

5^e



Congrès Annuel de la
Société
Francophone de
Transplantation

TOURS, Le Vinci
7-10 décembre 2005



Programme & Résumés



transplantation.net

La vie prend le relais

Cellule
présentatrice
d'antigènes

Lymphocyte T

www.transplantation.net

D'un simple clic venez retrouver

**les actualités
en transplantation**

**les informations médicales
relatives aux traitements anti-rejet**

 **NOVARTIS**
TRANSPLANTATION
& IMMUNOLOGIE

5^e

Congrès Annuel de la **Société Francophone de Transplantation**



Bienvenue au congrès annuel de la SFT

Le congrès annuel de la Société Francophone de Transplantation se tient cette année à Tours du 7 au 10 décembre 2005.

Conférences et séances de communications libres et de posters sont organisées sur les principaux thèmes de la transplantation, avec une réflexion particulière sur l'avenir de notre discipline.

Merci d'être venus nombreux à cette réunion traditionnelle qui anime notre Société, stimule les échanges entre les équipes et favorise l'aide apportée aux jeunes par les bourses. J'espère que le programme scientifique, ainsi que le programme social orienté vers les richesses locales combleront vos attentes.

Yvon Lebranchu
Président

Sommaire

Comité local d'organisation	3	Jeudi 8 décembre	11
Remerciements	3	Vendredi 9 décembre	15
Informations générales	4	Samedi 10 décembre	22
Informations scientifiques	5	Liste des posters	25
Programme social	6	<u>Résumés des communications</u>	
Liste des exposants	7	Communications orales	30
<u>Programme scientifique</u>		Posters	119
Synopsis	9	Index des auteurs	147
Mercredi 7 décembre	10		

WYETH HOPITAL

Nous aurons toujours plus que des médicaments à partager.

Nous sommes à vos côtés par des services et des outils spécialement conçus pour vous car nous sommes conscients de la nécessité de mettre en commun nos compétences et nos savoir-faire de professionnels de santé. Vous attendez de nous des médicaments. Nous avons beaucoup plus à vous proposer. Au-delà des médicaments, nous vous apportons les dernières informations sur les pathologies que nous connaissons et sur le développement de nos produits. Nous organisons des sessions de formation qui vous aident au quotidien dans l'exercice de votre métier. Parce que vous faire partager notre expérience et nos connaissances sur les pathologies où nous sommes experts est plus que jamais notre priorité.

Docteur **W**.com

Wyeth

On ne sera jamais trop nombreux pour prendre soin de notre époque

Comité local d'organisation

Président

Y. Lebranchu

Membres

A. Al Najjar

J.M. Boutin

J.M. Halimi

H. Nivet

M. Aupart

M. Buchler

C. Lamotte

P. Rousseau

M.D. Boulanger

L. de Calan

Y. Lanson

A. Sirinelli

P. Bourlier

O. Haillot

M. Marchand

B. Thomas

Remerciements

Platinum Sponsor

Roche

Gold Sponsors

Astellas

Novartis

Silver Sponsors

Institut Georges Lopez

Wyeth

Sponsors

Bristol-Myers Squibb

Genzyme

MacoPharma

Informations Générales

Secrétariat administratif

Heures d'ouverture :

Mercredi 7 décembre :	13h00 – 19h00
Jeudi 8 décembre :	07h30 – 19h00
Vendredi 9 décembre :	07h30 – 19h00
Samedi 10 décembre :	08h00 – 12h30

Après le congrès :

VBCE – SFT
43, rue de l'Abbé Groult
75015 Paris
Tel : 01 45 33 60 46 - Fax : 01 45 33 57 15
E-mail : sft-infos@transplantation-francophone.org

Site internet de la SFT

www.transplantation-francophone.org

Certificat de Présence

Un certificat de présence est inclus dans les documents remis aux participants pré-inscrits dès leur arrivée. Les personnes s'inscrivant sur place doivent en faire la demande à l'accueil.

Exposition

Une exposition commerciale se tient au niveau 2. Nous vous recommandons de visiter les stands pendant la durée du congrès et particulièrement lors des pauses. Ouverture de l'exposition :

Jeudi 8 et vendredi 9 décembre : 8h30 – 18h00

Assurances

Le congrès ne prend pas en charge d'assurances individuelles. Il est recommandé à chaque participant de prévoir sa propre assurance.

Pauses-café

Les pauses-café sont incluses dans les droits d'inscription. Ils ont lieu dans l'espace exposition.

Règles de courtoisie et de bonne conduite

Par égard pour les autres congressistes, les sonneries de téléphones portables devront être désactivées lors des sessions. Les utilisateurs de téléphones portables sont invités à sortir de la salle de conférence avant de téléphoner.

Informations Scientifiques

Si vous êtes modérateur

Vous devez être en salle 10 minutes avant le début de la séance.

Assurez-vous que les intervenants respectent le temps qui leur est accordé.

Les participants ne doivent pas intervenir sans permission. Ils doivent en premier lieu préciser leur nom et institution.

Si vous êtes intervenant

Présentez vous en salle de préprojection au moins 30 minutes avant le début de la session dans laquelle votre abstract est programmé.

Un technicien vous aidera à charger et à visionner votre présentation.

Pendant la présentation, il est important de respecter scrupuleusement les horaires et les indications des présidents de séances.

Si vous présentez un poster

Les posters sont affichés dans l'espace exposition. Le numéro attribué à chaque poster correspond au numéro indiqué dans ce programme.

Les posters seront visités pendant les pauses et au moment du déjeuner du jeudi et du vendredi.

Montage : jeudi 8 décembre de 8h00 à 10h00

Démontage : vendredi 9 décembre de 17h30 à 18h30

Pré-projection

La pré-projection est située au niveau 2.

Les orateurs sont invités à apporter leur présentation power point sur CD ou clé USB au minimum 30 minutes avant le début de la séance dans laquelle ils interviennent.

Il n'y aura pas de possibilité de connecter un ordinateur dans la salle.

Programme Social

Cocktail à l'Hôtel de Ville de Tours

Mercredi 7 décembre - 19h00

(inclus dans les droits d'inscription)

Dîner de Gala aux Caves Peintes de Chinon

Vendredi 9 décembre - 19h00

Départ des Bus (devant le centre de congrès Vinci à 19h00).

Avec la participation de la Confrérie des Entonneurs Rabelaisiens,
et de Monsieur Puisais, œnologue de renommée internationale.

Prix par personne : 55 €

Les inscriptions sur places seront possibles sous réserve de disponibilité.



Liste des Exposants

ABBOTT

10, rue d'Arcueil - Silic 233
94548 RUNGIS
Tel : 01 45 60 25 00
Fax : 01 45 60 04 98
www.abbott.com

AMGEN

62, bd Victor Hugo
92523 NEUILLY-SUR-SEINE Cedex
Tel : 01 40 88 27 00
Fax : 01 40 88 27 99
www.amgen.com

ASTELLAS

114, rue Victor Hugo
92686 LEVALLOIS-PERRET Cedex
Tel : 01 55 91 75 00
Fax : 01 55 91 75 69
www.astellas.com

FRESENIUS MEDICAL CARE

5, avenue des Prés
94269 FRESNES Cedex
Tel : 01 49 84 78 00
Fax : 01 46 15 65 04
www.fmc-ag.com

GENZYME

Parc d'Activités du Bel Air
33-35, boulevard de la Paix
78105 ST-GERMAIN-EN-LAYE cedex
Tel : 0825 825 863
Fax : 0825 8260 500
www.genzyme.com

IGL - Institut Georges Lopez

Le Pontet
69380 CIVRIEUX D'AZERGUES
Tel : 04 72 54 72 18
Fax : 04 78 43 77 07
welcome@igl-transplantation.org

LFB

3, avenue des Tropiques
BP 305 - Les Ulis
91958 COURTABOEUF Cedex
Tel : 01 69 82 70 10
Fax : 01 69 07 19 03
www.lfb.fr

NOVARTIS PHARMA

2-4, rue Lionel Terray - BP 308
92506 RUEIL-MALMAISON Cedex
Tel : 01 55 47 60 00
Fax : 01 55 47 60 50
www.novartis.fr

ORGAN RECOVERY SYSTEM

Da Vincilaan2, Box 6
1935 ZAVENTEM - Belgique
Tel : 32 - 2 -715 0000
Fax : 32 - 2 -715 0009
www.organ-recovery.com

PFIZER

23-25, rue du Dr Lannelongue
75668 PARIS cedex 14
Tel : 01 58 07 30 00
Fax : 01 58 07 30 01
www.pfizer.fr

ROCHE

52, boulevard du Parc
92521 NEUILLY-SUR-SEINE Cedex
Tel : 01 46 40 50 00
Fax : 01 46 40 25 20
www.roche.fr

WYETH

Cœur Défense - Tour A - Défense 4
110, esplanade Charles de Gaulle
92931 PARIS-LA-DÉFENSE Cedex
Tel : 01 41 02 70 00
Fax : 01 41 02 70 10
www.wyeth.fr

L'Institut Georges Lopez

est un centre de développement
de produits destinés à améliorer
la qualité des organes
pour la transplantation.

