intérêt du cinacalcet dans l'HPTH persistant après TR. Nous avons étudié un groupe de cinq patients ayant une hypercalcémie persistante ($2,76 \pm 0,06$ mmol/l) après plus d'un an de transplantation ($59,2 \pm 19,8$ mois) avec une fonction du greffon satisfaisante et stable (créatinine 129 ± 14 µmol/l). Le cinacalcet est débuté à la posologie de 30 mg/jour et adapté par titration mensuelle jusqu'à normalisation de la calcémie.

Résultats. - Tous les patients étaient sous tri-thérapie immunosuppressive associant stéroïdes, MMF et de la ciclosporine (trois malades), du tacrolimus (un malade) et du sirolimus (un malade).

Leur PTHi est passée de 459 ± 133 au moment de la transplantation à $182 \pm 63,4$ pg/ml lors de l'inclusion. Les taux sériques de Ca (-9 ± 4 % ; $p < 0,05$ Wilcoxon apparié), et de PTHi (-28 ± 12 % ; $p < 0,05$) ont diminué après un mois de traitement (ils se sont normalisés chez un patient). Les taux de créatinine et des immunosuppresseurs n'ont pas varié. Seulement une diarrhée a été notée sur un patient sous tacrolimus et MMF.

Discussion. - Le cinacalcet semble donc efficace dans l'HPTH persistant du transplanté rénal, et ce dès le premier mois, à la posologie initiale de 30 mg/jour. Il ne semble pas exister d'interactions avec les immunosuppresseurs et la tolérance clinique est bonne. Des troubles digestifs seront peut-être plus souvent rapportés dans cette population sensibilisée par certains immunosuppresseurs (MMF et tacrolimus). La poursuite de cette étude sur une plus large cohorte semble nécessaire pour confirmer nos résultats.

Conclusion. - Notre étude suggère une efficacité précoce ainsi qu'un bon profil de tolérance du cinacalcet dans l'HPTH persistante du TR, mais sa poursuite sur une plus large cohorte semble nécessaire pour confirmer les résultats.

AT037 Affiche Transplantation Clinique

Devenir à un an des patients greffés rénaux à partir de donneurs de plus de 65 ans dans l'inter-région Sud

L. Albano ^a, S. Mzoughi ^a, V. Moal ^b,
H. Vacher-Copponat ^b, P. Dahan ^a, P. Merville ^c,
L. Rostaing ^d, G. Mourad ^e, E. Cassuto ^a

^a Service de néphrologie, Pasteur, Nice

^b Service de néphrologie, La Conception, Marseille, France

^c Service de néphrologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

^d Service de néphrologie, CHU de Toulouse, Toulouse, France

^e Service de néphrologie, CHU de Montpellier, Montpellier, France

Introduction. - La pénurie d'organe conduit à élargir les critères de sélection du donneur en choisissant notamment des donneurs (D) âgés.

Patients et méthodes. - Nous présentons une étude rétrospective portant sur l'activité de transplantation rénale de l'inter-région Sud du 1^{er} septembre 2003 au 30 septembre 2004 à partir de D ≥ 65 ans (protocoles Bigre exclus) à l'aide des données de Cristal.

Résultats. - Quinze donneurs (7F, 8H) âgés de 65 à 74 ans ont permis de greffer 24 patients. Treize sur

quinze sont issus de l'inter-région (8 % des reins prélevés et greffés durant cette période). Les facteurs de risque de dysfonction du greffon sont : la mort par AVC (13/15), les antécédents d'HTA (8/15), de maladie coronarienne (7/15), d'arrêt cardiaque (4/15), de tabac (3/15), de trouble du rythme (3/15), de diabète (1/15). Les facteurs de risques s'associent. Les receveurs (R) (9F, 15H) sont âgés de 34 à 70 ans ($56,8 \pm 8,8$) et dialysés (23HD, 1DP) depuis 41 mois en moyenne (0 à 105 mois). L'ischémie froide moyenne est de 24 heures (11 à 38 heures). Dans les suites immédiates, on dénombre quatre retards de reprise de fonction nécessitant transitoirement plus d'une séance d'hémodialyse. L'hospitalisation initiale dure 25 jours (9-35 jours). Trois receveurs décèdent (J3, J11 et J60) dont deux du fait de la greffe. Les complications sont essentiellement vasculaires conduisant à deux échecs initiaux (thrombose intraparenchymateuse à J1 et de l'artère du greffon (AG) à J8), à quatre prothèses endovasculaires pour sténose de l'AG et à une amputation des orteils pour aggravation d'une artérite chez un diabétique. La créatininémie moyenne en fin d'étude est à 157 mmol/l (300-115 mmol/l). Aucun R sauf deux (2^e greffe) n'a d'anticorps préformés. L'immunosuppression comprend : induction 23/24 (un protocole FTY/MMF), corticoïdes 23/24 (un protocole Francia), anticalcineurines 22/24 (deux sirolimus), MMF 22/24 (un Imurel, un MMF/FTY). Au long cours, les corticoïdes sont arrêtés cinq fois. Un épisode de rejet corticosensible et un échec de greffe à M8 (2^e récurrence de HSF) sont à déplorer. En fin d'étude, la survie des patients et des greffons est de 88 %.

Discussion. - L'étude de l'évolution des reins jumeaux permet d'imputer l'échec de greffe à la qualité du donneur pour deux reins. Pour trois donneurs, l'évolution a été excellente pour trois reins et a abouti à trois échecs pour leur jumeau avec des facteurs de risque inhérents aux receveurs. Pour deux donneurs, deux reins sont fonctionnels, et les reins adelphe proposés, n'ont pas été utilisés.

Conclusion. - Pour optimiser ces résultats, il faut raccourcir le temps d'ischémie froide, lever l'autocensure des équipes et connaître ses limites tant du côté du donneur que du receveur.

