HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

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

ARGUMENTAIRE

Novembre 2007

Les recommandations et leur synthèse correspondant à cet argumentaire scientifique sont
téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en novembre 2007.
© Haute Autorité de Santé – 2008

Sommaire

Abréviations	6
Méthode de travail.....	8
1 Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »	8
1.1 Choix du thème de travail	8
1.2 Comité d'organisation	8
1.3 Groupe de travail	8
1.4 Rédaction de la première version des recommandations	9
1.5 Groupe de lecture	9
1.6 Version finale des recommandations	9
1.7 Validation par le Collège de la HAS	9
1.8 Diffusion	9
1.9 Travail interne à la HAS	9
1.10 Gradation des recommandations	10
2 Gestion des conflits d'intérêt	10
3 Recherche documentaire.....	10
3.1 Sources d'information	10
3.1.1 Bases de données bibliographiques	10
3.1.2 Autres sources	10
3.2 Stratégies de recherche	10
Argumentaire	19
1 Introduction	19
1.1 Thème et objectifs des recommandations	19
1.1.1 Thème des recommandations	19
1.1.2 Objectifs des recommandations	19
1.2 Patients concernés	20
1.3 Professionnels concernés	20
2 Quels sont les éléments à suivre chez un patient transplanté rénal, et avec quels moyens ?	20
2.1 Fréquence et principaux éléments des consultations de suivi	20
2.2 Suivi du transplant rénal	22
2.2.1 Préambule	22
2.2.2 Fonction rénale	22
2.2.3 Évaluation de la protéinurie	24
2.2.4 Morphologie du transplant	27
2.2.5 Ponction-biopsie du transplant	31
2.3 Suivi immunologique	35
2.4 Suivi du traitement immunosuppresseur	36
2.4.1 Introduction	36
2.4.2 Corticoïdes	37
2.4.3 Anticalcineurines	38
2.4.4 Inhibiteurs de mTOR : sirolimus et évérolimus	41
2.4.5 Antimétabolites	43
2.4.6 Protocoles d'immosuppression et principaux effets indésirables des immunosuppresseurs	46
2.4.7 Interactions entre immunosuppresseurs	47
2.4.8 Données des recommandations de l'AST	50
2.4.9 Données des recommandations européennes de l'EDTA	51

2.4.10	Observance du traitement	51
2.4.11	Conclusion	53
2.5	Suivi cardio-vasculaire et métabolique du patient transplanté rénal	54
2.5.1	Épidémiologie des atteintes cardio-vasculaires	54
2.5.2	Hypertension artérielle	56
2.5.3	Diabète	62
2.5.4	Suivi des anomalies lipidiques	64
2.5.5	Obésité	67
2.5.6	Hyperhomocystéinémie	70
2.5.7	Prévention du risque cardio-vasculaire	71
2.5.8	Suivi cardiologique	73
2.5.9	Fistule artério-veineuse	75
2.6	Suivi de la polyglobulie et de l'anémie	77
2.6.1	Polyglobulie	77
2.6.2	Anémie	78
2.7	Autres suivis biologiques	80
2.7.1	Uricémie	80
2.7.2	Hypomagnésémie	82
2.8	Suivi carcinologique	82
2.8.1	Introduction	82
2.8.2	Lymphomes post-transplantation	83
2.8.3	Cancers cutanés	86
2.8.4	Maladie de Kaposi	89
2.8.5	Cancer urothélial et rénal	90
2.8.6	Cancers colo-rectaux	91
2.9	Suivi osseux du patient transplanté rénal	91
2.9.1	Ostéopénie et ostéoporose	92
2.9.2	Autres conséquences osseuses	98
2.9.3	Conclusion	98
2.10	Prévention des infections	99
2.10.1	Cytomégalovirus (CMV)	99
2.10.2	Parvovirose B19	102
2.10.3	Infection à <i>Papillomavirus</i>	103
2.10.4	<i>Herpes Virus</i> humains HHV6 et HHV7	105
2.10.5	<i>Herpes Virus</i> HHV8	105
2.10.6	HSV1, HSV2 et VZV	106
2.10.7	Infections à <i>Pneumocystis jiroveci</i> (ex- <i>Pneumocystis carinii</i>)	107
2.10.8	Toxoplasmose	108
2.10.9	BK virus	110
2.10.10	Hépatite virale B (VHB)	112
2.10.11	Hépatite virale C (VHC)	115
2.10.12	Co-infection VHB-VHC	118
2.10.13	Infection par le VIH	120
2.10.14	Tuberculose	120
2.10.15	Infections à pneumocoque (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)	124
2.10.16	Vaccinations	124
2.11	Suivi urologique : complications chirurgicales et infections urinaires post-tranplantation	124
2.11.1	Complications chirurgicales	124
2.11.2	Cas particulier de la lymphocèle	126
2.11.3	Sténose de l'artère rénale	127
2.11.4	Infections urinaires post-transplantation	127
2.11.5	Suivi de la fonction sexuelle chez les transplantés	130
2.11.6	Sexualité chez l'homme transplanté rénal	130
2.11.7	Sexualité chez la femme transplantée rénale	131
2.11.8	Contraception	132
2.11.9	Grossesse et transplantation	132
2.12	Suivi de la qualité de vie	133
2.12.1	Données de la littérature	133
2.12.2	Conclusion	136

3	Quelle est l'organisation à recommander pour le suivi d'un adulte transplanté rénal ?	136
3.1	Organisation du suivi partagé d'un patient transplanté rénal	136
3.2	Circonstances justifiant un contact avec le centre de transplantation ou un recours à celui-ci	137
3.3	Document de suivi commun	138
3.4	Suivi informatique national	138
Annexe 1. Présentation des études épidémiologiques sur le diabète post-transplantation	139
Annexe 2. Présentation des études épidémiologiques sur le lymphome post-transplantation	141
Annexe 3. Présentation des études épidémiologiques sur les cancers cutanés	144
Annexe 4. Présentation des études épidémiologique sur le sarcome de Kaposi.....	146
Annexe 5. Présentation des études épidémiologiques sur les cancers des autres organes solides.....	149
Références.....	152
Sociétés savantes et associations professionnelles	168
Comité d'organisation	168
Groupe de travail	168
Groupe de lecture	169

Abréviations

En vue de faciliter la lecture du texte, les abréviations et acronymes utilisés sont explicités ci-dessous :

25(OH)D3	vitamine D
ADN	acide désoxyribonucléique
AHR	<i>adjusted hazard ratio</i>
ALAT	alanine amino-transférase
AMM	autorisation de mise sur le marché
anti-HBs	antihépatite B
ARA 2	antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2
ARN	acide ribonucléique
ARNm	acide ribonucléique messenger
ASAT	aspartate amino-transférase
ASEX	arizona Sexual Experience
AST	american Society of Transplantation
ATG	immunoglobulines antithymocytes
AUC	<i>area under curve</i> (« aire sous la courbe »)
BCG	bacille de Calmette et Guérin
BKV	BK virus (polyomavirus BK)
CAN	<i>chronic allograft nephropathy</i>
CMV	cytomégalovirus
DFG	débit de filtration glomérulaire
DIU	dispositif intra-utérin
DPT	diabète post-transplantation
DSA	<i>donor specific antigens</i> (« antigènes spécifiques du donneur »)
EBV	virus d'Epstein Barr
ECBU	examen cyto bactériologique des urines
ECG	électrocardiogramme
EDTA	European Dialysis and Transplantation Association
EPO	érythropoïétine
gamma-GT	gamma-glutamyl-transpeptidase
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HGPO	hyperglycémie provoquée orale
HHV8	<i>Herpes Virus</i> humain 8
HLA	<i>human leucocytes antigens</i>
HDL	<i>high-density lipoproteins</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
HPV	<i>Papillomavirus</i> humain
HSV	virus <i>Herpes simplex</i>
HTA	hypertension artérielle
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
IDR	intradermoréaction
IL2	interleukine 2
IMC	indice de masse corporelle
IR	index de résistance
IRM	imagerie par résonance magnétique
LDL	<i>low-density lipoproteins</i>
LPT	lymphome post-transplantation
MAPA	mesure ambulatoire de la pression artérielle
MIBI	méthoxy-isobutyl isonitrile
MMF	mycophénolate mofétil
MPA	acide mycophénolique

mTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i>
NFS	numération-formule sanguine
NODAT	<i>new-onset diabetes mellitus after transplantation</i>
OR	<i>odds ratio</i>
PA	pression artérielle
PAD	pression artérielle diastolique
PAS	pression artérielle systolique
PBMC	<i>peripheral blood mononuclear cell</i>
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
QdV	qualité de vie
RR	risque relatif
SAPPIC	syndrome algique polyarticulaire probablement induit par la ciclosporine
SHU	syndrome hémolytique et urémique
SIR	<i>standardized incidence ratio</i>
SSES	<i>Sexual Self Esteem Score</i>
USRDS	United States Renal Data System
VHB	virus de l'hépatite B
VHC	virus de l'hépatite C
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VPN	valeur prédictive négative
VPP	valeur prédictive positive
VZV	virus varicelle-zona

Méthode de travail

1 Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »

Les recommandations professionnelles sont définies comme des « propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode « Recommandations pour la pratique clinique » (RPC) est l'une des méthodes utilisées par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations professionnelles. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

1.1 Choix du thème de travail

Les thèmes de recommandations professionnelles sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professions de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

1.2 Comité d'organisation

Un comité d'organisation est réuni par la HAS. Il est composé de représentants des sociétés savantes, des associations professionnelles ou d'usagers, et, si besoin, des agences sanitaires et des institutions concernées. Il définit précisément le thème de travail, les questions à traiter, les populations de patients et les cibles professionnelles concernées. Il signale les travaux pertinents, notamment les recommandations, existant. Il propose des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Ultérieurement, il participe au groupe de lecture.

1.3 Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de la santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, et, si besoin, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour sélectionner, analyser et synthétiser la littérature médicale et scientifique pertinente. Il rédige ensuite l'argumentaire scientifique des recommandations en définissant le niveau de preuve des études retenues. Ce travail est réalisé sous le contrôle du chef de projet de la HAS et du président.

1.4 Rédaction de la première version des recommandations

Une première version des recommandations est rédigée par le groupe de travail à partir de cet argumentaire et des avis exprimés au cours des réunions de travail (habituellement deux réunions). Cette première version des recommandations est soumise à un groupe de lecture.

1.5 Groupe de lecture

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire et des recommandations, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité de ces dernières. Ce groupe de lecture externe est complété par des relecteurs de la commission spécialisée de la HAS en charge des recommandations professionnelles (commission Évaluation des stratégies de santé).

1.6 Version finale des recommandations

Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur synthèse, au cours d'une réunion de travail.

La version finale de l'argumentaire et des recommandations et le processus de réalisation sont discutés par la commission Évaluation des stratégies de santé. À sa demande, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus par le groupe de travail. La commission rend son avis au Collège de la HAS.

1.7 Validation par le Collège de la HAS

Sur proposition de la commission Évaluation des stratégies de santé, le Collège de la HAS valide le rapport final et autorise sa diffusion.

1.8 Diffusion

La HAS met en ligne gratuitement sur son site (www.has-sante.fr) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

1.9 Travail interne à la HAS

Un chef de projet de l'HAS assure la conformité et la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches

initiales sont réalisées dès le démarrage du travail et permettent de construire l'argumentaire. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

1.10 Gradation des recommandations

En l'absence d'études spécifiques sur le contenu et les modalités du suivi des transplantés rénaux, les présentes recommandations sont fondées sur un accord professionnel au sein du groupe de travail réuni par la HAS, après consultation du groupe de lecture. L'absence de preuve ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique clinique, se référer au guide publiée par l'Anaes en 1999 : *Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France*. Ce guide est téléchargeable gratuitement sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr.

2 Gestion des conflits d'intérêt

Les membres du comité d'organisation et du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations d'intérêt à la HAS. Elles ont été analysées et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêt.

3 Recherche documentaire

3.1 Sources d'information

3.1.1 Bases de données bibliographiques

- Medline (National Library of Medicine, États-Unis)
- Embase (Elsevier, Pays-Bas)
- Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France)
- PsycInfo (American Psychological Association, États-Unis)
- The Cochrane Library (Wiley Interscience, États-Unis)
- National Guideline Clearinghouse (Agency for Healthcare Research and Quality, États-Unis)
- HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)

3.1.2 Autres sources

- Sites Internet d'organismes publiant des recommandations, évaluations technologiques, revues systématiques, et sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié
- Bibliographie des articles et documents sélectionnés

3.2 Stratégies de recherche

La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis lors du comité d'organisation avec le chef de projet.

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MeSH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET », « OU », « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude.

Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées.

Le tableau ci-après synthétise la stratégie de recherche et les résultats obtenus en termes de nombre de références par type d'étude et par sujet sur une période donnée.

Le tri par type d'étude a été réalisé pour chaque thème lorsque le nombre de références obtenues était suffisamment important. Dans le cas contraire, la mention « Tous types de documents » est précisée. Seules les équations de recherche ayant permis d'obtenir des références sont présentées.

Aucun descripteur ni mot libre ne permet de traduire de manière satisfaisante la notion de « au-delà de 3 mois après transplantation ». De ce fait, après l'interrogation des bases de données, une sélection a été effectuée dans chaque lot de références. La notion de « au-delà de 3 mois » a été recherchée par lecture du titre et du résumé. Le nombre de références indiqué dans le tableau ci-après rend compte de cette démarche.

Tableau. Stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques Embase, Medline, Pascal et PsycInfo.

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Recommandations	janv 1995-oct 2006	M + E : 78
Étape 1	kidney transplantation OU kidney graft OU kidney transplantation/titre, résumé OU kidney transplant*/titre, résumé OU renal transplant*/titre, résumé
ET
Étape 2	guideline*/titre, descripteur, type de publication OU practice guideline/descripteur, type de publication OU health planning guidelines OU recommendation*/titre OU consensus development conference*/descripteur, type de publication OU consensus development OU consensus development conferences, NIH/descripteur, type de publication OU consensus conference/titre, résumé OU consensus statement/titre, résumé
Méta-analyses	janv 1995-oct 2006	M + E : 4
Étape 1
ET
Étape 3	meta-analysis/titre, descripteur, type de publication OU meta analysis/titre OU metaanalysis/titre OU systematic review*/titre, résumé
Suivi du greffon rénal
Fonction rénale – Essais contrôlés	janv 2000-juin 2006	M + E : 13
Étape 1
ET
Étape 4	proteinuria OU albuminuria OU microalbuminuria OU creatinine/blood, urine OU kidney function test* ! OU kidney clearance OU creatinine clearance OU inulin clearance OU glomerulus filtration rate OU glomerular filtration rate
ET
Étape 5	controlled clinical trial* OU randomized controlled trial* OU single-blind method OU single blind procedure OU double-blind method OU double blind procedure OU randomized controlled trial/type de publication OU controlled clinical trial/type de publication OU random allocation OU randomization OU random*/titre OU cross-over studies OU crossover procedure
Fonction rénale – Études de cohortes	janv 2000-juin 2006	M + E : 49
Étape 1 ET Étape 4
ET
Étape 6	cohort studies OU cohort analysis OU longitudinal stud* OU follow-up studies OU follow up OU prospective stud*
Fonction rénale – Essais cliniques, études comparatives	janv 2000-juin 2006	M + E : 51
Étape 1 ET Étape 4
ET
Étape 7	clinical trial OU clinical trial/type de document OU case-control stud* OU retrospective stud* OU comparative study
Morphologie du greffon – Essais contrôlés	janv 2000-juin 2006	M + E : 4
Étape 8	kidney transplantation/ultrasonography, radionuclide imaging, radiography OU (kidney graft ET kidney examination) OU [kidney graft ET (echography OU doppler echography)] OU (kidney graft ET radiodiagnosis)
ET Étape 5
Morphologie du greffon – Études de cohortes	janv 2000-juin 2006	M + E : 14
Étape 8 ET Étape 6
Morphologie du greffon – Essais cliniques, études comparatives	janv 2000-juin 2006	M + E : 9
Étape 8 ET Étape 7
Morphologie du greffon – Autres documents	janv 2000-juin 2006	M + E : 16
Étape 8 SAUF (Étape 2 OU Étape 3 OU Étape 5 OU Étape 6 OU Étape 7)
Histologie, biopsie rénale – Essais contrôlés	janv 2000-juin 2006	M + E : 7
Étape 1 ET Étape 5
ET
Étape 9	biopsy OU biops*/titre OU histolog*/titre OU kidney biopsy
Histologie, biopsie rénale – Études de cohortes	janv 2000-	M + E : 21

Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation
Étape 1 ET Étape 9 ET Étape 6	juin 2006
Histologie, biopsie rénale – Essais cliniques, études comparatives	janv 2000-juin 2006	M + E : 42
Étape 1 ET Étape 9 ET Étape 7
Retour en dialyse – Guidelines	janv 2000-mai 2007	M + E : 1
Étape 1
ET
Étape 2
ET
Étape 10	renal dialysis OU hemofiltration OU hemodiafiltration OU hemodialysis, home OU home dialysis OU peritoneal dialysis OU peritoneal dialysis, continuous ambulatory OU continuous ambulatory peritoneal dialysis OU continuous renal replacement therapy OU continuous hemodiafiltration OU continuous hemodialysis OU continuous hemofiltration OU modified ultrafiltration OU slow continuous ultrafiltration OU extended daily dialysis OU dialys*/titre OU haemodialys*/titre OU hemodialys*/titre
ET
Étape 11	treatment outcome OU treatment failure OU graft rejection OU kidney graft rejection OU return*/titre OU transplant failure/titre OU graft failure/titre OU allograft nephropath*/titre OU graft dysfunction*/titre OU transplant dysfunction*/titre
Retour en dialyse – Méta-analyses	janv 2000-mai 2007	M + E : 3
Étape 1 ET Étape 10 ET Étape 11 ET Étape 3
Retour en dialyse – Essais contrôlés	janv 2000-mai 2007	M + E : 10
Étape 1 ET Étape 10 ET Étape 11 ET Étape 5
Retour en dialyse – Études de cohortes	janv 2000-mai 2007	M + E : 49
Étape 1 ET Étape 10 ET Étape 11 ET Étape 6
Retour en dialyse – Essais cliniques, études comparatives	janv 2000-mai 2007	M + E : 32
Étape 1 ET Étape 10 ET Étape 11 ET Étape 7
Retour en dialyse – Revues	janv 2000-mai 2007	M + E : 19
Étape 1 ET Étape 10 ET Étape 11
ET
Étape 12	review literature/descripteur, type de document OU review/descripteur, type de document OU review , academic/type de document
Retour en dialyse – Autres types de documents	janv 2000-mai 2007	M + E : 26
Étape 1 ET Étape 10 ET Étape 11
SAUF
Étape 2 OU Étape 3 OU Étape 5 OU Étape 6 OU Étape 7 OU Étape 12
Néphropathie chronique d'allogreffe – Études de cohortes	janv 2000-juin 2006	M + E : 4
Étape 1 ET Étape 6
ET
Étape 13	chronic allograft nephropathy/titre OU renal artery resistance/titre OU renal artery/ultrasonography, physiology, physiopathology
Néphropathie chronique d'allogreffe – Essais cliniques, études comparatives	janv 2000-juin 2006	M + E : 5
Étape 1 ET Étape 13 ET Étape 7
Survie du greffon – Tous types de documents	janv 2000-juin 2006	M + E : 4
Étape 1
ET
Étape 14	graft survival/diagnosis OU graft rejection/diagnosis, prevention and control OU renal graft dysfunction/diagnosis, prevention and control, disease management
Suivi du traitement immunosuppresseur
Effets secondaires des immunosuppresseurs – Essais contrôlés	janv 2000-juin 2006	M + E : 225
Étape 1 ET Étape 5
ET
Étape 15	immunosuppressive agent*/adverse effects OU cyclosporin*/adverse effects OU sirolimus/adverse effects OU tacrolimus/adverse effects OU everolimus/adverse effects OU tsukubaenolide/adverse effects OU rapamycin/adverse effects OU

Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation
mycophenolic acid 2 morpholinoethyl ester/adverse effects OU [(immunosuppressive agent*/titre, résumé OU everolimus/titre, résumé OU mycophenolate mofetil/titre, résumé OU MMF/titre, résumé) ET (complication*/titre OU side effect*/titre OU adverse event*/titre)]
Effets secondaires des immunosuppresseurs – Études de cohortes	janv 2000- juin 2006	M + E : 226
Étape 1 ET Étape 15 ET Étape 6
Suivi du patient
Suivi cardio-vasculaire (hypertension) – Essais contrôlés	janv 2000- juin 2006	M + E : 72
Étape 1 ET Étape 5 ET Étape 16 hypertension OU hypertension/titre, résumé
Suivi cardio-vasculaire (hypertension) – Études de cohortes	janv 2000- juin 2006	M + E : 177
Étape 1 ET Étape 16 ET Étape 6
Anémie – Essais contrôlés	janv 2000- juil 2006	M + E : 2
Étape 1 ET Étape 5 ET Étape 17 anemia OU anemia*/titre, résumé
Anémie – Études de cohortes	janv 2000- juil 2006	M + E : 12
Étape 1 ET Étape 17 ET Étape 6
Anémie – Essais cliniques, études comparatives	janv 2000- juil 2006	M + E : 14
Étape 1 ET Étape 17 ET Étape 7
Polyglobulie – Tous types de documents	janv 2000- juil 2006	M + E : 23
Étape 1 ET Étape 18 erythrocytosis OU erythrocytos*/titre, résumé OU polycythemia OU polycythemia*/titre, résumé
Suivi métabolique (obésité) – Essais contrôlés	janv 2000- juin 2006	M + E : 17
Étape 1 ET Étape 5 ET Étape 19 obesity OU overweight OU weight gain OU body mass index OU body mass OU body mass index/titre, résumé OU BMI/titre, résumé
Suivi métabolique (obésité) – Études de cohortes	janv 2000- juin 2006	M + E : 109
Étape 1 ET Étape 19 ET Étape 6
Suivi métabolique (anomalies lipidiques) – Essais contrôlés	janv 2000- juin 2006	M + E : 30
Étape 1 ET Étape 5 ET Étape 20 dyslipidemias OU disorders of lipid and lipoprotein metabolism OU dyslipidemia*/titre, résumé OU hypercholesterolemia*/titre, résumé OU hyperlipidemia*/titre, résumé
Suivi métabolique (anomalies lipidiques) – Études de cohortes	janv 2000- juin 2006	M + E : 32
Étape 1 ET Étape 20 ET Étape 6
Suivi métabolique (anomalies lipidiques) – Essais cliniques, études comparatives	janv 2000- juin 2006	M + E : 78
Étape 1 ET Étape 20 Et Étape 7
Suivi métabolique (syndrome métabolique) – Tous types de documents	janv 2000- juin 2006	M + E : 16
Étape 1 ET Étape 21 metabolic syndrome X OU metabolic syndrome/titre, résumé)
Suivi métabolique (diabète) – Essais contrôlés	janv 2000- avril 2006	M + E : 64
Étape 1 ET Étape 5 ET Étape 22 diabetes mellitus
Suivi métabolique (diabète) – Études de cohortes	janv 2000- avril 2006	M + E : 164
Étape 1 ET Étape 22 ET Étape 6
Devenir de la fistule artério-veineuse – Tous types de documents	janv 2000-	M + E : 17

Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation
Étape 1 ET Étape 23	arteriovenous fistula OU arteriovenous shunt OU arteriovenous shunt, surgical OU fistula/titre, résumé OU fistulae/titre, résumé	juin 2006
Suivi carcinologique (cancer de la peau) – Essais contrôlés	janv 2000-avril 2006 M + E : 6
Étape 1 ET Étape 5 ET Étape 24	skin neoplasms OU skin tumor !	janv 2000-avril 2006 M + E : 33
Suivi carcinologique (cancer de la peau) – Études de cohortes
Étape 1 ET Étape 24 ET Étape 6 Suivi carcinologique (cancer de la peau) – Essais cliniques, études comparatives	janv 2000-avril 2006 M + E : 28
Étape 1 ET Étape 24 ET Étape 7 Suivi carcinologique (cancers de la peau) – Autres documents	janv 2000-avril 2006 M + E : 163
(Étape 1 ET Étape 24) SAUF (Étape 2 OU Étape 3 OU Étape 5 OU Étape 6 OU Étape 7)
Suivi carcinologique (lymphome) – Études de cohortes	janv 2000-janv 2006 M + E : 13
Étape 1 ET Étape 25	lymphoma !
Suivi carcinologique (lymphome) – Essais cliniques, études comparatives	M + E : 13
Étape 1 ET Étape 25 ET Étape 7 Suivi carcinologique (lymphome) – Autres documents	M + E : 98
(Étape 1 ET Étape 25) SAUF (Étape 2 OU Étape 3 OU Étape 5 OU Étape 6 OU Étape 7)
Suivi carcinologique (autres cancers) – Études de cohortes	janv 2000-avril 2006 M + E : 6
Étape 1 ET Étape 6 ET Étape 26	neoplasms/diagnostic, prévention et contrôle OU (neoplasms ET diagnosis)	janv 2000-avril 2006 M + E : 11
Suivi carcinologique (autres cancers) – Essais cliniques, études comparatives
Étape 1 ET Étape 26 ET Étape 7 Suivi carcinologique (autres cancers) – Autres documents	janv 2000-avril 2006 M + E : 55
(Étape 1 ET Étape 26) SAUF (Étape 2 OU Étape 3 OU Étape 5 OU Étape 6 OU Étape 7)
Suivi osseux – Essais contrôlés	janv 2000-avril 2006 M + E : 22
Étape 1 ET Étape 5 ET Étape 27	'bone and bones' OU osteoporosis/diagnosis, prevention and control OU fractures OU bone/diagnosis, prevention and control OU bone	janv 2000-avril 2006 M + E : 17
Suivi osseux – Études de cohortes
Étape 1 ET Étape 27 ET Étape 6 Suivi osseux – Essais cliniques, études comparatives	janv 2000-avril 2006 M + E : 9
Étape 1 ET Étape 27 ET Étape 7 Suivi osseux – Autres documents	janv 2000-avril 2006 M + E : 57
(Étape 1 ET Étape 27) SAUF (Étape 2 OU Étape 3 OU Étape 5 OU Étape 6 OU Étape 7)
Prévention et dépistage des infections chroniques – Essais contrôlés	janv 2000-nov 2006 M + E : 21
Étape 1 ET Étape 5 ET Étape 28	bacterial infection* !/diagnosis, prevention and control OU virus diseases !/diagnosis, prevention and control OU virus infection !/diagnosis, prevention and control OU mycoses !/diagnosis, prevention and control OU mycosis !/ diagnosis, prevention and control OU parasitic diseases !/ diagnosis, prevention and control ou parasitosis !/ diagnosis, prevention and control	janv 2000-nov 2006 M + E : 42
Prévention et dépistage des infections chroniques – Études de cohortes
Étape 1 ET Étape 28 ET Étape 6 Prévention et dépistage des infections chroniques – Essais cliniques, études comparatives	janv 2000-nov 2006 M + E : 59
Étape 1 ET Étape 28 ET Étape 7 Suivi urologique (complications urologiques, complications de paroi, infections urinaires) – Essais contrôlés	janv 2000-nov 2006 M + E : 14

Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation
Étape 1 ET Étape 5
ET
Étape 29	urology OU urologic diseases OU urinary tract infection* !/ diagnosis, prevention and control OU urinary tract disease OU urination disorders OU micturition disorder OU urological manifestations OU urologi*/titre, résumé OU surgical wound dehiscence OU anastomosis dehiscence OU anastomosis leakage OU hernia, ventral OU incisional hernia OU renal artery obstruction OU kidney artery stenosis OU renal artery stenosis/titre, résumé OU kidney artery stenosis/titre, résumé OU lymphocele OU lymphocele/titre, résumé
Suivi urologique (complications urologiques, complications de paroi, infections urinaires) – Études de cohortes	janv 2000-nov 2006	M + E : 55
Étape 1 ET Étape 29 ET Étape 6
Suivi urologique (complications urologiques, complications de paroi, infections urinaires) – Essais cliniques, études comparatives	janv 2000-nov 2006	M + E : 74
Étape 1 ET Étape 29 ET Étape 7
Complications sexuelles chez l'homme – Tous types de documents	janv 2000-nov 2006	M + E : 31
Étape 1
ET
Étape 30	sexual behaviour OU sexuality OU sexual dysfunction, physiological OU sexual dysfunction OU impotence OU impoten*/titre, résumé OU sexual*/titre, résumé OU erectile dysfunction*/titre, résumé
Suivi gynécologique – Études de cohortes	janv 2000-nov 2006	M + E : 14
Étape 1 ET Étape 6
ET
Étape 31	gynecology OU gynecolog*/titre, résumé OU pregnancy OU pregnancy, high risk OU pregnan*/titre, résumé OU contraception ! OU contracepti*/titre, résumé
Suivi gynécologique – Essais cliniques, études comparatives	janv 2000-nov 2006	M + E : 14
Étape 1 ET Étape 31 ET Étape 7
Suivi dermatologique (hors cancers) – Essais contrôlés	janv 2000-juin 2006	M + E : 1
Étape 1 ET Étape 5
ET
Étape 32	skin OU skin disease*/diagnosis, prevention and control
Suivi dermatologique (hors cancers) – Études de cohortes	janv 2000-juin 2006	M + E : 5
Étape 1 ET Étape 32 ET Étape 6
Suivi dermatologique (hors cancers) – Essais cliniques, études comparatives	janv 2000-juin 2006	M + E : 4
Étape 1 ET Étape 32 ET Étape 7
Suivi dermatologique (hors cancers) – Autres types de documents	janv 2000-juin 2006	M + E : 45
(Étape 1 ET Étape 32) SAUF (Étape 2 OU Étape 3 OU Étape 5 OU Étape 6 OU Étape 7)
Suivi psychologique, qualité de vie, réinsertion sociale – Essais contrôlés	janv 2000-nov 2006	M + E : 10
Étape 1 ET Étape 5
ET
Étape 33	behavioral symptoms ! OU stress, psychological OU quality of life ! OU quality of life/titre, résumé OU QOL/titre, résumé OU postoperative complications/psychologie OU social behavior OU behavior OU patient satisfaction OU emotion* OU social aspect OU psychological aspect OU psychological/titre OU kidney transplantation/psychology OU wellbeing OU socioeconomic factors ! OU socioeconomics OU health status ! OU health survey OU health status indicators ! OU life satisfaction OU life satisfaction survey OU lifestyle OU interpersonal relation ! OU social network OU social life OU employment ! OU employment/titre,résumé OU job finding OU occupations OU rehabilitation, vocational OU vocational rehabilitation OU occupational therapy OU social adjustment OU social adaptation OU absenteeism OU work disability OU social disability OU work capacity evaluation
Suivi psychologique, qualité de vie, réinsertion sociale – Études de cohortes	janv 2000-nov 2006	M + E : 33
Étape 1 ET Étape 33 ET Étape 6
Suivi psychologique, qualité de vie, réinsertion sociale – Essais cliniques, études comparatives	janv 2000-nov 2006	M + E : 30
Étape 1 ET Étape 33 ET Étape 7
Suivi psychologique – PsycInfo – Tous types de documents	janv 2000-juil 2006	Ps : 16
Étape 34
OU
Étape 35	kidney transplant*/titre, résumé OU renal transplant*/titre, résumé

Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation
<hr/>
Suivi psychologique, qualité de vie, réinsertion sociale – Pascal : Littérature française – Tous types de documents	janv 2000-nov 2006	P : 3
Étape 36	(rein OU rein pathologie OU rena*/titre, résumé) ET (greffe OU greffon OU transplantation OU transplant*/titre, résumé OU greffe*/titre, résumé)
ET
Étape 37	qualité vie OU qualité de vie/titre, résumé OU intégration sociale OU interaction sociale OU emploi/titre, résumé OU travail OU précarité emploi OU situation emploi OU productivité travail OU rythme travail OU reprise travail OU absentéisme OU incapacité travail OU [(invalidité OU incapacité) ET travail] OU réinsertion sociale/titre, résumé OU arrêt de travail/titre, résumé OU reprise du travail/titre, résumé
<hr/>
Éducation thérapeutique, observance – Essais contrôlés	janv 2000-nov 2006	M + E : 1
Étape 1 ET Étape 5
ET
Étape 38	health behavior ! OU drug compliance OU treatment compliance OU patient attitude OU patient education OU educational status OU patient acceptance of health care
<hr/>
Éducation thérapeutique, observance – Études de cohortes	janv 2000-nov 2006	M + E : 5
Étape 1 ET Étape 6 ET Étape 38
Éducation thérapeutique, observance – Essais cliniques, études comparatives	janv 2000-nov 2006	M + E : 15
Étape 1 ET Étape 7 ET Étape 38
Éducation thérapeutique, observance – Pascal : littérature francophone – Tous types de documents	janv 2000-nov 2006	P : 1
Étape 36
ET
Étape 39	[malade ET (éducation OU éducation santé)] OU observance médicamenteuse OU observance thérapeutique OU éducation thérapeutique/titre, résumé OU éducation patient/titre, résumé
<hr/>
Recherche des anticorps anti-HLA chez le patient après transplantation – Essais contrôlés	janv 2000-oct 2006	M + E : 12
Étape 1 ET Étape 5
ET
Étape 40	HLA antigen OU HLA antigen class 1 OU HLA antigen class 2 OU HLA antibody OU human leukocyte antigen*/titre, résumé OU HLA/titre OU HLA antibod*/titre, résumé OU anti HLA/titre, résumé
<hr/>
Recherche des anticorps anti-HLA chez le patient après transplantation – Études de cohortes	janv 2000-oct 2006	M + E : 37
Étape 1 ET Étape 40 ET Étape 6
Recherche des anticorps anti-HLA chez le patient après transplantation – Essais cliniques, études comparatives	janv 2000-oct 2006	M + E : 27
Étape 1 ET Étape 40 ET Étape 7
<hr/>
Tous types de documents / Pascal : littérature francophone	janv 2000-janv 2006	P : 163
Étape 41	(rein* OU renal*) ET greffon ET surveillance
OU
Étape 42	(rein* OU renal*) ET (transplant* OU greffe* OU greffon*) ET (suivi* OU (résultat* ET long terme)
OU
Étape 43	rein* ET (transplant* OU greffe* OU greffon*) ET (immunosuppress* OU creatinine OU fonction rénale OU dermatolog* OU cancerolog* OU infection* OU gynecolog* OU grossesse* OU sexuel* OU urologi* OU os OU anomalie* lipidique*) ET (complication* OU résultat*)
<hr/>

Nombre de références obtenues	3002
Nombre d'articles analysés	735
Nombre d'articles cités	339

Bases de données : E : Embase ; M : Medline ; P : Pascal ; Ps : PsycInfo.
Le signe * correspond à une troncature ; le signe ! signifie que le descripteur a été interrogé avec son arborescence, c'est-à-dire que tous ses termes spécifiques sont compris dans l'interrogation.

Pour la rédaction de cet argumentaire, il a été décidé de faire la synthèse des recommandations internationales dans le domaine :

- les recommandations de l’American Society of Transplantation (AST) de 2001 (1) ;

- les recommandations de l'European Dialysis and Transplantation Association (EDTA) de 2002 (2,3) ;
- une revue générale de 2006 (4), considérée comme une mise à jour des recommandations américaines de l'AST de 2001.

Cette synthèse a été complétée par une analyse des données de la littérature récente.

Argumentaire

1 Introduction

1.1 Thème et objectifs des recommandations

1.1.1 Thème des recommandations

L'élaboration de recommandations sur le thème « Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal, au-delà des trois premiers mois après transplantation » a été demandée à la HAS par la Société de néphrologie et la Société francophone de transplantation.

Selon le rapport annuel de l'Agence de la biomédecine (5), la transplantation rénale représente 61,7 % des transplantations d'organes réalisées en France en 2006, soit 2 731 des 4 428 transplantations. Les taux de survie à long terme des transplants rénaux s'améliorent et atteignent 63,8 % à dix ans pour les patients transplantés entre 1995 et 1999. Le nombre de patients vivant actuellement avec un transplant rénal fonctionnel est estimé à 27 331 soit une prévalence de 440,5 par million d'habitants.

Au-delà de la phase initiale des trois premiers mois, les patients transplantés rénaux sont fréquemment suivis par le centre de transplantation, mais également de plus en plus souvent en ambulatoire lorsqu'il n'y a pas de complications justifiant un suivi rapproché par le centre de transplantation voire une hospitalisation. Ce suivi ambulatoire (fréquence, contenu des consultations, examens complémentaires, etc.) doit être organisé et identique à celui assuré en routine par le centre de transplantation. Il permet notamment au patient de ne pas avoir à se déplacer systématiquement jusqu'au centre de transplantation pour ce suivi de routine.

1.1.2 Objectifs des recommandations

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

Ces recommandations doivent définir dans ce but :

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

Les questions auxquelles ces recommandations doivent répondre en pratique sont les suivantes :

1. Quels sont les éléments à suivre chez un adulte transplanté rénal, et avec quels moyens ?
- 1-1 Suivi du transplant rénal (fonction rénale, morphologie, histologie avec les indications de la biopsie rénale, préparation au retour en dialyse) ;
- 1-2 Suivi du traitement immunosuppresseur (suivi pharmacologique du traitement en fonction de la classe thérapeutique prescrite)¹ ;
- 1-3 Suivi du patient :

1. Le suivi des complications propres aux immunosuppresseurs sera abordé dans le suivi du patient, en indiquant pour chaque organe ou élément suivi, quand c'est possible, si la complication que l'on recherche est iatrogène, liée à l'immunosuppression, ou non.

- a) suivi cardio-vasculaire et métabolique (diabète), y compris le devenir de la fistule artério-veineuse ;
- b) suivi carcinologique (diagnostic précoce des cancers cutanés, des lymphomes, des cancers d'autres organes) ;
- c) suivi osseux ;
- d) prévention et dépistage des infections chroniques ;
- e) suivi urologique (et de la fonction sexuelle chez l'homme) ;
- f) suivi gynécologique (y compris le suivi de la fonction sexuelle chez la femme et de la contraception) et obstétrical (définition du délai post-transplantation et des critères d'acceptation de la mise en route d'une grossesse) ;
- g) suivi dermatologique (hors cancers) ;
- h) suivi psychologique, suivi de la qualité de vie (et de la réinsertion sociale).

2. Quelle est l'organisation à recommander pour le suivi d'un adulte transplanté rénal ?
- 2-1 Quelle fréquence de consultations, quel contenu, quels acteurs ?
- a) état des lieux en France ;
- b) propositions issues des recommandations étrangères ;
- c) calendrier de suivi proposé par le groupe de travail.
- 2-2 Quels sont les instruments de suivi à proposer (dossier médical partagé, cahier du transplanté, réseau informatique) ?

1.2 Patients concernés

Ces recommandations concernent le suivi de tous les adultes transplantés rénaux, à l'exception :

- du suivi pendant les trois premiers mois post-transplantation, qui pose lui aussi des problèmes particuliers ;
- du traitement des complications détectées lors du suivi.

Le suivi des enfants transplantés rénaux n'est pas abordé, compte tenu des problèmes particuliers que pose leur suivi et de leur faible nombre (0,6 % du nombre des transplantations rénales en 2003).

1.3 Professionnels concernés

Ces recommandations sont destinées aux professionnels de la santé des centres de transplantation, aux néphrologues et urologues spécialisés ou non en transplantation, aux médecins généralistes, aux autres spécialistes et à tous les professionnels de la santé susceptibles d'être impliqués dans le suivi d'un patient transplanté rénal.

2 Quels sont les éléments à suivre chez un patient transplanté rénal, et avec quels moyens ?

2.1 Fréquence et principaux éléments des consultations de suivi

► Données des recommandations européennes de l'EDTA (6)

- Bilan minimal de routine :
- interrogatoire médical bref ;
- mesure de la pression artérielle (PA), du pouls, du poids ;
- examen médical ;
- dosages plasmatiques : Na, K, chlore, bicarbonates, créatinine ;
- numération formule sanguine ;

- analyse urinaire : glycosurie, protéinurie, hématurie, leucocyturie, sodium urinaire et ECBU ;
- dosage des anticalcineurines et autres immunosuppresseurs.
- En cas de dysfonction du transplant :
- recueil détaillé des données médicales ;
- examen physique complet ;
- examen biologique et hématologique complet et biochimique incluant fonction hépatique et concentration de calcium ;
- échographie du transplant et Doppler et/ou scintigraphique ;
- recueil urinaire de la protéinurie des 24 heures et mesure du sodium et de la créatinine urinaire ;
- mesure de la clairance de la créatinine si la fonction rénale est stable ;
- surveillance virologique.
- Une évaluation plus poussée est recommandée : avant la sortie de l'hospitalisation ; aux mois 6 et 12 après transplantation ; lors d'une dégradation de la fonction rénale.

Organisation du suivi après la première année :

- Tout patient transplanté doit bénéficier d'un suivi biologique régulier, au moins tous les 2 ou 3 mois, et de consultations médicales au moins tous les 4 à 6 mois après la première année de transplantation.
- Pour tout patient transplanté, un minimum d'une consultation annuelle avec évaluation complète dans le centre qui a effectué la transplantation (ou un centre de transplantation plus proche) est recommandée.

► Conclusion

- Fréquence des consultations du suivi systématique

La répartition de ces consultations est à définir entre le centre de transplantation et les médecins qui assurent le suivi.

Une consultation est recommandée :

- une fois toutes les deux semaines du 4^e mois au 6^e mois post-transplantation,
- puis une fois par mois du 7^e mois au 12^e mois post-transplantation,
- puis tous les 1 à 4 mois après la première année post-transplantation.

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

- Éléments à suivre systématiquement à chaque consultation

Les éléments listés ci-dessous ont été définis par un consensus des membres du groupe de travail (cf. chapitres 2.2 à 2.11).

À chaque consultation, il est recommandé :

- de réaliser systématiquement le suivi clinique suivant, sans préjuger du reste de l'examen clinique :
- mesurer sa pression artérielle,
- calculer l'indice de masse corporelle (IMC),
- rechercher les effets indésirables des immunosuppresseurs ou des autres traitements en cours,
- vérifier l'observance du traitement ;
- de prescrire systématiquement les examens biologiques suivants :
- hémogramme,
- ionogramme sanguin (Na, K, Cl, HCO_3^- , protides),
- calcémie, phosphatémie,
- bilan hépatique : concentrations sériques des transaminases (ASAT, ALAT) et des gamma-GT,
- créatininémie, estimation du débit de filtration glomérulaire,

- protéinurie des 24 heures ou un rapport protéinurie/créatininurie,
- bandelette urinaire, et ECBU si bandelette positive,
- glycémie à jeun,
- concentrations sanguines des immunosuppresseurs à index thérapeutique étroit : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus.
- Éléments à suivre régulièrement mais non systématiquement à chaque consultation :
Outre les éléments à suivre systématiquement, il existe des éléments à suivre de façon régulière (cf. chapitres 2.2 à 2.11).

2.2 Suivi du transplant rénal

2.2.1 Préambule

Les recommandations EDTA séparent deux périodes de suivi (0-1 an et > 1 an) (2,3) ; elles traitent donc de l'évaluation de la reprise différée de la fonction rénale, du diagnostic différentiel de dysfonction primaire, du rejet aigu et de la néphrotoxicité des anticalcineurines. Elles présentent également une analyse du diagnostic différentiel de dysfonctionnement chronique du transplant, celle-ci relevant essentiellement d'un diagnostic histologique.

Le groupe de travail a privilégié les éléments de suivi qui conduiraient à la détection du rejet et à la réalisation d'une ponction-biopsie rénale, à savoir l'analyse de la fonction rénale et la présence d'une protéinurie.

Pour le suivi du transplant rénal, trois parties ont été distinguées, comme dans les recommandations américaines (1) : l'évaluation de la fonction rénale, l'évaluation de la protéinurie, les recommandations concernant l'histologie rénale.

La question de la fistule artério-veineuse est abordée avec le suivi cardio-vasculaire (cf. chapitre 2.5.11).

2.2.2 Fonction rénale

► Introduction

Selon les recommandations identifiées et la revue générale de 2006 (1,4,6,7), une surveillance de la fonction rénale est nécessaire durant toute la vie du transplanté afin de pouvoir identifier et traiter des atteintes dont certaines sont réversibles, à savoir :

- rejet aigu ;
- néphrotoxicité des immunosuppresseurs ;
- sténose de l'artère du transplant ;
- obstacle urétéral ;
- survenue d'une néphropathie *de novo* du transplant ;
- récurrence d'une glomérulopathie sur le transplant.

Les signes cliniques d'altération de la fonction rénale et de rejet étant souvent absents et non corrélés à l'intensité de l'atteinte rénale, un suivi biologique régulier est impératif.

Un consensus international a validé, pour le patient transplanté, l'usage des stades d'insuffisance rénale habituels et suggéré d'y adjoindre un index T aux catégories de I à V (8).

► Données de la littérature sur l'évaluation de la créatininémie

L'importance de la valeur de la créatininémie à 6 mois et à 1 an post-transplantation a été soulignée par l'analyse rétrospective des données du United States Renal Data System

(USRDS) de 105 542 patients adultes transplantés entre 1988 et 1998 (9). Une valeur de créatininémie supérieure à 1,5 mg/dl à 6 mois et 1 an et une différence entre les valeurs à 1 an et à 6 mois supérieure ou égale à 0,3 mg/dl étaient associées à une diminution de la survie des transplants. La demi-vie pour des transplants d'un donneur en état de mort cérébrale augmentait de 7,9 à 11,2 ans entre 1988 et 1998. Pour les patients dont la créatininémie était supérieure à 1,5 mg/dl, l'amélioration de la demi-vie du transplant durant la même période était moindre, de 6,2 à 7,5 ans (+ 21 %), alors que pour les patients ayant une créatininémie inférieure ou égale à 1,5 mg/dl, la demi-vie du transplant passait de 10,9 à 19 ans (+ 79 %). La combinaison de la valeur de la créatinine à 1 an ($> 1,5$ mg/dl) et d'une différence de créatininémie entre les valeurs à 1 an et à 6 mois ($\geq 0,3$ mg/dl) permettait de détecter les patients dont le transplant rénal avait une demi-vie réduite de façon importante. Pour ces auteurs, ces données permettraient de proposer des études d'intervention secondaire afin de ralentir la progression de l'insuffisance rénale dans cette population. À l'inverse, les patients transplantés ayant une créatininémie inférieure ou égale à 1,5 mg/dl et une différence des valeurs de créatininémie à 1 an et à 6 mois inférieure ou égale à 0,3 mg/dl présentaient des survies de transplant à long terme excellentes. Ainsi la demi-vie du transplant pour les patients ayant une créatininémie inférieure ou égale à 1,5 mg/dl était supérieure à 25,8 ans (analyse effectuée après suppression des patients décédés avec un transplant fonctionnel). De même, pour une différence de créatininémie (créatininémie à 1 an – créatininémie à 6 mois) inférieure ou égale à 0,3 mg/dl, la demi-vie du transplant était supérieure à 18 années (9).

► **Données des recommandations de l'American Society of Transplantation (AST) (1)**

La détection du rejet aigu, de la néphrotoxicité médicamenteuse, du rejet chronique et des autres causes de dysfonctionnement rénal permet de proposer un traitement spécifique et de prolonger la survie du transplant. Évaluer la fonction du transplant permet aussi de déterminer le moment où un retour en épuration extrarénale ou une nouvelle transplantation seront nécessaires et peut favoriser l'adhésion au traitement.

- Recommandations :
- Le dosage de la créatinine sérique doit être utilisé pour évaluer les changements de fonction rénale ; les patients doivent avoir accès à un laboratoire susceptible de mesurer la créatinine et de transmettre les résultats au centre de transplantation.
- Pour les patients adultes, la mesure de la créatinine doit être effectuée au moins 2 fois par semaine dans le premier mois, 1 fois par semaine dans le deuxième, toutes les 2 semaines dans les troisième et quatrième mois, puis mensuellement jusqu'à la fin de la première année, tous les 2 mois jusqu'à la fin de la deuxième année et tous les 3 à 4 mois au-delà.
- Les patients doivent être informés de la signification d'une élévation de la concentration de créatinine et de la nécessité de ce suivi.
- Le DFG doit être calculé lorsque la créatininémie est stabilisée et lors des variations. La formule utilisée doit prendre en compte les facteurs qui influencent la relation créatininémie-DFG.
- Une estimation périodique du DFG par des méthodes plus sensibles est optionnelle.

► **Actualisation des recommandations de l'AST à partir des données de la revue générale de 2006 (4)**

Cette revue générale précise que :

- Le DFG considéré comme « normal » du transplant est de 40 à 70 ml/mn correspondant à une créatininémie entre 88,4 μ mol/l et 176,8 μ mol/l (1 à 2 mg/dl). Une élévation de 0,3 mg/dl, ou 26,5 μ mol/l, est corrélée à une moindre survie à terme du transplant rénal et nécessite des investigations et un traitement adapté afin de limiter l'évolution de l'insuffisance rénale.
- L'utilisation d'une clairance mesurée des 24 heures n'est pas plus performante en raison de l'imprécision du recueil urinaire.

► **Données des recommandations européennes de l'EDTA (6)**

Surveillance clinique et dosage de la créatinine durant la première année post-transplantation :

- Le patient transplanté rénal et son transplant doivent être surveillés régulièrement afin de diagnostiquer les complications et la dégradation de la fonction rénale. La surveillance doit débuter immédiatement après la chirurgie et être journalière pendant l'hospitalisation initiale. Après la sortie, la créatininémie doit être mesurée au moins 2 fois par semaine pendant le premier mois et 1 fois par semaine pendant le deuxième mois, puis à intervalle régulier.

Diagnostic différentiel d'une dysfonction chronique du transplant :

- Toute détérioration significative de la fonction rénale doit être étudiée avec les moyens diagnostiques appropriés, et si possible un traitement adapté doit être initié. Les étiologies usuelles d'altération de la fonction rénale après la première année peuvent être spécifiques, comme la dysfonction chronique du transplant, les épisodes de rejet, la sténose de l'artère du transplant, mais aussi liées à l'immunosuppression, l'infection, à une néphropathie *de novo*, ou à la récurrence de la néphropathie initiale.

► **Conclusion**

Tout patient transplanté rénal peut, à n'importe quel moment après la transplantation, faire l'objet d'une dysfonction aiguë et/ou chronique du transplant. Une altération de la fonction rénale peut conduire à la perte du transplant.

La surveillance de la fonction rénale permet de détecter une dysfonction du transplant résultant d'un rejet aigu, d'une toxicité médicamenteuse, d'un rejet chronique ou de toute autre cause. Une prise en charge thérapeutique spécifique permet d'allonger la survie du transplant. Le suivi régulier de la fonction rénale permet aussi de prévoir le moment du retour en dialyse et peut aussi améliorer l'observance du traitement.

Après le troisième mois, chez les patients transplantés à fonction rénale stabilisée, la mesure de la créatininémie peut être effectuée tous les 15 jours jusqu'au 6^e mois, puis tous les mois du 7^e au 12^e mois, et tous les 1 à 4 mois au-delà de un an.

Les patients doivent être informés de la signification d'une élévation de la créatinine et de la nécessité de suivi régulier.

Toute élévation de la créatininémie de plus de 20 % doit faire l'objet d'une évaluation étiologique et de mesures correctives adaptées (9).

L'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) par une formule (Cockcroft, Naukivell, ou autre) peut être utilisée pour estimer le DFG basal d'un patient et ses variations ultérieures.

L'estimation périodique de la mesure du DFG par la clairance d'un marqueur exogène (iohexol, inuline, iothalamate, DTPA, EDTA) est optionnelle.

2.2.3 Évaluation de la protéinurie

Une protéinurie peut être révélatrice d'une dysfonction du transplant et constitue un facteur de risque d'évolution péjorative de toute néphropathie tant dans la population générale que chez le transplanté rénal (10).

► **Définitions et méthode de dosage de la protéinurie**

Les différentes méthodes de dosage de la protéinurie sont les suivantes (10) :

- Spot albuminurie/créatininurie : il permet de détecter la glomérulopathie diabétique. Les valeurs normales sont inférieures à 30 mg albumine/g créatinine (urine du matin). Le

traitement doit être intensifié chez l'hypertendu ou le diabétique porteurs d'une microalbuminurie persistante.

- Bandelette réactive : il s'agit d'un test de dépistage de la protéinurie. Le test est considéré négatif si la bandelette révèle au maximum des « traces » ($\leq 10\text{mg/dl}$) sur échantillon d'urine concentré (Dens ≥ 1020). Il y a un risque de « faux positif » pour les urines alcalines ($\text{pH} > 8,0$) ou trop concentrées (Dens > 1025).
- Spot protéinurie/créatininurie : il permet la quantification de la protéinurie. Les valeurs normales sont inférieures à 200 mg de protéine/g de créatinine. Cette méthode est simple pour quantifier la protéinurie, mais moins précise qu'une quantification sur 24 heures.
- Protéinurie et créatininurie sur les urines de 24 heures : cette mesure permet la quantification de la protéinurie et des paramètres diététiques (Na, K, clairance de la créatinine). Les valeurs normales de protéinurie sont inférieures à $150\text{ mg}/24\text{ h}$ après validation de la qualité du recueil urinaire. Sur un recueil urinaire de 24 heures, la créatininurie doit être mesurée afin de valider la qualité du recueil. Chez l'adulte ($< 60\text{ ans}$), la créatininurie des 24 heures peut être estimée pour les femmes à $15\text{--}20\text{ mg/kg}$ de poids idéal et pour les hommes, à $20\text{--}25\text{ mg/kg}$ de poids idéal. Après 80 ans, la créatininurie est estimée dans les deux sexes à 10 mg/kg de poids idéal. Cette méthode est plus précise que la détection sur échantillon, permet l'évaluation diététique et la mesure de la clairance de la créatinine, mais elle est plus contraignante pour le patient.

► Données de la littérature

Chez le transplanté rénal, la présence d'une protéinurie est associée à une diminution de la survie du transplant. Dans une étude rétrospective chez 327 patients, la présence à 6 mois d'une protéinurie ($0,25\text{--}1\text{ g/jour}$) permettait de comparer deux groupes : « protéinurique » et « non protéinurique » (11). La survie des transplants était significativement moindre dans le groupe « protéinurique » : respectivement $93,4\%$ *versus* $99,2\%$ ($p < 0,05$) à 2 ans, et $58,9\%$ *versus* $85,6\%$ ($p < 0,05$) à 5 ans. La présence d'une protéinurie à 6 mois multipliait par 10 le risque de perte de transplant entre la 1^{re} et la 2^e année. Sa persistance sur une période de plus de un an multipliait à nouveau ce risque par deux.

Roodnat *et al.* (12) ont trouvé un risque majoré de perte du transplant chez les patients transplantés protéinuriques par rapport aux patients non protéinuriques, avec un risque relatif (RR) de 2,03, ainsi qu'un risque de surmortalité (RR = 1,98). De même, Fernández *et al.* (13) ont retrouvé des résultats équivalents en termes de perte du transplant (RR = 4,18) et de surmortalité (RR = 1,92), et une augmentation des événements cardio-vasculaires (RR = 2,45), chez les patients transplantés protéinuriques.

Dans une étude rétrospective (14), chez 862 transplantés rénaux suivis pendant une période de 10 ans, après exclusion des patients ayant perdu leur transplant dans les 6 premiers mois, la survenue d'une dysfonction chronique prouvée par histologie (77 patients : $9,2\%$) était significativement corrélée à la présence d'une protéinurie supérieure à $0,1\text{g/l}$: OR = 5,07 ($p < 0,0001$). La créatininémie à 6 mois n'était pas corrélée de façon significative à la survenue d'une dysfonction chronique du transplant.

En France, Halimi *et al.* (15) ont étudié l'intérêt du dosage de la microalbuminurie. Dans une cohorte de 75 patients hypertendus, transplantés rénaux non macroprotéinuriques, la comparaison de deux groupes de patients porteurs d'une microalbuminurie ($n = 46$) ou non ($n = 29$) retrouvait une corrélation significative entre microalbuminurie et antécédents de rejet aigu ($45,7\%$ *versus* $17,2\%$, $p = 0,01$).

Dans une étude plus récente (16) réalisée rétrospectivement chez 484 transplantés rénaux, la présence d'une protéinurie à 1 et à 3 mois était un facteur indépendant de la perte du transplant. Plus précisément, $36,4\%$ et $35,2\%$ des patients avaient une protéinurie à 1 et 3 mois ; pour la plupart, la protéinurie était inférieure à 1 g/jour . La présence d'une

protéinurie était significativement corrélée à la créatininémie à 1 mois et à 12 mois. La présence d'au moins deux épisodes de rejet avant 3 mois était associée à une protéinurie plus abondante, respectivement $0,42 \pm 0,68$ g/jour *versus* $0,18 \pm 0,39$ g/jour, ($p = 0,02$) à 3 mois, et $0,44 \pm 0,9$ g/jour *versus* $0,23 \pm 0,8$ g/jour, ($p = 0,03$), à 6 mois.

La survie des transplants rénaux était significativement diminuée chez les patients porteurs d'une protéinurie à 3 mois. La survie actuarielle à 15 ans était de 51,0 % *versus* 80,5 %, ($p < 0,0001$), les résultats étaient identiques pour la protéinurie à 1 mois. L'effet péjoratif de la protéinurie était maintenu pour des taux inférieurs à 1 g/24 h. Chaque augmentation de 0,1 g/24 h augmentait le risque de perte de transplant de 25 % à 3 mois : pour une protéinurie inférieure à 0,5 g/24 h, le risque relatif était de 1,31 (IC95 % :1,08-1,60 ; $p = 0,06$), comparé à un risque relatif de 1,10 (IC95 % :1,04-1,17 ; $p = 0,0002$) pour une protéinurie supérieure ou égale à 0,5 g/24 h.

Après ajustement de différents facteurs, la protéinurie initiale à 1 mois et à 3 mois était associée de façon significative à l'âge du donneur, à l'origine cardio-vasculaire du décès du donneur et à la créatininémie. L'hypertension artérielle à 3 mois et la reprise différée de la fonction rénale étaient quant à elles corrélées à l'augmentation de la protéinurie dans la période de 3 mois à 12 mois.

Inversement, la réduction de la protéinurie pendant les périodes 1-3 mois et 3-12 mois était significativement associée à une réduction du risque de perte du transplant. À 3 mois, la présence d'une protéinurie (par tranche de 0,1 g/24 h) représentait un sur-risque de perte de transplant (*hazard ratio*, HR = 1,16 ; $p = 0,01$), et la diminution de la protéinurie (par tranche de 0,1 g/24 h) améliorait le pronostic de survie du transplant (HR = 0,99 ; $p = 0,01$).

Dans ce modèle, la créatinine sérique ($> 130 \mu\text{mol/l}$ « oui/non ») n'était plus significativement corrélée au pronostic de survie du transplant. En revanche, la présence d'antécédents de rejet constituait un risque relatif significatif (HR = 2,52 ; $p < 0,0001$).

Les auteurs (16) concluaient que la présence d'une protéinurie même modeste représentait un facteur de risque puissant de perte de transplant. Inversement, la réduction d'une protéinurie était associée à une amélioration du pronostic rénal indépendamment du niveau initial de la protéinurie et de la fonction rénale. Ces deux éléments suggéraient la nécessité d'un traitement approprié des protéinuries précoces même au stade de microalbuminurie.

► Données des recommandations de l'American Society of Transplantation (AST) (1)

Dix à 25 % des patients transplantés développent une protéinurie supérieure à 1 g/24 h pendant plus de six mois.

Une protéinurie transitoire, conséquence notamment d'un rejet aigu, n'est pas associée à une diminution de la survie du transplant. En revanche, la protéinurie persistante, dont les principales étiologies sont la néphropathie d'allogreffe, la glomérulopathie du transplant (*de novo* ou récursive), la néphropathie diabétique et la toxicité de la ciclosporine, est associée à une diminution de la survie du transplant.

Les conséquences d'une protéinurie persistante sont suffisamment importantes pour motiver un dépistage systématique. Des traitements sont disponibles afin de limiter ses conséquences.

- Recommandations :
- Une recherche et un dosage de protéinurie devraient être réalisés dans les deux semaines qui suivent la transplantation ou dès que possible chez le patient à fonction rénale stable. Par la suite, la détermination de la protéinurie doit être effectuée au moins tous les 3 à 6 mois pour la première année, puis tous les 6 à 12 mois.
- Pour les patients à risque de néphropathie glomérulaire récidivante, la recherche d'une protéinurie doit être effectuée au moins toutes les 2 semaines pendant les deux premiers mois qui suivent la transplantation.

- Une mesure par bandelette réactive est suffisante pour la détection d'une protéinurie.
- Une bandelette réactive positive (1 croix ou plus) doit nécessiter la quantification du ratio protéine/créatinine urinaires ou un dosage sur 24 heures.
- Il n'existe pas suffisamment de données permettant ou non de recommander une détection de l'albuminurie.

► **Actualisation des recommandations de l'AST à partir des données de la revue générale de 2006 (4)**

La détection de la protéinurie requiert uniquement un échantillon urinaire. Une protéinurie supérieure à 200 mg/g de créatinine urinaire est généralement considérée comme anormale.

Un dosage sur les urines de 24 heures supérieur à 150 mg/24 h est considéré comme anormal. Ce test doit être accompagné d'une mesure de l'excrétion urinaire de créatinine afin de s'assurer de la qualité du recueil urinaire.

En cas de transplantation préemptive, et plus largement en cas d'une diurèse conservée, une protéinurie provenant des reins propres peut rendre l'interprétation diagnostique difficile.

La détection d'une protéinurie peut nécessiter la réalisation d'une biopsie rénale.

Un traitement approprié de la protéinurie peut retarder la progression vers l'insuffisance rénale.

► **Données des recommandations européennes de l'EDTA (6)**

- Durant la période de 0 à 1 an, après l'hospitalisation initiale :

La fonction du transplant doit être mesurée au moins 2 fois/semaine pendant un mois, puis 1 fois/semaine pendant encore un mois, puis à intervalle régulier. L'évaluation biologique minimale urinaire comporte la recherche de glycosurie, de protéinurie, d'hématurie, de leucocyturie, et la mesure du sodium.

- Suivi après la première année :

Toute apparition d'une protéinurie permanente supérieure à 0,5 g/24 h doit faire l'objet d'explorations et d'une intervention thérapeutique. La dysfonction chronique du transplant, la glomérulopathie du transplant (*de novo* ou récursive) sont les causes habituelles.

► **Conclusion**

Il est recommandé d'évaluer la protéinurie des 24 heures ou un rapport protéinurie/créatininurie à chaque consultation, c'est-à-dire :

- toutes les 2 semaines du 4^e au 6^e mois post-transplantation ;
- 1 fois par mois du 7^e à 12^e mois post-transplantation ;
- tous les 1 à 4 mois après la première année post-transplantation.

2.2.4 Morphologie du transplant

Sauf mention contraire, les données ci-dessous sont issues de l'ouvrage d'Hélénon (17).

► **Échographie normale des reins transplantés (17)**

Du fait de son positionnement hétérotopique le rein transplanté présente des caractéristiques échographiques particulières. Sa position superficielle offre des conditions d'examen privilégiées et quelques singularités. Contrairement aux reins natifs, la visibilité des cavités pyélocalicielles d'un rein transplanté, en dehors de tout syndrome obstructif, est fréquente. Les tiges et cupules calicielles sont souvent visibles dans le sinus d'un rein transplanté, en particulier au niveau des pôles. Le bassin est toujours identifiable sous la forme de deux

parois adossées limitant une cavité virtuelle ou contenant un peu d'urines. Il est animé de mouvements péristaltiques et ne contient pas d'écho circulant (contrairement à la veine rénale). L'uretère peut avoir une mobilité réduite ; le diagnostic d'obstruction de la voie excrétrice repose sur l'apparition d'une franche dilatation ou son aggravation progressive.

Les autres examens radiologiques, scanner, IRM, artériographie, scintigraphie, constituent le plus souvent des examens de seconde intention, qui permettent soit de détecter des anomalies non visualisées à l'échographie soit d'en préciser l'importance. Leur utilisation peut parfois entrer dans le cadre d'une surveillance systématique des autres organes intra-abdominaux (par exemple scanner abdominal pour la surveillance des reins propres).

Dans le paragraphe suivant nous nous limiterons à l'analyse des principaux éléments de surveillance systématique échographique et Doppler du transplant rénal et/ou indications habituelles du recours à ces examens.

► **Modalités de la surveillance échographique et Doppler (17)**

L'échographie et le Doppler des vaisseaux du transplant ont pour buts principaux de détecter les complications chirurgicales précoces, à savoir : hématome, urinome, lymphocèle, abcès, thrombose artérielle ou veineuse ou sténose vasculaire ainsi que les obstacles sur les voies urinaires.

L'examen échographique Doppler du rein transplanté ne nécessite aucune préparation particulière. L'étude de la vascularisation du transplant en imagerie couleur s'effectue en trois temps : étude de la vascularisation périphérique intraparenchymateuse, étude des vaisseaux du sinus et des premières branches de division, repérage et analyse du pédicule artério-veineux composé d'une ou plusieurs artères.