L'Institut Georges Lopez est né d'un groupe européen du secteur médical, le groupe Cair, créé en 1967 par M. Georges G. Lopez, transplanté lui-même du rein et du foie.

Des recherches réalisées en collaboration avec des équipes de transplantation ont été valorisées en permettant le développement de la solution de conservation IGL-1[®] destinée à améliorer les conditions de prélèvement, conservation et transport des organes avant greffe.

www.igl-transplantation.com



IGL
Institut Georges Lopez

Programme Scientifique - Synopsis

Mercredi 7 décembre

Après-Midi

Salle Rabelais

- 15.00 → 17.00 **Formation médicale continue**
17.00 → 18.30 **Ischémie reperfusion**

Jeudi 8 décembre

Matin

Auditorium Descartes

- 08.30 → 10.00 **Immunosuppression**
Aud. Descartes Salle Rabelais Salle Balzac
10.30 → 12.00 **Rein (1) Foie (1) Cœur / poumon**
12.00 → 13.00 **Symposium WYETH - Conversion : précoce ou tardive**

Après-Midi

Auditorium Descartes

- 14.00 → 15.30 **Transition et relais de la prise en charge des adolescents entre pédiatres et médecins d'adultes après transplantation d'organes**
16.00 → 17.30 **Remise des bourses**
17.45 → 19.00 **Symposium ROCHE - Actualités Roche en transplantation**

Vendredi 9 décembre

Matin

Auditorium Descartes

- 08.30 → 10.00 **Rejet infra-clinique**
Aud. Descartes Salle Rabelais Salle Balzac
10.30 → 12.00 **Rein (2) Foie (2) Immunologie**
12.00 → 13.00 **Symposium ASTELLAS - Arrêt précoce ou retardé des cortico-stéroïdes en transplantation**

Après-Midi

Auditorium Descartes

- 14.00 → 15.00 **Cancer de la prostate chez le transplanté**
15.00 → 15.30 **Anémie chez le transplanté**
Aud. Descartes Salle Rabelais Salle Balzac
16.00 → 17.30 **Rein (3) Ilots Prélèvements/Conservation**
17.30 → 18.30 **Assemblée Générale de la SFT**

Samedi 10 décembre

Matin

Auditorium Descartes

- 08.30 → 10.00 **Les meilleures communications libres**
10.30 → 11.15 **Quoi de neuf en transplantation ?**
11.15 → 12.00 **Conférence / Débat - L'avenir de la transplantation**
12.15 → 15.15 **Symposium IGL - La conservation et la perfusion d'organes**

15.00→ 17.00

Salle Rabelais

Formation médicale continue

Modérateurs : P. Lang & E. Morelon

- | | |
|---|---------------------------|
| ● Immunologie des greffes chez le sujet âgé | A. Lemoine (Bruxelles) |
| ● Stratégies thérapeutiques des greffes chez le sujet âgé | D. Abramowicz (Bruxelles) |
| ● Cancer et greffes | C. Duvoux (Paris) |
| ● Risques cardio-vasculaires chez le greffé | B. Moulin (Strasbourg) |

17.00→ 18.30 Symposium

Salle Rabelais

Ischémie reperfusion

Sous l'égide de la SFT

Avec la Participation des laboratoires Genzyme, Institut Georges Lopez, MacoPharma

Modérateurs : B. Barrou & G. Benoit

- | | |
|--|------------------------|
| ● Signal et activation en ischémie reperfusion | A. Lemoine (Bruxelles) |
| ● Lymphocyte T et ischémie reperfusion | M. de Broe (Bruxelles) |
| ● Immuno-camouflage et ischémie reperfusion | M. Eugène (Poitiers) |
| ● Radicaux libres et ischémie reperfusion | T. Hauet (Poitiers) |

8.30 → 10.00 Séance plénière (1)

Auditorium Descartes

Immunosuppression

Modérateurs : E. Thervet & F. Bayle

-
- | | |
|---|-------------------------------------|
| ● LEA 29Y et costimulation | B. Charpentier (Le Kremlin-Bicêtre) |
| ● FTY 720 et homing lymphocytaire | J. Grinyo (Barcelone) |
| ● Pharmacodynamie et pharmacogénétique du rituximab (Anti-CD20) | H. Watier (Tours) |
-

10.30 → 12.00 Communications libres

Auditorium Descartes

Rein (1)

Modérateurs : C. Noël & M. Hourmant

-
- | | | |
|-------|---|----|
| 10.30 | Résistance à l'érythropoïétine des transplantés rénaux traités par sirolimus
Sacquépée M, Büchler M, Etienne I, Al Najjar A, Chatelet-Pouliquen V, Nivet H, Lebranchu Y | O1 |
| 10.40 | Accès à la transplantation rénale des jeunes adultes (16-45 ans) en France
Savoye E, Rebibou JM, Antoine C, Tuppin P, Loty B | O2 |
| 10.50 | L'influence du traitement d'induction sur la fonction rénale à 5 ans
Al Najjar A, Benfatma L, Le Pogamp P, Bridoux F, Le Meur Y, Toupance O, Mousson C, Caillard S, Hurault de Ligny B, Marière JF, Lebranchu Y | O3 |
| 11.00 | Traitement d'induction par Basiliximab versus Thymoglobulines dans la greffe rénale à risque de reprise retardée de fonction en association avec de fortes doses de Mycophenolate Mofetil et introduction retardée de Ciclosporine
Pallet N, Thervet E, Legendre C | O4 |
| 11.10 | Excellente fonction du greffon à 24 mois chez des patients transplantés rénaux de novo traités par évérolimus basiliximab et ciclosporine à dose réduite
Bourbigot B, Lang PH, Dantal J, Glotz D, Lefrançois N | O5 |
| 11.20 | Peut-on appliquer les recommandations K/DOQI en transplantation rénale ?
Mariat C, Alamartine E, de Filippis JP, Thibaudin D, Mayor B et Berthoux F | O6 |
| 11.30 | Cryoglobulinémie de novo de types II ou III chez le transplanté rénal : traitement par Rituximab à propos de 5 observations
Basse G, Ribes D, Esposito L, Guitard J, Mehrenberger M, Lavayssière L, Cointault O, Kamar N, Durand D, Rostaing L | O7 |
| 11.40 | La transition épithélio-mésenchymateuse est détectable tôt dans le greffon rénal
Hertig A, Mougnot B, Verine J, Jouanneau C, Glotz D, Rondeau E, Xu-Dubois YC | O8 |
-

11.50 Lymphomes après transplantation rénale : résultats à 5 ans du registre français
Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin, B O9

10.30→ 12.00 Communications libres

Salle Rabelais

Foie (1)

Modérateurs : Y. Calmus & J. Pirenne

10.30 Hétérogénéité régionale d'accès à la liste d'attente à la greffe hépatique en 2004
Savoie E, Grimaldi C, Tuppin P O10

10.40 Incidence des complications artérielles post transplantation hépatique : analyse de 499 transplantations consécutives dans le même centre
Bonaccorsi E, Maxime A, Meyer C, Ellero B, Woehl-Jaegle M L, Greget M, Jaeck D, Cinqualbre J, Wolf P O11

10.50 Le C4d : un marqueur de rejet en transplantation hépatique
Lorho R, Turlin B, Aqodad N, Triki N, de Lajarte-Thirouard A.S, Camus C, Lakehal M, Compagnon P, Dupont-Bierre E, Meunier B, Boudjema K, Messner M O12

11.00 La monothérapie mycophenolate mofetyl (MMM) est possible après transplantation hépatique (TH) en cas d'effets indésirables sévères aux anticalcineurines (ACN)
Dharancy S, Sammartino C, Declerck N, Iannelli A, Mathurin P, Gugenheim J, Pruvot FR O13

11.10 Rejet sous traitement par interféron alpha après transplantation hépatique
Walter T, Dumortier J, Scoazec JY, Boillot O O15

11.20 La récurrence grave de l'hépatite C après transplantation hépatique : l'IL-4 est-elle responsable ?
Ben Othman S, Aoudjehane L, Podevin P, Chouzenoux S, Andrieux M, Soubrane O, Calmus Y, Conti F O16

11.30 Résultats de 7 ans d'expérience en transplantation hépatique adulte à partir de donneur vivant
Boillot O, Adham M, Dumortier J, Boucaud C, Bouffard Y, Sagnard P O17

11.40 La perforation intestinale est la première complication après transplantation hépatique pour atresie des voies biliaires chez l'adulte
Thouvenin M, Scatton O, Massault PP, Bernard D, Dousset B, Calmus Y, Conti F, Soubrane O O18

