

Faculté de Médecine Alger
Conférence Internat Médecine



Transplantation Rénale
Aspects Immunologique et Clinique

Pr D Khemri

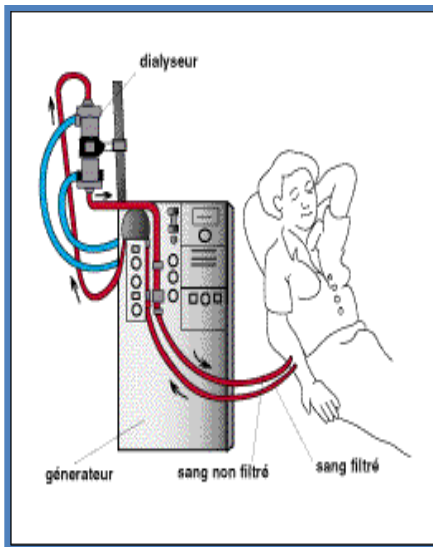
**Service de Néphrologie Dialyse
et Transplantation Rénale
CHU Mustapha**

Devant une IRC avancée

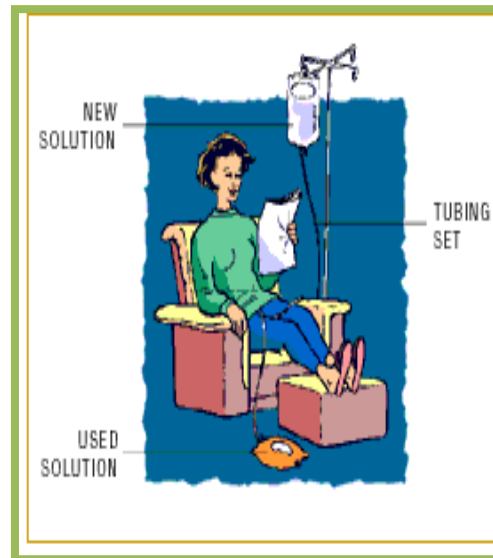
Quelles Options thérapeutiques?



Hémodialyse

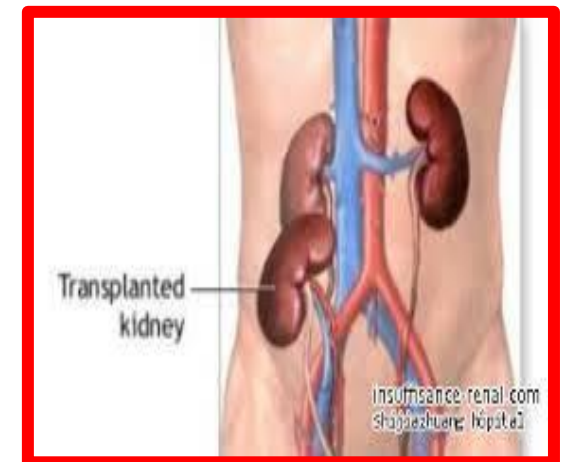


Dialyse péritonéale



Transplantation rénale

Bilan TR (20-30 ml/mn)



Greffe rénale, Historique

1952 l'équipe de J. Hamburger à Paris première greffe rénale DVA

SEMAINE DIMANCHE
du MONDE MAGAZINE

LE GRAND
JURY OUVRE
LE DOSSIER
D'ORADOUR

LA SEULE PHOTO
PRISE A L'HOPITAL
NECKER DE
MARIUS RENARD
QUE LA SCIENCE
ET L'AMOUR
MATERNEL
S'EFFORCENT
D'ARRACHER
A LA MORT

50 frs



1^{ERE} greffe
rénale à partir
d'une mère à
son enfant

1959: 1ère greffe rénale avec survie prolongée entre jumeaux
par l'équipe JP. Merrill à Boston

1959
Premiers succès
de transplantation rénale
dans deux cas de
jumeaux hétérozygotes

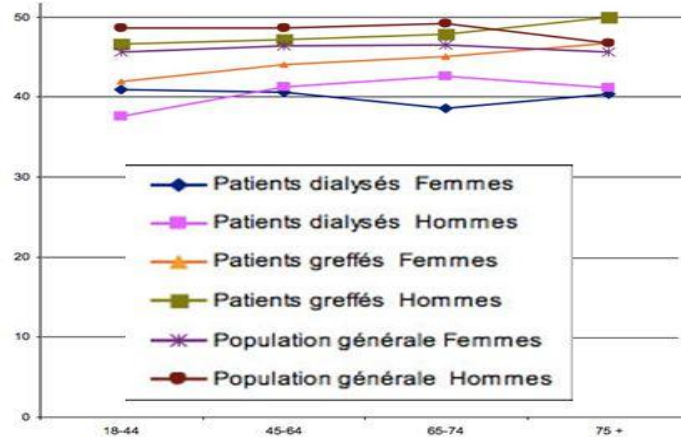
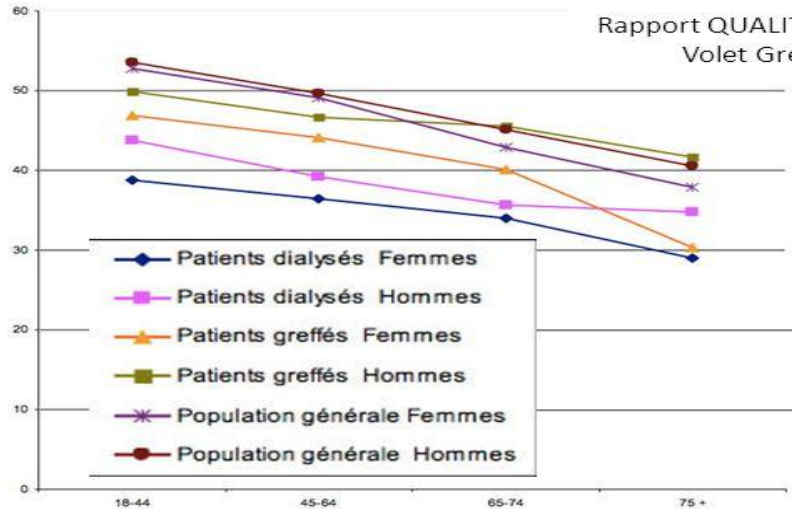
Greffe faite à Boston USA



Pourquoi la transplantation ?

Score résumé **physique** des dialysés, greffés et de la population générale selon l'âge et le sexe

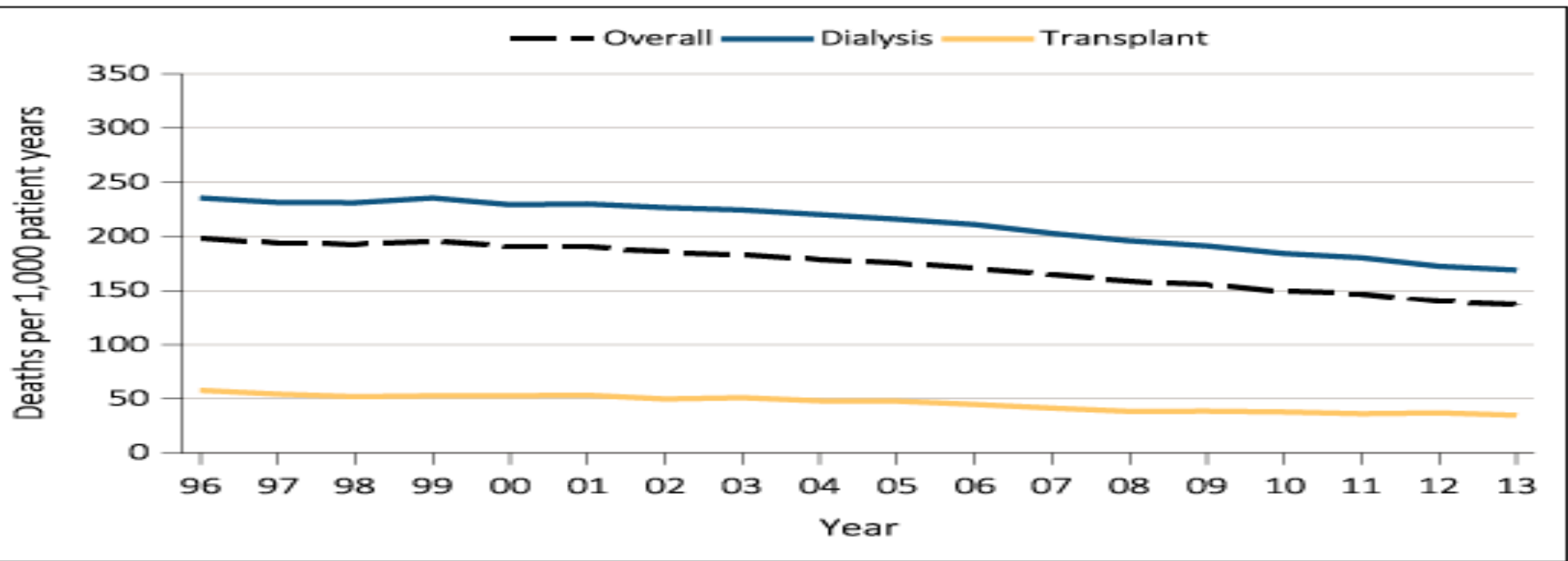
Score résumé **mentale** des dialysés, greffés et de la population générale selon l'âge et le sexe



Registre REIN 2012 ABM France

Meilleure qualité de vie en greffe //à la dialyse

Meilleure survie en Transplantation/ Dialyse



Comparaison de taux de mortalité entre les transplantés et les dialysés entre 1996 et 2013
. Néphrologie & Thérapeutique, 2014



Transplantation d'organes

Thérapie de remplacement de l'organe défaillant,

Grace à de nouveaux Immunosuppresseurs (IMSP)

- ➔ Elle permet à des milliers de patients de survivre avec un greffon fonctionnel.
 - Environ 66 000 greffe de reins,
 - 21 000 greffes de foie
 - et de 6000 greffes cardiaques sont effectuées annuellement au niveau mondial.

(OMS 2014)

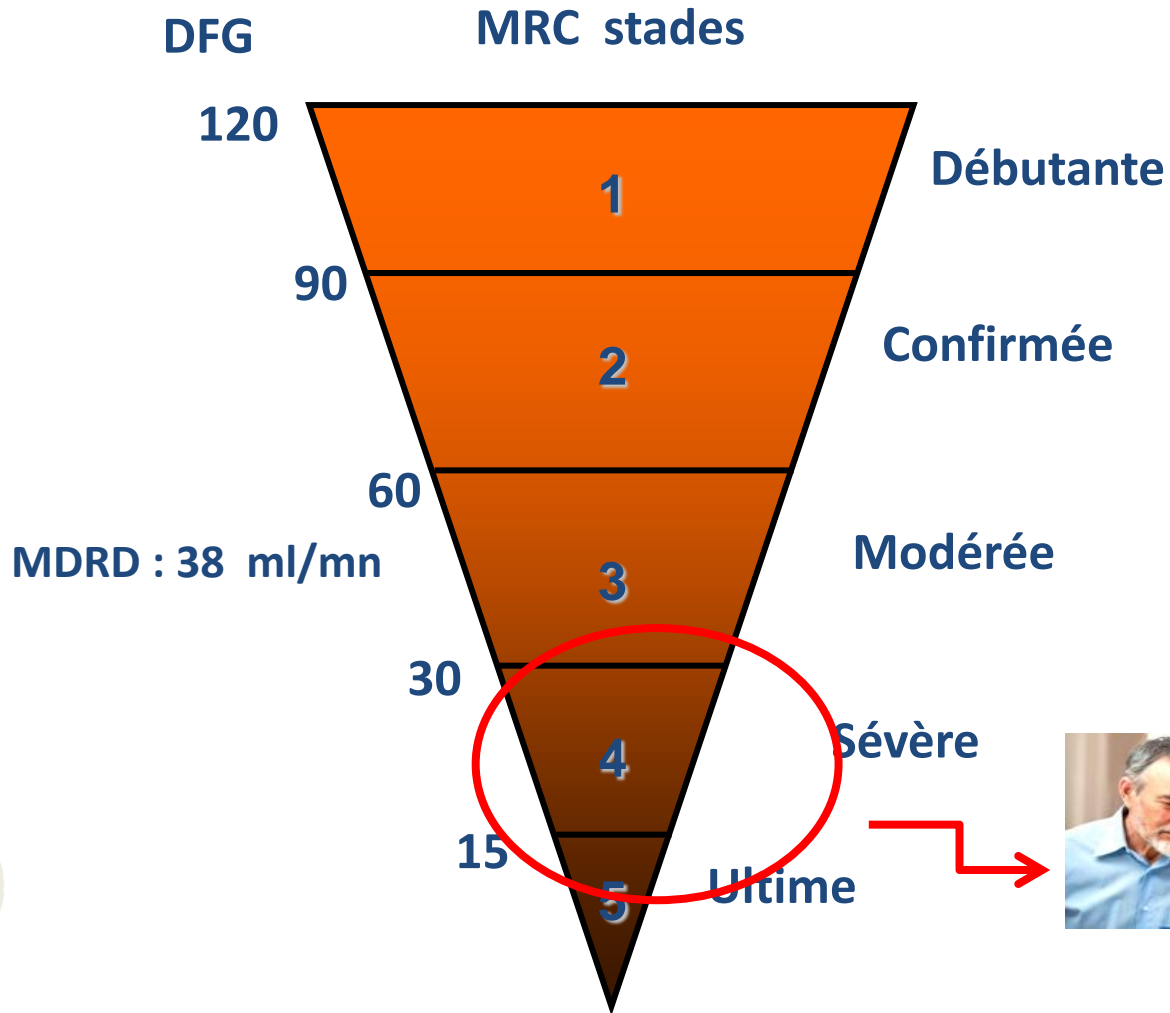
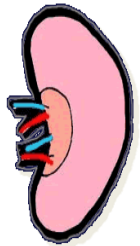
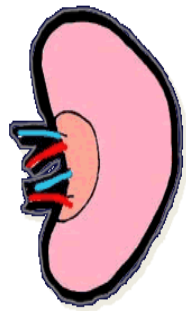
La greffe Rénale , Motivations

- Amélioration de la Qualité de vie
- Augmentation de l'espérance de vie
- Diminution du coût par rapport à la dialyse



**Qui est concerné par la greffe
d'un rein ?**

Stades de la Maladie rénale Chronique



Penser à la greffe

Suppléance rénale

Qui est concerné par la greffe d'un rein ?