^a Service de néphrologie-immunologie clinique, université François-Rabelais, CHU de Tours, Tours, France

^b Service de néphrologie et immunologie clinique, université François Rabelais, CHU, Tours, France

Introduction. - Une protéinurie supérieure à 1 g/jour persistant un an après la transplantation est un facteur de risque (FDR) de perte de greffon à long terme. Le rôle prédictif de la protéinurie de faible abondance (< 1 g/jour) apparaissant plus tôt après la transplantation n'est pas établi.

Patients et méthodes. - Quatre cent quatre-vingt-huit transplantés rénaux recevant la même immunosuppression ont été évalués à 3 et 12 mois après la transplantation et suivis pendant une période médiane 7,2 ans (extrêmes : 0,4 à 15,4 ans).

Résultats. - L'âge moyen des patients était : $44,4 \pm 13,6$ ans (62 % hommes). La cyclosporine associée à l'azathioprine (56,6 %) ou au MMF (23,4 %) était préférentiellement utilisée. À trois mois, la créatinine était 136 ± 65 mmol/l et la protéinurie était présente dans 35,2 % des cas (87,4 % d'entre eux avaient une protéinurie de faible abondance). L'existence d'une protéinurie de faible abondance était un FDR indépendant de perte de greffe, même après ajustements. La diminution de la protéinurie entre 3 et 12 mois était associée à une réduction du risque de perte de greffon à long terme (par 0,1 g/24 heures de réduction entre 3 et 12 mois : HR : 0,88, $p = 0,0001$), indépendamment de protéinurie initiale.

Tableau 1
Protéinurie et risque de perte de greffon à long terme.

	Tous			Protéinurie > 1 g/jour		
	HR	95 % IC	p	HR	95 % IC	p
Protéinurie à 3 mois	1,15	1,11-1,18	0,0001	1,26	1,15-1,38	0,0001
Protéinurie à 12 mois	1,02	1,01-1,03	0,0001	1,25	1,11-1,41	0,0002
HR (hard ratio) : calculés pour une augmentation de protéinurie de 0,1 g/jour						

Discussion. - La protéinurie de faible abondance joue un rôle prédictif majeur ; ses causes et sa relation avec les autres FDR doivent être élucidées.

Conclusion. - Une protéinurie de faible abondance précoce est un FDR indépendant de perte de greffon à long terme. La diminution précoce de la protéinurie est associée à une amélioration de la survie du greffon à long terme.

AT038 Affiche Transplantation Clinique

Protéinurie de faible abondance précoce au cours de la transplantation rénale et sa réduction à court terme : rôle prédictif sur la survie du greffon à long terme

J.M. Halimi ^a, I. Laouad ^a, M. Buchler ^a, A. Al-Najjar ^a, T. Sqalli Houssaini ^b, V. Chatelet ^a, H. Nivet ^a, Y. Lebranchu ^a

AT039 Affiche Transplantation Clinique**Dyslipidémie post-transplantation : quels sont les facteurs de risque ? Un suivi sur un an après transplantation rénale**

S. Deleuze, V. Garrigue, J.P. Cristol, G. Mourad
Service de néphrologie et transplantation, CHU
Lapeyronie, Montpellier, France

Introduction. - Chez les transplantés rénaux, 32 % des décès sont d'origine cardiovasculaire. Les dyslipidémies, facteur de risque connu de maladies cardiovasculaires, sont fréquentes dans cette population. Beaucoup de patients insuffisants rénaux étant dyslipidémiques avant transplantation, l'incidence des dyslipidémies de novo après transplantation rénale est mal connue.

Matériels et méthodes. - Une étude rétrospective a été réalisée dans notre centre entre 1996 et 2000 incluant 222 patients transplantés rénaux non diabétiques. Les données cliniques et biologiques (cholestérol total [Chol], triglycérides [TG], HDL, LDL) ont été collectées avant et après un an de transplantation. Nous avons évalué l'incidence de l'hypercholestérolémie (HC) et de l'hypertriglycéridémie (HTG), la prévalence de taux anormaux d'HDL et de LDL, et les facteurs de risque indépendants de dyslipidémie après un an de transplantation. Une étude univariée a été suivie d'une étude multivariée.

Résultats. - Avant transplantation, 30,7 et 29,7 % des patients ont respectivement une HC et une HTG. L'incidence de l'HC de novo est de 20 % et celle de l'HTG de novo de 15,6 % un an après transplantation. La prévalence d'un taux élevé de LDL et d'un taux bas de HDL est alors respectivement de 58 et 37 %. Après étude multivariée, les facteurs de risque indépendants d'une HC sont : le traitement par rapamycine (OR = 5,04 IC : 1,04/24,5) et la présence d'une HC avant transplantation (OR = 3,07 ; IC : 1,86/5). Le sexe masculin serait protecteur de l'apparition d'une HC (OR = 0,42 IC : 0,26/0,72).

Discussion. - Le traitement par rapamycine et la présence d'une HTG avant transplantation sont des facteurs de risque indépendants de l'apparition d'une HTG (OR = 7,57 IC : 1,54/38,4, OR = 2,75 IC : 1,58/3,83) L'HC avant transplantation est un facteur de risque indépendant d'un taux élevé de LDL. Le traitement par tacrolimus donne significativement moins de dyslipidémie que le traitement par rapamycine et ciclosporine.

Conclusion. - Dans notre population, les dyslipidémies prétransplantation et le traitement par rapamycine sont des facteurs de risque majeurs de dyslipidémie post-transplantation. Les patients

traités par tacrolimus ont significativement moins de dyslipidémie que ceux qui reçoivent d'autres immunosuppresseurs.