Cœur / poumon

Modérateurs : A. Pavie & M. Stern

- | | | |
|-------|---|-----|
| 10.30 | L'évaluation des modifications précoces et tardives de la fonction de l'oreillette droite dans la transplantation cardiaque de type bicave par l'intermédiaire du Doppler tissulaire (strain-strain rate)
Sirbu C, Mattei MF, Villemot JP, Carreaux JP, Schjoth B, Claus P, Dhooge J, Sutherland GR, Rademakers F | O19 |
| 10.40 | L'évérolimus (Certican®) en transplantation cardiaque de novo : résultats à 48 mois d'une étude comparative randomisée multicentrique
Varnous S, Boissonnat P, De Lentdecker Ph, Sebbag L, Gandjbakhch I | O20 |
| 10.50 | Résultats à long terme de la transplantation combinée coeur-rein : une expérience multicentrique française
Vermes E, Sebbag L, Leprince P, Pavie A, Obadia JF, Loisançe D, Kirsch M | O21 |
| 11.00 | L'évaluation par l'intermédiaire du Doppler tissulaire (strain/strain rate) de la compliance relative des 2 composantes : donneur et receveur de l'oreillette gauche en transplantation cardiaque de type biatriale au delà de 10 ans de suivi
Sirbu C, Mattei MF, Villemot JP, Claus P, Dhooge J, Sutherland GR, Rademakers F | O22 |
| 11.10 | Prévention de la bronchiolite oblitérante par thérapie cellulaire dans un modèle murin d'allogreffe trachéale hétérotopique
Brian E, Freguin C, Bessou JP, Lallemand F, Thuillez C, Plissonnier D | O23 |
| 11.20 | Cardiopathie amyloïde de type AL : ne pas exclure le recours à la transplantation cardiaque !
Mignot A, Thierry A, Varnous S, Bridoux F, Desport E, Abou-ayache R, Belmouaz S, Gandjbakhch I, Touchard G | O24 |
| 11.30 | Première greffe combinée rein cœur chez un homme drépanocytaire homozygote : résultat à un an
Audard V, Grimbert P, Bachir D, Galacteros F, Abbou C, Loisançe D, Lang P, Kirsch M, Vermes E | O25 |
| 11.40 | Progression des facteurs de risque cardio-vasculaires après greffe cardiaque : Effet du traitement immunosuppresseurs et insuffisance rénale chronique
Hendawy A, Villar E, Pouteil-Noble C | O26 |
| 11.50 | Le tabac est associé à un risque élevé de cancers chez les greffés cardiaques avec insuffisance rénale chronique
Hendawy A, Villar E, Pouteil-Noble C | O27 |

12.00 → 13.00 Symposium satellite

Auditorium Descartes

Conversion : précoce ou tardive

Organisé par les laboratoires WYETH

Modérateur : Y. Lebranchu

-
- Néphropathie à la ciclosporine Pr Legendre (Paris)

 - Incidence des tumeurs en transplantation : complication des traitements immunosuppresseurs Dr Dantal (Nantes)

 - Facteurs prédictifs de la conversion Dr Dickmann, équipe Dr Campistol (Barcelone)
-

14.00 → 15.30 Séance plénière (2)

Auditorium Descartes

Transition et relais de la prise en charge des adolescents entre pédiatres et médecins d'adultes après transplantation d'organes

Modérateurs : D. Debray & H. Nivet

-
- Psychologie de l'adolescent face à la maladie chronique P. Alvin (Le Kremlin-Bicêtre)

 - Ce qu'en pensent les patients ? J.P. Dommergues (Le Kremlin-Bicêtre)

 - Comment préparer la transition ? H. Nivet (Tours)

 - La qualité de vie après transplantation d'organes P. Duverger (Angers)
-

16.00 → 17.30

Auditorium Descartes

Remise des bourses

Modérateurs : Y. Lebranchu & G. Mourad

17.45 → 19.00 Symposium satellite

Auditorium Descartes

Actualités Roche en transplantation

Organisé par les laboratoires ROCHE

Modérateur : L. Rostaing

-
- Bénéfices patient d'une immunosuppression à la carte Y. Le Meur (Limoges)

 - Complications au long terme en transplantation rénale. Données récentes B. Moulin (Strasbourg)

 - Quelle immunosuppression chez le patient transplanté du foie pour hépatite C F. Saliba (Villejuif)
-

8.30 → 10.00 Séance plénière (3)

Auditorium Descartes

Rejet infra-clinique

Modérateurs : C. Duvoux & M. Kessler

● Rein	C. Legendre (Paris)
● Cœur	L. Sebbag (Lyon)
● Foie	C. Guettier (Le Kremlin-Bicêtre)

10.30 → 12.00 Communications libres

Auditorium Descartes

Rein (2)

Modérateurs : Y. Lemeur & G. Touchard

10.30	Hyalinose segmentaire et focale et Sirolimus Wang Y, Barama S-N, Benediktsson H, Busque S, Hebert M-J, Dalozze P, Barama A	O28
10.40	Stratégie de prise en charge de l'infection à Cytomégalo virus chez les receveurs séropositifs : la PCR quantitative plasmatique a-t-elle un intérêt ? Toussaint S, Rabilloud M, Najjoulah F, Villar E, Pouteil-Noble C	O29
10.50	Immuno-prophylaxie de la primo-infection à CMV chez les receveurs à haut risque en transplantation rénale Leroy F, Séchet A, Thierry A, Abou Ayache R, Desport E, Bridoux F, Touchard, G	O30
11.00	Une protéinurie précoce de faible débit et son évolution à court terme sont des FDR de perte de greffon à long terme en transplantation rénale Halimi JM, Laouad I, Buchler M, Al-Najjar A, Chatelet V, Nivet H, Lebranchu Y	O31
11.10	Reprise retardée de fonction du greffon : facteurs de risques conséquences et paramètres susceptibles d'influencer l'évolution. Résultats de l'étude MOST étude observationnelle multinationale Lebranchu Y, Halimi J.M, Bourbigot B, Bourgeon B, Heng AM, Rostaing L, Thervet E, Dussol B, au nom du groupe d'étude MOST	O32
11.20	Tolérance du mycophénolate sodique (EC-MPS) en association avec la ciclosporine microémulsion (CsA-ME) et des corticoïdes chez des transplantés rénaux (TR) de novo : étude prospective sur 12 mois Legendre C, Rostaing L, Mourad G	O33
11.30	LDL petites et denses chez le sujet transplanté rénal : cible thérapeutique dans la prévention des complications vasculaires ? Basse G, Ribes D, Esposito L, Guitard J, Mehrenberger M, Lavayssière L, Cointault O, Kamar N, Durand D, Rostaing L	O34

-
- 11.40 Etude des facteurs de risque et devenir des greffons chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale traitée par angioplastie
Audard V, Maignon M, Hemery P, Snanoudj R, Durrbach A, Charpentier B, Lang P, Grimbert P O35
-
- 11.50 Impact des artères rénales multiples sur la survie du greffon et du patient et sur la comorbidité en transplantation rénale
Laouad I, Büchler M, Fabre E, Sqalli Houssaini T, Halimi JM, Al-Najjar A, Boutin JM, Nivet H, Lebranchu Y O36
-

10.30→ 12.00 Communications libres

Salle Rabelais

Foie (2)

Modérateurs : D. Samuel & B. de Hemptinne

-
- 10.30 Effet de la conversion à long terme d'un suivi de la ciclosporinémie par la concentration résiduelle (C0) à un suivi par la C2 après transplantation hépatique
Conti F, Bernard D, Pissaia Junior A, Scatton O, Soubrane O, Tenenbaum F, Abbas H, Calmus Y O37
-
- 10.40 Effet à long terme de la conversion d'inhibiteurs de Calcineurine en Mycophenolate Mofetil sur la fonction rénale des patients transplantés hépatiques
Créput C, Blandin F, Beaudreuil S, Snanoudj R, Roche B, Charpentier B, Samuel D, Durrbach A O38
-
- 10.50 Transplantation hépatique pour cirrhose alcoolique : quelle survie et quels facteurs pronostiques ?
Dumortier J, Scoazec JY, Paliard P, Boillot O O39
-
- 11.00 Les marqueurs non invasifs de fibrose sont utiles après transplantation hépatique
Pissaia Junior A, Borderie D, Ollivier I, Bernard D, Scatton O, Soubrane O, Calmus Y, Conti F O40
-
- 11.10 Conversion du CellCept® au Myfortic® pour effets secondaires digestifs après transplantation hépatique
Dumortier J, Salandre J, Boillot O O41
-
- 11.20 Le risque cardiovasculaire après transplantation hépatique et rénale : deux mondes différents
Conti F O42
-