Les enregistrements par Doppler pulsé sont effectués systématiquement au niveau de plusieurs artères interlobaires et du pédicule artériel et veineux en prenant soin d'enregistrer tout le tronc de l'artère rénale et particulièrement sa partie juxta-anastomotique. Le calcul de l'index de résistance ($IR = \frac{\text{vitesse systolique maximale} - \text{vitesse télédiastolique minimale}}{\text{vitesse systolique maximale}}$) à partir des enregistrements obtenus en périphérie au niveau de l'artère rénale permet d'évaluer le niveau des résistances artérielles. L'enregistrement des artères interlobaires est effectué en prenant soin de ne pas induire avec la sonde un effet de compression du parenchyme rénal susceptible d'augmenter artificiellement l'index de résistance. La vascularisation périphérique normale est visible jusqu'au niveau du cortex superficiel, le mode énergie en haute fréquence permet de visualiser les flux au sein du cortex superficiel jusqu'à la capsule. L'utilisation des agents de contraste ultrasonores injectés par voie veineuse périphérique augmente encore la performance de l'examen.

Au niveau du pédicule, le segment immédiatement postanastomotique est parfois le siège de discrètes perturbations hémodynamiques sans signification pathologique. En Doppler pulsé, les critères de l'analyse spectrale définissant un spectre normal ne sont pas différents de ceux retenus pour les reins natifs en dehors de la vitesse systolique maximale légèrement supérieure, voisine de 100 cm/s (de 80 à 130 cm/s) et en règle toujours inférieure à 190 cm/s. L'IR, calculé à partir des artères interlobaires, est l'indice le plus communément utilisé actuellement pour évaluer les résistances artérielles périphériques ; sa valeur « normale » pour un transplant à fonction normale est très variable d'un rein à l'autre ($IR \text{ moyen} = 0,71 \pm 0,06$; minimum 0,58 ; maximum 0,84). L'IR calculé de l'artère rénale est habituellement légèrement supérieur.

► **Détection des complications par échographie Doppler**

Devant une insuffisance rénale aiguë chez le transplanté, l'échographie Doppler permet d'éliminer une cause vasculaire ou urologique et fournit des informations sur l'état des

résistances artérielles. L'absence de spécificité du Doppler en matière de complications médicales limite son intérêt diagnostique (17).

L'imagerie permet d'éliminer une complication urologique obstructive (sténose, fistule urinaire) ou une insuffisance rénale d'origine artérielle (sténose de l'artère rénale, occlusion de l'artère, en particulier en cas d'artères multiples). L'échographie Doppler est réalisée en première intention (17).

Le diagnostic de rejet aigu est évoqué au Doppler, devant l'augmentation brutale des résistances périphériques. L'augmentation de l'index de résistance représente un critère sensible de rejet aigu (sensibilité de 94 %). Sa valeur prédictive positive (VPP) est évaluée à 82 % pour un index de résistance supérieur à 0,8 (17). L'élévation des index de résistance est toutefois inconstante, souvent modérée en cas de rejet aigu simple et surtout peu spécifique. L'élévation franche de l'index de résistance ($> 0,9$) est plus fréquente en cas de rejet cellulaire à composante vasculaire. La présence d'un reflux diastolique est un signe de mauvais pronostic ; à l'opposé, la diminution des index de résistance accompagne le plus souvent l'amélioration de la fonction rénale lors du traitement du rejet.

L'échographie du transplant peut montrer des anomalies peu spécifiques et inconstantes : augmentation du volume du rein, aspect globuleux, diminution de la visibilité du sinus, augmentation de la taille et franche diminution de l'échogénicité des pyramides avec accentuation de la différenciation cortico-médullaire, épaississement de la paroi du bassinet.

Dans une étude rétrospective (18), 107 patients transplantés rénaux ont bénéficié de 159 ponctions-biopsies rénales sous échographie Doppler, réalisées en grande partie dans les trois premiers mois suivants la transplantation. Pour un index de résistance à un seuil établi à 0,9 la sensibilité et la spécificité de la détection du rejet aigu ont été estimées à 89 % et 6 % respectivement. Les index de résistance moyens pour le rejet aigu étaient de $0,73 \pm 0,11$ versus $0,74 \pm 0,11$ en son absence. Les auteurs concluent finalement à l'absence d'intérêt de la mesure de l'index de résistance à visée diagnostique de la dysfonction aiguë du transplant rénal.

Plus récemment, dans l'étude prospective de Vallejos *et al.* (19) réalisée chez 87 patients qui bénéficiaient d'une évaluation histologique systématique aux 3^e et 6^e mois post-transplantation, l'index de résistance au moment des biopsies était significativement corrélé à l'âge, à la pression artérielle diastolique, à la pression pulsée et au score d'inflammation glomérulaire, mais aucune corrélation n'était retrouvée entre l'index de résistance et le score global chronique de Banff ni aucun autre paramètre morphométrique.

Une étude chez 600 patients a pu réaliser une mesure des index de résistance au-delà du 3^e mois après transplantation, avec un suivi de trois années ou plus (20). L'analyse portait sur le critère combiné suivant : diminution de 50 % ou plus de la clairance de la créatinine, perte de la fonction du transplant (nécessité de recours à la dialyse), décès. La population était répartie en fonction de l'index de résistance : 122 patients, soit 20 %, avaient un index de résistance $\geq 0,8$ et 479, un index $< 0,8$. Les caractéristiques de ces deux populations étaient distinctes : la population à index de résistance élevé était plus âgée (57 versus 48 ans), la pression artérielle était plus élevée (144 versus 137 mmHg), la durée du suivi de transplantation était plus importante (6,6 versus 4,6 années), la concentration résiduelle de ciclosporine était plus basse (108 versus 122 ng/ml), la protéinurie était plus élevée (1,1 versus 0,5 g/jour), la fonction rénale était inférieure (51 versus 65 ml/min/1,73 m²).

Parmi ces paramètres, seule la présence d'un index de résistance $\geq 0,8$ permettait d'identifier les patients qui, au cours du suivi de l'étude, avaient une fonction rénale diminuée de 50 % ou plus, nécessitant un traitement par dialyse ou susceptibles de décéder (sensibilité de 56 %, spécificité de 96 %) : parmi les 122 patients à index de résistance élevé,

69 % aggravaient de 50 % ou plus leur fonction rénale. De la même façon, 47 % des patients présentant un index de résistance élevé devaient avoir recours à la dialyse, *versus* 9 % dans le groupe à index bas. Enfin, 30 % sont décédés dans le groupe à index de résistance élevé *versus* 7 % dans l'autre groupe ($p < 0,01$ pour tous).

Au total, 88 % (107 patients) du groupe à index de résistance élevé dans cette étude présentaient un des critères (élévation de la créatinine, diminution de la clairance de la créatinine de plus de 50 %, nécessité de dialyse, décès), *versus* seulement 17 % dans le groupe à index de résistance $< 0,8$.

L'analyse des courbes de Kaplan-Meier a permis d'évaluer la survie actuarielle dans les deux groupes. Chez les patients à index de résistance $\geq 0,8$, la médiane de survie du transplant était de 2,5 années (IC95 % : 2,3-2,6) *versus* 23,3 années (IC95 % : 5,4-100,5) chez les patients à index de résistance $< 0,8$.

L'analyse des spécificités et des sensibilités de l'index de résistance a été faite en comparaison avec d'autres paramètres comme le temps d'ischémie froide supérieure à 12 heures, la protéinurie ≥ 1 g/24 h, la clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m², l'âge du donneur supérieur à 65 ans, l'épaisseur parenchymateuse inférieure à 15 mm, la pression pulsée supérieure à 70 mm. La présence d'un index de résistance $\geq 0,8$ est un élément prédictif pour une diminution de la clairance de la créatinine de plus de 50 %, la nécessité de recours à la dialyse et le décès, avec une sensibilité de 56 %, une spécificité de 96 % et une valeur prédictive positive (VPP) de 88 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 83 %. Une analyse multivariée définit un risque relatif (RR) à 9,1 pour des index de résistance $\geq 0,8$; une protéinurie ≥ 1 g/24 h présente un RR de 4,3 ; une infection à CMV, un RR de 3,0 (1,2-7,3) ; une clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m², un RR de 4 (1,6-3,5).

Ces auteurs suggèrent que la mesure de l'index de résistance par Doppler réalisé au-delà de trois mois après transplantation est susceptible de prédire le devenir à long terme du transplant. Une étude longitudinale incluant une analyse Doppler pourrait être utile pour réduire le recours à un examen histologique ou définir des interventions thérapeutiques adaptées.

► Perspectives

Les développements récents des techniques Doppler sont en cours d'évaluation. Les premiers résultats sont prometteurs (21). Notamment la possibilité de quantification des lésions de rejet chronique : la technique « cineloop » a été étudiée chez 67 patients en fonction de l'histologie rénale évaluée selon les critères de Banff. La mesure du MFA (*maximal fractional area*) permet de prédire la présence d'une néphropathie d'allogreffe avec une spécificité de 88 %, pour une VPP de 86 %. Cependant la corrélation du MFA avec les grades de Banff n'est pas satisfaisante. Pour ces auteurs cette technique permet de façon non invasive de détecter les patients atteints d'une néphropathie d'allogreffe, permet de sélectionner les indications de la biopsie du transplant.

Plus récemment (22), les vitesses circulatoires au niveau cortical externe ou profond ont été évaluées chez 38 transplantés rénaux et corrélées à l'évolution de la fonction rénale : perfusion corticale et fonction rénale étaient corrélées de façon positive.

L'introduction de nouveaux produits de contraste (microbulles) permet d'améliorer l'analyse morphologique et quantitative de la vascularisation corticale (23)

► Conclusion

L'échographie du transplant est l'examen de première intention en cas d'altération de la fonction rénale, et a pour but premier d'éliminer une complication urologique obstructive. L'analyse Doppler permet d'éliminer une cause vasculaire (sténose de l'artère rénale, occlusion d'une ou des artères, thrombose veineuse).

L'analyse Doppler, en particulier la mesure des index de résistance, reste encore l'objet de controverse quant au bénéfice pour le diagnostic du rejet ou d'autres pathologies intraparenchymateuses. Sa mesure semble néanmoins intéressante comme paramètre pronostique.

2.2.5 Ponction-biopsie du transplant

► Introduction

Le diagnostic de rejet aigu constitue l'indication urgente la plus fréquente de la biopsie de transplant. Les symptômes cliniques « historiques » de rejet aigu, que sont la fièvre, la sensibilité du greffon, la douleur, ont quasiment disparu depuis l'utilisation des nouveaux immunosuppresseurs. Le plus souvent, la survenue d'un rejet aigu est suspectée au vu de la seule élévation de la créatinine par rapport au niveau habituel pour le patient. Un seuil d'élévation de 20 % est habituellement admis comme significatif. La fréquence des rejets aigus est actuellement de l'ordre de 20 %, majoritairement dans la première année. Une protéinurie significative (> 1 g/24 h), une dysfonction chronique du greffon, une hématurie sont les autres indications de la biopsie du transplant, qui seule permettra de différencier une récurrence de glomérulopathie ou une glomérulopathie *de novo* d'une toxicité des anticalcineurines, d'une néphropathie à BK virus, d'une maladie chronique du transplant. Le contrôle histologique après traitement d'un rejet est aussi une indication complémentaire de la biopsie du transplant. Des biopsies dites « protocolaires » ou « systématiques » peuvent être effectuées dans le cadre de suivis d'études cliniques ou en fonction des habitudes de chaque équipe de transplantation.

L'analyse anatomopathologique de ces biopsies nécessite un examen en histologie conventionnelle, un examen en immunofluorescence et des marquages spécifiques (C4d, recherche de BK virus). La classification histologique spécifique de Banff permet de grader ces rejets, d'orienter la thérapeutique et d'établir des critères objectifs dans les études cliniques (24,25). Le recours à un pathologiste du centre de transplantation est nécessaire, d'autant que nombre de patients transplantés rénaux bénéficieront durant leur suivi de plusieurs biopsies dont la comparaison est essentielle à l'orientation thérapeutique et pronostique.

La position sous-cutanée extrapéritonéale du transplant facilite le geste. Mais la biopsie reste néanmoins un examen invasif et non dénué de risques. L'information et l'analyse du bénéfice/risque de cet examen sont nécessaires, d'autant plus que son indication peut être « systématique » et qu'il est de plus en plus souvent réalisé en ambulatoire.

Un rejet « histologique » peut exister en l'absence d'altération de la fonction rénale. La prévalence de ces rejets infracliniques détectés lors de biopsies systématiques à 3 mois est de 27 %, à 6 mois de 15 % (26).

La réalisation de biopsies rénales chez des patients sans anomalie clinique ni biologique peut permettre de détecter des signes histologiques de toxicité des anticalcineurines, voire de la présence d'une néphropathie à BK virus, susceptibles de conduire à la dégradation progressive de la fonction rénale (27).

► Réalisation technique

La réalisation technique d'une ponction-biopsie du transplant fait l'objet d'une revue récente (28). Jusqu'aux années quatre-vingt-dix, la ponction-biopsie de transplant était effectuée soit avec repérage préalable par échographie du point de ponction cutanée soit à l'aide de la palpation seule. Depuis, la ponction de transplant sous échoguidage est devenue la technique la plus couramment utilisée. Le recours au scanner constitue une exception en

cas de position du transplant ectopique et/ou quand la configuration anatomique du patient ne peut permettre un repérage échographique satisfaisant.

La ponction-biopsie du transplant est effectuée lors d'une courte hospitalisation, mais parfois en ambulatoire après une courte période post-biopsie de surveillance.

D'éventuelles anomalies de la coagulation doivent être dépistées par un contrôle biologique préalable comportant au minimum : numération plaquettaire, TP et TCA. Un trouble de la coagulation non corrigible constitue une contre-indication absolue à la biopsie de transplant. Les valeurs seuils permettant la biopsie dépendent de l'expérience de chaque équipe, de l'urgence de l'indication et des mesures correctives envisageables. Pour Ahmad (28), un minimum de 70 000 plaquettes/ μ l et un INR inférieur à 1,3 sont requis. Un traitement par aspirine doit être interrompu 3 à 5 jours avant la réalisation de la biopsie. Les patients traités par antivitamine K (AVK) peuvent dans l'urgence bénéficier d'une réversion par vitamine K ou plasma frais ou d'un arrêt des AVK avec relais par énoxaparine pour une période de 5 à 7 jours

La biopsie est réalisée sous échoguidage au pôle supérieur ou au pôle inférieur ; elle doit être limitée au cortex. Une échographie de contrôle est effectuée immédiatement après le prélèvement afin d'identifier une complication immédiate, essentiellement un hématome périrénal.

Le patient est surveillé au minimum pendant quatre heures au repos au lit, avant son éventuel retour à domicile. Il est informé du risque d'hématurie transitoire et d'éventuelles douleurs au point de ponction. En cas d'hématurie macroscopique ou de douleurs, une nouvelle échographie est effectuée et un traitement approprié est instauré.

L'évaluation des complications de la biopsie du transplant a fait l'objet d'une étude multicentrique rétrospective européenne (29) sur un total de 2 127 biopsies de transplant réalisées à titre systématique : biopsie protocolaire ou de surveillance systématique chez des patients stables dans quatre centres pendant plus de dix années.

Dans cette étude, les contre-indications variaient considérablement de 1,3 % à 10,3 % des cas. Tous les centres ont demandé un consentement éclairé, le pourcentage de refus variant de 1,6 % à 9,8 %. Les modalités de réalisation pratique variaient d'un centre à l'autre, de la biopsie à l'aiguille manuelle Trucut® à la biopsie échoguidée avec pistolet automatique. La surveillance, les examens préalables et post-biopsie variaient d'un centre à l'autre : pour certains les biopsies étaient réalisées en ambulatoire avec une surveillance de 4 heures, pour d'autres en hospitalisation avec une surveillance de 24 heures, associant à titres divers examens biologiques et/ou imagerie.

Les complications graves rapportées étaient rares : une perte de transplant (0,04 %), deux hémorragies nécessitant une intervention chirurgicale (0,09 %), une hémorragie nécessitant une intervention radiologique, trois hémorragies nécessitant des transfusions, une péritonite par perforation digestive (0,04 %). Aucun décès n'a été constaté.

Les complications mineures évaluées à partir des 1 486 biopsies les plus récentes comportaient 0,9 % (n = 13) d'hématuries macroscopiques avec caillottage, 0,9 % (n = 13) de prolongation d'hospitalisation, 0,26 % (n = 3) d'hématomes ne nécessitant pas de traitement spécifique, 0,24 % (n = 36) de fistules artério-veineuses, 0,19 % (n = 28) d'hématurie macroscopique, 1 % (n = 15) de douleurs nécessitant un traitement antalgique. Les auteurs concluaient à une incidence faible de complications significatives et qu'il était éthiquement acceptable de proposer aux patients des biopsies protocolaires dans le cadre d'essais cliniques ou à titre de surveillance.

Plus récemment, une étude prospective (30) a été réalisée par l'équipe de Hanovre à partir de 1 172 biopsies protocolaires chez 508 patients, effectuées à titre systématique aux 6^e, 12^e

et 26^e semaines post-transplantation, et 499 biopsies réalisées sur indication spécifique chez 429 patients. Ces biopsies étaient pratiquées en ambulatoire avec une surveillance pendant les quatre heures qui suivaient la biopsie.

La comparaison des deux groupes de patients ne montrait aucune différence significative quant aux complications observées :

- une hématurie macroscopique était retrouvée chez 58 patients (soit 5 %), dont 21 étaient maintenus en observation pour une nuit, 12 nécessitant un sondage urinaire et un seul une transfusion sanguine ;
- un hématome périrénal était retrouvé chez 41 patients (soit 4,3 %), dont huit étaient maintenus en observation pour une nuit, quatre nécessitant une transfusion.

Les patients sous petite dose d'aspirine (jusqu'à 100 mg/24 heure) présentaient plus fréquemment des hématuries (5,8 % *versus* 3 % ; $p = 0,046$) et des hématomes périrénaux (3,2 % *versus* 2,2 % ; NS). Six pour cent des patients présentaient une fistule artério-veineuse habituellement de petite taille et sans conséquence hémodynamique. Les auteurs concluaient à la possibilité de réaliser ces biopsies protocolaires en ambulatoire. D'autre part, l'utilisation d'une aiguille de 16 Gauge permettait des prélèvements satisfaisants dans 76 % des cas et une interprétation histologique correcte selon Banff (plus de 7 glomérules et au moins une artère).

► Données de la littérature sur la biopsie du transplant rénal systématique ou protocolaire

Si l'intérêt de la biopsie rénale pour le diagnostic de rejet aigu ou chronique ou d'une glomérulopathie du transplant est acquis, il persiste une controverse sur l'intérêt des biopsies protocolaires, systématiques, chez un patient à la fonction rénale stable.

Trois études randomisées ont étudié ce problème (26,27,31).

La première a été menée chez 72 patients transplantés entre 1992 et 1995 (26), traités par ciclosporine, azathioprine et prednisone, et répartis en deux groupes : groupe biopsié (biopsies aux 1^{er}, 2^e, 3^e, 6^e et 12^e mois), groupe témoin (biopsie rénale aux 6^e et 12^e mois). L'analyse a été effectuée en « intention de traiter » et les patients suivis deux ans.

Aucune différence quant au nombre de rejets cliniques n'était objectivée dans le premier mois et la période 4-6 mois ; en revanche, le nombre de rejets cliniques était plus élevé dans le groupe témoin dans la période 2-3 mois ($p = 0,02$) et dans la période 7-12 mois, (33 % *versus* 11 % ; $p = 0,03$).

La prévalence des rejets « subcliniques » [score inflammatoire ≥ 4 (grade ≥ 1) et élévation de créatinine $< 10\%$] aux mois 1, 2, 3 et 6 étaient respectivement de 43, 32, 27 et 15 %. Dans le groupe témoin la prévalence de ces rejets subcliniques était de 32 % à six mois ($p = 0,09$). Tous les patients présentant un rejet clinique ou infraclinique (grade histologique > 1) bénéficiaient d'un traitement par corticostéroïdes.

Les patients du groupe biopsié avaient une valeur de créatinine sérique inférieure à celle des patients du groupe témoin à 24 mois (133 ± 14 , *versus* 183 ± 22 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,05$).

Cette étude suggérait qu'une détection précoce des rejets infracliniques et un traitement par corticostéroïdes étaient susceptibles de diminuer la survenue de rejets plus tardifs (> 6 mois) et d'améliorer la fonction rénale. Néanmoins, la faible cohorte de cette étude ne permettait pas de conclure définitivement.

Plus récemment (27), une étude prospective, monocentrique a concerné entre 1998 et 2000, 114 transplantés rénaux bénéficiant d'une immunosuppression par tacrolimus, mycophénolate mofétil (MMF), prednisone, et d'une induction par anti-RIL2 et/ou Thymoglobuline[®] dans 50 % des cas. Chez ces transplantés majoritairement de donneurs vivants (83 %), une biopsie systématique protocolaire était effectuée à trois mois. Trente

pour cent d'entre eux n'ont pas eu de biopsie en raison d'un traitement anticoagulant ou car suivis par un autre centre. Les biopsies non protocolaires étaient effectuées selon les critères habituels, notamment élévation de plus de 0,2 mg/dl de la créatininémie.

Dans cette étude, le taux de rejet avant trois mois était de 11 % (13/114 biopsies), dont 7,9 % (9/114 biopsies) de résultats « *borderline* ». Parmi les biopsies protocolaires à trois mois, 87 % (99/114 biopsies) étaient normales, 2,6 % (3/114) retrouvaient des rejets infracliniques et 11 % étaient étiquetées « *borderline* ». Ainsi, l'incidence de rejet histologique (Banff) apparaissait extrêmement faible en l'absence d'altération de la fonction rénale chez les patients sous tacrolimus. Ces auteurs proposaient de privilégier les biopsies systématiques en cas d'utilisation de nouveaux immunosuppresseurs ou d'une diminution de l'immunosuppression.

La même équipe (31) a réalisé une étude prospective à partir de 292 transplantés avec 69 % de donneurs vivants entre 1998 et 2001, suivis pendant une période moyenne de 46 ± 14 mois. Une biopsie du transplant systématique a été réalisée à un an ; les éléments de surveillance clinique et biologique et les résultats de l'analyse histologique étaient comparés à la survenue d'une perte du transplant ou d'une diminution de plus de 50 % de la fonction rénale. À un an, 30 % des biopsies étaient considérées comme normales, pour 2 % on notait une inflammation, pour 45 % une fibrose isolée, pour 18 % une fibrose associée à une inflammation, pour 5 % une glomérulopathie de transplant. L'analyse multivariée retrouvait une élévation du risque relatif d'évolution vers la perte du transplant ou la diminution de 50 % de la fonction rénale, en cas de présence de fibrose associée à une inflammation (HR = 8,5 ; IC95 % [3,7-19,3] ; $p < 0,01$) et d'une glomérulopathie du transplant (HR = 10 ; IC95 % [3,1-34] ; $p < 0,0001$). Seize patients (5 %) présentaient des signes histologiques de rejet dont neuf étaient étiquetés « *borderline* ». Ces rejets étaient considérés comme infracliniques. Durant cette première année 48 patients (16 %) présentaient un rejet aigu et 22 patients (8 %) un rejet « *borderline* ». Après la première année, 16 patients (5 %) présentaient un rejet et huit (2,5 %) un rejet « *borderline* ». La biopsie systématique à un an retrouvait par ailleurs pour 5 % des patients ($n = 15$) une néphropathie à BK virus et autant de glomérulopathies du transplant.

En conclusion, pour ces auteurs, la biopsie systématique à un an permettait d'identifier les patients à haut risque de perte du transplant susceptibles de bénéficier de protocoles thérapeutiques spécifiques. À l'opposé, cette biopsie permettait de détecter les patients à très faible risque de perte du transplant, pouvant bénéficier d'une diminution de l'immunosuppression. Enfin, la présence d'une inflammation même modérée associée à une fibrose était un élément de mauvais pronostic pour l'évolution de la fonction du transplant.

► Données des recommandations de l'AST

La prévalence de rejet infraclinique est de 27 % à trois mois et de 9 à 12 % à deux ans. La prévalence de néphropathie d'allogreffe est de 25 à 40 % à trois mois et de 50 à 70 % à deux ans.

Un rejet non traité peut conduire à la perte du transplant. La détection d'un rejet infraclinique peut permettre une intervention précoce.

- Recommandations :

Des protocoles de biopsie systématique peuvent être utiles pour détecter les rejets infracliniques et la néphropathie d'allotransplantation, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer le bénéfice d'une telle pratique sur le devenir du transplant.

► **Actualisation des recommandations de l'AST à partir des données de la revue générale de 2006 (4)**

La biopsie à l'aiguille fine sous contrôle échographique est généralement sûre et permet une analyse de tissu rénal afin de détecter un rejet aigu. Les critères de Banff sont utilisés pour la classification histologique.

La cytologie à l'aiguille fine par aspiration est une technique moins invasive permettant une analyse histologique informative, mais 30 % des échantillons obtenus ne permettent pas une analyse adéquate

► **Données des recommandations européennes de l'EDTA (6)**

Avant d'évoquer le diagnostic de rejet, il est recommandé d'exclure les autres causes dysfonctions du transplant et de réaliser une biopsie rénale pour confirmer le diagnostic clinique de rejet aigu. Les résultats de la biopsie peuvent orienter la nature du traitement antirejet et permettre l'évaluation d'un pronostic à long terme.

L'analyse histologique des biopsies rénales doit être standardisée selon les recommandations internationales, afin de classer le type et la sévérité des lésions.

► **Conclusion**

L'indication d'une ponction-biopsie rénale est portée par le centre de transplantation. La lecture doit être réalisée par le laboratoire d'anatomopathologie du centre de transplantation, par un anatomopathologiste ayant une compétence spécifique.

La biopsie est recommandée notamment devant une altération inexplicée de la fonction rénale, ou l'apparition ou la majoration d'une protéinurie.

La réalisation de ponctions-biopsies rénales systématiques peut être proposée, en fonction de procédures spécifiques, définies par le centre de transplantation.

2.3 Suivi immunologique

Une recherche des anticorps anti-HLA (classes I et II) est recommandée par l'Agence de la biomédecine une fois par an, cela en-dehors de toute crise de rejet aigu ou chronique, d'une diminution de l'immunosuppression ou d'événements immunisants (transfusion, grossesse, transplantectomie) qui justifient une recherche dans des conditions bien précises.

Cette recherche systématique permet de détecter l'apparition d'anticorps spécifiques du donneur ou une modification du profil d'immunisation, d'instaurer des investigations diagnostiques complémentaires et éventuellement de moduler l'immunosuppression (32-38).

L'intérêt de la recherche d'une immunisation est étayée par deux types d'arguments :

- directs : l'apparition à distance de la transplantation, en moyenne au-delà de un an, d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (DSA), mais aussi de spécificités différentes, est associée à la survenue d'un rejet chronique. La recherche des DSA dans le sang périphérique peut être négative en raison de leur fixation *in vivo* sur le transplant, comme en témoigne leur rapide apparition quelques jours après une transplantectomie. Ces anticorps sont alors décelés sur le transplant lui-même ou dans l'éluat de fragments biopsiques (présence de C4d en immunofluorescence) ;
- indirects : l'expérimentation *ex vivo* a montré que de petites quantités d'anticorps anti-HLA spécifiques des antigènes HLA portés par des cellules endothéliales en culture sont capables d'induire leur activation (39). Sous l'effet de ce stimulus, ces cellules prolifèrent et prennent un aspect « fibro-musculaire » comparable à celui des cellules qui prolifèrent dans l'intima des artères lors du rejet chronique. Cette prolifération qui entraîne une diminution de la lumière vasculaire est quasi pathognomonique du rejet chronique.

Ces examens doivent être réalisés par le laboratoire du centre de transplantation.

2.4 Suivi du traitement immunosuppresseur

Sauf mention contraire, les données de ce chapitre sont issues de Langone & Helderman, 2005 (40).

2.4.1 Introduction

Le risque de survenue de rejet aigu est maximal dans les trois premiers mois qui suivent la transplantation. Avec le temps, ce risque diminue grâce à un certain degré d’accommodation du receveur : la survenue d’un rejet aigu tardif est le plus souvent liée à un défaut de l’observance thérapeutique.

Les protocoles d’immunosuppression incluant une phase initiale « d’induction » avec une immunosuppression plus forte suivie d’une phase de maintenance sont actuellement des schémas thérapeutiques habituels.

La phase d’induction (hors du champ de ces recommandations) inclut l’utilisation d’anticorps monoclonaux ou polyclonaux. Les anticorps « déplétants » sont dirigés contre l’ensemble des lymphocytes T, soit polyclonaux (sérum antilymphocytaire) soit monoclonaux (anti-CD3). À court terme, ils peuvent induire une immunisation, une lymphopénie et parfois une maladie sérique. À plus long terme, ils peuvent être responsables d’une lymphopénie prolongée, de la majoration du risque d’infection opportuniste et de lymphome. Les anticorps non déplétants sont dirigés contre des cibles immunologiques précises (anti-récepteur IL2) tels que le basixilimab (Simulect®) ou le daclizumab (Zenapax®).

Les principales caractéristiques de ces molécules et leurs effets indésirables sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 1. Principales caractéristiques des anticorps monoclonaux et polyclonaux d’après Langone & Helderman 2005 (40).

Basiliximab Simulect®	Daclizumab Zenapax®	OKT3 Orthoclone®	Immunoglobulines antithymocytes Thymoglobuline® Immunoglobulines antilymphocytes Fresenius®
Source	Ac monoclonal chimérique	Ac monoclonal humanisé	Ac monoclonal de souris	Ac polyclonal de lapin
Lymphopénie	0	0	+	+
Traitement rejet	0	0	+	+
Syndrome de relargage des cytokines	0	0	+	+
Maladie sérique	0	0	+	+

© Lippincott Williams & Wilkins. <http://lww.com>

Ac : anticorps

Après cette phase d'induction, une phase de maintenance se poursuit durant toute la vie du transplant, l'immunosuppression à cette phase étant adaptée cas par cas.

La diminution trop importante de l'immunosuppression expose le patient au risque de rejet, le maintien d'une trop forte immunosuppression favorise la survenue d'infections, le développement de cancers, et expose à une éventuelle toxicité médicamenteuse, rénale (néphrotoxicité) ou plus générale (atteinte cardio-vasculaire, diabète, dyslipidémie).

Les traitements immunosuppresseurs utilisés se résument à quatre classes thérapeutiques :

- les corticoïdes ;
- les anticalcineurines : ciclosporine (Néoral®) et tacrolimus (Prograf®) ;
- les inhibiteurs de mTOR : sirolimus (ou rapamycine, Rapamune®) et évérolimus (Certican®) ;
- les antimétaboliques : azathioprine (Imurel®), mycophénolate mofétil (ou MMF, Cellcept®) et acide mycophénolique (ou MPA, Myfortic®).

La phase de maintenance de l'immunosuppression associe le plus souvent une, deux ou trois médicaments immunosuppresseurs. Le protocole le plus souvent utilisé associe une anticalcineurine et un antimétabolique.

Les protocoles d'immunosuppression sont prescrits en fonction de nombreux paramètres immunologiques, notamment la compatibilité initiale, la survenue de rejet ou d'infection, l'âge du receveur.

Il existe quelques cas anecdotiques de transplants fonctionnels après arrêt de toute immunosuppression le plus souvent lié à une non-observance. Ces cas extrêmes ne doivent pas faire oublier que l'arrêt de l'immunosuppression se solde par la survenue d'un rejet et la perte du transplant. L'immunosuppression est requise durant toute la vie du transplant et nécessite une surveillance adaptée.

2.4.2 Corticoïdes

Les corticoïdes utilisés dès le début de l'histoire de la transplantation restent largement utilisés malgré un grand nombre d'effets indésirables (cf. chapitre 2.4.6). Parmi ceux-ci, les atteintes osseuses, ostéoporose et ostéonécrose des têtes fémorales, les perturbations métaboliques, diabète cortico-induit et prise pondérale, constituent des éléments d'une telle gravité que les nouveaux schémas d'immunosuppression comportent une utilisation minimale des corticoïdes, leur arrêt, voire l'absence de leur utilisation.

Il existe une augmentation de risque de rejet après l'arrêt tardif des corticoïdes même à faible dose. Cet arrêt tardif n'empêche pas les conséquences des effets indésirables précoces souvent irréversibles (diminution de la densité osseuse) (40).

Les protocoles proposant l'absence totale de corticoïdes ou un arrêt précoce semblent prometteurs, ils doivent être validés par des données à long terme.

Les corticoïdes restent actuellement largement utilisés, notamment à la phase initiale, habituellement à des doses de 250 mg à 1 g/jour de méthylprednisolone dans les premiers jours. La dose est rapidement diminuée pour atteindre 5 à 10 mg au troisième mois. L'arrêt de la corticothérapie peut être envisagé en fonction des protocoles de chaque centre.

Les interactions médicamenteuses directes entre les corticoïdes et les autres immunosuppresseurs sont connues : les corticoïdes diminuent l'AUC de l'acide mycophénolique par augmentation de la glycuronoconjugaison hépatique, les concentrations sanguines de tacrolimus (40).

Les corticoïdes constituent la première ligne thérapeutique des épisodes de rejet aigu sous la forme d'un bolus de méthylprednisolone de 500 mg/jour voire 1 g/jour pendant un à trois jours, suivi d'une reprise d'une posologie *per os* de 1 mg/kg/jour rapidement dégressive.

À trois mois post-transplantation, la dose cumulée de corticoïdes administrée à un transplanté varie considérablement selon le schéma d'immunosuppression choisi initialement et la survenue d'épisodes de rejet. Les conséquences iatrogènes, principalement osseuses, métaboliques et ophtalmologiques, en seront d'autant plus variables.

La connaissance du schéma d'immunosuppression et des modifications thérapeutiques intervenues pendant les trois premiers mois de transplantation constituent des données importantes à connaître pour le suivi ultérieur.

2.4.3 Anticalcineurines

Les anticalcineurines diffèrent des corticoïdes par leur action sélective sur la réponse immune, sans effet sur la phagocytose neutrophile comme les corticoïdes et sans myélosuppression comme les antimétaboliques. Leur action immunosuppressive est due à la formation d'un complexe avec leur récepteur spécifique (cyclophylène pour la ciclosporine et FKBP pour le tacrolimus). Ce complexe se fixe à la calcineurine avec pour conséquence l'inhibition de l'expression des récepteurs de l'interleukine 2 (IL2), essentielle à l'activation et à la prolifération cellulaire lymphocytaire, qui est ainsi diminuée.

► Ciclosporine

La première anticalcineurine, dès 1981, est la ciclosporine. La formulation actuelle est une microémulsion (Néoral®) (41). Elle présente une absorption indépendante des sels biliaires rendant l'absorption et l'élimination plus constantes. La biodisponibilité après absorption orale est de 30-45 %. La ciclosporine circule dans le sang liée aux lipoprotéines et aux érythrocytes. La demi-vie de ses principaux métabolites est de 8 heures. Cette métabolisation s'effectue par le cytochrome P450 3A des tractus digestif et hépatique. Certains des métabolites sont actifs et potentiellement néphrotoxiques. La posologie habituelle en phase de maintenance est de 3-5 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes à 12 heures d'intervalle. Un arrêt du traitement ou des prises irrégulières exposent à la survenue d'un rejet aigu.

Le faible index thérapeutique de la ciclosporine expose à un risque de rejet aigu en cas de concentrations sanguines basses et, à l'opposé, à des effets indésirables sévères, notamment une néphrotoxicité, en cas de surdosage. Ainsi, la surveillance de la concentration sérique est nécessaire. Cette surveillance est réalisée grâce à la mesure des concentrations résiduelles avant la prise du matin (C_0) ; les cibles souhaitées font partie d'un projet thérapeutique individualisé pour chaque patient (cf. tableau 2).

Des concentrations sanguines trop hautes sont susceptibles d'entraîner un effet vasoconstricteur et une élévation aiguë de la créatinine. La toxicité aiguë peut s'exprimer par une nécrose tubulaire ; la toxicité chronique contribue à la dysfonction chronique du transplant (thrombus artériolaire, fibrose interstitielle, vacuolisation isométrique tubulaire, atrophie et calcification) (42).

Des concentrations sériques inattendues évoquent la possibilité d'interactions médicamenteuses (extrêmement fréquentes), soit par induction, soit par inhibition de la voie de métabolisation de la ciclosporine par le cytochrome P450 3A (cf. tableau 6), ou des difficultés d'observance (double dose après oubli ou omission de dose). L'utilisation ou l'arrêt de médicaments inducteurs ou inhibiteurs est susceptible de modifier les concentrations sériques de ciclosporine et nécessite une réadaptation de la posologie et des contrôles des concentrations sériques rapprochés.

► **Monitoring de la ciclosporine en C₂**

Deux conférences de consensus, l'une en 2002 à Paris (consensus international) (43) et l'autre en 2004 à Vienne (consensus européen) (44), ont validé l'intérêt du dosage du Neoral[®] en C₂ (dosage effectué 2 heures après la prise) en complément ou à la place du dosage de la concentration résiduelle recommandé jusqu'à présent.

L'absorption du Néoral[®] présente une variation interindividuelle importante, particulièrement dans les premières semaines qui suivent la transplantation. Les quatre heures qui suivent l'absorption de Néoral[®] représentent la période de plus grande variabilité interindividuelle.

Une étude prospective a démontré chez 59 greffés rénaux, que seulement 3 % des patients ayant atteint l'objectif d'aire sous la courbe (AUC₀₋₄) présentaient un rejet dans les trois mois, comparé à 45 % de rejets pour les patients n'atteignant pas l'objectif fixé (p = 0,0002) (45).

Par ailleurs, il a été démontré que la concentration de ciclosporine C₂ était prédictive de l'aire sous la courbe AUC₀₋₄ contrairement au dosage résiduel (46).

Ainsi la première conférence de consensus concluait que (43) :

- La mesure de la concentration à 2 heures (C₂) de ciclosporine est la méthode optimale pour le suivi du traitement par Néoral[®] d'un patient nouvellement transplanté du rein ou du foie.
- La mesure de la C₂ de ciclosporine peut être utile pour détecter une toxicité par surdosage en ciclosporine.
- L'évaluation du bénéfice à long terme de la surveillance du Néoral[®] par la C₂ en termes de rejet et de tolérance, nécessite la réalisation d'études prospectives multicentriques randomisées.
- Un profil d'absorption retardée chez certains patients peut nécessiter de pratiquer des temps tardifs, ou des mini-AUC quand les résultats de C₂ paraissent discordants avec la clinique.

L'analyse ultérieure des études cliniques reprise par le consensus européen (44) a permis permet d'établir les recommandations suivantes pour le suivi au long cours :

- La mesure du C₂ de ciclosporine permet d'identifier les patients surexposés à la ciclosporine. La mesure de la concentration C₂ de ciclosporine est recommandée au moins annuellement.
- La mesure de C₂ permet de détecter la surimmunosuppression et peut permettre d'améliorer la survie à long terme du transplant en réduisant la dose et la toxicité de la ciclosporine.
- Les cliniciens doivent être avertis qu'une surveillance supplémentaire en C₂ et/ou la réalisation d'une AUC peut être nécessaire lors des changements de médication interférant avec le métabolisme de la ciclosporine, particulièrement pour des changements durables.

Des études monocentriques suggèrent que des concentrations C₂ supérieures à 800 ng/ml au-delà de la première année chez des patients recevant une triple immunosuppression doivent être évitées. En attente des résultats d'études prospectives, une réduction de posologie de la ciclosporine est recommandée au-delà de ce seuil (47).

Les données existantes de la littérature sont insuffisantes pour évaluer l'intérêt d'une augmentation du Néoral[®] chez des patients ayant des concentrations C₂ basses et une fonction rénale stable. La concentration minimale C₂ n'est pas encore définie. La période optimale pour la mesure du C₂ est 2 heures ± 15 minutes. Si le prélèvement est fait dans cet intervalle, l'erreur de mesure est inférieure à 10 % (48).

Plus récemment, l'étude prospective de Citterio *et al.* (49) de 110 patients pendant plus d'un an, sous bithérapie Néoral[®] et corticoïdes, et avec suivis par dosage des concentrations

résiduelles C_0 de Néoral[®], a montré que l'utilisation d'une surveillance en C_2 avec une cible de 800 à 1 000 ng/ml permet une diminution de l'hypertension artérielle, de la dyslipidémie et une protection satisfaisante de la dysfonction chronique du transplant.

Marcén *et al.* (50) ont étudié la relation entre le monitoring en C_2 de la ciclosporine et le devenir clinique de 142 patients transplantés rénaux avec une fonction rénale stable, transplantés en moyenne 104 ± 42 mois auparavant, n'ayant pas eu de changement récent de posologie de ciclosporine. Tous les patients étaient suivis au minimum un an et bénéficiaient d'un dosage C_0 et C_2 au moins tous les quatre mois ; 94 patients étaient sous bithérapie (ciclosporine-corticoïdes) et 48 sous trithérapie (ciclosporine-azathioprine-corticoïdes), leur fonction rénale était stable (créatininémie à $1,53 \pm 0,52$ mg/dl). Ces auteurs confirment que la mesure du C_2 de ciclosporine permet d'identifier des patients recevant des doses trop importantes. Il propose deux cibles en fonction de l'immunosuppression (sous bithérapie : C_2 cible recommandé de 600 à 800 ng/ml ; sous trithérapie : de 500 à 700 ng/ml).

L'étude MO2ART (51), multicentrique, a regroupé 297 transplantés rénaux et analysé 250 d'entre eux, suivis 12 mois et randomisés à trois mois en deux groupes déterminés en fonction de la cible de C_2 de ciclosporine recherchée. La cible « haute » de C_2 était aux mois 4-6 de 1 000-1 200 ng/ml *versus* 800-1 000 ng/ml pour la cible « basse » ; aux mois 7-12, les cibles étaient respectivement de 800-1 000 ng/ml *versus* 600-800 ng/ml. Tous les patients étaient sous bi- ou trithérapie incluant MMF ou azathioprine et corticoïdes selon les centres. Le taux global de rejet était de 11,7 % à trois mois et de 13,7 % à 12 mois, aucun rejet n'était survenu entre 6 et 12 mois. Aucune différence significative n'était retrouvée dans les deux groupes en termes de toxicité, de fonction rénale, d'hypertension ou de dyslipidémie ; les patients à concentrations basses présentaient une meilleure évolution de la fonction rénale entre 3 et 12 mois. Cependant, la large superposition des concentrations de ciclosporine participait à l'absence de différence retrouvée entre les deux groupes. Les bons résultats obtenus en termes de fonction rénale et de taux de rejet permettaient de conclure qu'en présence d'une trithérapie une cible de C_2 de 800-1 200 ng/ml entre 4 et 6 mois et de 600-1 000 ng/ml entre 7 et 12 mois permettait d'obtenir de bons résultats.

En résumé, la ciclosporine nécessite un suivi régulier des dosages sanguins, en raison de son faible index thérapeutique. Le dosage de la concentration résiduelle (C_0) avant la prise matinale reste dans la majorité des centres et pour les patients transplantés de longue date la technique habituelle de surveillance. Une surveillance des concentrations à deux heures post-prise (C_2) est possible et peut permettre d'identifier des patients recevant trop ou pas assez de ciclosporine. Le bénéfice à long terme de cette surveillance reste à évaluer par des études prospectives longues.

Les modalités de suivi (C_0 ou C_2) et les cibles souhaitées sont à établir en fonction de la période de transplantation et du risque immunologique individuel. La communication de ces cibles au médecin et au patient doit permettre une adaptation optimale des posologies tout en évitant les risques d'erreurs de prescription souvent liés à la confusion entre les différents résultats.

► Tacrolimus

Le tacrolimus macrolide (FK506, Prograf[®]) est disponible depuis 1990. Les concentrations cibles recommandées ont progressivement diminué au fur et à mesure des études, la substance étant efficace à des concentrations sanguines basses.

La posologie initiale est de 0,15-0,3 mg/kg/jour en deux prises avec une cible de concentration sérique résiduelle de 10-15 ng/ml pour les trois premiers mois. Contrairement à la ciclosporine, les concentrations résiduelles sont assez bien corrélées à l'AUC. Habituellement, les mois suivants, les cibles diminuent à 5-10 ng/ml, permettant de maintenir une immunosuppression adéquate tout en diminuant la toxicité chronique (52).

La toxicité du tacrolimus est similaire à celle de la ciclosporine. La voie de métabolisation par le cytochrome P450 3A est identique, expliquant les interactions médicamenteuses voisines (cf. tableau 6). Le profil de tolérance du tacrolimus est identique à celui de la ciclosporine. Toutefois, l'effet sur les lipides est moindre (41). L'uricémie a tendance à diminuer sous tacrolimus alors qu'elle s'élève sous ciclosporine. L'effet hypertenseur des anticalcineurines est inférieur pour le tacrolimus (53).

L'hyperkaliémie et l'hypomagnésémie ont une fréquence équivalente sous tacrolimus et ciclosporine. Les atteintes neurologiques étant, quant à elles, plus fréquentes sous tacrolimus.

L'hirsutisme et l'hyperplasie gingivale sont des complications spécifiques à la ciclosporine, l'alopécie est spécifique au tacrolimus. Le diabète post-transplantation apparaît avec une grande fréquence dans les études initiales, allant jusqu'aux environs de 20 %. Cette fréquence est supérieure sous tacrolimus.

Les anticalcineurines sont néphrotoxiques et participent par leur toxicité vasculaire et tubulaire aux lésions chroniques du transplant, éventuellement aggravées par une microangiopathie thrombotique surajoutée (54-56).

► **Concentrations thérapeutiques des anticalcineurines**

Après quelques mois, en l'absence de rejet, les cibles thérapeutiques des anticalcineurines diminuent. Ces adaptations de l'immunosuppression varient d'un centre à l'autre et s'adaptent de plus en plus aux caractéristiques du patient.

Tableau 2. Exemple de projet thérapeutique : concentrations résiduelles cibles des anticalcineurines en fonction du risque présumé de rejet et de la période de la transplantation, d'après la revue générale Hariharan 2006 (4).

Période (mois)	Concentration (ng/ml) Risque faible	Concentration (ng/ml) Risque modéré	Concentration (ng/ml) Risque élevé
Ciclosporine	Tacrolimus	Ciclosporine	Tacrolimus	Ciclosporine	Tacrolimus
0-6	150-275*	6-12	175-325*	8-12	200-350*	8-15
7-12	100-200	5-8	125-225*	5-10	150-250*	6-12
> 12	50-150	4-8	75-175	5-10	100-200	6-12

* Concentrations de ciclosporine particulièrement élevées ne correspondant pas aux usages français, où les cibles sont habituellement plus basses en raison de l'utilisation de traitement d'induction par anti-RIL2 ou anticorps polyclonaux.

Des solutions injectables sont disponibles (Sandimmun® et Prograf®). Elles sont utilisées en cas d'impossibilité d'absorption *per os* ; les doses sont à adapter aux doses antérieures, habituellement un tiers de la dose quotidienne en perfusion continue. Les concentrations sériques sont mesurées pendant la perfusion avec pour cible des concentrations de 2 à 2,5 fois supérieures aux concentrations résiduelles.

2.4.4 Inhibiteurs de mTOR : sirolimus et évérolimus

Les données sur le sirolimus sont issues d'une revue générale (57), de l'ouvrage *Handbook of kidney transplantation* (58) et d'un document de l'EMA (59). Les données sur l'évérolimus sont issues d'une revue générale de 2006 (60).

La TOR (*target of rapamycin*) est une enzyme clef dans la régulation de la prolifération et de la division cellulaire lymphocytaire. Le sirolimus et l'évérolimus sont des inhibiteurs de la TOR. Le sirolimus (Rapamune®) est un macrolide qui exerce son action après sa fixation sur la même immunophiline que le tacrolimus (FKBP), et sa demi-vie prolongée (62 heures)

permet une prise quotidienne et requiert une semaine pour obtenir une concentration sanguine stable. L'évérolimus (Certican®), est un composé similaire à demi-vie plus courte (16-19 heures).

Le sirolimus a été introduit aux États-Unis en 1999. Les premiers essais ont mis en évidence la puissance de son effet immunodépresseur, équivalent à celui de la ciclosporine (58). Cependant, de trop fortes posologies révélaient la fréquence d'effets indésirables majeurs. De nombreuses études ultérieures ont concerné l'association sirolimus/anticalcineurines, très efficace mais néphrotoxique, l'intérêt d'une introduction retardée avec l'arrêt secondaire des anticalcineurines, enfin son utilisation au long cours pour bénéficier de sa faible néphrotoxicité et de son effet antiprolifératif.

Comme les anticalcineurines, le sirolimus et l'évérolimus sont métabolisés par le cytochrome P450 3A, et partagent les mêmes interactions médicamenteuses. Les concentrations sanguines résiduelles cibles varient de 5 à 25 mg/l selon l'association avec les anticalcineurines et la période considérée. Du fait de leur longue demi-vie, la surveillance des concentrations sanguines doit être réalisée plusieurs jours après un changement de dose.

L'interaction métabolique entre ciclosporine et sirolimus est responsable en cas d'administration concomitante d'un ralentissement du métabolisme du sirolimus et d'une augmentation de son AUC de 183 %. Son administration décalée de 4 heures permet une moindre interaction, avec une augmentation de l'AUC de 80 %. Il est recommandé que la prise du sirolimus soit faite à distance de celle de la ciclosporine, soit en pratique à midi.

Le sirolimus a une néphrotoxicité nettement moindre que les anticalcineurines. En particulier, il n'a pas de toxicité glomérulaire ; cependant, il est tubulotoxique en raison de ses propriétés intrinsèques antiprolifératives (57). Ainsi, un retard de reprise de la fonction rénale a été décrite notamment en cas de dose de charge initiale forte (61). Lors de l'administration concomitante de ciclosporine et de sirolimus, il y a une majoration de la néphrotoxicité de la ciclosporine en partie expliquée par des modifications de pharmacocinétique. Cette néphrotoxicité est réversible à l'arrêt de la ciclosporine (62,63).

Les inhibiteurs de mTOR possèdent une activité antiproliférative intrinsèque. Cet effet a pour conséquence des problèmes de cicatrisation de paroi abdominale et la majoration du risque de lymphocèle, principalement retrouvé au début du traitement. Le sirolimus est ainsi contre-indiqué dans les suites immédiates de transplantation pulmonaire en raison du risque de lâchage des anastomoses bronchiques. Les inhibiteurs mTOR ont un effet antitumoral, notamment en matière de cancers cutanés (64,65). Des études cliniques sont actuellement en cours pour définir la place de ces inhibiteurs dans la prévention et dans le traitement des cancers du transplanté.

Les effets indésirables sont dose-dépendants et ubiquitaires : œdèmes des membres inférieurs, arthralgies, thrombopénie, leucopénie, hyperlipémies qui peuvent être sévères. L'hypokaliémie et l'hypophosphatémie sont relativement fréquentes en période initiale et témoignent de la toxicité tubulaire (57). Une augmentation de l'incidence de diabète est retrouvée en combinaison avec la ciclosporine (66). Le sirolimus entraîne un risque d'oligospermie avec diminution des concentrations de testostérone et augmentation de FSH et LH ; l'impact sur la survenue d'ostéoporose reste à évaluer (57). L'incidence de microangiopathie thrombotique semble majorée en cas d'association avec la ciclosporine (56,67). L'apparition d'une protéinurie ou l'aggravation d'une protéinurie antérieure sont fréquentes et justifient l'arrêt du traitement. Une protéinurie supérieure à 800 mg/24 h est pour certains auteurs une contre-indication à l'introduction de sirolimus (60). D'exceptionnels cas d'angio-œdème ont été rapportés (68). Des réactions idiosyncrasiques comme l'aphtose buccale (69) ou les rashes cutanés ont été rapportées. Une pneumopathie non infectieuse de

type interstitiel peut être liée au sirolimus. L'interruption de celui-ci permet la régression des lésions pulmonaires (70,71).

Des exemples de cible thérapeutique sont détaillés dans les tableaux 3 et 4 ci-après.

Tableau 3. Exemple de cible thérapeutique du sirolimus associé à d'autres immunosuppresseurs issu d'études randomisées contrôlées, d'après Kuypers DJR. (57).

Combinaison utilisée	Concentration résiduelle cible (ng/ml)
Sirolimus +	Ciclosporine (dose standard) + Corticoïdes	8-10
Sirolimus +	Ciclosporine (dose réduite) + Corticoïdes	10-12
Sirolimus +	Arrêt précoce de la ciclosporine	12-20
Sirolimus +	Tacrolimus (dose standard) + Corticoïdes	5-10
Sirolimus +	Tacrolimus (dose réduite) + Corticoïdes	8-12
Sirolimus +	MMF + anti-RIL2	10-12

Tableau 4. Exemple de cible thérapeutique en fonction de l'indication et de la période de transplantation adapté d'après Pascual et al. (60).

Indication
De novo
Ciclosporine + Évérolimus + Corticoïdes ± Induction
Évérolimus	Ciclosporine
C ₀ (ng/ml)	C ₀ (ng/ml)	C ₂ (2 h) (ng/ml)
3-8	Mois 1	200-300	1000-1400
3-8	Mois 3	50-150	550-650
3-8	Mois 6	50-100	350-450
3-8	Mois 12	30-80	250-350
Conversion
Ciclosporine + Évérolimus ± Corticoïdes
Évérolimus	Ciclosporine
C ₀ (ng/ml)	C ₀ (ng/ml)	C ₂ (2 h) (ng/ml)
3-8	30-60	200-300
MMF + Évérolimus + Corticoïdes
Évérolimus
C ₀ (ng/ml)
8-12

Les indications de l'utilisation des mTOR inhibiteurs restent encore à définir : ils sont le plus souvent proposés en remplacement des anticalcineurines (conversion), mais peuvent être utilisés à la place des antimétabolites. La conversion anticalcineurines - inhibiteurs de mTOR a pour but d'éviter la néphrotoxicité. L'association d'un inhibiteur de mTOR à une anticalcineurine majore la néphrotoxicité des anticalcineurines et justifie une diminution des doses et un contrôle rapproché des concentrations sanguines. Le remplacement des anticalcineurines par le sirolimus peut être brutal ou progressif sur quelques jours à quelques semaines. Dans ce cas, une adaptation des doses de mTOR est nécessaire.

2.4.5 Antimétabolites

► Azathioprine

L'azathioprine (Imurel®), analogue des bases purines, altère la synthèse de l'ADN des lymphocytes. Cette molécule disponible depuis le début des années soixante a été largement utilisée avant l'avènement du MMF (Cellcept®) et du MPA (Myfortic®). Ces nouveaux agents ont montré leur supériorité et ont ainsi largement supplanté l'azathioprine. Chez les patients l'utilisant depuis de nombreuses années, l'azathioprine est poursuivie jusqu'au terme de la vie de leur transplant. La posologie usuelle de l'azathioprine est de 1 à 1,5 mg/kg soit de 50 à 100 mg/jour en période de maintenance. Aucun dosage sérique n'est

nécessaire ; une surveillance principalement hématologique et hépatique est à effectuer dans le cadre du suivi habituel.

À noter, la contre-indication formelle de son usage en combinaison avec l'allopurinol (Zyloric®), susceptible d'entraîner des aplasies médullaires sévères par majoration de l'effet myélodépresseur.

Les principaux effets indésirables sont hématologiques, il induit une leuco-thrombopénie. Son rôle, quant à la carcinogenèse, est à mettre en relation avec son action immunosuppressive et son usage très prolongé.

► **Mycophénolate mofétil (MMF) et acide mycophénolique (MPA)**

Le MMF (Cellcept®) a été introduit dans l'arsenal thérapeutique à partir de 1995 après que sa supériorité par rapport à l'azathioprine a été démontrée (72). Associé aux anticalcineurines, il permet une diminution de près de 50 % des épisodes de rejet (73,74). Le MMF est une prodrogue rapidement hydrolysée en métabolite actif, l'acide mycophénolique (MPA). Une forme gastrorésistante de MPA est depuis peu disponible : le Myfortic®.

Le MPA inhibe de façon réversible et spécifique l'inosine monophosphate déshydrogénase, entraînant une diminution de la synthèse *de novo* des bases puriques. La déplétion des nucléotides de type guanine entraîne une action antiproliférative des lymphocytes relativement spécifique. La posologie habituelle du MMF est de 1 g x 2/jour (75) ; en période initiale, la posologie peut être supérieure (1,5 g x 2/j). Pour le MPA, la posologie usuelle est de 720 mg x 2/jour.

Les principaux effets indésirables du MMF sont les troubles digestifs : douleurs abdominales, ballonnements, nausées, vomissements, diarrhées, plus rarement une augmentation des enzymes hépatiques. Ces effets sont mal corrélés à la concentration plasmatique résiduelle de MPA. Malgré cette faible corrélation, la réduction des doses permet souvent la diminution des symptômes. La réduction des doses n'est pas sans risque, et pour chaque semaine en deçà de la dose requise il existe une augmentation de risque de rejet de 4 % (76). Aussi, le retour à la posologie initiale doit être effectué dès que possible, et la surveillance intensifiée.

Au fur et à mesure que la fonction rénale s'altère, les patients qui toléraient de façon satisfaisante le MMF peuvent présenter des troubles digestifs par augmentation de la fraction libre de la molécule (77).

La leucopénie est relativement fréquente et justifie une réduction de dose en deçà de 4 000 globules blancs/mm³. Malgré l'action relativement spécifique sur la prolifération lymphocytaire, l'anémie et la thrombocytopénie restent aussi fréquentes que lors de l'utilisation de l'azathioprine et requièrent parfois des ajustements de doses.

Le suivi des concentrations plasmatiques n'est généralement pas recommandé. Cependant la fréquence d'événements indésirables et la variabilité interindividuelle et intra-individuelle du métabolisme ont suscité de nombreuses études pour adapter la posologie à la pharmacocinétique du MPA.

L'exposition due à l'acide mycophénolique en combinaison avec le tacrolimus ou le sirolimus est plus importante que lorsqu'il est combiné avec la ciclosporine (78). Cet effet est lié à l'inhibition du cycle entéro-hépatique du MPA par la ciclosporine (79,80). Le MMF doit être administré avant le repas, en raison d'une diminution d'absorption liée à la présence d'aliments qui peut entraîner une diminution de concentration de près de 40 %. Enfin, la biodisponibilité du MMF augmente avec le temps, et sa pharmacocinétique est largement influencée par les associations aux autres immunosuppresseurs.

Compte tenu des variations de l'exposition au MMF, un suivi thérapeutique a été initié, en particulier pour les patients transplantés rénaux (81). Deux méthodes de suivi ont été analysées : la concentration résiduelle et l'exposition au produit (AUC) calculée à partir d'un nombre limité de prélèvements sanguins (habituellement trois).

Une étude en double aveugle (79), chez 150 patients transplantés rénaux randomisés en trois groupes en fonction de la valeur de l'aire sous la courbe (AUC) cible de MPA, « basse », « moyenne », « haute », retrouve une corrélation entre l'AUC du MPA et l'indidence de rejet aigu prouvé par biopsie : respectivement de 27,5 %, 14,9 % et 11,5 % pour des AUC de 16,1, 32,2 et 60,6 µg.h/ml ($p < 0,01$).

Récemment, une étude multicentrique française a montré que le suivi thérapeutique des greffés rénaux sur la base de l'AUC était supérieur à la prescription de MMF à dose fixe : meilleure exposition au MPA et diminution du risque de rejet à un an (82).

Dans une plus vaste étude à partir de 121 patients transplantés rénaux (83) ayant bénéficié de près de 5 600 dosages résiduels de MPA, un seuil de concentration résiduelle à 1,6 mg/l, permet de séparer les patients avec ou sans épisode de rejet. De la même façon, une concentration résiduelle de MPA à 2,75 mg/l permettait de distinguer deux populations avec ou sans toxicité (anémie, leucopénie, diarrhées, infection virale).

Une conférence a permis l'actualisation des données sur le monitoring thérapeutique du MMF en transplantation (84). L'AUC minimale de MPA de 30 mg.h/l est requise dans la phase initiale post-transplantation : l'étude de Kiberd *et al.* (85) montre que des AUC inférieures à ce seuil étaient retrouvées chez 80 % des patients ayant présenté un rejet dans les trois premiers mois. Une étude complémentaire a montré qu'une AUC supérieure à 60 mg.h/l entraînait une réduction supplémentaire de la fréquence des rejets (86). Parallèlement, pour une concentration résiduelle de MPA $\geq 1,3$ mg/l (HPLC), 82 % des patients avaient une AUC supérieure ou égale à 30 mg.h/l. Trente-trois pour cent d'entre eux avaient une AUC supérieure à 60 mg.h/l, confirmant la faible corrélation entre la concentration résiduelle et l'AUC. En cas d'association MMF-tacrolimus, un seuil de concentration résiduelle de MPA supérieur ou égal à 1,9 mg/l était retrouvé chez 83 % des patients avec une AUC ≥ 30 mg.h/l. Mourad *et al.* (87) trouvent une corrélation entre les concentrations résiduelles de MPA, l'AUC et le développement d'une leucopénie. Les AUC des patients avec effets indésirables étaient de 48 ± 18 à 66 ± 29 mg.h/l. Il existe un net chevauchement entre les AUC souhaitables en termes d'efficacité et les AUC associées à des effets indésirables.

Au total, les recommandations suivantes peuvent être proposées (84) :

- Le suivi thérapeutique est utile et doit être réalisé au mieux sur la base de l'AUC, bien meilleur marqueur que la concentration résiduelle.
- Une AUC de MPA de 30 à 60 mg.h/l déterminée par HPLC dans les 30 premiers jours suivant la transplantation est recommandée.
- Une concentration résiduelle de MPA $\geq 1,3$ mg/l pour les patients sous ciclosporine et $\geq 1,9$ mg/l pour les patients sous tacrolimus (HPLC) est requise.

Le MPA est fortement lié aux protéines ; sa fraction libre est anormale en cas d'une insuffisance rénale, d'une bilirubinémie élevée ou d'une albuminémie basse. Chez ces patients, la connaissance de la fraction libre de MPA peut être intéressante (84).

La posologie initiale de MMF recommandée est de 1,5 g x 2/jour pour les patients sous ciclosporine et de 2 g/jour pour les patients sous tacrolimus. Un ajustement en fonction de la pharmacocinétique du MPA peut être proposé à J3-J7 et J10-J14. Une analyse complémentaire peut être effectuée entre les semaines 3 et 4 post-transplantation, lors d'un changement du traitement immunosuppresseur en cas de rejet ou d'effet indésirable (84).

2.4.6 Protocoles d’immosuppression et principaux effets indésirables des immunosuppresseurs

Les protocoles d’immosuppression utilisés qui permettent d’obtenir une survie du transplant rénal de 90 à 95 % à un an et une incidence de rejet aigu de 10 à 20 % sont (58) :

- ciclosporine-MMF-corticoïdes ;
- tacrolimus-MMF-corticoïdes ;
- ciclosporine-sirolimus-corticoïdes ;
- tacrolimus-sirolimus-corticoïdes.

Le tableau 5 résume les principaux effets indésirables des immunosuppresseurs.

Tableau 5. Principaux effets indésirables des immunosuppresseurs, adapté d’après Langone & Helderman 2005 (40).

Corticoïdes	Ciclosporine	Tacrolimus	Sirolimus Évérolimus	MMF MPA	Azathioprine
Acné	↑↑	○	○	○	○	○
Alopécie	○	○	↑↑	○	○	○
Anémie	○	○	○	↑↑	↑	↑
Aptose	○	○	○	↑	○	○
Cancer	↑	↑↑	↑↑	↑/○	↑	↑
Diabète	↑↑↑	↑	↑↑*	↑	○	○
Diarrhée	○	↑	↑↑	↑	↑↑↑	○
Hypertrophie gingivale	○	↑↑↑	○	○	○	○
Hirsutisme	↑	↑↑↑	○	○	○	○
Hyperlipémie	↑↑	↑↑	↑	↑↑↑	○	○
Hypertension	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	○	○	○
Insomnie	↑↑	○	○	○	○	○
Leucopénie	○	○	○	↑↑	↑↑	↑↑
Néphrotoxicité	○	↑↑	↑↑	↑/○	○	○
Neurologie/ Tremblement	↑↑	↑	↑↑↑	↑	○	○
Ostéoporose	↑↑↑	○	○	○	○	○
Obésité	↑↑↑	○	○	○	○	○
Syndrome hémolytique et urémique (SHU)	○	↑↑	↑↑	↑	○	○
Thrombopénie	○	○	○	↑↑↑	↑↑	↑
Lésions verruqueuses	↑	↑	↑	↑	↑	↑

* dose-dépendant

2.4.7 Interactions entre immunosuppresseurs

Les tableaux 6 à 8 résument les interactions médicamenteuses entre les différents immunosuppresseurs.

Tableau 6. Interactions entre ciclosporine, tacrolimus et autres molécules, adapté d’après Olyaei et al. 2005 (88).