Toute personne peut bénéficier d'une greffe de rein dès lors que les reins ne fonctionnent plus = **Receveur en IRC avancée avant même la dialyse ou greffe préemptive**

DFG \leq 20ml/min)

Qui est candidat à une greffe?

Le candidat à une greffe chez qui il faut éliminer:

- Maladie générale grave
- Infections virales (HVB/HVC/HIV) évolutives avant trt
- Maladie rénale récidivante sur le greffon
- Vessie neurologique

Cas clinique

Greffe Préemptive

En 2003 le patient B.M.
âgé de 47 ans
se présente à la consultation
de néphrologie pour :

- IRC avancée :
- Créatinine =58 mg/l ,urée 1,60 gr/l,
- avec HTA,
- Asthénie et dyspnée à l'effort.
- **Clairance calculée à 18ml/mn**

Bilan retrouve :

- Anémie sévère HB à 8 gr/dl,
- Calcémie à 78 mg/l

- Na =140 mmo/l, K=3,7mmol/l

- Diurèse est conservée
- Sans notion d'œdèmes ni d'hématurie dans ses ATCD

- Il n'y a pas de maladie rénale dans la famille

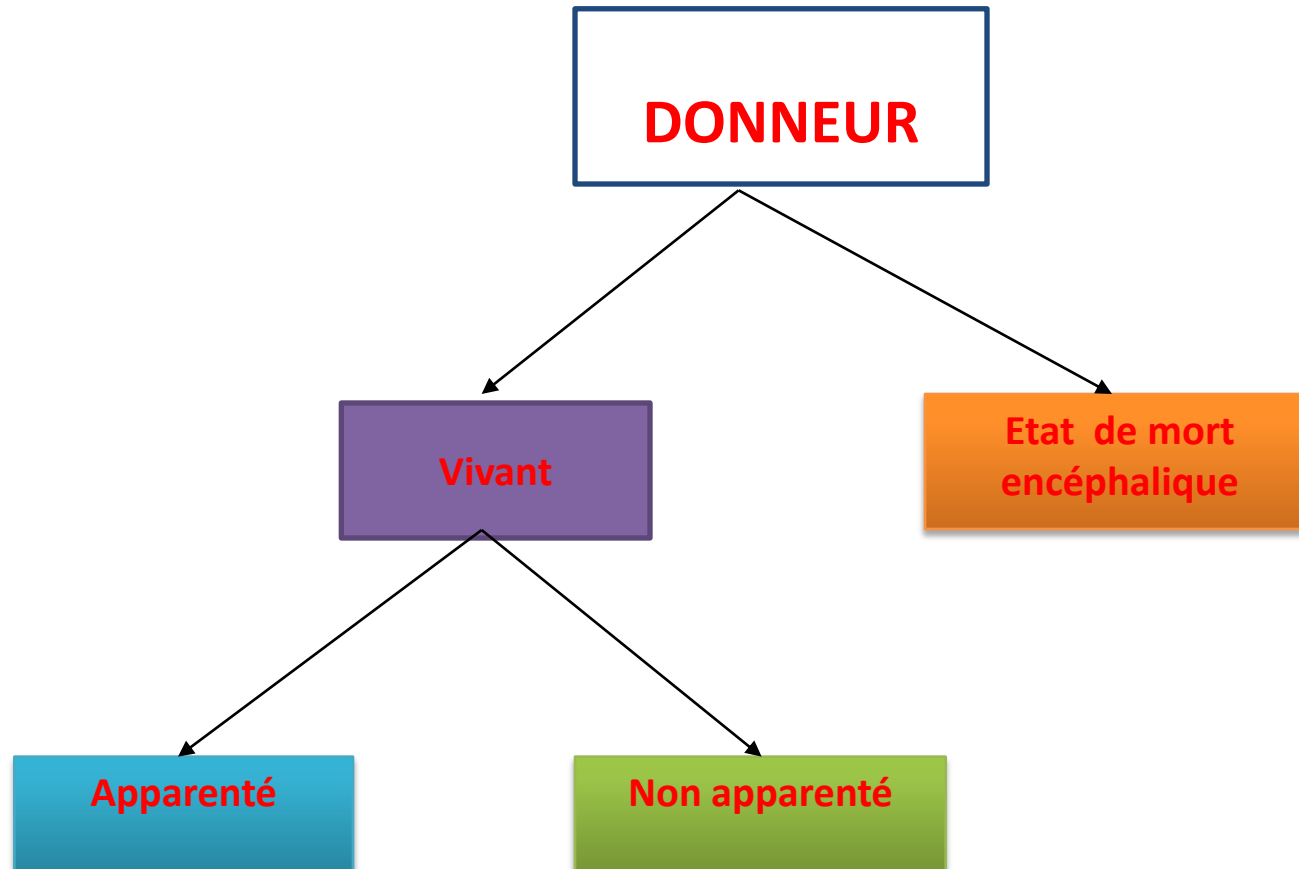
Que proposer à notre patient?

Greffe rénale en préemptive

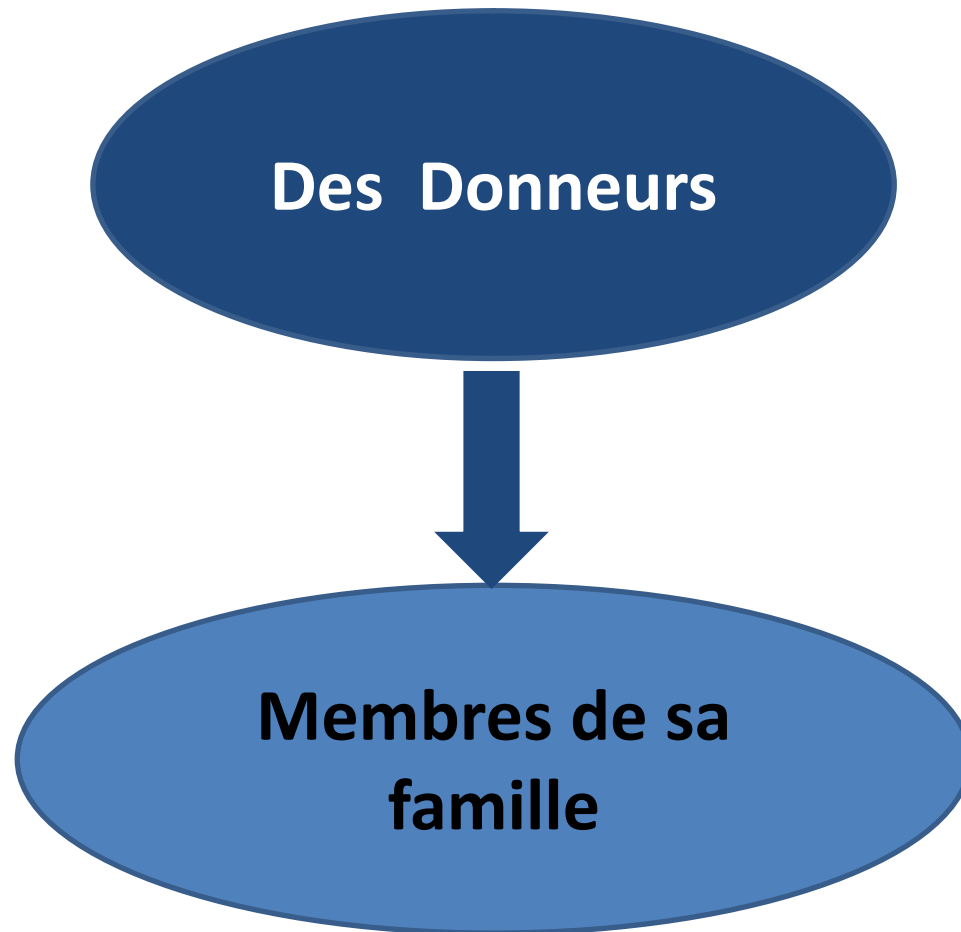
-IRC pré terminale :clairance entre 15 -18ml/mn

- ✓ **En bon état général**
- ✓ **Pas de complications médicales majeures**
- ✓ **Ne souhaite pas faire la dialyse**

Qui peut être le de donneur ?



Cas clinique
Greffe préemptive



Greffe préemptive

Sélection du Donneur/Receveur

Immunologie

- **Compatibilité ds le Gpe A,B,O**
 - **Groupe O est un donneur universel**
 - **Typage HLA - A, B Dr (classe I et II)**
- ➔ nombre de compatibilité Don./Rec.**

Greffe préemptive

Comment valider ce couple?

Bilan pré greffe

Receveur /Donneur

Compatibilité immunologique

Eliminer une contre indication chez le receveur,

Evaluer tout en respectant la santé du donneur

Greffe préemptive

Sélection selon le groupe ABO/HLA dans une famille

Groupe sanguin ABO

R: A RH+ cc ee K -

D: ORH+ cc ee K-

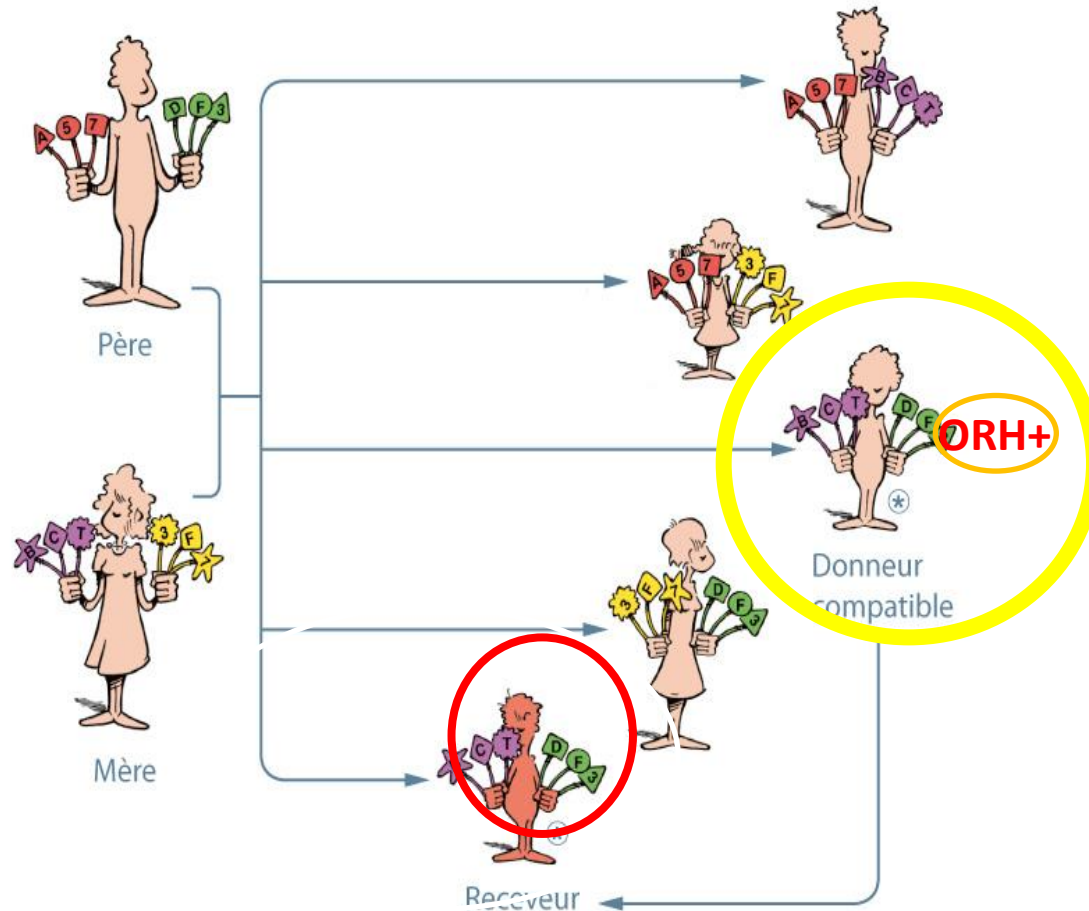
Groupe tissulaire HLA

R: A1,A12,B24,B44,Dr 5 ,Dr 15

D: A1,A12,B24,B44,Dr 5 ,Dr 15

Donneur : frère
âgé de 47 ans
ORH+
HLA identique

L'espoir de trouver un frère ou une sœur compatible * est de 25 à 30%.