-
- 11.30 **Amélioration du bilan lipidique chez les transplantés hépatiques traités par fluvastatine**
Lorho R, Aqodad N, Triki N, Turlin B, de Lajarte-Thirouard AS, Camus C, Lakehal M, Compagnon P, Dupont-Bierre E, Meunier B, Boudjema K, Messner M **O43**
-
- 11.40 **Réactivation à cytomegalovirus (CMV) chez des transplantés hépatiques (OLT) CMV séropositifs : facteurs prédictifs de la mise en route d'un traitement**
Pillet A, Guitard J, Mengelle C, Kamar N, Ribes D, Cointault O, Suc B, Barange K, Rostaing L **O44**
-
- 11.50 **Incidence et facteurs de risque du diabète de novo après transplantation hépatique : résultats de l'étude observationnelle Diapason**
Saliba F, Lakehal M, Vanlemmens C, Maugendre D, pour le groupe d'étude diapason **O45**
-

10.30→ 12.00 Communications libres

Salle Balzac

Immunologie

Modérateurs : C. Baron & J.F. Moreau

-
- 10.30 **Détection différentielle par la technique Luminex d'anticorps anti-donneur au niveau du cortex et de la médullaire de transplants rénaux humains atteints de néphropathie chronique de l'allogreffe**
Bocrie O, Hussein Aly A, Guignier F, Justrabo E, Riffe G, Mousson C, Martin L **O46**
-
- 10.40 **Le mycophénolate mofetil inhibe non seulement l'inosine mono phosphate déshydrogénase et la prolifération lymphocytaire chez l'homme mais également l'expression de CD25**
Kamar N, Glander P, Boehler T, Nolting J, Hambach P, Liefeldt L, Klupp J, Neumayer HH, Budde K **O47**
-
- 10.50 **Suivi thérapeutique pharmacologique du traitement par rituximab chez des patients transplantés rénaux**
Candon S, Therwet E, Martinez F, Mamzer MF, Anglicheau D, Le Quintrec M, Tricot L, Chatenoud L, Legendre Ch **O48**
-
- 11.00 **La ciclosporine et le tacrolimus agissent différemment sur les lymphocytes T producteurs d'IL2**
Couzi L, Taupin JL, Jacqmin-Gadda H, Bergougnot L, Merville P, Moreau JF **O49**
-
- 11.10 **Validation d'un immunodosage du Sirolimus (Abbot-IMX analyzer) permettant la détermination en routine du Sirolimus. Comparaison avec la méthode LC-MS**
Bargnoux AS, Bonardet A, Chong G, Garrigue V, Deleuze S, Mourad G, Cristol JP **O50**
-

11.20	Effet de la ciclosporine A sur la fonction des cellules régulatrices : le rôle de l'interleukine 2 Mariat C, Gyung Kang H, Zhang D, Alexopoulos S, Xiao Zheng X, Strom TB	O51
11.30	Une sous-population des cellules CD4+CD25+ rend compte de la spécificité de la suppression en transplantation Mariat C, Alexopoulos S, Degauque N, Xiao Zheng X, Strom TB	O52
11.40	Etude du microchimérisme chez le rat Lewis après injection de cellules dendritiques allogéniques de rat Fischer (F344) Abdelhouab K, Bocrie O, Riffe G, Mousson C, Martin L	O53
11.50	Polymorphisme de l'exon 1(+49A/G) et du promoteur -318 du CTLA4 en transplantation rénale Gorgi Y, Sfar I, Bardi R, Ben Abdallah T, Ayed K	O54

12.00 → 13.00 Symposium satellite

Auditorium Descartes

Arrêt précoce ou retardé des corticostéroïdes en transplantation - Débat contradictoire

Organisé par les laboratoires ASTELLAS

Modérateur : Y. Lebranchu

-
- A. Durrbach, G. Mourad, L. Rostaing
-

14.00 → 15.00 Séance plénière (4)

Auditorium Descartes

Cancer de la prostate chez le transplanté

Modérateurs : G. Benoît & J.M. Boutin

-
- Quel diagnostic, quelle attitude adopter devant un cancer
de la prostate découvert avant la greffe ? E. Lechevallier (Marseille)
 - Cancer de la prostate après greffe.
Quel traitement immunosupprimeur ? F. Kleinclauss (Besançon)
-

15.00 → 15.30 Séance plénière (5)

Auditorium Descartes

Anémie chez le transplanté

Modérateurs : B. Bourbigot & Y. Vanrenterghem

-
- G. Choukroun (Amiens)
-

Rein (3)

Modérateurs : D. Glotz & C. Pouteil-Noble

16.00	Hyperlipidémie de novo après transplantation: y a-t-il une différence entre les patients sous tacrolimus et ciclosporine ? Deleuze S, Garrigue V, Delmas S, Mourad G	O55
16.10	Le stress oxydant dans la vasculopathie d'allogreffe : est-il dépendant de l'expression de NADPH Oxydase ? Vela C, Thomsen M, Delbosc S, Morena M, Cristol JP, Mourad G	O56
16.20	Amélioration significative de la qualité de vie des patients avec des troubles gastro-intestinaux (GI) après conversion du mycophenolate mofetil (MMF) au mycophenolate sodique (EC-MPS) Mulgaonkar S, Haller H, Pefaur J, Ambuehl P, Faull R, Arns W, Ricci JF	O57
16.30	Transplantation rénale a partir des donneurs vivants répondant a des critères élargis ; l'expérience de Skopje Ivanovski N, Popov Z, Kolevski P, Stamatov L, Cakalaroski K	O58
16.40	La protéinurie précoce est un intégrateur des lésions rénales liées au donneur aux lésions d'ischémie-reperfusion et aux agressions immunologiques Halimi JM, Laouad I, Buchler M, Al-Najjar A, Chatelet V, Nivet H, Lebranchu Y	O59
16.50	Conversion au mycophenolate sodique (EC-MPS) de patients transplantés rénaux (TR) sous traitement d'entretien par MMF: Résultats d'une étude internationale multicentrique et prospective Bourbigot B, Deteix P, Pietruck F, Arms W, Suwelack B, Nashan B	O60
17.00	Etude de l'effet du traitement des rejets "Borderline" sur le devenir des greffons chez les patients transplantés rénaux Dahan K, Audard V, Desvaux D, Roudot-Thoraval F, Lang P, Grimbart P	O61
17.10	Estimation de l'aire sous la courbe de l'acide mycophénolique par un nombre limité de prélèvements chez des transplantés rénaux co-traités par sirolimus Büchler M, Giraudeau B, Bourgoin H, Le Meur Y, Heng A, Westeel PF, Paintaud G, Lebranchu Y	O62
17.20	Rôle de la transplantectomie dans l'apparition des anticorps anti-HLA après échec de greffe rénale Zamdi M, Demede N, Rey I, Tetaz R, Masson D, Bayle F	O63

Ilots

Modérateurs : T. Berney & J.P. Squifflet

-
- 16.00 **Survie et fonction d'ilots de porc encapsulés après transplantation chez le primate non-diabétique et diabétique**
Dufrane D, Goebbels RM, Saliez A, Gianello P **O64**
-
- 16.10 **Adaptation du protocole d'Edmonton à des patients porteurs d'un greffon rénal fonctionnel greffés secondairement d'ilots de Langerhans. Résultats préliminaires du groupe G4 Nord**
Noël C, Vantyghem MC, Arnalsteen L, Declerck N, Provôt F, Glowacki F, Hazzan M, Kerr-Conte J, Pattou F **O65**
-
- 16.20 **Allogreffe d'ilots de Langerhans : cathétérisme percutané ou chirurgical de la veine porte ?**
Pattou F, Sergent G, Arnalsteen L, Laurens B, Jany T, Hubert T, Gmyr V, Declerck N, Sanders V, Kerr-Conte J, Noel M, Vantyghem MC **O66**
-
- 16.30 **Quintuple immunosuppression en transplantation rénale et pancréatique**
Lefrancois N, Badet L, Brunet M, Bret M, Martin X, Touraine JL, Morelon E **O67**
-
- 16.40 **Arrêt précoce des Corticoïdes au court des greffes rein-pancréas : expérience monocentrique**
Aoun M, Droupy S, Eschwège P, Hamoudi Y, Benoit G, Hiesse C, Charpentier B, Durrbach A **O68**
-
- 16.50 **Facteurs pronostiques de survie chez le diabétique transplanté rein plus pancréas**
Lefrancois N, Badet L, Chapuis F, Brunet M, Morelon E, Touraine JL, Martin X **O69**
-
- 17.00 **Comparaison des effets des PEG 8, 20 et 35 kDa à 0,03 mM/L et 1 5 mM/L sur un modèle de transplantation d'ilots de Langerhans chez la souris diabétique**
Neuzillet Y, Giraud S, Lagorce L, Eugene M, Debre P, Richard F, Barrou B **O70**
-
- 17.10 **Evolution et traitement des thromboses du greffon pancréatique dans les suites immédiates d'une double transplantation de rein et de pancréas (SPK)**
Badet L, Petruzzo P, Lefrancois N, Brunet M, Colombel M, Dawahra M, Fassi fehri H, Berthillot C, Morelon E., Martin X **O71**
-
- 17.20 **Transplantation rénale et pancréatique : l'expérience de Bicêtre**
Droupy S, Hammoudi Y, Eschwège P, Durrbach A, Charpentier B, Benoit G **O72**
-