© Lippincott Williams & Wilkins. <http://lww.com>

Molécule	Mécanisme	Effet	Sévérité
Acétazolamide	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Aciclovir	Cristallisation dans les tubules rénaux	Néphrotoxicité	4
Amikacine	Majoration du risque néphrotoxique	Néphrotoxicité	3
Amiloride	Diminution de la sécrétion du K+	Hyperkaliémie	3
Amiodarone	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Néphrotoxicité	3
Amlodipine	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	4
Amphotéricine B	Majoration du risque néphrotoxique	Néphrotoxicité	3
Atorvastatine	Ciclosporine : diminution du métabolisme des statines	Myopathie, rhabdomyolyse	3
Carbamazépine	Induction du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Diminution des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Carvédilol	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Cérivastatine (retiré du marché)	Ciclosporine : diminution du métabolisme des statines	Myopathie, rhabdomyolyse	3
Chloroquine	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Cholestyramine	Induction du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Diminution des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	4
Cimétidine	Inhibition de l'élimination de la créatinine	Augmentation de la créatinine sérique	4
Ciprofloxacine	Diminution des effets de la ciclosporine sur IL2	Antagonisme pharmacodynamique	4
Cisapride	Diminution du temps de vidange gastrique	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	2
Clarithromycine	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	2
Colchicine	Inhibition du métabolisme de la colchicine	Augmentation de la neurotoxicité de la colchicine	3
Digoxine	Diminution possible du métabolisme de la digoxine	Augmentation des concentrations de digoxine	3
Diltiazem	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Énalapril	Dysfonction rénale par sténose de l'artère rénale	Augmentation de la créatinine sérique	3
Érythromycine	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	2
Fluconazole	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Fluvoxamine	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	2
Fosinopril	Dysfonction rénale par sténose de l'artère rénale	Néphrotoxicité	3

Molécule	Mécanisme	Effet	Sévérité
Ganciclovir	Majoration du risque néphrotoxique	Néphrotoxicité	3
Gentamicine	Majoration du risque néphrotoxique	Néphrotoxicité	3
Griséofulvine	Induction du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Diminution des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Itraconazole	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Kétoconazole	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Lovastatine	Ciclosporine : diminution du métabolisme des statines	Myopathie, rhabdomyolyse	3
Méthylprednisolone	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Méthyltestostérone	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Métoclopramide	Diminution du temps de vidange gastrique	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Métronidazole	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	4
Néfazodone (non commercialisée en France)	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Nicardipine	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Majoration du risque néphrotoxique	Néphrotoxicité	3
Ocréotide	Diminution de l'absorption intestinale de la ciclosporine et du tacrolimus	Diminution des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Phénobarbital	Induction du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Diminution des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Phénytoïne	Induction du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Diminution des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Pravastatine	Ciclosporine : diminution du métabolisme des statines	Myopathie, rhabdomyolyse	3
Rifabutine	Induction du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Diminution des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Rifampycine	Induction du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Diminution des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	2
Sildénafil	Induction du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Diminution des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	4
Simvastatine	Ciclosporine : diminution du métabolisme des statines	Myopathie, rhabdomyolyse	4
Spironolactone	Diminution de la sécrétion du K+	Hyperkaliémie	3
Terbinafine	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Augmentation des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Ticlopidine	Induction du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus	Diminution des concentrations de ciclosporine et tacrolimus	3
Trétinoïne	Inhibition du métabolisme de la trétinoïne	Augmentation de la toxicité de la trétinoïne	3
Triamtérène	Diminution de la sécrétion du K+	Hyperkaliémie	3
Valaciclovir	Anémie hémolytique	Dysfonction rénale	3

1) Éviter l'association absolument
2) Éviter l'association habituellement (à associer uniquement si aucun autre immunosuppresseur n'est disponible)
3) Surveiller attentivement
4) Pas de surveillance spécifique (le risque d'événement indésirable est faible)

Tableau 7. Interactions entre sirolimus et autres molécules, adapté d’après Olyaei et al. 2005 (88).

© Lippincott Williams & Wilkins. <http://lww.com>

Molécule	Mécanisme	Effets	Sévérité
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Majoration de la myélosuppression	Anémie, neutropénie	3
Amprénavir	Augmentation de la concentration plasmatique	Hyperlipidémie, anémie, neutropénie	3
Bromocriptine	Augmentation de la concentration plasmatique	Hyperlipidémie, anémie, neutropénie	3
Carbamazépine	Diminution de l'absorption intestinale	Diminution de la concentration de sirolimus	2
Cholestyramine	Diminution de l'absorption intestinale	Diminution de la concentration de sirolimus	3
Clarithromycine	Augmentation de la concentration plasmatique	Hyperlipidémie, anémie, neutropénie	2
Ciclosporine	Augmentation de la concentration plasmatique si prise simultanée	Hyperlipidémie, anémie, neutropénie	3
Danazole	Diminution de l'absorption intestinale	Diminution de la concentration de sirolimus	3
Diltiazem	Augmentation de la concentration plasmatique	Hyperlipidémie, anémie, neutropénie	2
Érythromycine	Augmentation de la concentration plasmatique	Hyperlipidémie, anémie, neutropénie	2
Fluconazole	Augmentation de la concentration plasmatique	Hyperlipidémie, anémie, neutropénie	2
Ganciclovir	Majoration de la myélosuppression	Anémie, neutropénie	3
Indinavir	Augmentation de la concentration plasmatique	Hyperlipidémie, anémie, neutropénie	2
Itraconazole	Augmentation de la concentration plasmatique	Hyperlipidémie, anémie, neutropénie	2
Métoclopramide	Augmentation de la concentration plasmatique	Hyperlipidémie, anémie, neutropénie	3
Nicardipine	Augmentation de la concentration plasmatique	Hyperlipidémie, anémie, neutropénie	2
Phénobarbital	Induction du métabolisme	Diminution de la concentration de sirolimus	2
Phénytoïne	Induction du métabolisme	Diminution de la concentration de sirolimus	2
Rifabutine	Induction du métabolisme	Diminution de la concentration de sirolimus	2
Rifampine	Induction du métabolisme	Diminution de la concentration de sirolimus	2
Ritonavir	Augmentation de la concentration plasmatique	Hyperlipidémie, anémie, neutropénie	2
Triméthoprim-Sulfaméthoxazole	Majoration de la myélosuppression	Anémie, neutropénie	3
Vérapamil	Augmentation de la concentration plasmatique	Hyperlipidémie, anémie, neutropénie	2
Voriconazole	Augmentation de la concentration plasmatique	Hyperlipidémie, anémie, neutropénie	2

- 1) Éviter l'association absolument
- 2) Éviter l'association habituellement (à associer uniquement si aucun autre immunosuppresseur n'est disponible)
- 3) Surveiller attentivement
- 4) Pas de surveillance spécifique (le risque d'événement indésirable est faible)

Tableau 8. Interactions entre azathioprine, mycophénolate et autre molécules, adapté d'après Olyaei *et al.* 2005 (88).

© Lippincott Williams & Wilkins. <http://lww.com>

Molécule	Mécanisme	Effet	Sévérité
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Majoration de la myélosuppression	Anémie, neutropénie	3
Aciclovir	Augmentation de l'AUC du MMF	Non significatif	4
Antiacides	Diminution de l'absorption du MMF	Diminution de l'efficacité	3
Cholestyramine	Diminution de l'absorption du MMF	Diminution de l'efficacité	3
Ganciclovir	Majoration de la myélosuppression	Anémie, neutropénie	3
Triméthoprim-Sulfaméthoxazole	Majoration de la myélosuppression	Anémie, neutropénie	3

1) Éviter l'association absolument

2) Éviter l'association habituellement (à associer uniquement si aucun autre immunosuppresseur n'est disponible)

3) Surveiller attentivement

4) Pas de surveillance spécifique (le risque d'événement indésirable est faible)

2.4.8 Données des recommandations de l’AST

► Suivi de l’immunosuppression par ciclosporine (1)

La ciclosporine est efficace dans la prévention du rejet aigu, mais au prix de fréquents effets indésirables.

Des concentrations thérapeutiques inadéquates peuvent induire un rejet, des concentrations trop élevées, une toxicité rénale. D'autres effets indésirables sont indépendants des concentrations sanguines.

Le suivi des concentrations sanguines est nécessaire à l'adaptation de la posologie pour maintenir efficacité maximale et toxicité minimale.

- Recommandations :
Les symptômes de toxicité de la ciclosporine doivent être recueillis lors des visites périodiques.

La fonction rénale, la pression artérielle, le bilan lipidique et la glycémie doivent être évalués périodiquement.

Le monitoring des concentrations sanguines est souhaitable. Il n’y a pas de recommandation concernant la fréquence des dosages, mais les mesures doivent être effectuées plus fréquemment dans les suites immédiates de la transplantation, après changement de posologie, pendant les périodes de croissance en pédiatrie, et quand des changements de thérapeutiques sont susceptibles d’influer sur les concentrations sanguines.

La mesure des concentrations sériques sur sang total est souhaitable. Une évaluation complète de la pharmacocinétique est plus satisfaisante. Une évaluation de la cinétique par mesure d’un seul point, plus précise que la mesure des concentrations résiduelles, est une alternative intéressante à l’évaluation de la cinétique complète.

► **Suivi de l'immunosuppression par sirolimus (1)**

La variabilité de l'absorption du sirolimus et de son métabolisme nécessite une surveillance des concentrations sanguines résiduelles. Concentrations de 5 à 15 ng/ml, en fonction du traitement immunosuppresseur associé et de l'évolution.

► **Suivi de l'immunosuppression par mycophénolate mofétil (MMF), acide mycophénolique (MPA) et azathioprine (1)**

La surveillance des concentrations plasmatiques est susceptible d'améliorer l'efficacité du MMF et d'en diminuer la toxicité. Le type de suivi, concentration résiduelle ou AUC, n'est pas parfaitement déterminé.

Les effets indésirables du mycophénolate mofétil et de l'acide mycophénolique sont identiques. Les recommandations quant au monitoring des concentrations plasmatiques sont identiques pour les deux molécules.

Aucune surveillance des concentrations sériques de l'azathioprine n'est recommandée.

► **Suivi de l'immunosuppression par corticoïdes (1)**

Les concentrations sériques ne sont pas utilisées pour le suivi du traitement par prednisone et de ses métabolites, principalement la prednisolone. La surveillance de la corticothérapie est clinique : recherche des symptômes de toxicité et surveillance périodique de la pression artérielle, du bilan lipidique et de la glycémie.

Les transplantés traités par corticoïdes doivent bénéficier d'une densitométrie osseuse et d'un examen ophtalmologique annuel en raison des risques d'atteinte osseuse, de cataracte et de glaucome.

2.4.9 Données des recommandations européennes de l'EDTA

Une surveillance attentive des patients transplantés doit être effectuée afin de détecter les signes de toxicité des immunosuppresseurs, en particulier la néphrotoxicité (6).

En cas de discordance entre les dosages des immunosuppresseurs et les signes de toxicité, une évaluation complète de leur pharmacocinétique peut être proposée (6).

L'évaluation des risques cardio-vasculaire, rénal, métabolique et carcinologique doit faire partie d'un programme de surveillance à long terme des greffés (6).

2.4.10 Observance du traitement

L'observance thérapeutique en transplantation rénale a fait l'objet de deux revues récentes de la littérature (89,90) regroupant plus de 40 articles et l'étude de plus de 6 000 transplantés rénaux pour leur grande majorité.

► **Prévalence de la non-observance**

Une prévalence moyenne de 28 % de non-observance était retrouvée pour les dix études à partir d'une enquête directe (« *self-report* »). Ce résultat varie considérablement d'une étude à l'autre, de 2 à 67 %, en raison de l'absence de définition précise de la non-observance et des grandes variations méthodologiques d'une étude à l'autre. À partir de l'étude du dossier médical, la prévalence de non-observance descendait à 2 %. Pour les deux études utilisant un système de pilulier électronique, 20 à 26 % des patients étaient considérés comme non-compliants (prenant moins de 90 % des médicaments prescrites).

Ces résultats soulignaient la nécessité d'études futures, pour définir le niveau de non-observance susceptible d'entraîner une augmentation du taux de rejet aigu tardif ou de perte de transplant.

► Conséquences de la non-observance

Les conséquences de la non-observance ont été évaluées dans trois études prospectives dont l'une avec évaluation électronique (90). La non-observance constituait un facteur de risque de rejet aigu tardif et de perte de transplant. Après trois mois, la non-observance était responsable de 16,3 % des pertes de transplant et de 19,9 % des rejets aigus tardifs.

Les auteurs de cette revue (90) proposaient la standardisation des mesures de non-observance dans les registres de transplantation et lors des études de survie. Les conséquences économiques ont été rarement évaluées, une étude évaluait un coût annuel de 900 dollars par patient non compliant.

Dans une étude prospective monocentrique (91), 146 transplantés rénaux depuis au moins un an ont été suivis pendant cinq ans. Deux groupes de patients étaient définis à partir d'un entretien initial : « non-compliants » ($n = 33$, soit 22,6 % des patients) et « compliants ». Chez les « non-compliants », le risque de survenue de rejet aigu tardif était de 21,2 %, *versus* 8,0 % pour les « compliants », soit un risque relatif de rejet tardif de 3,2 ($p < 0,005$). Les « non-compliants » avaient des créatininémies supérieures aux « compliants ». Ces auteurs concluaient ainsi à la nécessité d'évaluation de l'observance thérapeutique après transplantation, afin de détecter les sujets à risque de rejet aigu tardif.

Un certain nombre de facteurs était retrouvés comme favorisant la non-observance thérapeutique. Parmi ceux-ci, on note les effets indésirables attribués aux médicaments immunosuppresseurs, le nombre de prises quotidiennes, la présence de troubles psychiques (dépression et stress) et l'absence d'informations suffisantes concernant l'état de santé et la thérapeutique suivie.

► Facteurs de risque de non-observance

Les facteurs de risque de non-observance étaient de plusieurs natures (90) :

- Socio-économiques :

La non-observance est plus fréquente chez les patients isolés, célibataires et percevant une aide sociale faible. Ces facteurs, mis à part le jeune âge et l'isolement social, ont un impact modéré sur l'observance thérapeutique.

- Liés au patient :

Les facteurs principaux comportent l'éducation, les espérances du patient et la perception de sa maladie : la faible perception de l'efficacité du traitement, le niveau d'anxiété voire d'hostilité et des croyances erronées (inutilité des médicaments immunosuppresseurs), la non-observance avant transplantation. D'autres facteurs de risque sont retrouvés, tels que la dépression, la dépendance aux drogues ou à la nicotine, alors que la présence d'un diabète était associée à une meilleure adhésion au traitement.

- Liés au traitement, et autres facteurs associés :

La dialyse préalable et la retransplantation n'étaient pas associées à une moindre adhésion thérapeutique, alors que la durée de transplantation, le nombre de médicaments et l'origine du donneur (donneur vivant) étaient des facteurs de moindre observance.

Dans l'étude de Weng (92), réalisée à partir d'une cohorte initiale de 829 transplantés, seuls 278 patients étaient finalement analysés pendant la première année de transplantation. Un pilulier électronique permettait de recueillir le nombre d'ouvertures et de fermetures et leurs horaires. Ainsi, 41 % des patients étaient considérés comme « compliants » (95 à 100 % d'adhésion thérapeutique), 32,4 % avaient une observance de 80 à 95 %, 12,9 %, de 50 à 80 %, 13,7 %, de 0 à 50 %. Chez plus de 25 % des patients, l'observance thérapeutique était inférieure à 80 %. Une augmentation du risque de non-observance était retrouvée dans certains centres de transplantation ($p = 0,003$) et en cas de prises médicamenteuses multiples : OR = 0,43 (0,22-0,86) pour 3-4 prises quotidiennes *versus* 2 prises et OR = 2,35 (1,01-5,45) pour 1 prise *versus* 2 prises ($p = 0,03$). Les autres paramètres,

démographiques, économiques, médicaux, chirurgicaux et psychosociaux, ne constituaient pas des facteurs de risque non-observance.

L'analyse de trois études transversales (93), incluant 614 patients dans trois centres européens, comparés à 1 563 patients américains, retrouvait une prévalence de non-observance supérieure aux États-Unis, avec 19,3 % *versus* 13,2 %. Il existait aussi une différence entre centres européens, avec une prévalence de non-observance de 11,4 % en Suisse *versus* 14,1 % en Hollande et 16 % en Belgique. Étaient considérés comme « non-compliants », à partir d'un questionnaire individuel, les patients qui déclaraient avoir omis dans les quatre semaines précédentes au moins une fois une prise d'immunosuppresseur.

Les facteurs de risque de non-observance retrouvés étaient l'âge (OR = 1,03 ; IC95 % [1,02-1,04] ; $p < 0,01$), les receveurs d'une transplantation d'un donneur en état de mort cérébrale (OR = 0,59 ; IC95 % [0,45-0,79] ; $p = 0,006$) et les patients récemment transplantés (OR = 0,99 ; IC95 % [0,99-1] ; $p = 0,001$).

Les patients européens avaient une meilleure observance (OR = 1,78 ; IC95 % [1,10-2,89] ; $p = 0,019$), et les facteurs de non-observance étaient l'origine du transplant (donneur en état de mort cérébrale) (OR = 0,27 ; IC95 % [0,12-0,61] ; $p = 0,017$) ou une transplantation récente. Les différences de système de santé entre les États-Unis et l'Europe participaient probablement à la différence de l'observance, ceci y compris au sein des pays européens, où l'étude réalisée en Suisse retrouvait 19 % de patients rapportant des problèmes financiers pour obtenir des médicaments.

Une étude pilote prospective réalisée en Suisse (94) a été réalisée chez 18 patients non observants répartis en deux groupes, l'un bénéficiant d'un suivi habituel, l'autre, d'un suivi intensifié afin de tenter d'améliorer l'observance thérapeutique. L'observance était validée par l'utilisation de piluliers électroniques et les patients étaient tous transplantés depuis au moins une année. Les interventions réalisées afin d'augmenter l'adhésion au traitement associaient la persuasion verbale, l'information concernant les effets indésirables, la réduction de la complexité des prises médicamenteuses à une véritable éducation thérapeutique avec aide à la préparation des traitements et contacts médicaux rapprochés. Un effet « inclusion » avec diminution nette de la non-observance est noté dans les trois premiers mois, quel que soit le groupe. Dans les six mois qui suivent, le niveau de l'observance s'améliore encore sans différence statistique liée au petit nombre de participants.

2.4.11 Conclusion

L'immunosuppression au long cours doit être adaptée en fonction des caractéristiques du patient, de la survenue de rejet, d'infection ou d'événements indésirables. En l'absence de rejet ou en présence d'effets indésirables liés à une sur-immunosuppression, une diminution du traitement peut être proposée. Des protocoles sans corticoïdes, voire une monothérapie, peuvent être discutés. En cas de rejets aigus ou d'évolution vers une dysfonction chronique, le maintien des corticoïdes et le recours aux immunosuppresseurs les moins néphrotoxiques sont proposés ; une bi- voire une trithérapie immunosuppressive peut être maintenue avec un ajustement des doses permettant de limiter les effets indésirables de chacune des molécules utilisées.

Il est recommandé lors de chaque consultation une recherche systématique des symptômes et des signes cliniques évoquant une toxicité des immunosuppresseurs, y compris l'apparition d'un cancer, en particulier d'un lymphome ou d'un cancer cutané.

La surveillance de la fonction rénale, du risque cardio-vasculaire, des constantes lipidiques, glucidiques, et du statut osseux, permet le diagnostic et le suivi des effets indésirables des immunodépresseurs.

Le suivi des concentrations des immunosuppresseurs est recommandé :

- Systématiquement à chaque consultation pour toutes les molécules ayant un index thérapeutique étroit, c'est-à-dire les anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus) et les inhibiteurs de la protéine mTOR (sirolimus, évérolimus), en fonction des modalités définies par le centre de transplantation.
- Quel que soit l'immunosuppresseur en cas :
- de changement de posologie ;
- d'introduction ou d'arrêt de traitements susceptibles de modifier sa concentration sanguine ou plasmatique.
- Pour les anticalcineurines, la mesure des concentrations sériques sur sang total est recommandée. Le suivi des concentrations de ciclosporine peut s'effectuer à l'aide de la concentration résiduelle ou de la concentration deux heures après la prise (C₂).
- Pour le sirolimus et l'évérolimus, une surveillance des concentrations sériques résiduelles est recommandée. Les valeurs cibles souhaitées sont individualisées pour chaque patient en fonction du projet thérapeutique, actualisé cas par cas.
- Pour le MMF ou le MPA, la surveillance des concentrations plasmatiques est également susceptible d'améliorer leur efficacité et d'en diminuer la toxicité. Ce suivi est encore actuellement réservé aux centres spécialisés, qui utilisent des approches de type « aires sous la courbe à nombre limité de prélèvements ».

En cas de discordance entre les concentrations des immunosuppresseurs et les signes de toxicité, une évaluation pharmacocinétique complète peut être proposée.

Il apparaît légitime de recommander une évaluation systématique à chaque consultation de l'observance thérapeutique, en particulier dans la première année de transplantation, afin de détecter les patients non observants. La survenue d'un épisode de rejet, surtout tardif, doit faire suspecter la possibilité de non-observance. Une variation inhabituelle des concentrations sanguines des immunosuppresseurs doit faire évoquer la possibilité d'une non-observance.

La simplification des protocoles de traitement est susceptible d'améliorer l'adhésion au traitement, tout particulièrement chez les patients à risque (non-observants préalables, jeunes adultes, anxio-dépressifs).

Le projet thérapeutique individuel est à partager par l'ensemble des professionnels de la santé impliqués dans le suivi du patient, et comporte notamment :

- les valeurs cible des immunosuppresseurs ;
- les modalités de surveillance ;
- les interactions médicamenteuses à prendre en compte ;
- la connaissance du traitement par le patient (mode d'action, effets indésirables...) et son adhésion au traitement.

2.5 Suivi cardio-vasculaire et métabolique du patient transplanté rénal

2.5.1 Épidémiologie des atteintes cardio-vasculaires

► Données de la littérature

L'incidence des complications cardio-vasculaires est très élevée chez les insuffisants rénaux chroniques, notamment pour les dialysés ou transplantés. Elles sont responsables de plus de 50 % des décès des patients porteurs d'un transplant fonctionnel. Cette incidence est 3 à 4 fois supérieure à celle d'une population témoin. Aux Etats-Unis, le groupe de travail des K/DOQI de la National Kidney Foundation sur les risques cardio-vasculaires considère ces patients comme à très haut risque (95). La prise en charge optimale des atteintes cardio-vasculaires chez le transplanté ne fait pas encore l'objet de consensus ; de fait, les

patients atteints d'insuffisance rénale sont le plus souvent exclus des essais cliniques cardio-vasculaires. Enfin, l'index thérapeutique des médications utilisées habituellement en cardiologie (IEC - ARA 2, statine) est vraisemblablement plus étroit chez les transplantés (96,97).

Les facteurs de risque classiques, issus de l'étude Framingham Heart Study ne sont probablement pas totalement transposables chez le transplanté rénal (96).

Une première étude canadienne prospective (98) a analysé la survenue d'événements cardio-vasculaires dans une population de transplantés rénaux afin d'en décrire l'incidence et leur relation avec les facteurs de risque cardio-vasculaires classiques ou spécifiques à la transplantation. Dans cette étude réalisée chez 922 transplantés rénaux greffés entre 1993 et 1998, suivis en moyenne $23,3 \pm 9,8$ mois, tous les patients étaient analysés à un an et seul 1,8 % étaient perdus de vue à 5 ans.

La population initiale relativement jeune (seul 46 % des patients étaient âgés de plus de 45 ans), majoritairement masculine (56 %), caucasienne (85 %), bénéficiait d'une première transplantation (86 %) à partir d'un donneur en état de mort cérébrale (74 %). La comorbidité au moment de la transplantation était la suivante : diabète (28 %), tabac (34,6 %), antécédents cardio-vasculaires (16,5 %), obésité (15,2 %) ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$), surcharge pondérale (30,2 %) (IMC de 25 à 30 kg/m^2). D'autre part, 53 % des patients étaient dialysés depuis plus d'un an au moment de la transplantation et seulement 16,6 % bénéficiaient d'une transplantation préemptive. Les modalités de dialyse étaient : l'hémodialyse dans 53 % des cas, la dialyse péritonéale dans 21,5 % des cas, et la combinaison hémodialyse-dialyse péritonéale dans 8,8 % des cas. Enfin, 61 % des patients étaient CMV positifs, 19 % étaient traités par bêtabloquants et 9 % par diurétiques.

Pendant l'étude, 176 patients (19 %) ont présenté 201 événements cardio-vasculaires (4,4 événements pour 100 patients-année) : 111 événements cardiaques (65 infarctus, 18 pontages, 16 angio-plasties, 12 angors), 48 événements cérébro-vasculaires (39 AVC, 6 AIT, 3 endartériectomies carotidiennes), 42 événements vasculaires périphériques (22 amputations, 18 pontages périphériques, 2 claudications). Par ailleurs, 192 décès (21 %) ont été constatés, dont 56 (29 %) rapportés à une étiologie cardio-vasculaire (39 décès cardiaques et 17 AVC), soit 1,23 événement cardio-vasculaire fatal pour 100 patients-année.

L'analyse univariée a montré une augmentation du risque de survenue d'événements cardiaques pour les patients transplantés après 1995, de sexe masculin, de plus de 45 ans, bénéficiant d'un transplant de donneur en état de mort cérébrale, ayant présenté une reprise différée de la fonction rénale, diabétiques, tabagiques, obèses, aux antécédents d'événements cardio-vasculaires et en dialyse depuis plus d'un an. L'analyse multivariée identifiait plusieurs facteurs de « sur-risque » d'événement cardiaque : le tabagisme ($\text{HR} = 3,53$; $p < 0,01$), l'obésité au moment de la transplantation ($\text{HR} = 2,92$; $p < 0,01$), le diabète ($\text{HR} = 2,63$; $p < 0,01$) et la présence de rejets multiples ($\text{HR} = 2,19$; $p = 0,08$), les antécédents cardio-vasculaires ($\text{HR} = 2$; $p = 0,04$), la durée de dialyse supérieure à un an ($\text{HR} = 1,92$; $p = 0,07$).

Plusieurs facteurs étaient corrélés à la survenue d'événements cérébro-vasculaires : la présence combinée d'un diabète et d'un traitement par dialyse péritonéale ($\text{HR} = 11,95$; $p < 0,05$), l'âge supérieur à 45 ans ($\text{HR} = 6,77$; $p < 0,01$), le diabète isolément ($\text{HR} = 4,87$; $p < 0,01$), les antécédents cardio-vasculaires ($\text{HR} = 3,73$; $p < 0,01$), une créatininémie supérieure à $141 \mu\text{mol/l}$ ($\text{HR} = 3,16$; $p = 0,01$), la dialyse péritonéale ($\text{HR} = 3,06$; $p = 0,02$).

Les facteurs de risque d'atteintes vasculaires périphériques étaient : diabète ($\text{HR} = 8,48$; $p < 0,01$), tabac et infection CMV ($\text{HR} = 3,88$; $p < 0,01$), âge supérieur à 45 ans ($\text{HR} = 2,31$; $p = 0,019$), antécédents cardio-vasculaires ($\text{HR} = 2,25$; $p = 0,01$).

Les facteurs de risque de mortalité étaient : tabac et donneur en état de mort cérébrale (HR = 3,52 ; $p < 0,01$), âge supérieur à 45 ans (HR = 1,81 ; $p = 0,02$), diabète (HR = 1,76 ; $p = 0,02$), pression pulsée supérieure à 61 mmHg (HR = 1,64 ; $p = 0,02$), antécédents cardio-vasculaires (HR = 1,52 ; $p = 0,04$), dialyse supérieure à un an (HR = 1,47 ; $p = 0,04$).

D'autre part, la fréquence d'antécédents cardio-vasculaires au moment de la transplantation selon le registre USRDS est en constante augmentation : de 40 à 50 % des patients entre 1995 à 2001 (99).

Une seconde étude (100) a été réalisée chez 100 transplantés rénaux suivis pendant deux ans. Dans cette population, d'âge moyen de 51 ans, 23 % des patients avaient présenté un événement cardio-vasculaire avant la transplantation. Dans l'année suivant la transplantation, 13 % des patients avaient présenté un nouvel événement cardio-vasculaire, et pour près de 70 % d'entre eux dans les six premiers mois. Après deux années de transplantation, 14 % des patients avaient présenté un nouvel événement cardio-vasculaire. Les patients ayant présenté un événement cardio-vasculaire dans les deux années post-transplantation ($n = 14$) étaient significativement plus âgés (58 *versus* 49 ans ; $p = 0,02$) et présentaient plus d'événements cardio-vasculaires antérieurs (57,1 % *versus* 17,4 % ; $p = 0,03$). Ils présentaient une hypertrophie ventriculaire gauche pour 78,6 % d'entre eux *versus* 31,4 % du groupe témoin ($p = 0,02$), et les concentrations sériques de créatinine et de triglycérides étaient plus élevées.

► Conclusion

Ces études montrent que la majorité des événements cardio-vasculaires ne sont pas fatals, et que la présence d'antécédents d'événements cardio-vasculaires est un facteur constamment associé à un sur-risque. Les facteurs de risque cardio-vasculaire de la population générale, notamment l'âge, le diabète, le tabagisme et l'obésité, sont associés aux facteurs spécifiques à la transplantation : donneur en état de mort cérébrale, dialysé depuis plus d'un an, modalités de dialyse.

Le patient transplanté rénal est à risque cardio-vasculaire élevé du fait de l'association :

- des facteurs de risque cardio-vasculaire classiques ;
- du risque lié à l'insuffisance rénale ;
- du risque lié au traitement immunosuppresseur.

2.5.2 Hypertension artérielle

► Données de la littérature

Selon les recommandations de la HAS, l'objectif tensionnel chez l'insuffisant rénal est une PSA inférieure à 130/80 mmHg (101). En l'absence d'étude spécifique, cet objectif est étendu à la population des transplantés.

L'automesure tensionnelle est un facteur d'amélioration de l'observance et du contrôle de la pression artérielle. L'automesure tensionnelle doit être encouragée, dans le cadre de l'éducation thérapeutique du patient (101).

Les études épidémiologiques sur l'hypertension, la fonction rénale et la survie du transplant rénal sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9. Présentation des études épidémiologiques sur l’hypertension, la fonction rénale et la survie du transplant rénal.

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Population	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Tutone <i>et al.</i> 2005 (102) Royaume-Uni	Prospective 1994-2003	n = 634 Transplantés rénaux avec un suivi moyen de 102 mois	Influence du niveau tensionnel sur la survie du transplant et du patient	La PAS basse et la PP basse sont associées à une meilleure survie du transplant et du patient. Une PAS < 130 et PAD < 85 mmHg sont associées à une meilleure survie du transplant. PAD non liée à la survie patient. Impact négatif de l'insuffisance cardiaque sur la survie du patient et du transplant ?
Berber <i>et al.</i> 2005 (103) Turquie	Rétrospective	n = 116 Tranplantés rénaux avec un suivi moyen de 40,5 mois	La fonction rénale à 1- 6 mois, 1 an après la transplantation et à la fin de l'étude, et sa relation avec la PA du patient	La créatinine est supérieure chez les patients ayant PAS aux 1 ^{er} -6 ^e mois et PAD au 6 ^e mois plus élevées. La créatinine au long terme est corrélée à la PA du 6 ^e mois. Proposition : commencer le traitement plus tôt même avant que la PA arrive à la limite définie pour HTA (ex. : à 120/80 mmHg)
Jacobi <i>et al.</i> 2000 (104) Allemagne	Prospective	n = 46 Tranplantés rénaux avec transplant fonctionnel depuis 6 mois	Relation MAPA et « <i>casual</i> » PA avec des « <i>end-points</i> » (décès, retour en dialyse, 2 ^e transplantation, doublement de la Cr)	La MAPA est corrélée à la fonction rénale après la transplantation et donc de valeur pronostique plus élevée par rapport à la « <i>casual</i> » PA contrôle	Le contrôle après 6 mois était corrélé et pas de modification à 12 et 18 mois
Prasad <i>et al.</i> 2003 (105) Canada	Prospective	n = 231 Tranplantés rénaux avec transplant fonctionnel ≥ 1 an (+ 100 dans le groupe témoin)	Augmentation de la PA en présence du médecin par rapport à l'infirmière	La PAS est environ 10 mmHg plus élevée en présence du médecin. La PAD est inchangée. 93 % des patients de cette cohorte étaient hypertendus, et 24 % des patients avaient une augmentation de la PA en présence du médecin	Proposition : évaluation selon mesure tensionnelle ambulatoire

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Population	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Mange <i>et al.</i> , 2000 (106) États-Unis	Cohorte 1985-1997	n = 277 Tranplantés rénaux avec transplant fonctionnel à 1 an post-transplantation ; suivi moyen de 5,7 ans	Relation entre HTA et survie du transplant à long terme (ajuster pour la fonction rénale)	Une clairance plus basse est associée à une PA plus haute PAS et PAM sont associées à la baisse de survie du transplant (pas la PAD) : - Pour chaque augmentation de DFG +10 ml/min : augmentation de la survie transplant RR = 0,74 - Après ajustement du niveau de FG persiste une augmentation de la survie transplant par 10 mmHg (RR = 1,15 ; 1,27 ; 1,30 pour PAS/PAD/PAM ; p < 0,05)	HTA résultat ou cause de la dysfonction rénale ?
Oliveras <i>et al.</i> 2004 (107) Espagne	Prospective	n = 37 Tranplantés rénaux ayant une HTA légère ou modérée	Baisse de PA sous traitement par doxazocine	Diminution de PSA, PSD, PSM après un traitement actif par doxazocine (prouvée par MAPA) Pas d'effet sur le chiffre tensionnel nocturne
Stenehjem <i>et al.</i> 2006 (108) Norvège	Prospective	n = 49 Transplantés rénaux stables > 1 an (protéinuriques ou Créat +20 %)	Évaluation de PA (mmHg) selon : - Consultation - MAPA (référence) - Automesure	- Consultation : 133,2/81,7 - MAPA : 133,1/79,8 - Automesure (> MAPA) : - matin : 144,2/87,1 ; p < 0,01 - soir : 143,2/86,4 ; p < 0,01 Selon les critères suivants, la PA est contrôlée chez 53 % (consultation : < 140/90) 29 % (automesure : < 135/85) 16 % (MAPA : < 125/80)	L'utilisation d'automesure à domicile semble plus proche des cibles de MAPA L'HTA nocturne est fréquente
Baguet <i>et al.</i> 2005 (109) France	Transversale	n = 39 Transplantés rénaux stables > 1 an (non diabétiques)	Analyse de la PA ambulatoire et de la FC au changement de position (de assis-couché à debout) Détection d'une dysautonomie	- Absence de dysautonomie réelle - 8 % d'hypotension orthostatique (PAS - 20 % et PAD - 10 %) - Uniquement 21 % de « <i>dippers</i> » (- 10 % par rapport à PA diurne)
Ferro <i>et al.</i> 2002 (110) Angleterre	Prospective Analyse multivariée	n = 250 Transplantés rénaux stables sur le plan cardio-vasculaire	Effet de différents paramètres sur l'augmentation de la pression aortique	La présence d'une fistule artério-veineuse fonctionnelle et d'un traitement immunosuppresseur par la ciclosporine sont associées à une augmentation de l'index aortique et à un risque cardio-vasculaire élevé

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Population	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Opelz et Döhler 2005 (111) Allemagne	Rétrospective 2003-2004 sur les transplantés rénaux entre 1987-2000	n = 24 404 Transplantés rénaux par donneur en état de mort cérébrale	Effet de PAS > 140 à 1 an et 3 ans sur la survie du transplant et du patient, et mort cardio-vasculaire	La PAS élevée (> 140 mmHg) à 1 an et 3 ans est associée au risque de perte du transplant et de décès : - meilleure survie du transplant à 10 ans chez les patients hypertendus à 1 an mais contrôlés à 3 ans - mais également chez les hypertendus à 1 et 3 ans qui sont contrôlés à 5 ans (61/67 % ; RR = 0,83 ; p < 0,01) - chez les patients avec fonction rénale conservée à 1 an et 3 ans, survie à 10 ans meilleure si PAS < 140 à 1 an et 3 ans - risque de décès cardio-vasculaire dans le groupe ≥ 50 ans et PAS > 140 supérieur au groupe PAS < 140 ; risque encore inférieur si PAS > 140 à 1 an et < 140 à 3 ans - risque cardio-vasculaire non modifié par le niveau de PAS chez les 50 ans et plus	Le contrôle de la PA même après 1 an de HTA post- transplantation peut être bénéfique pour la survie du transplant (62/54 % ; RR = 0,79 ; p < 0,001) même chez ceux avec fonction rénale normale Le contrôle de la PA au long cours peut améliorer la survie du transplant : les dommages secondaires à HTA peuvent être partiellement réversibles Même une augmentation provisoire de la PA peut être associée à la diminution de survie de transplant
Fernández- Fresnedo <i>et al.</i> , 2003 (112) Espagne	Prospective 1985-1998	n = 532 Transplanté rénal à 1 an post- transplantation 2 groupes : PP < 65 (n = 392) et PP > 65 mmHg (n = 140)	Risque d'événement cardio-vasculaire, survie du patient, principale cause de décès	- Chez les patients ayant une PP > 65 mmHg : survie du patient à 5 et 10 ans inférieure, risque de maladie cardio-vasculaire (RR=1,73) - Incidence de PP élevée directement associée à l'âge du patient et au diabète	La PP est un facteur de risque indépendant d'augmentation de morbidité et mortalité cardio-vasculaire La PP peut être utilisée pour sélectionner les patients à haut risque
Fernández- Fresnedo <i>et al.</i> 2001 (113) Espagne	Prospective 1986-1998	n = 432 Transplantés rénaux à 1 an (2 groupes selon Cl _{Cr})	Effet de filtration glomérulaire initiale sur apparition d'HTA et la survie du transplant	Les patients à DFG plus bas sont susceptibles de développer plus d'HTA et d'avoir une moindre survie du transplant L'HTA n'est pas un facteur dominant car la survie du transplant est comparable chez les normotendus avec le même niveau de clairance

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Population	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Campistol <i>et al.</i> , 2004 (114) Espagne	Prospective	n = 3 365 Transplantés rénaux pendant 1 an post-transplantation (en 1990 : n = 824 ; en 1994 : n = 1075 ; en 1998 : n = 1466)	Effet d'HTA sur la survie du transplant et du patient Trois groupes : - non-contrôlé - contrôlé avec traitement - contrôlé sans traitement	L'hypertension artérielle n'est pas associée à la survie du transplant ou à la mortalité cardio-vasculaire La PP (+ 10 mmHg), l'âge (> 60 ans), la créatinine (+ 1 mg/dl) à 1 an sont significativement corrélés à la mortalité cardio-vasculaire Facteurs de risque : 1) à 3 mois : sexe masculin, reprise différée de la fonction rénale, immunosuppresseur (ciclosporine) 2) à 1 an : sexe masculin, âge du donneur (≥ 60 ans), immunosuppresseur (ciclosporine), créatinine	- Incidence de 74 % à 86 % - Moins d'HTA chez les transplantés rénaux en 1998 car plus d'utilisation de l'IEC et de l'ARA 2 - Biais possible : prévalence élevée de l'HTA majeure (> 80 %)
Covic <i>et al.</i> 2003 (115) Royaume-Uni	Prospective 1998-1999	n = 68 Transplantés rénaux avec HTA « contrôlée » < 140/90 mmHg ciclosporine (n = 54) non traité (n = 14)	Évaluation de la MAPA : prévalence « effet blouse blanche » et <i>dipper/non-dipper</i>	- Contrôle PA (Random-O) environ 42 % > 140/90 - 12 % « HTA blouse blanche » - 82-89 % « <i>non-dipper</i> » (10 mmHg / 10 % PAS diurne)
Kasiske <i>et al.</i> 2004 (116) États-unis	Rétrospective 1976-2002	n = 1 666 Transplantés rénaux	Effet de PA élevée sur la survie du transplant et le décès	- 12,4 % normotendus à 1 an dont 28,1 % sans traitement - Facteurs de risque : néphrectomie (reins natifs) (↓), traitement anti-HTA prolongé antérieur et race asiatique (↓), néphropathie diabétique type 1, néphroangiosclérose, homme, transplantation, IMC, âge donneur, reprise différée de la fonction rénale, ≥ 1 rejet (indépendamment à la Cl _{Cr}), ciclosporine, hémoglobinémie élevée - PAS associée à la perte du transplant et au décès - Effet indépendant de la PA sur la perte du transplant précède cette défaillance d'au moins 5 ans - RR de perte transplant par 10 mmHg PA : 1,12 à 1,32 - PAM : meilleure corrélation au pronostic - Corrélation de PP identique à PA seule - PAD fortement associée au décès par perte du transplant mais pas au décès - Tous les 10 ml/mn Cl _{Cr} : baisse de 51 % du risque de décès lié à la perte du transplant et de 52 % de risque de décès	La diminution de PA diminue le risque de défaillance du transplant et de mortalité Le contrôle de la PA doit être optimal

PAS : pression artérielle systolique ; PP : pression pulsée ; PAD : pression artérielle diastolique ; MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle ; HTA : hypertension artérielle ; PA : pression artérielle ; RR : risque relatif ; Cl_{Cr} : clairance de la créatinine ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA 2 : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ; IMC : indice de masse corporelle ; PAM : pression artérielle moyenne.

► **Données des recommandations de l'AST (1)**

L'hypertension artérielle est définie par une pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg. Sa prévalence est variable en fonction du type d'immunosuppression (cf. ci-dessous), de la période après la transplantation et d'autres facteurs non spécifiques à la transplantation.

Ses principales causes sont :

- la dysfonction du transplant : rejet aigu ou néphropathie chronique du transplant (CAN) ;
- l'utilisation de ciclosporine ou d'autres anticalcineurines ;
- la maladie des reins natifs ;
- sténose de l'artère rénale (2-6,6 % jusqu'à 11,6 % avec diagnostic par angiographie) ;
- l'utilisation de reins de donneurs en état de mort cérébrale.

Les recommandations sont les suivantes :

- mesure de la pression artérielle (PA) à chaque visite ;
- PAS < 140 mmHg et PAD < 90 mmHg ou moins si possible ;
- encourager l'automesure ;
- mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) utile pour certains patients.

Selon la National Kidney Foundation (95), reprises par l'AST, les valeurs de PA cibles sont : PA $\leq 130/85$ mmHg en l'absence de protéinurie et $\leq 125/75$ mmHg en présence de protéinurie. En cas d'HTA résistante au traitement ou d'altération de la fonction rénale, il est recommandé de rechercher une sténose de l'artère du transplant.

► **Actualisation des recommandations de l'AST à partir des données de la revue générale de 2006 (4)**

La mesure de la pression ambulatoire est susceptible de permettre la détection d'un effet « blouse blanche » et une HTA nocturne.

► **Données des recommandations européennes de l'EDTA (117)**

L'étiologie est multifactorielle :

- immunosuppression (stéroïdes et anticalcineurines) ;
- néphropathie chronique de transplant (CAN) : la cause la plus fréquente ;
- récurrence ou néphropathie *de novo* ;
- sténose de l'artère du transplant (2-6,6 %) ;
- maladie des reins natifs.

La prévalence varie entre 60 et 85 % des transplantés rénaux. L'incidence est plus élevée chez les receveurs de reins de donneurs en état de mort cérébrale que chez ceux de donneurs vivants.

Les valeurs cibles de pression artérielle sont :

- PA $< 130/85$ mmHg en l'absence de protéinurie ;
- PA $< 125/75$ mmHg si protéinurie.

La prévention repose sur un régime hyposodé, l'absence de prise de poids, l'exercice, la modification de l'immunosuppression (diminution de la dose ou arrêt de la ciclosporine, utilisation des nouveaux immunosuppresseurs).

► **Conclusion**

L'objectif tensionnel recommandé pour un patient transplanté rénal doit être inférieur à 130/80 mmHg en l'absence de protéinurie.

Le contrôle de la pression artérielle peut être amélioré par l'automesure tensionnelle.

2.5.3 Diabète

► Données de la littérature

Le diabète *de novo* post-transplantation (NODAT ou *new-onset diabetes mellitus after transplantation*) constitue une complication majeure. Son incidence est toutefois extrêmement variable, de 2 à 50 % selon la revue systématique de la littérature de Montori (118) portant sur 15 études en transplantation rénale, incluant 3 611 patients (cf. annexe 1).

Cette grande variabilité est principalement liée au type d'immunosuppression utilisée (118) et à l'absence de définition consensuelle jusqu'en 2000-2003, lorsque l'American Diabetes Association a défini les critères diagnostiques du diabète (119), repris aussitôt pour le transplanté rénal par des « *guidelines* » sur le NODAT (120).

Tableau 10. Critères diagnostiques des anomalies glucidiques post-transplantation rénale d'après Davidson *et al.* 2003 (120).

Diabète : un des trois critères	Symptômes* + Glycémie fortuite ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) ou Glycémie à jeun ✓ ≥ 1,26 g/l (7,0 mmol/l) ou Glycémie après charge orale ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) lors d'une HGPO △
Intolérant au glucose	Glycémie à jeun ≥ 1,10 g/l (6,1 mmol/l) et < 1,26 g/l (7,0 mmol/l) ou Glycémie ≥ 1,4 g/l (7,8 mmol/l) et < 2 g/l (11,1 mmol/l) lors d'une HGPO
Normal	Glycémie à jeun < 1,10 g/l (6,1 mmol/l) ou Glycémie < 1,4 g/l (7,8 mmol/l) lors d'une HGPO

* symptômes = les signes classiques de diabète : polyurie, polydypsie et perte de poids inexpliquée.

✓ à jeun = absence de prise alimentaire calorique dans les 8 h qui précèdent.

△ HGPO = charge orale de glucose utilisant 75 g d'équivalent de glucose (selon OMS).

Woodward (121) a récemment montré à partir du registre USRDS, chez près de 15 000 patients en liste d'attente de transplantation rénale ou transplantés rénaux, une incidence de 6 % par an de diabète chez les patients en liste d'attente. Ainsi la surincidence de diabète après transplantation ne s'élevait qu'à 8,1 % et 9,1 % chez les patients traités initialement respectivement par dialyse péritonéale et hémodialyse.

L'étude prospective de Cosio *et al.* chez 490 transplantés (122) montre que les anomalies du métabolisme du glucose apparaissent précocement : une semaine après transplantation, 45 % des patients avaient une intolérance glucidique (définie par une glycémie à jeun de 100 à 125 mg/dl) et 21 % un NODAT. Un an après transplantation, 33 % des patients avaient une intolérance glucidique et 13 % un NODAT. Les facteurs de risque significatif d'apparition d'une hyperglycémie étaient l'âge élevé, le sexe masculin, un IMC élevé, une intolérance glucidique avant transplantation ou dans la première semaine post-transplantation.

Parmi la cohorte initiale, 351 patients transplantés avant 2002 ont été suivis en moyenne 40 ± 4 mois (122). À un an post-transplantation, 249 étaient euglycémiques, 48 avaient une intolérance au glucose et 43 un NODAT. La transplantation était significativement associée à une augmentation du risque d'événements cardio-vasculaires avec une glycémie à jeun > 100 mg/dl, pour les événements cardiaques (p = 0,001) et pour les d'événements vasculaires périphériques (p = 0,003). L'association était indépendante des autres facteurs de risque cardio-vasculaire tels que l'âge, les antécédents cardio-vasculaires avant

transplantation, le sexe masculin.

L'étude rétrospective de Kasiske *et al.* (123) retrouve chez 11 659 transplantés rénaux une incidence de NODAT de 9,1 % à 3 mois, 16 % à 1 an et 24 % à 36 mois.

Dans une étude canadienne majoritairement composée de patients d'origine caucasienne (n = 386) (124), la période moyenne d'apparition du NODAT était de 44,2 jours (17 jours-8,7 ans) pour une médiane à 2,4 mois, avec une incidence de 6,7 % à 6 mois, de 7 % à un an et de 8 % à trois ans. Dans cette étude le taux de rémission du NODAT était de 10,5 %.

En France, une étude rétrospective monocentrique (125), sur une cohorte de 177 patients sans antécédent connu de diabète avant transplantation, a retrouvé une incidence globale de NODAT égale à 27,12 % (48 patients) pendant la première année post-transplantation. Le NODAT était défini par une glycémie plasmatique à jeun ≥ 126 mg/dl confirmée par un deuxième prélèvement. Le diagnostic est effectué en moyenne au jour $39,9 \pm 7,19$ jours post-transplantation ; chez 36 des 48 patients atteints (75 %), les anomalies glycémiques n'ont pas persisté, confirmant le caractère transitoire des NODAT pendant cette première année.

La revue systématique de la littérature publiée en 2002 (118) a retrouvé deux types de facteurs de risque de NODAT : liés à l'immunosuppression et/ou analogues à ceux des patients non transplantés rénaux. L'incidence cumulée à 12 mois post-transplantation était plus faible (< 10 % dans la majorité des études) que l'incidence observée 30 ans auparavant. Le type d'immunosuppression expliquait 74 % de la variabilité de l'incidence ($p = 0,0004$). L'âge, le poids et l'ethnie étaient retrouvés comme facteurs de risque. Pour les transplantés rénaux, le risque relatif (RR) était de 6,4 (IC95 % : 1,2-33,4) pour les patients d'âge > 45 ans et de poids > 70 kg. Dans deux études, l'une chez les transplantés cardiaques, l'autre chez les transplantés rénaux, le risque relatif de NODAT pour les populations non caucasiennes était de 3,3 (IC95 % : 1,6-7). Le rôle des antécédents familiaux de diabète, de l'intolérance glucidique préexistante, du statut du donneur (vivant ou non) et de la prise de poids reste incertain. L'importance de l'immunosuppression a été confirmée par cette revue, en particulier pour les corticoïdes. Plus que la dose d'entretien ou la dose totale, les bolus de corticoïdes lors des traitements de rejet suffisent à expliquer que 76 % des diagnostics de NODAT soient faits dans le mois qui suit un tel traitement.

Par ailleurs, comme la revue précédente, une méta-analyse a montré que parmi des anticalcineurines, le tacrolimus est un facteur de risque indépendant de diabète supérieur à celui de la ciclosporine, avec une incidence respectivement de 9,8 % et 2,7 % ($p < 0,00001$) (126).

► **Données des recommandations de l'AST (1)**

- Incidence :
- 3,6-18 % variable selon la définition retenue, principalement secondaire au traitement par corticoïdes, ciclosporine et tacrolimus ;
- incidence plus élevée si immunosuppression par ciclosporine-corticoïdes contre ciclosporine-azathioprine ou tacrolimus ;
- apparition dans les premiers mois post-transplantation ;
- facteurs de risque : âge, ethnie noire ou hispanique.
- Conséquences :
- complications identiques au diabète pré-transplantation (une étude cas témoin) ;
- diminution de la survie du transplant.
- Arguments justifiant les recommandations :
- la glycémie à jeun et HbA1c permettent une détection efficace ;

- l'HGPO reste le test standard mais moins pratique et plus coûteux ;
- l'American Diabetes Association (ADA) : recommande une détection si glycémie à jeun > 126 mg/dl ;
- la National Kidney Foundation Task Force for Cardiovascular Disease recommande un contrôle strict du diabète post-transplantation en l'absence d'âge avancé, et de comorbidité.

- **Recommandations**

La glycémie à jeun doit être mesurée au moins toutes les semaines jusqu'au 3^e mois, puis au moins toutes les deux semaines jusqu'au 6^e mois, puis de façon mensuelle jusqu'au 12^e mois. Après la première année, la glycémie à jeun, ou l'hémoglobine glyquée, doit être mesurée au moins une fois/an.

► **Données des recommandations européennes de l'EDTA (117)**

Le diabète survient plus fréquemment dans le premier mois post-transplantation et chez les sujet âgés et/ou non caucasiens.

Le diabète post-transplantation doit être recherché par une mesure régulière de la glycémie à jeun ou de l'hémoglobine glyquée (tous les 3 mois). Il doit être traité afin d'obtenir une glycémie normale.

L'immunosuppression doit être adaptée afin d'améliorer voire de « mettre en rémission » le diabète post-transplantation.

► **Conclusion**

Il est recommandé que tous les patients bénéficient d'un dépistage des anomalies glucidiques par la mesure de la glycémie lors du bilan biologique prévu pour chaque consultation.

Le diagnostic de diabète est posé si deux glycémies à jeun sont supérieures ou égales à 7 mmol/l (1,26 g/l) ou si une glycémie non à jeun est supérieure ou égale à 11,1 mmol/l (2 g/l). Si la glycémie est mesurée non à jeun et se situe entre 7 et 11,1 mmol/l, la glycémie doit être vérifiée à jeun.

2.5.4 Suivi des anomalies lipidiques

► **Introduction**

Plusieurs études rapportent un lien entre le cholestérol total et le risque cardio-vasculaire chez les transplantés, mais peu d'études concernent les fractions LDL et HDL. Par ailleurs, le statut lipidique particulier des patients transplantés rénaux est mal défini.

L'étude ALERT a permis le suivi de 2 102 transplantés rénaux sur une période de 5,1 ans, répartis en deux groupes : un groupe traité par fluvastatine (n = 1 050) et un groupe placebo (n = 1 052). Le risque de décès cardiaque ou d'infarctus du myocarde non fatal a été réduit de 56 % (RR = 0,44 ; IC95 % [0,26-0,74] ; p = 0,002) dans le groupe traité (127).

Le niveau du risque vasculaire et l'efficacité du traitement des dyslipidémies donne tout son sens au suivi des paramètres du métabolisme lipidique chez les patients transplantés rénaux.

► **Définitions**

Selon les recommandations du National Cholesterol Education Program (128) :

- le risque cardio-vasculaire est faible en cas de concentrations sériques de cholestérol total < 200 mg/dl (5,16 mmol/l) et de LDL-cholestérol < 130 mg/dl (3,4 mmol/l) ;

- le risque cardio-vasculaire est élevé en cas de concentrations sériques de cholestérol total > 240 mg/dl (5,67 mmol/l) et de LDL-cholestérol > 160 mg/dl (4,18 mmol/l) ;
- l'HDL-cholestérol sérique est considéré comme abaissé si les concentrations sont inférieures à 35 mg/dl (0,9 mmol/l) ;
- la concentration sérique de triglycérides est considérée comme élevée au-dessus de 200 mg/dl (2,3 mmol/l).

Selon les recommandations de l'Afssaps (129), les concentrations de LDL-cholestérol doivent être inférieures à 1 g/l (2,6 mmol/l) pour les patients à risque cardio-vasculaire élevé, répartis en trois catégories :

- antécédents de maladie cardio-vasculaire avérée ;
- diabète de type 2 à risque élevé ;
- patients ayant un risque supérieur à 20 % de faire un événement coronarien dans les dix ans.

L'élévation isolée des concentrations sériques des triglycérides entre 1,5 et 4 g/l (1,7 et 4,6 mmol/l) nécessite un traitement diététique spécifique (réduction pondérale associée à une activité physique, réduction des glucides simples, réduction de la consommation d'alcool) (129). En cas d'hypertriglycéridémie pure réfractaire à la diététique, le recours aux fibrates semble justifié pour des concentrations sériques des triglycérides au-delà de 4 g/l (4,6 mmol/l).

► Données des recommandations de l'AST (1)

Soixante pour cent des patients greffés rénaux ont un cholestérol total > 240 mg/dl.

Des études observationnelles mettent en évidence une corrélation entre hyperlipidémies, risques élevés cardio-vasculaires et rejets chroniques : les concentrations de cholestérol et de triglycérides mesurées deux ans après la transplantation rénale permettent de prédire la survenue d'une maladie chronique du transplant à quatre ans. Dans une étude rétrospective, la concentration sérique de cholestérol est un facteur indépendant de prédiction du décès et de la perte du transplant.

Dans la population générale, les dyslipidémies, particulièrement en cas de LDL élevé, d'hypertriglycéridémie ou de concentration abaissée de HDL-cholestérol, sont associées à une augmentation du risque cardio-vasculaire. L'étude LESCOL confirme un risque identique dans la population transplantée. La correction de la dyslipidémie par la fluvastatine chez les transplantés rénaux réduit le risque de mort cardio-vasculaire et d'infarctus du myocarde non fatal.

Selon la National Kidney Foundation Task Force sur le risque cardio-vasculaire :

- incidence élevée des atteintes cardio-vasculaires en cas d'hyperlipidémie ;
- rechercher des dyslipidémies en raison de l'efficacité des traitements hypolipémiants.

Selon la NCEP :

- dosage non à jeun du cholestérol total et du HDL-cholestérol. En cas de résultats anormaux, il est recommandé de faire des dosages à jeun dans le suivi des dyslipidémies avec un dosage du cholestérol total, du LDL-cholestérol, du HDL-cholestérol et des triglycérides ;
- le profil lipidique peut changer rapidement au cours de la première année chez le transplanté ;
- le suivi doit donc être réalisé au moins deux fois la première année de transplantation ;
- les patients ayant une dyslipidémie avant la transplantation ou pouvant développer une dyslipidémie notamment en cas de traitement par sirolimus doivent bénéficier d'un suivi plus fréquent.

Différentes études ont montré une moindre incidence des anomalies lipidiques et un meilleur contrôle de la pression artérielle sous tacrolimus que sous ciclosporine. Le sirolimus est associé à un taux élevé de dyslipidémie prédominant sur les triglycérides.

Le bilan lipidique comprenant cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol et triglycérides doit être effectué à jeun une fois au cours des six premiers mois et un an après la transplantation :

- dosage annuel du cholestérol total si le bilan lipidique initial est normal, ou si les patients sont à risque faible de maladie cardio-vasculaire ;
- dosage annuel du bilan lipidique complet si le bilan lipidique initial est perturbé, ou si les patients sont à risque élevé de maladie cardio-vasculaire ;
- dosage du bilan lipidique complet si modification du protocole d'immunosuppression, de la fonction rénale, ou du risque cardio-vasculaire.

► **Données des recommandations européennes de l'EDTA (117)**

L'hyperlipidémie est une complication fréquente après transplantation rénale : 63 % des patients ont un cholestérol total supérieur à 6,2 mmol/l (240 mg/dl). Le LDL-cholestérol est supérieur à 3,4 mmol/l (130 mg/dl) pour 60 % des patients, seulement 12 % ont un HDL-cholestérol inférieur à 0,9 mmol/l (35 mg/dl). Le niveau de triglycérides est supérieur à 2,3 mmol/l (200 mg/dl) chez 36 % des patients.

Le niveau de lipoprotéine alpha (considéré comme un marqueur de risque vasculaire élevé) est inférieur à 0,78 mmol/l (30 mg/dl) pour 23 % des patients. Ces dyslipidémies peuvent persister plus de dix ans après transplantation rénale.

L'hyperlipidémie est associée à d'autres facteurs de risque, souvent intriqués, comme les facteurs génétiques, la consommation d'alcool, l'âge avancé, le sexe masculin, l'obésité, la protéinurie, le diabète, les traitements antihypertenseurs et le traitement immunosuppresseur : les corticoïdes, la ciclosporine, le tacrolimus et notamment le sirolimus, qui augmente le cholestérol et surtout les triglycérides de façon dose-dépendante.

Il semble exister une corrélation entre hypercholestérolémie et néphropathie chronique, l'hypercholestérolémie étant considérée comme conséquent.

Il faut traiter les dyslipidémies chez les patients transplantés et notamment chez ceux qui présentent un risque élevé d'atteinte cardio-vasculaire. Des mesures hygiéno-diététiques doivent être mises en place. Les modifications de l'immunosuppression peuvent être discutées.

Certains patients devraient pouvoir bénéficier des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, notamment les patients à risque élevé ou ayant déjà présenté des atteintes cardio-vasculaires avant la transplantation. Les doses et le choix de la molécule doit tenir compte des interactions avec les anticalcineurines.

Le LDL-cholestérol est requis en dessous de 130 mg/dl. Chez les patients présentant une hypertriglycéridémie associée l'utilisation de fibrates peut être utile.

Le risque de dyslipidémie doit être régulièrement évalué (au moins une fois par an) par le dosage du cholestérol, du HDL-cholestérol, du LDL-cholestérol et des triglycérides.

L'hyperlipidémie doit être traitée conformément aux normes recommandées en fonction du nombre de facteurs de risque.

Le suivi doit prendre en compte les effets des hypolipémiants et leurs interactions avec le traitement immunosuppresseur.

► **Données des recommandations de la National Kidney Foundation (95)**

Tout adulte ou adolescent transplanté rénal doit bénéficier d'une évaluation du bilan lipidique.

Le bilan lipidique doit être fait à jeun et comprendre le cholestérol total, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et les triglycérides.

Le bilan lipidique doit être effectué dans une phase de stabilité et 2 à 3 mois après tout changement de traitement ou modification de conditions pouvant entraîner une dyslipidémie, au minimum une fois par an.

L'étiologie potentiellement curable d'une dyslipidémie secondaire doit être systématiquement recherché.

Chez le patient transplanté ayant une concentration en triglycérides à jeun supérieure à 500 mg/dl (5,65 mmol/l) non liée à une cause curable, des règles hygiéno-diététiques ou un traitement permettant la correction de l'hypertriglycéridémie doivent être proposés.

Chez les patients transplantés ayant une concentration de LDL-cholestérol supérieure ou égale à 100 mg/dl (2,59 mmol/l), un traitement doit être prescrit. Pour des patients transplantés avec une concentration de LDL-cholestérol inférieure à 100 mg/dl et des triglycérides à jeun supérieurs à 200 mg/dl, avec un cholestérol total non-HDL supérieur ou égal à 130 mg/dl, un traitement doit être mis en route pour diminuer le cholestérol total non-HDL en dessous de 130 mg/dl (soit 3,36 mmol/l).

► Conclusion

L'incidence des dyslipidémies est très élevée chez les transplantés rénaux. Les anomalies concernent surtout le cholestérol total et le LDL, puis les triglycérides. Le HDL est généralement normal.

Les patients transplantés rénaux sont considérés à risque cardio-vasculaire élevé comme les patients avec antécédents de maladie cardio-vasculaire avérée ou les diabétiques de type 2 à risque élevé (risque de survenue d'un événement coronarien dans les dix ans $\geq 20\%$). Cela justifie donc une exploration des anomalies lipidiques tous les six mois. Toute anomalie du bilan lipidique justifie une prise en charge diététique et médicamenteuse, qui a pour but de ramener la concentration de LDL-cholestérol à moins de 1 g/l (2,59 mmol/l).

Les anomalies lipidiques du syndrome néphrotique peuvent être améliorées par le traitement de la protéinurie.

En cas d'hypertriglycéridémie pure, il est recommandé une prise en charge diététique spécifique pour une triglycéridémie entre 1,5 et 4 g/l (1,7 et 4,6 mmol/l), et médicamenteuse si la triglycéridémie reste supérieure à 4 g/l (4,6 mmol/l).

2.5.5 Obésité

► Introduction et définitions

Dans la population générale, l'obésité est définie par l'indice de masse corporelle : $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Elle est associée à un sur-risque d'hypertension artérielle, de diabète, de pathologie cardio-vasculaire et de mort prématurée.

► Épidémiologie

Dans l'étude de cohorte (130) réalisée à partir de la liste d'attente de transplantation américaine (USRDS de 1995 à 1999), 7 443 patients avaient un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ *versus* 23 219 ayant un $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$. Parmi les patients obèses, 1 719 ont reçu un transplant d'un donneur décédé et 752 un transplant d'un donneur vivant. Le taux de mortalité annuel était de 6,6 décès pour 100 patients-année chez les obèses, *versus* 6,3 chez les non

obèses ; et parmi les patients obèses, de 3,3 décès pour 100 patients-année chez les receveurs d'un transplant d'un donneur en état de mort cérébrale *versus* 1,9 décès pour 100 patients-année chez les receveurs d'un transplant de donneur vivant. Dans le groupe de patients non obèses, ce taux était respectivement de 2,8 et de 1,3. Ainsi, le bénéfice de la transplantation rénale était maintenu dans la cohorte des patients obèses. Toutefois, l'analyse du sous-groupe de patients ayant une IMC > 41 (n = 458) ne montrait plus de bénéfice significatif à la transplantation par rapport à la liste d'attente (HR = 0,47 ; p = 0,13).

Une première étude rétrospective (131) a comparé le devenir de 137 patients ayant un IMC < 30 kg/m² à 56 patients ayant un IMC ≥ 30 kg/m² à 24 mois post-transplantation. En dehors des complications chirurgicales plus fréquentes dans le groupe des patients obèses, à deux ans aucune différence significative n'était retrouvée quant au devenir de la fonction rénale après ajustement des facteurs de confusion : un IMC élevé en soi n'était pas une contre-indication à la réalisation d'une transplantation rénale.

Une seconde étude rétrospective (132) a comparé deux groupes de patients, obèses (n = 28, BMI ≥ 30 kg/m²) et non obèses (n = 28), les deux reins du même donneur étant transplantés, l'un à un patient obèse, l'autre à un patient non obèse. Les résultats étaient similaires en termes de survie du transplant à court terme, avec 92,9 % de survie pour les deux groupes à un an. À trois ans, la survie était notée à 78,6 % dans le groupe « obèse » *versus* 92,9 % dans le groupe « non-obèse » (NS). À cinq ans, la différence devenait significative avec 67,9 % de survie du transplant dans le groupe obèse *versus* 89,3 % dans le groupe non-obèse (p = 0,05), et à sept ans, respectivement 64,3 % *versus* 89,3 % (p = 0,03). La différence en termes de survie à long terme dans le groupe obèse n'était pas en rapport avec des complications cardio-vasculaires mais principalement à une néphropathie chronique.

D'autres études se sont attachées à l'évolution du poids en post-transplantation et à son impact sur le devenir du transplant et du transplanté.

Une étude rétrospective réalisée chez des patients égyptiens transplantés entre 1986 et 2001 (133) a permis de regrouper 815 patients non diabétiques receveurs d'un transplant rénal à partir de donneur vivant. Parmi ces 815 patients, 650 adultes participaient à l'étude, avec un transplant fonctionnel à six mois et un IMC compris entre 18,5 et 25 kg/m² au moment de la transplantation.

L'IMC était mesuré à six mois, un an, deux, trois et dix ans post-transplantation, les patients étant regroupés en fonction de l'IMC à six mois en trois groupes : groupe 1 : IMC < 25 kg/m², groupe 2 : 25 ≤ IMC < 30 kg/m² (n = 188), groupe 3 : BMI ≥ 30 kg/m², obèses (n = 86). L'incidence de rejet aigu précoce ou tardif était identique. Le diagnostic de néphropathie d'allogreffe était significativement plus élevé dans le groupe des patients obèses par rapport aux deux autres groupes (17,6 %, 20,2 % et 25,6 %) respectivement (p = 0,0045).