AT040 Affiche Transplantation Clinique**Analyse de biopsies systématiques chez des patients transplantés rénaux avec un protocole sans corticoïdes**

L. Champion^a, E. Pillebout^a, E. Daugas^a,
C. Antoine^a, M.N. Peraldi^a, J. Verine^b, D. Nochy^c,
D. Glotz^a

^a Service de néphrologie, Saint Louis, Paris, France

^b Service d'anatomopathologie, Saint Louis, Paris, France

^c Service d'anatomopathologie, hôpital Européen-Georges-Pompidou, Paris, France

Introduction. - La corticothérapie en transplantation rénale est associée à de nombreux effets indésirables : hypertension, diabète, hyperlipidémie, ostéoporose, nécrose aseptique, cataracte. Réduire l'exposition chronique aux corticoïdes est fondamental pour limiter leurs effets indésirables et la morbidité qui leur est associée. Les nouveaux traitements immunosuppresseurs semblent sûrs et efficaces pour permettre l'arrêt précoce des corticoïdes. Des biopsies systématiques ont été réalisées à trois mois pour évaluer la survenue de rejet aigu infraclinique, de fibrose interstitielle et de la néphropathie chronique d'allogreffe.

Patients et méthodes. - Dix patients à faible risque immunologique (première greffe, sans Ac anti-HLA), transplantés avec un rein de cadavre, ont reçu un traitement associant sérum antilymphocytaire (thymoglobuline) (J7-J15), ciclosporine (Csa) et mycophénolate mophétyl (MMF). Les corticoïdes ont été interrompus chez tous les patients à l'arrêt du SAL. Des biopsies systématiques ont été réalisées au déclantage, à trois mois et en cas de suspicion de rejet aigu (élévation de la créatinine > 20 %), et interprétées selon la classification de BANFF 97.

Résultats. - Un épisode de rejet aigu (grade Ia, i2t2) est survenu précocement (J18) chez un patient. À l'analyse des biopsies à trois mois, un épisode de rejet infraclinique et un cas de rejet *border line* (c1t1) ont été mis en évidence. Chez un patient on a observé une toxicité non suspectée des anticalcineurines (artériolopathie et MAT chronique). Dans trois cas, on a vu apparaître des lésions de fibrose interstitielle légère, associées chez deux patients à des lésions de néphropathie chronique d'allogreffe (grade I à II). Une patiente a

développé un rejet aigu (grade Ia, i1t2) à quatre mois.

Discussion. - Les trois patients qui ont développé un rejet aigu ou infra clinique ont été traités par bolus de stéroïdes (1,5 g sur trois jours) et reprise d'une corticothérapie. Sept patients sont toujours sans corticoïdes.

Conclusion. - Ces premiers résultats à trois mois montrent un nombre de rejets élevé (30 %) qui ont nécessité la reprise d'une corticothérapie. La réalisation de biopsies systématiques à 6 et 12 mois permettra d'évaluer l'existence et l'étendue des lésions de fibrose chronique, possible effet indésirable à long terme d'un protocole immunosuppresseur sans corticoïdes et ainsi de mieux en définir la faisabilité.

AT041 Affiche Transplantation Clinique

Insuffisance rénale aiguë post-transplantation rénale. Influence-t-elle la survie du greffon ?

M. Sekkat, R. Aghai, G. Medkouri, K. Hachim, M. Ben-ghanem, B. Ramdani, D. Zaid

Service de néphrologie-hémodialyse, CHU Ibn-Rochd, Casablanca, Maroc

Introduction. - L'insuffisance rénale aiguë survenue au premier mois post-transplantation rénale était définie par l'augmentation du taux de créatinine plasmatique survenant après normalisation de la fonction rénale ou persistant au-delà de trois semaines après greffe rénale. C'est une complication fréquente dans les suites d'une TR, elle relève de plusieurs étiologies.

Patients et méthodes. - Pour élucider les différentes caractéristiques de cette complication et surtout son retentissement sur le devenir du greffon à long terme, nous avons analysé dans une étude rétrospective incluant tous les patients greffés rénaux au CHU Ibn-rochd de Casablanca entre 1985 et 2002. Ont été inclus dans cette étude 42 cas de transplantations rénales (TR), toutes réalisées à partir de donneurs vivants apparentés (DVA), après avoir éliminé cinq thromboses vasculaires immédiates et trois décès. L'analyse des variables a fait appel à deux étapes univariée et bivariée, une différence de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Résultats. - L'incidence de l'IRA précoce était de 55 %. L'IRA était en rapport avec un rejet aigu (RA) dans 13 cas soit une prévalence de 56 %, la nécrose tubulaire aiguë (NTA) a été observée dans huit cas soit une prévalence de 35 % et l'obstruction des voies excrétrices dans deux cas soit une prévalence de 9 %. La recherche des facteurs pré-

dictifs de l'IRA après TR n'a pas mis en évidence une différence statistiquement significative quant à l'âge, le sexe, le rapport poids donneur-poids receveur, le statut immunologique, le temps d'ischémie et la ciclosporine. Les seules différences significatives ont porté sur la diurèse immédiate ($p = 0,04$) et la diurèse horaire ($p = 0,001$). Concernant le retentissement sur le devenir du greffon, une différence statistiquement significative entre le groupe IRA et le groupe sans IRA a été notée ($p = 0,04$).

Discussion. - L'IRA survenue au premier mois post-transplantation rénale est une complication fréquente dans les suites d'une TR, elle relève de plusieurs étiologies : la nécrose tubulaire aiguë, le rejet aigu, la toxicité à la ciclosporine et l'obstruction urinaire.

Conclusion. - Nous concluons à la grande prévalence de l'IRA post-TR, à la multiplicité de ses étiologies et son retentissement à long terme sur le devenir du greffon.

Références

- [1] Souillou JP et al. Nephrol. Dial. Transplant. Oct. 2000 ; 15(10) : 1673-6.
- [2] Hilbrands LB et al. J. Am. Soc. Nephrol. August 2001 ; 12(8) : 1750-7.

AT042 Affiche Transplantation Clinique

Facteurs prédictifs de la reprise retardée de la fonction du greffon après transplantation rénale

L. Bouhamed, P.Y. Durand, J. Chanliau, L. Frimat, E. Renoult, M. Ladrière, M. Bellou, N. Cordebar, J. Gambéroni, A. Mariot, M. Kessler

Service de néphrologie de Nancy, hôpital Brabois, Nancy, France

Introduction. - La reprise retardée de la fonction rénale du greffon (RRFG) survient dans 8 à 50 % des transplantations rénales (TR) avec un rein cadavérique. Elle augmente la durée de l'hospitalisation ainsi que le coût de la TR, rend difficile le diagnostic d'un rejet aigu et menace le pronostic de la greffe. Cette étude a pour objectif de préciser les facteurs de risque de la RRFG.