Greffe préemptive

Recherche des Ac anti HLA du donneur
chez le receveur

-Transfusions?

-Grossesses?

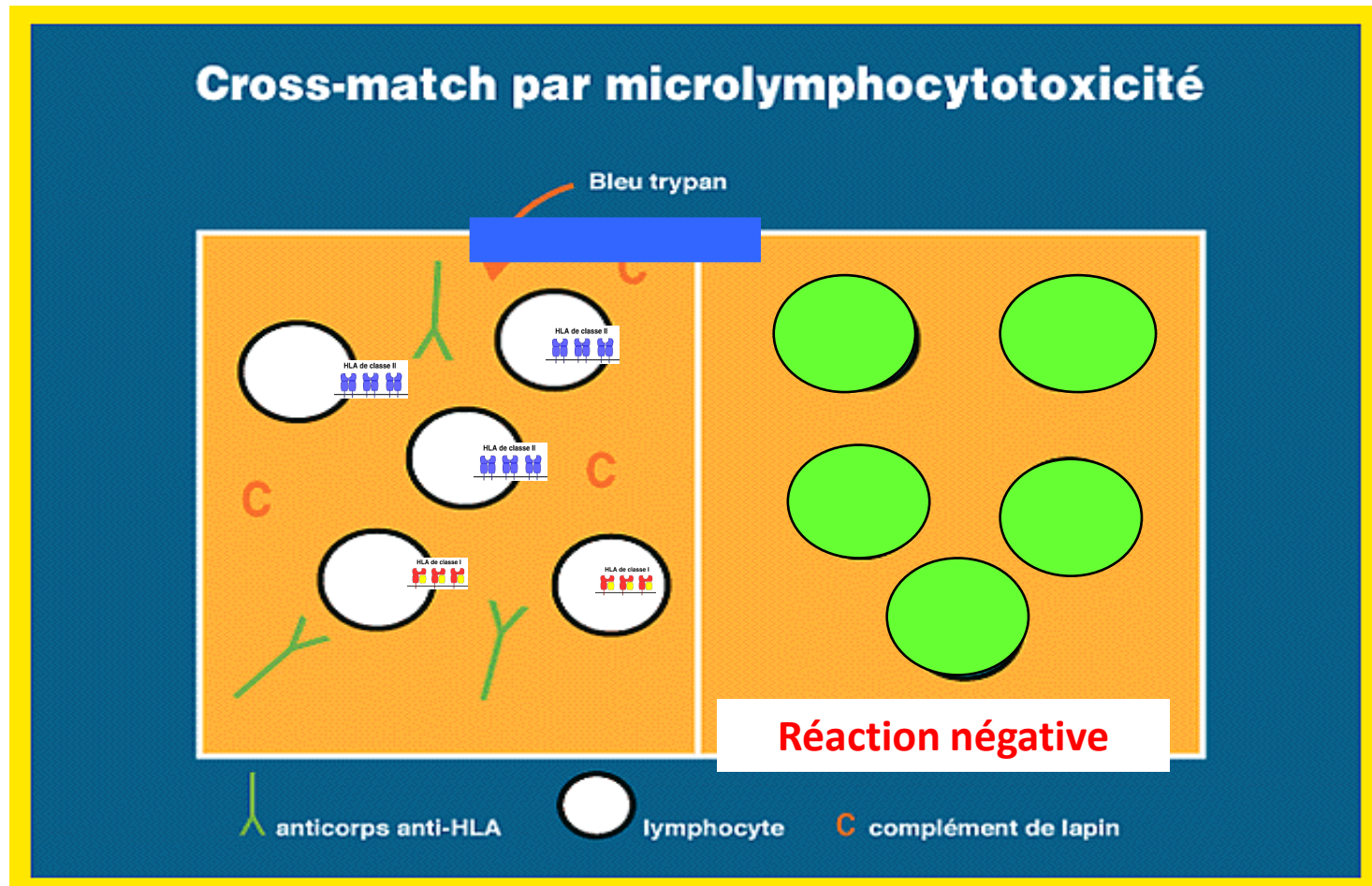
-Greffe antérieure ?

La recherche des
Ac anti HLA
Chez le receveurs
est Négative

Cas clinique

Le cross match : mis en contact du sérum du receveur avec les cellules du donneurs (lymphocytes T et B),

Résultat est **Négatif**



Aspect immunologique

L'allogreffe rénale ,tissus génétique différent du soi

■ **L'allogreffe rénale est affectée par une réaction de rejet**

qui mène à la perte de fonction de l'organe transplanté sur un corps génétiquement différent.

- **Rejet Cellulaire** : production de lymphocytes T Cytotoxiques (CTL).

- **Rejet Humoral**: production d'Ac du receveur vis-à-vis des Ag HLA exprimés par les cellules du greffon (donneur)



Aspect immunologique

- **Le risque de rejet va dépendre:**
 - 1 du degré de compatibilité des Ag HLA A,B DR entre
Donneur / Receveur.
 - 2 de la présence d'Ac anti Ag HLA du donneur(DSA)



Aspect immunologique

- **3- Ag du système érythrocytaire ABO**
Exprimés sur les cellules endothéliales du greffon → Rejet hyper aigu.
- **D'ou la** Compatibilité ou l'identité ABO impérative en transplantation d'organes.

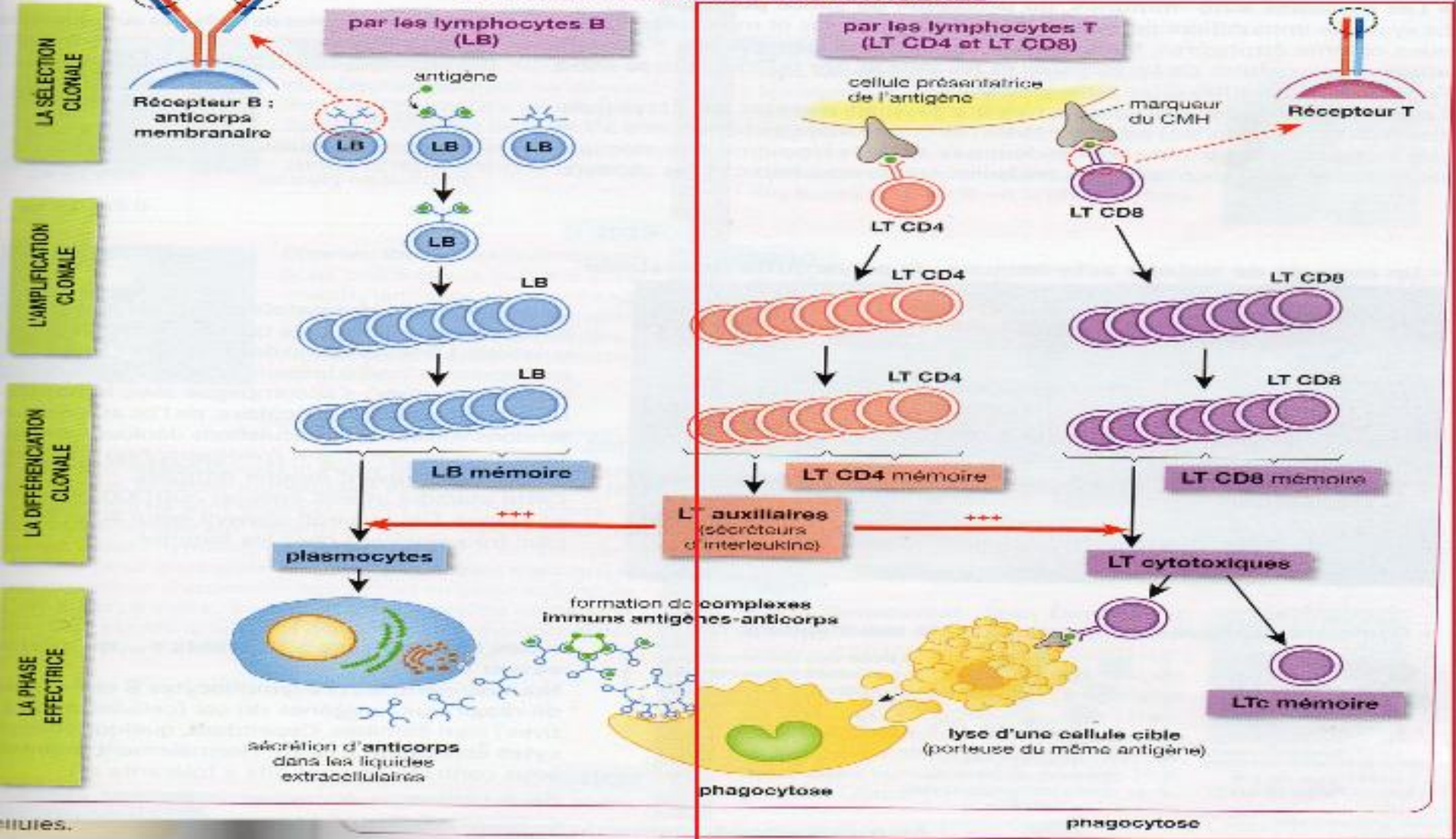
Reconnaissance des Ag

ANIMATION

L'élimination des antigènes

Chez les vertébrés, les **lymphocytes** sont les cellules responsables de l'immunité adaptative.

LA RECONNAISSANCE DES ANTIGÈNES



LA SÉLECTION CLONALE

L'AMPLIFICATION CLONALE

LA DIFFÉRENCIATION CLONALE

LA PHASE EFFECTRICE

cellules.



Greffe d'organes et Système HLA

Il existent 2 classes d'Ag HLA

-Ag HLA de classe I: A,B,C

Ils sont exprimés sur toutes les cellules nucléées de l'organisme.

Ils sont la cible de lymphocytotoxicité des Lymphocytes T.

Ag HLA de classe II: 3 sous groupes

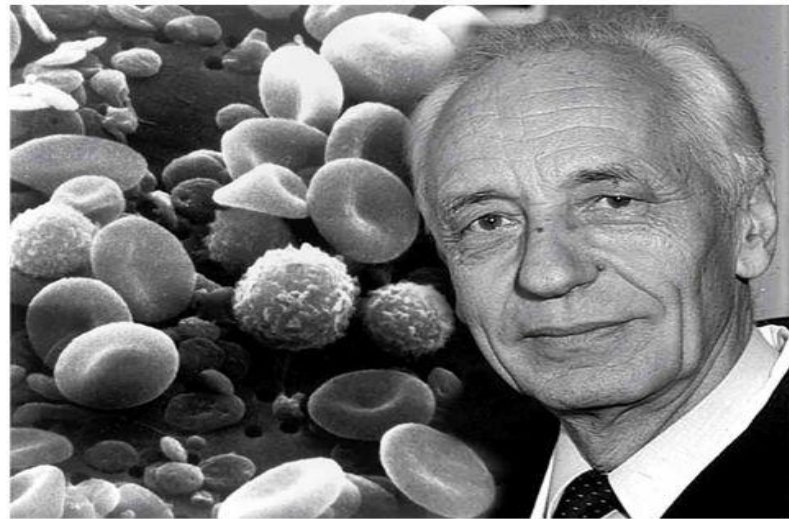
: Dp, Dq, Dr exprimés sur les cellules immunologiquement compétentes: Macrophage, Monocyte, Lymphocyte T, Cellule Dendritique.