Le nombre de complications était plus élevé chez les patients obèses, en termes d'hypertension, de diabète, d'hyperlipidémie et d'atteinte cardiaque ischémique. À cinq et dix ans, la survie, tant du transplant que du patient, était significativement diminuée dans le groupe obèse. La maladie chronique du transplant était la cause principale de perte du transplant chez les patients survivants.

Six mois après transplantation, 57 % des patients présentaient toujours un IMC normal, 28 % étaient considérés comme en surcharge pondérale et 15 % étaient obèses. Les causes de décès étaient significativement différentes, avec un plus grand nombre d'événements cardiaques conduisant au décès dans le groupe obèse (44,4 %).

Cette étude confirme la fréquence d'une augmentation pondérale après transplantation : 15 % des patients ayant un poids normal avant transplantation vont développer une obésité

à six mois. La survie tant des transplants que des patients eux-mêmes à cinq et dix ans était diminuée.

L'étude de Díaz *et al.* (134) a analysé rétrospectivement, sur une période de cinq ans, une population de 212 transplantés rénaux, dont seulement 10,3 % étaient obèses au moment de la transplantation. L'augmentation moyenne de l'IMC était de 6,2 %, correspondant à une prise de 3,9 kg ; 17,9 % de cette cohorte étaient obèses, répartis en trois groupes : groupe 1, diminution de l'IMC, groupe 2, augmentation de l'IMC de moins de 10 %, groupe 3, augmentation de plus de 10 %. Les patients du groupe 3 étaient plus jeunes, nécessitaient plus de traitement antihypertenseur et présentaient des concentrations de cholestérol et LDL-cholestérol plus élevées.

La troisième étude réalisée en France (135), chez 323 patients transplantés dont 292 suivis plus d'une année entre 1993 et 2003, a montré une augmentation pondérale moyenne de $2,7 \pm 7,8$ kg soit une augmentation de l'IMC de $4,4 \pm 8,8$ % ; 43,5 % des patients présentaient une augmentation pondérale de plus de 5 %.

Alors qu'au moment de la transplantation 77,5 % des patients avaient un IMC normal inférieur à 26 kg/m^2 , 16,4 % avaient un IMC entre 26 et 30 et 6,1 % avaient un IMC supérieur à 30, un an plus tard seulement 70 % des patients avaient encore un IMC normal, 19,9 % étaient considérés en surcharge pondérale et 9,9 % étaient obèses. Les patients présentant une augmentation de l'IMC > 5 % à un an post-transplantation présentaient une diminution de la survie du transplant significative (HR = 2,82 ; IC95 % [1,11-7,44] ; $p = 0,0015$).

Une autre étude (136) a repris les données de 123 transplantés rénaux suivis pendant cinq ans. Dans cette étude était analysé le rapport entre l'évolution pondérale, la corticothérapie, les modalités de dialyse antérieure, l'âge, le sexe, l'existence d'un rejet aigu, la fonction rénale. Dans le premier mois post-transplantation, les patients présentaient une diminution pondérale. Après ce premier mois, débutait une augmentation du poids, en moyenne de 3 kg à six mois, de 3,9 kg à un an et de 6,2 kg à cinq ans post-transplantation.

Cette augmentation « modérée » du poids était liée à une faible corticothérapie, par rapport aux études antérieures, puisque l'immunosuppression chez ces patients était principalement constituée :

- soit de ciclosporine seule après sept mois pour 57 patients, groupe « sans corticoïdes » ;
- soit, associée à la ciclosporine, d'une dose de maintenance de 5 mg de stéroïdes par jour pour 66 patients, 46 d'entre eux ayant présenté un rejet pendant les six premiers mois post-transplantation et 20 ayant reçu une seconde transplantation, ou hyperimmunisés (groupe « corticoïdes 5 mg/jour » et antécédent de rejet) ;
- soit, chez 15 patients, d'une association ciclosporine, 5 mg de prednisolone par jour et d'azathioprine (groupe « corticoïdes 5 mg/jour »).

Dans cette étude, il n'existait pas de différence significative de prise pondérale à un an dans les trois groupes. Seule la dose cumulative de corticoïdes était significativement corrélée à la prise pondérale à la fin de la première année. Par ailleurs, la prise pondérale est moindre chez les patients antérieurement traités par dialyse péritonéale, qui avaient un IMC supérieur à l'IMC des autres patients avant transplantation.

Une autre étude (137) a été réalisée chez 90 patients issus d'une cohorte initiale de 400 patients transplantés rénaux, avec une durée moyenne post-transplantation de sept ans, suivis prospectivement pendant deux ans et répartis en trois groupes selon leur IMC :

- IMC normal $< 25 \text{ kg/m}^2$ (33 patients) ;
- surcharge pondérale avec un $25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ (31 patients) ;
- obésité avec un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (26 patients).

Au moment de la transplantation, 59 % avaient un IMC normal, *versus* seulement 37 % lors de l'initiation de l'étude et 37 % à la fin des deux années de suivi. Trente-deux pour cent des

patients étaient en surcharge pondérale au moment de leur transplantation, 33 % au moment de l'initiation de l'étude et à la fin du suivi. Neuf pour cent seulement étaient obèses au moment de la transplantation, 30 % l'étaient lors du début et à la fin du suivi. Parallèlement à l'augmentation de l'IMC, il existait une augmentation de la prévalence du syndrome métabolique, de l'hypertension artérielle, des dyslipidémies et des l'hyperglycémies. Enfin, l'IMC était un facteur de risque indépendant de progression de la protéinurie.

► Conclusion

L'obésité peut apparaître après la transplantation, en relation avec la prescription des immunosuppresseurs, notamment les corticoïdes.

Il est recommandé de calculer l'IMC du patient à chaque consultation. En cas de surpoids (IMC > 25) ou d'obésité (IMC > 30), une prise en charge diététique est recommandée.

2.5.6 Hyperhomocystéinémie

► Introduction

L'hyperhomocystéinémie est un marqueur du risque cardio-vasculaire dans la population générale, ainsi que chez les patients insuffisant rénaux (138). La III^e National Health Nutrition Examination Survey, aux États-Unis, définit l'hyperhomocystéinémie pour des concentrations supérieures à 11,4 µmol/l chez l'homme et 10,4 µmol/l chez la femme (139).

Toutefois, il n'y a pas de consensus pour les patients transplantés.

► Épidémiologie

Les patients transplantés ont une concentration habituellement deux fois supérieure à celle des patients non transplantés appariés en âge et en sexe (1).

L'incidence de l'hyperhomocystéinémie chez le transplanté rénal est mal connue. Dans une étude publiée en 2005, Díaz *et al.* (140) retrouvaient une prévalence de 61,2 % pour des concentrations supérieures à 17,3 µmol/l, avec une prédominance d'hommes. Dans une étude prospective, Fonsesca *et al.* (141) ont suivi 202 patients pendant cinq ans. L'hyperhomocystéinémie (> 15 µmol/l) était présente chez 48 % des patients, notamment chez les hommes (55,8 % *versus* 37,1 %). L'hyperhomocystéinémie est un facteur prédictif de mortalité (HR = 5,50 ; IC95 % [1,56-9,36] ; p = 0,008) mais pas de perte du transplant.

Si le contrôle de l'hyperhomocystéinémie est possible par une supplémentation en folate et vitamine B12, il n'a pas été prouvé que la normalisation ou la diminution des concentrations d'homocystéine s'accompagnait d'une réduction du risque cardio-vasculaire. De plus, il a été récemment montré, dans une population de coronariens, l'absence de réduction du risque de récurrence d'accidents cardio-vasculaires dans le groupe de patients recevant un traitement par folate associé aux vitamines B6 et B12, comparativement au groupe placebo (142).

► Données des recommandations de l'AST (1)

La valeur des limites supérieures de l'homocystéinémie n'a pas été clairement définie. De multiples études dans la population générale semblent démontrer qu'une concentration élevée d'homocystéine s'accompagne d'un risque cardio-vasculaire augmenté. Il n'y a pas d'étude contrôle démontrant que la diminution de l'homocystéinémie réduit le risque cardio-vasculaire.

La détection de concentrations élevées d'homocystéine peut aider à identifier des patients à fort risque cardio-vasculaire, qui pourraient bénéficier d'une prise en charge spécifique.

L'hyperhomocystéinémie peut être traitée de façon efficace et sans complication par la supplémentation en folate et vitamine B12 et B6. Des études sont nécessaires pour

apprécier la diminution du risque cardio-vasculaire en cas de traitement de l'hyperhomocystéinémie.

Il n'y a pas suffisamment de données pour pouvoir recommander le dosage systématique de l'homocystéine.

► **Données des recommandations européennes de l'EDTA (117)**

Dans la population générale, l'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque d'atteinte cardio-vasculaire. Les patients transplantés rénaux ont une homocystéinémie plus basse que les patients en dialyse mais plus élevée que dans la population générale.

Cette élévation peut être expliquée par la réduction de la filtration glomérulaire et de la concentration sanguine de folate. Plusieurs études ont associé des concentrations élevées d'homocystéine à des atteintes cardio-vasculaires post-transplantation. Il a été récemment démontré que l'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque indépendant. L'homocystéine n'est pas différente chez les patients traités par ciclosporine ou tacrolimus.

Il n'est pas recommandé de mesurer l'homocystéinémie chez les patients transplantés rénaux.

► **Conclusion**

Il n'a pas été prouvé que la normalisation ou la diminution de l'homocystéine plasmatique s'accompagnait d'une réduction du risque cardio-vasculaire. Il n'est donc pas actuellement recommandé de doser l'homocystéine plasmatique chez les patients transplantés rénaux.

2.5.7 Prévention du risque cardio-vasculaire

► **Rôle de l'exercice physique**

L'absence d'activité physique est reconnue comme facteur de risque de coronaropathie. Une activité physique régulière accroît les capacités physiques et fait partie des recommandations habituelles tant en prévention primaire que secondaire des atteintes cardio-vasculaires dans la population générale.

Le rôle de l'activité physique après transplantation rénale a fait l'objet d'une revue récente (143).

La transplantation rénale améliore le bien-être des patients insuffisants rénaux, mais sans nécessairement améliorer leur capacité physique. Deux études effectuées chez 20 et 10 transplantés rénaux ont pu montrer une augmentation significative de la consommation maximale d'oxygène (VO₂ max) et une augmentation de la capacité physique chez 90 % des patients avec un effet additionnel après 2,5 années de suivi d'un programme d'entraînement.

Une étude randomisée chez 167 patients a comparé des transplantés bénéficiant d'un programme d'exercices physiques à un groupe témoin (étudiés à 1, 6 et 12 mois post-transplantation). Dans le groupe « exercices », un gain de VO₂ max et de la force musculaire a été constaté (144).

La corticothérapie, les atteintes osseuses préexistantes ou secondaires à la transplantation sont susceptibles d'influer négativement sur la capacité physique. Les transplantés traités par ciclosporine ont une réponse systémique vasculaire inadaptée à l'effort (145). Par ailleurs, les performances physiques et la force musculaire des patients âgés de plus de 60 ans ne sont pas améliorées (146).

Une étude randomisée contrôlée (147) réalisée chez 96 patients transplantés rénaux a permis d'évaluer le rôle de l'exercice physique sur les facteurs de risque cardio-vasculaire.

La randomisation a été effectuée un mois après la transplantation : un premier groupe de 51 patients a bénéficié d'un entraînement à l'effort progressif, pendant une période de 12 mois, avec quatre périodes d'au moins 30 minutes par semaine d'activité physique graduellement augmentée afin d'aboutir à une augmentation de la fréquence maximale cardiaque allant jusqu'à 80 % de la FMT (fréquence maximale tolérée) ; l'autre groupe de 45 patients ne bénéficiait d'aucune procédure d'entraînement.

Les facteurs de risque classiques basés sur l'évaluation de Framingham permettaient d'estimer le risque d'événements cardio-vasculaires à dix ans. Deux évaluations étaient effectuées, un mois après la transplantation puis un an après.

Les principaux facteurs évalués étaient la pression artérielle, la concentration de cholestérol total, la concentration de HDL-cholestérol, l'IMC et le rapport cholestérol total/HDL-cholestérol. Ainsi, 91,6 % des patients du premier groupe et 92,2 % des patients du groupe témoin étaient à risque cardio-vasculaire élevé voire très élevé à l'inclusion, en raison notamment de l'hypertension artérielle et d'une mauvaise capacité physique. À un an, 70,5 % des patients du premier groupe et 78 % des patients du groupe témoin étaient à risque cardio-vasculaire élevé, voire très élevé (différence significative par rapport à l'inclusion, $p < 0,05$).

Après 12 mois de suivi, le risque cardio-vasculaire « estimé à dix ans » était de $6,51 \pm 5,6$ % dans le groupe « exercices » et de $8,9 \pm 6,3$ % dans le groupe témoin. En revanche, après 12 mois, le risque cardio-vasculaire « absolu » n'était pas différent entre les deux groupes : $10,6 \pm 6,9$ % dans le groupe « exercices » et $9,6 \pm 8,3$ % dans le groupe témoin. Seule était notée une tendance non significative ($p < 0,07$) à l'augmentation du HDL-cholestérol dans le groupe « exercices ».

Les auteurs concluaient qu'un tel programme ne permettait pas de réduire le risque cardio-vasculaire après une année post-transplantation rénale.

► Prévention par l'aspirine

Selon les recommandations de l'American Society of Transplantation (1), l'aspirine est un antiagrégant plaquettaire efficace. Dans les populations non transplantées, l'efficacité et l'innocuité de l'aspirine dans le cadre de la prophylaxie des accidents cardio-vasculaires a été prouvée. L'utilisation à long terme de l'aspirine a montré une réduction des événements cardio-vasculaires et de la mortalité chez des patients présentant des antécédents de cardiopathie ischémique, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou d'autres atteintes cardio-vasculaires.

De faibles doses d'aspirine (75 mg/jour) semblent être aussi efficaces que des doses plus importantes. Les autres antiagrégants plaquettaires ne semblent pas plus efficaces.

Le risque d'hémorragie cérébrale est plus élevé sous aspirine, mais globalement le rapport bénéfice-risque de l'aspirine reste nettement positif.

D'autres études semblent montrer que l'aspirine est aussi efficace en prévention primaire chez des patients sans risque cardio-vasculaire connu. Toutefois, l'intérêt de l'utilisation systématique d'aspirine chez les patients sans atteinte cardio-vasculaire n'est pas prouvé. La United Preventive Service Task Force a conclu qu'il n'y a pas d'argument pour ou contre l'utilisation d'aspirine en prévention primaire des événements cardio-vasculaires chez ces patients.

Selon une étude rétrospective (148), les recommandations de l'AST (1) et une revue générale d'Adams permettant d'actualiser ces recommandations (149) :

- les patients présentant une cardiopathie ischémique connue doivent prendre de l'aspirine à la posologie de 65 à 325 mg/jour). Cette recommandation s'applique aux patients sans cardiopathie ischémique connue mais à risque cardio-vasculaire élevé (65-325 mg/jour) (1) ;

- l'utilisation de petites doses d'aspirine en prétransplantation et en post-transplantation a montré une amélioration de la survie des transplants et des patients présentant une cardiopathie ischémique (148).

► Arrêt du tabagisme

Selon les recommandations de l'AST (1), la prévalence du tabagisme chez les patients transplantés rénaux est identique à celle retrouvée dans la population générale. Il a été montré un lien entre le tabagisme et les risques cardio-vasculaires et l'apparition de cancer. La morbi-mortalité de ces deux types de complications est plus élevée chez les patients transplantés rénaux que dans la population générale. Il est possible que tabagisme et dysfonctionnement du transplant soient corrélés. Pour ces raisons, le tabagisme chez les patients transplantés doit être détecté et interrompu (1).

Selon les recommandations européennes (117), le tabagisme est associé à une fréquence plus élevée de pathologies cardio-vasculaires chez le transplanté et une diminution de la survie du transplant. Des mesures actives contre le tabagisme sont recommandées. En effet, selon ces recommandations, la prévalence du tabagisme après la transplantation rénale est d'environ 30 à 40 % en Europe. Aux États-Unis la prévalence est identique chez les patients dialysés et dans la population normale, soit environ 25 %. Dans la population générale, le tabagisme accroît le risque cardio-vasculaire et le pérennise. Il est donc légitime de considérer les mêmes risques chez les transplantés. Des mesures doivent donc être mises en place pour lutter contre le tabagisme (117).

Une étude récente (150) a concerné une cohorte de 221 patients turcs ayant bénéficié d'une transplantation rénale entre 1986 et 2001 : 42 % des patients étaient fumeurs au moment de leur transplantation, et seulement 12 %, essentiellement des hommes, poursuivaient leur tabagisme après la transplantation. Il n'a pas été retrouvé de lien entre tabagisme et perte du transplant rénal ($p = 0,129$), ni entre tabagisme et mortalité ($p = 0,224$), contrairement aux données antérieures reprises par les recommandations américaines et européennes (1,117).

► Conclusion

La reprise d'une activité physique est recommandée aux patients transplantés rénaux, à condition d'éviter la pratique de sports violents. La reprise d'une activité essentiellement dynamique doit être progressive en raison du risque cardio-vasculaire important dans cette population.

Il est recommandé de prescrire un traitement préventif par aspirine aux patients transplantés rénaux à risque cardio-vasculaire élevé ou en cas de cardiopathie ischémique connue.

Le tabagisme augmente le risque cardio-vasculaire et le risque de tumeur dans la population générale. Cette morbi-mortalité semble plus élevée dans la population de transplantés. Il est recommandé de rechercher la persistance du tabagisme après la transplantation et de proposer une aide à son interruption.

2.5.8 Suivi cardiologique

► Électrocardiogramme

Une étude anglaise rétrospective réalisée chez 515 patients transplantés rénaux à partir de 1983, suivis jusqu'en 2000 (151), a analysé et classifié l'électrocardiogramme (ECG) préopératoire en six catégories (I : normal, II : HVG isolée, III : HVG avec trouble de la repolarisation, IV : ischémie, V : antécédent d'infarctus, VI : autres).

Parmi les 497 ECG analysés, seulement 35 % d'entre eux étaient normaux, 28 % présentaient une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) isolée, 20,6 % une HVG avec

troubles de la repolarisation, 8,2 % des signes d'ischémie, 3,1 % des antécédents d'IDM et 0,6 % d'autres anomalies.

Pendant le suivi d'une durée moyenne de 8,6 années (0-15,8), 143 décès ont été enregistrés.

Plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire ont été analysés : âge, anomalie électrocardiographique, diabète, tabac, angor, HTA, antécédent d'infarctus ou d'AVC, antécédents familiaux coronariens.

À côté du diabète et du tabagisme, la présence d'une HVG électrique associée à des troubles de la repolarisation représentait un sur-risque cardio-vasculaire (HR = 1,96 ; $p = 0,036$). En revanche, l'HVG isolée ou des images de nécroses anciennes n'étaient pas significatifs. L'HVG isolée et les anomalies électriques d'antécédent d'infarctus n'étaient pas significativement corrélés à un sur-risque cardio-vasculaire. En conclusion, cette étude montrait le faible nombre d'électrocardiogrammes normaux et proposait d'ajouter aux facteurs de risque cardio-vasculaire conventionnels la présence d'anomalies électrocardiographiques.

► Détection de l'ischémie silencieuse

Les explorations cardiaques fonctionnelles font le plus souvent partie de l'évaluation initiale des patients avant leur inscription sur la liste d'attente. La répétition des examens après transplantation rénale constitue une des modalités de suivi et de détection des anomalies cardio-vasculaires *de novo* parfois silencieuses. Le rythme de leur prescription est variable d'une équipe à l'autre.

Une étude prospective (152) chez 600 patients transplantés dans un seul centre entre 1996 et 1998 et suivis pendant 42 ± 12 mois post-transplantation a évalué la valeur pronostique de la scintigraphie myocardique d'effort (technétium 99 MIBI ou dipyridamole). L'âge moyen des patients inclus dans l'étude était de 40 ± 15 ans, 87 % des patients étaient hypertendus, 19 % avaient un IMC supérieur à 30 et 28 % étaient diabétiques. Une scintigraphie myocardique d'effort a été réalisée chez 174 patients à risque élevé (diabétiques pour 78 % d'entre eux, antécédent de pathologie coronarienne, facteurs de risque multiples). Ces 174 patients étaient comparés à 426 témoins ne bénéficiant pas de cet examen. En moyenne, les patients du groupe témoin étaient plus jeunes (38 ± 14 ans *versus* 48 ± 11 ans, $p = 0,01$) et moins fréquemment diabétiques (8,8 % *versus* 78 %, $p = 0,0001$).

Parmi ces 174 scintigraphies, 69 % étaient normales, 20 % présentaient une ischémie et 11 % une image de nécrose. Trente-six patients ont ensuite bénéficié d'une coronarographie et 8 d'entre eux d'un pontage ou d'une angioplastie.

Durant les 42 ± 12 mois de suivi on dénombrait 59 événements dont 17 décès d'origine cardiaque, 28 décès d'une autre origine et 14 infarctus non fatals. Pour un suivi de 4 ans, 90 % de patients transplantés ne présentent ni infarctus ni décès. Chez les patients n'ayant pas bénéficié de scintigraphie myocardique ($n = 426$), les facteurs prédictifs de survenue d'événements cliniques (décès de cause cardiaque, infarctus du myocarde non fatal, décès d'origine non cardiaque) étaient représentés par le diabète, avec un risque relatif de 1,74 (IC95 % 1-3,04), et l'âge, avec un risque relatif de 3,12 (IC95 % 1,7-3,75). Chez les patients ayant bénéficié d'une évaluation scintigraphique, il a été observé 12 événements cardiaques et 11 décès d'origine autre.

Seule la présence d'une anomalie scintigraphique était prédictive d'un événement cardiaque ($p = 0,006$). Ainsi, 97 % des patients ayant une scintigraphie myocardique d'effort normale ne présentaient pas d'événement clinique au cours des 42 mois de suivi ; à l'opposé, 15 % des patients présentant des anomalies scintigraphiques développaient des événements cliniques (RR = 5,04 ; IC95 % [1,4-17,6] ; $p = 0,006$).

Une seconde étude prospective (153) a concerné 71 patients candidats à la transplantation rénale âgés de 54 ± 11 ans, ayant bénéficié d'une exploration cardiaque complète avant la transplantation. Finalement, 32 patients ont été transplantés et suivis pendant 36 ± 12 mois. Ont été considérés comme patients à risque élevé tous les patients ayant au moins un critère suivant : antécédent coronarien, anomalie de cinétique à l'échocardiographie, hémodialyse depuis plus de cinq ans, ou l'association de deux des facteurs de risque suivants : âge supérieur à 45 ans pour les hommes, supérieur à 55 ans pour les femmes, histoire familiale de pathologie coronarienne, diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, tabagisme.

L'échographie de stress à la dobutamine était réalisée chez tous les patients, avec des signes d'ischémie chez trois patients (4 %). Dans cette population, 11 % des patients ont présenté des événements cardio-vasculaires pendant la durée du suivi, notamment chez les patients plus âgés ($p = 0,02$), hommes ($p = 0,03$) et diabétiques ($p < 0,01$), avec une masse ventriculaire gauche plus élevée ($p = 0,02$) ou une ischémie myocardique à la scintigraphie ($p < 0,01$).

Ainsi, 92 % des patients avec scintigraphie de stress négative n'ont pas présenté d'événement pendant les 4 années de suivi. Les auteurs concluaient qu'une scintigraphie de stress négative est associée à un faible risque cardio-vasculaire à long terme.

Une étude française rétrospective (154), réalisée à partir d'une cohorte initiale de 377 patients transplantés entre 1988 et 1998 par une seule équipe, a inclus 97 patients âgés de plus de 50 ans suivis pendant 62 ± 40 mois post-transplantation. Une ischémie silencieuse a été recherchée chez ces patients, par épreuve d'effort, scintigraphie myocardique, et échocardiographie avec épreuve à la dobutamine pour 81 % d'entre eux. L'ischémie silencieuse a été retrouvée dans 12,4 % des cas, dont 42 % d'entre eux avaient une sténose coronarienne de plus de 50 % à l'angiographie.

Au cours du suivi, la présence d'une ischémie myocardique était un facteur de risque majeur de survenue d'événements cardio-vasculaires, avec près de 40 % d'événements cardiaques majeurs dont 25 % de décès. À l'opposé, dans le groupe des patients sans ischémie ($n = 85$), seulement 8 % ont présenté un événement cardio-vasculaire majeur, dont 1,2 % de décès. Les auteurs proposaient la réalisation régulière d'un test de détection d'ischémie myocardique, afin d'identifier les patients nécessitant une réduction drastique de leurs facteurs de risque.

► Conclusion

Aux facteurs de risques cardio-vasculaires habituels, il faut probablement adjoindre la présence d'anomalies fonctionnelles cardiaques ou de signes d'ischémie. Les transplantés rénaux étant considérés comme des patients à risque cardio-vasculaire élevé, un suivi cardiologique partagé doit être mis en œuvre de façon annuelle ; il comporte habituellement la réalisation d'une consultation, d'un ECG et d'une échocardiographie. Dans cette population, le traitement et la prévention des facteurs de risque cardio-vasculaire sont requis.

2.5.9 Fistule artério-veineuse

Le devenir de la fistule artério-veineuse (FAV) chez les patients transplantés rénaux a fait l'objet de peu d'études. L'indication de sa ligature reste dans la littérature l'objet de controverses.

► Données de la littérature

Cinq études viennent apporter des informations récentes (155-159).

Une étude française rétrospective (155) réalisée chez 160 patients transplantés, avec un suivi de 69 mois post-transplantation et un recul de 95 mois après la création de l'abord vasculaire, retrouve 62 % de fistules fonctionnelles, 30,5 % avec une thrombose spontanée

et 7,5 % qui avaient bénéficié d'une ligature chirurgicale. Les fistules artério-veineuses étaient distales dans leur large majorité (85 %). Il n'existait que 1,8 % de pontages synthétiques.

D'autre part, 6 % des accidents de thrombose (n = 10) sont survenus au cours de la transplantation elle-même. Dans 7,5 % des cas (n = 12) la thrombose était précoce, et pour 17,5 % (n = 27), tardive, survenant en moyenne 39 mois post-transplantation. Dans 7,5 % (n = 12) des cas, les patients ont bénéficié d'une ligature de fistule, avec un délai moyen de 45 mois pour une dilatation ectasique ou un hyperdébit dans 6 cas et une thrombose douloureuse ou un vol vasculaire dans les 6 autres cas. Pour ces auteurs, la conservation de l'abord vasculaire distal semblait possible.

Une étude plus récente (156) a évalué le devenir des fistules artério-veineuses chez 542 transplantés de 1994 à 2004. Au moment de l'étude, avec un recul moyen de cinq ans, on dénombrait 86 décès, 89 retours en hémodialyse, 2 retours en dialyse péritonéale.

Parmi les 89 patients repris en dialyse, 55 % (n = 49) ont pu utiliser leur ancienne fistule. Chez les 365 patients restants, 54,2 % (n = 198) avaient une fistule artério-veineuse fonctionnelle. On relève 125 thromboses spontanées et 42 ligatures, pour dilatation anévrysmale (61 % des cas), syndrome ischémique (22 % des cas), infection (4 %), œdème (4 %), raison esthétique (9 %).

Les auteurs de cette étude concluaient que l'indication de ligature de fistule artério-veineuse se limitait aux patients ayant une fonction rénale satisfaisante, à ceux porteurs d'une insuffisance cardiaque ou d'une fistule artério-veineuse à débit élevé et à ceux présentant une fistule réellement inesthétique.

Une étude rétrospective brésilienne (157) réalisée chez 61 transplantés rénaux stables a comparé 39 patients avec une fistule artério-veineuse à 22 patients ayant bénéficié d'une ligature chirurgicale précoce pour raisons esthétiques deux mois après transplantation. Une évaluation échocardiographique était effectuée dans les deux groupes. Les patients ayant bénéficié d'une ligature de fistule étaient plus jeunes (33 *versus* 40 ans, $p < 0,05$) et avaient des fistules artério-veineuses plus récentes (30,9 *versus* 62,3 mois, $p < 0,01$). Ils avaient une pression artérielle et un IMC inférieurs ($p < 0,05$). Parmi les données échocardiographiques, seul le diamètre télédiastolique du VG était inférieur ($49,2 \pm 4,6$ *versus* $52,7 \pm 4,8$ mm, $p < 0,01$) chez les patient ayant bénéficié d'une ligature de fistule. Les autres paramètres étaient non significativement différents, y compris l'hypertrophie ventriculaire gauche retrouvée chez respectivement 91 et 95 % dans les deux groupes. Les débits de fistule artério-veineuse étaient en moyenne de 900 ± 350 ml/min (de 500 à 1 600 ml/min), et la ligature ne changeait aucun des paramètres mesurés avant et après le geste (10 cas). Ces auteurs concluaient à l'absence d'arguments échocardiographiques pouvant justifier une ligature de fistule artério-veineuse après transplantation chez des patients porteurs de fistule artério-veineuse fonctionnelle.

Une autre étude rétrospective (158) a été réalisée chez 51 patients avec une durée moyenne de dialyse de 17 mois puis transplantés entre 1993 et 1994. Les patients ont été séparés en deux groupes : 34 patients avec une fistule fonctionnelle et 17 patients avec thrombose spontanée de leur fistule dans le premier mois post-transplantation. L'étude a comparé l'évolution échocardiographique avant et après transplantation chez les deux groupes de patients. La seule différence significative était la persistance, dans le groupe de patients à fistule artério-veineuse fonctionnelle, d'une augmentation du débit cardiaque et de l'index cardiaque ($p < 0,05$) respectivement de $5,84 \pm 2$ l/min *versus* $4,27 \pm 1,8$ l/min et de $3,41 \pm 1,23$ l/min/m² *versus* $2,44 \pm 0,96$ ($p = 0,06$). Ces auteurs concluaient que la persistance d'une fistule artério-veineuse fonctionnelle après transplantation, en l'absence d'atteinte cardiaque, était sans danger et que la ligature systématique n'était pas indiquée.

Une dernière étude (159) a analysé le devenir des paramètres échocardiographiques avant et quatre mois après la ligature de la fistule artério-veineuse chez 20 transplantés. Les débits moyens étaient de 1790 ± 648 ml/min. Le diamètre ventriculaire gauche télédiastolique (LVEDD) diminuait significativement de $51,5 \pm 5,8$ à $49,3 \pm 5,4$ mm ($p < 0,01$), l'index de masse ventriculaire gauche (LVMI), de $135 \pm 34,1$ à $119 \pm 23,2$ g/m², et la fréquence cardiaque, de 72 ± 10 à 69 ± 9 battements par minute ($p = 0,03$). Pour ces auteurs, une dilatation ventriculaire persistante devait faire discuter la ligature de la fistule.

► Conclusion

La ligature systématique d'une fistule artério-veineuse fonctionnelle après transplantation n'est pas recommandée. Elle est à discuter en cas de retentissement cardiaque ou esthétique important chez les transplantés à fonction rénale satisfaisante.

En cas de fistule artério-veineuse à débit élevé, la fonction ventriculaire est à surveiller par une échocardiographie annuelle.

2.6 Suivi de la polyglobulie et de l'anémie

2.6.1 Polyglobulie

► Définition

La polyglobulie est définie par un hématokrite supérieur à 52 % chez l'homme et 49 % chez la femme.

Elle semble être plus fréquente la première année après la transplantation et peut majorer le risque thromboembolique.

En raison des possibilités thérapeutiques efficaces, elle doit être dépistée au cours du suivi.

► Données des recommandations de l'AST (1)

La prévalence chez le transplanté rénal varie de 10 à 20 %. Elle est plus élevée la première année de transplantation.

La polyglobulie entraîne une augmentation du risque thromboembolique après transplantation rénale. Chez des patients non transplantés il existe un risque plus élevé d'incident cardio-vasculaire. Chez le transplanté rénal, le pronostic vital peut être engagé.

Des traitements efficaces sont possibles. Les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine 2 ou les IEC ont démontré leur efficacité dans la réduction du taux d'hématocrite, la théophylline semble être aussi efficace. Les saignées peuvent permettre de la corriger. Dans certains cas, l'ablation des reins natifs peut traiter le problème.

En raison du fait que la polyglobulie est facilement traitable par des IEC ou des AT1-bloqueurs (inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine 2), des dosages fréquents de l'hématocrite doivent être effectués.

L'hémoglobininémie et l'hématocrite doivent être mesurés toutes les semaines les trois ou quatre premiers mois, puis une fois par mois jusqu'à 12 mois et tous les 3 à 6 mois par la suite.

Une numération-formule sanguine (NFS) doit être faite trois fois par semaine le premier mois puis une fois par semaine jusqu'au troisième mois, puis deux fois par mois jusqu'au sixième

mois, une fois par mois jusqu'à 12 mois, une fois tous les 1 à 3 mois jusqu'à 24 mois et une fois tous les 3 mois après 24 mois.

► **Données des recommandations européennes de l'EDTA (160)**

La prévalence de la polyglobulie est variable, entre 8 et 22 %.

Les patients polyglobuliques ont des risques de thrombose artério-veineuse surtout s'ils ont une thrombocytemie, des dysfonctions plaquettaires et une hypervolémie associées.

La cible de traitement doit être un hémocrite aux environs de 45 %, ce qui permet de diminuer les risques de complications. L'administration d'IEC ou d'inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine 2 permet la réduction de l'hémocrite ; la théophylline est aussi efficace. Les saignées peuvent être utilisées chez les patients ne répondant pas au traitement. La déperdition en fer permet d'éviter la remontée rapide de l'hémocrite.

► **Conclusion**

La polyglobulie, dont la prévalence est élevée chez les transplantés rénaux, majore le risque cardio-vasculaire.

La survenue d'une polyglobulie est à surveiller par une NFS recommandée dans le bilan biologique prévu pour chaque consultation.

Un traitement médicamenteux (IEC - ARA 2) est recommandé en cas de polyglobulie persistante ou importante (hémocrite > 50 %). Toute polyglobulie persistante doit faire l'objet d'une enquête étiologique, à la recherche en particulier d'un cancer du rein.

2.6.2 Anémie

Les données recueillies sont issues des recommandations pour la pratique clinique pour la prise en charge de l'anémie chez les patients insuffisants rénaux ou transplantés rénaux (161).

L'anémie est fréquente chez les patients transplantés. Aux multiples facteurs favorisant l'anémie chez le patient insuffisant rénal chronique terminal vont s'ajouter les facteurs spécifiques à la transplantation rénale.

Il y a peu d'informations pouvant laisser supposer que l'utilisation de l'érythropoïétine de synthèse (EPO) puisse être différente entre les patients transplantés et les patients insuffisants rénaux chroniques. À la phase initiale de la transplantation, l'EPO pourrait être utile dans la prévention et le traitement des lésions d'ischémie-reperfusion mais aucune étude n'est actuellement disponible pour confirmer cette hypothèse. À une phase plus tardive, l'anémie du transplanté doit pouvoir bénéficier d'un traitement par EPO. Cependant, les cibles à atteindre restent à définir.

Après une transplantation, l'hémoglobine (Hb) augmente régulièrement pour se normaliser dans les 8-12 semaines. Toutefois un grand nombre de transplantés présentent une anémie liée à un défaut de la production d'EPO ou à une résistance à l'EPO, souvent en relation avec une altération de la filtration glomérulaire. Dans l'étude américaine de 1987 à 1998 citée dans ces recommandations, plus de 70 % des patients transplantés à 5 ans avaient une insuffisance rénale de stade 3 ou plus (161).

► **Prévalence**

Il n'y a pas de définition couramment admise de l'anémie chez le patient transplanté, et sa prévalence dépend du moment de l'observation au cours de l'évolution.

Un pic d'EPO apparaît dès la 24^e heure après la transplantation rénale, suivi d'une érythropoïèse dans les 15 premiers jours. La correction de l'anémie est effective dans les mois suivants. Dans l'étude du Transplant European Survey on Anemia Management (TRESAM), la concentration moyenne d'hémoglobine est mesurée tout au long du suivi : $11,9 \pm 1,7$ g/dl à six mois ; $11,7 \pm 1,8$ à un an ; $11,2 \pm 1,8$ à trois ans, et $10,8 \pm 1,8$ à cinq ans (162).

La prévalence de l'anémie est très élevée en post-transplantation immédiate, pour diminuer jusqu'à la première année post-transplantation, et réaugmenter par la suite avec l'âge du transplant.

► Étiologies

- Niveau de filtration glomérulaire

Il est prépondérant dans la genèse de l'anémie chez le transplanté rénal. Dans l'étude TRESAM, sur 904 patients ayant une créatininémie > 2 mg/dl, 60 % étaient anémiques, *versus* 29 % des patients ayant une créatininémie < 2 mg/dl.

Dans une cohorte de 459 patients (161), la prévalence de l'anémie définie par $Hb < 11$ g/dl était de 0 % au stade 1 d'insuffisance rénale, 2,9 % au stade 2, 6,6 % au stade 3, 27 % au stade 4 et 33 % au stade 5.

- Déficit en fer

Une carence martiale est fréquemment retrouvée à la phase initiale, aggravée par la nouvelle production d'EPO par le transplant.

- Causes spécifiques secondaires à la transplantation (161) :
- rejet aigu : il associe à un effondrement de la production d'EPO, un syndrome inflammatoire et la répression de gènes impliqués dans la régulation du métabolisme du fer et de l'érythropoïèse ;
- traitements immunosuppresseurs : l'azathioprine et le MMF sont myélodépresseurs – l'anémie est fréquemment associée à une leuco-thrombopénie – ; le sirolimus est conservé surtout s'il est associé à la ciclosporine ;
- traitements antimicrobiens : différents antibiotiques ou antiviraux peuvent être impliqués dans l'anémie (triméthoprim-sulfaméthoxazole, ganciclovir...) ;
- IEC et AT1-bloqueurs ;
- infections et cancer : les infections à CMV et à parvovirus B19 ont été impliquées ; un syndrome d'activation macrophagique (SAM) peut être associé ;
- syndrome hémolytique et urémique (SHU) : un SHU peut récidiver après transplantation, ou être induit par l'utilisation de certains immunosuppresseurs (Orthoclone OKT3, ciclosporine, tacrolimus), ou plus rarement par des infections, notamment le CMV ;
- anémie hémolytique par incompatibilité mineure ABO.

- Conséquences cliniques

L'anémie majore les risques cardio-vasculaires. Dans une étude citée dans les recommandations sur l'anémie (161) réalisée chez 404 patients de 1997 à 2000, un taux d'hématocrite inférieur à 30 % pendant au moins un mois durant les six premiers mois post-transplantation était corrélée à une augmentation significative du risque cardio-vasculaire. Un taux d'hématocrite supérieur à 30 % est associé à une diminution significative du risque cardio-vasculaire (RR = 0,65 ; IC95 % [0,33-0,91] ; $p = 0,02$).

► Données des recommandations de l'AST (1)

Après transplantation rénale, l'anémie est un facteur d'augmentation de la morbidité et peut être traitée. La prévalence est mal connue et probablement sous-estimée. La recherche d'une anémie doit être effectuée toutes les semaines les 3 ou 4 premiers mois, puis tous les mois jusqu'à 1 an, puis tous les 3 à 6 mois.

► **Actualisation des recommandations de l'AST à partir des données de la revue générale de 2006 (4)**

L'immunosuppression par ciclosporine, MMF ou azathioprine peut diminuer la production de globules rouges. L'association sirolimus-MMF est très souvent associée à une anémie et nécessite l'adaptation de l'immunosuppression. Occasionnellement des anémies sévères par atteinte médullaire peuvent être secondaires à des infections à parvovirus. Pour prévenir une maladie coronarienne le taux d'hématocrite doit être compris entre 31-33 %.

Une NFS est donc recommandée 3 fois par semaine le premier mois, puis 1 fois par semaine du premier au troisième mois, tous les 15 jours du quatrième au sixième mois, tous les mois du septième au douzième mois, puis tous les 3 mois.

► **Données des recommandations européennes de l'EDTA (160)**

La cause la plus fréquente d'anémie chez le transplanté rénal est l'absence de récupération d'une filtration glomérulaire normale.

Comme autre cause d'anémie il faut rechercher :

- les traitements par inhibiteurs de la synthèse des purines (azathioprine, MMF), qui associent une anémie à une leuco-thrombopénie ; les traitements par IEC et ARA 2 ;
- une carence martiale, qui doit faire rechercher un saignement digestif ;
- une infection à CMV, ou parvovirus B19 ;
- un syndrome lymphoprolifératif ;
- une anémie hémolytique dans le cadre d'une récurrence d'un SHU, ou d'un SHU *de novo* sous ciclosporine, tacrolimus, ou OKT3 ;
- une incompatibilité mineure ABO, qui peut aussi être la cause d'une anémie hémolytique.

Chez le transplanté rénal, la recherche d'une anémie et de son étiologie doit être effectuée, en raison de sa fréquence. La plupart du temps, l'anémie est secondaire à la dysfonction du greffon. Les traitements par azathioprine, MMF, IEC et ARA 2 sont souvent impliqués. Une anémie hémolytique doit être éventuellement recherchée.

► **Conclusion**

La cause la plus fréquente d'anémie chez le transplanté rénal est l'insuffisance rénale. De nombreuses autres étiologies sont fréquemment associées :

- les traitements par inhibiteurs de la synthèse des purines (azathioprine, MMF), qui peuvent se compliquer d'une anémie associée à des leucopénies et thrombopénies ;
- les traitements par les IEC - ARA 2 et inhibiteurs de mTor ;
- une carence martiale, qui doit faire rechercher un saignement digestif ;
- une infection à CMV ou à parvovirus B19 ;
- un syndrome lymphoprolifératif ;
- une anémie hémolytique dans le cadre d'une microangiopathie thrombotique secondaire aux anticalcineurines ou aux inhibiteurs de mTor.

La survenue d'une anémie est à surveiller par une NFS prescrite dans le bilan biologique prévu pour chaque consultation.

2.7 Autres suivis biologiques

2.7.1 Uricémie

► **Définition**

L'hyperuricémie est définie comme une concentration d'acide urique sérique supérieure à 6,6 mg/dl (0,36 mmol/l) chez la femme et 8,5 mg/dl (0,42 mmol/l) chez l'homme.

► Épidémiologie

L'hyperuricémie est fréquemment retrouvée après transplantation : 55 à 80 % des transplantés rénaux présentent une hyperuricémie et 10 % développent une atteinte goutteuse (163). Une étude de cohorte de 90 patients avec une durée médiane post-transplantation de sept ans a montré des chiffres analogues avec une hyperuricémie dans 70 % des cas à la phase initiale de la transplantation et 80 % à 2,2 ans ($p = 0,06$) (164).

Le rôle délétère de l'hyperuricémie sur la fonction rénale reste encore l'objet de controverse.

L'hyperuricémie est multifactorielle. Outre les étiologies communes aux patients hyperuricémiques, le traitement par anticalcineurine, principalement par ciclosporine, constitue une étiologie fréquente, aggravée par la prescription de thiazidique et/ou de diurétique de l'anse. Dans une étude ancienne, 80 % des 131 patients recevant de la ciclosporine et des corticoïdes développaient une hyperuricémie supérieure à 8 mg/dl *versus* 55 % des 115 patients recevant de l'azathioprine et des corticoïdes (165). L'effet hyperuricémiant de la ciclosporine est principalement lié à une diminution de la sécrétion tubulaire associée à une moindre réabsorption proximale dans un contexte de diminution du DFG (163). Par ailleurs, dans l'étude d'Armstrong (164), l'hyperuricémie était un facteur de risque indépendant d'une hypertension artérielle ($p = 0,02$).

Une autre étude (166) a retrouvé chez 350 patients transplantés une diminution de la survie du transplant rénal à cinq ans chez les patients hyperuricémiques (uricémie > 80 mg/l chez l'homme et > 62 mg/l chez la femme) : 68,8 % *versus* 83,3 % chez les normo-uricémiques.

Les crises de goutte sont plus rares, mais présentes chez 7 à 13 % des cas (167,168). Elles sont associées de façon indépendante à la diminution de survie du transplant et des patients (AHR = 1,26 ; IC95 % [1,08-1,47]).

Les traitements sont efficaces pour réduire les concentrations d'acide urique et prévenir les crises de goutte. L'association allopurinol-azathioprine est formellement contre-indiquée du fait du risque d'aplasie (169).

► Données des recommandations de l'AST (1)

Plus de 80 % des patients traités par ciclosporine ont une hyperuricémie, et notamment en cas de réduction de la fonction rénale ou de traitement par diurétiques. La ciclosporine diminue la clairance urinaire de l'acide urique par altération des transports tubulaires.

L'hyperuricémie peut entraîner des crises de goutte (6 % des patients), des lithiases rénales, et plus rarement une insuffisance rénale.

Afin de prévenir les complications de l'hyperuricémie, des dosages réguliers d'acide urique doivent être effectués chez des patients transplantés. Le dosage d'acide urique doit être effectué au moins 1 fois durant les deux ou trois premiers mois après la transplantation rénale. D'autres dosages doivent être effectués essentiellement chez des patients ayant une réduction de la fonction rénale ou un traitement diurétique.

Selon les données d'une revue générale de 2006 (4) actualisant les recommandations de l'AST, il apparaît souhaitable de mesurer l'uricémie tous les 6 mois pendant deux ans post-transplantation, puis annuellement.

► Conclusion

La ciclosporine, la réduction de la fonction rénale et les traitements diurétiques majorent l'uricémie.

Un dosage de l'uricémie est recommandé 1 fois par an.

Le traitement de l'hyperuricémie n'est recommandé qu'en cas de crise de goutte ou de lithiase. En cas de traitement, les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte. L'association azathioprine-allopurinol est formellement contre-indiquée du fait du risque d'aplasie.

Il n'est pas recommandé de traiter les hyperuricémies asymptomatiques.

2.7.2 Hypomagnésémie

► Définition

L'hypomagnésémie est définie par une concentration sanguine de magnésium inférieure à 1,5 mg/dl.

► Données des recommandations de l'AST (1)

Approximativement 25 % des patients traités au long terme par ciclosporine développent une hypomagnésémie. Cette fréquence augmente chez des patients traités par les diurétiques de l'anse ou les thiazidiques.

L'hypomagnésémie est la cause de douleurs musculaires, d'hypokaliémie, d'une hypocalcémie et de troubles du rythme cardiaque. Elle semble augmenter la fréquence de l'hypertension artérielle chez les patients traités par ciclosporine.

Les patients doivent bénéficier d'un dosage mensuel dans les six premiers mois de traitement puis tous 6 ou 12 mois. Pour les patients traités par des diurétiques de l'anse, des dosages doivent être effectués plus fréquemment.

► Conclusion

La mesure de la magnésémie n'est recommandée qu'en cas de symptômes cliniques ou biologiques évocateurs : myalgies, crampes, tremblements, troubles du rythme cardiaque, hypokaliémie, hypocalcémie.

2.8 Suivi carcinologique

2.8.1 Introduction

Le risque de développement de cancer est majoré chez les transplantés par rapport à la population générale et aux patients sur liste d'attente (170).

Selon le registre UNOS, les cancers sont responsables de près de 7 % des décès des transplantés rénaux (4). L'étude de Kasiske en 2004 (170), à partir du registre américain comportant près de 24 088 transplantés rénaux, retrouvait une augmentation du risque de cancers de 2 à 20 par rapport à la population générale (cf. tableau 11). Les cancers cutanés constituent la majorité des cancers répertoriés chez le transplanté ; ils sont traités dans un chapitre spécifique (cf. chapitre 2.8.3).

Tableau 11. Cancers post-transplantation d'après Kasiske *et al.* (170).

© Oxon Blackwell Publishing

Localisation	SIR homme	SIR femme
Année 1	Année 2	Année 3	Année 1	Année 2	Année 3
Dermatologie
Non mélanome	80,4	97,2	90,0	59,6	91,4	92,3
Mélanome	3,2	4,1	6,9	8,3	4,8	5,2
Digestif
Côlon	2,1	1,5	1,6	1,9	3,3	2,8
Oesophage	2,0	1,4	2,4	1,6	0,0	2,8
Hépto-biliaire	3,6	15,2	4,2	15,4	2,2	4,5
Pancréas	1,6	2,8	1,0	2,6	2,1	4,6
Intestin grêle	1,9	3,9	2,1	17,9	0,0	0,0
Estomac	3,5	2,1	0,4	4,6	0,9	4,2
Génito-urinaire
Vessie	3,9	2,1	1,6	6,9	3,6	3,6
Col	-	-	-	1,0	6,0	5,7
Rein	41,9	14,8	14,1	91,4	16,2	14,6
Ovaire	-	-	-	1,8	1,5	2,6
Prostate	2,9	2,2	1,6	-	-	-
Testicule	3,9	3,0	3,7	-	-	-
Utérus	-	-	-	73,9	46,0	30,7
Vulvo-vaginal	-	-	-	4,9	4,7	8,8
Lymphomes
Hodgkiniens	11,8	3,9	30,8	4,6	0,0	37,4
Non hodgkiniens	40,1	15,7	6,9	42,5	21,5	29,1
Autres
Os	62,1	14,1	85,5	29,4	14,8	19,0
Sein	4,5	10,9	4,0	2,6	2,0	1,1
Système nerveux central	10,9	15,1	7,9	27,0	23,0	27,5
Endocrinien	17,8	11,2	2,4	9,6	16,3	14,7
Larynx	1,9	0,8	4,6	5,2	14,4	12,4
Leucémie	7,0	2,8	1,9	17,8	4,5	7,9
Poumon	1,7	1,7	2,3	2,7	1,6	3,6
Bouche	17,1	3,9	4,5	22,0	9,4	11,1
Sarcome de Kaposi	36,7	30,0	17,4	560,0	118,0	62,0

SIR : *Standard incidence ratio* par rapport à la population générale aux États-Unis

2.8.2 Lymphomes post-transplantation

Les lymphomes post-transplantation représentent une complication majeure de la transplantation d'organes. Les lymphomes post-transplantation (LPT) diffèrent des lymphomes rencontrés dans la population générale, par leur caractère histologique, leur développement extra-ganglionnaire et leur mauvais pronostic (170,171).

► Données épidémiologiques

Dans la Collaborative Transplant Study² regroupant plus de 200 000 transplantés d'organes sur une période de dix ans, le risque de développement d'un LPT est douze fois plus grand que dans la population générale (p < 0,001) (cf. annexe 2).

Opelz *et al.* (172) ont étudié 100 000 transplantés rénaux de 1985 à 2004, afin d'évaluer un risque relatif « standardisé » de lymphome par rapport à une population non transplantée,

2. Source Internet CTS : <http://www.ctstransplant.org/>

appariée, selon le type d'immunosuppression initiale (induction *versus* non-induction). Le *standardized incidence ratio* (SIR) était de 9,4 (IC95 % [8,3-10,6] ; $p < 0,001$) pour les patients transplantés rénaux ne recevant pas d'induction. Pour les patients recevant un traitement d'induction, ce risque variait en fonction du type d'induction : induction par anti-RIL2 (SIR = 7,8 ; IC95 % [4,4-12,9] ; $p < 0,001$), par OKT3 (SIR = 21,5, IC95 % [15,7-28,8] ; $p < 0,001$) , par thymoglobulines (SIR = 21,6, IC95 % [14,3-31,2] ; $p < 0,001$) ou par lymphoglobulines (SIR = 29, IC95 % [12,5-57,1] ; $p < 0,001$).

Ces résultats sont à mettre en parallèle avec ceux obtenus à partir du registre USRDS chez près de 25 127 patients transplantés entre 1996 et 2000, dont 344 ont développé un LPT (173). Les facteurs de risque retrouvés par une analyse multivariée étaient le jeune âge, < 20 ans, (*adjusted hazard ratio*: AHR = 1,22 ; IC95 % [0,97-1,53] ; $p = 0,02$), les antécédents carcinologiques (AHR = 3,54 ; IC95 % [2,31-5,43] ; $p < 0,00001$), la faible compatibilité HLA (AHR = 1,32 ; IC95 % [1,1–1,59] ; $p = 0,003$), le traitement par ATG (AHR = 1,55 ; IC95 % [1,2-1,99]) ou par OKT3 (AHR = 1,37 ; IC95 % [1-1,76]), en cas de traitement d'un rejet aigu. Il n'a pas été montré de relation significative entre le statut sérologique du receveur ou du donneur avant transplantation pour le CMV, le VHB et le VHC, et l'apparition d'un LPT. Les inhibiteurs du récepteur à l'IL2 et le sirolimus ne modifiaient pas le risque. Les patients n'ayant pas reçu d'induction et traités par tacrolimus étaient à plus grand risque que ceux traités avec les nouvelles formulations de ciclosporine. Ceux traités avec des antimétabolites (MMF et azathioprine) avaient un risque plus faible de LPT que ceux qui n'en recevaient pas. Dans cette cohorte, les auteurs soulignaient la surmortalité des transplantés rénaux atteints de LPT avec une survie à cinq ans de 64 % *versus* 80 % pour les témoins ($p < 0,001$).

► Rôle du virus d'Epstein-Barr

Contrairement aux lymphome non hodgkiniens rencontrés dans la population générale, les LPT sont caractérisés par la présence de lymphocytes B, infectés par le virus d'Epstein-Barr (EBV).

Dans une cohorte de 35 patients (174) adressés pour suspicion de LPT, le diagnostic a été retenu dans 51 % des cas. L'étude histologique mettait en évidence la présence du virus EBV dans 83 % des cas.

La recherche d'une réplication virale EBV n'était positive que chez 15 patients, soit une sensibilité de 39 % ; en revanche, elle était négative chez 100 % des patients EBER-1 (transcrits primaires) négatifs.

Dans le cadre de la transplantation rénale pédiatrique (175), une étude prospective menée chez 25 enfants a permis d'évaluer le niveau de réplication virale EBV, en cas de syndrome mononucléotique. L'EBV était détecté chez 82 % des enfants symptomatiques *versus* 14 % des patients non symptomatiques ; la persistance d'une réplication virale EBV associée à un syndrome mononucléotique constituait un facteur de risque de développement de LPT.

Récemment, l'étude de Wagner *et al.* (176) a évalué la réplication virale EBV chez 14 patients porteurs de LPT comparés à 29 patients présentant soit une primo-infection soit une réactivation EBV, contre 67 témoins. Une réplication virale supérieure à 5 000 copies d'ADN-EBV/ μ g de PBMC (cellules mononucléées) ou supérieure à 1 000 copies d'ADN-EBV/100 μ l de plasma était prédictive du diagnostic de LPT, avec une sensibilité et une spécificité de 100 %.

► Données des recommandations de l'AST (1)

L'incidence globale des lymphomes post-transplantation rénale varie de 1 à 5 %. Cette incidence est supérieure pendant la première année post-transplantation (0,2 %, puis 0,04 % par an).

Ces lymphomes représentent environ 16 % des tumeurs chez le transplanté adulte et plus de 50 % des tumeurs en pédiatrie.

Les formes disséminées sont fréquentes, et la mortalité peut atteindre 50 % pour les LPT survenant dans la première année post-transplantation et près de 90 % pour les LPT tardifs.

Les arguments justifiant les recommandations sont les suivants : le LPT est responsable d'une mortalité importante, sa détection au stade précoce permet une intervention thérapeutique rapide, donc une amélioration du pronostic.

Les recommandations sont les suivantes :

- Un interrogatoire complet et un examen clinique avec recherche des symptômes évocateurs de LPT doit être effectué au moins tous les 3 mois pendant la première année post-transplantation, puis annuellement.
- Les patients à haut risque de LPT doivent bénéficier d'une détection plus fréquente.
- Les données d'études sont insuffisantes pour recommander une détection de l'EBV tissulaire (biopsie rénale).
- Les sérologies EBV et la détection d'EBV sur l'épithélium oropharyngé ne sont pas recommandées comme test de détection de LPT.

► **Données des recommandations européennes de l'EDTA (177)**

Dans la première année post-transplantation, les patients sont à haut risque de développer un LPT induit par l'infection à EBV. Un dosage des anticorps EBV avant et au moment de la transplantation doit être effectué.

Dans les rares cas (< 5 %) où un receveur EBV négatif reçoit un organe provenant d'un patient EBV positif, le risque d'infection primaire à EBV après la transplantation est maximum. Ces receveurs doivent bénéficier d'une prophylaxie antivirale par aciclovir ou ganciclovir débutant après la transplantation et pendant au moins 3 mois.

En cas de LPT EBV positif, un traitement antiviral par aciclovir ou ganciclovir peut être initié pour au moins 1 mois en fonction du niveau de répllication virale. Dans les rares cas de lymphome du MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*, « tissu lymphoïde associé aux muqueuses »), avec une sérologie à *Helicobacter pylori* positive, une éradication du germe est indiquée. Par la suite, une prophylaxie anti-*Helicobacter pylori* peut être proposée pour éviter les récives.

En cas de lymphome LPT CD20 positif, un traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 est indiqué.

En cas de lymphome diffus ne répondant pas aux précédents traitements, une chimiothérapie de type CHOP peut être instituée seule ou en combinaison avec les anti-CD20. Un arrêt complet de l'immunosuppression avec ou sans transplantectomie peut être discuté.

► **Conclusion**

Une surveillance de l'apparition de signes cliniques de lymphome est recommandée au moins tous les 3 mois la première année post-transplantation, puis de façon annuelle chez les transplantés à risque :

- ayant été transplantés jeunes ;
- patients EBV négatif receveurs d'un transplant EBV positif ;
- avec une faible compatibilité HLA donneur-receveur ;
- ayant présenté un ou plusieurs épisodes de rejet aigu pendant la première année ;
- ayant reçu un traitement par anticorps antilymphocytaires poly- ou monoclonaux.

Chez les patients EBV séronégatifs receveurs d'un transplant EBV séropositif, compte tenu du risque de primo-infection EBV, la surveillance de la répllication virale par PCR doit être

proposée au moins tous les 3 mois pendant la première année ou en cas de signes cliniques.

2.8.3 Cancers cutanés

► Analyse de la littérature récente

Selon une revue générale, les carcinomes spinocellulaires représentent plus de 90 % des cancers cutanés du transplanté (178). L'incidence de ces cancers augmente avec la durée de l'immunosuppression et l'âge, comme le montrent plusieurs études de cohortes (cf. annexe 3). La cohorte anglaise d'Oxford (179) regroupe 1 115 transplantés rénaux entre 1975 et 1996. L'incidence globale des cancers cutanés est de 19,1 % : 9 % à 5 ans, 27 % à 10 ans, 61 % à 15 ans et 61 % à 20 ans. Le délai moyen de survenue du cancer était de 8 ans : 64 % de ces cancers étaient multiples. L'âge au moment de la transplantation constituait un facteur de risque, avec une incidence majorée de 7 % par année (OR = 1,07 ; IC95 % [1,06-1,08] ; $p < 0,0001$).

Dans une cohorte (180) de transplantés cardiaques ($n = 267$) et rénaux ($n = 1\,062$), l'incidence des cancers cutanés est 9 fois plus fréquente chez les patients de plus de 50 ans par rapport aux moins de 30 ans au moment de la transplantation (IC à 95% [3,8-23,0]). En moyenne l'incidence était de 10/1 000 patients-année (9,1 % [7,2-10,9] chez les transplantés rénaux, 14,7 % [9,1-18,8] chez les transplantés cardiaques), de 3,5/1 000 patients-année pour les carcinomes spinocellulaires et de 7,3/1 000 patients-année pour les carcinomes basocellulaires. Le risque global de développement d'un carcinome cutané était ainsi de 5,8 % après cinq ans, de 10,8 % après dix ans, de 28,6 % à 15 ans.

Le type de cancer cutané est décrit dans la cohorte d'Oxford (179). Sur 7 559 patients-année suivis, 19 % ont présenté un cancer cutané, dont 51 % un épithélioma spinocellulaire, 23 % une tumeur de Bowen, 16 % un épithélioma basocellulaire, 6,6 % un kératoacanthome et 0,4 % un mélanome. Le délai moyen était de 7,8 ans (3 mois-21 ans).

Alors que dans la population générale les carcinomes basocellulaires sont plus fréquents que les spinocellulaires, avec un ratio 4/1, ce rapport s'inverse chez le transplanté où la fréquence du spinocellulaire est multipliée par 65 à 250 fois alors que celle du basocellulaire n'est multipliée que par 10 (178).

En France, une équipe lyonnaise (181) a étudié les caractéristiques des carcinomes basocellulaires de 2 029 transplantés majoritairement rénaux. Le délai d'apparition moyen était de 6,9 ans post-transplantation, le sex-ratio de 4,8/1,3 (H/F), les lésions prédominaient en zone découverte, en particulier sur la tête et le cou, mais il existait une fréquence accrue des localisations extracéphaliques par rapport à la population générale, pour des patients en moyenne de 15 ans plus jeunes.

La même équipe a récemment (182) repris l'évaluation des cancers cutanés à partir d'une nouvelle cohorte de transplantés entre 1966 et 2004 (2790 transplantés rénaux et 945 transplantés cardiaques). Parmi les 188 patients ayant eu un premier carcinome spinocellulaire, 71 % d'entre eux ont développé de nouvelles tumeurs. Pour les patients qui ont pu être suivis cinq ans, cette proportion atteignait 90 % chez les transplantés rénaux et 100 % chez les transplantés cardiaques. Les nouvelles tumeurs semblaient d'autant plus nombreuses que le patient était jeune au moment de la transplantation, était transplanté avant 1984, présentait des lésions multiples lors du premier carcinome spinocellulaire et avait des yeux clairs. Le risque de nouvelles tumeurs cutanées à cinq ans était réduit chez les patients ayant bénéficié d'une réduction de l'immunosuppression dans l'année suivant la tumeur initiale (0,52 *versus* 1,34, $p = 0,01$) ; ceux qui ont suivi les conseils de protection solaire ont développé moins de nouveaux carcinomes spinocellulaires.

Une étude prospective australienne (183) a été réalisée à partir d'une cohorte de 310 des 398 transplantés rénaux adultes suivi en consultation entre juillet 1999 et avril 2000. Les patients étaient examinés une première fois par un observateur et, en moyenne 18 mois après, par un second observateur (dermatologue) en aveugle. Les patients non caucasiens (types V et VI) étaient exclus de l'étude en raison de leur « protection » constitutionnelle. Deux groupes ont alors été constitués, l'un « observationnel » (n = 102), l'autre « exploratoire » (n = 204), les éléments prédictifs d'un cancer cutané hors mélanome déterminés à l'aide du groupe « exploratoire » étant testés dans le groupe « observationnel ». Les facteurs de risque de cancer cutané observés comportaient les yeux de couleur claire (OR = 2,6 ; p = 0,042), les antécédents de carcinome spinocellulaire (OR = 3,5 ; p = 0,012), de basocellulaire (OR = 2,6 ; p = 0,039), de maladie de Bowen (OR = 4,0 ; p = 0,007), de kératose pré-épithéliomateuse (OR = 2,8 ; p = 0,055), le sexe masculin (OR = 3,8 ; p = 0,004) et la naissance dans un pays chaud (OR = 5,3 ; p = 0,03).

Dans une étude réalisée aux États-Unis (184), à partir d'une cohorte de 2 433 transplantés rénaux dont 106 ont développé un carcinome cutané, les patients de génotype HLA-A11 présentaient un risque de survenue de cancer majoré (OR = 2,03, IC95 % [1,11-3,53] ; p = 0,0137). D'après Bouwes *et al.* (185), les transplantés porteurs de l'antigène HLA-A11 seraient partiellement protégés, alors que ceux porteurs de l'antigène HLA-DR7 ou HLA-B27 seraient plus exposés. Les autres études sur l'association entre carcinomes cutanés et groupes HLA ont montré des résultats divers de facteur de risque (186), permettant de limiter l'importance du groupe HLA, tandis que la durée d'exposition aux immunosuppresseurs semble constituer un risque majeur. Dans une étude australienne (187) l'incidence de carcinome cutané (mélanome exclu) augmentait progressivement avec la durée d'immunosuppression, respectivement de 29,1 %, 52,2 %, 72,4 % et 82,1 % après une durée d'immunosuppression inférieure à 5 ans, de 5-10 ans, de 10-20 ans et supérieure à 20 ans.

Le rôle des associations d'immunosuppresseurs reste incertain. L'analyse de la cohorte norvégienne (188) a permis d'établir que le risque relatif de développer un carcinome spinocellulaire pour les patients recevant une triple immunosuppression (ciclosporine, azathioprine, prednisolone) était 2,8 fois plus élevé que le risque de ceux recevant une double immunosuppression (ciclosporine, prednisolone). Plus récemment, les résultats de l'étude randomisée ouverte chez le transplanté rénal (189) (n = 430), comparant deux traitements immunosuppresseurs incluant du sirolimus associé à la ciclosporine et aux corticoïdes dans un groupe et un arrêt de la ciclosporine avec dose double de sirolimus dans l'autre groupe, ont permis de montrer un risque supérieur de cancer cutané et une apparition plus précoce de ces cancers pour le groupe sous ciclosporine.

La plus grande agressivité des carcinomes spinocellulaires avec un risque métastatique élevé chez le greffé ont conduit à proposer de respecter un délai avant de transplanter un patient ayant un antécédent de carcinome spinocellulaire (190).