16.00 → 17.30 Communications libres

Salle Balzac

Prélèvements / Conservation

Modérateurs : B. Barrou & X. Martin

-
- 16.00 **La N-Acétylcystéine (NAC) administrée au donneur d'organes prévient-elle la reprise retardée de la fonction rénale ?**
Sibon S, Giunti C, Albano L, Rami L, Orban JC, Cassuto-Viguiier E, Ichai C **O73**
-
- 16.10 **Préconditionnement ischémique (IPC) et conditionnement post ischémique du rein par clampage vasculaire intermittent dans un modèle de rat**
Timsit MO, McGregor B, Gade R, Ben Abdenneb H, Steghens JP, Laville M, Martin X, Badet L **O74**
-
- 16.20 **Prélèvement de pancréas et isolement d'îlots de Langerhans pour l'allogreffe**
Kerr-Conte J, Gmyr V, Arnalsteen L, Jany T, Prieur E, Triponnez F, Hubert T, Nunes B, Belaich S, Delautel S, Ezzouaoui R, Lukowiak B, Moerman E, Aluka I, Raverdi V, Martinache I, Vandewalle B, Noel C, Vantyghem MC, Petit J, Pattou F **O75**
-
- 16.30 **Influence du type de solution de conservation sur l'œdème pancréatique au cours de l'ischémie froide**
Hubert T, Gmyr V, Pottier M, Kerr-Conte J, Pattou F **O76**
-
- 16.40 **Le post-conditionnement protège les cœurs après ischémie froide prolongée. Implication du pore de transition de perméabilité mitochondriale**
Bopassa JC, Ovize M, Ferrera R **O77**
-
- 16.50 **Rôle des mutants de l'antigène HBs dans la non détection de l'infection par le VHB chez les donneurs d'organes de tissus et de cellules**
Challine D, Chevaliez S, Rigot P, Dubernet F, Larderie P Rémiré, J, Darthuy F, Pawlotsky JM **O78**
-
- 17.00 **Utilisation de la solution de préservation d'organes S.C.O.T pour tous les organes au cours du PMO chez l'homme : résultats préliminaires**
Barrou B, Leprince P, Boleslawski E, Eyraud D, Richard F, Gandjbakhch I, Hannoun L, Pavie A **O79**
-
- 17.10 **Faut-il monitorer la température durant la préservation statique des greffons rénaux ?**
Rolland E, Tran CT, Vaessen C, Ourahma S, Dumitru L, Richard F, Barrou B **O80**
-
- 17.20 **Utilisation clinique de la solution IGL1 pour la conservation des greffons rénaux lors de prélèvements multi organes : résultats d'une étude régionale multicentrique**
Badet L, Petruzzo P, Lefrançois N, MacGregor B, Espa M, Berthillot C, Ben Abdennebi H, Hadj-Aissa A, Colpart JJ, Steghens JP, Ramella Virieux S, Dubernard JM, Bayle F, Alamartine E, Mousson C, Martin X **O81**
-

17.30 → 18.30

Auditorium Descartes

Assemblée Générale de la SFT

Modérateurs : Y. Lebranchu & G. Benoît

Les meilleures communications libres

Modérateurs : D. Durand & P. Wolf

-
- 8.30 **Tumeurs solides et cutanées en transplantation rénale : quels facteurs de risque ?**
Harzallah K, Frimat L, Kessler M, Giral M, Foucher Y, Souillou JP, Dantal J O82
-
- 8.40 **Etude de la densité de la microcirculation du cortex et de la médullaire du transplant rénal au cours de la néphropathie chronique de l'allogreffe. Relation avec les dépôts de C4d et l'expression endothéliale de Bcl-2**
Martin L, Hussein Aly A, Bocrie O, Guignier F, Justrabo E, Rife G, Mousson C O83
-
- 8.50 **Incidence et facteurs de risque du diabète de novo après transplantation rénale : résultats de l'étude observationnelle Diapason**
Kamar N, Mariat C, Delahousse M, Lefrançois N, Dantal J, Benhamou P-Y, pour le groupe d'étude Diapason O84
-
- 9.00 **Diminution des décès d'origine infectieuse avec basiliximab (Simulect®) comparé à l'ATG (Thymoglobuline®) en transplantation cardiaque : résultats de l'étude NAUSICAA randomisée prospective multicentrique**
Redonnet M, Mattei S, Boissonnat P, Gandjbakhch I, Mouli Bandini A, Billes MA, Epailly E, Guillemain R, Lelong B, Pol A, Treillhaud M, Vermès E O85
-
- 9.10 **Allotransplantation d'îlots de Langerhans chez l'adulte diabétique de type I non urémique présentant un diabète instable : résultats préliminaires du réseau franco-suisse GRAGIL**
Badet L, Berney T, Toso C, Kessler L, Penfornis F, Bayle F, Thivolet C, Martin X, Morel P, Benhamou PY O86
-
- 9.20 **Essai randomisé multicentrique de traitement de la récurrence virale C par Peginterféron-alfa 2A (PEG2A) et ribavirine (RBV) après transplantation hépatique (TH) : résultats à un an**
Duvoux C, Samuel D, Pageaux G, Messner M, Wolf P, Rostaing L, Vanlemmens C, LeTret YP, Dharancy S, Gugenheim J, Durand F, Néau-Cransac M, Boillot O, Samelson I, Boudjema K, Calmus Y O87
-
- 9.30 **Altération de l'activité calcineurine chez les patients cirrhotiques alcooliques en attente de transplantation hépatique**
Blanchet B, Duvoux C, Barrault C, Costentin C, Jouault H, Astier A, Hulin A O88
-
- 9.40 **Evaluation de l'expression des ARNm du CTGF TGF β 1 et de la fibronectine après ischémie reperfusion rénale**
Belmouaz S, Bridoux F, Favreau F, Goujon JM, Kitzis A, Mauco G, Hauet T, Desport E, Mignot A, Thierry A, Abouayache R, Bauwens M, Touchard G O89
-

9.50

Suivi pharmacodynamique et pharmacocinétique de l'acide mycophénolique et étude de l'activation lymphocytaire T après conversion de la ciclosporine A par de l'évérolimus chez des transplantés rénaux recevant du mycophénolate sodique

Kamar N, Glander P, Schuhmann R, Nolting J, Ottenberg D, Hambach P, Boehler T, Klupp J, Arns W, Neumayer HH, Budde K.

O90

10.30 → 11.15

Auditorium Descartes

Quoi de neuf en transplantation ?

Modérateur : B. Hurault de Ligny & W. Pereira

- Immunologie B. Vanhove (Nantes)
- Rein P. Merville (Bordeaux)
- Foie G. Pageaux (Montpellier)

11.15 → 12.00 Conférence / Débat

Auditorium Descartes

L'avenir de la transplantation

Modérateurs : P. Daloze & M. Godin

- La transition épithélio-mésenchymateuse dans le greffon rénal E. Rondeau (Paris)
- Potion magique et tolérance C. Mariat (Saint-Priest-en-Jarez)

12.15 → 15.15 Symposium satellite

Auditorium Descartes

La conservation et la perfusion d'organes

Organisé par l'Institut Georges Lopez

12.15 Impact de la conservation dans la transplantation

Modérateurs : O. Boillot, X. Martin

- Bonnes pratiques dans l'utilisation des liquides de préservation d'organes
L. Badet (Lyon), M. Eugene (Poitiers)
- IGL-1 : Une solution adaptée aux donneurs marginaux en transplantation hépatique ?
 - Validation pré-clinique I. Ben Mosbah, J. Rosello Catafau (Barcelone)
 - Résultats cliniques O. Boillot (Lyon)

Samedi 10 décembre

13.15 **Développement de la perfusion et évaluation de la viabilité des greffons**

Modérateurs : L. Badet, G. Benoit

- 30 ans d'expérience clinique aux Etats-Unis
F. Gage (Washington DC, USA)
- Premières expériences européenne de perfusion
G. Benoit (Paris)
- Protocole et aspects techniques
C. Patrick (Alabama, USA)

14.15 **WET LAB PERFUSION**

- Aspects techniques de la machine. Cannulation et mise en place de la perfusion de reins de porcs. Evaluation de la viabilité du greffon.