Système HLA

Human leucocytes Antigènes

Jean DAUSSET

- 1958
- Découverte du système HLA.
- Équivalent des groupes sanguins pour les globules blancs.
- Human Leucocytes Antigènes
- Prix Nobel en 1980

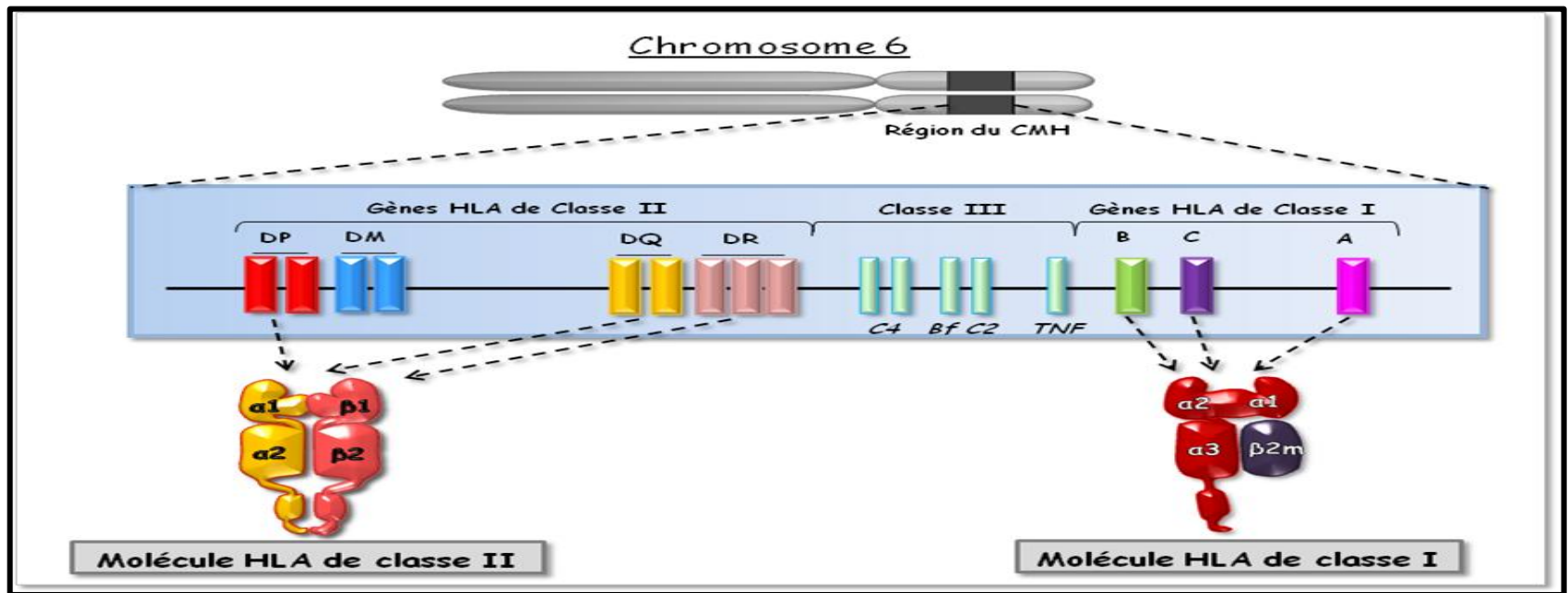




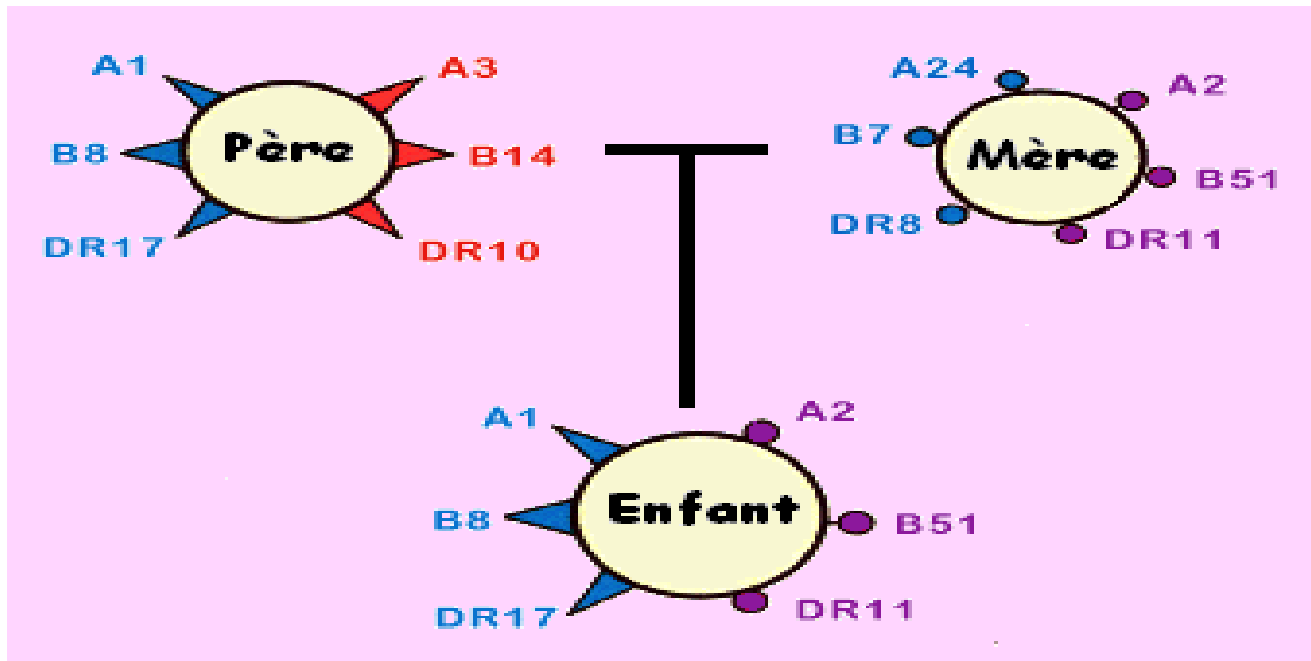
Bases immunologiques CMH

Complexe Majeur D'Histocompatibilité:

Ensemble de gènes codant pour les Ag du CMH situés sur le bras court du Chromosome 6.



Transmission des gènes HLA en Blocue Parents/enfants



Groupes sanguins ,Donneur/Receveur

Groupe ABO	Peut recevoir organe de groupe	Peut donner un organe à un individu de groupe
O	O	O, A, B, AB
A	A, O	A, AB
B	B, O	B, AB
AB	O, A, B, AB	AB



Pourquoi rechercher des Ac anti-HLA chez le receveur?

- **Eviter de proposer** un greffon exprimant un antigène contre lequel le receveur est immunisé
- **Etablir la liste exhaustive des spécificités Ac** du receveur tout au long de son suivi pré-transplantation
- **Caractériser** ainsi les antigènes HLA du donneur potentiel en « **Antigènes permis** » ou « **Antigènes non autorisés** »

Aspect médical de la greffe rénale

Indications

- Patient en IRC en dialyse ou avant dialyse
 - Âge \leq 65 ans.
 - Que les risques encourus n'excèdent pas les bénéfices escomptés.

Contre indications absolues :

- Cancer métastasé
- Sérologie HIV+
- Maladie mentale grave
- Maladie rénale récidivante (DVA)

Contre indications relatives et temporaires:

- Maladies infectieuses évolutives : tuberculose , HVB,HVC,
- Cancer ancien

Bilan pré-greffe rénale / receveur

Connaître le Profil sérologique :

- Vaccination contre l'HVB :Ag Hbs/AcHbs
- Sérologies :
 - HVC
 - HIV
 - CMV
 - EBV
 - Herpes virus
 - Toxoplasmose
 - Syphilis (TPHA / VDRL)

Greffe préemptive

Le Donneur du rein

- 1. évaluation au plan médical et psycho-social**
- 2. Etapes par étapes, pour éviter au donneur potentiel des examens inutiles et coûteux**
- 3. Il doit être capable de comprendre les informations du processus de consentement,**
- 4. Décision volontaire avec liberté de désistement à tout moment**

Bilan pré-greffe rénale / Donneur

- Bilan virologique : tout à fait normal.
 - Absence de portage de virus HVC- HIV - HVB - CMV - Herpes
(infections anciennes)
- Bilan immunologique : parfaitement compatible (ABO – HLA)
avec le receveur.

Bilan pré-greffe rénale / Donneur



- Contre indications au prélèvement sur un donneur:
- Diabète - HTA- maladie cardio- vasculaire- cancer,
- Malade mental ou incapable de discernement.
- Consentement doit être fait par écrit.
- Bilan médical doit être normal.
 - TA : normale (MAPA)
 - Bilan rénal doit être normal:
 - Absence de protéinurie, Absence d'hématurie micro/macro.
 - Absence de dysurie et/ou infect. U. récidivante
 - **Clearance ≥ 80 ml/mn confirmée 2X(MDRD)**

Bilan pré-greffe rénale / Donneur

Echographie rénale :

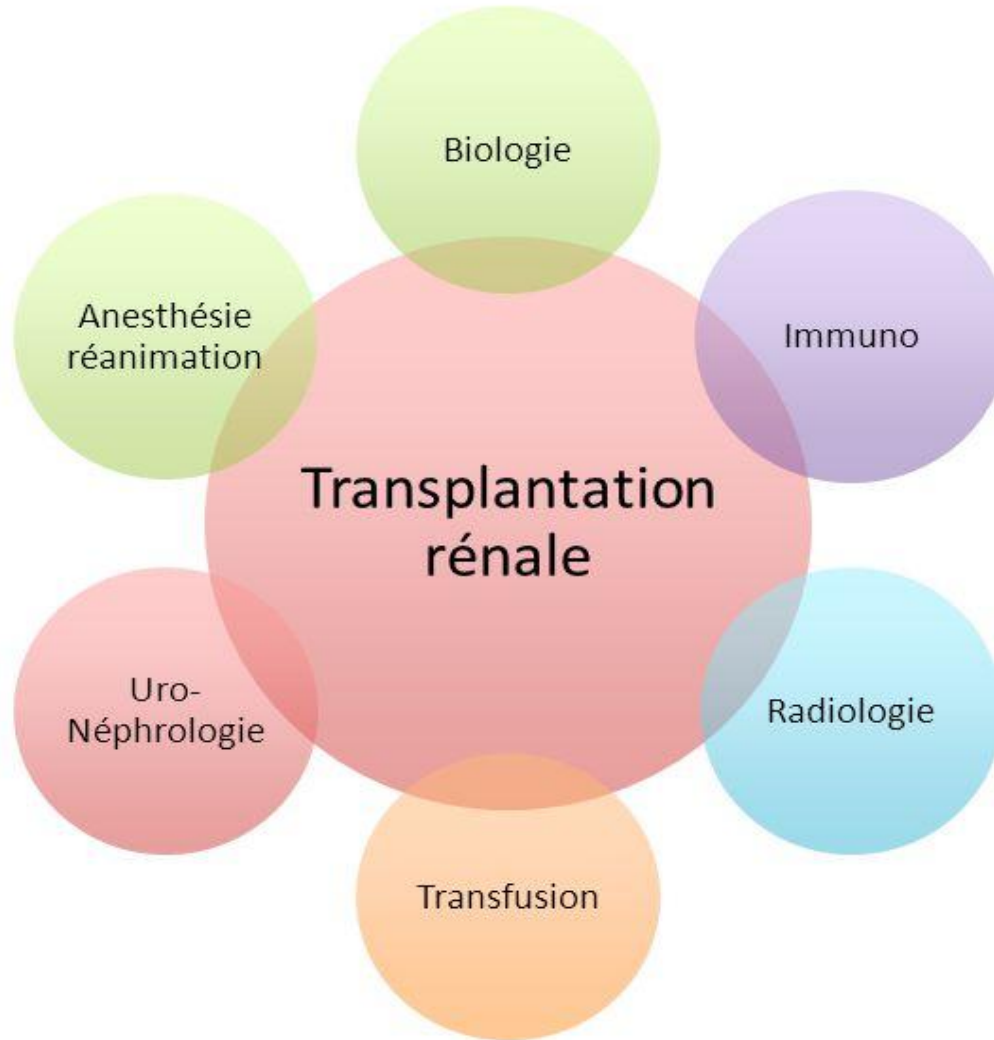
Taille et structure normales, sans anomalie morphologique des 2 reins.

Angioscanner Rénale suivi du temps Urologique:

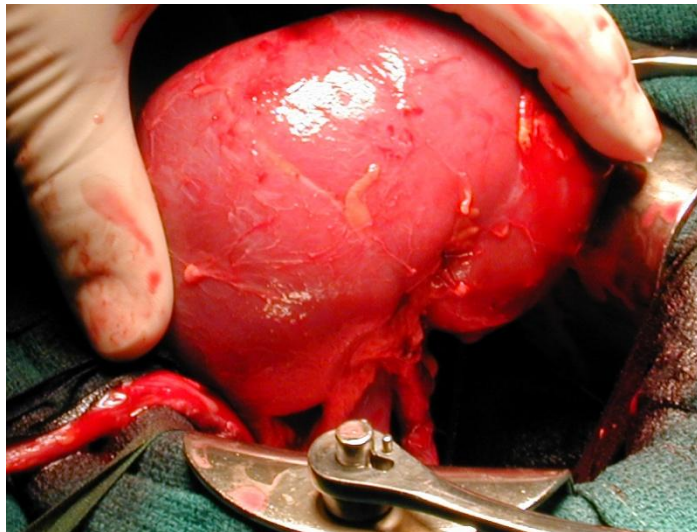
sera faite systématiquement pour déterminer le nombre d'artères et/ou des collatérales de chaque côté, éliminer les cas avec difficultés chirurgicales.