D'autres cancers cutanés ont un risque augmenté après transplantation (178). Il s'agit de tumeurs relativement rares, comme les cancers ano-génitaux, dont le taux serait multiplié par 100, et les mélanomes, dont le taux serait 3,6 fois supérieure à celle de la population générale. Cette incidence est encore augmentée chez le patient âgé (+ 5 % par an), le receveur de transplant d'un donneur en état de mort cérébrale (+ 9 %). Le nombre de *naevi* constitue un facteur de risque de mélanome (191).

Parmi les autres tumeurs plus rares, le carcinome à cellules de Merkel, le fibroxanthome atypique, les lymphomes cutanés et diverses tumeurs annexielles ont fait l'objet de travaux, mais l'augmentation du risque n'est pas quantifiée. Dans toutes ces pathologies, il semble que l'évolution puisse bénéficier de la révision de l'immunosuppression.

En France, la Société française de dermatologie a mis à disposition des patients et des médecins des fiches de conseils accessibles sur son site Internet³.

► **Données des recommandations américaines de l'AST (1)**

L'incidence de cancer cutané est de 40-60 % après 20 ans post-transplantation, avec une mortalité de 5 %, conséquence du caractère multiple, récidivant et agressif de ces cancers.

Le diagnostic précoce est considéré comme la meilleure méthode pour prévenir la morbi-mortalité associé à ces cancers.

Il est recommandé :

- un autoexamen mensuel ;
- un examen cutané annuel par un médecin, avec avis spécialisé en cas de lésions suspectes ;
- une information des patients sur le risque lié à l'exposition aux ultraviolets et la prévention par crème protectrice.

► **Données des recommandations européennes de l'EDTA (177)**

Il est recommandé d'informer les patients du risque des cancers cutanés post-transplantation en leur demandant d'éviter l'exposition solaire, d'utiliser des vêtements protecteurs et des crèmes protectrices pour les parties découvertes (tête, cou, mains et bras).

Un patient porteur de lésions pré malignes (lésions kératosiques verruqueuses ou kératoses actiniques) doit être adressé rapidement à un dermatologue.

Tout cancer cutané doit être traité avec une technique appropriée (électrocoagulation avec curetage, cryothérapie ou exérèse chirurgicale).

La prévention secondaire comporte un suivi rapproché par un dermatologue (au moins tous les 6 mois), l'utilisation de rétinoïdes pour traiter les lésions actiniques et diminuer le risque de récurrence de carcinome spinocellulaire, ainsi qu'une réduction de l'immunosuppression si possible.

Chez un patient porteur de lésions multiples ou de récurrence de cancer cutané, l'utilisation de rétinoïdes systémiques, comme de petites doses d'acitrétine, peut être recommandée pour plusieurs mois voire années, si la tolérance est bonne, en complément d'une diminution de l'immunosuppression si possible.

► **Conclusion**

Une information orale et écrite des risques de carcinogénèse cutanée et des mesures de prévention (protection solaire) doivent être effectuées préalablement à la transplantation et au moins annuellement.

Il est recommandé que tous les patients transplantés rénaux bénéficient d'un examen cutanéomuqueux complet par un dermatologue. Cet examen doit être fait de préférence avant la transplantation sinon dans les 6 mois après celle-ci, puis annuellement. L'existence d'antécédent de carcinome cutané ou la présence de lésions à l'examen prétransplantation impose une surveillance plus rapprochée :

- tous les 3 mois après un carcinome spinocellulaire ou un kératoacanthome ;
- tous les 3 à 6 mois pour les autres lésions pré malignes ou malignes (carcinome basocellulaire, kératoses pré malignes, maladie de Bowen).

L'apprentissage de l'autoexamen est recommandé.

3. Source Internet : <http://www.sfdermato.org>

Il peut être difficile de distinguer une verrue vulgaire d'une lésion verruqueuse potentiellement dysplasique. Il est donc recommandé de réaliser une biopsie de toute lésion verruqueuse cutanée ou muqueuse à caractère inflammatoire pour éliminer une lésion pré maligne ou maligne. Le centre de transplantation doit être informé de l'apparition de lésions cutanées pour envisager une éventuelle modification de l'immunosuppression.

2.8.4 Maladie de Kaposi

► Analyse de la littérature récente

La prévalence de la maladie de Kaposi varie de 0,5 à 4 % selon les pays (192-194) et est dépendante de la séroprévalence de l'infection HHV8 (cf. annexe 4). Dans une étude italienne (194), chez 175 patients en attente d'une transplantation, la séroprévalence était de 14,8 %. Durant le suivi, trois mois après transplantation, la maladie de Kaposi a été diagnostiquée chez sept des 175 patients transplantés (4 %). Six des sept patients étaient séropositifs avant la transplantation. Ce résultat confirme la plus forte incidence de la maladie dans la population du pourtour méditerranéen.

Dans une série française de 22 sarcomes de Kaposi post-transplantation (12 reins, 2 reins-pancréas, 6 foies et 2 cœurs), la sérologie HHV8 était positive chez 16 des 20 malades avant transplantation et chez 21 des 22 malades lors du diagnostic. Deux séroconversions ont été authentifiées, ce qui peut correspondre à une transmission virale par le transplant (195).

La prévalence du sarcome de Kaposi est corrélée à la prévalence de l'infection HHV8, les zones de séroprévalence les plus élevées étant en Île-de-France et dans le Midi. La transmission de virus HHV8 peut être familiale (mère-enfant, à l'intérieur de la fratrie), sexuelle, par les dérivés sanguins (faible), la transplantation d'un organe. La primo-infection à HHV8 apparaît fréquemment avant la transplantation. Le développement du sarcome de Kaposi pourrait dépendre du choix du traitement immunosuppresseur, des co-infections bactériennes (notamment la tuberculose) ou virales, du traitement par ganciclovir ou valaciclovir (196).

Deux équipes françaises (195,196) ont proposé un dépistage précoce de la séroconversion HHV8 et un suivi adapté des patients receveurs HHV8 positifs.

► Données des recommandations américaines de l'AST (1)

Il est recommandé un examen annuel de la peau, des conjonctives et des muqueuses oropharyngées. Une biopsie est impérative en cas de lésion suspecte.

Cet examen doit être plus fréquent si le patient est à haut risque ethnique, géographique ou sérologique (sérologie positive à HHV8).

► Données des recommandations européennes de l'EDTA (177)

Pas de données spécifiques au HHV8 dans ces recommandations.

► Conclusion

Il est recommandé un dépistage par surveillance dermatologique identique à celle des autres atteintes cutanées.

Pour les receveurs provenant de zone de forte prévalence de HHV8, la détection de la séropositivité HHV8 avant transplantation et un suivi rapproché de cette sérologie est recommandée. Il n'existe pas encore de test fiable réalisable en urgence permettant de tester les donneurs.

2.8.5 Cancer urothélial et rénal

► Analyse de la littérature récente

Une étude rétrospective française (197) chez 933 patients transplantés rénaux de 1987 à 2003 a retrouvé 14 tumeurs des reins propres, dont 10 de découverte fortuite, avec un délai moyen d'apparition de 71 mois après la transplantation. L'incidence était de 1,2 % *versus* 0,12 % dans la population générale, 58 % de carcinome à cellules claires et 25 % de carcinome papillaire, le seul facteur favorisant identifié étant la dysplasie kystique. Les auteurs ont proposé une surveillance annuelle par échographie des reins natifs (cf. annexe 5).

L'étude d'une cohorte rétrospective taïwanaise (198) comportant 663 transplanté rénaux a retrouvé 17 carcinomes à cellules transitionnelles, 12 atteintes du haut appareil exclusif, dont 8 bilatérales. Le point d'appel initial était pour 15 patients une hématurie (dont 13 macroscopiques). Pour 12 patients la cytologie urinaire était négative. Ces tumeurs à cellules transitionnelles représentaient 32 % des tumeurs, témoignant d'une incidence élevée dans cette population spécifique.

► Données des recommandations américaines de l'AST (1)

L'incidence du cancer du rein chez le transplanté rénal est de 0,5 à 3,9 %, le risque de cancer rénal est multiplié par 10-100 par rapport à la population générale.

Les conséquences sont les suivantes :

- le cancer du rein est agressif chez le transplanté rénal. Une dissémination métastatique aux ganglions lymphatiques, au foie, au poumon, et l'envahissement de la veine cave inférieure peuvent survenir ;
- environ 40 % des patients transplantés rénaux porteur de cancer du rein décéderont ;
- les patients atteints de cancers urothéliaux ont souvent des métastases et ont une survie moyenne de 17 mois.

Les arguments justifiant les recommandations ci-dessous sont les suivants :

- les signes cliniques précoces de cancer du rein sont souvent absents ;
- l'évolution est souvent agressive avec envahissement local et métastase ;
- un meilleur taux de survie est possible en cas de diagnostic et de traitement précoces.

Cependant, l'analyse urinaire et le dépistage radiologique des tumeurs uro-épithéliales et des carcinomes rénaux ne sont pas recommandés. L'analyse cytologique n'est pas recommandée pour le dépistage des tumeurs uro-épithéliales en dehors des patients aux antécédents de consommation abusive d'analgésiques.

► Données des recommandations européennes de l'EDTA (177)

Il n'existe pas de recommandation spécifique aux atteintes urothéliale ou rénale.

Un dépistage par échographie des tumeur des reins propres est possible. Aucune donnée quant à la fréquence de cet examen n'est connue.

► Conclusion

Toute hématurie macroscopique isolée impose un bilan pour rechercher une tumeur rénale ou urothéliale :

- échographie du haut et du bas appareil urinaire ;
- tomodensitométrie ;
- cystoscopie si les résultats des examens précédents sont négatifs.

Un examen échographique des reins natifs est recommandé une fois par an afin de diagnostiquer précocement une tumeur rénale.

2.8.6 Cancers colo-rectaux

L'adénocarcinome constitue la majorité des cancers colo-rectaux, dans les dix premières années qui suivent la transplantation rénale (cf. annexe 5). L'incidence de ces cancers coliques n'est pas augmentée chez les transplantés rénaux par rapport à la population générale selon les données du registre EDTA (199). Cependant, après dix ans, on assiste tant chez l'homme que chez la femme à une augmentation du risque de carcinome colique par un facteur 2 à 4 (4).

Les recommandations pour une surveillance régulière de l'apparition de cancers colo-rectaux proposées par l'American Cancer Society pourraient être appliquées aux transplantés rénaux. Les recommandations proposent chez l'homme comme chez la femme la recherche d'un saignement occulte dans les selles et une sigmoïdoscopie tous les 5 ans ; par la suite, un examen radiologique par lavement au baryum en double contraste tous les 5 ans, et une coloscopie tous les 10 ans (4).

► Données des recommandations américaines de l'AST (1)

L'incidence du carcinome colique est de 0,7 % chez les patients transplantés rénaux. Cette incidence n'augmente pas dans les dix premières années post-transplantation, puis augmente de 2 à 4 fois après dix années. Le carcinome colique représente 3,6 % des cancers chez le transplanté rénal.

La survie à 5 ans pour un carcinome colique dans la population générale est de 6 %.

Les arguments justifiant les recommandations sont les suivants : la détection précoce des cancers coliques dans la population générale permet une réduction de la mortalité ; le pronostic du carcinome colique détecté précocement chez le transplanté rénal apparaît identique à celui dans la population générale.

Les recommandations sont donc les suivantes : chez le transplanté âgé de plus de 50 ans, une détection d'un saignement occulte et une sigmoïdoscopie doivent être effectuées tous les 5 ans. Les patients ayant un risque accru de cancer colique doivent bénéficier d'une détection plus rapprochée.

L'examen clinique (toucher rectal) est insuffisant pour détecter les carcinomes rectaux.

► Données des recommandations européennes de l'EDTA (177)

La détection et la prévention des cancers des organes solides dans la population générale doit être strictement appliquée dans la population transplantée, qui est généralement à plus haut risque de cancer. Dans toutes ces conditions, il est recommandé de réduire l'immunosuppression quand cela est possible.

Tous les patients transplantés rénaux doivent bénéficier d'une recherche de saignement digestif occulte, ainsi que d'une détection de carcinome colique et d'autres cancers (lésions précancéreuses), selon les recommandations nationales disponibles.

► Conclusion

Le dépistage et le diagnostic précoce d'un cancer colo-rectal obéit aux mêmes règles que pour la population générale (recherche d'un saignement occulte dans les selles chez les patients à risque de cancer colo-rectal).

2.9 Suivi osseux du patient transplanté rénal

Les complications osseuses (ostéoporose, ostéonécroses aseptiques) consécutives à la transplantation rénale ont un impact majeur sur la santé. En effet, l'ostéoporose, fréquente, va entraîner des fractures aux complications sévères et handicapantes. Elle s'associe à une

morbidité et une mortalité importantes, ce qui justifie la publication de recommandations de suivi de la part de l'AST en 2000 (1) réactualisées par une revue générale en 2006 (4), et de l'EDTA (200).

Cependant, l'ostéopathie du transplanté rénal ne se limite pas à l'ostéoporose telle qu'elle est définie histologiquement en post-ménopause, mais regroupe plusieurs pathologies d'autant plus intriquées qu'elles surviennent chez un patient ayant un long passé d'ostéodystrophie rénale secondaire à son insuffisance rénale.

Une récente méta-analyse regroupant 33 études et 1 209 patients conclut à un effet favorable sur la densité minérale osseuse (DMO) des traitements antiostéoporotiques (mais sans données sur la prévention des fractures). Ces résultats confirment l'intérêt du suivi osseux des patients transplantés, dans la mesure où une action thérapeutique ciblée peut être efficace (201).

2.9.1 Ostéopénie et ostéoporose

L'OMS a défini en 1994 les critères ostéodensitométriques (DXA, *dual X-ray absorptiometry*) permettant le diagnostic de l'ostéoporose et de l'ostéopénie (202) :

- L'ostéopénie est caractérisée par une DMO au rachis lombaire et/ou à l'extrémité supérieure du fémur comprise entre 1 et 2,5 écarts types au-dessous de la moyenne des jeunes adultes (écart appelé T-score).
- L'ostéoporose est caractérisée par une DMO au rachis lombaire et/ou à l'extrémité supérieure du fémur abaissée de plus de 2,5 écarts types au-dessous de la moyenne des jeunes adultes (T-score < -2,5).

Le T-score permet d'appréhender le degré de fragilité osseuse et donc le risque fracturaire sans toutefois pouvoir préciser son mécanisme (ostéoporose post-ménopausique, ostéomalacie, hyperparathyroïdie, ostéopathie adynamique...). En association aux autres facteurs de risque de fracture, il permet également la décision thérapeutique.

Cette technique de référence peut présenter des difficultés d'interprétation, par exemple en présence de calcifications aortiques importantes majorant artificiellement la DMO et donc le T-score, ou d'application, la définition de l'ostéoporose par le T-score n'étant applicable que pour l'ostéoporose post-ménopausique des femmes caucasiennes, son utilisation chez l'homme ou pour d'autres ethnies n'étant pas validée (203).

Le lien entre ostéoporose densitométrique et le risque de fracture n'a pas été démontré chez l'insuffisant rénal comme dans la population générale. La mesure de la DMO ne constitue qu'une aide à l'évaluation du risque, et ne doit pas être utilisée comme seul critère pour débiter un traitement antifracturaire.

► Prévalence de l'ostéoporose densitométrique après transplantation rénale

Un an après leur transplantation, la DMO est réduite chez 76,2 % des patients, et seuls 23,8 % ont des DMO normales avec une corrélation statistiquement significative entre DMO fémorale, âge ($p < 0,01$), temps écoulé depuis la transplantation ($p < 0,005$), et IMC ($p < 0,01$). Le risque d'ostéoporose chez les femmes greffées est de 35,2 % *versus* 7,8 % chez les hommes, avec une nette influence du statut ménopausique (ostéoporose chez 50 % des femmes ménopausées contre 16,1 % en préménopause) (204).

► Évolution de la DMO en post-transplantation

La plupart des patients transplantés rénaux vont présenter une perte substantielle et rapide de leur DMO dans les 12 à 18 mois après leur transplantation (-5 à -10 % la première année de transplantation (205)). La perte de masse osseuse va ralentir par la suite mais persister, à un taux estimé à $-0,6 \pm 1,9$ % par an (*versus* 0,8 % en trois ans sur un groupe témoin) (206).

Dans une cohorte de 82 transplantés rénaux jeunes (âge moyen $35,5 \pm 11,7$ ans), sans hyperparathyroïdie ni comorbidité associée pouvant affecter le métabolisme osseux, à un an, la présence d'une ostéoporose densitométrique est corrélée positivement à un jeune âge, à un début de dialyse et une transplantation précoces ($p < 0,01$ et $p < 0,003$ respectivement). Sur les différents facteurs examinés, l'IMC élevé et la prise de poids sont des facteurs protecteurs de l'ostéoporose (207).

Cette perte initiale importante de DMO n'a pas été retrouvée dans une étude contrôlée, randomisée. Ainsi, Wissing *et al.* ne retrouvent à un an qu'une diminution modérée de DMO en fémoral ($-2,3 \pm 0,9$ %), diminution corrélée à la dose cumulative de stéroïdes durant la première année et aussi à une corticothérapie prétransplantation (perte de DMO lombaire $-4,6 \pm 1,4$ % *versus* $-0,8 \pm 1,1$ %). Ce résultat pourrait être expliqué par des doses cumulatives de stéroïdes faibles ($3,6 \pm 1,1$ g) contrairement aux doses habituelles de 5 à 16 g (208).

Le suivi prospectif d'une cohorte de 65 patients (41 hommes et 24 femmes) traités par ciclosporine ou tacrolimus et corticoïdes permet de constater qu'à trois ans environ 36,5 % des patients ont perdu de la DMO, 30,6 % ont une DMO stable et 30,8 % ont un gain significatif. Pour la plupart des patients la perte osseuse a lieu dans les six premiers mois. Il est à noter que dans cette étude récente où de faibles posologies de corticoïdes ont été utilisées, il n'a pas été démontré de relation entre la corticothérapie et la perte de DMO (209).

► Conséquences fracturaires

L'incidence des fractures survenant après transplantation rénale, leur localisation et leurs conséquences sur la qualité de vie ont été peu étudiées.

Dans une étude transversale concernant 54 femmes transplantées rénales âgées en moyenne de 47 ans, la prévalence des fractures à basse énergie est de 32 %, touchant par ordre décroissant le rachis dorsal, la hanche, l'avant-bras, le tibia, les métatarsiens (210). Il peut s'agir de fractures nettes transcorticales mais également de fractures sous-chondrales épiphysaires, parfois multifocales avec un tableau clinique polyalgique, associé par certains aux anticalcineurines (SAPPIC ou syndrome algique polyarticulaire probablement induit par la ciclosporine) (211). La prévalence fracturaire semble plus élevée chez les diabétiques traités par transplantation rein-pancréas, avec 45 % dans une étude transversale concernant 31 patients (212) et 48,5 % dans une étude rétrospective de 35 patients (213). Une incidence cumulative de fracture de 60 % à 15 ans (*versus* 20 % pour une population non transplantée témoin) a été retrouvée dans une étude concernant 86 patients, avec un net excès de fractures des membres inférieurs chez les diabétiques (214).

Le délai moyen entre transplantation et fractures périphériques serait de trois ans (215).

Dans une étude de cohorte concernant 101 039 patients aux USA de 1990 à 1999, le risque relatif de fracture du fémur chez le transplanté rénal est estimé à 3,3 pour 1000 patients /année, contre 2,9 chez le dialysé (216). Ces chiffres sont similaires à ceux d'une étude transversale concernant 100 greffés rénaux et concluant à un risque relatif de fracture (plutôt périphériques) multiplié par 3 (217).

L'âge est un facteur de risque important, avec pour chaque tranche de dix années supplémentaires une augmentation du risque de 55 %. Les femmes ont 64 % de risque supplémentaire par rapport aux hommes, et les diabétiques, trois fois plus de chance d'avoir une fracture que les non diabétiques. Enfin, les patients dialysés depuis plus de 12 mois au moment de leur transplantation ont un risque fracturaire de 91 % plus élevé que les patients dialysés moins de trois mois. Il faut attendre 630 jours après la transplantation pour que le risque fracturaire redevienne égal à celui des dialysés moins de trois mois (216). Ces mêmes résultats sont retrouvés dans une cohorte espagnole chez 123 patients présentant

des douleurs articulaires ou osseuses (204).

► **Facteurs favorisant l'ostéoporose**

La pathogénie de l'ostéoporose des transplantés rénaux est complexe, multifactorielle et encore incomplètement élucidée. Outre les facteurs de risque classiques de l'ostéoporose, les candidats à la transplantation sont exposés à des médicaments toxiques pour l'os (par exemple diurétiques de l'anse, corticoïdes) et à des anomalies phosphocalciques caractéristiques de l'ostéodystrophie rénale. En post-transplantation, la persistance d'une hyperparathyroïdie et la toxicité des drogues immunosuppressives semblent jouer un rôle primordial pour expliquer la survenue d'une perte de DMO et de fractures.

Hyperparathyroïdie persistante

L'insuffisance rénale, la carence en 25(OH)D3 et l'hyperparathyroïdie vont accentuer chez le transplanté rénal la perte de DMO.

● **Analyse de la littérature récente**

Après la transplantation, le processus d'involution des glandes parathyroïdiennes peut nécessiter quelques mois à plusieurs années. Sur 1 165 patients greffés de 1989 à 2000, la PTH est supérieure à la normale chez 63 % à J0, 40 % entre 12 et 24 mois et 36 % entre 48 et 60 mois post-transplantation avec une clairance de la créatinine moyenne de 51 ± 20 ml/min (218). Dans une étude avec suivi longitudinal de 124 patients sur cinq ans, une hyperparathyroïdie est présente chez 44,5 % des patients. L'ensemble des marqueurs de formation ou de résorption osseuse sont supérieurs à la normale, avec excès de résorption et normalisation après 3 à 5 ans des marqueurs de formation osseuse. Dans cette étude, l'hyperparathyroïdie est le facteur le plus important favorisant la perte de DMO (219). La conclusion est similaire dans une autre étude transversale concernant 134 hommes greffés rénaux (âge moyen 49 ans) (215).

Le suivi longitudinal pendant trois ans de 126 transplantés confirme la corrélation entre ostéocalcine et PTH et diminution de la DMO, et entre traitement par prednisone et baisse de DMO. Enfin, les patients ayant une masse osseuse très diminuée (< 80 % de la normale) ont une mortalité très augmentée par rapport aux autres patients (6,3 % par an, *versus* 2,2 % par an). Dans cette étude, le traitement par vitamine D améliore la DMO (220).

Cependant, pour d'autres auteurs, la concentration de PTH prédit mal le risque d'ostéoporose (221). Dans les rares études où une histomorphométrie est effectuée, la concentration de PTH n'est pas corrélée à la baisse du volume osseux. Sur 57 patients transplantés depuis plus de 5,6 ans, l'étude histologique montre que l'hyperparathyroïdie ne prédomine pas puisque 45 % ont un *turn-over* bas, 28 % un *turn-over* normal et 26 % un *turn-over* élevé, alors même que 2/3 ont une fonction rénale altérée et une PTH élevée avec des concentrations de 1,25(OH)2D et 25(OH)D normales. Le volume osseux et le *turn-over* osseux diminuent de façon parallèle avec la durée de la transplantation. Les corticoïdes sont le seul déterminant du volume osseux et du bas *turn-over*. Pour ces auteurs, il est possible que l'apparente résistance à la vitamine D soit due à son récepteur osseux (222). Montalban retrouve les mêmes résultats chez 29 patients divisés en deux groupes selon leur clairance de la créatinine. Dans le groupe A, la clairance de la créatinine est supérieure à 70 ml/min, les concentrations de calcitriol sont normales ; seuls 3 patients ont un *turn-over* osseux élevé, 1 un *turn-over* bas, et 8 sont normaux. Dans le groupe B, avec une clairance inférieure à 70 ml/min, la PTH est élevée chez 11 patients sur 17 : les données histomorphométriques sont identiques à celles du groupe A. Il n'y a donc pas de corrélation entre la PTH et le *turn-over* osseux. Pour ces auteurs, la normalité des concentrations de calcitriol semble indiquer une résistance osseuse à la vitamine D (223).

L'hyperparathyroïdie pourrait être favorisée par une carence en 25(OH)D comme l'évoquent plusieurs études récentes (224,225). Dans une étude transversale sur 28 transplantés

rénaux, les concentrations de 1,25(OH)₂D₃ sont normales et ne sont corrélées ni à la 25(OH)D ni à la PTH. En revanche, la PTH est corrélée négativement à la 25(OH)D et à la clairance de la créatinine. De plus, seuls 4 soit 14,3 % des patients ont des concentrations de 25(OH)D supérieures à 30 ng/ml (224). Cette prévalence élevée d'hypovitaminose D est retrouvée dans une étude transversale allemande chez 31 greffés rénaux : la 25(OH)D sérique, mesurée en fin d'hiver (février-mars), est significativement plus basse chez les greffés que chez les sujets témoins (en moyenne 10,9 ng/ml contre 20 ng/ml ; p = 0,007). Chez 10 patients les concentrations sont indétectables, et pour un seul greffé la 25(OH)D est supérieure à 30 ng/ml (225).

Les marqueurs du remodelage osseux, marqueurs de formation (ostéocalcine, phosphatase alcaline osseuse) ou de résorption (pyridinolines, télépeptides C et N du collagène de type I), pourraient remplacer l'histomorphométrie. Malheureusement, ces marqueurs sont pour la plupart à élimination rénale. L'accumulation en présence d'une insuffisance rénale pourrait expliquer les discordances entre différentes études (226,227).

- Données des recommandations de l'AST (1)

- Incidence

Dix à 20 % des patients développent une hypercalcémie secondaire à une hyperparathyroïdie durant la première ou la deuxième année post-transplantation rénale.

- Conséquence

L'hyperparathyroïdie peut entraîner une hypercalcémie symptomatique, une atteinte rénale, des calcifications des tissus mous et une déminéralisation osseuse.

- Arguments justifiant les recommandations

L'hyperparathyroïdie est fréquente, et ses conséquences sont suffisamment sévères pour que le dosage de la PTH soit effectué en routine. L'involution de l'hyperplasie des parathyroïdes après transplantation peut prendre des années. L'incidence de l'hyperparathyroïdie réfractaire en post-transplantation peut être diminuée par un meilleur contrôle des paramètres phosphocalciques avant la greffe.

- Recommandations

La calcémie doit être surveillée tout les mois les six premiers mois, puis tous les 2 mois jusqu'à un an, puis annuellement. Chez les patients ayant une hypoalbuminémie, la calcémie corrigée ou le dosage du calcium ionisé doivent être utilisés. La concentration de PTH intacte doit être dosée à 6 mois, 12 mois, et annuellement par la suite.

- Actualisation des recommandations de l'AST à partir des données de la revue générale de 2006 (4)

Le dosage régulier de la vitamine D peut être proposé. Une parathyroïdectomie avant ou rapidement après la transplantation peut être nécessaire chez des patients ayant une hyperparathyroïdie sévère. L'intérêt du cinacalcet chez le transplanté est en cours d'évaluation.

- Données des recommandations européennes de l'EDTA pour l'hyperparathyroïdie (200)

- Arguments justifiant les recommandations

La plupart des patients normalisent leur PTH rapidement après la transplantation, mais certains gardent une hyperparathyroïdie secondaire ou développent une hyperparathyroïdie tertiaire. L'utilisation de vitamine D et d'une supplémentation calcique aide à normaliser les concentrations de PTH. En cas d'hyperparathyroïdie tertiaire sévère, la parathyroïdectomie peut être indiquée.

- Recommandations

Une hyperparathyroïdie tertiaire peut être observée un an après une transplantation, une involution spontanée est possible si l'on peut attendre.

Autres facteurs intervenant sur l'os du transplanté

- Les glucocorticoïdes

Dans toutes les études, la corticothérapie a été incriminée comme l'un des facteurs principaux de l'ostéoporose chez le transplanté. Son action est complexe, avec principalement une inhibition directe très précoce et multimodale de la fonction ostéoblastique mais également une augmentation de la résorption osseuse indirecte (notamment en diminuant l'absorption digestive du calcium et en diminuant la sécrétion des hormones sexuelles) (228). La diminution de la DMO et la désorganisation architecturale sont dose et temps-dépendantes et prédominent sur l'os trabéculaire (205). Cette toxicité reste imprévisible à l'échelle individuelle. Les faibles doses de corticoïdes voire l'absence de corticothérapie des protocoles d'immunosuppression moderne s'associent à une moindre baisse de la DMO dans les 12 à 18 mois après la transplantation (208,229,230). Cependant, chez ces 65 patients (209), 30,8 % des patients perdent de la DMO à 1 an avec 5 mg/jour de prednisone sans qu'aucun facteur de risque d'ostéoporose ne puisse être identifié. Dans une cohorte de patients transplantés traités par ciclosporine et prednisone, suivi sur 12 mois, la perte de masse osseuse est significativement plus importante dans les sous-groupes ayant reçu les doses cumulées les plus fortes de corticoïdes (231).

- Les anticalcineurines

Peu d'études comparatives sont disponibles chez l'homme. Une étude comparative avec suivi densitométrique de 12 mois chez 26 patients transplantés rénaux montre une augmentation significative de la DMO (+ 10 % en moyenne) pour le groupe « tacrolimus + corticoïdes à petites doses » (n = 7), contre une stabilité de la DMO dans un groupe « ciclosporine + corticoïdes à dose normale » (231), des résultats similaires dans une étude de suivi de 64 transplantés rénaux. À six mois, la perte de masse osseuse est de -0,005 g/cm² pour les patients traités par tacrolimus, contre -0,071 g/cm² pour les patients sous ciclosporine (232).

En revanche, dans une étude ayant inclus 32 patients, une stabilité de la DMO lombaire et fémorale est retrouvée à un an tant sous tacrolimus (n = 22) que sous ciclosporine (n = 10) associés dans les deux cas à 5 mg/jour de prednisone permettant d'évoquer le rôle prépondérant de la dose de stéroïdes dans l'évolution de la DMO (233).

- L'hypogonadisme

L'âge et le sexe sont des facteurs de risque d'ostéoporose chez le transplanté rénal comme dans la population générale. Les femmes ont un risque fracturaire plus élevé que les hommes, et les femmes ménopausées plus que les femmes non ménopausées. Cueto-Manzano a suivi 30 patients transplantés, 16 hommes, 14 femmes (dont 8 ménopausées). La concentration d'œstradiol est significativement liée au statut osseux, alors qu'il n'a pas pu être mis en évidence de lien entre le statut osseux et la concentration de testostérone (234). Dans une étude rétrospective de 67 patients âgés de 47 ans en moyenne et greffés depuis plus de six ans, une concentration d'œstradiol basse était corrélée en post-ménopause à une perte osseuse accélérée. Aucun lien n'a été retrouvé entre concentrations abaissées de testostérone et masse osseuse (235).

Autres facteurs de risque d'atteinte osseuse non liés à la transplantation

Chez le transplanté rénal, vont se cumuler les facteurs de risque de dégradation osseuse du sujet non transplanté, liés à la pathologie rénale préalable à la transplantation, et ceux liés à l'immunosuppression post-transplantation.

Les facteurs de risque pris en compte pour l'estimation du risque de fracture dans la population générale sont les suivants (236) :

- Âge
- T-score du rachis lombaire et/ou de l'extrémité supérieure du fémur
- Antécédent personnel de fracture
- Corticothérapie ancienne ou actuelle

- Antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les parents du 1^{er} degré
- Diminution de l'acuité visuelle
- Diminution de la masse corporelle (< 19 kg/m²)
- Troubles neuromusculaires ou orthopédiques
- Tabagisme

Chacun de ces facteurs est important pour la décision thérapeutique, cependant aucun index de risque fracturaire composite n'est disponible (un tel index est en cours de réalisation par l'OMS).

► **Recommandations des sociétés savantes pour la prise en charge de la fragilité osseuse**

Données des recommandations de l'AST pour la prise en charge de l'ostéopathie du transplanté rénal (1)

- Incidence : elle est supérieure à 60 %.
- Conséquences : les conséquences de l'ostéoporose sont des douleurs osseuses et des fractures. Le seuil de risque de fracture pour les transplantés rénaux n'est pas déterminé. Il est de 0,900 g/cm² pour la colonne lombaire, et de 0,600 g/cm² pour le col fémoral dans la population générale.
- Arguments justifiant les recommandations
- Il existe des traitements efficaces contre la perte cortico-induite de densité minérale osseuse (DMO), qui permettent de diminuer l'incidence des fractures et des douleurs osseuses. Il existe peu d'études contrôle randomisées chez le transplanté.
- Il existe peu de données sur les valeurs des marqueurs biologiques osseux chez le transplanté rénal.
- La ciclosporine provoque une ostéoporose chez l'animal par augmentation du remodelage osseux ; il n'existe pas de données chez l'homme.
- L'ostéoporose cortico-induite est dose et temps-dépendante avec une déminéralisation rapide la première année et une stabilisation après la deuxième année.
- Recommandations de l'AST, actualisées à partir des données d'une revue générale (4)
- La carence en vitamine D, l'insuffisance des apports calciques et le traitement immunosuppresseur favorisent l'ostéoporose. La ciclosporine favorise les ostéonécroses aseptiques. Le tacrolimus semble moins toxique pour la DMO.
- La vitamine D associée au calcium semble améliorer la DMO. Les bisphosphonates semblent intéressants en cas de *turn-over* augmenté. Le cinacalcet n'a pas assez été étudié chez le transplanté.

Données des recommandations européennes de l'EDTA (200)

- Incidence : elle est supérieure à 60 %.
- Arguments justifiant un suivi et une prévention de l'ostéoporose
- Lorsque la clairance rénale du patient transplanté est inférieure à 60-70 ml/min, il apparaît un risque de développer une ostéopathie.
- L'effet des corticoïdes sur l'os du patient transplanté est d'autant plus complexe qu'il intervient chez des patients qui ont du fait de leur pathologie rénale un os remanié, et que d'autres immunosuppresseurs ayant une toxicité osseuse sont associés.
- La DMO baisse d'environ 10 % au cours de la première année, en fonction de la durée et de la dose de corticothérapie reçue.
- Les corticoïdes inhibent la formation osseuse par diminution du recrutement ostéoblastique, de la synthèse de collagène de type I, de l'absorption de calcium intestinal, de la sécrétion d'oestrogène et de testostérone et par inhibition de la sécrétion hypophysaire de GH et donc de IGF-1.

- Ils augmentent la résorption osseuse par stimulation des ostéoclastes, et la perte calcique par fuite urinaire du calcium.
- La ciclosporine augmente le remodelage osseux chez le rat, pas de preuve chez l'homme.
- Le tacrolimus a le même effet. Le sirolimus a un effet négatif sur le remodelage osseux chez le rat, pas de preuve chez l'homme. Le mycophénolate et l'azathioprine n'ont pas d'effet osseux reconnu.

2.9.2 Autres conséquences osseuses

Les ostéonécroses aseptiques (ONA) épiphysaires sont une complication connue et invalidante de la transplantation rénale. La corticothérapie est le facteur de risque principal avec un risque important pour les bolus et les fortes doses de corticoïdes (237).

Les fréquences sont variables selon les séries, 20 % pour les plus anciennes et 3 % pour les plus récentes (4,5 % selon Le Parc), du fait de la réduction des doses de corticoïdes. L'incidence réelle est probablement sous-estimée du fait de la mauvaise corrélation entre radiologie et clinique. Une étude prospective chez 49 greffés avec IRM systématique du bassin à J17 et à 5,9 mois retrouve 4 % d'ONA de hanche (238). Le diagnostic précoce est assuré par l'IRM, méthode la plus sensible, ou à défaut par la scintigraphie.

La localisation préférentielle est la hanche, le plus souvent bilatérale et rapidement évolutive, avec des conséquences locomotrices souvent majeures nécessitant un remplacement prothétique précoce. Le délai de survenue après transplantation est de 8,9 mois (239).

2.9.3 Conclusion

Les patients transplantés rénaux présentent fréquemment une pathologie osseuse avec un risque fracturaire élevé (risque lié à une ostéopathie complexe préalable à la transplantation et à la toxicité osseuse des drogues immunosuppressives) et des ostéonécroses favorisées surtout par la corticothérapie. Cette ostéopathie complexe justifie une prise en charge spécialisée rhumatologique, les décisions thérapeutiques devant être prises de façon collégiale avec les médecins en charge du suivi du patient.

Le suivi osseux du transplanté rénal comprend les éléments suivants :

- une mesure de la taille une fois par an, à comparer à la taille mesurée avant transplantation ;
- un interrogatoire une fois par an, recherchant les facteurs de risque pour l'estimation du risque de fracture ;
- une calcémie et une phosphatémie lors du bilan biologique prévu pour chaque consultation ;
- un dosage sérique de vitamine D [25(OH)D3] et de parathormone à 3 mois et à un an post-transplantation, puis une fois par an ensuite ;
- un examen densitométrique osseux 3 mois après la transplantation, à comparer à l'examen densitométrique réalisé en prétransplantation. Le suivi densitométrique ultérieur dépend du T-score à 6 mois post-transplantation : s'il est normal, l'examen densitométrique est répété tous les 2 ans ; sinon, ou en cas de modification de l'immunosuppression, notamment de la corticothérapie ou d'intervention thérapeutique spécifique, la fréquence peut être augmentée.

La prévalence de l'ostéonécrose, rarement diffuse, atteignant le plus souvent la tête fémorale de façon bilatérale, très arthogène, justifie la réalisation d'une IRM du bassin au moindre doute clinique.

Des douleurs osseuses ou ostéo-articulaires diffuses sont parfois décrites, associées probablement aux anticalcineurines (syndrome algique polyarticulaire probablement induit

par la ciclosporine ou SAPPIC). Dans cette situation, un avis rhumatologique est recommandé.

Tableau 12. Proposition de suivi clinique, biologique et densitométrique des anomalies osseuses chez le transplanté rénal.

0-1 mois	1-3 mois	4-6 mois	7-12 mois	13-24 mois	> 25 mois
Examen clinique	1x/semaine	1x/15 jours	1x/mois	1x/6 mois	1x/6 mois
Calcium et Phosphore sériques	1x/mois	1x/15 jours	1x/mois	1x/4 mois	1x/4 mois
PTH native	À 3 mois	Mois 12	1x/an	1x/an
25(OH)D3	À 3 mois	1x/an	1x/an
1-25(OH)2D3	À 3 mois	1x/an	1x/an
Albumine	1x/mois	1x/3 mois	1x/3 mois
Phosphaturie	Si signes d'appel seulement
Densitométrie osseuse (DXA)	Mois 0	À 6 mois	Pour la suite suivi en fonction du T-score

2.10 Prévention des infections

La majeure partie des données ci-dessous est issue des recommandations établies en 2004 par l’American Society of Transplantation après revue systématique de la littérature et analyse critique des données selon les critères de l’Infection Disease Society of America (240,248).

2.10.1 Cytomégalovirus (CMV)

► Analyse de la littérature récente

Le CMV est un virus à double brin d’ADN, de la famille des bêta *Herpesviridae* (HHV5), qui se développe lentement dans de multiples types de cellules, notamment les cellules épithéliales, endothéliales, et les leucocytes (249).

Une infection à CMV se définit par la mise en évidence d’une réplication virale sans signe biologique ou clinique. La maladie à CMV associe une réplication virale et des signes biologiques ou cliniques : une fièvre, une atteinte d’organe (pneumopathie, hépatite, colite, diarrhée, gastrite, chorioretinite), une leucopénie, une cytolysé hépatique, une hypoxie (250).

Les infections à CMV favorisent le rejet aigu, probablement par la libération par les lymphocytes T cytotoxiques de cytokines comme le TNF et l’IL10 (251), mais aussi les néphropathies chroniques d’allotransplantation (252).

La fréquence des infections à CMV est fonction du statut sérologique du transplanté rénal. Dans une étude reprenant les données des patients transplantés rénaux hospitalisés aux États-Unis pour une maladie à CMV entre juillet 1994 et juin 1997 (33 479 patients), l’incidence était de 1,26 %. Soixante dix-neuf pour cent des cas survenaient dans les six mois après la transplantation et 9,2 % après la première année. La manifestation la plus fréquente de la maladie à CMV était la pneumopathie pour 17 % des patients. Les patients D+R-, c’est-à-dire receveurs séronégatifs pour le CMV (R-) ayant reçu un rein d’un donneur séropositif pour le CMV (D+), avaient un risque d’hospitalisation plus élevé pour une maladie à CMV (*adjusted odds-ratio*, AOR = 5,19 ; IC95 % [3,89-6,93]) que celui des patients D+R+, et le risque de décès associé à une hospitalisation pour maladie à CMV était également plus élevé (AOR = 1,32 ; IC95 % [1,02-1,71]) (253).

Le suivi de la séroconversion des patients transplantés rénaux R- peut être intéressant car prédictive du risque de maladie à CMV. Dans une étude prospective de 352 patients D+R-

traités préventivement par ganciclovir, ou valaciclovir, et suivis 12 mois, la séroconversion à 100 jours (date d'arrêt de la prophylaxie anti-CMV) n'était pas prédictive du risque de maladie à CMV (maladie à CMV 13,3 % avec séroconversion *versus* 17,8 % sans séroconversion), alors qu'à 6 mois et 12 mois la séroconversion à IgG devenait prédictive. Seulement 1,2 % des patients séropositifs pour le CMV développaient une maladie à CMV, *versus* 10 % des séronégatifs ($p = 0,002$) (254), dans un délai moyen de 167 jours post-transplantation. L'infection était symptomatique chez 67 % des patients (255).

Les traitements préventifs ou préemptifs⁴ permettent de retarder l'apparition de l'infection et de la maladie à CMV après la transplantation, sans toutefois l'éradiquer.

Malgré un traitement préventif de 3 mois par ganciclovir, la réactivation tardive du CMV chez les patients à risque élevé de maladie à CMV (D+R- ; D+R+) a été mise en évidence dans une étude rétrospective de 41 patients transplantés rénaux. Une antigénémie CMV était retrouvée chez 51 % des patients dans un délai moyen de 167 jours post-transplantation. L'infection était symptomatique chez 67 % des patients (255).

Des résultats similaires ont été retrouvés dans deux autres études (256,257).

Une étude cas-témoins réalisée chez 370 patients transplantés rénaux (256), dont 213 « cas » ayant reçu une prophylaxie par ganciclovir pendant 12 semaines et 157 « témoins », a montré que l'apparition de l'infection à CMV était retardée chez les patients recevant du ganciclovir ($23,4 \pm 10,9$ semaines *versus* $9,8 \pm 5,6$ semaines, $p = 0,03$). Mais la prophylaxie n'empêchait pas l'apparition de l'infection à CMV qui était retrouvée chez 9 % des patients sous ganciclovir et chez 4 % des patients n'ayant pas reçu de ganciclovir ($p = 0,003$). Malgré ses limites méthodologiques (groupe témoin historique), cette étude montre quand même que la prophylaxie par ganciclovir retarde mais ne supprime pas l'infection à CMV.

Chez 54 patients traités préventivement par ganciclovir pendant 3 mois et suivis prospectivement pendant un an (257), une PCR positive à CMV a été retrouvée chez six patients à l'arrêt du traitement et chez deux patients dans les deux semaines qui ont suivi. Six des huit patients ayant une PCR positive pour le CMV étaient D+R-. Trois des huit patients ont développé une maladie à CMV. Un patient a présenté une maladie à CMV tardive, 25 semaines après transplantation alors que la PCR était négative en fin de prophylaxie ou deux semaines après.

► Données issues des recommandations de l'AST (1)

L'incidence et la sévérité des infections à CMV dépendent de la présence d'une infection latente chez le donneur, du statut immunologique du receveur et du traitement immunodépresseur. Les infections à CMV entraînent une morbidité et des risques de décès notables et sont associées à une diminution du taux de survie du transplant.

La prévention anti-CMV chez tous les transplantés rénaux est coûteuse, expose un grand nombre de patients au risque thérapeutique de façon inutile et peut favoriser l'émergence de mutants résistants. Il est préférable de sélectionner les patients les plus à risque de développer une infection symptomatique à CMV pour les traiter.

La recherche périodique d'infections à CMV est recommandée : anticorps anti-CMV, cultures virales traditionnelles, PCR qualitative, PCR quantitative, culture rapide, méthodes de détection des antigènes précoces CMV. La prophylaxie est recommandée pour les patients :

- R+,D+ avec traitement antilymphocytaire
- R+,D+ sans traitement antilymphocytaire
- R+,D- avec traitement antilymphocytaire

4. Traitement préemptif : traitement précoce de l'infection active asymptomatique (marqueurs biologiques positifs).

- R+,D- sans traitement antilymphocytaire
- R-,D+ avec traitement antilymphocytaire
- R-,D+ sans traitement antilymphocytaire
- R-,D- avec ou sans antilymphocytaires (non nécessaires)

► **Actualisation des recommandations de l'AST à partir des données de la revue générale de 2006 (4)**

Le CMV est la cause principale des complications infectieuses chez les patients transplantés. Il peut provoquer une maladie grave ; il est aussi impliqué dans le rejet aigu du transplant. Le risque d'infection à CMV est majeur dans les quatre premiers mois après une transplantation ; il est déterminé essentiellement par le statut sérologique du receveur et du donneur.

Les atteintes sont essentiellement pulmonaires et gastro-intestinales. En raison des dégâts importants qu'il peut entraîner, la prévention anti-CMV est requise. Des « *guidelines* » ont été définies dans la période précoce de la transplantation rénale.

La sélection des patients à haut risque de développer une infection symptomatique à CMV doit permettre de proposer un traitement prophylactique adapté pour diminuer les coûts, les problèmes d'allergies au traitement et l'émergence de mutants résistants. Récemment des techniques de PCR quantitative en temps réel permettent des détections de l'ADN circulant du CMV à des concentrations très faibles.

La recherche par PCR du CMV tous les 3 mois la première année n'est actuellement pas recommandée chez l'ensemble des patients. La persistance ou la récurrence d'une infection à CMV doit faire suspecter l'apparition d'un mutant résistant au ganciclovir. Ces patients doivent être traités par un autre traitement antiviral.

► **Données des recommandations européennes de l'EDTA (258)**

- Incidence

Après transplantation rénale, 30 à 80 % des patients D+R- ont une infection à CMV, et 30 à 60 % une maladie. Le patient peut avoir soit une primo-infection, s'il est séronégatif pour le CMV, soit une réactivation, s'il est séropositif. Le risque dépend du statut sérologique du donneur, du receveur, et de l'immunosuppression.

Les maladies à CMV étaient la principale cause de mortalité précoce chez le transplanté rénal, et restent actuellement la première cause de morbidité.

Le risque de contamination est important par tous les produits sanguins, en raison de la latence du virus présent dans les cellules mononucléées sanguines. Les patients à risque doivent bénéficier de produits sanguins CMV- ou déleucocytés.

- Arguments justifiant les recommandations

En raison des risques vitaux, il est recommandé de traiter toute maladie à CMV documentée. L'immunosuppression doit être adaptée en cas de maladie sévère.

Dans les six premiers mois, une réplication virale dans le sang peut se compliquer de dissémination et de maladie à CMV, notamment de pneumopathie. Il existe aussi des risques de rejet aigu.

La détection après six mois d'une infection à CMV peut traduire une infection persistante ou chronique.

Le risque le plus élevé concerne les patients D+R-, avec 60 à 80 % de risque de primo-infection et de maladie à CMV.

Chez les receveurs à risque et en cas de traitement antilymphocytaire il est nécessaire de prescrire une prophylaxie.

Il existe cinq types de prophylaxie possible :

- Sélection d'un donneur séronégatif pour le CMV pour un R-, difficilement praticable
- Perfusion d'Ig anti-CMV (400 mg/kg) 1 fois/semaine pendant 6 semaines
- Aciclovir *per os* 3200 mg/jour pendant 12 semaines
- Ganciclovir IV ou *per os* 1 g x 3/jour pendant 2 à 12 semaines ; il existe un risque de développer des résistances au traitement
- Valaciclovir *per os* 2 g x 2/jour pendant 90 jours

En cas de rejet aigu, le renforcement de l'immunosuppression peut favoriser la réactivation d'un CMV, et inversement la maladie à CMV augmente le risque de rejet aigu.

- **Recommandations**

- Le statut sérologique du receveur et du donneur pour le CMV doit être systématiquement évalué, afin de quantifier le risque d'infection ou de maladie à CMV pour le receveur et de proposer à celui-ci un traitement préventif ou curatif adapté.
- En raison de la fréquence élevée des infections à CMV, une surveillance systématique doit être effectuée durant les trois premiers mois. Cette surveillance doit être poursuivie jusqu'à six mois ou plus en cas de suspicion clinique ou biologique de maladie à CMV.
- La surveillance des infections à CMV doit inclure la recherche d'antigènes précoces intraleucocytaires du CMV (Ag pp65) ou des techniques plus sensibles. Une sérologie peut être effectuée pour rechercher une séroconversion ou la transition des IgM vers les IgG anti-CMV.
- Afin de limiter les risques d'infection, les R- doivent recevoir des produits sanguins CMV- ou déleucocytés.
- Les R- transplantés avec un rein de D+ ou de statut sérologique inconnu doivent bénéficier d'une prophylaxie anti-CMV débutée dès la transplantation.
- Durant la première année, tous les R+ traités par des anticorps antilymphocytaires (polyclonaux ou monoclonaux) ou présentant un rejet aigu corticorésistant doivent avoir une prophylaxie anti-CMV.
- Tout patient ayant une maladie à CMV active doit être traité.
- Tout patient ayant une infection asymptomatique à CMV précoce après une transplantation doit être traité.
- Les rejets aigus sont associés à des infections à CMV. Dans ces cas, l'infection ou la maladie à CMV doit d'abord être traitée, avant le traitement du rejet.

► **Conclusion**

Les traitements préventifs ou préemptifs permettent de retarder l'apparition de l'infection et de la maladie à CMV après la transplantation, sans toutefois l'éradiquer. Il est donc recommandé de rechercher une réplication du CMV devant les signes cliniques ou biologiques suivants :

- fièvre ;
- atteinte d'organe (pneumopathie, hépatite, colite, gastrite, chorioretinite, diarrhée) ;
- leucopénie ;
- cytolysé hépatique ;
- hypoxie ;
- zona ou herpès extensif.

Le suivi systématique du statut sérologique du patient pour le CMV ou de la réplication du CMV est à réaliser en fonction des habitudes et selon les modalités définies par le centre de transplantation.

2.10.2 Parvovirose B19

Sauf mention de référence contraire, les données ci-dessous sont issues des recommandations de l'AST de 2004 sur les infections liées au *Parvovirus* B19 après transplantation d'organes solides (241).

► Épidémiologie

Le *Parvovirus* B19 est un virus ADN simple branche membre de la famille des *Parvoviridae* de genre *Erythrovirus*. L'infection à *Parvovirus* est une infection commune chez l'enfant d'âge scolaire, et 30 à 60 % des adultes sont séropositifs.

Chez l'enfant et l'immunocompétent, l'infection à *Parvovirus* se limite à un érythème de type exanthème rarement accompagné de signes respiratoires ou d'arthrite. Le *Parvovirus* affecte de façon privilégiée les précurseurs érythrocytaires médullaires ; la prolongation de cette infection chez le sujet immunodéprimé est susceptible d'entraîner leur déplétion, responsable d'une anémie sévère arégénérative. Aussi, l'infection à *Parvovirus* B19 chez l'immunodéprimé se présente typiquement comme une anémie aplasique pure avec un taux de réticulocytes extrêmement bas. Son incidence quoique non définitivement établie semble varier entre 1 et 2 %. L'infection à *Parvovirus* peut s'accompagner de fièvre, de rash cutanés et moins fréquemment d'une atteinte hépatique et d'une pancytopenie (241).

La transmission se fait habituellement par les sécrétions respiratoires de patients atteints. Chez l'immunodéprimé infecté, l'excrétion virale respiratoire peut être prolongée dans le temps, à l'origine d'infections nosocomiales dans l'unité de transplantation : le personnel soignant, en particulier les femmes enceintes, doivent éviter le contact avec des patients greffés porteur d'une anémie par le port de masque, pour protéger tant le patient que le soignant (241).

Le diagnostic d'infection à *Parvovirus* B19 peut être effectué par recherche sérologique (IgG-IgM), histologie médullaire et/ou détection de l'ADN viral par technique PCR. La présence d'IgM circulant anti-*Parvovirus* B19 témoigne d'une infection dans les deux à quatre mois qui précèdent ; la persistance d'IgM semble témoigner d'une infection persistante. L'histologie médullaire typiquement retrouve des pronormoblastes géants (241).

La recherche par PCR de l'ADN viral du *Parvovirus* B19 est probablement la technique optimale pour diagnostiquer une infection chez l'immunodéprimé. Cependant celle-ci peut devenir positive plus de neuf mois post-infection. La valeur prédictive positive de la recherche d'ADN par PCR est haute chez le patient immunodéprimé porteur d'une anémie aplasique. Un traitement par immunoglobulines polyvalentes peut être efficace (241).

► Prévention

La réalisation d'un sérodiagnostic de *Parvovirus* tant chez le donneur que chez le receveur d'un transplant rénal n'est pas recommandée. La proposition d'éviter le contact avec les enfants ou les patients porteurs d'une infection active ne fait l'objet d'aucun consensus (241).

► Conclusion

Il n'est pas recommandé de sérodiagnostic systématique du *Parvovirus*.

2.10.3 Infection à *Papillomavirus*

Sauf mention de référence contraire, les données ci-dessous sont issues des recommandations de l'AST de 2004 sur les infections liées au *Papillomavirus* après transplantation d'organes solides (242).

► Épidémiologie

Les infections à *Papillomavirus* humain (HPV) sont largement répandues dans la population générale. Elles sont responsables de lésions à type de verrues cutanées et ano-génitales par infection des cellules épithéliales cutanées et muqueuses. La transmission se fait habituellement par un contact étroit avec une personne infectée. La combinaison de la présence d'infection à HPV et de l'exposition aux ultraviolets prédispose aux lésions pré malignes et au cancer cutané (242).

Une étude française (259) réalisée sur une cohorte de 1 002 adultes receveurs d'organes solides, dont 75 % de transplantés rénaux, a montré que 2,3 % des patients présentaient des lésions ano-génitales (11 femmes et 12 hommes). Sur les 23 lésions ano-génitales constatées, 21 contenaient des antigènes ou de l'ADN du HPV.

Les facteurs de risque d'infections à *Papillomavirus* sont les suivants :

- L'immunosuppression favorise la réactivation des HPV latents, et l'incidence et la sévérité de ces lésions sont directement proportionnelles à l'intensité et la durée du traitement immunosuppresseur.
- Les verrues ano-génitales (condylomes) sont les maladies sexuellement transmissibles les plus fréquentes.
- Les antécédents de partenaires sexuels multiples sont associés à une plus grande fréquence de ces lésions.
- Les HPV peuvent être présents sur une peau apparemment saine, et ces patients porteurs d'HPV peuvent transmettre l'infection à leur partenaire sexuel (242).

► Diagnostic

- Les verrues cutanées

Le diagnostic se fait habituellement par l'examen clinique. Les verrues chez le transplanté sont habituellement en zones découvertes exposées au soleil, comme la face, les mains, les avant-bras. Alors que chez l'immunocompétent, les verrues peuvent disparaître spontanément, chez le transplanté rénal, elles peuvent avoir une évolution chronique et devenir inesthétiques. Les verrues peuvent être des verrues vulgaires bénignes de diagnostic facile. Elles ne doivent pas être confondues avec des lésions kératosiques verruqueuse de diagnostic plus difficile et pouvant correspondre à des lésions malignes ou pré malignes. Au moindre doute, un diagnostic histologique permet d'identifier ces atteintes (kératose pré maligne, maladie de Bowen, kératoacanthome, carcinome spinocellulaire).

La détection et le typage de l'HPV n'ont pas prouvé de bénéfice en termes de diagnostic et de management des verrues (242).

- Lésion ano-génitale

Le diagnostic de condylome acuminé ou plan est habituellement fait par l'examen clinique des régions ano-génitales externes. En raison de la fréquence des lésions dysplasiques, un examen histologique est néanmoins recommandé.

Les patientes avec atteinte ano-génitale doivent bénéficier d'un frottis cervical. Ainsi chez le transplanté d'organes solides les lésions ano-génitales à HPV représentent un risque 20 à 100 fois supérieur de développer un carcinome cervical (242).

Les patientes avec lésions cervicales doivent être adressées à un spécialiste qualifié.

Les patients présentant des verrues ano-génitales et leur partenaire sexuel doivent faire l'objet d'une détection des autres maladies sexuellement transmissibles : recherche de gonorrhée et vaginite ; *Chlamydia*, syphilis, hépatite B et HIV (242).

► Prévention

Aucune méthode de prévention n'est actuellement disponible en dehors du fait d'éviter le contact avec les lésions infectées.

Durant la période de prétransplantation, un examen de la peau doit être effectué, et les lésions traitées de façon adaptée. Après transplantation, les patients ayant eu des lésions ano-génitales doivent avoir un examen systématique tous les 3 à 6 mois.

► Conclusion

Compte tenu de la prévalence des lésions cutanées chez les patients transplantés rénaux, il est recommandé une consultation dermatologique annuelle (cf. chapitre 2.8.3).

Il est rappelé qu'il est recommandé de biopsier toute lésion verruqueuse cutanée ou muqueuse pour éliminer une lésion pré maligne.

2.10.4 *Herpes Virus* humains HHV6 et HHV7

Sauf mention de référence contraire, les données ci-dessous sont issues des recommandations de l'AST de 2004 sur les infections liées aux autres *Herpes Virus* après transplantation d'organes solides (243).

► Diagnostic

Les infections à HHV6 chez les transplantés peuvent entraîner une fièvre, avec une dépression médullaire identique à celle retrouvée en cas d'infection à CMV. Ont été aussi rapportées des hépatites, des pneumopathies, des encéphalites. La symptomatologie de l'infection à HHV7 est moins bien documentée.

Le diagnostic de ces infections à HHV6 est réalisé par la sérologie, les cultures, la détection de la réplication virale par PCR. Comme les autres virus de la famille *Herpesviridae*, la sérologie ne permet pas le plus souvent de détecter une infection virale aiguë. La recherche par PCR sur lymphocyte périphérique est plus sensible, mais ne permet pas de distinguer une atteinte latente d'une atteinte active. L'utilisation de prélèvements non cellulaires avec une quantification par PCR ou la détection de l'ARNm permet un diagnostic plus certain de l'infection.

Il n'existe pas suffisamment d'arguments pour recommander une surveillance régulière pour HHV6 et HHV7 chez les patients asymptomatiques.

► Prévention

Il n'existe pas suffisamment d'éléments pour recommander une prophylaxie ou une thérapie préemptive pour l'atteinte virale liée à HHV6 ou HHV7 (C3). *In vitro*, HHV6 est sensible à ganciclovir, foscarnet et cidofovir. HHV7 apparaît plus résistant *in vitro*, en particulier au ganciclovir.

2.10.5 *Herpes Virus* HHV8

Sauf mention de référence contraire, les données ci-dessous sont issues des recommandations de l'AST de 2004 sur les infections liées aux autres *Herpes Virus* après transplantation d'organes solides (243).

HHV8 est l'agent étiologique de la maladie de Kaposi (cf. chapitre 2.8.4), de certains lymphomes et de la maladie de Castelman. Chez le transplanté, HHV8 peut être aussi responsable de fièvre et de dépression médullaire.

► Épidémiologie

La séroprévalence HHV8 est très variable d'une région à l'autre, allant de 0,5 % aux États-Unis, à 5-20 % en Europe, et peut aller jusqu'à plus de 50 % sur le pourtour méditerranéen et dans certaines régions d'Afrique.

► Prévention

La sensibilité *in vitro* de HHV8 au ganciclovir, au foscarnet et au cidofovir est démontrée. Cependant, l'intérêt en prévention de ces antiviraux n'est pas prouvé.

L'effet du traitement préventif anti-CMV sur HHV8 est inconnu. Aucune recommandation spécifique concernant la prévention HHV8 ne peut être élaborée. Le dépistage sérologique

des donneurs et des receveurs est à envisager particulièrement dans les zones à haut risque d'infection. Chez les receveurs d'un organe de donneur séropositif pour HHV8, la surveillance de la charge virale HHV8 peut être utile, mais il n'est pas établi que le suivi régulier de la virémie ait un caractère prédictif individuel de l'apparition d'une maladie de Kaposi. L'utilisation préemptive ou prophylactique de traitements antiviraux dans ce contexte requiert des études complémentaires ; chez ces patients à haut risque, la limitation de l'immunosuppression pourrait avoir un effet bénéfique.

► Conclusion

Aucune recommandation spécifique concernant la prévention du HHV8 ne peut être donnée. Le dépistage sérologique des donneurs et des receveurs est à envisager particulièrement dans les zones à haut risque d'infection, mais il n'existe pas de test fiable réalisable en urgence. Chez les receveurs d'un rein de donneur séropositif, la surveillance de la charge virale HHV8 peut être utile.

Chez les patients transplantés rénaux séropositifs pour l'HHV8, un examen cutanéomuqueux à la recherche de signes de la maladie de Kaposi est recommandé 1 fois par an.

2.10.6 HSV1, HSV2 et VZV

Sauf mention de référence contraire, les données ci-dessous sont issues des recommandations de l'AST de 2004 sur les infections liées aux autres *Herpes Virus* après transplantation d'organes solides (243).

► Épidémiologie

HSV1, HSV2 et VZV appartiennent à la famille des alpha *Herpes Virus*. Leur prévalence varie selon les populations. Aux États-Unis, il y a près de 62 % de séropositivité HSV1 pour 22 % HSV2. Leur prévalence est inférieure chez l'enfant. La majorité des infections à HSV chez l'adulte transplanté est due à une réactivation du virus latent, mais des primo-infections *via* le transplant ont été décrites. La présentation clinique la plus habituelle de l'infection à HSV comporte des lésions péri-buccales vésiculaires (« bouton de fièvre ») ou des lésions génitales ou périanales. Des formes invasives et disséminées peuvent se rencontrer sous la forme d'œsophagite, d'hépatite et de pneumopathie. En l'absence de prévention, ces infections virales surviennent dans le premier mois post-transplantation, avec une incidence de 24 à 34 %. Il n'y a généralement pas de prophylaxie HSV après le troisième mois, et les recommandations qui pourraient s'appliquer au-delà rejoignent celles de la population générale : prise de valaciclovir pendant 6 mois pour les patients ayant plus de six récurrences par an de lésions oro-faciales ou génitales.

La séroprévalence du VZV varie aussi selon les populations (plus de 90 % de séropositifs VZV chez les adultes aux États-Unis). La prévalence de l'infection à VZV est environ de 2 à 40 % chez le transplanté rénal adulte, habituellement liée à une réactivation virale. Le zona apparaît plus tardivement que l'herpès, souvent au-delà de trois mois post-transplantation. Des complications viscérales, pneumonie, hépatite et encéphalite, peuvent survenir. La primo-infection VZV se rencontre chez les patients séronégatifs, particulièrement les enfants, sous la forme de varicelle parfois invasive, avec atteintes viscérales plus ou moins sévères.

► Facteurs de risque

Le statut viral préalable à la transplantation permet de définir le risque d'infection après transplantation. Les patients séropositifs pour le VZV sont à risque de réactivation post-transplantation, les patients séronégatifs sont à risque de primo-infection virale.

Le diagnostic est assuré par l'examen des lésions vésiculaires typiques, la possibilité d'une culture virale est envisagée en cas de doute. L'utilisation de l'aciclovir a démontré son effet préventif sur la réactivation de HSV et de VZV ; la maladie peut survenir après l'arrêt du traitement. Il est vraisemblable que famciclovir ait un effet de prévention aussi efficace.

► Prévention

La prévention du CMV par le ganciclovir oral ou par de hautes doses de valaciclovir est efficace pour prévenir les infections à HSV et probablement aussi les infections à VZV. Les patients séronégatifs pour le VZV doivent bénéficier d'une vaccination contre la varicelle (vaccin vivant atténué) avant transplantation afin de prévenir la survenue d'une primo-infection VZV sous la forme d'une varicelle. Comme il s'agit d'un virus vivant atténué, un intervalle minimum de quatre à six semaines entre la vaccination et la transplantation est préférable. Les patients transplantés séronégatifs pour le VZV ayant présenté un contact potentiellement à risque doivent bénéficier d'un traitement antiviral oral.

► Conclusion

Le traitement des infections à HSV et VZV chez les transplantés est analogue à celui de la population générale, sauf en cas de lésion extensive ou de localisation méningée, où un traitement parentéral par aciclovir doit être instauré de façon urgente.

Il n'y a généralement pas de prophylaxie HSV après le troisième mois, et les recommandations sont celles appliquées à la population générale : prise de valaciclovir pendant 6 mois pour les patients ayant plus de six récurrences par an de lésions oro-faciales ou génitales.

Les patients transplantés séronégatifs pour le VZV et potentiellement à risque d'un contage doivent bénéficier d'une prophylaxie par valaciclovir par voie orale (hors AMM).

2.10.7 Infections à *Pneumocystis jiroveci* (ex-*Pneumocystis carinii*)

Sauf mention de référence contraire, les données ci-dessous sont issues des recommandations de l'AST de 2004 sur les infections à *Pneumocystis jiroveci* après transplantation d'organes solides (244).