Patients et méthodes. - Étude rétrospective monocentrique incluant toutes les greffes rénales cadavériques réalisées sur cinq ans (1999-2003). Les TR avec greffon non fonctionnel, les TR préemptives et les greffes rein-pancréas sont exclus. La RRFG a été définie par la nécessité de dialyse après la greffe.

Résultats. - Parmi les 345 greffes réalisées, la RRFG a été notée dans 139 cas (40 %) dont 12/46

(26,1 %) étaient préalablement traités par dialyse péritonéale (DP) et 127/299 (42,5 %) par hémodialyse (HD). La survenue d'une RRF est moins fréquente chez les malades antérieurement traités par DP ($p = 0,051$) et chez ceux qui ont une diurèse résiduelle supérieure à 500 ml/24 heures ($p = 0,007$). Cependant, l'ancienneté en dialyse ($p = 0,00137$), l'âge avancé du donneur ($p = 0,0001$), un temps prolongé d'ischémie froide ($p = 0,0001$) ou tiède ($p = 0,0001$), un taux élevé de créatinémie du donneur lors du prélèvement d'organe ($p = 0,028$), ainsi qu'une durée d'intervention prolongée ($p = 0,0135$) et une pression artérielle systolique du receveur basse en peropératoire ($p = 0,0183$) constituent autant de facteurs associés à la survenue d'une RRF.

Conclusion. - La présence d'une fonction rénale résiduelle préalable à la greffe est un puissant facteur prédictif de reprise immédiate de la fonction du greffon. Elle peut expliquer la moindre fréquence de RRF observée chez les patients en DP et chez ceux dialysés depuis peu. D'autres facteurs liés aux conditions du prélèvement, de la conservation et de l'acte chirurgical de greffe doivent être pris en compte.

AT043 Affiche Transplantation Clinique

Les transplantateurs rénaux face à la pénurie d'organes

M.F. Mamzer-Bruneel^a, E. Morelon^a, D. Zellama^a, S. Barbier^a, H. Kreis^a, C. Hervé^b

^a Service de transplantation rénale, hôpital Necker, Paris, France

^b Laboratoire d'éthique médicale, faculté de médecine Paris-V, Paris, France

Introduction. - Dans le contexte de pénurie d'organes (PO), la transplantation rénale (TR) pose des interrogations particulières. Les objectifs de ce travail sont d'évaluer les représentations, les pratiques et les attentes des transplantateurs rénaux face à la PO et d'identifier les problèmes éthiques posés par la gestion de cette PO dans le champ particulier de la TR.

Matériels et méthodes. - Vingt-trois transplantateurs ont été interrogés dans 14 services de TR français dans le cadre d'entretiens semi-directifs individuels. La technique d'analyse a combiné analyse quantitative et qualitative.

Résultats. - Pour 91 % des transplantateurs interrogés, le 1^{er} facteur limitant le développement de la TR est le nombre d'organes disponibles. Pour 95 %, le principal mécanisme de la PO est l'insuffisance d'organes cadavériques. Les conséquences délétères sont multiples, touchant à la fois les

malades (100 % des réponses), les équipes médicales (56 %) et la société dans son ensemble (30 %). Elles génèrent des modifications des pratiques : développement de solutions alternatives destinées à augmenter le nombre des greffons disponibles (100 %), dont extension des critères d'acceptation des greffons (100 %), développement des programmes de donneurs vivants (52 %). Seuls 21 % déclarent limiter les indications.

Discussion. - Malgré l'insuffisance des solutions médicales, les attentes des professionnels de la greffe vis-à-vis des pouvoirs législatifs et des autorités de tutelles sont modestes.

Conclusion. - La PO est une réalité dans le champ de la TR. Elle pose de nombreux problèmes éthiques incluant une inégalité d'accès à la TR, la mise en œuvre de solutions alternatives dont les conséquences ne sont pas toutes connues. Une vigilance particulière doit être apportée à la nature de l'information délivrée aux patients.

AT044 Affiche Transplantation Clinique

Cryoglobulinémie de novo de type III chez le transplanté rénal : traitement par Rituximab, à propos de trois observations

G. Basse, D. Ribes, L. Esposito, J. Guitard, M. Mehrenberger, L. Lavayssiere, O. Cointault, N. Kamar, D. Durand, L. Rostaing
Unité de transplantation multiorganes, CHU Rangueil, Toulouse, France

Introduction. - La prévalence de cryoglobulines mixtes (CM) de type II ou III, peut être élevée chez les transplantés rénaux (TR), particulièrement chez ceux qui ont une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC). Cependant, quand une CM est présente, elle se traduit rarement par une dysfonction du greffon rénal. Chez les patients VHC+ immunocompétents, l'administration de l'anticorps chimérique monoclonal, Rituximab (dirigé contre la molécule CD20) se traduit par une déplétion systémique des lymphocytes B et par une rémission clinique des effets systémiques de la CM.

Patients et méthodes. - C'est sur cette base que nous avons traité trois TR présentant une CM de type III de novo, survenant après la greffe rénale. Parmi ces trois patients, un avait une hépatite chronique C répliquante. Ils ont développé à 6, 19 et 120 mois après la greffe une CM de type III se traduisant par un syndrome néphrotique ($n = 2$), une HTA sévère ($n = 2$), et une altération de la fonction rénale ($n = 3$). L'histologie rénale permettait de mettre en évidence une glomérulonéphrite membranoproliférative de novo typique. Ces patients recevaient une

immunosuppression à base d'anticalcineurines. Quand le diagnostic de CM a été porté, les patients ont été traités par une infusion de Rituximab (375 mg/m^2), pendant deux semaines ($n = 1$) ou quatre semaines consécutives ($n = 2$). Au décours, il a été observé une amélioration prolongée des symptômes reliés à la CM, avec en particulier disparition du syndrome néphrotique. Par ailleurs, chez deux patients, il y a eu une disparition prolongée de la cryoglobuline, alors que dans un cas, après une disparition transitoire, la CM est réapparue un mois plus tard, cependant, sans manifestation rénale. Enfin, deux des patients ont développé des complications infectieuses sévères, trois et cinq mois après la dernière injection de Rituximab sous la forme d'une cryptococcose neuroméningée dans un cas et d'une infection systémique à herpès simplex virus de type II dans l'autre.