15.15 fin du Symposium

Liste des Posters

- P1** **Utilisation du Cinacalcet chez des patients transplantés rénaux ayant une hyperparathyroïdie persistante**
Le Quintrec M, Prié D, Souberbielle JM, Mamzer MF, Thervet E, Martinez F, Legendre C
-
- P2** **Récidive de SHU par déficit en facteur H après transplantation rénale : guérison rapide après plasmaphèreses et infusion de plasma frais congelé**
Deleuze S, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Mourad G
-
- P3** **Ostéoprotégérine et facteurs de risque vasculaire après transplantation rénale**
Barnoux AS, Dupuy AM, Garrigue V, Deleuze S, Cristol JP, Mourad G
-
- P4** **Méthodes d'estimation de la fonction rénale chez des transplantés rénaux**
Büchler M, Desaldeleer C, Garreau P, Halimi JM, Al Najjar A, Marlière JF, Nivet H, Lebranchu Y
-
- P5** **Pharmacocinétique de la ciclosporine micro-émulsion après transplantation rénale : durée optimale de surveillance par la C2 ?**
Büchler M, Thervet E, Kessler M, Delahousse M, pour le groupe d'étude Mozart
-
- P6** **Accès à la greffe rénale en France des étrangers et des français domiciliés dans les DOM**
Cantrelle C, Laurens C, Lucioli E, Loty B, Tuppin P
-
- P7** **Aspects évolutifs de l'infection à parvovirus B19 (PVB19) chez le transplanté rénal: à propos de 3 cas**
Renoult E, Bachelet C, Krier-Coudert M-J, Diarrassouba A, André J-L, Kessler M
-
- P8** **Syndrome de Kelley-Seegmiller (KS) révélé par une insuffisance rénale aiguë après transplantation rénale**
Albano L, Hyvernât H, Mzoughi S, Biamonti A, Dahan P, Seitz B, Ceballos-Picot I, Cassuto-Viguié E
-
- P9** **Anguillulose transmise par le greffon rénal**
Trolliet P, Villar E, Ducret M, Paparel P, Cahen R, Rabodonirina M, Pouteil-Noble C
-
- P10** **Prélèvement rénal chez les donneurs vivants par voie laparoscopique ; les premiers quatre cas en République de Macedoine**
Popov Z, Ivanovski N, Kolevski P, Stankov O, Stamatov L
-
- P11** **Factors predisposing to post-renal transplantation erythrosis. A retrospective study**
Zagdane S, Charfeddine K, Yaich S, Kharrat M and Hachicha J
-
- P12** **Ostéonécrose aseptique après transplantation rénale**
Cherif M, Hedri H, Ben Abdallah T, Zouaghi K, Abderrahim E, Ben Hamida F, El Younsi F, Kheder A
-

Liste des Posters

-
- P13** Les infections fongiques après transplantation rénale : à propos d'un cas d'endophtalmie associée à une suppuration cutanée due au *Candida Albicans*
Bakir S, Abderrahim E, Jbali H, Bacha M, Ellouze S, Hedri H, Ounissi M, Hlal I, Ben Abdallah T, Ben Moussa F, Ben Maiz H, Kheder A
-
- P14** Insuffisance rénale obstructive due à un bezoard fongique chez une greffée rénale
Gaha K, Skhiri H, Rouached M, Sahtout W, Aloui S, Bouraoui S, Frih A, Ben Dhia N, Achour A, Elmay M
-
- P15** Infection à varicelle chez les greffés rénaux
Gaha K, Skhiri H, Sahtout W, Letaief A, Aloui S, Bouraoui S, Frih A, Ben Dhia N, Achour A, Elmay M
-
- P16** Rhabdomyolyse et insuffisance rénale aiguë chez un greffé rénal dû à la simvastatine
Cakalaroski K, Ivanovski N, Stamatov L, Antova Z, Popov Z
-
- P17** Nocardiose disséminée associée à un Sarcome de Kaposi : à propos d'un cas après transplantation rénale (TR)
Jbali H, Abderrahim E, Bakir S, Ellouze S, Bacha M, Hedri H, Ounissi M, Hlal I, Ben Abdallah T, Ben Moussa F, Ben Maiz H, Kheder A
-
- P18** Faut-il dépister les infections urinaires chez les patients transplantés rénaux ?
Tricot L, Mamzer-Bruneel MF, Le Quintrec M, Carbonnel E, Taupin P, Thervet E, Legendre C
-
- P19** Résultats monocentriques de bitransplantation rénales
Badet L, De La Torre Abril L, Fassi Fehri H, Colombel M, Dawarha M, Lefrancois N, Brunet M, Morelon E, Dubernard JM, Martin X
-
- P20** Dosage du CD30s en transplantation rénale intérêt dans le diagnostic du rejet aigu
Ayed K, Bardi R, Abderrahim E, Boubaker K, Ben Abdallah T, Kheder A
-
- P22** Influence du drainage biliaire externe sur la pharmacocinétique de la ciclosporine et la fonction rénale dans la période précoce post-greffe hépatique
Salame E, Debruyne D, Chiche L, Coquerel A, Segol P
-
- P23** Facteurs prédictifs d'infection à cytomégalovirus (CMV) après greffe hépatique par recherche de la viremie par un test PCR ultrasensible
Basse G, Eposito L, Mengelle C, Kamar K, Ribes D, Lavayssière L, Suc B, Durand D, Rostaing L
-
- P24** Infection à Herpès simplex de type 2 (HSV2) chez des transplantés d'organes
Basse G, Mengelle C, Ribes D, Eposito L, Kamar N, Selves J, Suc B, Cointault O, Durand D, Rostaing L
-

- P25** **Facteurs prédictifs d'anémie aux 6° et 12° mois après greffe hépatique**
Guitard J, Ribes D, Kamar N, Muscari F, Lavayssière L, Suc B, Esposito L, Perron JM, Durand D, Rostaing L
-
- P26** **La greffe combinée foie - rein : à propos d'une série de onze patients**
Puche P, Jacquet E, Bismuth M, Jaber S, Pageaux GP, Navarro F
-
- P27** **Amélioration des tests hépatiques après remplacement du tacrolimus par la ciclosporine en cas de récurrence virale C**
Lorho R, Aqodad N, Triki N, Turlin B, de Lajarte-Thirouard AS, Camus C, Lakehal M, Compagnon P, Dupont-Bierre E, Meunier B, Boudjema K, Messner M
-
- P28** **Influence de l'index de masse corporelle (IMC) du receveur sur l'incidence des thromboses du greffon pancréatique après transplantation simultanée de rein et de pancréas**
Badet L, Petruzzo P, Bin Dorel S, Lefrançois N, Brunet M, Colombel M, Dawahra M, Fassi fehri H, Berthillot C, Morelon E., Martin X
-
- P29** **Allogreffes vasculaires : prélèvement conservation et utilisation dans les restaurations vasculaires**
Mnasria K, Bougamra C, Chalbi E, Ben Romdhane N, Manaa J
-

5^e



Résumés

Communications orales : O1 à O90	Pages 30 à 118
Posters : P1 à P29	Pages 119 à 146
Index des auteurs	Pages 147 à 153

Résistance à l'érythropoïétine des transplantés rénaux traités par sirolimus

Sacquépée M, Büchler M, Etienne I, Al Najjar A, Chatelet-pouliquen V, Nivet H, Lebranchu Y
 CHU Bretonneau Tours

Introduction : Une anémie microcytaire arégénérative de mécanisme indéterminé a été décrite chez des transplantés rénaux traités par sirolimus (SRL). Par ailleurs une augmentation de l'hémoglobine fœtale (HbF) des érythrocytes humains exposés au SRL in vitro a été rapportée. Nous avons étudié prospectivement les caractéristiques de l'érythropoïèse chez des transplantés rénaux traités par SRL.

Matériels et méthodes : Quinze transplantés rénaux traités par cyclosporine (CsA), mycophénolate mophétile (MMF) et stéroïdes (ST) ont été randomisés au troisième mois post-transplantation (M3) en deux groupes : groupe A (n=7) introduction du SRL avec arrêt de la CsA et poursuite du MMF et des ST et groupe B (n=8) avec poursuite de CsA, MMF et ST. Les paramètres biologiques suivants ont été recueillis à M3 et trois mois après randomisation (M6) : hémoglobine (Hb), hématies (RBC), volume globulaire moyen (VGM), réticulocytes, transferrine, coefficient de saturation de la transferrine, fer sérique, capacité totale de fixation de la transferrine, ferritinémie, récepteurs solubles de la transferrine (RST) et ferritinémie intra érythrocytaire (FIE), électrophorèse de l'hémoglobine, CRP, haptoglobine, LDH, schizocytes, EPO, vitamine B12, folates et créatininémie.

Résultats : Les groupes A et B comprenaient respectivement une femme et six hommes (âge moyen 49 ans) et une femme et sept hommes (âge moyen 48 ans).