Le risque de développer une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* chez le transplanté d'organe est de l'ordre de 5 à 15 %. Ce risque augmente avec l'intensité de l'immunosuppression. En l'absence de prophylaxie, l'incidence de ces infections à *Pneumocystis* est de l'ordre de 9 à 11,5 %. L'atteinte pulmonaire du *Pneumocystis* apparaît en quelques jours à quelques semaines sous la forme d'une dyspnée évolutive accompagnée d'une toux non productive avec ou sans signe systémique, fièvre ou syndrome grippal. Une hypoxémie artérielle est généralement présente, d'intensité modérée à sévère et parfois disproportionnée par rapport à l'examen radiologique et physique. L'utilisation des corticoïdes et des anticalcineurines peut masquer les signes et les symptômes de pneumonie à un stade avancé.

La survenue de cette atteinte varie en fonction de la prophylaxie utilisée, le plus souvent entre 6 et 8 semaines après le début du traitement immunosuppresseur, en même temps qu'une infection à CMV ou après une période d'accentuation de l'immunosuppression, pour le traitement d'un rejet par exemple. Le risque relatif d'infection à *Pneumocystis* est maximum dans les six premiers mois post-transplantation chez les patients recevant une corticothérapie prolongée à 20 mg par jour de prednisone pour une période de 2 à 3 semaines, chez les patients neutropéniques et chez les patients ayant bénéficié d'une augmentation de l'immunosuppression pour rejet.

Le diagnostic de certitude est effectué par la détection du *Pneumocystis* au niveau du tissu pulmonaire ou des sécrétions bronchiques.

Le traitement prophylactique est habituellement prescrit pour une période de 6 mois à 1 an, période à plus haut risque, où l'immunosuppression est la plus importante. Après un épisode de pneumonie à *Pneumocystis*, si l'immunosuppression ne peut être réduite, la prophylaxie doit être maintenue définitivement. La prophylaxie anti-*Pneumocystis* par cotrimoxazole

(triméthoprime-sulfaméthoxazole) est efficace. Dans une étude prospective citée par les recommandations de l'AST (244), l'incidence de la pneumonie chez les patients recevant une prophylaxie avec de la ciprofloxacine était de 14 % alors qu'aucun épisode d'infection n'était relevé chez les patients recevant une prophylaxie par cotrimoxazole.

► Conclusion

Le risque de développer une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* chez le transplanté d'organe est de l'ordre de 5 à 15 %. Ce risque augmente avec l'intensité de l'immunosuppression. L'utilisation des corticoïdes et des anticalcineurines peut masquer les signes et les symptômes de pneumonie à un stade avancé. Le traitement prophylactique par cotrimoxazole ou, en cas d'intolérance, par aérosols de pentamidine est recommandé pour une durée d'au moins 6 mois. Après un épisode de pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, si l'immunosuppression ne peut être réduite, la prophylaxie doit être maintenue définitivement.

2.10.8 Toxoplasmose

Sauf mention de référence contraire, les données ci-dessous sont issues des recommandations de l'AST de 2004 sur les infections parasitaires après transplantation d'organes solides (245).

► Épidémiologie

Toxoplasma gondii est retrouvé partout dans le monde, et le nombre de patients séropositifs augmente avec l'âge. En Europe, 75 % de la population présente une sérologie positive ; aux États-Unis, le pourcentage varie entre 5 et 40 %.

Le toxoplasme survit longtemps dans le sang conservé et peut être transmis par des transfusions sanguines. La transmission de toxoplasme peut aussi être effectuée par le donneur. L'immunosuppression peut réactiver une infection ancienne. Les organes les plus fréquemment touchés sont le cerveau, le cœur le poumon, le péricarde et les tissus lymphatiques.

La prophylaxie par cotrimoxazole protège de façon incomplète contre la réactivation de la toxoplasmose. Les lymphocytes T sont les médiateurs principaux de l'immunité contre le toxoplasme. Les traitements immunodépresseurs favorisent les infections à toxoplasmose. Le statut sérologique pour le toxoplasme doit être connu chez tous les donneurs et receveurs avant transplantation.

► Présentation clinique

Quatre-vingt pour cent des patients présentant une toxoplasmose sont totalement asymptomatiques. La toxoplasmose se traduit le plus souvent par des adénopathies cervicales isolées. Une fièvre avec hépatomégalie, une hyperleucocytose, des douleurs musculaires, des atteintes cutanées maculo-papuleuses peuvent apparaître au cours de l'évolution. Une myocardite ou de véritables myosites périphériques ont été décrites.

La réactivation d'une infection congénitale latente sous forme de chorioretinite est possible, surtout chez les adultes jeunes immunodéprimés. L'atteinte vasculaire est souvent bilatérale et se manifeste par une baisse ou une perte de la vision, un glaucome et une photophobie avec des douleurs. Occasionnellement peuvent s'y associer une panuvéite et une atrophie du nerf optique. Les atteintes oculaires peuvent être isolées. Des rechutes peuvent survenir en dépit d'un traitement approprié.

Chez le patient immunodéprimé, la toxoplasmose se présente généralement avec une fièvre et des adénopathies diffuses pouvant précéder des lésions au niveau du cerveau, du foie, du cœur, de la moelle osseuse ou d'autres organes. La toxoplasmose atteint plus particulièrement les patients transplantés du cœur, 80 % chez les patients séronégatifs.

L'atteinte neurologique se caractérise par des lésions multifocales intracérébrales ou se manifeste sous forme d'encéphalite.

► Diagnostic

Les sérologies ne sont pas forcément fiables chez les patients immunodéprimés. En cas de suspicion de toxoplasmose, des biopsies doivent être réalisées : la mise en évidence de la forme kystique du parasite dans les organes et la positivité des IgG sont des éléments importants pour le diagnostic d'une infection, mais ne prouvent pas la maladie ; en effet, les kystes peuvent persister longtemps dans les organes après une infection.

La présence de trophozoïtes associée à une augmentation des IgM ainsi que l'amplification génique de l'ADN de *Toxoplasma gondii* sont nécessaires pour confirmer l'infection aiguë.

Les trophozoïtes de *Toxoplasma gondii* peuvent être retrouvées dans le produit des lavages alvéolaires ou dans les biopsies pulmonaires et cardiaques.

Chez le patient transplanté, les formes les plus habituelles de la maladie sont disséminées, pulmonaires et cardiaques. Les lésions du système nerveux isolées doivent être différenciées des lésions de démyélinisations dues à la toxicité médicamenteuse, aux lymphomes et à la leucoencéphalite progressive multifocale.

En raison du risque de progression rapide d'une infection fongique ou d'un lymphome au niveau cérébral, le diagnostic doit être affirmé par une biopsie.

L'atteinte pulmonaire associe une pneumopathie bilatérale avec un infiltrat interstitiel et des adénopathies hilaires importantes, ainsi qu'une élévation des LDH. Le lavage broncho-alvéolaire permet d'isoler le parasite.

► Détection des anticorps et test moléculaire

Chez le patient immunodéprimé, les tests sérologiques peuvent être négatifs ou se positiver tardivement. Des faux positifs peuvent apparaître chez des receveurs séropositifs.

L'absence de réponse sérologique nécessite un diagnostic direct par biopsie.

La séroconversion ou la multiplication par quatre des concentrations d'anticorps sur deux prélèvements différents doivent faire suspecter une toxoplasmose. L'augmentation des concentrations d'IgM est assez bien corrélée à une infection aiguë. La présence d'une concentration élevée d'anticorps dans le liquide céphalo-rachidien par rapport à la concentration sanguine est en faveur d'une infection du système nerveux central.

Les tests d'agglutination directe utilisant des trophozoïtes ou des antigènes sur particules de latex, les anticorps anti-IgM en immunofluorescence et les tests Elisa peuvent donner des faux positifs en cas de concentrations élevées d'IgM endogènes non spécifiques, de facteur rhumatoïde ou d'anticorps antinucléaires positifs.

Les dosages d'IgM par Elisa double sandwich et immunocapture en phase solide ont peu de faux positifs et ont une plus grande sensibilité que les tests classiques.

Les tests de type PCR sont extrêmement spécifiques mais manquent de sensibilité. Un test PCR négatif ne permet pas de conclure à une absence de toxoplasmose.

► Prévention

Chez les patients transplantés pour d'autres organes que le cœur, une prévention par cotrimoxazole 3 fois par semaine est généralement suffisante. Peu de données existent sur la durée optimale de ce traitement.

► Conclusion

Le diagnostic de toxoplasmose est à évoquer systématiquement devant une fièvre inexpliquée ou des symptômes neurologiques centraux chez les patients séronégatifs pour le toxoplasme.

Compte tenu de la rareté de l'infection à *Toxoplasma gondii*, il n'existe pas de recommandations particulières pour le suivi ou la prévention de la toxoplasmose.

La prophylaxie antipneumocystose par cotrimoxazole 3 fois par semaine est également efficace contre *Toxoplasma gondii*, mais il n'y a pas de données suffisantes pour proposer une durée à ce traitement préventif.

2.10.9 BK virus

Sauf mention de référence contraire, les données ci-dessous sont issues des recommandations de l'AST de 2004 sur les infections parasitaires après transplantation d'organes solides (246) et des recommandations spécifiques au polyomavirus en transplantation rénale établies par un consensus multidisciplinaire d'experts internationaux (260).

► Épidémiologie

La séroprévalence de l'infection à BK virus (BKV, virus BK du genre *Polyomavirus*) est de l'ordre de 60 à 80 % chez l'adulte, avec un pic d'incidence chez l'enfant entre 2 et 5 ans. Près de 100 % des enfants âgés de 9 à 10 ans sont porteurs d'anticorps. L'atteinte liée au BKV chez le sujet immunocompétent est rare et se présente le plus souvent sous la forme d'une cystite.

Chez le transplanté rénal, la prévalence de l'infection à BKV est en augmentation, de 1 % en 1995 à 5 % en 2001, et varie selon les centres de transplantation, de 1 à 10 %, principalement sous la forme d'une réactivation du virus latent (260). Environ 90 % de ces réactivations sont asymptomatiques. Elles surviennent en majorité dans la première année post-transplantation, plus tardivement pour un quart d'entre elles. L'infection à *Polyomavirus* est responsable, selon les séries réunies dans les recommandations de l'AST de 2004, de la perte de transplant dans 1 à 4 % des cas (246). Pour les experts du consensus international, la perte du transplant varie de 10 à 80 % en cas de néphropathie à *Polyomavirus*. Cette fréquence est moindre pour les centres ayant organisé un programme de détection et de traitement actif (260). La plupart des infections à *Polyomavirus* sont dues au BKV (*Polyomavirus hominis* de type I), beaucoup plus rarement au virus JC (*Polyomavirus hominis* de type II). Le rôle du virus simien SV 40 a également été suggéré (260).

La manifestation la plus fréquente de l'infection à BKV est une néphropathie tubulo-interstitielle aiguë ; elle s'accompagne d'une élévation de la créatinine faisant suspecter, à tort, un rejet ou une toxicité médicamenteuse. L'atteinte rénale s'associe à une atteinte urétérale à type de sténose chez 3 % des patients transplantés rénaux.

Après une primo-infection à BKV, une virurie peut être retrouvée entre le 6^e jour et la 6^e semaine. Une réactivation virale ou une réinfection peuvent survenir entre la 5^e semaine et le 17^e mois post-transplantation. La virurie peut persister plusieurs semaines voire années, alors que les néphropathies tardives sont rares, moins de 5 % des cas entre la 2^e et la 5^e année.

► Facteurs de risque (260)

Le degré de l'immunosuppression est le facteur de risque essentiel. À quelques rares exceptions, la néphropathie à BK virus est diagnostiquée chez des patients recevant une

triple voire quadruple immunosuppression (inhibiteurs des calcineurines, antimétabolites, inhibiteurs de mTOR et corticoïdes).

Une augmentation du risque a été démontrée dans une étude prospective randomisée pour une combinaison comportant tacrolimus, mycophénolate et corticoïdes *versus* ciclosporine mycophénolate et corticoïdes. Des concentrations élevées de tacrolimus (> 8 ng/ml) ou de mycophénolate sont responsables d'une plus forte prévalence de réplication du BKV et de la néphropathie à BK virus. Inversement, une diminution des concentrations de tacrolimus de 9 ng/ml à 6 ng/ml et une réduction du mycophénolate à 1 g/jour ont conduit à une amélioration de la néphropathie à BK virus dans 9 cas sur 10. L'absence de corticoïdes ou leur arrêt précoce peuvent réduire l'incidence de la néphropathie à BK virus. Les antécédents de rejet traité par bolus de corticoïdes augmentent le risque de néphropathie à BK virus. Un traitement d'induction par sérum antilymphocytaire n'est pas associé à une augmentation du risque de néphropathie à BK virus. En revanche, ce traitement utilisé comme traitement des rejets corticorésistants est associé à une augmentation de la réplication du BKV.

Les autres facteurs de risque d'infection sont l'âge, le sexe masculin, l'origine caucasienne, le diabète et la négativité du statut sérologique pour le BKV (en pédiatrie). Chez l'adulte, la séropositivité pour le BKV ne protège pas de la possibilité d'une réplication virale. Le nombre d'incompatibilités HLA, le nombre des épisodes de rejet, l'utilisation de sondes urétérales, la présence d'une reprise différée de la fonction rénale, la longueur de l'ischémie froide, la notion de donneur vivant ou non ne semblent pas augmenter significativement le risque d'infection à BKV.

► **Transmission**

Le mode de transmission naturel du BKV est probablement lié aux sécrétions respiratoires. Sur le site primaire d'infection, la présence d'une virémie témoigne d'une réplication virale pouvant conduire à la dissémination virale. Le siège le plus fréquent d'infections latentes est le rein et plus particulièrement les cellules uro-épithéliales, ce qui explique la possibilité d'une transmission *via* le transplant rénal.

► **Diagnostic**

Le diagnostic définitif est effectué par l'analyse histologique du transplant. Le diagnostic est difficile : les lésions histopathologiques de néphrite à BKV peuvent être interprétées comme des lésions de rejet.

L'analyse urinaire peut découvrir des « *decoy cells* » (cellules épithéliales à grand noyau avec inclusion). Cependant, la valeur prédictive de ces *decoy cells* est incertaine, celles-ci pouvant être dues à d'autres infections virales (JCV, SV 40, CMV, adénovirus). Les résultats de deux études prospectives ont montré que la présence de *decoy cells* ou la détection de l'ADN viral par PCR précédaient la virémie d'environ quatre semaines et l'atteinte histologique de douze semaines.

La mise en évidence d'une réplication virale de BKV est nécessaire pour un diagnostic et une intervention précoces et pour limiter le nombre de perte de transplants (I). Inversement, l'absence de réplication virale permet d'exclure une possible néphropathie à BKV dans 60 à 80 % des patients (II). Il existe différentes techniques permettant de détecter la réplication virale : quantification de l'ADN viral du BKV ou de l'ARNm VP1, recherche de particules virales par microscopie électronique.

Aucun consensus n'est actuellement disponible quant au traitement de ces atteintes virales. L'analyse de la littérature suggère qu'une diminution du traitement immunosuppresseur associée à une surveillance active de l'apparition de rejet permet une amélioration de la situation clinique (260).

► Conclusion

Il est recommandé d'effectuer un dépistage systématique pendant les deux premières années post-transplantation. Les modalités précises du suivi ne sont pas définies. Un dépistage peut être réalisé en cas de lésions évocatrices sur une biopsie rénale pratiquée devant une dysfonction chronique ou à titre systématique.

Une répllication virale transitoire peut être observée. Aussi, il est recommandé qu'un test de dépistage positif soit confirmé dans les quatre semaines et/ou suivi d'un test quantitatif (charge virale BKV plasmatique). Pour ces derniers tests, les seuils de spécificité de néphropathie à BKV sont supérieurs ou égaux à 93 % pour une charge virale plasmatique $BKV \geq 10\,000$ copies/ml, ou VP1 ou ARNm $\geq 6,5.10^5$ copies/mg d'ARN. La persistance d'une charge virale supérieure au seuil pendant une période de plus de plus semaines est hautement suggestive de néphropathie à BKV, et une biopsie est alors recommandée.

2.10.10 Hépatite virale B (VHB)

Sauf mention de référence contraire, les données ci-dessous sont issues des recommandations de l'AST de 2000 sur le suivi du transplanté rénal (1), des recommandations de l'AST de 2004 sur les hépatites après transplantation (247) et des recommandations de l'EDTA de 2000 (258).

► Données épidémiologiques

L'hépatite B est une maladie présente dans le monde entier. On estime à 500 000 000 le nombre de porteurs chroniques, et l'incidence est de 300 à 500 000 cas par an. Approximativement 10 à 15 % des patients atteints vont développer une hépatite chronique. Une hépatite chronique est présente dans 5 à 15 % des patients transplantés rénaux. Elle est souvent associée à une infection par le virus C (1).

Le risque d'être atteint d'une hépatite B après transfusion sanguine est de 1/63 000. Le risque d'une infection *de novo* chez le transplanté est fonction du statut du donneur et du receveur, du nombre de transfusions et de l'absence de vaccinations chez le patient transplanté. La prévalence du VHB chez le patient dialysé est comprise entre 0,1 et 1,4 %. En cas d'infection à VHB, chez les patients dialysés le taux de séroconversion est de 10 à 20 %, les 80 % restants peuvent potentiellement développer une hépatite chronique. Deux à 10 % des patients ayant présenté une antigénémie HBs en dialyse et qui étaient Ag-HBs négatif au moment de la transplantation, réactivent leur virus dans les deux ans après la transplantation, et 30 à 42 % d'entre eux ont un ADN viral détectable. Plus de 85 % des patients présentant un Ag-HBs positif développent des lésions histologiques d'hépatite chronique dans les dix ans après la transplantation.

Les recommandations de l'AST de 2004 sont fondées sur les données d'une cohorte de 151 patients transplantés rénaux Ag-HBs positifs, dont 50 % avaient une répllication virale positive. Parmi ces 50 %, 28 % ont développé une cirrhose, 23 % ont développé un carcinome hépatocellulaire, 36,6 % sont décédés secondairement à l'atteinte hépatique (247).

L'infection à VHB n'est pas une contre-indication à la transplantation rénale. Toutefois les patients doivent être suivis de façon rapprochée avec une immunosuppression adaptée (247).

► Facteurs de risque des infections à VHB après transplantation rénale

- Statut vaccinal :

La vaccination anti-VHB est plus efficace en cas d'insuffisance rénale modérée. Chaque fois que cela est possible, cette vaccination doit être effectuée avant la prise en charge en épuration extrarénale (247).

- Statut sérologique du donneur :

Selon une revue générale citée dans les recommandations de l'AST de 2004, la transplantation chez un patient VHB négatif d'un organe d'un donneur Ag-HBs positif ou anti-HBc IgM positif est à très haut risque de transmission du VHB (80-100 %). En revanche, la transplantation chez un patient Ag-HBs positif d'un organe d'un donneur Ag-HBs positif ne semble pas affecter la mortalité ou la morbidité dans les cinq ans après la transplantation (261).

Une méta-analyse, reprenant six études rétrospectives comprenant 6 050 patients transplantés rénaux Ag-HBs positifs, a montré que la présence de l'antigène Ag-HBs chez le receveur était un facteur de risque de décès après transplantation, avec un risque relatif de 2,49 (IC95 % [1,64-3,78] ; $p < 0,0001$), et de perte du transplant, avec un risque relatif de 1,44 (IC95 % [1,02-2,04] ; $p < 0,0001$) (262).

La transplantation d'un organe issu d'un donneur Ag-HBs négatif, anti-HBc positif, est un cas rare. Les risques de transmission sont majorés en cas de positivité de la réplication virale et peuvent être diminués par la vaccination du receveur (258).

- Statut sérologique du receveur :

Les patients Ag-HBs positifs avec une réplication virale ou les patients Ag-HBe positifs avant la transplantation sont à haut risque de décès d'une insuffisance hépatocellulaire par rapport au patient Ag-HBs positif sans réplication virale. Dans ces cas, la biopsie hépatique avant et après la transplantation est importante pour apprécier le risque d'évolution ; un tiers des patients ayant une hépatite chronique active avant la transplantation et deux tiers des patients ayant une hépatite chronique active avancée développent une cirrhose au cours de la première année après la transplantation.

- Effet de l'immunosuppression :

L'immunosuppression favorise la réplication virale et le risque de progression de l'hépatopathie.

L'infection à VHB est aggravée par l'immunosuppression. Elle favorise la réplication virale et les risques d'infection opportuniste. L'immunosuppression doit être adaptée : à la phase d'induction, on doit éviter le traitement par OKT3 ou ATG. L'immunosuppression doit ensuite être adaptée. Les traitements par lamivudine ou adénosine arabinoside et gammaglobuline peuvent être administrés précocement au cours d'une infection à VHB (258).

► Diagnostic

La détermination de l'antigénémie HBs (Ag-HBs), des anticorps anti-HBs (Ac-anti-HBs), de l'antigène HBe (Ag-HBe), des anticorps anti-HBc (Ac-anti-HBc) IgM/IgG est habituellement effectuée par dosage immunologique. La détermination de la charge virale est effectuée par les techniques d'ADN « branchées » ou les techniques de PCR, beaucoup plus sensibles. La réplication virale par PCR est particulièrement importante pour la gestion du traitement antiviral (247).

L'Ag-HBs est le marqueur spécifique de l'hépatite B, il apparaît entre une et dix semaines après l'exposition à l'hépatite B. La disparition de l'Ag-HBs est suivie de l'apparition d'anticorps anti-HBs conférant une immunité aux patients. L'Ag-HBe est une protéine qui sert de marqueur de la réplication virale et d'infectiosité. Sa présence est généralement accompagnée de la présence d'un ADN viral détectable dans le sang. La séroconversion de l'Ag-HBe suivie de l'apparition de l'Ac-anti-HBe, est généralement associée à une disparition de la réplication virale. Les techniques d'hybridation *in situ* sont les techniques les moins sensibles à la détection du génome viral, suivi par l'ADN branchée et les PCR (1).

Au cours de la première année post-transplantation rénale, la sérologie VHB doit être réalisée au moins une fois. La recherche de la réplication virale par PCR est le test de référence pour la réplication virale. En cas d'hépatite aiguë, les sérologies de l'hépatite B, mais aussi de l'hépatite Delta, doivent être effectuées (258).

► **Bilan biologique**

Une augmentation des ALAT à trois fois la normale sur deux examens consécutifs à trois jours d'écart traduit l'existence d'une hépatite aiguë. Les concentrations de transaminases ne sont pas corrélés avec l'activité clinique et histologique de la maladie (247).

Les transaminases (surtout les ALAT) et les gamma-GT doivent être dosées à chaque consultation (258).

► **Indications de l'échographie hépatique**

L'échographie hépatique doit être effectuée afin d'apprécier une hypertension portale, la présence d'ascite et l'évolution vers un hépatocarcinome. Le scanner abdominal est plus sensible, mais selon le groupe de travail, il n'est justifié qu'en cas d'anomalies échographiques ; un dosage d'alpha-fœtoprotéine est à effectuer en même temps que l'échographie hépatique. Chez les patients avec une antigénémie positive, il est recommandé d'effectuer une échographie ou un scanner 1 fois par an. Le suivi des marqueurs de la fonction hépatique pour le suivi de l'évolution d'une hépatite chronique a plus de valeurs que celui des transaminases (247).

► **Indication d'une biopsie hépatique**

La biopsie hépatique est nécessaire pour le diagnostic de l'hépatite B en association avec les sérologies et la recherche d'ADN. Elle permet de définir la sévérité de la maladie et son pronostic. Elle doit être réalisée avant la mise en route d'un traitement antiviral et doit être répétée 2 à 5 ans après le début du traitement (247).

► **Prévention**

La vaccination des patients HBs négatifs est recommandée le plus tôt possible après la transplantation si elle n'a pas été effectuée antérieurement. Les patients vaccinés doivent avoir un dosage de la concentration d'Ac-anti-HBs 1 fois par an et un rappel en cas de concentration inférieure à 10 mUI/ml (1,247).

Tous les produits sanguins doivent être testés pour l'hépatite B avant d'être transfusés. Les patients transplantés à risque d'hépatite B doivent bénéficier d'une surveillance régulière de leur statut viral (Ag-HBs, Ac-anti-HBs et éventuellement recherche d'un ADN viral 2 fois par an).

► **Conclusion**

Les transplantés rénaux doivent garder en permanence une immunité anti-HBs efficace. La vaccination des patients HBs négatifs est recommandée le plus tôt possible. Il est recommandé une surveillance de la concentration d'anticorps anti-HBs 1 fois par an. En cas de concentration inférieure à 10 mUI/ml, un rappel vaccinal ou une nouvelle vaccination contre le virus de l'hépatite B est recommandé.

Les patients transplantés à risque d'hépatite B doivent avoir une surveillance de leur statut viral (Ag-HBs, Ac-anti-HBs et éventuellement la recherche d'un ADN viral par PCR) 1 fois par an ou plus en fonction du traitement immunosuppresseur. En cas d'antigénémie HBs positive et en présence d'une réplication virale, un traitement est à discuter en concertation avec un hépatologue.

En cas d'hépatite chronique liée au VHB, une recherche annuelle des marqueurs de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire est recommandée.

Le dosage des transaminases (surtout les ALAT) et des gamma-GT est à effectuer à chaque consultation.

L'infection à VHB est aggravée par l'immunosuppression : elle favorise la réplication virale, elle favorise les risques d'infection opportuniste. L'immunosuppression doit être adaptée avec prudence à chaque patient.

2.10.11 Hépatite virale C (VHC)

Sauf mention de référence contraire, les données ci-dessous sont issues des recommandations de l'AST de 2000 sur le suivi du transplanté rénal (1), des recommandations de l'AST de 2004 sur les hépatites après transplantation (247) et des recommandations de l'EDTA de 2000 (258).

► Données épidémiologiques

Dix à 40 % des patients transplantés ont des anticorps anti-VHC. La majorité des patients séropositifs ont une réplication virale positive (1).

On estime à 150 000 000 le nombre de patients infectés par le virus de l'hépatite C dans le monde. Dix à 30 % des patients développent une cirrhose à long terme (après 20 ans). La prévalence est variable d'une région à l'autre. Le risque de transmission est de 1/103 000 au cours des transfusions sanguines. Il existe un risque important de transmission du VHC au cours des transplantations d'organes, variable en fonction du type d'organe transplanté. Le risque de transmission par organe de donneur en état de mort cérébrale est de 1 à 11,8 % en fonction des régions. En cas de donneur VHC positif, le receveur devient répliquant dans 96 % des cas, et positive sa sérologie VHC dans seulement 67 % des cas (247).

Une étude réalisée aux États-Unis de 1994 à 1997 sur une cohorte de 28 692 patients (263) dont 1 624 étaient infectés par le VHC a montré que le risque relatif de séropositivité à l'hépatite C était plus important chez les sujets d'origine afro-américaine, les hommes, les transplantés à donneurs en état de mort cérébrale, la durée de la dialyse avant la transplantation, l'existence d'une transplantation préalable, un donneur VHC positif, l'âge du receveur, la concentration d'albumine sérique, la consommation d'alcool et le nombre d'hospitalisations quelle qu'en soit la cause. Cette étude a aussi mis en évidence une mortalité, toutes causes confondues, de 13,1 % chez les patients VHC positifs *versus* 8,5 % chez les patients VHC négatifs ($p < 0,01$ %, test du log-rank). Pour les receveurs VHC positifs, les causes de décès étaient infectieuses dans 45,5 % des cas, les atteintes cardiovasculaires dans 33,3 % des cas et hépatiques dans 6,1 % des cas. Chez les receveurs VHC négatifs les causes majeures de décès étaient les suivantes : les atteintes cardiovasculaires dans 46,8 % des cas, les infections dans 22,9 % des cas, les cancers dans 8,3 % des cas et les insuffisances hépatiques dans seulement 0,6 % des cas. La comparaison statistique des causes de mortalité entre les receveurs VHC positifs et les receveurs négatifs n'a pas été possible en raison du grand nombre de données manquantes (263). Le risque de développer une hépatite chronique après transplantation était augmentée si le donneur avait une virémie élevée. La mortalité par sepsis est plus élevée chez le receveur « virémique » que chez les receveurs ayant une sérologie positive sans virémie détectable (247).

Une étude réalisée sur une cohorte de 545 transplantés rénaux entre 1989 et 1997 et suivis jusqu'à fin 2002 a mis en évidence une diminution significative de la survie après transplantation des patients ($p = 0,0012$) et du transplant en cas d'infection à VHC ($p = 0,003$) (264). Les patients VHC positifs étaient restés plus longtemps en dialyse ($p < 0,0001$) et avaient bénéficié plus souvent d'une première transplantation ($p = 0,004$).

Une hépatite cholestatique fibrosante peut apparaître rapidement après la transplantation, dès les six premiers mois. En cas de cholestase importante, un diagnostic précoce par biopsie doit être effectué et un traitement immédiat par interféron doit être débuté afin d'essayer de contrôler la maladie (1).

L'infection par le VHC peut se compliquer de glomérulonéphrites membranoprolifératives ou extramembraneuses, de vascularites et de cryoglobunémies.

La survie des patients VHC positifs est meilleure après la transplantation rénale qu'en hémodialyse. La présence d'une infection à VHC n'est donc pas une contre-indication à la transplantation. Le statut sérologique du donneur pour le VHC n'a pas d'influence sur la survie du transplant et des patients (247).

Il n'y a pas de corrélation entre le degré d'élévation des transaminases, la charge virale, le génotype et la sévérité des lésions histologiques hépatiques. Une élévation des enzymes hépatiques n'est retrouvée que chez 50 % des patients VHC positifs parmi les transplantés rénaux. À la phase initiale post-transplantation, la forte immunosuppression est souvent marquée par une augmentation de la virémie. L'immunosuppression au long cours favorise la virémie et la persistance intrahépatique du virus, mais aussi une diminution de la réponse cellulaire T pouvant expliquer le ralentissement de la progression de la maladie hépatique chez le patient transplanté ayant une infection à VHC, contrairement aux patients ayant une hépatite virale B (247).

La meilleure survie des patients transplantés VHC positifs par rapport aux patients en hémodialyse, incite, chez des patients informés, à proposer une transplantation rénale. En cas de cirrhose hépatique, l'indication d'une double transplantation rein-foie peut être posée (247).

► Facteurs de risques pour les infections à hépatite C après transplantation

Au-delà de la transmission par le donneur, l'hépatite C peut être acquise par le receveur au cours de transfusions de sang ou de produits sanguins (247).

- Statut sérologique, virologique, immunologique et clinique des patients transplantés VHC :

Les patients VHC positifs transplantés ont une morbi-mortalité supérieure aux patients VHC négatifs.

La compatibilité HLA du donneur et du receveur ne paraît pas avoir une influence sur le risque d'atteinte hépatique (247). La présence d'un groupe HLA-DR3 est associée à un risque élevé d'hépatite post-transplantation. Le génotype du VHC ne semble pas avoir d'influence sur la survie des patients transplantés.

Une étude réalisée chez 36 patients transplantés rénaux infectés par le VHC avant transplantation a montré que la charge virale après transplantation n'était pas corrélée au degré de fibrose hépatique (265). Elle ne semble donc pas être un marqueur prédictif de l'apparition d'une cirrhose.

- Type et intensité de l'immunosuppression :

Chez les patients transplantés hépatiques, mais aussi rénaux, la « sur-immunosuppression » augmente le risque de progression vers l'atteinte hépatique. Les doses cumulatives importantes de corticoïdes et l'utilisation d'OKT3 augmentent les risques. Il est recommandé de maintenir une immunosuppression la plus basse possible (247).

► Diagnostic

- Recherche d'anticorps anti-hépatite C :

Les anticorps sont mis en évidence par dosage immunologique ; les tests de troisième génération sont les plus sensibles, ils permettent un diagnostic dans les 4 à 10 semaines après une contamination. Certains faux positifs peuvent être présents et doivent être confirmés par des tests RIBA (247).

- Recherche de particules virales :

L'ARN viral apparaît dans le sérum une semaine après les infections (1). La recherche d'ARN viral par PCR ou ADN branchée est régulièrement utilisée. La sensibilité des PCR qualitatives est d'approximativement 100 copies/ml. Les tests par PCR peuvent apporter une confirmation quant à l'éradication du virus (247).

Chez les patients en attente de transplantation, il peut être intéressant de rechercher une réplication virale par PCR et de répéter ce test dans la première année post-transplantation. Si la PCR après un an est négative, il n'y a pas d'indication à la répéter. La mesure de la charge virale doit être réservée aux patients traités pour une infection à VHC. Le génotypage du VHC chez les patients transplantés n'est pas recommandé de façon générale (247).

- Les examens morphologiques :

Le scanner abdominal ou l'échographie Doppler hépatique sont utilisées pour rechercher une hypertension portale, une ascite ou un carcinome hépatocellulaire. Le scanner est plus sensible. L'imagerie abdominale doit être effectuée au moins une fois par an chez les patients VHC positifs (247).

Le fibroscanner permet de quantifier le degré de fibrose hépatique. Il pourrait se révéler utile pour le suivi au long cours et représenter une alternative à la réalisation de biopsies hépatiques itératives.

- La ponction-biopsie hépatique (PBH) :

La ponction-biopsie hépatique est le « *gold standard* » pour apprécier l'importance des modifications histologiques et avoir un aspect pronostique des lésions hépatiques. Une biopsie est recommandée chez les patients présentant une infection chronique à VHC avant transplantation. En cas d'évolution clinique de l'hépatite C après transplantation ou en cas d'atteinte cholestatique d'évolution rapide, une nouvelle biopsie est nécessaire afin de guider la thérapeutique (247).

La concentration sérique de transaminases ne reflète pas le degré d'atteinte hépatique au cours des infections à VHC. La mesure des transaminases comme marqueurs des infections à VHC ou de la sévérité de l'atteinte hépatique n'est ni sensible ni spécifique et n'est pas recommandée en routine chez les transplantés rénaux (1).

► Prévention

Il n'y a pas de vaccination contre l'hépatite C, et des précautions doivent être organisées concernant l'exposition au sang et aux produits sanguins. En raison du risque d'hépatite aiguë chez les patients VHC co-infectés par l'hépatite A, il peut être recommandé de vacciner les patients contre l'hépatite A (247).

► Suivi

Selon les recommandations de l'AST de 2000 et celles de l'EDTA de 2000, adaptées par le groupe de travail, les patients doivent être suivis tous les mois durant la première année : les bilans biologiques mensuels doivent comprendre en outre une évaluation de la fonction rénale, de la protéinurie, des enzymes hépatiques, un bilan hépatique comprenant les transaminases et spécialement les ALAT, la bilirubine, les gamma-GT et les phosphatases alcalines. Une sérologie VHC doit être effectuée tous les 6 mois, et la quantification de l'ARN

viral une fois par an. Une échographie abdominale doit être effectuée au moment de la transplantation (1,258).

► Conclusion

La meilleure survie des patients transplantés VHC positifs par rapport aux patients en hémodialyse permet chez des patients traités et informés de proposer une transplantation rénale.

Les patients porteurs chroniques du VHC transplantés ont une augmentation de la morbi-mortalité globale par rapport aux patients transplantés VHC négatifs. Il est donc recommandé de traiter systématiquement toute hépatite C avant transplantation, le traitement étant actuellement contre-indiqué après transplantation.

Les patients transplantés rénaux VHC positifs ont un risque plus élevé que les patients non transplantés de développer une hépatite aiguë ou chronique fibrosante, voire un carcinome hépatocellulaire. L'infection par le VHC peut se compliquer de glomérulonéphrites membranoprolifératives ou extramembraneuses, de vascularites et de cryoglobunémies, et a un niveau plus important de protéinurie et de néphropathie chronique de greffe.

En plus du bilan hépatique prévu à chaque consultation, il est recommandé de rechercher annuellement chez ces patients l'évolution vers une cirrhose ou un cancer, ainsi que les signes d'atteinte rénale et systémique liée au VHC.

Chez les transplantés rénaux VHC positifs, il est également recommandé de maintenir une immunosuppression la plus basse possible en favorisant les protocoles sans corticoïdes.

2.10.12 Co-infection VHB-VHC

Si plusieurs publications sur la co-infection VHB-VHC chez le transplanté ont été publiées par des équipes asiatiques, il est difficile d'en tirer des conclusions pour la population européenne, en raison des différences dans les sérotypes viraux. Peu de publications sur des patients transplantés rénaux européens sont disponibles.

Une étude française a comparé trois groupes de patients transplantés rénaux entre 1979 et 1995, infectés par le VHB et/ou le VHC. Les patients du groupe I (n = 33) avaient une co-infection VHB-VHC, les patients du groupe II étaient VHB positifs (n = 25), et les patients du groupe III (n = 25) étaient VHC positifs. Les trois groupes étaient comparables en âge, sexe, immunosuppression, atteinte hépatique. Les groupes I et II présentaient des lésions histologiques hépatiques plus sévères que le groupe III (VHC positif). Alors qu'il n'a pas été retrouvé de différence en termes de mortalité globale entre les trois groupes, les décès secondaires à une atteinte hépatique étaient significativement plus importants dans le groupe co-infecté par rapport aux deux autres, avec toutefois une puissance statistique faible (p = 0,05) du fait de la taille de l'échantillon (266).

En 2002, une étude allemande a porté sur l'impact des infections VHB et VHC sur la survie du transplant et la survie globale des patients transplantés rénaux (267). Sur 927 transplantés rénaux, 123 étaient VHC positifs, 30 étaient VHB positifs et 7 étaient co-infectés par VHB et VHC. La période de suivi était de $9,2 \pm 4,4$ ans. La mortalité des patients VHB positifs, des patients co-infectés ainsi que celle des patients infectés par le VHC après la transplantation était significativement plus élevée que celle des patients non infectés (respectivement p = 0,0005, p < 0,0001, p = 0,0192, test du log-rank).

Les résultats de l'étude sur la survie de transplant sont les suivants :

- 40 % des patients non infectés ont perdu leur transplant ;
- 49 % des patients VHC positifs ont perdu leur transplant ;
- 50 % des patients VHB positifs ont perdu leur transplant ;

- 100 % des patients co-infectés VHB-VHC ont perdu leur transplant.

Le risque de perte du transplant était significativement plus important en cas de co-infection ($p = 0,0087$). Mais ces patients avaient eu en moyenne 2 ans de dialyse de plus que les autres groupes (8,1 années *versus* 3,8 années pour les patients non infectés, 5,4 années pour les patients VHC positifs et 6,6 années pour les patients VHB positifs).

La survie du transplant est également significativement diminuée en présence de l'antigène HBe ($p = 0,002$). En analyse multivariée, l'antigène HBe, l'âge et l'infection par le virus VHC après transplantation étaient associés à une surmortalité. La présence de l'antigène HBe était le facteur pronostique le plus significatif ($p < 0,0001$) (267).

Deux autres publications ne retrouvent pas de corrélation entre la co-infection et la perte du transplant ou la mortalité.

La première est une étude espagnole d'une cohorte de 3 365 patients transplantés en 1990, 1994 et 1998 avec un transplant fonctionnel à un an : 55 étaient VHB positifs, 488 VHC positifs, et 25 co-infectés VHC-VHB.

Dans cette étude, la survie du transplant ($RR = 1,3$; $IC95 \% [0,553-3,309]$; $p > 0,005$) et la survie du patient ($RR = 1,17$; $IC95 \% [0,375-3,693]$; $p > 0,77$) n'étaient pas différentes chez les patients co-infectés VHC-VHB par rapport aux patients non infectés.

Les patients VHC positifs étaient à plus haut risque de perte du transplant ($RR = 1,585$; $IC95 \% [1,274-1,973]$; $p < 0,0001$) et de mortalité ($RR = 1,505$; $IC95 \% [1,121-2,021]$; $p < 0,00065$). Ces résultats doivent être nuancés : les patients VHC positifs étaient plus immunisés et étaient restés plus longtemps en dialyse ; le temps d'ischémie froide était plus long et la fréquence des tubulopathies ischémiques était plus grande (268).

La deuxième est une étude prospective italienne (269) d'une cohorte de 286 patients transplantés entre 1972 et 1989. Au début de l'étude, 209 étaient VHC positifs, 42 étaient porteurs de l'antigène HBs et 35 étaient co-infectés.

À 12 ans le taux de survie était de 90 % ($IC95 \% [85-93 \%]$) chez les non infectés, 78 % chez les patients infectés ($IC95 \% [72-84 \%]$; $p = 0,0001$). Sur les 95 patients décédés, 26 étaient non infectés et 69 infectés ($p = 0,001$). L'insuffisance hépatocellulaire était la première cause de mortalité chez les patients VHB positifs et chez les patients co-infectés (58 et 72 %, respectivement). En revanche, les événements cardio-vasculaires étaient la première cause de mortalité chez les patients VHC positifs (40 %).

Le pourcentage de décès n'était pas influencé par le type de virus (33 % pour les patients VHB positifs, 22 % pour les patients VHC positifs, 29 % pour les patients co-infectés), mais l'insuffisance hépatocellulaire mortelle était plus fréquente (70 %) en cas de co-infection qu'en cas d'infection isolée par le VHB (58 %) ou par le VHC (29 %) ($p = 0,0055$). En analyse multivariée, l'âge supérieur à 40 ans au moment de la transplantation ($RR = 2,8$; $IC95 \% [1,95-4,17]$; $p = 0,001$), l'infection par le VHB ($RR = 2,36$; $IC95 \% [1,5-3,7]$; $p = 0,0001$) et par le VHC ($RR = 1,65$; $IC95 \% [1,13-2,42]$; $p = 0,003$) étaient indépendamment associés à une diminution de la survie, alors que la co-infection VHB-VHC n'était pas un facteur de risque significatif ($p = 0,142$).

La survie du transplant était de 50 % à 12 ans pour les sujets infectés (50 % pour les patients VHB ou VHC positifs, 45 % pour les patients co-infectés) contre 66 % pour les sujets sains ($p = 0,0003$). En analyse univariée et multivariée, l'âge ($p = 0,0003$), l'infection par le VHC ($p = 0,0018$) et par le VHB ($p = 0,01$) étaient significativement associés à une diminution de la durée de vie du transplant (269).

► Conclusion

Hormis dans une étude d'interprétation difficile – peu de patients co-infectés, avec en moyenne deux ans de dialyse de plus que les autres groupes – (267), la co-infection VHB-

VHC ne semble pas entraîner une augmentation substantielle de mortalité du patient ou du transplant.

Les recommandations de suivi des patients VHB positifs et VHC positifs peuvent s'appliquer aux patients co-infectés par les virus des hépatites B et C.

2.10.13 Infection par le VIH

► Données de la littérature

Depuis l'introduction des trithérapies, la fréquence et la morbi-mortalité des infections opportunistes ont considérablement diminué. De la même façon, le contrôle de l'infection par le VIH a entraîné une diminution du nombre d'insuffisances rénales terminales.

Alors qu'auparavant la séropositivité VIH était une contre-indication formelle à la transplantation, depuis les années 2000 plusieurs centres ont publié des résultats encourageants de petites séries de patients HIV positifs, transplantés, avec une survie des patients et du transplant comparables à celle des témoins (270,271).

En raison de l'interaction hépatique sur les cytochromes des antiprotéases et des anticalcineurines, l'immunosuppression et les traitements antirétroviraux doivent être confiés à des équipes entraînées, et nécessitent des dosages plurihebdomadaires des concentrations des immunosuppresseurs et des adaptations fréquentes de posologie.

Ces patients nécessitent une prophylaxie pour toutes les maladies opportunistes (toxoplasmose, pneumocystose, mycobactéries y compris la tuberculose, CMV, EBV, candidose...) adaptée à la filtration glomérulaire (272).

Les protocoles de vaccination sont identiques à ceux des patients transplantés séronégatifs. La vaccination anti-VZV est contre-indiquée du fait de la nature du vaccin (vaccin vivant atténué).

Il est recommandé de rechercher de façon systématique (tous les 6 mois) des infections ano-génitales à *Papillomavirus* (273).

► Conclusion

La séropositivité VIH n'est plus une contre-indication formelle à la transplantation, à condition que la charge virale VIH soit négative.

Le traitement immunosuppresseur doit être conduit par des équipes entraînées, en raison de l'interaction hépatique sur les cytochromes des antiprotéases et des anticalcineurines.

Le protocole de vaccination est identique à celui des patients transplantés séronégatifs pour le VIH (sauf pour la vaccination anti-VZV).

Il est recommandé de rechercher tous les 6 mois une infection ano-génitale à *Papillomavirus*.

2.10.14 Tuberculose

Sauf mention de référence contraire, les données ci-dessous sont issues des recommandations de l'AST de 2000 sur le suivi du transplanté rénal (1) et des recommandations de l'AST de 2004 sur la tuberculose après transplantation (248).

► Introduction

Le suivi et le traitement de la tuberculose des patients transplantés sont complexes et mal codifiés. La plupart des recommandations pour le suivi de la tuberculose du transplanté

proviennent des recommandations faites pour la population générale, qui ne prennent pas en compte de nombreux problèmes spécifiques.

► Données épidémiologiques

La plupart des informations sur les atteintes cliniques et le traitement des patients transplantés proviennent d'un nombre de cas limité. Dans une revue de la littérature, Singh et Paterson (274) ont mis en évidence le risque élevé de développer une atteinte à *Mycobacterium tuberculosis* chez les patients transplantés. Cependant cette fréquence varie en fonction de la situation géographique. Les risques de développer une tuberculose sont 50 fois plus élevés chez le transplanté rénal que dans la population générale. Le taux de tuberculose évolutive chez les patients transplantés semble être en dessous de 1 % dans la population nord-américaine ou de l'Europe de l'Ouest, en raison du faible risque de contamination dans ces pays.

Une étude nord-américaine, reprise dans les recommandations de l'AST et portant sur 565 cas, met en évidence 0,9 % de tuberculose (1). Aucun des 14 patients à haut risque traités prophylactiquement par isoniazide n'ont développé de tuberculose. En Angleterre, des études rétrospectives trouvent 11 cas sur 633, soit 1,7 % de tuberculose (1). En Espagne, le taux est de 0,8 % ; sur les 51 cas décrits, 63 % présentent une atteinte pulmonaire, 25 % une atteinte disséminée et 12 % une atteinte extrapulmonaire. Les infections peuvent apparaître à n'importe quel moment après la transplantation, en moyenne 23 mois après la transplantation (1). Une autre étude espagnole identifie parmi 525 patients 22 cas de tuberculose, soit 4,2 %, ce qui correspond à un *ratio* de 259 pour 100 000 habitants, à comparer à un *ratio* de 35 pour 100 000 habitants dans la population générale.

Les taux sont de 4,3 % en Afrique du Sud et de 3,5 % en Arabie Saoudite (1).

Au Moyen-Orient, en Afrique et en Asie la tuberculose affecte 2 à 10 % des patients transplantés et plus de 15 % dans le sous-continent indien. Il faut toutefois noter que les risques de développer une tuberculose dans ces populations reflètent un risque cumulatif au cours des années de suivi (248).

Les deux tiers des atteintes tuberculeuses chez les patients transplantés apparaissent au cours de la première année après transplantation. Les patients avec une réaction positive au test cutané (IDR) tuberculinique ou une radiographie pulmonaire évoquant une tuberculose ancienne avant la transplantation développent plus rapidement une tuberculose après la transplantation. La plupart du temps, les patients réactivent une primo-infection tuberculeuse ; dans la littérature, il n'existe que quelques cas de primo-infection tuberculeuse après transplantation (248).

La transmission de la tuberculose par l'organe du donneur a été mise en évidence après transplantation du rein, du poumon et du foie, mais représente moins de 5 % de l'ensemble des atteintes tuberculeuses (248).

Seulement 20-25 % des cas de tuberculose après transplantation surviennent chez des patients ayant une IDR positive avant la transplantation. Ceci est probablement dû à un état d'anergie. Il n'a pas été déterminé de façon précise la fréquence avec laquelle les patients ayant un test tuberculinique positif développent une tuberculose après leur transplantation (248).

Les manifestations cliniques de la tuberculose des patients transplantés diffèrent de celles de la population générale : 50 % des patients transplantés ayant une tuberculose active développent des atteintes extrapulmonaires *versus* 15 % des patients non transplantés (248). Au cours des atteintes disséminées on retrouve des lésions au niveau du foie, de la rate et de la moelle osseuse (1). Selon l'expérience des membres du groupe de travail, les formes ganglionnaires et péritonéales sont fréquentes.

Seulement une petite minorité des patients transplantés développent des lésions cavitaires visibles sur la radiographie pulmonaire. C'est la raison pour laquelle le diagnostic de tuberculose est souvent retardé et nécessite d'être évoqué de façon systématique. L'atteinte tuberculeuse chez les patients transplantés est souvent fatale (mortalité entre 20 et 30 %). Cette mortalité est augmentée en cas d'atteinte diffuse ou chez les patients ayant présenté un rejet aigu ou ayant reçu un traitement par anticorps antilymphocytaires (248).

► **Diagnostic**

Le diagnostic de tuberculose latente est généralement évoqué en cas d'une positivité de l'IDR à la tuberculine, chez un patient n'ayant pas eu de primo-infection et ayant une radiographie pulmonaire normale. Le test tuberculinique cutané est de sensibilité diminuée chez le patient transplanté rénal en raison de l'immunosuppression. Néanmoins, une réaction importante est généralement très spécifique, alors que les réactions de faible intensité représentent souvent une réaction croisée due à une mycobactérie atypique (248). Ce diagnostic peut être évoqué devant une modification de l'aspect radiologique du thorax, évocatrice. Les tests de détection de production d'interféron-gamma pour le diagnostic de la tuberculose ne sont pas validés chez les patients immunodéprimés (QuantiFERON-TB[®], T-SPOT.TB[®]) (275). Le test cutané tuberculinique reste donc la technique de référence.

Une infection latente peut être aussi suspectée chez des personnes ayant des antécédents de tuberculose documentés et dont le traitement n'a pas été conduit de façon adéquate.

► **Évaluation des candidats à la transplantation et des donneurs**

Tous les patients susceptibles d'être transplantés doivent avoir au cours de leur bilan prétransplantation une recherche de primo-infection tuberculeuse ou d'exposition à la tuberculose, notamment en cas de contact avec un proche ayant présenté une infection.

Tous les patients inscrits sur la liste de transplantation doivent bénéficier d'un test cutané à la tuberculine, même s'ils ont été vaccinés par le BCG. Le test est considéré comme positif si la lésion est supérieure à 5 mm de la 48^e à la 72^e heure (248).

En cas de test tuberculinique négatif, dans la mesure du possible il est souhaitable d'effectuer un second test deux semaines après afin de rechercher une positivation.

Les mêmes précautions doivent être prises chez le donneur vivant. En cas de transplantation avec un rein de donneur en état de mort cérébrale, il faudrait un interrogatoire familial précis afin de rechercher des antécédents de tuberculose chez le donneur (248).

► **Surveillance du traitement**

Chez le patient transplanté, l'utilisation d'isoniazide est controversée en raison de son risque élevé d'hépatotoxicité et des interactions potentielles avec les anticalcineurines.

Cependant, le risque d'hépatite cytotoxique est relativement faible. Dans une étude rétrospective sur 126 transplantations rénales consécutives de 119 patients traités préventivement par isoniazide, seuls 13 patients ont présenté une hépatite, et 3 hépatites sont à imputer à l'isoniazide. Le *ratio* bénéfice-risque est plus favorable si le traitement prophylactique par isoniazide est appliqué uniquement aux patients à haut risque (1).

La rifampicine interagit avec le cytochrome P450, entraînant des modifications importantes des concentrations des anticalcineurines et une augmentation du risque de rejet. Elle réduit les concentrations plasmatiques des anticalcineurines et de sirolimus ; un ajustement attentif des posologies est requis en fonction de dosages répétés de leur concentration plasmatique. La rifabutine semble être une alternative à la rifampicine en raison de son plus faible pouvoir inducteur enzymatique sur le cytochrome P450 (276).

L'association rifampicine-isoniazide est plus hépatotoxique que l'isoniazide en monothérapie. Cette toxicité est particulièrement sévère chez les transplantés du foie.

► Suivi du patient

La plupart des patients qui développent une tuberculose après transplantation avait un test négatif à la tuberculine avant la transplantation.

Les patients suivants pourront bénéficier d'une prophylaxie par isoniazide de 6 mois à 9 mois même si l'IDR est négative (1) :

- les patients ayant eu des antécédents de tuberculose active sans traitement adapté ;
- les patients présentant sur la radiographie pulmonaire des lésions évocatrices de tuberculose et n'ayant pas eu de traitement adapté ;
- les patients ayant reçu un organe d'un donneur dont le test tuberculinique est positif ;
- les patients ayant eu des contacts prolongés avec un patient ayant développé une tuberculose ; dans ce cas, le risque de développer une infection *de novo* est > 50 % ;
- les patients et/ou le donneur vivant ayant récemment positivé leur IDR.

En cas de prophylaxie antituberculeuse par isoniazide, le bilan hépatique doit être effectué au moins toutes les 2 semaines les 2 premiers mois, puis tous les mois.

Une élévation des transaminases entre 2 et 4 fois la normale est habituelle sous isoniazide et ne nécessite pas l'arrêt du traitement mais un renforcement de la surveillance.

► Conclusion

Il est difficile de diagnostiquer une tuberculose latente chez le patient transplanté rénal. Les risques de mortalité du patient et de perte du transplant en cas de tuberculose sont importants.

Une radiographie de thorax, afin de rechercher des éléments évocateurs de tuberculose pulmonaire, est requise.

Le test tuberculinique cutané, ou intradermoréaction (IDR) à la tuberculine, est de sensibilité diminuée chez le patient transplanté rénal en raison de l'immunosuppression, mais reste la technique de référence.

Il est donc recommandé d'effectuer un test tuberculinique cutané post-transplantation si celui-ci n'a pas été fait avant la transplantation :

- le test est considéré comme positif si la lésion est supérieure à 5 mm de la 48^e à la 72^e heure ;
- en cas de test tuberculinique négatif dans la mesure du possible il serait souhaitable d'effectuer un second test deux semaines après afin de rechercher un virage positif.

Les tests de détection de production d'interféron-gamma pour le diagnostic de la tuberculose ne sont pas validés chez les immunodéprimés.

Les patients suivants pourront bénéficier d'une prophylaxie par isoniazide de 6 ou 9 mois :

- les patients ayant eu des antécédents de tuberculose active sans traitement adapté ;
- les patients présentant sur la radiographie pulmonaire des lésions évocatrices de séquelles de tuberculose et n'ayant pas été traités antérieurement ;
- les patients ayant reçu un organe d'un donneur dont le test tuberculinique est positif ;
- les patients ayant eu des contacts prolongés avec un patient ayant développé une tuberculose ; dans ce cas, le risque de développer une infection *de novo* est > 50 % ;
- les patients ayant récemment vu leur IDR devenir positive.

En cas de prophylaxie par isoniazide, le bilan hépatique doit être effectué au moins toutes les 2 semaines pendant les deux premiers mois, puis tous les mois. Une élévation des transaminases entre 2 et 4 fois la normale est habituelle sous isoniazide, et ne nécessite pas

l'arrêt du traitement mais un renforcement de la surveillance du bilan hépatique. L'hépatotoxicité de l'association isoniazide-rifampicine est plus élevée que par isoniazide en monothérapie.

En cas de traitement par rifampicine, du fait de son effet d'induction enzymatique hépatique, les concentrations sanguines des anticalcineurines et de sirolimus doivent être surveillées fréquemment afin de pouvoir adapter le traitement.

2.10.15 Infections à pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*)

► Données épidémiologiques

Peu d'études ont exploré l'incidence des infections à pneumocoques chez le patient transplanté. Une étude datant de 1979 a trouvé une incidence de 7 % dans une cohorte de 197 patients, avec un suivi de 6 ans. Les pneumopathies à pneumocoque s'accompagnent d'une morbidité et de risque de décès importants. Plusieurs études ont mis en évidence l'efficacité du vaccin antipneumococcique chez les patients transplantés rénaux mais aussi chez les transplantés hépatiques et du cœur (1).

► Conclusion

Chez les transplantés rénaux, normalement vaccinés contre le pneumocoque avant transplantation, une nouvelle vaccination antipneumococcique est recommandée tous les 3 ans en raison d'une diminution spontanée des concentrations d'anticorps après cette période.

2.10.16 Vaccinations

Les vaccins vivants atténués (polio oral, BCG, varicelle) sont contre-indiqués après transplantation alors que les vaccins inactivés sont autorisés.

2.11 Suivi urologique : complications chirurgicales et infections urinaires post-tranplantation

2.11.1 Complications chirurgicales

Les complications chirurgicales sont plus fréquentes en période précoce et surviennent pour la plupart dans les trois premiers mois post-transplantation. Ce sont les complications de paroi, les lymphocèles et les urinomes. Les thromboses artérielles ou veineuses peuvent survenir dès les premiers jours post-transplantation alors que le patient est encore hospitalisé.

Après trois mois, elles sont la conséquence des complications précoces qui surviennent après ce délai : sténoses urétérales, reflux vésico-urétéraux, dysfonctions vésicales et sténoses de l'artère du transplant.

► Données de la littérature

Deux études monocentriques rétrospectives se sont intéressées aux complications urologiques.

La première (277) a été réalisée à partir des données de 560 transplantés rénaux, transplantés entre 1993 et 2004. Parmi ceux-ci :

- 21 présentaient des complications urologiques, dont 10 fuites urinaires, diagnostiquées entre le 2^e et le 7^e jour ;
- 11 présentaient des sténoses urétérales diagnostiquées en moyenne au 15^e mois à la suite d'une augmentation de la créatinine. La sténose était anastomotique pour 64 % d'entre elles et pour les autres située au dernier tiers de l'uretère. Elle a bénéficié d'une

dilatation endoscopique avec mise en place d'un *stent* dans six cas et d'un traitement chirurgical dans cinq cas. La survie à cinq ans des patients et des transplants était respectivement de 86 et 82 %.

Une étude française (278,279), réalisée chez 1 787 transplantés entre 1990 et 2002 a retrouvé 4,1 % (n = 74) de sténoses urétérales. Le délai moyen de leur apparition était de 5,4 mois (six jours à 51 mois). Dans 88 % des cas le diagnostic était établi durant la 1^{re} année suivant la transplantation, pour 26 % (n = 19) le premier mois, pour 35 % (n = 26) entre les mois 1 et 3, pour 27 % (n = 20) entre le 4^e mois et la 1^{re} année, pour 12 % après la 1^{re} année et au-delà (n = 9).

Ce diagnostic était habituellement établi par une échographie du transplant, demandée soit en routine, soit devant une élévation de la créatinine lors de la surveillance. Il est à noter que dans cette étude toute dilatation des cavités pyélocalicielles évocatrice d'une sténose urétérale était l'objet d'une néphrostomie percutanée. L'amélioration de la fonction rénale permettait ainsi de prouver le caractère obstructif de la dilatation.

Les facteurs de risque indépendants et statistiquement significatifs de sténose de l'uretère du transplant étaient l'âge supérieur à 65 ans (p < 0,0001), la présence de plus de deux artères (p = 0,03) et la dysfonction primaire (p = 0,016). La survenue d'une sténose urétérale n'avait d'incidence défavorable ni sur la survie du transplant à 10 ans (74 % *versus* 63 %, p = 0,36) ni sur la survie des patients (90 % *versus* 86 % dans le groupe témoin, p = 0,3).

La revue de la littérature réalisée par ces mêmes auteurs a permis de retrouver une incidence de sténose urétérale variant de 0,5 à 6,8 % selon les équipes et les périodes. La sténose, comme dans l'étude précédente, était située au niveau de l'uretère terminal ou de l'implantation urétéro-vésicale dans la majorité des cas (60 à 95 %).

Le rôle délétère des conditions de prélèvement et de l'ischémie froide sur la fréquence des complications chirurgicales post-transplantation rénale a été souligné dans une étude rétrospective chez 1 108 transplantés rénaux à partir de donneurs vivants (280). Les transplantations avaient été réalisées entre 1992 et 2001, et 65 d'entre elles étaient des secondes transplantations. Le pourcentage de complications chirurgicales était de 4,6 % pour les secondes transplantations et de 3,8 % pour les premières. Les complications étaient représentées par des difficultés de cicatrisation, une lymphocèle, ou une atteinte urétérale. Une échographie associée à une scintigraphie était réalisée immédiatement après la transplantation, et une échographie du transplant était réalisée à 3 mois. Les complications étaient non significativement différentes dans les deux groupes (première ou seconde transplantation) et se répartissaient ainsi :

- 1,5 % de thrombose de l'artère du transplant (n = 17) ;
- 0,6 % de complications de cicatrisation (n = 7) ;
- 1,1 % de lymphocèles (n = 10) ;
- 0,8 % d'atteintes urétérales (n = 9), dont sept fuites urétérales et deux sténoses.

Cette étude confirme le pourcentage très faible de complications chirurgicales en cas de transplantation à donneur vivant.

Les complications urologiques précoces et tardives semblent éventuellement liées à l'ischémie de l'uretère du transplant.

Les fuites urétérales et les obstructions bénéficient habituellement de la mise en place d'une sonde urétérale : l'intérêt de la mise en place systématique au moment de la transplantation d'une sonde « JJ » a été étudiée dans une revue récente (281) qui concluait, à partir de sept études randomisées (n = 1 154 patients), à une incidence significativement moindre de complications urologiques : 0,95 %, *versus* 6,3 % pour les études avec « chirurgien unique » et 1 % *versus* 10,3 % pour les études avec « chirurgiens multiples ». La réduction du risque de fuites urinaires anastomotiques était de RR = 0,29 (p = 0,09), et la réduction du risque d'obstruction urétérale était de RR = 0,27 (p = 0,02). Dans cette méta-analyse, la durée de

maintien de la sonde JJ variait de 14 jours à trois mois sans qu'une différence significative n'ait pu être retrouvée quant aux résultats.

En revanche, le risque relatif d'infection urinaire était majoré (RR = 1,49 ; IC95 % [1,04-2,015] ; p = 0,03). Les patients bénéficiant d'une antibioprophylaxie habituellement par cotrimoxazole (480 mg/jour ou 960 mg tous les deux jours) n'avaient pas de majoration du risque d'infection urinaire.

Les complications propres à la sonde JJ variaient considérablement d'une étude à l'autre et comportaient principalement des syndromes irritatifs, la possibilité de malposition, de migration-expulsion, de rares cas de rupture, d'incrustation voire d'oubli. Le principal symptôme de la présence d'une sonde JJ était la présence d'hématuries récidivantes plus ou moins sévères.

► Conclusion

Une échographie du transplant est recommandée 1 fois par an pour rechercher un obstacle de la voie urinaire ou une tumeur du transplant.

2.11.2 Cas particulier de la lymphocèle

La lymphocèle est une complication chirurgicale relativement fréquente de la transplantation rénale ; cependant, cette fréquence varie considérablement, de 0,6 à 22 % selon les études et les critères diagnostiques retenus.

Ces lymphocèles résultent de l'écoulement lymphatique consécutif à la dissection des vaisseaux iliaques du receveur et aux lésions lymphatiques hilaires rénales du transplant. L'échographie est la méthode diagnostique de référence. La distinction avec un urinome est nécessaire au cours du premier mois qui suit la transplantation : une ponction diagnostique peut être requise.

Les symptômes les plus fréquents sont les douleurs abdominales, une sensibilité du greffon, (60 %), un œdème scrotal ou du membre inférieur (30 %) et plus rarement une phlébite.

Dans 75 % des cas une élévation de la créatinine est associée aux symptômes cliniques. Une élévation isolée de la créatinine est en rapport avec une lymphocèle dans 10 % des cas.

Deux études rétrospectives récentes ont permis de réactualiser l'incidence. Dans la première (282), 3,3 % des 1 836 transplantés rénaux présentaient une lymphocèle symptomatique nécessitant un traitement. Dans la seconde (283), 15,8 % des patients traités par sirolimus (n = 56/354) avaient une lymphocèle symptomatique *versus* 4,4 % des patients du groupe témoin (n = 6/136).

Dans ces deux études, le délai moyen du diagnostic de lymphocèle était de deux mois, la fréquence des récurrences était de 6,7 % en moyenne, et une récurrence symptomatique survenait en moyenne sept mois après le drainage initial.

L'attitude diagnostique proposée par les auteurs de la première étude (282) était de réaliser, en cas d'élévation de la créatinine, de douleurs ou de sensibilité du greffon, d'œdème des membres inférieurs ou de thrombose veineuse, une échographie ou un scanner. En cas de doute, une ponction-aspiration était effectuée. Une exploration avec drainage ou un abord chirurgical était proposé selon le volume du lymphocèle (< 100 ml ou > 100 ml).

En conclusion, compte tenu de la fréquence et de la période de survenue des lymphocèles, il est nécessaire qu'un examen de dépistage systématique soit effectué avant trois mois post-transplantation et probablement plus précisément entre le 2^e et le 3^e mois. En cas de lymphocèle diagnostiquée entre le 1^{er} et le 3^e mois, l'information doit être donnée à l'ensemble des médecins en charge du patient, compte tenu du risque de récurrence.

En cas de symptômes évocateurs (élévation de la créatinine, douleurs, œdème des membres inférieurs), une échographie du transplant doit être effectuée.

2.11.3 Sténose de l'artère rénale

Sa fréquence varie entre 2 et 17 % selon les séries rapportées dans la littérature (17). Son délai d'apparition après la transplantation est variable, le plus souvent à partir du deuxième mois.

L'apparition d'une hypertension artérielle, sa résistance au traitement, ou la survenue d'une insuffisance rénale lors de l'instauration d'un traitement par IEC ou ARA 2 peuvent témoigner d'une sténose de l'artère du transplant et doivent faire réaliser un examen échographique et Doppler de l'artère du transplant.