Résultats. - Quand le diagnostic de CM a été porté, les patients ont été traités par une infusion de Rituximab (375 mg/m^2), pendant deux semaines ($n = 1$) ou quatre semaines consécutives ($n = 2$). Au décours, il a été observé une amélioration prolongée des symptômes reliés à la CM, avec en particulier disparition du syndrome néphrotique. Par ailleurs, chez deux patients, il y a eu une disparition prolongée de la cryoglobuline, alors que dans un cas, après une disparition transitoire, la CM est réapparue un mois plus tard, cependant, sans manifestation rénale. Enfin, deux des patients ont développé des complications infectieuses sévères, trois et cinq mois après la dernière injection de Rituximab sous la forme d'une cryptococcose neuroméningée dans un cas et d'une infection systémique à herpès simplex virus de type II dans l'autre.

Conclusion. - Le traitement par Rituximab est très efficace chez des patients transplantés rénaux ayant une dysfonction du greffon en rapport avec une CM de novo. Cependant, compte tenu de l'immunosuppression chronique que reçoivent déjà ces patients, des complications infectieuses sévères sont observées.

AT045

Affiche Transplantation Clinique

Traitement d'une amylose AL par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) puis transplantation rénale du même donneur

L. Delapierre^a, I. Metes^a, J. Berton^b, F. Villemain^a, S. François^c, J.F. Subra^a

^a Service de néphrologie-dialyse-transplantation, CHU d'Angers, Angers, France

^b Service de réanimation médicale, CHU d'Angers, Angers, France

^c Service des maladies du sang, CHU d'Angers, Angers, France

Introduction. - Les tentatives de traitement curatif « classique » de l'amylose AL reposent sur une autogreffe de moelle osseuse. La prise en charge de l'insuffisance rénale terminale est difficile : épuration extrarénale et rarement transplantation. Nous rapportons une observation informative.

Patients et méthodes. - En août 2000, le diagnostic d'amylose AL à chaîne légère kappa est porté chez un homme de 42 ans, sans argument pour un myélome. Il existe d'emblée une atteinte rénale, cardiaque, médullaire et thyroïdienne. _ Octobre 2000 : il reçoit *melfalan-dexaméthasone* pendant six mois puis *thalidomide* trois mois, interrompus pour mauvaise tolérance. La maladie évolue, le patient est pris en charge en hémodialyse en septembre 2001. La décision d'allogreffe de CSH est prise en novembre 2001. Le donneur est son frère HLA identique. Après chimiothérapie et irradiation corporelle totale il est pris en charge en chambre d'isolement en réanimation médicale et récupère de multiples complications dont un choc septique. _ Mars 2004 : le patient est considéré guéri sur le plan hématologique. Il n'y a pas d'hypotension artérielle permanente ou orthostatique, il est demandeur d'une transplantation rénale. _ Il lui est proposé une transplantation avec même donneur. L'intervention a lieu le 10 novembre 2004. Le traitement va comporter 250 mg de *méthyl prednisolone*, puis 30 mg/jour de *prednisone* durant huit jours. La fonction du greffon est d'emblée satisfaisante. La créatininémie est à $81 \mu\text{mol/l}$ à J15 et $110 \mu\text{mol/l}$ à six mois sans complication infectieuse, sans signe de rejet.

Discussion. - Le traitement de « rescue » a été tenté en raison du jeune âge et du bon état général du patient. Lorsque nous avons été certains de l'efficacité du traitement hématologique il devenait logique de lui proposer une transplantation rénale. La possibilité de réalisation d'une greffe syngénique a permis de s'affranchir de tout traitement immunosuppresseur. Du fait des risques liés au conditionnement et à l'insuffisance rénale terminale une coopération efficace entre réanimateurs, néphrologues et hématologues est indispensable.

Conclusion. - L'association chimiothérapie greffe de CSH est proposée dans le traitement de l'amylose AL. Une fois obtenue une rémission complète, le traitement symptomatique de l'insuffisance rénale doit pouvoir inclure la réalisation d'une transplantation rénale.

Référence

[1] Hamawi K et al. Am. J. Transplant. 2003 ; 3 : 301.

AT046 Affiche Transplantation Clinique**Tumeurs urologiques chez le transplanté rénal : expérience du CHU de Montpellier**

L. Cabaniols ^a, V. Garrigue ^b, S. Delmas ^b, R. Thuret ^a, F. Iborra ^a, J. Guiter ^a, G. Mourad ^b

^a Service d'urologie I, hôpital Lapeyronie, Montpellier, France

^b Service de néphrologie, transplantation et dialyse péritonéale, hôpital Lapeyronie, Montpellier, France

Introduction. - Les cancers sont une complication fréquente après transplantation rénale. Nous avons étudié si le risque de développer un cancer urologique était plus élevé chez les transplantés rénaux que dans la population générale.

Patients et méthodes. - Les dossiers de 1045 patients (645 hommes, 400 femmes, âgés de 18 ans et plus) transplantés dans notre centre entre janvier 1980 et décembre 1999 ont été étudiés rétrospectivement. Nous avons comparé les taux d'incidence de cancers urologiques observés chez les transplantés à ceux de la population générale de l'Hérault (Prog. Urol. 2003. 13 : 394-403). La comparaison du facteur de risque (exposition à une greffe rénale) par rapport à la population générale a été effectuée grâce au test paramétrique χ^2 ou au test exact de Fischer, en tenant compte des biais de sélection, de mesure et de confusion. L'évolution des sujets avec cancer a été décrite à l'aide d'une courbe de survie (Kaplan-Meier).