	Groupe A			Groupe B		
	M3	M6	p	M3	M6	p
Hb (g/L)	111±22,6	108±19	NS	99±19	103±44	NS
VGM (fL)	96±2	88±6	0,03	88±3	86±4	NS
RBC (G/L)	4,2±0,5	4,4±0,3	NS	4,2±0,4	4,8±0,3	0,01
EPO (UI/L)	20±11	32±18	0,04	33±19	16±5	0,02
LDH (UI/L)	527±191	564±324	NS	599±135	498±214	NS
Transferrine (g/L)	2,6±0,3	2,1±0,3	0,03	2,3±0,4	2,5±0,3	NS
HbA2 (%)	3,1±0,3	3,4±0,1	0,04	2,8±0,5	2,7±0,5	NS
Haptoglobine (mg/L)	1,4±0,4	1,8±0,2	NS	1,5±0,6	1,3±0,4	NS

Tableau 1 : Evolutions de différents paramètres entre la date de randomisation (M3) et M6 chez des transplantés rénaux traités soit par sirolimus (groupe A, n=7) soit par cyclosporine (groupe B, n=8)

Il existe dans le groupe A entre M3 et M6 une augmentation de l'EPO et de l'haptoglobine et une diminution du VGM, de l'HbA2 et de la transferrine. Il existe dans le groupe B entre M3 et M6 une diminution de l'EPO et une augmentation des hématies (tableau 1). Les réticulocytes à M6 sont comparables dans les deux groupes (52 ± 30 μ m vs 66 ± 24 μ m, p=NS, groupes A et B respectivement). Nous n'avons pas observé d'augmentation de l'HbF à M6 ($0,4 \pm 0,3$ % vs $0,4 \pm 0,2$ %, p=NS, groupes A et B respectivement).

Conclusions : Nous montrons que l'érythropoïèse des transplantés rénaux recevant du SRL se caractérise par une diminution du VGM, une augmentation de l'EPO et une augmentation de l'HbA2. Il est possible que l'augmentation de l'EPO témoigne d'un mécanisme de résistance par un trouble de la transduction du signal intracellulaire impliquant la voie de la PI3K. Enfin l'augmentation de l'HbA2 peut être en relation avec une carence martiales intra érythrocytaire.

Accès à la transplantation rénale des jeunes adultes (16-45 ans) en france

E Savoye, JM Rebibou, C Antoine, P Tuppin, B Loty
Saint Denis La Plaine Cedex

Objectif : Nous avons cherché à étudier l'évolution de l'accès à la transplantation rénale des jeunes adultes dans un contexte où le nombre de greffes rénales augmente et la population des donneurs vieillie.

Patients et méthodes : L'ensemble des malades inscrits en attente de greffe rénale en France entre 1997 et 2004 ont été inclus dans l'analyse (20228 inscrits). Les patients ont été regroupés en 3 catégories : les patients qui ont une priorité d'accès à la greffe rénale (P), les patients non prioritaires âgés de 16 à 45 ans (NP<45) et les patients non prioritaires âgés de plus de 45 ans (NP>45). L'accès à la greffe a été estimé à l'aide des durées d'attente avant greffe.

Résultats : En 8 ans, la part des patients de plus 45 ans est passée de 45% en 1997 à 55% en 2004 marquant un vieillissement de la population des candidats une greffe rénale. Parallèlement, la part des donneurs de plus 45 ans prélevés d'un greffon rénal a augmenté de plus 20%. Le nombre patients inscrits a augmenté de 32% et le nombre de greffes de 42%. Cette augmentation est hétérogène selon la catégorie à laquelle appartient le patient. En effet, le nombre d'inscriptions et de greffes des NP>45 a augmenté de plus de 50% alors que le nombre d'inscriptions des NP<45 augmenté de 14% et de 4% pour les greffés. Entre 1998 et 2004, la part de chaque groupe chez les patients inscrits est passée de 18 à 12% pour le groupe P, de 44 à 40% pour les NP<45 et de 38 à 48% pour les NP>45. La répartition d'âge des greffons a également évolué, greffons <16 ans de 7 à 3%, greffons de 16 à 45 ans de 57 à 40%, greffons de plus de 45 ans de 36 à 57%. La part respective des 3 groupes au sein des adultes greffés a également évolué, P de 12 à 15%, NP<45 de 48 à 39% et NP>45 de 40 à 46%. Les médianes d'attente avant greffe des NP<45 ont augmenté de façon plus importante que celle des NP>45 (Tableau 1). Hors, après exclusion des patients présentant des facteurs connus de difficulté d'accès à la greffe (DAG), l'évolution à la hausse des médianes d'attente avant greffe entre les NP<45 et NP>45 conduit à des médianes moins différentes.

Discussion : L'association du vieillissement de la population des donneurs sans augmentation du prélèvement chez les donneurs de 16 à 45 ans, de la part importante des patients présentant des facteurs de DAG semble conduire à l'apparition progressive d'une difficulté d'accès à la greffe pour les patients NP<45.

Conclusion : L'accès à la greffe des jeunes adultes doit être suivie et pourrait bénéficier de l'élargissement du cercle des donneurs vivants.

Tableau 1. Médiane d'attente avant greffe selon les périodes d'inscription

	1997-1999	2000-2001	2002-2004
NP<45	14.6[13,6 ;15,9]	17.3[15,6 ;18,8]	20.4[19,2 ;21,9]
NP>45	13.6[12,6 ;14,6]	15.3[14,0 ;16,6]	17.3[16,2 ;18,6]
NP<45 hors DAG	11.9[11,1 ;12,8]	14.7[13,2 ;15,8]	17.0[15,3 ;19,1]
NP>45 hors DAG	11.7[11,0 ;12,5]	13.7[12,3 ;14,9]	15.1[13,8 ;16,3]

L'influence du traitement d'induction sur la fonction rénale à 5 ans

Al Najjar A, Benfatma L, Le Pogamp P, Bridoux F, Le Meur Y, Toupance O, Mousson C, Caillard S, Hurault de Ligny B, Marlière JF, Lebranchu Y
 CHU Tours

Introduction : Le traitement d'induction immunosuppresseur diminue le risque de rejet cellulaire dans les premiers trois mois post-transplantation mais on ne connaît pas l'influence d'un tel traitement sur la survie des patients ainsi que sur la fonction rénale au long cours. Nous avons précédemment démontré dans une étude multicentrique prospective que le risque de rejet aigu à un an n'était pas significativement différent selon que l'induction a été effectuée par du basiliximab (Simulect®) ou par ac ployclonal (Thymoglobuline®). Ici nous rapportons les résultats de la survie des patients ainsi que la fonction rénale de cette cohorte à 5 ans.

Patients et méthodes : 99 patients ayant reçu un greffon rénal entre 1999 et 2000 et avec un faible risque immunologique (PRA < 30%) ont été inclus dans cette étude. 49 patients ont reçu une induction par Simulect® 20mg à J0 et à J4 (groupe A) et 50 patients ont reçu de la Thymoglobuline®; pendant 7 jours (groupe B). Tous les patients ont ensuite été traité par une trithérapie par cyclosporine (CsA), mycophénolate mofétil (MMF) et stéroïdes. Les stéroïdes ont été arrêtés au sixième mois en l'absence de rejet aigu. A un an, la survie des patients était de 98% et 100% et la survie des greffons était de 94% et 96% dans les deux groupes respectivement (p=ns).

Résultats : A 5 ans la survie des patients dans les groupes A et B est de 96% et 98% (p=ns). La survie des greffons est de 91.2% et 90.0% dans les deux groupes. La créatinine plasmatique moyenne est de 135 ± 38 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe A et de 133 ± 41 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe B (p=ns). La protéinurie est de 0.2 gr/24H dans les deux groupes. Les stéroïdes ont été arrêtés chez 75% des patients du groupe A et 81% du groupe B. La CsA est pris encore chez 85% et 84% des patients avec une dose moyenne de 187 mg/j et 202 mg/j respectivement dans les groupes A et B. Dans les deux groupes 6 patients sont actuellement traités par tacrolimus. Aucun syndrome lymphoprolifératif n'a été rapporté.

Conclusion : Nous montrons pour la première fois que la survie des patients et la survie des greffons ne sont pas significativement différentes chez des transplantés rénaux à faible risque immunologique ayant eu une induction soit par Simulect®; soit par Thymoglobuline®.

Traitement d'induction par basiliximab versus thymoglobulines dans la greffe rénale à risque de reprise retardée de fonction en association avec de fortes doses de mycophénolate mofetil et introduction retardée de ciclosporine

Pallet N.,thervet E., Legendre C.

Hôpital Necker Paris

Introduction : l'utilisation de greffons sub-optimaux expose au risque de reprise retardée de fonction rénale (RRF) qui altère la survie rénale à long terme. L'introduction immédiate de Ciclosporine (CsA) dans ce contexte peut aggraver les lésions ischémiques, allonger le délai de reprise de fonction rénale et aggraver le pronostic rénal. Nous avons étudié l'impact du choix d'un traitement d'induction sur la tolérance et l'efficacité du Mycophénolate Mophétil (MMF) à la posologie de 3 grammes au cours de transplantations rénales à risque de reprise de fonction rénale où l'introduction de CsA était retardée.