Les mécanismes étiopathogéniques sont multiples : lésions de l'intima lors du prélèvement (clampage, étirement, canulation), malposition de l'artère du transplant responsable de plicature ou de torsion, incongruence anastomotique, lésions athéromateuses des artères du donneur ou du receveur. Le plus souvent, il s'agit d'un rétrécissement court et proximal (proche de l'anastomose), plus rarement, la sténose est longue et irrégulière. Les sténoses par plicature représentent 20 à 30 % des cas. Les sténoses distales ou des branches de divisions s'observent dans environ 25 %.

Le diagnostic de la sténose repose sur les résultats du Doppler couleur dont les performances sont excellentes (sensibilité : 100 % ; spécificité : 94 %). Pour le Doppler pulsé, le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une franche accélération au site de la sténose ($V_{\max} > 190$ cm/s) associée à une dégradation du spectre immédiatement en aval.

L'angiographie percutanée par voie fémorale, tout en précisant le siège et le diamètre de la sténose, permet de réaliser en première intention une angioplastie percutanée avec ou sans *stent*. Les résultats de l'angioplastie sont favorables dans 70 % des cas au prix dans certains cas d'une seconde dilatation. Les complications du geste sont fréquentes : échec de dilatation, dissection de l'intima avec risque de thrombose, hémorragie par rupture artérielle, néphrotoxicité des produits iodés utilisés.

La chirurgie a de bons résultats, mais au prix d'une morbidité et d'un risque de perte du transplant plus élevés. Elle est réservée aux sténoses non accessibles à l'angioplastie percutanée et aux récurrences précoces.

2.11.4 Infections urinaires post-transplantation

► Données de la littérature

Les infections urinaires sont les infections bactériennes les plus fréquentes chez le transplanté rénal. En l'absence d'antibioprophylaxie, leur incidence varie de 35 à 79 % (284). Environ 60 % des bactériémies observées chez le transplanté rénal sont d'origine urologique. Dans les suites immédiates de la transplantation, la présence d'une sonde urinaire, le traumatisme chirurgical et l'immunosuppression sont des facteurs favorisant expliquant la forte incidence initiale.

L'antibioprophylaxie couramment utilisée en post-transplantation immédiate a été validée par deux études randomisées montrant l'efficacité du cotrimoxazole (285) et de la ciprofloxacine (286). Cette antibioprophylaxie a permis de réduire l'incidence des infections urinaires à moins de 10 %.

Une étude (287) comparant la ciprofloxacine et le cotrimoxazole a retrouvé une efficacité comparable dans la prévention des infections urinaires, mais avec un risque majoré de pneumocystose dans le groupe traité par ciprofloxacine.

Ainsi, l'utilisation du cotrimoxazole est habituellement privilégiée : il permet la prophylaxie des infections urinaires, mais aussi de la pneumocystose, de la toxoplasmose, de la nocardiose et de la listériose. Habituellement, la prophylaxie est maintenue pendant une période de 3 à 6 mois, voire plus.

Une étude prospective (288) réalisée à Maastricht entre 1992 et 1997, pendant la première année post-transplantation, chez 192 patients porteurs d'une sonde urinaire pendant environ une semaine et ne recevant pas d'antibioprophylaxie, a montré que 137 patients présentaient au moins un épisode infectieux. Un total de 284 épisodes infectieux était relevé, dont 51 % durant la période d'hospitalisation initiale. Durant l'année de suivi, 103 patients ont présenté 177 épisodes infectieux urinaires, 173 d'origine bactérienne et 4 d'origine fongique. Pour 54 % des patients (n = 56), cet épisode était unique, et pour 45 % d'entre eux (n = 47), récidivant.

L'incidence des infections urinaires était de 45 % pendant la période d'hospitalisation initiale et de 54 % (103/192) pendant la première année de transplantation. Les femmes étaient plus souvent atteintes (70 % *versus* 42 % des hommes, $p < 0,0001$). Les germes les plus fréquemment retrouvés étaient *Escherichia coli* et les entérocoques.

Une étude, réalisée à partir de l'USRDS (289) et regroupant 33 499 transplantés entre 1994 et 1997, analysait l'incidence et la mortalité lors d'hospitalisations pour septicémie. Dans cette étude, le risque relatif de septicémie chez le transplanté était de 41,52 [35-48,96] par rapport à la population générale. La majorité de ces septicémies étaient secondaires à des infections urinaires (30 %), 10,6 % d'entre elles à l'infection d'un abord vasculaire et 2,7 % à une pneumopathie. L'analyse multivariée a précisé les facteurs de risque indépendants de septicémie : l'année de transplantation, le sexe féminin, l'âge, le diabète, la néphropathie antérieure (urologique), la reprise différée de la fonction rénale, la durée de dialyse prétransplantation et la présence d'épisodes de rejet. La survie des patients était significativement affectée par une hospitalisation pour septicémie : 9,03 ans [7,42-10,63] *versus* 15,73 ans [14,77-16,69] pour les témoins ($p < 0,01$). L'infection urinaire est cause de septicémie chez le transplanté rénal, malgré la large utilisation de l'antibioprophylaxie et l'amélioration des techniques chirurgicales.

Dans une étude rétrospective (290), réalisée par deux centres américains chez 500 transplantés étudiés de 1996 à décembre 2002, 43 % des patients (n = 213) présentaient au cours du suivi un épisode d'infection urinaire. Chez 27 % d'entre eux, des épisodes d'infection urinaire étaient observés dans les 48 mois de suivi. Les patients bénéficiaient d'une prophylaxie par cotrimoxazole pendant six mois. Les infections urinaires étaient significativement plus fréquentes chez les femmes, 58 % *versus* 30 % ($p < 0,01$). Les germes les plus fréquemment retrouvés étaient *Escherichia coli* (29 %), les entérocoques (24 %), les staphylocoques (12 %) et les klebsielles (10 %). Les infections urinaires n'augmentaient pas le risque de perte de transplant. En revanche, on notait une augmentation de la mortalité (RR = 3,5 ; IC95 % [1,68-7,23]), particulièrement pour les infections à pyocyanique OR = 12,5 [2,07-76]. Les facteurs de risque d'infection urinaire retrouvés étaient : le sexe féminin, OR = 5,8 [3,79-8,89] ; l'âge (par an), OR = 0,02 [1,01-1,04] ; la présence d'un reflux sur les reins propres, OR = 3 [1,05-8,31] ; un traitement par azathioprine, OR = 1,9 [1,02-3,58]. En revanche, un transplant d'origine de donneur vivant était un facteur « protecteur » : OR = 0,67 [0,45-1].

Récemment, deux études rétrospectives (291,292) ont analysé l'épidémiologie des pyélonéphrites aiguës du transplanté rénal, chez environ 2 000 patients suivis pendant plus de dix ans.

L'étude française (291) a été réalisée à partir des données de la base DIVAT (Données Informatiques Validées en Transplantation) sur une cohorte de 1 387 transplantés rénaux suivis de 1987 à 1997 et répartis en deux groupes : l'un ayant présenté une pyélonéphrite aiguë (n = 180) et l'autre témoin (n = 1 207). Tous les patients bénéficiaient d'une antibioprophylaxie par cotrimoxazole pendant trois mois. Treize pour cent des transplantés présentaient au moins un épisode de pyélonéphrite et, parmi eux, 30 % de récurrence. Un reflux vésico-urétéral était retrouvé chez 47 % des patients ayant présenté une récurrence de pyélonéphrite aiguë. Le germe le plus souvent retrouvé était *Escherichia coli*, moins fréquemment en cas de récurrence (86 % *versus* 53 % ; $p < 0,0001$). La récurrence était plus fréquente chez la femme (72 % *versus* 57 %). Dans cette étude, la présence d'une infection à CMV était le seul facteur de sur-risque de pyélonéphrite aiguë (RR = 1,197 ; IC95 % [1,072-2,089] ; $p = 0,02$). L'incidence de rejet aigu n'était pas différente dans les deux groupes.

La seconde étude analysait, rétrospectivement sur dix années, 1 022 transplantés rénaux répartis en deux groupes selon qu'ils avaient présenté ou non une pyélonéphrite aiguë (n = 169 et n = 853) (292). Dans cette étude, une sonde JJ était mise en place pour une période de trois à six semaines en l'absence d'infection urinaire. Dans le cas contraire, la sonde était retirée. Un ECBU était effectué mensuellement de façon systématique dans les six premiers mois et en cas de symptômes. Une antibioprophylaxie par cotrimoxazole était effectuée pendant 6 mois.

Quinze et demi pour cent des patients présentaient au minimum un épisode de pyélonéphrite aiguë, et 23 % d'entre eux, une récurrence. Quarante-huit sur 169 (28 %) avaient une bactériémie. La majorité des pyélonéphrites aiguës (68 %) survenaient dans les trois premiers mois, 20 % entre le 6^e et le 12^e mois et 12 % après le 12^e mois.

Après analyse multivariée, plusieurs facteurs de risque de pyélonéphrite étaient retrouvés : patients porteurs d'une sonde urétérale JJ (OR = 4,597 ; IC95 % [2,99-7,05] ; $p < 0,0001$), pathologie urologique des reins propres (OR = 2,086 ; IC95 % [1,193-3,647] ; $p = 0,001$), infection à CMV (OR = 2,003 ; IC95 % [1,276-3,145] ; $p = 0,0003$), traitement par MMF (OR = 1,876 ; IC95 % [1,075-3,272] ; $p = 0,027$), rejet aigu (OR = 1,78 ; IC95 % [1,051-2,191] ; $p = 0,026$).

En cas de récurrence de pyélonéphrite aiguë (n = 39), une exploration urologique était effectuée, retrouvant sept reflux vésico-urétéraux, deux sténoses urétérales, une sténose urétrale et une vessie neurologique.

Dans cette étude (292), la présence d'épisodes de pyélonéphrite aiguë n'affectait pas de façon significative la durée de vie, tant du transplant que du patient, contrairement à l'étude française (291), où la survenue d'un premier épisode de pyélonéphrite aiguë pendant la période des trois premiers mois (30,5 % des épisodes) était un facteur indépendant de risque de perte de transplant (RR = 3,6 ; IC95 % [1,4-9,2] ; $p < 0,007$).

► Conclusion

La prévention des infections urinaires chez le transplanté par le cotrimoxazole grâce à la prophylaxie antipneumocystose a permis une nette diminution de leur fréquence. Les infections urinaires restent néanmoins les infections bactériennes les plus fréquentes et, en cas de pyélonéphrite aiguë survenant dans les trois premiers mois, sont susceptibles de diminuer la survie du transplant. En cas d'intolérance ou d'allergie au cotrimoxazole, il n'est pas recommandé de prophylaxie alternative.

L'existence de pyélonéphrites aiguës récidivantes du transplant impose la recherche d'un reflux vésico-urétéral.

Il n'y a pas de recommandation quant au traitement de la bactériurie asymptomatique chez le transplanté rénal.

Il est rappelé que la réalisation d'une bandelette urinaire, voire d'un ECBU, est recommandée à chaque consultation.

2.11.5 Suivi de la fonction sexuelle chez les transplantés

L'amélioration de la fonction sexuelle est l'un des facteurs de l'amélioration de la qualité de vie après transplantation rénale.

2.11.6 Sexualité chez l'homme transplanté rénal

► Données de la littérature

Une enquête hollandaise multicentrique (293) a évalué, à l'aide d'un questionnaire, la prévalence des dysfonctions sexuelles chez des patients de 20 à 65 ans transplantés rénaux (n = 300), hémodialysés (n = 208), traités par dialyse péritonéale (n = 92) par rapport à une population témoin (n = 591). Dans la population témoin, les troubles sexuels concernaient 8,7 % des hommes et 14,9 % des femmes. Chez les patients traités par épuration extrarénale, la prévalence était nettement supérieure : 62,9 % et 69,8 % chez les hommes traités respectivement par hémodialyse et dialyse péritonéale ; 75 % et 66,7 % chez les femmes traitées respectivement par hémodialyse et dialyse péritonéale (p < 0,001). Pour les patients transplantés rénaux, la prévalence des troubles sexuels était significativement moindre, avec 48,3 % pour les hommes et 44,4 % pour les femmes (p < 0,001).

Chez les hommes, 74 % de ces atteintes étaient liées à une dysfonction érectile, 41 % à une diminution de la libido, 29 % à des difficultés « orgasmiques », et 14 % à l'absence d'éjaculation. Chez les femmes, 75 % des atteintes étaient liées à une réduction de la libido, 38 % à une augmentation de la sécheresse vaginale, 28 % à des troubles « orgasmiques » et 20 % à des rapports douloureux.

Cette étude confirme la forte prévalence des troubles sexuels dans la population transplantée par rapport à une population générale. Néanmoins, la prévalence de ces troubles sexuels est significativement moindre chez les patients transplantés avec succès que chez les patients traités par épuration extrarénale.

Une étude française (294) réalisée chez 323 hommes transplantés rénaux à partir d'un questionnaire adressé à leur domicile a évalué la dysfonction érectile dans le mois qui précédait l'enquête. Chez 212 patients ayant eu au moins une expérience sexuelle dans le mois précédent, une dysfonction érectile, définie par un score IIEF (International Index of Erectile Function) compris entre 5 et 21 (p < 0,01), était rapportée dans 55,7 % des cas (n = 118). Le plaisir lors des rapports était diminué de façon significative (p < 0,05). L'âge, la durée de dialyse, la multiplicité des transplantations étaient significativement corrélés à la diminution de la fonction érectile.

Une autre enquête (295) a été réalisée chez 649 transplantés rénaux parmi lesquels 573 (88 %) avaient pu répondre de façon satisfaisante. L'âge moyen des patients inclus était de 46,5 années, et la durée moyenne de transplantation de cinq ans. Quarante à 45 % des répondants déclaraient avoir des difficultés sexuelles modérées à sévères.

Une étude espagnole (296) a évalué l'influence de la dysfonction érectile sur la qualité de vie à partir de deux questionnaires validés pour l'évaluation de la qualité de vie, l'IIEF-5 et le SF-36 (Short Form 36), chez une population de 242 hommes transplantés rénaux. Cent quatre-

vingt-dix-neuf patients ont remis des questionnaires exploitables. Parmi eux, 54,9 % présentaient une dysfonction significativement corrélée à une moindre qualité de vie (score SF-36) ($p < 0,05$). Le pourcentage des patients atteints variait en fonction de l'âge : 28 % chez les sujets de moins de 42 ans, 30,6 % chez les patients de 43 à 51 ans, 71 % chez les patients de 52 à 61 ans et 84 % pour les patients de plus de 62 ans.

Cette population de 199 transplantés rénaux a été comparée à un échantillon représentatif de la population générale espagnole apparié en âge. Les patients transplantés présentaient une durée moyenne de dialyse de $24,8 \pm 31,2$ mois avant transplantation et une durée moyenne de transplantation de $70,5 \pm 48,6$ mois. L'évaluation de la qualité de vie (SF-36) ne retrouvait pas de différence significative par rapport à la population générale appariée en âge. La présence d'une dysfonction érectile n'avait d'influence significativement négative sur le score « physique » du SF-36 que pour les patients âgés de 43 à 51 ans ($p = 0,007$).

Ces résultats permettaient d'évoquer l'hypothèse d'une adaptation « psychologique » chez le transplanté rénal souffrant de dysfonction érectile.

► Conclusion

Les troubles de la sexualité des transplantés rénaux sont retrouvés chez près de 50 % des cas. Cette prévalence est nettement supérieure à celle dans la population appariée en âge, mais significativement moindre que pour des patients traités par épuration extrarénale. L'évaluation préalable à la transplantation devrait permettre un *continuum* de prise en charge après transplantation. Les contre-indications des stimulateurs d'érection sont les mêmes que dans la population générale.

2.11.7 Sexualité chez la femme transplantée rénale

► Données de la littérature

Peu d'études ont concerné la sexualité féminine. Les difficultés sexuelles chez les femmes transplantées sont probablement la conséquence de l'interaction complexe entre paramètres physiologiques et psychologiques. Au-delà des atteintes préexistant à la transplantation, les patientes transplantées ont un traitement médicamenteux susceptible d'influer sur la perception de leur attractivité sexuelle. Les corticoïdes favorisent la prise pondérale, l'hirsutisme, et, plus rarement, l'apparition d'un faciès cushingoïde. La ciclosporine peut aussi être responsable d'hirsutisme et d'hypertrophie gingivale. De plus, le traitement antihypertenseur, fréquemment utilisé, est coresponsable, comme certains antidépresseurs, de difficultés sexuelles.

L'étude de Diemont *et al.* (293) a comparé un groupe témoin ($n = 201$) à des femmes traitées par hémodialyse ($n = 68$), dialyse péritonéale ($n = 63$) et transplantées ($n = 99$). Dans cette étude, 44 % des patientes transplantées présentaient des « problèmes sexuels » *versus* 15 % du groupe témoin ; près de 67 % en dialyse péritonéale et 75 % des patientes hémodialysées. Les difficultés retrouvées chez les patientes transplantées comportaient : diminution de la libido (75 %), diminution de la lubrification (38 %), difficulté « orgasmique » (28 %) et douleurs lors des rapports (20 %).

L'étude de Raiz et Ferguson réalisée en 2003 (295) retrouvait, chez 30 à 34 % des cas, des difficultés modérées à sévères pour les paramètres étudiés, à savoir : manque d'intérêt, manque de plaisir, difficultés sexuelles.

Une étude (297), réalisée par questionnaire anonyme chez 150 transplantées rénales et pancréatiques de 18 à 50 ans, pouvait être exploitée chez les 65 patientes ayant répondu (43 %) : 84 % avaient un partenaire sexuel habituel, 81,5 % considéraient avoir une sexualité active. La fréquence des rapports variait de « rare » à « un ou plusieurs par jour ». L'enquête reposait sur deux questionnaires, l'ASEX (*Arizona Sexual Experience Scale*) et le SSES

(*Sexual Self Esteem Score*). Selon le score ASEX, 27 % avaient une dysfonction sexuelle, 39 % étaient indemnes, 34 % avaient certaines difficultés. Selon le score SSES, 32 % des femmes déclaraient un effet bénéfique de la transplantation, 28 % une dégradation de leur activité sexuelle et enfin 28,8 % une absence de modification.

La crainte d'une infection, d'une grossesse, une diminution de la libido ou de la lubrification vaginale, un manque d'énergie et une altération de l'image corporelle liée à la chirurgie et/ou aux effets indésirables des médicaments doivent être considérés comme des facteurs négatifs. L'absence d'information sur la sexualité et l'effet des médications étaient retenus comme facteurs aggravants : les auteurs suggéraient qu'une évaluation de la sexualité des patientes soit régulièrement effectuée. L'utilisation d'un questionnaire de type ASEX pouvait servir de base à la réflexion sur les difficultés spécifiques retrouvées. L'aspect psychologique nécessitait une attention particulière et éventuellement un soutien spécialisé.

2.11.8 Contraception

Alors que 23 % des patientes non ménopausées présentent des menstruations en dialyse, après transplantation des cycles réguliers sont retrouvés chez environ 50 % des femmes, des irrégularités menstruelles persistent chez environ 30 % des femmes et 0 à 16 % restent en aménorrhée (298).

La reprise des menstruations survient en moyenne au cinquième mois post-transplantation. Le retour des cycles ovulatoires survient après la reprise d'une fonction rénale satisfaisante et est associé à une sécrétion hormonale hypothalamo-hypophysaire normale. La fertilité étant possible dès le premier mois post-transplantation, une contraception est immédiatement requise afin d'éviter une grossesse.

Une contraception mécanique est le plus souvent utilisée, des grossesses « inattendues » surviennent chez 3 à 14 % des couples n'utilisant que les préservatifs masculins. Les dispositifs intra-utérins sont généralement contre-indiqués en raison du risque d'infection et de leur moindre efficacité liée à l'immunosuppression. Une contraception orale œstroprogestative peut être utilisée ; elle n'est cependant pas conseillée chez les femmes de plus de 35 ans ou ayant des antécédents cardio-vasculaires, de tabagisme ou de thrombophlébite. Une contraception hormonale à base de progestatif seul est le plus souvent proposée (299).

La contraception orale œstroprogestative peut entraîner une augmentation des concentrations circulantes de ciclosporine, tacrolimus, sirolimus et des corticoïdes.

2.11.9 Grossesse et transplantation

Les recommandations ci-dessous sont issues de la conférence de consensus de 2003 (300).

► Critères permettant de déterminer la période à laquelle une grossesse est envisageable

- Absence de rejet dans l'année qui précède
- Fonction rénale stable et satisfaisante (créatinine inférieure à 1,5 mg/dl) et absence de protéinurie ou présence d'une protéinurie minime
- Absence d'infection aiguë susceptible de nuire au développement fœtal
- Traitement immunosuppresseur stable

La possibilité d'une grossesse en dehors de ces critères est à envisager au cas par cas, habituellement à partir de la première année post-transplantation.

Certaines circonstances sont susceptibles de modifier ces recommandations :

- Rejet aigu dans l'année qui précède ; dans ce cas, la détermination du débit de filtration glomérulaire vrai et/ou la réalisation d'une biopsie rénale peut être proposée

- Comorbidité associée susceptible de compliquer le déroulement de la grossesse ou d'altérer la fonction rénale
- Patiente non observante

Les affections susceptibles d'influer sur le devenir de la grossesse chez une femme transplantée rénale sont les suivantes :

- origine de la néphropathie (risque de récurrence, etc.) ;
- dysfonction chronique du transplant ;
- altération de la fonction rénale et protéinurie ;
- atteinte cardio-vasculaire et/ou pulmonaire ;
- présence d'un diabète et/ou d'un antécédent de diabète ;
- hypertension artérielle ;
- pathologie génétique chez la mère et/ou le père ;
- infections à VHB ou CMV ;
- obésité.

► **Conseil prénatal**

Le conseil prénatal doit être systématique, dès l'évaluation prétransplantation. Celui-ci doit être renouvelé après la transplantation. Le conseil doit être fourni tant à la patiente qu'à son partenaire. Une information concernant le risque de prématurité, de retard de croissance intra-utérin, de prééclampsie et leurs conséquences à court et long termes pour l'enfant doit être proposée aux futurs parents.

En cas de désir de grossesse, l'immunosuppression doit être adaptée. Les anticalcineurines (ciclosporine et tacrolimus), les corticoïdes et l'azathioprine peuvent être utilisés aux doses habituelles pendant la grossesse. Une adaptation des anticalcineurines est parfois requise en cours de grossesse.

En revanche, le mycophénolate mofétil et l'acide mycophénolique, tout comme les inhibiteurs de mTOR, sirolimus et évérolimus, sont contre-indiqués pendant la grossesse.

► **Surveillance obstétricale**

La grossesse chez une transplantée doit être considérée à haut risque obstétrical, à cause du risque de retard de croissance intra-utérin, de prématurité et de prééclampsie. La surveillance doit être effectuée en collaboration avec le médecin en charge du suivi de transplantation.

- L'accouchement par césarienne n'est fait que pour des raisons obstétricales.
- La survenue d'une dysfonction du transplant en cours de grossesse doit bénéficier des investigations appropriées, éventuellement d'une biopsie du transplant.
- L'immunosuppression doit être maintenue pendant toute la durée de la grossesse afin d'éviter les épisodes de rejet.
- Des études sont nécessaires afin d'établir l'immunosuppression optimale pendant la grossesse.

La présence de vomissements gravidiques est susceptible d'entraîner une diminution de l'absorption des immunosuppresseurs et une immunosuppression insuffisante.

2.12 Suivi de la qualité de vie

2.12.1 Données de la littérature

La transplantation rénale permet la restauration d'une fonction rénale satisfaisante et l'augmentation de la durée de vie des patients insuffisants rénaux. Dans le contexte du devenir à long terme des patients transplantés, l'amélioration de la qualité de vie (QdV) est un objectif nouveau. Parmi les nombreux facteurs susceptibles d'influencer la QdV, le

traitement immunosuppresseur et certains médicaments associés sont responsables d'effets indésirables et notamment de modifications de l'apparence et des capacités physiques.

Les effets indésirables des immunosuppresseurs sont fréquents (cf. tableau 5) : l'hirsutisme, l'hypertrophie gingivale, la prise de poids, le faciès cushingoïde, les tremblements, l'alopecie, les atteintes cutanées et les troubles digestifs sont les éléments les plus fréquents. Ils varient selon le médicament utilisé et d'un patient à l'autre.

Habituellement, ces effets sont plus fréquents en période initiale post-transplantation, où ces traitements sont à des doses supérieures en raison du risque majoré de rejet de transplant. Néanmoins, ces effets peuvent perdurer bien au-delà de la période initiale et obèrent la QdV au long cours.

Ils doivent être recherchés à chaque consultation, analysés et traités cas par cas. La diminution de l'observance thérapeutique et ses conséquences en termes de diminution de durée de vie du transplant constituent à ce stade un risque majeur. Grâce à l'amélioration de la QdV, une meilleure adhésion thérapeutique peut être obtenue.

De nombreuses études se sont intéressées à la QdV en transplantation. Parmi celles-ci, une étude (301) réalisée en Allemagne a comparé trois groupes de patients (n = 149 par groupe) appariés en âge et en sexe, les uns transplantés rénaux, les autres en attente de transplantation, et des sujets témoins. Les capacités physiques, l'état psychologique, les activités quotidiennes étaient constamment meilleurs dans le groupe de patients transplantés et chez les sujets témoins ($p < 0,0001$), alors que la situation sociale ne semblait pas meilleure.

L'âge moyen des patients était de 48 ± 12 ans, pour les patients en attente de transplantation, leur durée moyenne de dialyse était de 5,4 années, majoritairement en hémodialyse pour 78 % des patients. Pour le groupe de patients transplantés, l'évaluation était réalisée 5,5 années après la transplantation. Cette étude confirmait la nette amélioration de la qualité de vie après une transplantation réussie, non différente chez les sujets témoins appariés en âge et en sexe. La principale limite de cette étude concerne la nature des patients inclus. Il s'agit de patients transplantés après cinq années de transplantation, jeunes, ce qui exclut *a priori* les échecs de transplantation.

Une seconde étude réalisée en Pologne (302) a comparé un groupe de patients transplantés (n = 83) et un groupe de patients en hémodialyse depuis au moins un an (n = 61). L'étude était basée sur un questionnaire de QdV développé par l'OMS, WHOQOL-100. La QdV était évaluée par des scores dans les différents domaines : activités physiques, activités psychologiques, degré d'indépendance, relation sociale et environnement, ainsi que spiritualité.

Une différence significative a été observée pour chacun des thèmes suivants : douleur et gêne ($p = 0,03$), fatigabilité ($p < 0,001$), sentiments positifs ($p = 0,002$), image corporelle, apparence physique ($p = 0,001$), mobilité ($p = 0,03$), activités quotidiennes ($p = 0,003$), capacité de travail ($p = 0,008$), relations humaines ($p = 0,004$), activité sexuelle ($p < 0,0001$), transport ($p = 0,036$).

Dans cette étude, la QdV des patients transplantés rénaux est globalement meilleure qu'en hémodialyse, particulièrement pour la capacité physique, les relations sociales et environnementales, la douleur et la fatigue, la mobilité et l'activité quotidienne, comme la capacité de travail, les relations personnelles et sexuelles. En revanche, l'image corporelle et l'apparence physique semblent moins bonnes chez les greffés.

L'équipe de l'Institut Sheffield, au Royaume-Uni (303), s'est intéressée à la QdV en fonction de la période de transplantation et de l'âge du patient. Cette étude longitudinale réalisée

chez près de 60 patients comportait un recueil des scores de QdV avant transplantation, un autre dans les 6 à 12 mois après la transplantation et le troisième dans les 18 à 24 mois. Une seconde analyse était effectuée en fonction de l'âge (plus ou moins de 60 ans). Les résultats de cette étude ne montraient pas d'amélioration de la qualité de vie entre la période prétransplantation et les 6 à 12 mois après transplantation, voire même une baisse significative des scores obtenus. Après une période de 6 à 12 mois, une amélioration globale des scores de QdV était constatée, identique quel que soit l'âge.

Après un temps d'adaptation à un nouveau style de vie correspondant à la diminution de la qualité de vie initiale, l'évolution favorable ultérieure pouvait être liée à un effet « de survivant ».

Une méta-analyse (304) de 3 267 articles publiés avant 1998 a pu sélectionner 61 d'entre eux, permettant une analyse comparée de la QdV en fonction des modalités de traitement de l'insuffisance rénale. Deux paramètres ont été particulièrement étudiés : le stress émotionnel (« *emotional distress* ») et le bien-être psychologique. Les transplantés ont un moindre stress émotionnel que ceux traités par hémodialyse ou dialyse péritonéale : différence de score = -0,43 (-0,53 à -0,33) et -0,29 (-0,55 à -0,30). Le bien-être psychologique était significativement supérieur après transplantation rénale : différence de score = 0,62 (0,46–0,78) par rapport à l'hémodialyse, et 0,53 (0,30–0,76) par rapport à la dialyse péritonéale.

Une étude française (305) comparait deux groupes de patients hémodialysés (n = 20) et transplantés rénaux (n = 24) pour trois indicateurs : l'image corporelle, l'adaptation sociale et l'estime de soi. Les résultats de cette étude ont confirmé l'hypothèse selon laquelle les greffés ont une meilleure image corporelle et une perception favorable de leur propre corps (désirabilité sociale, corporelle). En revanche, la transplantation n'améliore ni l'estime de soi ni l'adaptation sociale de l'insuffisant rénal chronique.

Le rôle de la dépression a été évalué dans une étude anglaise (306) à partir d'un questionnaire spécifique, Beck Depression Inventory. Les évaluations étaient effectuées après au moins trois mois de transplantation (basal), puis à 6, 9 et 12 mois. Une amélioration du score de dépression étaient notée (26,3 *versus* 20,5 ; p = 0,001), persistante après 12 mois. Dans cette étude, une prise en charge psychothérapique effectuée après une évaluation initiale permettait une amélioration significative des scores.

Une étude turque (307) longitudinale comparait quatre groupes de patients : transplantés (n = 302), hémodialysés (n = 64), dialysés péritonéaux (n = 207), témoins (n = 278) à partir de deux questionnaires de QdV, NHP (Nottingham Health Profil) et SF-36. Cette étude a confirmé la nette amélioration de la QdV après transplantation par rapport à l'hémodialyse ou à la dialyse péritonéale (p < 0,001). Néanmoins, la QdV restait inférieure pour les transplantés rénaux par rapport aux sujets témoins (p < 0,01).

Comme dans de nombreuses autres études, les transplantés étaient plus jeunes que les sujets en dialyse péritonéale ou en hémodialyse, de niveau éducatif supérieur, et avaient une meilleure correction de l'anémie.

Une étude réalisée en Belgique (308) s'est intéressée à l'amélioration de la QdV perçue par le personnel soignant et par 29 transplantés. La perception du personnel soignant était différente de celle des patients : les candidats à la transplantation espéraient une amélioration de leur qualité de vie après transplantation davantage que le personnel soignant. Il apparaissait important que les infirmières et les médecins puissent évaluer les espérances des patients en liste d'attente en termes d'amélioration de leur qualité de vie après transplantation, pour leur apporter une information adaptée et éviter une phase dépressive secondaire.

Enfin, la mise en place d'une éducation thérapeutique individualisée pourrait être proposée et intégrée à un programme thérapeutique, dans le but d'améliorer la santé du patient et sa qualité de vie (309).

2.12.2 Conclusion

Une amélioration de la qualité de vie existe après une transplantation rénale réussie, cependant les attentes des patients semblent supérieures à la réalité.

L'information des patients par les équipes soignantes doit permettre une adéquation entre espoir des patients et devenir objectif, afin d'éviter une déception potentiellement génératrice d'une moindre adhésion thérapeutique.

De nombreux patients nécessitent une prise en charge des facteurs psychosociaux, voire économiques, pour envisager une éventuelle réinsertion professionnelle et un retour à une vie estimée normale.

Une éducation thérapeutique intégrée au programme général de traitement participe à l'amélioration de la santé et de la qualité de vie du patient.

Dans ce contexte, au-delà du suivi partagé entre équipes de transplantation, néphrologues et médecins généralistes, un suivi multidisciplinaire est recommandé, qui peut impliquer un(e) psychologue, un(e) ou des infirmier(ère)s, un(e) diététicien(ne) et un(e) ou des travailleur(euse)s sociaux(ales).

3 Quelle est l'organisation à recommander pour le suivi d'un adulte transplanté rénal ?

En fonction de critères organisationnels et logistiques (domiciliation des patients, importance de la file active, etc.) ou médicaux (pathologie associée), les équipes de greffe peuvent être amenées à partager le suivi médical des patients transplantés rénaux. Afin d'assurer aux patients une qualité optimale de suivi, il est recommandé de :

- formaliser les responsabilités de chacun dans ce suivi ;
- assurer le transfert de toutes les données médicales nécessaires du centre de transplantation vers les autres intervenants, et *vice versa* ;
- mettre en place un document de suivi partagé lorsqu'un intervenant est amené à suivre un patient de façon régulière.

Les tableaux suivants proposent les éléments à prendre en compte dans cette démarche ; ils sont issus d'une revue générale, considérée par le groupe de travail comme l'actualisation des recommandations de l'AST (310), et adaptées par le groupe de travail.

3.1 Organisation du suivi partagé d'un patient transplanté rénal

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

Au début du suivi partagé, il est recommandé que le centre de transplantation transmette au médecin correspondant (néphrologue, médecin traitant, etc.) les éléments détaillés dans le tableau 13 :

- les antécédents du patient, en particulier néphrologiques ;
- les caractéristiques de la transplantation ;
- les données du suivi des trois premiers mois ;

- les éléments cliniques et biologiques post-transplantation du patient au moment du début du suivi partagé ;
- les modalités de suivi du patient, les traitements en cours et, avant tout, le type et les modalités d'immunosuppression ;
- les coordonnées des personnes à contacter dans le centre de transplantation.

Tableau 13. Eléments à transmettre pour le suivi ambulatoire d'un patient transplanté rénal, adapté d'après Howard 2001 (310).

Antécédents du patient, en particulier néphrologiques	<ul style="list-style-type: none">• Type de néphropathie initiale• Durée en dialyse et type de dialyse• Transplantation antérieure
Caractéristiques de la transplantation	<ul style="list-style-type: none">• Type de donneur : vivant - en état de mort cérébrale• Âge du donneur• Incompatibilité HLA et immunisation préalable• Statut sérologique du donneur et du receveur pour VHB, VHC, CMV et EBV• Temps d'ischémie froide et d'ischémie chaude
Données du suivi des 3 premiers mois post-transplantation	<ul style="list-style-type: none">• Compte rendu opératoire• Compte rendu d'hospitalisation initiale• Comptes rendus des réhospitalisations éventuelles• Comptes rendus du suivi entre le 1^{er} et le 3^e mois post-transplantation
Eléments cliniques et biologiques post-transplantation du patient au moment du début du suivi partagé	<ul style="list-style-type: none">• Dernière créatininémie et sa valeur la plus basse• Résultat de la dernière estimation du débit de filtration glomérulaire• Résultats des derniers ECBU, dosage de protéinurie et rapport protéinurie/créatininurie• Résultats du dernier bilan lipidique (cholestérol total, HDL-C, LDL-C, triglycérides)• Dernière échographie Doppler du transplant• Densitométrie osseuse prétransplantation et post-transplantation si disponible
Type et modalités d'immunosuppression et autres traitements en cours	<ul style="list-style-type: none">• Protocole d'immunosuppression et fourchettes thérapeutiques• Traitements associés• Changements prévisibles des traitements immunosuppresseurs et autres (posologies envisagées et dates prévues)
Modalités de suivi	<ul style="list-style-type: none">• Dates d'interventions programmées éventuelles• Dates de consultations programmées avec le centre de transplantation• Programme d'éducation thérapeutique
Coordonnées des personnes à contacter dans le centre de transplantation	<ul style="list-style-type: none">• Coordonnées des médecins référents• Coordonnées des personnes à contacter en cas d'urgence

3.2 Circonstances justifiant un contact avec le centre de transplantation ou un recours à celui-ci

Il est recommandé de joindre le médecin référent du centre de transplantation voire d'adresser le patient au centre dans les circonstances suivantes, énumérées dans le tableau 14.

Tableau 14. Circonstances et signes justifiant un contact avec le centre de transplantation ou un recours à celui-ci, adapté d’après Howard 2001 (310).

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

3.3 Document de suivi commun

L’échange des informations entre les différents intervenants impliqués dans le suivi partagé d’un patient transplanté rénal, dont les modalités sont définies par le centre de transplantation, doit être facilité par l’utilisation d’un cahier de suivi ou de tout autre moyen de transmission des informations.

3.4 Suivi informatique national

Tout candidat à la greffe est informé lors de son inscription sur la liste nationale d’attente de l’existence d’une base de données nationales de suivi des patients transplantés. Cette base de données est gérée par l’Agence de la biomédecine. Les données de suivi de chaque patient doivent être renseignées à l’aide du logiciel Cristal au minimum une fois par an.

Certains événements particuliers font (syndromes lymphoprolifératifs) ou feront (cancers, grossesses) l’objet de fiches de renseignement spécifiques.

Il appartient à l’équipe de transplantation de récupérer les données nécessaires pour renseigner la base Cristal.

Annexe 1. Présentation des études épidémiologiques sur le diabète post-transplantation

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Population	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Fabrizi <i>et al.</i> 2005 (311) Italie	Méta-analyse 10 études	n = 2 502 Transplantés rénaux	Incidence de DPT : 7,9 %-50 % OR pour VHC+ : 3,97
Heisel <i>et al.</i> 2004 (126) Canada	Méta-analyse 56 études sur le DPT, dont 16 essais cliniques sur le diabète de type 1	n = 3 043 (tacrolimus : n = 1 636 ; ciclosporine : n = 1 407) Transplantation de rein, foie, cœur, poumon	Incidence de DPT : 13,4 % : - tacrolimus : 16,6 % - ciclosporine : 9,8 % Incidence de diabète de type 1 chez le transplanté rénal : tacrolimus : 9,8 % vs ciclosporine : 2,7 % ; p < 0,00001
Montori <i>et al.</i> 2002 (118) États-Unis	Méta-analyse 19 études dont 15 en transplantation rénale	n = 3 611	Incidence : 2 à 50 %. Le type d'immunosuppression explique 74 % de la variabilité de l'incidence cumulative à 1 an Facteurs de risque : âge > 45 ans et poids > 70 kg (RR = 6,4), ethnie non blanche (RR = 3,3), immunosuppression - Corticoïdes : 76 % des DPT dans le mois suivant bolus - Tacrolimus > 0,2mg/kg/j vs ciclosporine : RR = 5 (patients blancs < patients non blancs : 12 % vs 29 %) ; patients blancs : 12 % vs 1,2 %, RR = 10,6 ; patients non blancs : 29 % vs 7,8 %, RR = 3,7 - Tacrolimus 0,15-0,2mg/kg/j : pas de différence vs ciclosporine Pronostic : augmentation de la mortalité, en amélioration dans les études récentes
Kasiske <i>et al.</i> 2003 (123) États-Unis	Étude de cohorte United States Renal Data System (USRDS) 1996-2000	n = 11 659 Transplantés rénaux (1 ^e transplantation)	Incidence globale de 9,1 % à 3 mois ; 16 % à 12 mois ; 24 % à 36 mois Facteurs de risque : âge 45-59 ans : RR = 1,9 ; âge > 60 ans : RR = 2,6 ; race afro-américaine : RR = 1,68 ; ethnie hispanique : RR = 1,35 ; IMC > 30 : RR = 1,73 ; VHC+ : RR = 1,33 ; tacrolimus initial : RR = 1,53 Le DPT diminue la survie du transplant et du patient : RR = 1,63 et RR = 1,87

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

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Population	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Gourishankar <i>et al.</i> 2004 (124) Canada	Etude de cohorte, rétrospective 1995-2001	n = 386 Transplantés rénaux	- Durée moyenne d'apparition du diabète : 44,2 j (17 j-8,7 ans) - Incidence : 6,7 % à 6 mois, 7,0 % à 1 an et 8 % à 3 ans - Incidence globale de 9,8 % avec diagnostic médian à 2,4 mois 10,5 % de rémission - Facteurs de risque : âge, donneur cadavérique, tacrolimus, VHC+	Population non noire : 97,4 %
Sulanc <i>et al.</i> 2005 (312) États-Unis	Etude de cohorte, rétrospective 2001-2003	n = 122 Transplantés rénaux	- À 1 an : 56 % et 74 % des patients du groupe « 2000-01 et 2001-03 » développe un diabète - Date médiane de diagnostique est de 134 j vs 23 j - Analyse univariée, ciclosporine : RR = 2,79, tacrolimus : RR = 5,07 - Facteurs de risque : ciclosporine et tacrolimus, afro-américain (RR = 2)	Monocentrique, petite étude
Cosio, <i>et al.</i> 2002 (313) États-Unis	Etude de cohorte, rétrospective 1983-1997	Non diabétiques : n = 1811 DPT : n = 293 Transplantés rénaux	- Suivi de 8,3 ans : 20 % de DPT - DPT chez plus âgés (48 vs 40 ans) - Poids supérieur (86 vs 76 kg) - Plus d'Afro-Américains (28 vs 18 %) - Triglycérides > - PAS et PP > (précédant le diabète) - Mortalité : DPT 31 % vs non diabétique 16 %, RR = 1,8 ; p = 0,005
Cosio <i>et al.</i> 2005 (122) États-Unis	Etude de cohorte, prospective 1998-2003	n = 490 Transplantés rénaux	- À 1 mois : - IG (glycémie : 100-125 mg/dl) : 34 % - DPT (glycémie > 126 mg/dl) : 14 % - À 1 an : - IG : 33 % - DPT : 13 % - Facteurs de risque : âge, homme, BMI, hyperglycémie prétransplantation, hyperglycémie à 1 semaine - Incidence augmentée d'événements cardio-vasculaires
Marin <i>et al.</i> 2005 (125) France	Etude de cohorte, rétrospective 1998-2000	n = 177 Transplantés rénaux	- Incidence globale de 27,1 % à 1 an (48/177) - Prévalence de 12/129 à 1 an (9,3 %) : 75 % des DPT sont transitoires - Date de diagnostic (2 ^e dosage) : 39,9 ± 7 j
Woodward <i>et al.</i> 2003 (121) États-Unis	Etude de cohorte, rétrospective (USRDS) 1994-1998	n = 15 230 Patients sur liste d'attente de transplantation rénale et transplantés rénaux	- Incidence 6 % par an de diabète en liste d'attente - À 1 an : sur-incidence de 8,1 et 9,1 % chez patients initialement en dialyse péritonéale ou hémodialyse - À 2 ans : 7,5 % et 8,2 % - Ciclosporine : 8,4 % vs tacrolimus : 17,7 %

DPT : diabète post-transplantation ; OR : *odds ratio* ; VHC+ : séropositif pour le virus de l'hépatite C ; vs : *versus* ; RR : risque relatif ; IMC : indice de masse corporelle ; PAS : pression artérielle systolique ; PP : pression pulsée ; IG : intolérance au glucose.

Annexe 2. Présentation des études épidémiologiques sur le lymphome post-transplantation

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Population	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Funch <i>et al.</i> 2005 (314) États-Unis	Étude cas-témoins À partir de 1995, 23 centres	n = 512 (108 cas de LPT et 404 témoins) Transplantation rénale (seule)	- Incidence de LPT : 62 % en 1 ^e année, 21 % en 2 ^e année - Localisations les plus fréquentes : transplant, intestin et cerveau - EBV positif : > 80 % - Plus de rejet dans le groupe LPT, donc plus d'immunosupresseur - Pas d'augmentation du risque de LPT sous trithérapie par MMF	Les épisodes de rejet et le statut négatif d'EBV sont les facteurs prédictifs de LPT Le MMF n'augmente pas le risque de LPT.
Tsai <i>et al.</i> 2002 (174) États-Unis	Étude rétrospective	n = 35 Transplantés d'organe solide	- LPT : 18/35 (51 %), 15 tumeurs positives à EBER-1 par hybridation <i>in situ</i> dont 7/15 PCR EBV positive (sensibilité : 39 %) - PCR EBV négative chez les 17 patients sans lymphome et chez les 3 patients avec un lymphome EBER-1 négatif (spécificité : 100 %)	La PCR EBV dans le sang périphérique peut avoir un rôle dans le diagnostic et le monitoring de LPT chez les adultes transplantés d'organe solide
Campe <i>et al.</i> 2003 (175) Allemagne	Étude prospective	n = 25 Transplantés rénaux pédiatriques dont 11 avec symptômes « mononucléose-like » (1 lymphome de Burkitt)	- Lymphocytes du sang périphérique : 38,4 % des échantillons des malades asymptomatiques étaient PCR positifs vs 100 % chez les symptomatiques - Charge virale moyenne 3 fois plus élevée chez les symptomatiques pendant 6 mois - Sérum : 14,3 % vs 81,9 % chez les symptomatiques - Sérologie EBV avant transplantation : négative chez 15 patients (10 symptomatiques et 5 asymptomatiques) ; RR supérieur chez les négatifs de développer des symptômes	Une charge virale élevée persistante chez patients transplantés rénaux ayant des symptômes « mononucléose-like » nécessite un <i>screening</i> pour LPT
Caillard <i>et al.</i> 2000 (315) France	Étude prospective (Registre français du LPT) 1998-2000, 30 centres	n = 53 Transplantés rénaux	- Incidence : 0,5 % (53/10 000) - 90 % EBV positifs avant la transplantation - La plupart : quadrithérapie avec globuline polyclonale antilymphocytaire (ATG ou OKT3) - Seulement 3 LPT de type T vs 49 (94 %) de type B - Lymphome du transplant : 26 %

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Population	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Colleoni <i>et al.</i> 2000 (316) Brésil	Étude rétrospective 1976-1997	n = 1 002 Transplantés rénaux	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence : 0,7 % - Délai moyen d'apparition : 36 mois - Lymphome du transplant : 42,8 % (2 initiaux et 1 récurrence) - 4 rémissions, 2 décès, 1 perdu de vue 	<p>L'arrêt des immunosuppresseurs n'est pas obligatoirement associé à la perte du transplant et peut être le seul traitement d'un LPT polyclonal</p> <p>La chimiothérapie peut donner une rémission d'un LPT monoclonal</p>
Snanoudj <i>et al.</i> 2003 (317) France	Étude rétrospective 1976-1998, 11 centres	n = 25 Transplantés rénaux ou rein-pancréas (n = 1)	<ul style="list-style-type: none"> - Induction par immunosupresseur : bolus de ciclosporine chez tous les patients et ATG dans 20 cas - Traitement du rejet (13) : ciclosporine ou ATG si résistance à ciclosporine (6) - Délai d'apparition moyen : 18 mois - 6/10 LPT du cerveau tardifs (4 ans) étaient « switchés » de azathioprine à MMF ou une introduction tardive de ciclosporine - Histologie : LNH B à grandes cellules : 87,5 % ; EBV : 95 % - Symptômes : déficit neurologique focal (84 %) 	<p>Les LPT du cerveau sont EBV-induits, avec l'image d'un abcès cérébral au scanner</p> <p>Leur occurrence peut être influencée par la modification des immunosuppresseurs</p> <p>La plupart des LPT du cerveau surviennent dans les 3 premières années</p>
Caillard <i>et al.</i> 2005 (173) Etats-Unis	Etude de cohorte (USRDS) 1996-2000	n = 25 127 Transplantés rénaux	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence : 1,4 % - Délai d'apparition moyen : 12 ± 9 mois - Facteurs de risque : <ul style="list-style-type: none"> - âge - compatibilité HLA - antécédent de cancer - EBV négatif - tacrolimus - Survie à 5 ans : 64 % vs 80 %
Robson <i>et al.</i> 2005 (318) Nouvelle-Zélande	Étude de cohorte prospective (2 grands registres OPTN/UNOS et CTS)	n = 13 502 (6751 transplantés rénaux traités par MMF et un nombre équivalent par les autres immunosuppresseurs) Suivi de 3 ans	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence : 0,7 % dans les deux groupes - Pas d'augmentation du risque de lymphome ni d'autre malignité sous MMF (diminution du risque dans le registre CTS) - Incidence de tous cancers légèrement plus basse dans le groupe MMF dans les deux registres - Délai d'apparition plus long dans le groupe MMF de registre CTS

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Population	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Gerstenkorn <i>et al.</i> 2001 (319) Royaume-Uni	Étude rétrospective, monocentrique Transplantés rénaux : 1983-1996 Transplantés hépatiques : 1993-1998	Transplantés rénaux : n = 1 448 Transplantés hépatiques : n = 236	- Incidence : 1 % : - transplantés rénaux : 0,8 % - transplantés hépatiques : 2,1 % - 3/17 (17,7 %) des patients sous quadrithérapie avec ATG - 14 patients lymphome à cellules B, 1 à cellules T, et 2 non classifiés - Taux de mortalité élevé : 58,8 % ; plus élevé chez transplantés rénaux : 66,7 % - Délai d'apparition : transplantés rénaux : 55,6 mois ; transplantés hépatiques : 15,7 mois - RR = 5 de décès de LPT durant 2 mois après diagnostic entre pas de changement d'immunosuppression vs arrêt de celle-ci	Thérapeutique : diminution de l'immunosuppression
Dotti <i>et al.</i> 2002 (320) Italie	Étude rétrospective	n = 1 015 Transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques	- Incidence du développement d'un LPT en plus de 12 mois : - transplantés rénaux : 2,1 % - transplantés cardiaques : 4,1 % - transplantés hépatiques : 1,8 % - Âge au diagnostic : 1-70 ans (moyenne 36,7 ans) - 43 % de symptômes de lymphome à cellules B et 40 % avec atteinte extranodale - EBV positif 83 %
Opelz <i>et al.</i> 2006 (172) Europe	Etude de cohorte (Collaborative Transplant Study - CTS) 1985-2004	n = 112 122 Transplantés rénaux (1 ^e transplantation)	RR de LPT à 3 ans : - sans induction : SIR = 9,4/ témoin (p < 0,001) - avec induction : - ATGAM [®] : SIR = 21,5 - thymoglobuline : SIR = 21,6 - ATG-Fresenius [®] : SIR = 4,9 - anti-RIL2 : SIR = 7,8
Merlino <i>et al.</i> 2003 (321) Italie	Étude prospective	n = 15 Transplantés rénaux	- Monitoring de la charge d'ADN viral d'EBV : - 35,7 % : 1 000 copies d'ADN-EBV/10 ⁵ PBMC - 7,1 % : 5 000 copies d'ADN-EBV/10 ⁵ PBMC - Traitement des patients avec une charge virale > 1 000 copies d'ADN-EBV : - tacrolimus : 67 % - ciclosporine : 33 %	Aucun LPT ni rejet

ADN : acide déoxyribonucléique ; ATG : immunoglobuline antithymocytes ; EBV : virus d'Epstein Barr ; HLA : *human leucocyte antigen* ; LNH : lymphome non hodgkinien ; LPT : lymphome post-transplantation ; MMF : mycophénolate mofétil ; PBMC : *peripheral blood mononuclear cell* ; PCR : *polymerase chain reaction* ; SIR : *standard incidence ratio*.

Annexe 3. Présentation des études épidémiologiques sur les cancers cutanés

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Population	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Carroll <i>et al.</i> , 2003 (183) Australie	Etude de cohorte prospective 1999-2000	n = 310 Transplantés rénaux Suivi moyen : 18 ± 3,5 mois	- Incidence globale de cancer cutané non-mélanome : 28,1 % - Incidence en fonction de la durée du traitement immunosuppresseur : - < 5 ans : 18,8 % - 5-10 ans : 24,8 % - 10-20 ans : 33,3 %	Population australienne
Naldi <i>et al.</i> , 2000 (180) Italie	Etude de cohorte rétrospective 1996-1998	n = 1329 Transplantés rénaux : n = 1 062 Transplantés cardiaques : n = 267	- Incidence : 10/1 000 patients-année ; transplantés rénaux : 14,7 % ; transplantés cardiaques : 9,1 % - Facteurs de risque : âge au moment de la transplantation (> 50 ans : RR = 9)
Fuente <i>et al.</i> , 2003 (322) Espagne	Etude de cohorte prospective 1989-1999	n = 174 Transplantés rénaux Suivi moyen : 72 mois	- Incidence : 25,3 % ; 3,6 tumeurs/patient - Facteurs de risque : âge au moment de la transplantation
Kanitakis <i>et al.</i> , 2003 (181) France	Etude de cohorte rétrospective, groupe témoin	Témoins : n = 2 029 Patients avec cancer basocellulaire : n = 153	- Délai d'apparition moyen du cancer basocellulaire : 6,9 ans - Prédominant tête et nuque mais forme extracéphalique plus fréquente chez le transplanté d'âge plus jeune (15 ans de moins)	Population adulte et pédiatrique Cœur et rein
Bordea <i>et al.</i> , 2004 (179) Royaume-Uni	Etude de cohorte rétrospective 1975-1996	n = 979 Transplantés rénaux	- Incidence globale : 19,1 % - Incidence cumulative après la transplantation : - 5 ans : 9 % - 10 ans : 27 % - 15 ans : 43 % - 20 ans : 61 % - Cancer cutané chez 19,1 % des patients (homme : 70 %) : - carcinome à cellules squameuses : 51 % - maladie de Bowen : 23 % - carcinome basocellulaire : 16 % - kératoacanthome : 6,6 % - mélanome : 0,4 % - Délai d'apparition moyen : 7,8 ans (3 mois-21 ans) - Âge avancé : +7 % par an - Lésions multiples : 64 %

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

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Population	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Jensen <i>et al.</i> , 2000 (188) Norvège	Etude de cohorte rétrospective (réanalyse)	n = 217 Transplantés rénaux, et cardiaques	Analyse en fonction du traitement immunosupresseur : trithérapie (ciclosporine-azathioprine-prednisolone) vs bithérapie (ciclosporine-prednisolone) : - trithérapie vs bithérapie : RR = 4,2 - SIR : trithérapie : 66 ; bithérapie : 37 ; transplantés du cœur : 155
Hollenbeak <i>et al.</i> , 2005 (323) États-Unis	Etude de cohorte rétrospective, groupe témoin 1988-1998	n = 89 786 Transplantés rénaux Suivi moyen : 3,9 ans	- Incidence du mélanome : 0,275 % ; RR = 3,6 (vs population générale) - Facteurs de risque : - sexe masculin - âge au moment de la transplantation : OR : +5 % par an
Güleç <i>et al.</i> , 2002 (191) Turquie	Étude cas-témoin	n = 115 Transplantés rénaux	- Nombre de nouveaux <i>naevi</i> mélanocytaires : facteur de risque de mélanome - Délai d'apparition moyen : 55,4 ± 54,6 mois	Population turque
Bock <i>et al.</i> , 2004 (184) États-Unis	Etude de cohorte rétrospective 1984-1997	n = 2 433 Transplantés rénaux	Type HLA : - HLA-A11 : facteur de risque de cancer cutané non mélanome : 22,7 % vs 14,9 % (non HLA-A11) - HLA-DQ3 : diminution de l'incidence
Eedy, 2005 (324) Royaume-Uni	Etude de cohorte rétrospective	n = 811 Transplantés rénaux : n = 797 Transplantés cardiaques : n = 14	- Temps de suivi cumulatif : 7 982 patients-année à risque - Incidence des cancers cutanés : 30 % (carcinome basocellulaire / carcinome à cellules squameuses : 2/1)
Bordea <i>et al.</i> , 2001 (325) Royaume-Uni	Étude rétrospective	n = 68 Transplantés rénaux avec fistule artério- veineuse et cancer cutané non mélanome sur les membres supérieurs	Comparaison du taux de cancer cutané en fonction de sa situation par rapport au côté de la fistule artério-veineuse : pas de différence
Campistol <i>et al.</i> , 2006 (189) Espagne	Étude multicentrique randomisée ouverte	n = 430 Tranplantés rénaux traités par sirolimus- ciclosporine- corticoïdes vs sirolimus (concentration résiduelle doublée)- corticoïdes	Délai d'apparition du 1 ^{er} cancer cutané : - avec ciclosporine : 491 jours - sans ciclosporine : 1 126 jours Cancer cutané et Kaposi : RR diminué sans ciclosporine, réaugmenté après reprise de ciclosporine

HLA : *human leucocyte antigen* ; OR : *odds ratio* ; RR : risque relatif ; SIR : *standard incidence ratio*.

Annexe 4. Présentation des études épidémiologique sur le sarcome de Kaposi

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Population	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Moosa 2005 (326) Afrique du Sud	Étude rétrospective 1976-1999	n = 542 Transplantés rénaux	Incidence de sarcome de Kaposi : 3,9 % Facteur de risque : HLA-A2 et HLA-DR2	80 % de population noire
Muñoz <i>et al.</i> 2002 (193) Espagne	Étude de cohorte 1979-1989	Transplantés du rein, foie et cœur	- Incidence : 0,5 % (foie : 0,8 % ; cœur : 0,75 % ; rein : 0,28 %) - Facteurs de risque : patients plus jeune (35-40 ans), origine ethnique, homme > femme (2,5-4 / 1), degré d'immunosuppression - PCR HHV8 positive pour les 6 biopsies (toutes séropositives) La concentration d'anticorps anti-HHV8 ou une nouvelle séropositivité peuvent être un signe d'alarme
Stallone <i>et al.</i> 2005 (327) Italie	Étude cas-témoin 2001-2004	n = 15 Transplantés rénaux	Le sirolimus inhibe la progression du sarcome de Kaposi cutané
Cattani <i>et al.</i> 2001 (194) Italie	Étude cas-témoin 1989-1997	n = 175 : liste attente pour transplantation rénale n = 215 : témoins	- Séroprévalence pour HHV8 similaire dans les 2 groupes mais augmentation de 12 à 26 % pendant le suivi parallèle à l'augmentation de l'âge dans le groupe témoin (pas d'association significative avec la transfusion ou la durée de la dialyse) - 23 % de séropositifs et 0,7 % de séronégatifs ont développé un sarcome de Kaposi La séropositivité pour HHV8 avant la transplantation est un facteur de risque plus important que l'infection venant du transplant → recherche d'anticorps chez le receveur plus importante que chez le donneur
Lessan-Pezeshki <i>et al.</i> 2001 (328) Iran	Étude de cohorte 1984-1999	n = 2 050 Transplantés rénaux	- Incidence de sarcome de Kaposi : 0,87 %, tous sous ciclosporine - Délai moyen d'apparition : 26 ± 25,8 mois ; homme/femme : 2,6/1 ; CMV positif dans 25 % des cas, tous HIV négatifs
Berber <i>et al.</i> 2005 (329) Turquie	Étude prospective, puis groupe témoin 2 centres	n = 772 Transplantés rénaux	- Incidence de sarcome de Kaposi : 3 % - Délai moyen d'apparition : 25,8 mois (1-70 mois, 50 % en 1 ^e année) - Facteurs de risque : homme, infection à VHB, VHC et CMV, autres infections bactériennes ou virales, HLA-DR5 - Rémission complète 63,6 % - Traitement principal : vincristine, étoposide et interféron

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Population	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Zavos <i>et al.</i> 2004 (330) Grèce	Étude rétrospective 1983-2001	n = 1 055 Transplantés rénaux	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence : 1,7 % - Homme/femme = 8/1 - Âge moyen : 47,9 ± 13,8 ans - Délai moyen d'apparition : 24,7 ± 23,5 mois - PCR HHV8 positive dans 93,3 % des cas de sarcome de Kaposi et 10 % sans sarcome de Kaposi => surveillance virologique dans les régions endémiques pour HHV8 → aider l'identification des sujets à haut risque de sarcome de Kaposi - Mortalité : 11,1 % (0 % en cutané et 25 % en viscéral) - Traitement : diminution de l'immunosuppression + chimiothérapie
El-Agroudy <i>et al.</i> 2003 (331) Égypte	Étude rétrospective 1976-2002	n = 1 400 Transplantés rénaux	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence de malignité : 3,7 % dont 46,15 % de cas de sarcome de Kaposi (1,7 % du total des transplantés) - Délai moyen d'apparition : <ul style="list-style-type: none"> - avec ciclosporine : 33,8 ± 24,1 mois - avec ciclosporine et azathioprine : 67,5 ± 14,9 mois → risque relatif pour le sarcome de Kaposi augmente avec le traitement par ciclosporine et corticoïdes Risque de récurrence si réintroduction de ciclosporine
Bécuwe <i>et al.</i> 2005 (195) France	Étude rétrospective 1975-2004	n = 22 cas Transplantés : <ul style="list-style-type: none"> - rein : n = 12, - rein et pancréas : n = 2, - foie : n = 6, - cœur : n = 2 	<ul style="list-style-type: none"> - Délai moyen : 13,1 mois en cas de trithérapie (corticoïde, ciclosporine + azathioprine ou MMF) et 56,5 mois en cas de bithérapie (corticoïde + ciclosporine ou azathioprine ou tacrolimus) - Âge moyen : 48 ans - Sérologie HHV8 positive chez 16/20 lors de la transplantation et chez 21/22 lors de diagnostic de sarcome de Kaposi → transmission virale par le transplant - Facteurs pronostiques : atteinte extracutanée, concentration de CD4 < 750/mm³ - 2^e transplantation possible après rémission durable - Prévention : dépistage précoce et adaptation thérapeutique, information et suivi adaptés des receveurs HHV8 positifs : sérologie d'HHV8 en routine

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Population	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Weissmann <i>et al.</i> 2000 (332) Israël	Étude rétrospective 1957-1993	n = 125	<ul style="list-style-type: none">- Âge d'apparition : 67 ans- Homme/femme : 2,13/1- 96 % des malades juifs et 3,2 % non juifs (risque : 7×10^{-3} vs $6,6 \times 10^{-4}$, donc 10 fois plus chez les Juifs et 1,8 fois plus chez les Ashkenazes que les Sépharades)- Site le plus souvent atteint :<ul style="list-style-type: none">- membres inférieurs : 98,4 %- 18,4 % extracutanées, particulièrement gastro-intestinales- malignité de côlon et vessie relativement fréquente	3 transplantés rénaux dans cette étude
Serraino <i>et al.</i> 2005 (333) Italie	Étude de cohorte	n = 1 844 Transplantés rénaux	Délai moyen de suivi : 7 ans Risque de sarcome de Kaposi augmenté 113 fois chez le transplanté rénal

HHV8 : *human herpes virus 8* ; HLA : *human leucocyte antigen* ; PCR : *polymerase chain reaction*.