Résultats. - Dix-huit patients sur 1045 (1,72 %) ont développé 19 tumeurs urologiques « de novo » : neuf vésicales, quatre rénales, cinq prostatiques et une testiculaire. Il s'agit de 15 hommes et trois femmes avec un âge moyen de 60,3 ans (26-76 ans) au moment du diagnostic, un délai de survenue de 77,8 mois après la transplantation et une durée de suivi de 40,5 mois après le diagnostic. Par rapport à la population générale de l'Hérault, le risque relatif de développer une tumeur est de : 17 (IC95 : 6,4-46,3) pour la vessie, 3,5 (1,3-9,3) pour la prostate et 33 (6,3-344) pour les reins. Après réduction du traitement immunosuppresseur, les patients ont été traités de façon conventionnelle ; malgré le traitement, les quatre patients qui ont développé une tumeur vésicale infiltrante sont décédés après un délai moyen de six mois.

Discussion. - Les tumeurs urologiques de novo, bien que significativement plus fréquentes que dans la population générale, sont une complication relativement rare après transplantation rénale. L'agressivité de certaines tumeurs, en particulier les tumeurs vésicales infiltrantes, peut mettre en jeu le pronostic vital. Une surveillance systématique

et une prise en charge plus adaptée à l'état d'immunodépression chronique pourraient améliorer le pronostic.

Conclusion. - Le suivi des transplantés rénaux sur le plan uro-oncologique et le traitement de ces cancers restent à définir.

AT047 Affiche Transplantation Clinique**Insuffisance rénale aiguë au cours d'un syndrome de Sweet chez un transplanté rénal**

T. Sawadogo ^a, Y. Tanter ^a, S. Dalac ^a, E. Justrabo ^b, G. Riflé ^a, C. Mousson ^a

^a Service de néphrologie, hôpital du Bocage, Dijon, France

^b Service d'anatomopathologie, hôpital du Bocage, Dijon, France

Rationnel. - Le syndrome de Sweet (SS) est une dermatose neutrophilique aiguë fébrile, de physiopathologie mal connue, parfois accompagnée de localisations viscérales pleuropulmonaire, hépatique, oculaire, articulaire, cardiaque, ou rénale. À notre connaissance l'apparition d'un SS chez un transplanté rénal n'a pas été rapportée.

Patients et méthodes. - Observation : un patient de 58 ans, diabétique de type II, greffé rénal depuis huit mois, traité par corticoïdes, rapamycine et azathioprine (créatininémie = 14 mg/l) est hospitalisé pour fièvre à 39°, associée à une éruption maculopapuleuse érythémateuse au niveau du visage, du décolleté et des mains. On découvre un syndrome inflammatoire (CRP = 370 mg/l), une insuffisance rénale aiguë (créatinine = 41 mg/l, protéinurie = 0,5 g/jour, pas d'hématurie), une atteinte hépatique (ASAT = 552UI ; ALAT = 125UI ; gGT = 114UI) et des troubles de coagulation : TP < 10 %, facteur V = 44 %. La biopsie de peau révèle la présence dans le derme superficiel et moyen d'une infiltration de polynucléaires neutrophiles (PNN), conduisant au diagnostic de SS. La ponction biopsie osseuse ne met pas en évidence d'hémopathie. La corticothérapie est alors renforcée (1 mg/kg par jour) et une semaine plus tard, l'éruption cutanée disparaît, le bilan hépatique se normalise, la créatininémie descend à 14 mg/l. La biopsie du greffon ne visualise alors pas de lésion spécifique, seulement une néphropathie chronique de l'allogreffe. Après une baisse lente de la corticothérapie, aucune rechute n'est survenue avec un recul de six mois.

Discussion. - La survenue du SS coïncide avec l'insuffisance rénale aiguë, mais la biopsie du greffon, retardée par les troubles de coagulation, n'a

pas été informative. Les atteintes viscérales comportent une infiltration de PNN, comme le derme. La physiopathologie du SS est mal connue, mais une augmentation plasmatique du taux de G-CSF ainsi qu'une apoptose accrue des PNN sont identifiées. Des cas secondaires à l'administration de G-CSF ont été rapportés. Environ le SS est associé dans environ 50 % des cas à des hémopathies ou tumeurs malignes, plus rarement à des infections, un syndrome de Sjögren ou bien le SS est dit « idiopathique ». La corticothérapie (1 mg/kg par jour) constitue le traitement de référence.

AT048 Affiche Transplantation Clinique

Microangiopathie thrombotique compliquant l'évolution précoce d'une transplantation rénale ayant conduit à la découverte d'un déficit combiné en facteur H et facteur I

R. Mesbah^a, F. Provot^a, F. Glowacki^a, M. Hoffmann^a, V. Frémeaux-Bacchi^b, M. Hazzan^a, C. Noel^a

^a Clinique de néphrologie, hôpital Calmette, Lille, France

^b Laboratoire d'immunologie, hôpital Hégp, Paris, France

Introduction. - Nous rapportons une observation de microangiopathie thrombotique (MAT) après transplantation rénale ayant conduit à la découverte d'un déficit combiné en facteur H et facteur I.