Transplantation rénale

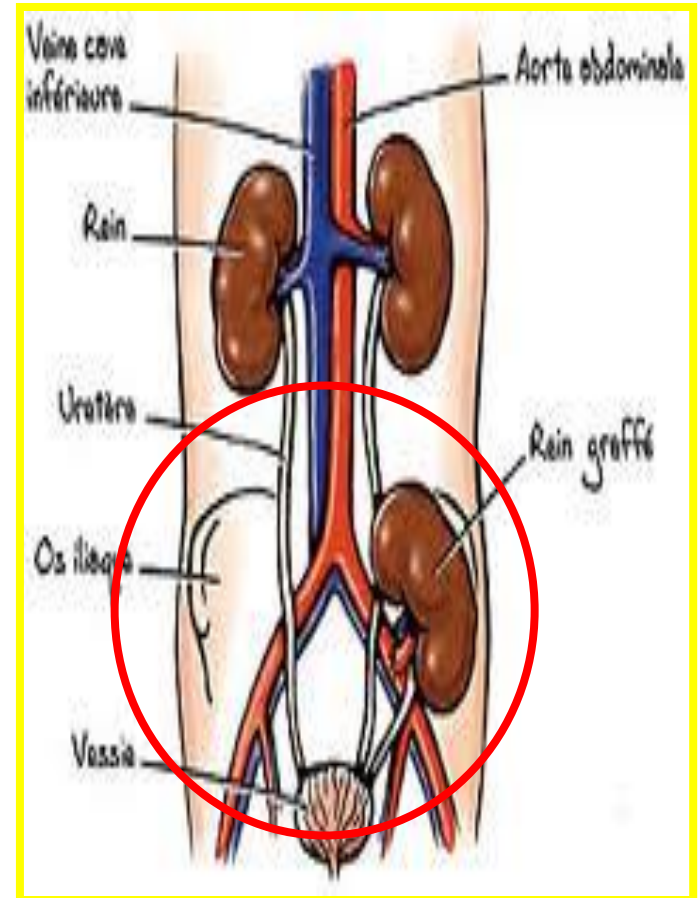
Plusieurs acteurs pour un seul projet



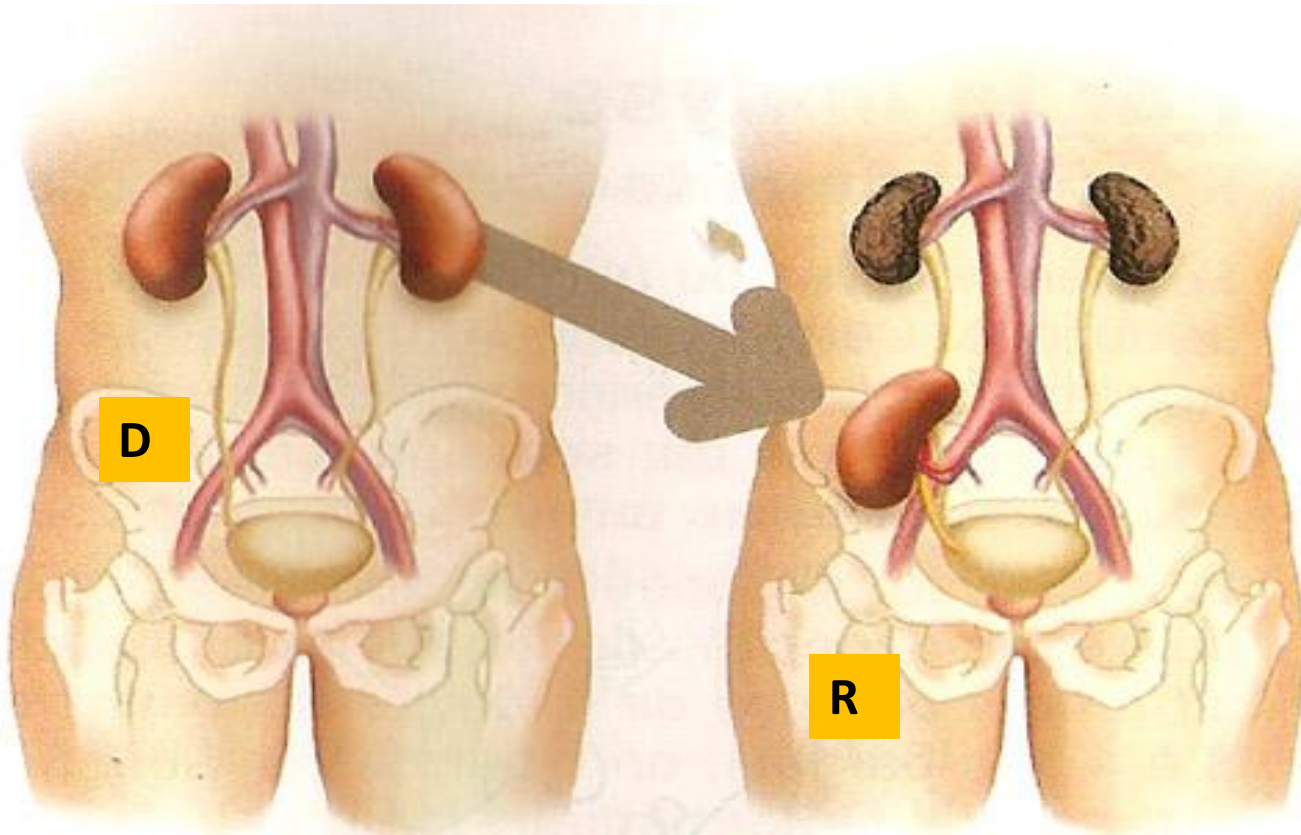
Greffe rénale Emplacement Chirurgical



Greffe Rénale /Chirurgie



Implantation du greffon rénal



Un donneur fait don d'un de ses reins à un patient.



Comment éviter le Rejet d 'allogreffe?



Prévention du rejet de greffe Immunosuppression

Traitement lourd...

ATG (Thymoglobuline)

Simulect ou Basilixumab

Corticostéroïdes,

Ciclosporine, Tacrolimus,

Azatioprine, MMF,

Sirolimus...





Cas clinique/Greffe préemptive

Prévention du rejet de greffe

Immunosuppresseurs

-Corticostéroïde

-Ciclosporine,

-Azathioprine

Immunosuppresseurs(MSP)

Agents biologiques:

- Les SAL polyclonaux Sérum anti lymphocytaire(anti Thymocytes)
- Les anti CD25 Ac monoclonaux Basiluximab(Simulect)

Agents pharmacologiques:

- Les Corticoïdes (prednisolone/Méthyl prednisolone)
- L'Azathioprine(Imurel)
- Le Mycophénolate Mofétil Cellcept)
- La Ciclosporine(Néoral)
- Le Tacrolimus(Prograf)
- La Rapamycine(Sirolimus)

Schémas immunosuppresseurs en transplantation rénale

A-Prévention du rejet

1.Traitement d'induction :

-Permet de renforcer l'IMSP

- Au cour des premières semaines de la greffe .
- En cas reprise retardée de fonction ;
- -De risque immunologique élevé ;
- En cas d'incompatibilités HLA-B et HLA-DR avec le donneur, le jeune âge du receveur, la race noire, la présence de taux élevés d'anticorps anti-HLA,
- perte rapide d'une greffe préalable par rejet.

-Les produits utilisés :

- Ac anti-lym, soit - ATG, soit AC anti-IL2R.Anti CD25
- Sérums polyclonaux en cas de risque Immuno. important.
- Ac Monoclonaux en cas de risque Immuno. faible

Schémas immunosuppresseurs en transplantation rénale

2.Traitement de maintenance ou d'entretien :

-Permet:

- ✓ **La Survie maximale** du greffon avec la plus faible iatrogénie possible
- ✓ **Triple association** stéroïdes- anti calcineurine- inhibiteur de l'IMPDH reste le schéma classique.
- ✓ **Tendance actuelle :**
 - **Minimisation, soit des stéroïdes, soit des anticalcineurines.**
 - anti calcineurine → inhibiteur de mTOR (- néphrotoxicité + propriétés anti-tumorales)

Schémas immunosuppresseurs en transplantation rénale

B-Traitement curatif du rejet :

- **En première intention** les corticoïdes à fortes doses sous forme de bolus de solumédrol.
- **En cas de rejet** cortico-résistant, les globulines anti-lymphocytaires .

Greffe préemptive/Résultats

Immédiats

- Reprise immédiate de diurèse
- Reprise de la fonction rénale ,Créatinine autour de 10 mg/ l à J7 post greffe
- Sous Trt IMSP
- Pas de complications
- Sortie à J21 avec une fonction rénale correcte

14 ans après

- Patient âgé de 59 ans
- Greffon rénal en place
- **Créatinine à 12 mg /l**
- **Clairance à 60ml/mn**
- Arrêt de la ciclosporine
- CTC 5mg/j
- Azathioprine 100 mg/j
- **Vie socio professionnelle ++**
- Voyage (Hadj)

Suites de la greffe

En général, la reprise de la diurèse est quasi immédiate mais peut parfois nécessiter quelques jours.

Hormis dans le cas des vrais jumeaux, donneur et receveur n'ont jamais des caractéristiques tissulaires identiques.

Il en résulte une réaction de rejet de l'organisme contre l'organe étranger.

Cela impose, pour la prévenir, un traitement immunosuppresseur sous forme de protocole à vie.

Le risque de ces produits est de favoriser les infections ou certains cancers.

Au total, tout malade greffé doit avoir un suivi médical régulier et ne jamais interrompre le traitement.

Greffe préemptive

le Donneur après le DON

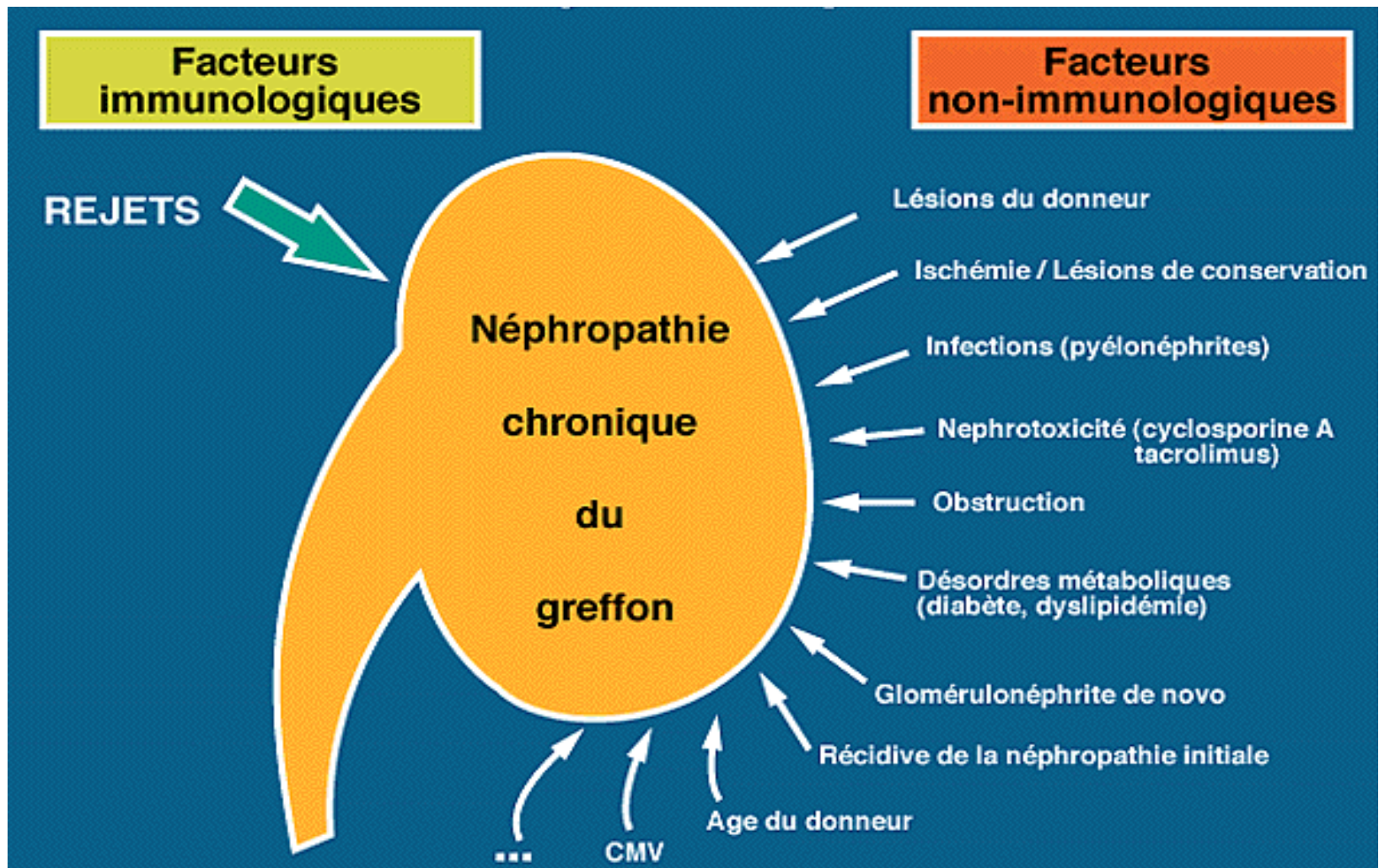
- **Donneur B. L. (61 ans)14 ans après**
- **Vivant en BEG**
- **BMI à 28**
- **PA normale sans TRT**
- **Clairance calculée à 80 ml/mn**
- **Taille du rein restant normale**



**Quelles sont les Complications possibles
post greffe rénale?**

Complications post greffe

Néphropathies chroniques d'allogreffe



1-Le Rejet aigu d'allogreffe

Complication grave aboutit à la perte du greffon 2 types :

1-Humoral : agression de l'endothélium vasculaire par des Ac formés après la greffe

2-Cellulaire : infiltration tubulo interstitielle par de nombreux lymphocytes du receveur

- **Diagnostic :**

Chute de la diurèse, ascension de la créatinine sans obstacle ni déshydratation.