Annexe 5. Présentation des études épidémiologiques sur les cancers des autres organes solides

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Population	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Malaise <i>et al.</i> 1998 (334) Belgique	Étude de cohorte rétrospective 1977-1997	Cancer de la thyroïde 136 transplantés rénaux : 141 cervicotomies, dont 46 thyroïdectomies chez 44 patients - Transplant fonctionnel : 119 patients - Retour en hémodialyse : 22 patients - Indications de thyroïdectomie : - cancer : 5 hommes, 5 femmes ; âge moyen : 39,6 ans ; durée moyenne du traitement immunosuppresseur : 101,3 mois ; temps moyen en dialyse : 52,5 mois - lésion bénigne : 10 hommes, 24 femmes ; âge moyen : 45,2 ans ; durée moyenne de traitement immunosuppresseur : 48,4 mois ; temps moyen en dialyse : 64,9 mois - Indications cervicotomie : - pathologie thyroïdienne : 20 patients - hyperparathyroïdie secondaire ou tertiaire : 113 patients - hyperparathyroïdie + pathologie thyroïdienne : 5 patients - adénopathie cervicale : 3 patients	- Critère de jugement : histologie - Cancer thyroïdien différencié retrouvé pour 7 % des cervicotomies, 23 % des thyroïdectomies, soit 0,37 % des greffés - Incidence doublée par rapport à la population générale, mais comparable par rapport à la population opérée pour hyperparathyroïdie - Différence significative de durée du traitement immunosuppresseur entre lésions bénignes et cancéreuses	Dépistage ?
Saidi <i>et al.</i> 2003 (335) États-Unis	Étude de cohorte rétrospective 1985-2002	Cancer colorectal 3 cas/556 transplantés rénaux	- Incidence identique à la population générale - Évolution plus grave, cancer plus agressif chez les greffés - Recommandation : dépistage identique à celui de la population générale

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Population	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Oldakowska-Jedynak <i>et al.</i> 2000 (336) Pologne	Étude de cohorte rétrospective 1966-1998	Hépatocarcinome 2 654 transplantés rénaux (1 648 hommes, 1006 femmes)	<ul style="list-style-type: none"> - Critères de jugement : αFP, Ag HBs, Ac anti-VHC, ARN-VHC, échographie abdominale, tomodensitométrie, biopsie hépatique - 9 hépatocarcinomes (5 hommes, 4 femmes), soit 10,8 % des tumeurs - Âge moyen : 32,4 ans - Délai moyen du diagnostic par rapport à la transplantation : 135,1 mois - Tous les patients sont VHB séropositifs, 2 sont VHB/VHC séropositifs, la majorité sont cirrhotiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence VHB et VHC dans la population étudiée ? - Atteinte hépatique au moment de la transplantation ? - Incidence hépatocarcinome dans la population VHB/VHC+, non greffés ?
Neuzillet <i>et al.</i> 2005 (197) France	Étude de cohorte rétrospective 1987-2003	Cancer <i>de novo</i> des reins natifs 933 transplantés rénaux : 14 tumeurs des reins natifs, dont 12 malignes chez 11 patients (1 patient : tumeur bilatérale, 1 autre : 2 tumeurs sur le même rein) <ul style="list-style-type: none"> - 10 hommes, 1 femme ; - âge moyen : 49,1 ans (31 à 63 ans) - Délai moyen du diagnostic par rapport à la transplantation : 70,9 mois (8 à 156 mois) - Circonstances de découverte : <ul style="list-style-type: none"> - 10 découvertes fortuites - 2 patients symptomatiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Critère de jugement : histologie - Éléments de diagnostic : <ul style="list-style-type: none"> - clinique : le plus souvent asymptomatique - biologie : néant - imagerie : <ul style="list-style-type: none"> • échographie rénale 9/10 vrais positifs, 1 faux négatif ; • tomodensitométrie 100 % vrais positifs - histologie : 100 % de carcinomes à cellules rénales : 58 % à cellules claires et 25 % papillaires - Facteur favorisant : dysplasie multikystique ; pas d'influence du traitement immunosuppresseur - Incidence supérieure dans la population transplantée (1,2 %) par rapport à la population générale (0,12 %) - Fréquence variable selon les études, en fonction d'une recherche systématique ou non (0,34 à 3,9 %) => une échographie annuelle des reins natifs
Lay <i>et al.</i> 2004 (337) France	Cas cliniques 1987-2000	Cancer <i>de novo</i> du transpl 1 cas/729 transplantés rénaux	Conseil : échographie annuelle du transpl	Cas clinique

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Population	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Roupret <i>et al.</i> 2004 (338) France	Cas cliniques 1968-2002	Cancer <i>de novo</i> du transplant - 3 cas/1 250 transplantés rénaux : 2 hommes (65 et 30 ans), 1 femme (69 ans) - Donneurs : 44, 36 et 32 ans - Délai du diagnostic par rapport à la transplantation : 20, 7 et 10 ans - Découverte fortuite : 2 cas ; altération de l'état général : 1 cas	- Critère de jugement : anatomopathologie - Pathologie rare mais grave - Conseils : - échographie annuelle du transplant - recherche des patients ayant reçu d'autres organes du même donneur	3 cas
Whang <i>et al.</i> 2002 (339) États-Unis	Étude de cohorte rétrospective 1992-2000	Cancer de la prostate 1 144 transplantés rénaux 678 hommes, dont 276 âgés de plus de 50 ans	- 9 cancers de prostate parmi les hommes âgés de plus de 50 ans : 2 en prétransplantation, 7 post-transplantation => incidence identique à celle de la population générale - Conseil : 1 toucher rectal et 1 dosage du PSA par an pour les hommes âgés de plus de 50 ans, ou à partir de 40 ans si antécédents familiaux ou groupe ethnique à risque	Pas d'élément sur les méthodes de dépistage
Liao <i>et al.</i> 2004 (198) Taïwan	Etude de cohorte rétrospective 1998-2003	Carcinome à cellules transitionnelles (TCC) 663 transplantés rénaux dont 19 suspects de TCC - 7 hommes, 12 femmes ; âge moyen : 51 ans (33 à 66 ans) - Durée moyenne en dialyse : 20 mois (1 à 72 mois)	- Critère de jugement : étude anatomopathologique des pièces opératoires (néphro-urétérectomie bilatérale + résection du trigone vésical si lésions du haut appareil urinaire suspecté sur l'imagerie, résection transurétrale des tumeurs de vessie) - 17 cancers/19 patients dont : - 12 patients : lésions du haut appareil urinaire : atteinte de vessie + uretère/rein - 3 patients : lésions vésicales uniquement - 8 patients : lésions bilatérales (parmi les 15 avec atteinte du haut appareil) - 2 suspects de lésions bilatérales - Circonstances de découverte : - hématurie macroscopique : 13 - hématurie microscopique : 2 - hydronéphrose asymptomatique : 2 - cytologie négative : 12	- Nombre de patients ayant des bandelettes urinaires + ? - Sensibilité, spécificité de bandelettes urinaires, échographie, cytologie urinaire... ? - Imprécision des chiffres - Fréquence élevée de ces tumeurs chez les transplantés de Taïwan (32 % des tumeurs)

αFP : alpha-fœtoprotéine ; Ac anti-VHC : anticorps antihépatite C ; Ag HBs : antigène de surface de l'hépatite B ; ARN-VHC ; acide ribonucléique de l'hépatite C ; PSA : *prostate specific antigen* ; TCC : carcinome à cellules transitionnelles ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C.

Références

1. American Society of Transplantation, Kasiske B, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, *et al.* Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2000;11(Suppl 15):S1-86.
2. European Renal Association (ERA-EDTA), European Society for Organ Transplantation (ESOT), European Dialysis and Transplant Association. European best practice guidelines for renal transplantation (Part 2). Nephrol Dial Transplant 2002;17(Suppl 4):1-67.
3. European Renal Association (ERA-EDTA), European Society for Organ Transplantation (ESOT) European Dialysis and Transplant Association. European best practice guidelines for renal transplantation (Part 1). Nephrol Dial Transplant 2000;15(Suppl 7):1-85.
4. Hariharan S. Recommendations for outpatient monitoring of kidney transplant recipients. Am J Kidney Dis 2006;47(4 Suppl 2):S22-36.
5. Agence de la biomédecine. Rapport annuel. Saint-Denis La Plaine: 2006.
6. European Renal Association (ERA-EDTA), European Society for Organ Transplantation (ESOT) European Dialysis and Transplant Association. European best practice guidelines for renal transplantation (Part 2). Section IV : Long-term management of the transplant recipient. IV.2 Chronic graft dysfunction. Nephrol Dial Transplant 2002;17(Suppl 4):4-18.
7. European Renal Association (ERA-EDTA), European Society for Organ Transplantation (ESOT) European Dialysis and Transplant Association. European best practice guidelines for renal transplantation (Part 2). Section IV : Long-term management of the transplant recipient. IV.1 Organization of follow-up of transplant recipients after the first year. Nephrol Dial Transplant 2002;17(Suppl 4):1-3.
8. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, *et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005;67(6):2089-100.
9. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. Kidney Int 2002;62(1):311-8.
10. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 1999;33(5):1004-10.
11. Hohage H, Kleyer U, Brückner D, August C, Zidek W, Spieker C. Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. Nephron 1997;75(2):160-5.
12. Roodnat JJ, Mulder PGH, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R, *et al.* Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. Transplantation 2001;72(3):438-44.
13. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, de Francisco ALM, Cotorruelo JG, Sanz de Castro S, *et al.* The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. Transplantation 2002;73(8):1345-8.
14. McLaren AJ, Fuggle SV, Welsh KI, Gray DW, Morris PJ. Chronic allograft failure in human renal transplantation: a multivariate risk factor analysis. Ann Surg 2000;232(1):98-103.
15. Halimi JM, Al-Najjar A, Buchler M, Giraudeau B, Étienne I, Picou S, *et al.* Microalbuminurie chez le transplanté rénal hypertendu non protéinurique : influence des antécédents de rejet aigu et de l'apport sodé. Arch Mal Coeur Vaiss 2001;94(8):933-6.
16. Halimi JM, Al-Najjar A, Buchler M, Laouad I. Nephron dosing and proteinuria [letter]. Am J Transplant 2006;6(6):1495.
17. Hélénon O. Imagerie de la transplantation. Rein, foie, pancréas. Paris: Elsevier; 2003.
18. Dupont PJ, Dooldeniya M, Cook T, Warrens AN. Role of duplex Doppler sonography in diagnosis of acute allograft dysfunction-time to stop measuring the resistive index? Transpl Int 2003;16(9):648-52.
19. Vallejos A, Alperovich G, Moreso F, Cañas C, de Lama ME, Goma M, *et al.* Resistive index and chronic allograft nephropathy evaluated in protocol biopsies as predictors of graft outcome. Nephrol Dial Transplant 2005;20(11):2511-6.
20. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuhrt S, Hiss M, Schwarz A, *et al.* The renal arterial resistance index and renal allograft survival. N Engl J Med 2003;349(2):115-24.

21. Nankivell BJ, Chapman JR, Gruenewald SM. Detection of chronic allograft nephropathy by quantitative Doppler imaging. *Transplantation* 2002;74(1):90-6.
22. Scholbach T, Girelli E, Scholbach J. Dynamic tissue perfusion measurement: a novel tool in follow-up of renal transplants. *Transplantation* 2005;79(12):1711-6.
23. Lefèvre F, Correas JM, Briancon S, Hélénon O, Claudon M, Kessler M, *et al.* Contrast-enhanced sonography of the renal transplant using triggered pulse-inversion imaging: preliminary results. *Ultrasound Med Biol* 2002;28(3):303-14.
24. Furness PN, Taub N. International variation in the interpretation of renal transplant biopsies: report of the CERTPAP Project. *Kidney Int* 2001;60(5):1998-2012.
25. Tanaka T, Kyo M, Kokado Y, Takahara S, Hatori M, Suzuki K, *et al.* Correlation between the Banff 97 classification of renal allograft biopsies and clinical outcome. *Transpl* 2004;17(2):59-64.
26. Rush D, Nickerson P, Gough J, McKenna R, Grimm P, Cheang M, *et al.* Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(11):2129-34.
27. Gloor JM, Cohen AJ, Lager DJ, Grande JP, Fidler ME, Velosa JA, *et al.* Subclinical rejection in tacrolimus-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 2002;73(12):1965-8.
28. Ahmad I. Biopsy of the transplanted kidney. *Semin Interv Radiol* 2004;21(4):275-81.
29. Furness PN, Philpott CM, Chorbajian MT, Nicholson ML, Bosmans JL, Corthouts BL, *et al.* Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation* 2003;76(6):969-73.
30. Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, Radermacher J, Mengel M, Haller H, *et al.* Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies. *Am J Transplant* 2005;5(8):1992-6.
31. Cosio FG, Grande JP, Wadei H, Larson TS, Griffin M, Stegall MD, *et al.* Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies. *Am J Transplant* 2005;5(10):2464-72.
32. Lee PC, Terasaki PI, Takemoto SK, Lee PH, Hung CJ, Chen YL, *et al.* All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies. *Transplantation* 2002;74(8):1192-4.
33. Poggio ED, Clemente M, Riley J, Roddy M, Greenspan NS, DeJelo C, *et al.* Alloreactivity in renal transplant recipients with and without chronic allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(7):1952-60.
34. Cai J, Terasaki PI. Human leukocyte antigen antibodies for monitoring transplant patients. *Surg Today* 2005;35(8):605-12.
35. Cardarelli F, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Delmonico FL, Wong W, Schoenfeld DA, *et al.* Prevalence and significance of anti-HLA and donor-specific antibodies long-term after renal transplantation. *Transpl Int* 2005;18(5):532-40.
36. Rifke G, Mousson C, Martin L, Guignier F, Hajji K. Donor-specific antibodies in allograft rejection: clinical and experimental data. *Transplantation* 2005;79(Suppl 3):S14-8.
37. Terasaki PI, Ozawa M. Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: results of a 2-year prospective trial. *Transplantation* 2005;80(9):1194-7.
38. Mao Q, Terasaki PI, Cai J, El-Awar N, Rebellato L. Analysis of HLA class I specific antibodies in patients with failed allografts. *Transplantation* 2007;83(1):54-61.
39. Jin YP, Jindra PT, Gong KW, Lepin EJ, Reed EF. Anti-HLA class I antibodies activate endothelial cells and promote chronic rejection. *Transplantation* 2005;79(Suppl 3):S19-21.
40. Langone AJ, Helderman JH. Immunosuppression. In: Weir MR, ed. *Medical management of kidney transplantation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 127-37.
41. Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL. Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral)¹ in organ transplantation. *Drugs* 2001;61(13):1957-2016.
42. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004;78(4):557-65.
43. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K. Patient management by Neoral C₂ monitoring: an international consensus statement. *Transplantation* 2002;73(Suppl 9):S12-8.

44. Nashan B, Bock A, Bosmans JL, Budde K, Fijter H, Jaques B, *et al.* Use of Neoral C₂ monitoring: a European consensus. *Transpl Int* 2005;18(7):768-78.
45. Mahalati K, Belitsky P, West K, Kiberd B, Fraser A, Sketris I, *et al.* Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(4):828-33.
46. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve. Its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation* 1999;68(1):55-62.
47. Cole E, Maham N, Cardella C, Cattran D, Fenton S, Hamel J, *et al.* Clinical benefits of neoral C₂ monitoring in the long-term management of renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;75(12):2086-90.
48. Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther* 2002;24(3):330-50.
49. Citterio F, Scatà MC, Romagnoli J, Nanni G, Castagneto M. Results of a three-year prospective study of C₂ monitoring in long-term renal transplant recipients receiving cyclosporine microemulsion. *Transplantation* 2005;79(7):802-6.
50. Marcén R, Villafruela JJ, Pascual J, Teruel JL, Ocaña J, Tenorio MT, *et al.* Clinical outcomes and C₂ cyclosporin monitoring in maintenance renal transplant recipients: 1 year follow-up study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(4):803-10.
51. Stefoni S, Midtved K, Cole E, Thervet E, Cockfield S, Buchler M, *et al.* Efficacy and safety outcomes among de novo renal transplant recipients managed by CSUB2 monitoring of cyclosporine A microemulsion: results of a 12-month, randomized, multicenter study. *Transplantation* 2005;79(5):577-83.
52. Oellerich M, Armstrong VW, Schütz E, Shaw LM. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. Update on Lake Louise Consensus Conference on cyclosporin and tacrolimus. *Clin Biochem* 1998;31(5):309-16.
53. Boots JMM, Christiaans MHL, van Hooff JP. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients. *Focus on the cardiovascular risk. Drugs* 2004;64(18):2047-73.
54. Bren A, Pajek J, Grego K, Buturovic J, Ponikvar R, Lindic J, *et al.* Follow-up of kidney graft recipients with cyclosporine-associated hemolytic-uremic syndrome and thrombotic microangiopathy. *Transplant Proc* 2005;37(4):1889-91.
55. Lin C, King K, Chao Y, Yang AH, Chang C, Yang W. Tacrolimus-associated hemolytic uremic syndrome: a case analysis. *J Nephrol* 2003;16(4):580-5.
56. Fortin MC, Raymond MA, Madore F, Fugère JA, Pâquet M, St Louis G, *et al.* Increased risk of thrombotic microangiopathy in patients receiving a cyclosporin-sirolimus combination. *Am J Transplant* 2004;4(6):946-52.
57. Kuypers DRJ. Benefit-risk assessment of sirolimus in renal transplantation. *Drug safety* 2005;28(2):153-81.
58. Danovitch GM. Immunosuppressive medication and protocols for kidney transplantation. In: *Handbook of kidney transplantation*. Londres: Lippincot Williams and Wilkins; 2005. p. 72-134.
59. European Medicine Agency. Scientific discussion. Rapamune. Londres: EMEA; 2005.
60. Pascual J, Boletis IN, Campistol JM. Everolimus (Certican) in renal transplantation : a review of clinical trial data, current usage, and future directions. *Transpl Rev* 2006;20(1):1-18.
61. Smith KD, Wrenshall LE, Nicosia RF, Pichler R, Marsh CL, Alpers CE, *et al.* Delayed graft function and cast nephropathy associated with tacrolimus plus rapamycin use. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(4):1037-45.
62. Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, Mathew T, Daloze P, Schena FP, *et al.* Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(3):809-17.
63. Mota A, Arias M, Taskinen EI, Paavonen T, Brault Y, Legendre C, *et al.* Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3 years. *Am J Transplant* 2004;4(6):953-61.
64. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005;80(7):883-9.

65. Kahan BD, Yakupoglu YK, Schoenberg L, Knight RJ, Katz SM, Lai D, *et al.* Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 2005;80(6):749-58.
66. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, *et al.* A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL)/sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year. *Transplantation* 2004;77(2):252-8.
67. Crew RJ, Radhakrishnan J, Cohen DJ, Stern L, Goldstein M, Hardy M, *et al.* *De novo* thrombotic microangiopathy following treatment with sirolimus: report of two cases. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(1):203-9.
68. Wadei H, Gruber SA, El-Amm JM, Garnick J, West MS, Granger DK, *et al.* Sirolimus-induced angioedema. *Am J Transplant* 2004;4(6):1002-5.
69. van Gelder T, ter Meulen CG, Hene R, Weimar W, Hoitsma A. Oral ulcers in kidney transplant recipients treated with sirolimus and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2003;75(6):788-91.
70. Morelon E, Stern M, Israël-Biet D, Corrêas JM, Danel C, Mamzer-Bruneel MF, *et al.* Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* 2001;72(5):787-90.
71. Pham PTT, Pham PCT, Danovitch GM, Ross DJ, Gritsch HA, Kendrick EA, *et al.* Sirolimus-associated pulmonary toxicity. *Transplantation* 2004;77(8):1215-20.
72. British Transplantation Society. Draft guidelines for antibody incompatible transplantation 2005. <http://www.bts.org.uk/Forms/Antibody%20Incompatible%20Transplantation.DOC> [consulté le 2-11-2005].
73. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hoofman L, Barker C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. A pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation* 1997;63(1):39-47.
74. Behrend M. Mycophenolate mofetil. Suggested guidelines for use in kidney transplantation. *Biodrugs* 2001;15(1):37-53.
75. Sollinger HW, Deierhoi MH, Belzer FO, Diethelm AG, Kauffman RS. RS-61443-a phase I clinical trial and pilot rescue study. *Transplantation* 1992;53(2):428-32.
76. Knoll GA, MacDonald I, Khan A, Van Walraven C. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(9):2381-6.
77. Bullingham RES, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet* 1998;34(6):429-55.
78. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, *et al.* Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 2002;74(8):1070-6.
79. Van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, Weimar W, De Fijter JW, Squifflet JP, *et al.* A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 1999;68(2):261-6.
80. Tsaroucha AK, Zucker K, Esquenazi V, de Faria L, Miller J, Tzakis AG. Levels of mycophenolic acid and its glucuronide derivative in the plasma of liver, small bowel and kidney transplant patients receiving tacrolimus and cellcept combination therapy. *Transpl Immunol* 2000;8(2):143-6.
81. Bennett WM. Immunosuppression with mycophenolic acid: one size does not fit all. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(9):2414-6.
82. Le Meur Y, Buchler M, Thierry A, Caillard S, Villemain F, Lavaud S, *et al.* Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant* 2007;7(11):2496-503.
83. Borrows R, Chusney G, Loucaidou M, James A, Lee J, Tromp JV, *et al.* Mycophenolic acid 12-h trough level monitoring in renal transplantation: association with acute rejection and toxicity. *Am J Transplant* 2006;6(1):121-8.
84. Van Gelder T, Le Meur Y, Shaw LM, Oellerich M, DeNofrio D, Holt C, *et al.* Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit* 2006;28(2):145-54.
85. Kiberd BA, Lawen J, Fraser AD, Keough-Ryan T, Belitsky P. Early adequate mycophenolic

acid exposure is associated with less rejection in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004;4(7):1079-83.

86. Hale MD, Nicholls AJ, Bullingham RES, Hené R, Hoitsma A, Squifflet JP, *et al.* The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64(6):672-83.

87. Mourad M, Malaise J, Chaib Eddour D, De Meyer M, König J, Schepers R, *et al.* Pharmacokinetic basis for the efficient and safe use of low-dose mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus in kidney transplantation. *Clin Chem* 2001;47(7):1241-8.

88. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Drug-drug interactions and most commonly used drugs in renal transplant recipients. In: Weir MR, ed. *Medical management of kidney transplantation*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2005. p. 512-32.

89. Chisholm MA. Issues of adherence to immunosuppressant therapy after solid-organ transplantation. *Drugs* 2002;62(4):567-75.

90. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schäfer-Keller P, Schaub S, *et al.* Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int* 2005;18(10):1121-33.

91. Vlaminc H, Maes B, Evers G, Verbeke G, Lerut E, Van Damme B, *et al.* Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4(9):1509-13.

92. Weng FL, Israni AK, Joffe MM, Hoy T, Gaughan CA, Newman M, *et al.* Race and electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(6):1839-48.

93. Denhaerynck K, Desmyttere A, Dobbels F, Moons P, Young J, Siegal B, *et al.* Nonadherence with immunosuppressive drugs: U.S. compared with European kidney transplant recipients. *Prog Transplant* 2006;16(3):206-14.

94. De Geest S, Schäfer-Keller P, Denhaerynck K, Thannberger N, Köfer S, Bock A, *et al.* Supporting medication adherence in renal transplantation (SMART): a pilot RCT to improve adherence to immunosuppressive regimens. *Clin Transplant* 2006;20(3):359-68.

95. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R, *et al.* Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004;4(Suppl 7):13-53.

96. Rigatto C, Parfrey P. Therapy insight: management of cardiovascular disease in the renal transplant recipient. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(9):514-26.

97. Wan RK, Mark PB, Jardine AG. Cardiovascular disease management in renal transplant recipients: more or less treatment? *Transplantation* 2006;82(6):737-8.

98. De Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ, Shibagaki Y, Keith DS, Mori M, *et al.* Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int* 2006;70(4):757-64.

99. Cardiovascular special studies. In: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes & Digestive & Kidney Diseases, ed. *U.S. Renal Data System, 2003 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States*. Bethesda: NIH; 2003. p. 141-150.

100. Laurès AS, Gómez E, Baltar J, Alvarez-Grande J. Risk factors for cardiovascular disease during the first 2 years after renal transplantation. *Transplant Proc* 2005;37(9):3778-81.

101. Haute Autorité de Santé. *Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle - Actualisation 2005. Recommandations pour la pratique clinique*. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.

102. Tutone VK, Mark PB, Stewart GA, Tan CC, Rodger RSC, Geddes CC, *et al.* Hypertension, antihypertensive agents and outcomes following renal transplantation. *Clin Transplant* 2005;19(2):181-92.

103. Berber I, Aydin C, Yigit B, Kara VM, Yildar M, Duzyol C, *et al.* Blood pressure and graft outcome in renal transplantation. *Transplant Proc* 2005;37(2):997-8.

104. Jacobi J, Rockstroh J, John S, Schreiber M, Schlaich MP, Neumayer HH, *et al.* Prospective analysis of the value of 24-hour ambulatory blood pressure on renal function after kidney transplantation. *Transplantation* 2000;70(5):819-27.

105. Prasad GV, Nash MM, Zaltzman JS. A prospective study of the physician effect on blood pressure in renal-transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(5):996-1000.
106. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HL. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 2000;283(5):633-8.
107. Oliveras A, Vázquez S, Hurtado S, Vila J, Puig JM, Lloveras J. Ambulatory blood pressure monitoring in renal transplant patients: modifiable parameters after active antihypertensive treatment. *Transplant Proc* 2004;36(5):1352-4.
108. Stenehjem AE, Gudmundsdottir H, Os I. Office blood pressure measurements overestimate blood pressure control in renal transplant patients. *Blood Press Monit* 2006;11(3):125-33.
109. Baguet JP, Coste D, Bayle F, Quesada JL, Pierre H, Mallion JM. Ambulatory blood pressure variations relative to sitting or standing position in renal transplant patients. *Blood Press Monit* 2005;10(2):93-6.
110. Ferro CJ, Savage T, Pinder SJ, Tomson CRV. Central aortic pressure augmentation in stable renal transplant recipients. *Kidney Int* 2002;62(1):166-71.
111. Opelz G, Döhler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005;5(11):2725-31.
112. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, de Francisco ALM, Sanz de Castro S, Ruiz JC, *et al.* Pulse pressure is an independent risk factor of cardiovascular disease in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2003;35(5):1730-1.
113. Fernández-Fresnedo G, Palomar R, Escallada R, Martín de Francisco AL, Cotorruelo JG, Zubimendi JA, *et al.* Hypertension and long-term renal allograft survival: effect of early glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 1):105-9.
114. Campistol JM, Romero R, Paul J, Gutiérrez-Dalmu A. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: Changes over the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 3):iii62-iii66.
115. Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Seica A, Jayawardene S, Agharazii M, *et al.* What added value does ambulatory blood pressure monitoring bring to the management of post renal transplantation hypertension? *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2003;107(1):89-97.
116. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, *et al.* Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6):1071-81.
117. European Renal Association (ERA-EDTA), European Society for Organ Transplantation (ESOT) European Dialysis and Transplant Association. European best practice guidelines for renal transplantation (Part 2). Section IV : Long-term management of the transplant recipient. IV.5 Cardiovascular risks. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 4):24-31.
118. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes. A systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002;25(3):583-92.
119. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S5-20.
120. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, *et al.* New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003;75(10 Suppl):SS3-24.
121. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafor L, Haider S, *et al.* Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2003;3(5):590-8.
122. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, *et al.* New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005;67(6):2415-21.
123. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3(2):178-85.
124. Gourishankar S, Jhangri GS, Tonelli M, Wales LH, Cockfield SM. Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. *Am J Transplant* 2004;4(11):1876-82.
125. Marin M, Renoult E, Bondor CI, Kessler M. Factors influencing the onset of diabetes mellitus

after kidney transplantation: a single French center experience. *Transplant Proc* 2005;37(4):1851-6.

126. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004;4(4):583-95.

127. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, Madsen S, *et al.* Beneficial effect of early initiation of lipid-lowering therapy following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(5):974-80.

128. National Cholesterol Education Program. Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Final report. NCEP; 2002.

129. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique recommandations. Saint Denis: AFSSAPS; 2005.

130. Glanton CW, Kao TC, Cruess D, Agodoa LYC, Abbott KC. Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney Int* 2003;63(2):647-53.

131. Massarweh NN, Clayton JL, Mangum CA, Florman SS, Slakey DP. High body mass index and short- and long-term renal allograft survival in adults. *Transplantation* 2005;80(10):1430-4.

132. Yamamoto S, Hanley E, Hahn AB, Isenberg A, Singh TP, Cohen D, *et al.* The impact of obesity in renal transplantation: an analysis of paired cadaver kidneys. *Clin Transplant* 2002;16(4):252-6.

133. El-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab El-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation* 2004;77(9):1381-5.

134. Díaz JM, Sainz Z, Oliver A, Guirado LI, Facundo C, García-Maset R, *et al.* Post-renal transplantation weight gain: its causes and its consequences. *Transplant Proc* 2005;37(9):3839-41.

135. Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant* 2005;5(12):2922-8.

136. Van den Ham ECH, Kooman JP, Christiaans MHL, Nieman FHM, van Hooff JP.

Weight changes after renal transplantation : a comparison between patients on 5-mg maintenance steroid therapy and those on steroid-free immunosuppressive therapy. *Transpl Int* 2003;16(5):300-6.

137. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Nicol DL, Johnson DW, Isbel NM. Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5(11):2710-8.

138. Bostom AG, Culleton BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(4):891-900.

139. Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Bowman BA, Gunter EW, *et al.* Serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Intern Med* 1999;131(5):331-9.

140. Díaz JM, Sainz Z, Gich I, Guirado LL, Puig T, Oliver A, *et al.* Factors involved in baseline hyperhomocysteinemia in renal transplantation. *Transplant Proc* 2005;37(9):3799-801.

141. Fonseca I, Martins L, Queiros J, Mendonça D, Dias L, Sarmento AM, *et al.* Impact of homocysteinemia on long-term renal transplant survival. *Transplant Proc* 2005;37(6):2784-8.

142. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, *et al.* Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354(15):1578-88.

143. Stefanović V, Milojković M. Effects of physical exercise in patients with end stage renal failure, on dialysis and renal transplantation: current status and recommendations. *Int J Artif Or* 2005;28(1):8-15.

144. Painter PL, Hector L, Ray K, Lynes L, Dibble S, Paul SM, *et al.* A randomized trial of exercise training after renal transplantation. *Transplantation* 2002;74(1):42-8.

145. Scott JP, Hay IFC, Higenbottam TW, Evans D, Calne RY. Hypertensive exercise responses in ciclosporin-treated normotensive renal transplant recipients. *Nephron* 1990;56(2):143-7.

146. Nielens H, Lejeune TM, Lalaoui A, Squifflet JP, Pirson Y, Goffin E. Increase of physical activity level after successful renal

transplantation: a 5 year follow-up study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(1):134-40.

147. Painter PL, Hector L, Ray K, Lynes L, Paul SM, Dodd M, *et al.* Effects of exercise training on coronary heart disease risk factors in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2003;42(2):362-9.

148. Grotz W, Siebig S, Olschewski M, Strey CW, Peter K. Low-dose aspirin therapy is associated with improved allograft function and prolonged allograft survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2004;77(12):1848-53.

149. Adams PL. Long-term patient survival: strategies to improve overall health. *Am J Kidney Dis* 2006;47(4 Suppl 2):S65-S85.

150. Yavuz A, Tuncer M, Gurkan A, Demirbas A, Suleymanlar G, Ersoy F, *et al.* Cigarette smoking in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2004;36(1):108-10.

151. Woo YM, McLean D, Kavanagh D, Ward L, Aitken S, Miller GJ, *et al.* The influence of pre-operative electrocardiographic abnormalities and cardiovascular risk factors on patient and graft survival following renal transplantation. *J Nephrol* 2002;15(4):380-6.

152. Patel AD, Abo-Auda WS, Davis JM, Zoghbi GJ, Deierhoi MH, Heo J, *et al.* Prognostic value of myocardial perfusion imaging in predicting outcome after renal transplantation. *Am J Cardiol* 2003;92(2):146-51.

153. Cortigiani L, Desideri A, Gigli G, Vallebona A, Terlizzi R, Giusti R, *et al.* Clinical, resting echo and dipyridamole stress echocardiography findings for the screening of renal transplant candidates. *Int J Cardiol* 2005;103(2):168-74.

154. Dussol B, Bonnet JL, Sampol J, Savin B, De La Forte C, Mundler O, *et al.* Prognostic value of inducible myocardial ischemia in predicting cardiovascular events after renal transplantation. *Kidney Int* 2004;66(4):1633-9.

155. Bensalah K, Guillé F, Rivalan J, Joyeux V, Gié S, Laruelle E, *et al.* Histoire naturelle des abords vasculaires pour l'hémodialyse après transplantation rénale. *Prog Urol* 2001;11(2):231-4.

156. Manca O, Pisano GL, Carta P, Manca EM, Piredda GB, Pili G, *et al.* The management of hemodialysis arteriovenous fistulas in well functioning renal transplanted patients: many

doubts, few certainties. *J Vasc Access* 2005;6(4):182-6.

157. De Lima JJG, Vieira MLC, Molnar LJ, Medeiros CJ, Ianhez LE, Krieger EM. Cardiac effects of persistent hemodialysis arteriovenous access in recipients of renal allograft. *Cardiology* 1999;92(4):236-9.

158. Sheashaa H, Hassan N, Osman Y, Sabry A, Sobh M. Effect of spontaneous closure of arteriovenous fistula access on cardiac structure and function in renal transplant patients. *Am J Nephrol* 2004;24(4):432-7.

159. Van Duijnhoven ECM, Cheriex ECM, Tordoir JHM, Kooman JP, van Hooff JP. Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(2):368-72.

160. European Renal Association (ERA-EDTA), European Society for Organ Transplantation (ESOT) European Dialysis and Transplant Association. European best practice guidelines for renal transplantation (Part 2). Section IV : Long-term management of the transplant recipient. IV.9 Haematological complications. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 4):48-50.

161. IV. Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2006;47(5 Suppl 3):S109-116.

162. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, *et al.* Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a european survey. *Am J Transplant* 2003;3(7):835-45.

163. Perico N, Codreanu I, Caruso M, Remuzzi G. Hyperuricemia in kidney transplantation. *Contrib Nephrol* 2005;147:124-31.

164. Armstrong KA, Johnson DW, Campbell SB, Isbel NM, Hawley CM. Does uric acid have a pathogenetic role in graft dysfunction and hypertension in renal transplant recipients? *Transplantation* 2005;80(11):1565-71.

165. Gores PF, Fryd DS, Sutherland DE, Najarian JS, Simmons RL. Hyperuricemia after renal transplantation. *Am J Surg* 1988;156(5):397-400.

166. Gerhardt U, Große Hüttmann M, Hohage H. Influence of hyperglycemia and hyperuricemia on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 1999;13(5):375-9.

167. Abbott KC, Kimmel PL, Dharnidharka V, Oglesby RJ, Agodoa LY, Caillard S. New-onset gout after kidney transplantation: incidence, risk factors and implications. *Transplantation* 2005;80(10):1383-91.
168. Baroletti S, Bencivenga GA, Gabardi S. Treating gout in kidney transplant recipients. *Prog Transplant* 2004;14(2):143-7.
169. Perez-Ruiz F, Gomez-Ullate P, Amenabar JJ, Zarraga S, Calabozo M, Herrero-Beites AM, *et al.* Long-term efficacy of hyperuricaemia treatment in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(3):603-6.
170. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;4(6):905-13.
171. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4(2):222-30.
172. Opelz G, Naujokat C, Daniel V, Terness P, Döhler B. Disassociation between risk of graft loss and risk of non-Hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006;81(9):1227-33.
173. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohlen E, Abbott K. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation* 2005;80(9):1233-43.
174. Tsai DE, Nearey M, Hardy CL, Tomaszewski JE, Kotloff RM, Grossman RA, *et al.* Use of EBV PCR for the diagnosis and monitoring of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant patients. *Am J Transplant* 2002;2(10):946-54.
175. Campe H, Jaeger G, Abou-Ajram C, Nitschko H, Griebel M, Montoya C, *et al.* Serial detection of Epstein-Barr virus DNA in sera and peripheral blood leukocyte samples of pediatric renal allograft recipients with persistent mononucleosis-like symptoms defines patients at risk to develop post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Transplant* 2003;7(1):46-52.
176. Wagner HJ, Wessel M, Jabs W, Smets F, Fischer L, Offner G, *et al.* Patients at risk for development of posttransplant lymphoproliferative disorder: plasma versus peripheral blood mononuclear cells as material for quantification of Epstein-Barr viral load by using real-time quantitative polymerase chain reaction. *Transplantation* 2001;72(6):1012-9.
177. European Renal Association (ERA-EDTA), European Society for Organ Transplantation (ESOT) European Dialysis and Transplant Association. European best practice guidelines for renal transplantation (Part 2). Section IV : Long-term management of the transplant recipient. IV.6 Cancer risk after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 4):31-5.
178. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348(17):1681-91.
179. Bordea C, Wojnarowska F, Millard PR, Doll H, Welsh K, Morris PJ. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation* 2004;77(4):574-9.
180. Naldi L, Fortina AB, Lovati S, Barba A, Gotti E, Tessari G, *et al.* Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation* 2000;70(10):1479-84.
181. Kanitakis J, Alhaj-Ibrahim L, Euvrard S, Claudy A. Basal cell carcinomas developing in solid organ transplant recipients. Clinicopathologic study of 176 cases. *Arch Dermatol* 2003;139(9):1133-7.
182. Euvrard S, Kanitakis J, Decullier E, Butnaru AC, Lefrançois N, Boissonnat P, *et al.* Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation* 2006;81(8):1093-100.
183. Carroll RP, Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Nicol DL, Harden PN. Incidence and prediction of nonmelanoma skin cancer post-renal transplantation : a prospective study in Queensland, Australia. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3):676-83.
184. Bock A, Bliss RL, Matas A, Little JA. Human leukocyte antigen type as a risk factor for nonmelanomatous skin cancer in patients after renal transplantation. *Transplantation* 2004;78(5):775-8.
185. Bouwes Bavinck JN. Cutaneous warts and carcinoma. In: Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A, ed. *Skin diseases after organ transplantation*. Montrouge: John Libbey Eurotext; 1998. p. 122-30.
186. Bouwes Bavinck JN, Claas FH, Hardie DR, Green A, Vermeer BJ, Hardie IR. Relation between HLA antigens and skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. *J Invest Dermatol* 1997;108(5):708-11.

187. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Harden PN. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol* 2002;147(5):950-6.
188. Jensen P, Møller B, Hansen S. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens [letter]. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(2 Pt 1):307.
189. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, *et al.* Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(2):581-9.
190. Otley CC, Hirose R, Salasche SJ. Skin cancer as a contraindication to organ transplantation. *Am J Transplant* 2005;5(9):2079-84.
191. Güleç AT, Seçkin D, Saray Y, Sarifakioğlu E, Moray G, Çolak T. Number of acquired melanocytic nevi in renal transplant recipients as a risk factor for melanoma. *Transplant Proc* 2002;34(6):2136-8.
192. Moray G, Basaran Ö, Yağmurdur MC, Emiroğlu R, Bilgin N, Haberal M. Immunosuppressive therapy and Kaposi's sarcoma after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004;36(1):168-70.
193. Muñoz P, Alvarez P, De Ory F, Pozo F, Rivera M, Bouza E. Incidence and clinical characteristics of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation in Spain: Importance of seroconversion against HHV-8. *Medicine* 2002;81(4):293-304.
194. Cattani P, Capuano M, Graffeo R, Ricci R, Cerimele F, Cerimele D, *et al.* Kaposi's sarcoma associated with previous human herpesvirus 8 infection in kidney transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2001;39(2):506-8.
195. Bécuwe C, Euvrard S, Bosshard S, Pouteil-Noble C, Garnier JL, Lefrançois N, *et al.* Maladie de Kaposi et transplantation d'organes : 22 cas. *Ann Dermatol Veneréol* 2005;132(11):839-43.
196. Francès C. Prévention des complications cutanées de l'immunodépression chez les transplantés. *Bull Acad Nat Med* 2002;186(6):1067-75.
197. Neuzillet Y, Lay F, Luccioni A, Daniel L, Berland Y, Coulange C, *et al.* De novo renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. *Cancer* 2005;103(2):251-7.
198. Liao CH, Chueh SCJ, Lai MK, Chen J. Transitional cell carcinoma in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2004;36(7):2152-3.
199. European Dialysis and Transplantation Association, European Renal Association, Brunner FP, Landais P, Selwood NH. Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA registry experience. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl 1):74-80.
200. European Renal Association (ERA-EDTA), European Society for Organ Transplantation (ESOT) European Dialysis and Transplant Association. European best practice guidelines for renal transplantation (Part 2). Section IV : Long-term management of the transplant recipient. IV.8 Bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 4):43-8.
201. Palmer SC, Strippoli GF, McGregor DO. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2005;45(4):638-49.
202. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
203. Cunningham J, Sprague SM, Cannata-Andia J, Coco M, Cohen-Solal M, Fitzpatrick L, *et al.* Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3):566-71.
204. Toro J, Gentil MA, García R, Álvarez R, Valdivia MA, Roncero FG, *et al.* Osteoarticular pain and bone mineral density in renal transplantation. *Transplant Proc* 2003;35(5):1769-71.
205. Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of bone loss after organ transplantation. *J Bone Min Res* 2004;19(12):1919-32.
206. Brandenburg VM, Westenfeld R, Ketteler M. The fate of bone after renal transplantation. *J Nephrol* 2004;17(2):190-204.
207. Sezer S, Ozdemir FN, Elsurur R, Uyar M, Arat Z, Haberal M. Pretransplantation and posttransplantation body mass indices and prognosis in renal transplant recipients: low versus normal. *Transplant Proc* 2005;37(7):2994-7.
208. Wissing KM, Broeders N, Moreno-Reyes R, Gervy C, Stallenberg B, Abramowicz D. A controlled study of vitamin D3 to prevent bone loss

in renal-transplant patients receiving low doses of steroids. *Transplantation* 2005;79(1):108-15.

209. Marcén R, Caballero C, Galeano C, Pascual J, Ocaña J, Tenorio M, *et al.* Lumbar bone mineral density after kidney transplantation : A three-year prospective study. *Transplant Proc* 2005;37(3):1466-7.

210. Parker CR, Freemont AJ, Blackwell PJ, Grainge MJ, Hosking DJ. Cross-sectional analysis of renal transplantation osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999;14(11):1943-51.

211. Ikemura S, Yamamoto T, Nakashima Y, Shuto T, Jingushi S, Iwamoto Y. Bilateral subchondral insufficiency fracture of the femoral head after renal transplantation. A case report. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1293-6.

212. Smets YF, van der Pijl JW, de Fijter JW, Ringers J, Lemkes HH, Hamdy NA. Low bone mass and high incidence of fractures after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(5):1250-5.

213. Chiu MY, Sprague SM, Bruce DS, Woodle ES, Thistlethwaite JR, Josephson MA. Analysis of fracture prevalence in kidney-pancreas allograft recipients. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(4):677-83.

214. Vautour LM, Melton LJ, Clarke BL, Achenbach SJ, Oberg AL, McCarthy JT. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int* 2004;15(2):160-7.

215. Roe SD, Porter CJ, Godber IM, Hosking DJ, Cassidy MJ. Reduced bone mineral density in male renal transplant recipients: evidence for persisting hyperparathyroidism. *Osteoporos Int* 2005;16(2):142-8.

216. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, *et al.* Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 2002;288(23):3014-8.

217. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994;58(8):912-5.

218. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(5):1281-7.

219. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, Antonello A, Di Landro D, Marchini F, *et al.* Persistently increased bone turnover and low bone density in long-term survivors to kidney transplantation. *Clin Nephrol* 2001;56(5):353-63.

220. Heaf JG, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N. Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003;17(3):268-74.

221. De Sévaux RGL, Hoitsma AJ, Corstens FHM, Wetzels JFM. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(6):1608-14.

222. Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q, Friedler RM, Malluche HH. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(6):1093-9.

223. Montalban C, Francisco ALM, Marinoso ML, Zubimendi JA, Garcia UM, Amado JA, *et al.* Bone disease in long-term adult kidney transplant patients with normal renal function. *Kidney Int* 2003;63(Suppl 85):S129-32.

224. Lomonte C, Antonelli M, Vernaglion L, Cazzato F, Casucci F, Chimienti D, *et al.* Are low plasma levels of 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism independent of calcitriol in renal transplant patients? *J Nephrol* 2005;18(1):96-101.

225. Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):526-9.

226. Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhövel F, Schmidt-Gayk H, Witzke O, Wagner K, *et al.* Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(2):436-42.

227. Ureña P. Marqueurs biologiques osseux dans l'insuffisance rénale. *Ann Biol Clin* 2001;59(3):313-6.

228. Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999;14(7):1061-6.

229. Ter Meulen CG, Van Riemsdijk I, Hené RJ, Christiaans MHL, Borm GF, Corstens FH, *et al.* No important influence of limited steroid exposure on bone mass during the first year after renal transplantation: a prospective, randomized,

multicenter study. Transplantation 2004;78(1):101-6.

230. Van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans ML, van Hooff JP. The influence of early steroid withdrawal on body composition and bone mineral density in renal transplantation patients. Transpl Int 2003;16(2):82-7.

231. Goffin E, Devogelaer JP, Lalaoui A, Depresseux G, De Naeyer JP, Squifflet J, *et al.* Tacrolimus and low-dose steroid immunosuppression preserves bone mass after renal transplantation. Transpl Int 2002;15(2-3):73-80.

232. Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, Marshall C, Thistlethwaite JR, Sprague SM. Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. Transplantation 2004;78(8):1233-6.

233. El Haggan W, Barthe N, Vendrely B, Chauveau P, Berger F, Aparicio M, *et al.* One year evolution of bone mineral density in kidney transplant recipients receiving tacrolimus versus cyclosporine. Transplant Proc 2002;34(5):1817-8.

234. Cueto-Manzano AM, Freemont AJ, Adams JE, Mawer B, Gokal R, Hutchison AJ. Association of sex hormone status with the bone loss of renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 2001;16(6):1245-50.

235. Brandenburg VM, Ketteler M, Heussen N, Politt D, Frank RD, Westenfeld R, *et al.* Lumbar bone mineral density in very long-term renal transplant recipients: Impact of circulating sex hormones. Osteoporos Int 2005;16(12):1611-20.

236. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Recommandations. Saint-Denis: Afssaps; 2006.

237. Celik A, Tekis D, Saglam F, Tunali S, Kabakci N, Ozaksoy D, *et al.* Association of corticosteroids and factor V, prothrombin, and MTHFR gene mutations with avascular osteonecrosis in renal allograft recipients. Transplant Proc 2006;38(2):512-6.

238. Lopez-Ben R, Mikuls TR, Moore DS, Julian BA, Bernreuter WK, Elkins M, *et al.* Incidence of hip osteonecrosis among renal transplantation recipients: a prospective study. Clin Radiol 2004;59(5):431-8.

239. Le Parc JM, André T, Hélénon O, Benoit J, Paolaggi JB, Kreis H. Ostéonécrose de la hanche au cours de la transplantation rénale.

Évolution de l'état fonctionnel et des aspects en imagerie par résonance magnétique sur trois années (trois cent cinq patients). Rev Rhum 1996;63(6):413-20.

240. Introduction to the guidelines. Am J Transplant 2004;4(suppl 10):6-9.

241. Human parvovirus B19. Am J Transplant 2004;4(Suppl 10):92-4.

242. Human papillomavirus infection. Am J Transplant 2004;4(Suppl 10):95-100.

243. Other herpesviruses: HHV-6, HHV-7, HHV-8, HSV-1 and -2, VZV. Am J Transplant 2004;4(Suppl 10):66-71.

244. Pneumocystis jiroveci (formerly Pneumocystis carinii). Am J Transplant 2004;4(Suppl 10):135-41.

245. Parasitic infections. Am J Transplant 2004;4(Suppl 10):142-55.

246. BK virus. Am J Transplant 2004;4(Suppl 10):89-91.

247. Viral hepatitis guidelines in hemodialysis and transplantation. Am J Transplant 2004;4(Suppl 10):72-82.

248. Mycobacterium tuberculosis. Am J Transplant 2004;4(Suppl 10):37-41.

249. Lopez-Rocafor L, Brennan DC. Current review of cytomegalovirus in renal transplantation. Minerva Urol Nefrol 2001;53(3):145-58.

250. Dickenmann MJ, Cathomas G, Steiger J, Mihatsch MJ, Thiel G, Tamm M. Cytomegalovirus infection and graft rejection in renal transplantation. Transplantation 2001;71(6):764-7.

251. Uknis ME. Prophylaxis of cytomegalovirus disease in transplant patients. Am J Health Syst Pharm 2005;62(8 Suppl 1):S3-6.

252. Solà R, Díaz JM, Guirado L, Ravella N, Vila L, Sainz Z, *et al.* Significance of cytomegalovirus infection in renal transplantation. Transplant Proc 2003;35(5):1753-5.

253. Abbott KC, Hypolite IO, Viola R, Poropatich RK, Hsieh P, Cruess D, *et al.* Hospitalizations for cytomegalovirus disease after renal transplantation in the United States. Ann Epidemiol 2002;12(6):402-9.

254. Humar A, Mazzulli T, Moussa G, Razonable RR, Paya CV, Pescovitz MD, *et al.* Clinical utility of cytomegalovirus (CMV) serology

testing in high-risk CMV D+/R- transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5(5):1065-70.

255. Murray BM, Subramaniam S. Late cytomegalovirus infection after oral ganciclovir prophylaxis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2004;6(1):3-9.

256. Israni A, Krok K, Cohen D, Blumberg E, Bloom RD. Ganciclovir prophylaxis delays but does not prevent cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2004;36(10):3019-24.

257. Kuypers DRJ, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y. A simplified strategy for clinical management of late cytomegalovirus infection after oral ganciclovir prophylaxis in renal recipients. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(3):391-4.

258. European Renal Association (ERA-EDTA), European Society for Organ Transplantation (ESOT) European Dialysis and Transplant Association. European best practice guidelines for renal transplantation (Part 1). Section III: The transplant recipient from initial transplant hospitalization to 1 year post-transplant. III.8 Infectious complications. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 7):71-7.

259. Euvrard S, Kanitakis J, Chardonnet Y, Pouteil Noble C, Touraine JL, Faure M, *et al.* External anogenital lesions in organ transplant recipients. A clinicopathologic and virologic assessment. *Arch Dermatol* 1997;133(2):175-8.

260. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, *et al.* Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005;79(10):1277-86.

261. Chung RT, Feng S, Delmonico FL. Approach to the management of allograft recipients following the detection of hepatitis B virus in the prospective organ donor. *Am J Transplant* 2001;1(2):185-91.

262. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Kanwal F, Dulai G. HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005;5(12):2913-21.

263. Batty DS, Jr., Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW, Agodoa LY, Abbott KC. Hepatitis C virus seropositivity at the time of renal transplantation in the United States: associated factors and patient survival. *Am J Transplant* 2001;1(2):179-84.

264. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder C-G. Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. *Transplantation* 2004;78(5):745-50.

265. Izopet J, Rostaing L, Sandres K, Cisterne JM, Pasquier C, Rumeau JL, *et al.* Longitudinal analysis of hepatitis C virus replication and liver fibrosis progression in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2000;181(3):852-8.

266. Zylberberg H, Landau A, Carnot F, Driss F, Chaix ML, Brechot C, *et al.* Impact of co-infection by hepatitis B virus and hepatitis C virus in renal transplantation. *Transplant Proc* 1998;30(6):2820-2.

267. Breitenfeldt MK, Rasenack J, Berthold H, Olschewski M, Schroff J, Strey C, *et al.* Impact of hepatitis B and C on graft loss and mortality of patients after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2002;16(2):130-6.

268. Morales JM, Domínguez-Gil B, Sanz-Guajardo D, Fernández J, Escuin F. The influence of hepatitis B and hepatitis C virus infection in the recipient on late renal allograft failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 3):iii72-6.

269. Aroldi A, Lampertico P, Montagnino G, Passerini P, Villa M, Campise MR, *et al.* Natural history of hepatitis B and C in renal allograft recipients. *Transplantation* 2005;79(9):1132-6.

270. Stock P, Roland M, Carlson L, Freise C, Hirose R, Terrault N, *et al.* Solid organ transplantation in HIV-positive patients. *Transplant Proc* 2001;33(7-8):3646-8.

271. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347(4):284-7.

272. Fishman JA, Rubin RH. Solid organ transplantation in HIV-infected individuals: obstacles and opportunities. *Transplant Proc* 2001;33(1-2):1310-4.

273. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient. *Am J Transplant* 2004;4 (Suppl 10):83-8.

274. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998;27(5):1266-77.

275. Haute Autorité de Santé. Test de détection de la production d'interféron gamma pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

276. European Renal Association (ERA-EDTA), European Society for Organ Transplantation (ESOT) European Dialysis and Transplant Association. European best practice guidelines for renal transplantation (Part 2). Section IV : Long-term management of the transplant recipient. IV.7 Late infections. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 4):36-42.
277. Samhan M, Al-Mousawi M, Hayati H, Abdulhalim M, Nampoory MRN. Urologic complications after renal transplantation. *Transplant Proc* 2005;37(7):3075-6.
278. Hétet JF, Rigaud J, Leveau E, Le Normand L, Glémain P, Bouchot O, *et al.* Prise en charge thérapeutique des sténoses urétérales en transplantation rénale. *Prog Urol* 2005;15(3):472-80.
279. Hétet JF, Rigaud J, Gignoux A, Le Normand L, Glémain P, Bouchot O, *et al.* Facteurs favorisant les sténoses urétérales en transplantation rénale. *Prog Urol* 2005;15(3):462-71.
280. Noorbala MH, Gholamrezaie HR. Study of surgical complications between primary and secondary renal transplants. *Transplant Proc* 2005;37(5):2154-6.
281. Wilson CH, Bhatti AA, Rix DA, Manas DM. Routine intraoperative stenting for renal transplant recipients. *Transplantation* 2005;80(7):877-82.
282. Fuller FT, Kang SM, Hirose R, Feng S, Stock PG, Freise CE. Management of lymphoceles after renal transplantation: laparoscopic versus open drainage. *J Urol* 2003;169(6):2022-5.
283. Langer RM, Kahan BD. Incidence, therapy, and consequences of lymphocele after sirolimus-cyclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplantation* 2002;74(6):804-8.
284. Rubin RH. Infection in the organ transplant patient. In: Clinical approach to infection in the compromised host. New York: Plenum; 1994. p. 629-69.
285. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med* 1990;89(3):255-74.
286. Moysés Neto M, Costa RS, Reis MA, Ferraz AS, Saber LTS, Batista MEPN, *et al.* Use of ciprofloxacin as a prophylactic agent in urinary tract infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1997;11(5 Pt 1):446-52.
287. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Doran M, Delvecchio A, Cosimi AB, Delmonico FL, *et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for the prevention of urinary tract infection in renal transplant recipients. A double-blind, randomized controlled trial. *Online J Curr Clin Trials* 1992;(Doc No 15).
288. Maraha B, Bonten H, van Hooff H, Fiolet H, Buiting AG, Stobbering EE. Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a 1-year follow-up. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(11):619-25.
289. Abbott KC, Oliver JD, Hypolite I, Lepler LL, Kirk AD, Ko CW, *et al.* Hospitalizations for bacterial septicemia after renal transplantation in the United States. *Am J Nephrol* 2001;21(2):120-7.
290. Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant* 2005;19:230-5.
291. Giral M, Pascuariello G, Karam G, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, *et al.* Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int* 2002;61(5):1880-6.
292. Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2006;8(3):140-7.
293. Diemont WL, Vrugink PA, Meuleman EJH, Doesburg WH, Lemmens WAJG, Berden JHM. Sexual dysfunction after renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2000;35(5):845-51.
294. Malavaud B, Rostaing L, Rischmann P, Sarramon JP, Durand D. High prevalence of erectile dysfunction after renal transplantation. *Transplantation* 2000;69(10):2121-4.
295. Raiz L, Davies EA, Ferguson RM. Sexual functioning following renal transplantation. *Health Soc Work* 2003;28(4):264-72.
296. Rebollo P, Ortega F, Valdés C, Fernández-Vega F, Ortega T, García-Mendoza M, *et al.* Influence of erectile dysfunction on health related quality of life of male kidney transplant patients. *Int J Impotence Research* 2004;16(3):282-7.
297. Muehrer RJ, Keller ML, Powwattana A, Pornchaikate A. Sexuality among women recipients

of a pancreas and kidney transplant. West J Nurs Res 2006;28(2):137-50.

298. Podymow T, August P. Pregnancy and gender issues in the renal transplant recipient. In: Weir MR, ed. Medical management of kidney transplantation. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2005. p. 238-43.

299. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: Anaes; 2004.

300. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA, Davis CL, *et al.* Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. Am J Transplant 2005;5(7):1592-9.

301. Franke GH, Heemann U, Kohnle M, Luetkes P, Maehner N, Reimer J. Quality of life in patients before and after kidney transplantation. Psychol Health 2000;14(6):1037-49.

302. Wesolowski T, Szyber P. A trial of objective comparison of quality of life between chronic renal failure patients treated with hemodialysis and renal transplantation. Ann Transplant 2003;8(2):47-53.

303. McKee KJ, Parker SG, Elvish J, Clubb VJ, El Nahas M, Kendray D, *et al.* The quality of life of older and younger people who receive renal replacement therapy. Ageing Soc 2005;25(6):903-23.

304. Cameron JI, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. Am J Kidney Dis 2000;35(4):629-37.

305. Breu-Dejean N, Sudres JL, Rogé B, Rostaing L. Événement greffe et adaptation psycho-sociale : étude de sujets dialysés versus greffés. Ann Méd Psycho 2003;161(2):132-8.

306. Baines LS, Joseph JT, Jindal RM. Emotional issues after kidney transplantation: a prospective psychotherapeutic study. Clin Transplant 2002;16(6):455-60.

307. Ogutmen B, Yildirim A, Sever MS, Bozfakioğlu S, Ataman R, Erek E, *et al.* Health-related quality of life after kidney transplantation in comparison intermittent hemodialysis,

peritoneal dialysis, and normal controls. Transplant Proc 2006;38(2):419-21.

308. Cleemput I, Kesteloot K, De Geest S, Dobbels F, e, Vanrenterghem Y. Health professionals' perceptions of health status after renal transplantation: a comparison with transplantation candidates' expectations. Transplantation 2003;76(1):176-82.

309. Haute Autorité de Santé, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

310. Howard AD. Long-term management of the renal transplant recipient: optimizing the relationship between the transplant center and the community nephrologist. Am J Kidney Dis 2001;38(6 Suppl 6):S51-7.

311. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. Am J Transplant 2005;5(10):2433-40.

312. Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, Groggel GC, Wrenshall LE, Stevens RB. New-onset diabetes after kidney transplantation: an application of 2003 International Guidelines. Transplantation 2005;80(7):945-52.

313. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. Kidney Int 2002;62(4):1440-6.

314. Funch DP, Ko HH, Travasso J, Brady J, Kew CE, Nalesnik MA, *et al.* Posttransplant lymphoproliferative disorder among renal transplant patients in relation to the use of mycophenolate mofetil. Transplantation 2005;80(9):1174-80.

315. Caillard S, Lachat V, Moulin B. Posttransplant lymphoproliferative disorders in renal allograft recipients: report of 53 cases of a French multicenter study. Transpl Int 2000;13(suppl 1):388-93.

316. Colleoni GWB, Oliveira JSR, Borducchi DMM, Fernandes MACF, Da Silva HT, Alves AC, *et al.* Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after renal transplantation: management and evolution of seven cases among 1002 renal transplants in São Paulo, Brazil. Leuk Lymphoma 2000;39(1-2):145-50.

317. Snanoudj R, Durrbach A, Leblond V, Caillard S, Hurault De Ligny B, Noel C, *et al.*

Primary brain lymphomas after kidney transplantation: presentation and outcome. Transplantation 2003;76(6):930-7.

318. Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. Am J Transplant 2005;5(12):2954-60.

319. Gerstenkorn C, Jackson G, Di Franco F, Thomusch O, Talbot D. Outcome of PTLD in renal and liver allograft recipients. Transplant Proc 2001;33(4):2469-72.

320. Dotti G, Fiocchi R, Motta T, Mammana C, Gotti E, Riva S, *et al.* Lymphomas occurring late after solid-organ transplantation: influence of treatment on the clinical outcome. Transplantation 2002;74(8):1095-102.

321. Merlino C, Cavallo R, Bergallo M, Giacchino F, Bollero C, Negro Ponzi A, *et al.* Epstein Barr viral load monitoring by quantitative PCR in renal transplant patients. New Microbiol 2003;26(2):141-9.

322. Fuente MJ, Sabat M, Roca J, Lauzurica R, Fernández-Figueras MT, Ferrándiz C. A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients. Br J Dermatol 2003;149(6):1221-6.

323. Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM, Harper G, Dyer AM, Lengerich EJ. Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. Cancer 2005;104(9):1962-7.

324. Eedy DJ. Summary of inaugural meeting of the Skin Care in Organ Recipients Group, UK, held at the Royal Society of Medicine, 7 October 2004. Br J Dermatol 2005;153(1):6-10.

325. Bordea C, Cortina-Borja M, Wojnarowska F, Morris PJ. Distribution of upper limb skin cancers in relation to arteriovenous fistula side in renal transplant recipients. Transplantation 2001;71(1):143-5.

326. Moosa MR. Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients: a 23-year experience. Q J Med 2005;98(3):205-14.

327. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, *et al.* Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. New Engl J Med 2005;352(13):1317-23.

328. Lessan-Pezeshki M, Einollahi B, Khatami MR, Mahdavi M. Kidney transplantation and Kaposi's sarcoma: review of 2050 recipients. Transplant Proc 2001;33(5):2818.

329. Berber I, Altaca G, Aydin C, Dural A, Kara VM, Yigit B, *et al.* Kaposi's sarcoma in renal transplant patients: predisposing factors and prognosis. Transplant Proc 2005;37(2):967-8.

330. Zavos G, Bokos J, Papaconstantinou I, Boletis J, Gazouli M, Kakisis J, *et al.* Clinicopathological aspects of 18 Kaposi's sarcoma among 1055 greek renal transplant recipients. Artif Organs 2004;28(6):595-9.

331. El-Agroudy AE, El-Baz MA, Ismail AM, Ali-El-Dein B, El Dein ABS, Ghoneim MA. Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in egyptian kidney transplant recipients. Am J Transplant 2003;3(12):1595-9.

332. Weissmann A, Linn S, Weltfriend S, Friedman-Birnbaum R. Epidemiological study of classic Kaposi's sarcoma: a retrospective review of 125 cases from Northern Israel. JEADV 2000;14(2):91-5.

333. Serraino D, Piselli P, Angeletti C, Minetti E, Pozzetto A, Civati G, *et al.* Risk of Kaposi's sarcoma and of other cancers in Italian renal transplant patients. Br J Cancer 2005;92(3):572-5.

334. Malaise J, Mourad M, Rahier J, Squifflet JP. Le cancer thyroïdien différencié après transplantation rénale. Rev Fr Endocrin Clin Nutr Metabol 1998;39(3):191-7.

335. Saidi RF, Dudrick PS, Goldman MH. Colorectal cancer after renal transplantation. Transplant Proc 2003;35(4):1410-2.

336. Oldakowska-Jedynak M, Durlik M, Pączek L, Zielecka B, Juskowa J, Pawlak J, *et al.* Hepatocellular carcinoma development in renal allograft recipients. Transplant Proc 2000;32(6):1363-4.

337. Lay F, Nahon O, Daniel L, Lechevallier E, Coulange C. Cancer de novo sur un rein transplanté. Prog Urol 2004;14(1):59-61.

338. Roupret M, Peraldi MN, Thaunat O, Chrétien Y, Thiounn N, Dufour B, *et al.* Renal cell carcinoma of the grafted kidney: how to improve screening and graft tracking. Transplantation 2004;77(1):146-8.

339. Whang M, Geffner S, Khachikian Z, Kumar A, Bonomini L, Mulgaonkar S. Renal transplantation and prostate cancer: guidelines for screening and treatment. Transplant Proc 2002;34(8):3196-9.

Participants

Sociétés savantes et associations professionnelles

Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

- Société de néphrologie
- Société francophone de dialyse
- Société francophone de transplantation
- Association des enseignants en immunologie
- Société française d'immunologie
- Association française d'urologie

Comité d'organisation

Mme BEHANZIN Éliane, Afssaps, Saint-Denis
Dr BOUILLER Marc, néphrologie, Le Puy-en-Velay
Dr CHANTREL François, néphrologie, Colmar
Pr DURAND Dominique, néphrologie, Toulouse
Pr HOURMANT Maryvonne, néphrologie, Nantes

Dr HORY Bernard, néphrologie, médecine interne, Alès
Pr LEBRANCHU Yvon, néphrologie, immunologie clinique, Tours
Dr MOUZIN Marc, urologie, Toulouse
Dr REBIBOU Jean-Michel, Agence de la biomédecine, Saint-Denis
Dr VAESSEN Christophe, urologie, Paris

Groupe de travail

Pr DURAND Dominique, néphrologie, Toulouse - président du groupe du groupe de travail
Dr BOUILLER Marc, néphrologie, Le Puy-en-Velay - chargé de projet
Dr CHANTREL François, néphrologie, Colmar - chargé de projet
Dr GEFFRIER D'ACREMONT Christine, Saint-Denis - chef de projet HAS
M. NOUYRIGAT Emmanuel, Saint-Denis – chef de projet HAS

Pr ABBAL Michel, immunologie, Toulouse
Mme BEHANZIN Éliane, Afssaps, Saint-Denis
Dr BINAUT Raynald, néphrologie, Valenciennes
Dr CABANNE Jean-François, néphrologie, Chalon-sur-Saône
Dr EUVRARD Sylvie, dermatologie, Lyon
Pr HALIMI Jean-Michel, néphrologie, thérapeutique, Tours

Dr JAVIER Rose-Marie, rhumatologie, Strasbourg
Pr KARAM Georges, urologue, Nantes
Pr LEGENDRE Christophe, néphrologie, Paris
Pr LE MEUR Yannick, néphrologie, Brest
Dr LIGIER Pascal, médecine générale, Saint-Marcel
Dr REBIBOU Jean-Michel, Agence de la biomédecine, Saint-Denis
Pr SALOMON Laurent, urologie, Créteil

Groupe de lecture

Dr ALBERTI Corinne, épidémiologie, Paris
Pr BARROU Benoît, urologie, Paris
Dr BATAILLE Pierre, néphrologie, Boulogne-sur-Mer
Dr BAYLE François, néphrologie, Grenoble
Pr BENHAMOU Pierre-Yves, endocrinologie, Grenoble
Dr BERNARD Claude, néphrologie, Montbéliard
M. BIGNON Jean-Denis, biologie médicale, Nantes
Dr BOSC Jean-Yves, néphrologie, Montpellier
Dr BRANGER Bernard, néphrologie, Nîmes
Dr BROYET Christian, néphrologie, Saint-Étienne
Pr CANAUD Bernard, néphrologie, Montpellier
Dr CHAILLOUS Lucy, endocrinologie-diabétologie, Nantes
Dr COHEN-SOLAL, Martine, rhumatologie, Paris
Dr CORMIER Catherine, rhumatologie, Paris
Mme COSTE-BUREL Marianne, biologie médicale, Nantes
Dr DUCLOUX Didier, néphrologie, Besançon
Dr ESTÈVE Éric, dermatologie, Orléans
Pr FRANCES Camille, dermatologie, Paris

Dr GIRAL Magali, néphrologie, Nantes
Pr HIESSE Christian, néphrologie, Paris
Pr KESSLER Michèle, néphrologie, Vandœuvre-lès-Nancy
Dr LEBBÉ Céleste, dermatologie, Paris
Pr LEBLOND, Véronique, hématologie, Paris
Dr LEFRANCOIS, Gaëlle, néphrologie, Nantes
Pr MARQUET Pierre, pharmacologie, Limoges
Dr MARTINEZ Luc, médecine générale, Bois-d'Arcy
Pr MERVILLE Pierre, néphrologie, Bordeaux
Pr MIGNON Françoise, néphrologie, Paris
Pr MOULIN Bruno, néphrologie, Strasbourg
Pr MOURAD Georges, néphrologie, Montpellier
Pr MOUSSON Christiane, néphrologie, Dijon
Pr PENFORNIS Alfred, endocrinologie-diabétologie, Besançon
Pr POL Stanislas, hépatologie, Paris
Pr POUTEIL-NOBLE Claire, néphrologie, Pierre-Bénite
Dr QUIRIN Nicolas, néphrologie, Nouméa
Dr STOLZ Arnaud, néphrologie, Metz
Dr ZANETTA Gilbert, néphrologie, Besançon