Patients et méthodes. - Une patiente de 46 ans prise en charge en dialyse péritonéale pour une insuffisance rénale en référence tardive dans un contexte d'hypertension artérielle maligne est greffée avec un rein prélevé sur donneur décédé. En l'absence d'immunisation HLA, l'immunosuppression d'induction associait un sérum antilymphocytaire polyclonal (ATG), une corticothérapie à faibles doses, le mycophénolate mofétil. En l'absence de retard de fonctionnement du greffon (RFG), le tacrolimus était introduit à J4. À J5 elle présentait une insuffisance rénale aiguë à 280 µmol/l de créatininémie et une anémie hémolytique mécanique avec thrombopénie, sans HTA maligne. Malgré l'interruption du tacrolimus et la réalisation d'échanges plasmatiques avec substitution en plasma frais congelé, le recours à l'hémodialyse était nécessaire. Une biopsie rénale confirmait la MAT en l'absence de stigmata de rejet (expression glomérulaire et artériolaire avec dépôts de C3 et IgM dans les capillaires et les artéioles). La patiente était détransplantée à J60. Le bilan étiologique montrait l'absence de déficit en protéase du facteur Wilbrandt mais un déficit complémentaire de la voie alterne (C3 : 394 mg/l, C4 :

106 mg/l, CH50 45 %). Dans ce contexte un déficit en facteur I et facteur H était mis en évidence tandis qu'une seule mutation hétérozygote de l'exon 9 du gène codant pour le facteur H était identifiée.

Discussion. - Compte tenu du taux élevé de récurrence de SHU après transplantation rénale, il est intéressant d'essayer de rechercher un déficit en facteur H, I et MCP chez les patients jeunes parvenant en insuffisance rénale terminale d'étiologie indéterminée et en référence tardive. Ces anomalies, certainement sous-estimées sont cependant rares, et ce type de recherches pourrait être ciblé pour les patients présentant un contexte vasculaire avec HTA maligne par exemple et les SHU du post-partum.

Conclusion. - Si l'indication de greffe rénale doit être portée, il conviendrait alors de proposer toutes mesures préventives visant à minorer une éventuelle agression endothéliale post-greffe : prévention optimale du RFG, éviter l'utilisation de l'ATG compte tenu du risque d'immunisation xénogénique avec vascularite, contre-indiquer l'utilisation des anticalcineurines, proposer une prophylaxie anti-CMV même chez les patients non à risque (D⁺/R⁻), exiger une qualité de greffon et déterminer si possible un *matching* HLA optimal. Au moindre doute la greffe avec donneur vivant doit être prohibée.

AT049 Affiche Transplantation Clinique

Ostéoprotégérine et facteurs de risque vasculaire après transplantation rénale

A.S. Bargnoux^a, A.M. Dupuy^a, V. Garrigue^b, G. Mourad^b, J.P. Cristol^a

^a Service de biochimie, hôpital Lapeyronie, Montpellier, France

^b Service de néphrologie, hôpital Lapeyronie, Montpellier, France

Introduction. - La mortalité cardiovasculaire représente la première cause de décès chez les patients insuffisants rénaux. Au-delà des facteurs traditionnels, des facteurs de risque spécifiques à l'urémie tels que l'inflammation, le stress oxydant et les troubles du métabolisme phosphocalcique ont été identifiés. Ainsi les facteurs régulant l'équilibre entre ostéoformation et ostéorésorption comme le couple ostéoprotégérine (OPG)-RANK ligand (RANKL) pourraient avoir un rôle clé dans les calcifications vasculaires. Toutefois l'évolution de ces facteurs non traditionnels demeure peu étudiée au cours de la transplantation (Tx). Le but de cette étude est de suivre la cinétique des facteurs

de risque cardiovasculaire et notamment l'OPG après Tx.

Patients et méthodes. - Quarante patients (27 hommes et 13 femmes ; âge moyen $46 \pm 11,5$ ans) ont été inclus dans cette étude et ont bénéficié d'une Tx rénale (huit Tx préemptives ; 32 Tx chez des hémodialysés depuis $4,9 \pm 5,6$ ans). Les paramètres biochimiques mesurés à l'inclusion et trois mois après la transplantation sont : la créatinine, l'urée, l'albumine, la C-réactive protéine (CRP), les marqueurs du métabolisme osseux (calcium (Ca), phosphate (P), produit phosphocalcique ([Ca] X [P]), hormone parathyroïdienne (PTH), phosphatase alcaline totale (PAL), OPG (Elisa Biovendor), RANKL (Elisa Biomedica) et les lipides (cholestérol total, HDL, LDL et triglycérides).

Résultats. - Après trois mois de Tx les fonctions rénales sont satisfaisantes (créatinine 138 vs 856 $\mu\text{mol/l}$ avant transplantation, $p < 0,01$; urée 10,5 mmol/l vs 21,8 mmol/l, $p < 0,01$). Le bilan phosphocalcique s'améliore (P 0,81 vs 1,68 mmol/l, $p < 0,01$; produit [Ca] X [P] 1,94 vs 4,05, $p < 0,01$; PTH 88 vs 203 pg/ml, $p < 0,01$). Les taux circulants d'OPG baissent significativement et atteignent les normes du laboratoire (6,89 vs 15,08 U/l, $p < 0,01$) sans qu'aucune variation significative du RANKL n'ait pu être observée. En revanche, les taux de cholestérol total et LDL augmentent de manière significative. Les taux de CRP, de cholestérol HDL et de triglycérides ne sont pas influencés par la Tx.

Discussion. - À côté de la diminution attendue du produit phosphocalcique et de la PTH, nous avons observé une normalisation précoce des taux d'OPG.

Conclusion. - La signification clinique de la diminution de ce facteur d'ostéoformation, impliqué dans les calcifications vasculaires, devra être évaluée par le suivi de l'évolution des calcifications vasculaires.

AT050 Affiche Transplantation Clinique

Effet du polyéthylène glycol dans la protection contre la mort cellulaire au cours de la conservation à 4 °C

D. Dutheil, T. Hauet, C. Tallineau, J.M. Goujon, G. Maucio, I. Paris
Erm324, Inserm, Poitiers, France

Introduction. - La période d'ischémie froide à 4 °C constitue une cible pharmacologique essentielle pendant la conservation des greffons. Des travaux ont montré qu'un colloïde, le polyéthylène

glycol (PEG), ajouté à des solutions de conservation de composition intra- ou extracellulaire permet de limiter les lésions induites par l'ischémie dans un modèle porcin d'autotransplantation rénale. Cependant, les mécanismes cellulaires de protection induits par le PEG ne sont toujours pas connus.