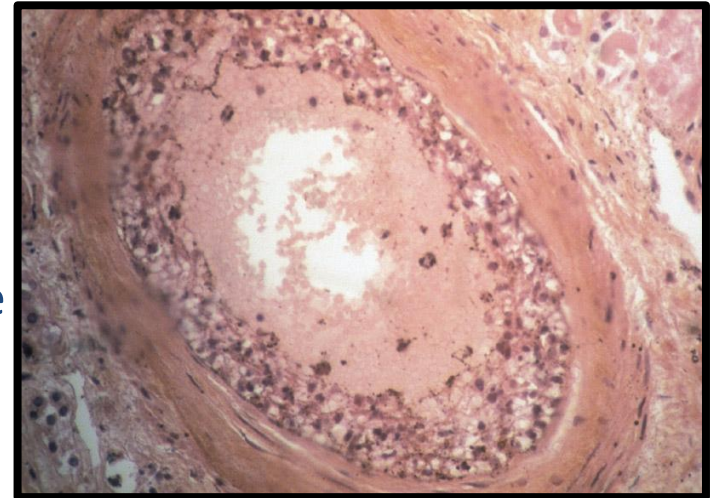
→ confirmé par la **Biopsie du greffon**,

Complications post greffe

1-Immunologiques : Rejet de greffe

a) Rejet Hyper aigu

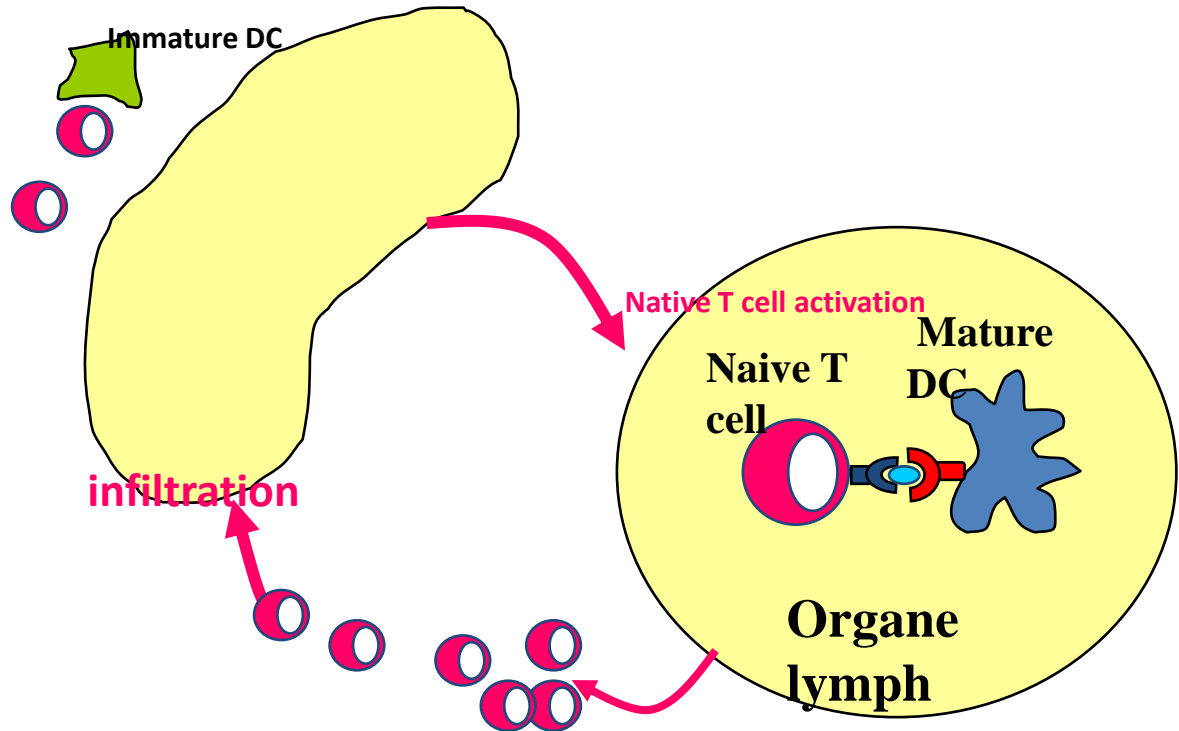
- Réaction immédiate
- Pas traitement pour ce type de rejet
- Prévention:
 - Recherche Ac anti HLA avant la greffe
 - **Prévenu par un Cross match avant la**



Rejet Aigu, cellulaire

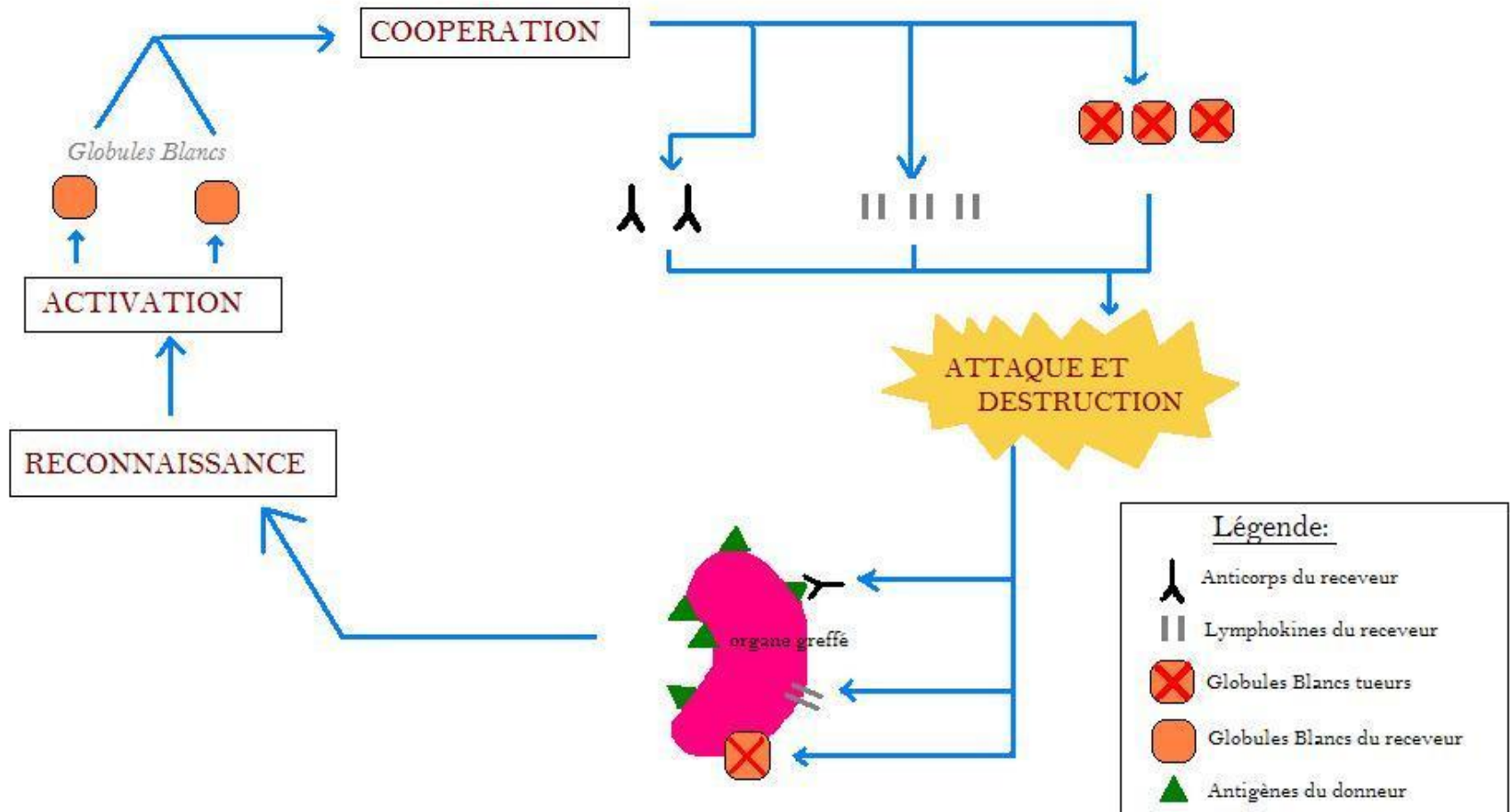
b) Rejet Aigu Cellulaire

- Surtout durant 3 premiers mois post transplantation
- Le plus souvent traitable
- Séquelles possibles