Matériels et méthodes. - Afin d'appréhender ces mécanismes, nous avons mis en place un modèle de culture d'une lignée de cellules tubulaires proximales de rein de porc, la lignée LLC-PK1, permettant de mimer la séquence d'ischémie froide in vitro. Nous avons évalué la mort cellulaire induite après 24 heures de conservation dans différentes solutions commerciales ainsi que dans des solutions de composition simplifiées à polarité intra- ou extracellulaire en présence ou non de PEG de différents poids moléculaires (0,4 à 35 kDa). Nous avons corrélé ces résultats à une étude morphologique du tapis cellulaire par microscopie électronique à balayage. Nous avons recherché par western blot l'implication des voies de signalisation MAPK et PI3K-Akt au cours de la conservation à 4 °C.

Résultats. - Nous avons montré que ce modèle met en évidence un effet protecteur du PEG sur l'induction de la mort cellulaire. Cette protection est supérieure aux différentes solutions commerciales testées quelle que soit la taille du polymère utilisé. De plus, le PEG35kDa permet d'inhiber plus de 97 % de la lyse cellulaire. L'étude des voies de signalisation intracellulaires a permis de montrer une diminution de l'activation de la voie p38-MAPK en présence de PEG35 corrélée à une diminution de la lipoperoxydation confirmant les propriétés antioxydantes de cette macromolécule. De façon plus surprenante, nous avons observé une activation exacerbée de la protéine JNK, voie décrite classiquement comme une voie d'induction de la mort cellulaire alors que les voies PI3K-Akt et ERK1/2 ne semblent pas participer à la survie cellulaire induite par le PEG35.

Discussion. - Ce travail sera poursuivi afin de déterminer l'implication de l'activation de la voie JNK dans la protection contre la mort cellulaire induite par le PEG au cours de la conservation à 4 °C.

Conclusion. - Ces travaux devraient nous permettre de confirmer l'importance de l'utilisation du PEG et notamment du PEG35 en transplantation rénale.

Référence

- [1] Hauet T et al. *Kidney Int.* 2002 ; 62 ; 654.

AT051 Affiche Transplantation Clinique
Peut-on appliquer les recommandations K/DOQI en transplantation rénale ?

C. Mariat, E. Alamartine, F. Berthoux
Service de néphrologie, hôpital Nord, Saint-Étienne, France

Rationnel. - La société de néphrologie américaine a publié en 2002 les recommandations K/DOQI qui ont introduit une nouvelle classification de l'insuffisance rénale chronique fondée sur le niveau de fonction rénale. Afin d'évaluer le débit de filtration glomérulaire (DFG), le recours aux équations MDRD ou à la formule de Cockcroft-Gault est préconisé. Dans la mesure où la performance de ces estimateurs reste controversée, nous avons cherché à déterminer si ces recommandations pouvaient être applicables en transplantation.

Patients et méthodes. - En suivant la même méthodologie que celle développée dans les recommandations K/DOQI, nous avons comparé les DFG estimés par les équations MDRD (équation 7 et sa version abrégée) et par la formule de Cockcroft-Gault, avec 476 clairances de l'inuline obtenues chez 284 patients transplantés rénaux.

Résultats. - Même si les équations MDRD donnent une meilleure prédiction que la formule de Cockcroft-Gault chez les patients transplantés, aucun de ces estimateurs n'atteint le niveau de performance requis par les recommandations K/DOQI chez les patients non transplantés. Au moins un quart des DFG calculés donnent une prédiction variant de plus de 30 % avec la valeur correspondante de la clairance de l'inuline. Si le DFG avait été exclusivement évalué en utilisant une de ces trois équations, plus d'un tiers des patients de notre cohorte n'auraient pas été classés dans le stade approprié d'insuffisance rénale chronique, tel que défini par les recommandations K/DOQI.

Discussion. - La performance des équations MDRD et de la formule de Cockcroft-Gault est particulièrement faible pour évaluer la fonction du greffon rénal.

Conclusion. - Nous concluons que l'utilisation des équations MDRD et de la formule de Cockcroft-

Gault compromet la validité des recommandations K/DOQI en transplantation rénale.

AT052 Affiche Transplantation Clinique

Association hypertrophie gingivale, ciclosporine, inhibiteur calcique : à propos de 18 cas

S. Barbouch, F. El Younsi, S. Ellouze, C. Karoui, E. Abderrahim, H. Kaaroud, H. Hedri, T. Ben Abdallah, A. Kheder
Service de médecine interne A, hôpital Charles-Nicolas, Tunis, Tunisie

Introduction. - L'hypertrophie gingivale (HG), en rapport avec la ciclosporine A (CSA), est une complication fréquente. Elle est observée essentiellement en transplantation rénale (TR). La prescription concomitante d'un inhibiteur calcique (IC) entraîne chez certains patients une majoration de cette complication.

Patients et méthodes. - Nous rapportons 18 patients présentant une HG majeure.

Résultats. - Il s'agit de 12 hommes et six femmes dont l'âge moyen est de 37,7 ans. L'indication du traitement par la CSA était la TR chez 16 patients, une glomérulonéphrite (GN) extramembraneuse chez une patiente lupique et une GN à lésions glomérulaires minimes chez un patient. Parmi les patients, 15 étaient hypertendus et traités par un IC. En plus de l'aspect disgracieux, la gingivite avec la gingivorragie, l'haleine fétide et l'infection de la cavité buccale sont les principaux modes d'expression de cette complication. L'antigène (Ag) HLADR2 considéré comme l'Ag prédisposant à l'HG n'a été retrouvé que dans un cas.

Discussion. - Les IC semblent jouer un rôle déterminant dans la majoration de l'HG chez les patients traités par CSA. Ils doivent, par conséquent, être réservés aux formes sévères d'hypertension artérielle en deuxième ou même en troisième intention après échec des autres drogues antihypertensives.

Conclusion. - En cas d'HG majeure un meilleur monitoring de la ciclosporinémie et l'arrêt de l'IC s'imposent.