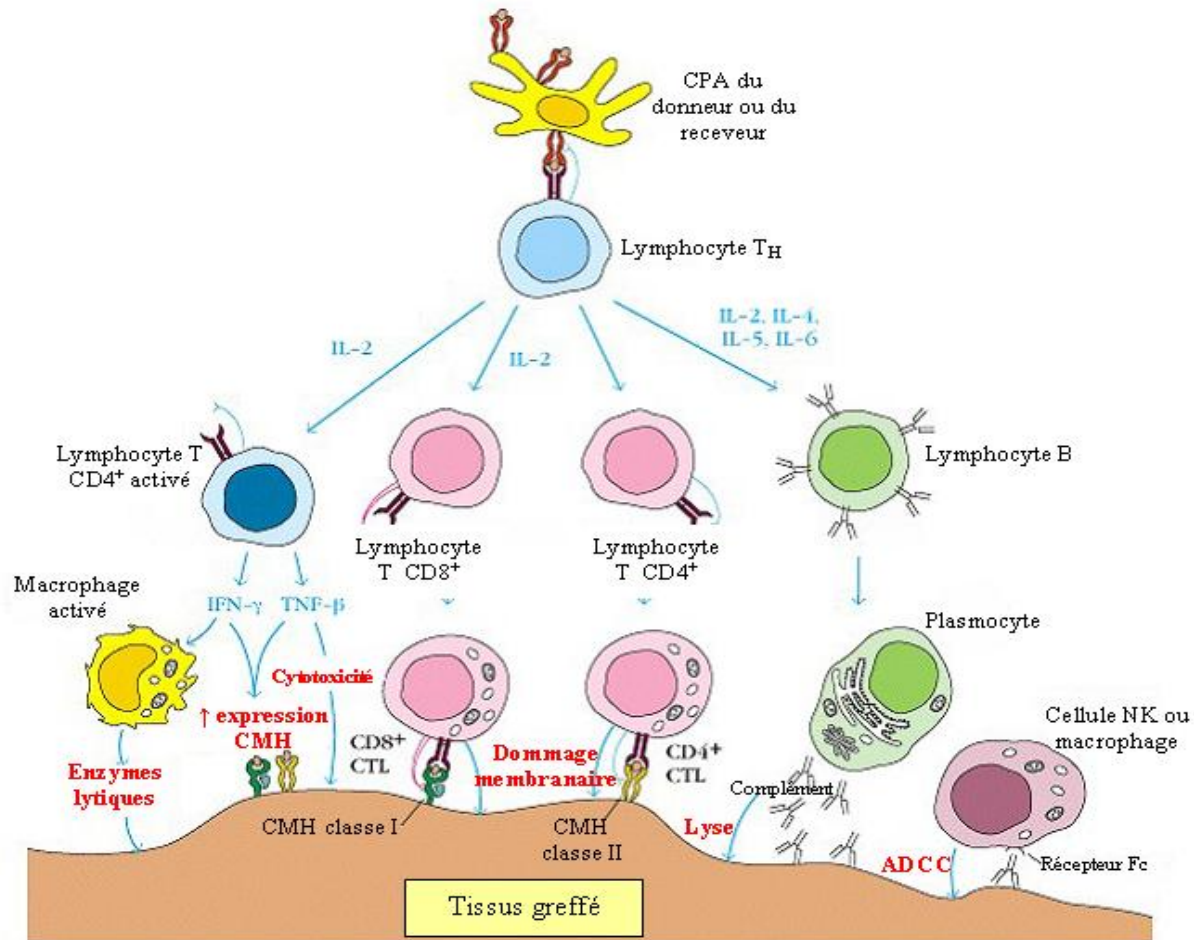


Rejet cellulaire Aigu

Mécanisme du rejet d'un organe greffé



Mécanismes impliqués dans le rejet de greffe



Rejet Aigu cellulaire d'allogreffe

Clinique/Histologie

Survient > 6ème jour
Deux type: Cellulaire , Humoral

Reconnaissance par lymph. T du receveur des Ag
allogéniques du donneur

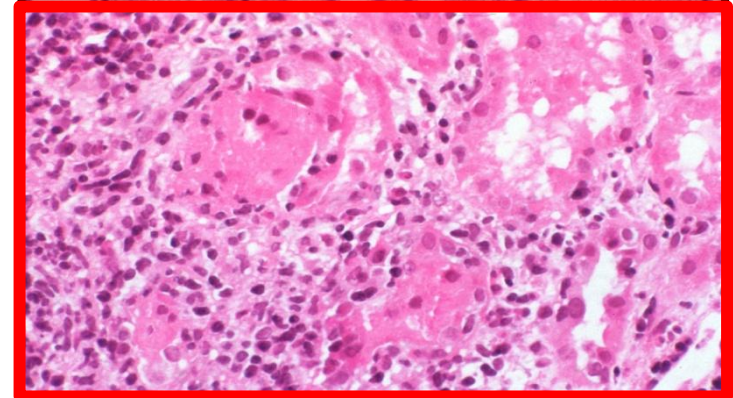
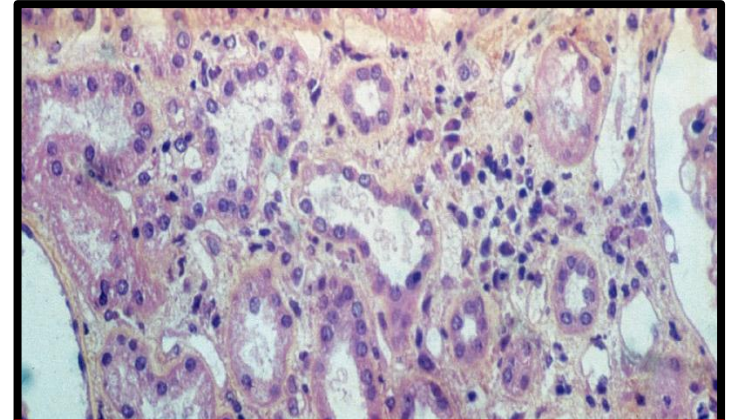


Lymph.T s'activent, prolifèrent et envahissent le
greffon



Le plus souvent traitable

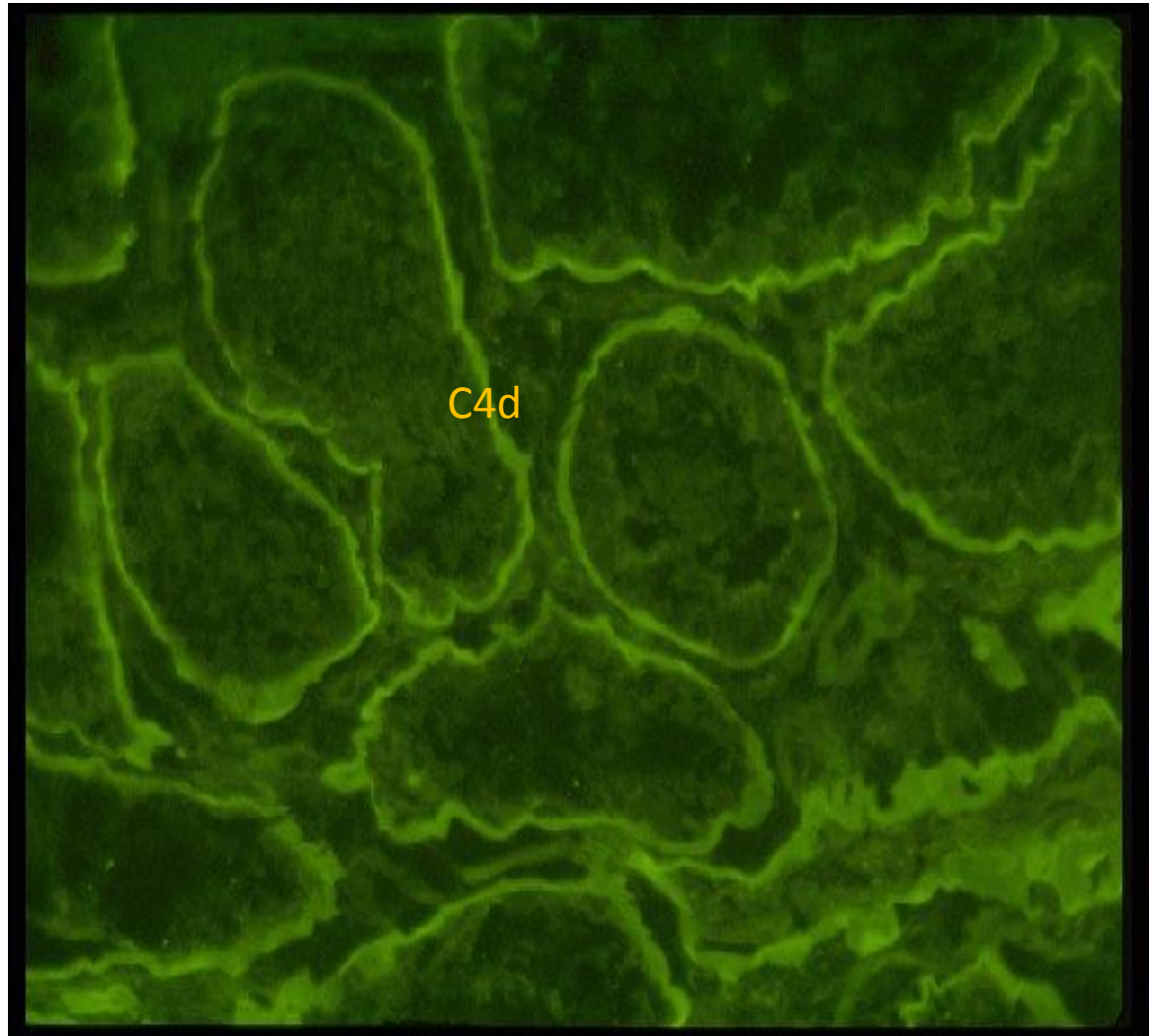
Séquelles possibles



**Infiltration cellulaire et
œdème interstitiel +++**

Rejet aigu humoral/Immunohistochimie

Fraction C4d
immuno-fluorescent
sur les capillaires péri
tubulaires



Rejet chronique, clinique /histologie

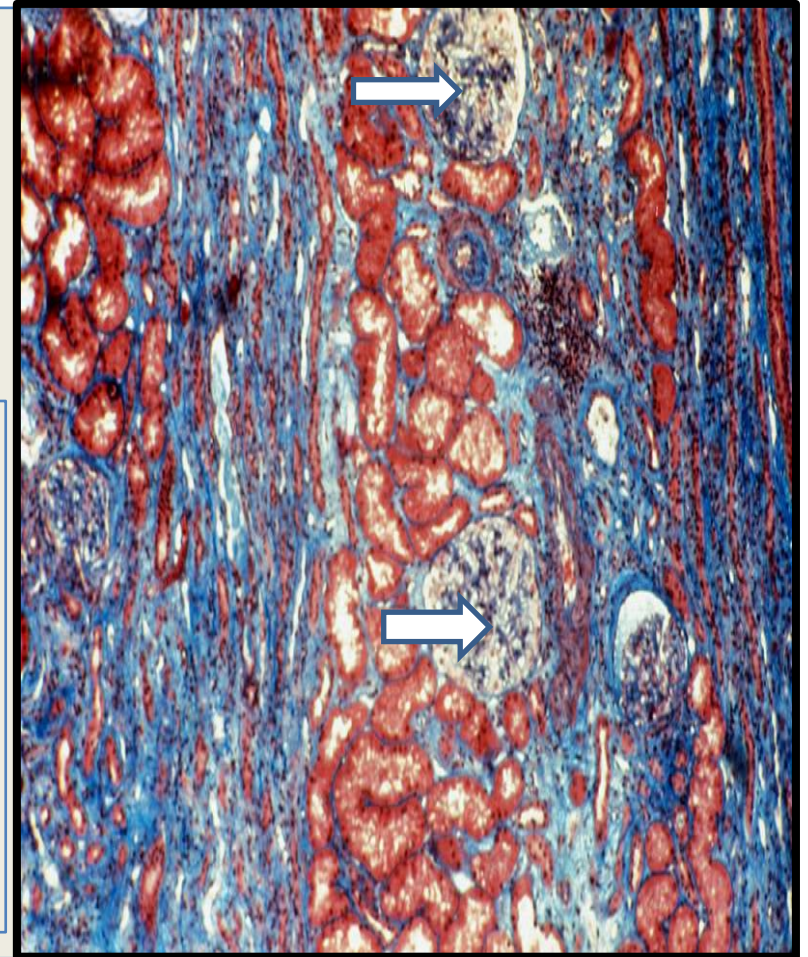
c) Rejet chronique

- Installation insidieuse, parfois à très long terme
- Pas de traitement curatif
- Souvent progressif --> perte du greffon

PBR: -artériopathie du transplant :
>>fibrose cicatricielle ,oblitération de la
lumière vasculaire

-glomérules: glomérulopathie chronique du
transplant, épaissement de la paroi
capillaire,=>>glomérule fibreux en « **pains à
cacheter** » **flèche blanche**

-Fibrose interstitielle diffuse et en bande
,cellules mononuclées ,tubes atrophiés ou dilatés



Complications post greffe

2-Complications non immunologiques

-a) Nécrose tubulaire aiguë(NTA)

- IRA par NTA : Rein de cadavre (ischémie chaude ++)=>>HD
- Tubulonéphrite anurique ou non reprise de diurèse au déclampage des Vaisseaux du greffon suite à une ischémie par hypo perfusion
- Si diurèse conservée = >> natriurèse ++
- Histologie : Atrophie Tubulaire plus infiltration de cellules mononuclées
- Evolution: récupération en 2à 3semaines.

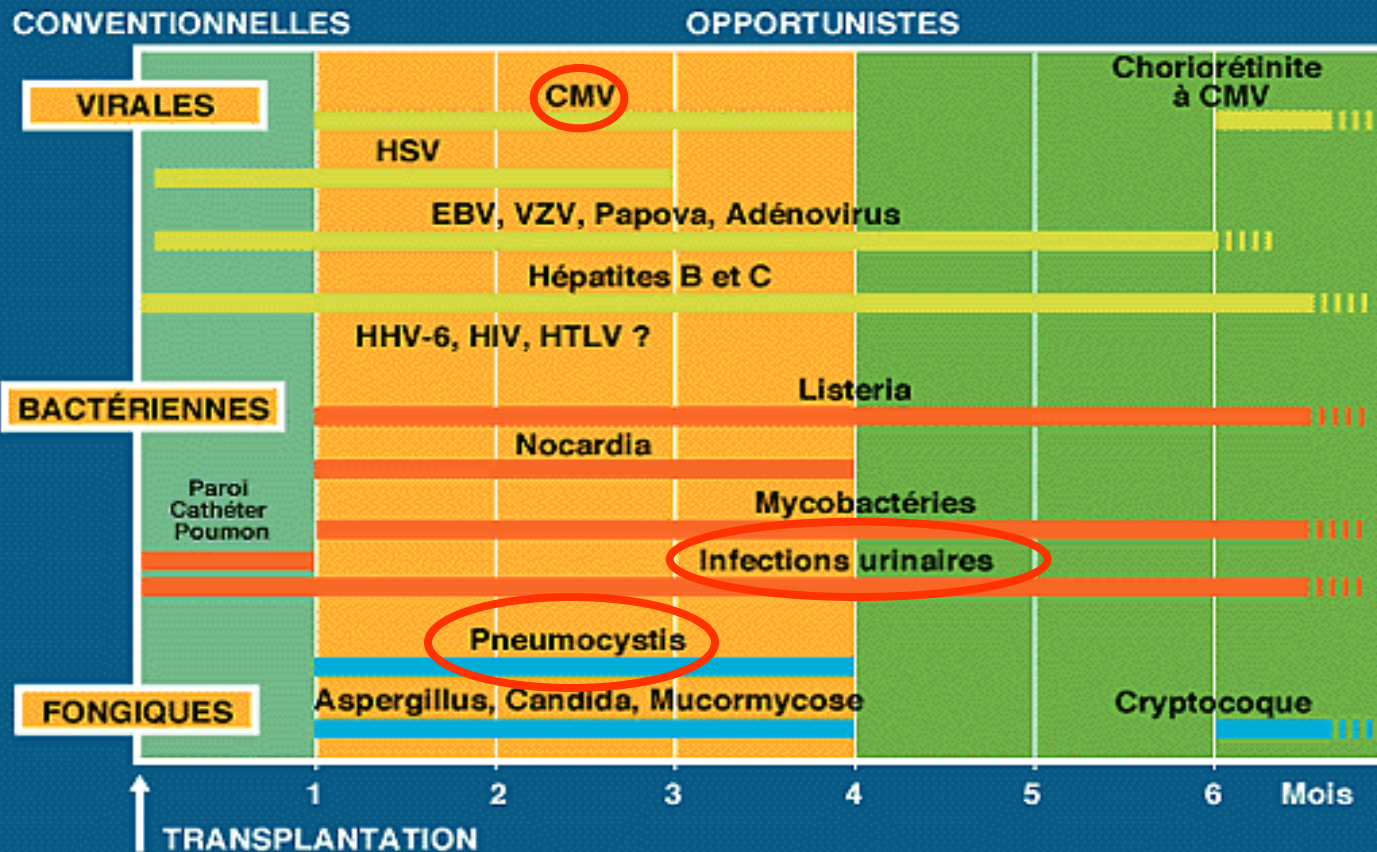
-Néphropathies d'allogreffe

b) Néphrotoxicité aux Inhibiteurs de la Calcineurine (IC) ciclosporine et Tacrolimus

- ❑ -Toxicité Aigue 15% réversible après réduction de la dose
- ❑ -Tubulaire aigue: destruction et vacuolisation des cellules des Tubes proximaux lié à un vaso-spasme réversible,
- ❑
- ❑ -Toxicité artériolaire: lésion des cellules endothéliale et musculaires => micro angiopathie thrombotique (MAT)
- ❑
- ❑ -Toxicité chronique des IC

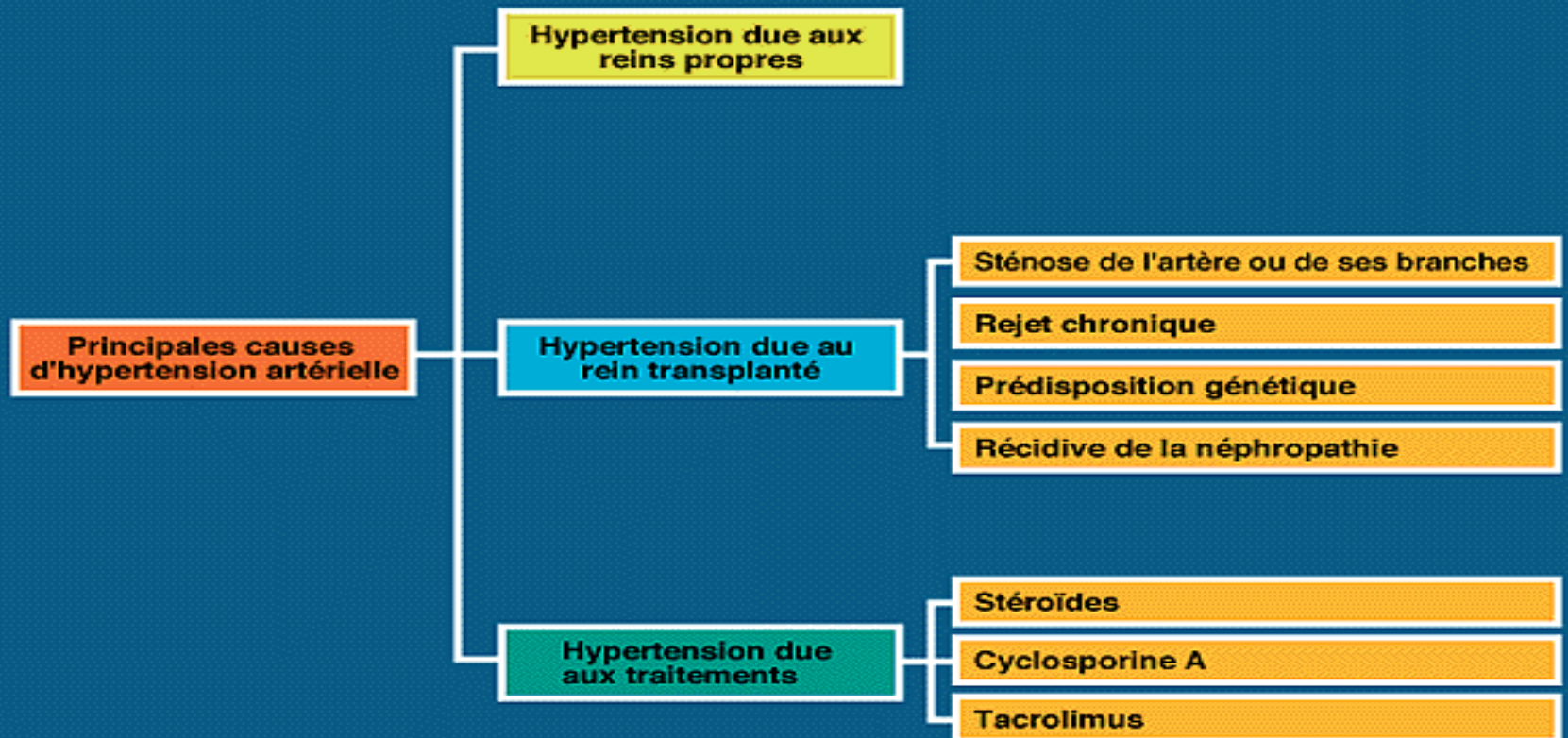
c) Infections chez le greffé rénal

Chronologie des infections après transplantation rénale

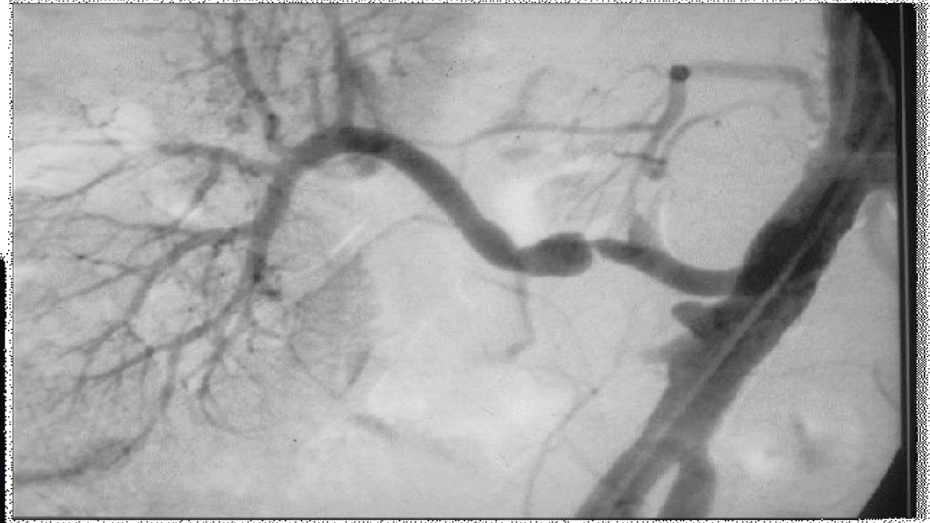
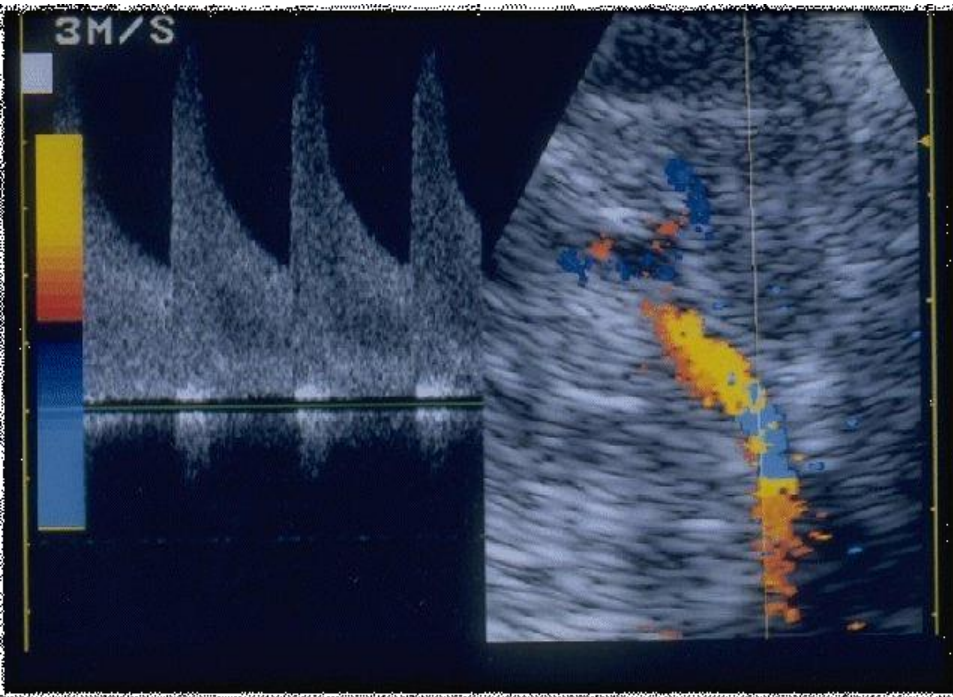


d) Complications cardiovasculaires

Les causes d'HTA après transplantation rénale

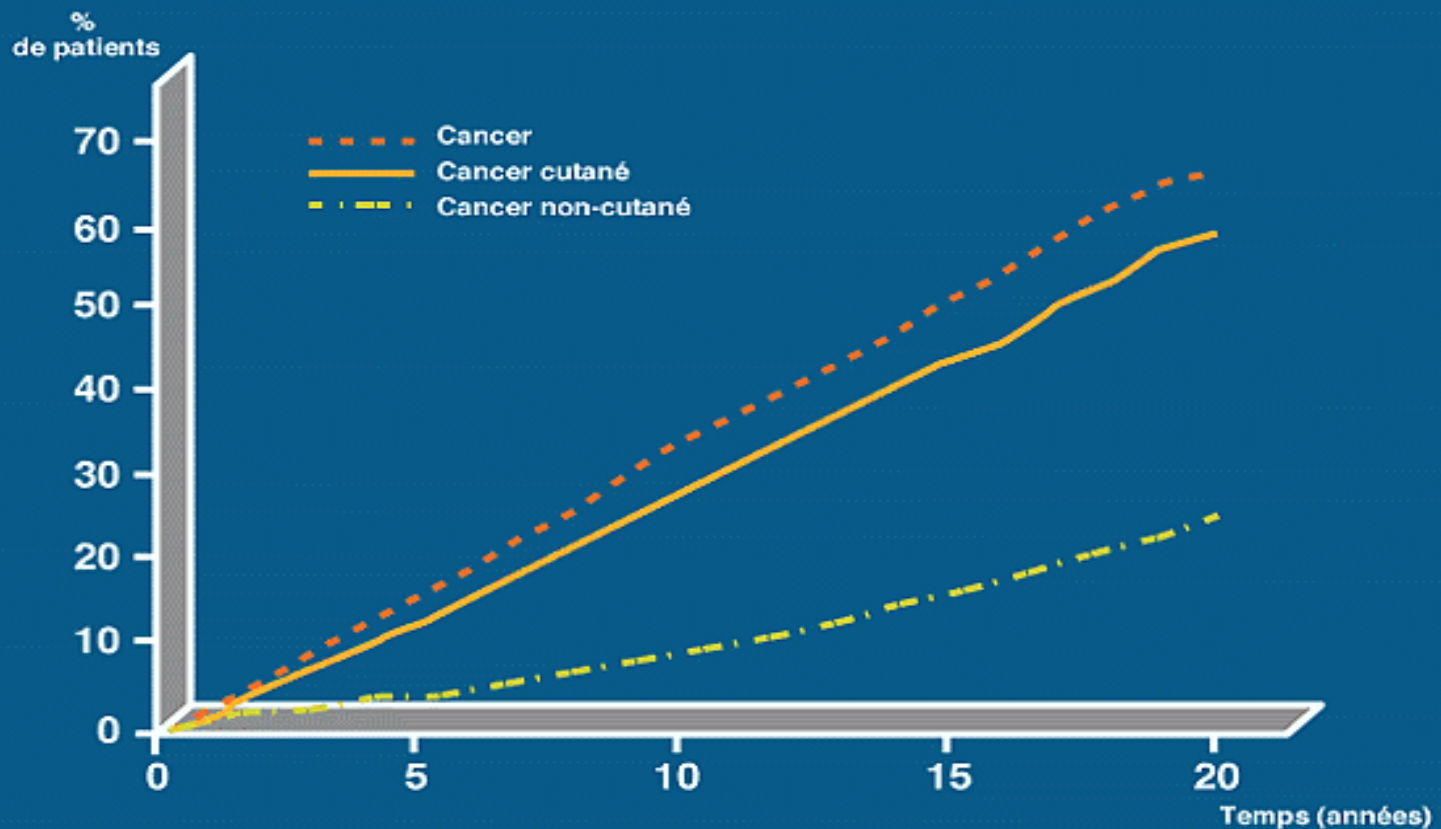


e) Sténose de l'a du greffon



f) Cancers et greffe

Cancers après transplantation rénale



Conclusion

Le succès de la TR dépend de la bonne prise en charge du patient en dialyse, **de la connaissance du dossier médical** et de la préparation à la greffe en assurant:

- **Une Compatibilité immunologique Donneur/Receveur**
- Un bilan infectieux exhaustif
- Un arbre urologique prêt à recevoir le greffon.
- Un support psychologique du couple Donneur/Receveur
- **Un Traitement IMSP adéquat respecté par le receveur**