Méthodes : Cinquante-quatre patients ont été inclus dans l'étude entre janvier 1999 et décembre 2004. Les patients ont été suivis pendant un an post greffe. Le risque de reprise retardée de fonction était considéré si le donneur était âgé de plus de 50 ans et/ou décédé de pathologie cardiovasculaire et/ou si l'ischémie froide était supérieure à 24 heures et/ou si le receveur était noir. Les receveurs ne devaient pas avoir un titre d'anticorps antiHLA >à 30%. La reprise retardée de fonction rénale est définie comme la nécessité d'une séance d'hémodialyse au moins durant la première semaine post-transplantation. Le protocole d'immunosuppression a associé corticoïdes, MMF à la posologie de 3 grammes, CsA introduite au septième jour (2 mg/kg/j) avec C2 entre 600 et 800 ng/ml. Le traitement d'induction comportait soit basiliximab (Simulect,SIM) 20 mg à J0 et J4 ou sérum antilymphocytaire (SAL) pendant 7 à 10 jours.

Resultats : la durée moyenne de suivi a été de 9,5 mois. Quatre-vingt-quatre pour cent (84%) des patients du groupe SAL ont eu une reprise de fonction retardée contre 48% dans le groupe SIM. Il y a eu 3 rejets dans le groupe Sim et 1 rejet dans le groupe Sal. La fonction rénale à 1 an était comparable dans les deux groupes (154 mmol/l dans le groupe SAL contre 139 mol/l dans le groupe SIM, P=NS). Cinquante-huit pourcent des patients ont vu leur posologie de MMF diminuée durant le premier mois, à la suite de symptômes digestifs (39%) et de leucopénie (19%). Dans le groupe, SAL, 59% des patients ont développé une leucopénie nécessitant une réduction des doses de MMF contre 7,5% seulement dans le groupe SIM, P<0,05. L'utilisation de SAL en traitement d'induction augmente le risque d'infection à CMV (24% dans le groupe SAL contre 7,6% dans le groupe SIM, P<0,05).

Discussion : l'utilisation de MMF à la dose de 3 grammes par jour dans la greffe à risque de reprise retardée de fonction est bien tolérée sur le plan digestif et n'expose pas au risque de rejet aigu. L'utilisation d'une induction par SAL majeure le risque de leucopénie et d'infection à CMV. Le traitement d'induction n'a pas d'influence sur la fonction rénale à un an.

Conclusion : lors de greffes à risque de reprise retardée de fonction rénale, l'association MMF 3 grammes, corticoïdes et CsA à J7 avec induction par basiliximab est efficace sur la prévention des rejets et bien toléré cliniquement et hématologiquement.

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

B. Bourbigot, Ph. Lang, J. Dantal, D. Glotz, N. Lefrançois
Novartis Rueil-Malmaison

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

Patients et Méthodes : 256 patients ont été inclus dans cette étude multicentrique, comparative, ouverte (durée d'1 an avec une période d'extension de 2 ans) et ont été randomisés pour recevoir l'évéro-limus à la dose de 1,5mg/j (n=117) ou 3mg/j (n=139). Les concentrations résiduelles C0 d'évérolimus devaient être > 3ng/ml. Les concentrations cibles C2 de CsA (ng/ml) ont été comprises entre 500 et 700 (semaines 0 à 8) et entre 350 et 450 (après la semaine 8). 203 patients (91 dans le groupe 1,5mg et 112 dans le groupe 3mg) ont été inclus dans l'extension.

Résultats : A 24 mois, 69,2% (groupe 1,5mg) et 68,3% (groupe 3mg) des patients recevaient toujours le médicament de l'étude. L'incidence du critère composite associant RABP, perte du greffon, décès ou perdus de vue à 24 mois était, dans la population en ITT, de 20 et 25% (p=ns) respectivement dans les groupes 1,5 et 3mg. L'incidence de ce même critère composite était plus faible dans la population traitée dans l'étude d'extension mais comparable entre les deux groupes (12% et 17%, p=ns), comme l'était l'incidence du RABP (12% et 14%, p=ns). La clearance calculée de la créatinine (Cockcroft-Gault) était en moyenne de 67 et 65 $\mu\text{mol/l}$ à 12 mois et de 63 et 61 $\mu\text{mol/l}$ à 24 mois dans la population traitée dans l'étude d'extension recevant 1,5 et 3mg, tandis que l'incidence des infections à CMV était de 2,6 et 2,9%. Les taux de survie des patients et des greffons étaient respectivement de 100% et 98,3% (groupe 1,5mg) et de 96,4% et 94,2% (groupe 3mg), (p=ns).

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

Peut-on appliquer les recommandations K/DOQI en transplantation rénale ?

Christophe Mariat, Eric Alamartine, Jean-pierre De Filippis, Damien Thibaudin,
Brice Mayor et François Berthoux
CHU Saint-Étienne

La société de néphrologie américaine a publié en 2002 les recommandations K/DOQI qui ont introduit une nouvelle classification de l'insuffisance rénale chronique basée sur le niveau de fonction rénale. Afin d'évaluer le débit de filtration glomérulaire (DFG), le recours aux équations MDRD ou à la formule de Cockcroft-Gault est préconisé.

Dans la mesure où la performance de ces estimateurs reste controversée, nous avons cherché à déterminer si ces recommandations pouvaient être applicables en transplantation.

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

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

Nous concluons que la performance des équations MDRD et de la formule de Cockcroft-Gault est particulièrement faible pour évaluer la fonction du greffon rénal et par conséquent compromet la validité des recommandations K/DOQI en transplantation rénale.

Cryoglobulinémie de novo de types II ou III chez le transplanté rénal : traitement par Rituximab ; à propos de 5 observations

Basse G, Ribes D, Esposito L, Guitard J, Mehrenberger M, Lavayssière L, Cointault O, Kamar N, Durand D, Rostaing L
CHU Rangueil, TOULOUSE

La prévalence de cryoglobulines mixtes (CM) de type II ou III, peut être élevée chez les transplantés rénaux (TR), particulièrement chez ceux qui ont une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC). Cependant, quand une CM est présente, elles se traduisent rarement par une dysfonction du greffon rénal. Chez les patients VHC+ immunocompétents, l'administration de l'anticorps chimérique monoclonal, Rituximab (dirigé contre la molécule CD20) se traduit par une déplétion systémique des lymphocytes B et par une rémission clinique des effets systémiques de la CM. C'est sur cette base que nous avons traité 5 TR présentant une CM de novo type II (n = 1) ou III (n = 4) survenant après la greffe rénale. Parmi ces 5 patients, trois avaient une hépatite chronique C répliquante. Ils ont développé à 6, 19, 120, 132, et 180 mois après la greffe une CM (de type II ou III) se traduisant par un syndrome néphrotique (n=3), une HTA sévère (n=3), et une altération de la fonction rénale (n=5). L'histologie rénale permettait de mettre en évidence une glomérulonéphrite membrano-proliférative de novo typique dans 4 cas et des lésions de microangiopathie thrombotique dans 1 cas. Ces patients recevaient une immunosuppression à base d'anticalcineurines. Quand le diagnostic de CM a été porté, les patients ont été traités par une infusion de Rituximab (375 mg/m²), pendant deux semaines (n=3) ou 4 semaines consécutives (n=2). Au décours, il a été observé une amélioration prolongée des symptômes liés à la CM, avec en particulier disparition du syndrome néphrotique. Il n'y a pas eu d'exacerbation de la charge virale du VHC. Par ailleurs, chez trois patients, il y a eu une disparition prolongée de la cryoglobuline, alors que dans 2 cas, après une disparition transitoire, la CM est réapparue 1 et 3 mois plus tard, cependant, sans manifestation rénale. Enfin, deux des patients ont développé des complications infectieuses sévères, trois et cinq mois après la dernière injection de Rituximab sous la forme d'une cryptococcose neuroméningée dans un cas et d'une infection systémique à herpès simplex virus de type II dans l'autre. En conclusion, le traitement par Rituximab est très efficace chez des patients transplantés rénaux ayant une dysfonction du greffon en rapport avec une CM de novo. Cependant, compte-tenu de l'immunosuppression chronique que reçoivent déjà ces patients, des complications infectieuses sévères sont observées.

La transition épithélio-mésenchymateuse est détectable tôt dans le greffon rénal

Hertig A, Mougenot B, Verine J, Jouanneau C, Glotz D, Rondeau E, Xu-Dubois YC
Hôpital TENON, Paris

La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) compte aujourd'hui parmi les mécanismes majeurs de fibrogénèse au cours des néphropathies. Récemment, une étude a démontré que des marqueurs de TEM étaient exprimés par les cellules épithéliales tubulaires du greffon rénal présentant des lésions de néphropathie chronique d'allogreffe (NCA). L'hypothèse de la présente étude est que la TEM peut survenir tôt après la transplantation, avant l'installation de la NCA. Nous avons étudié 27 biopsies protocolaires de transplant, pratiquées trois mois après la greffe et en l'absence de détérioration aiguë de la fonction du greffon (M3), ainsi que 19 biopsies faites lors de l'implantation du greffon (T0). Les marqueurs de TEM étudiés en immunohistochimie étaient : la sous-expression de E-cadhérine et de la cytokératine, la translocation cytoplasmique de Beta-caténine, et l'expression tubulaire de novo de protéines normalement exprimés par les fibroblastes : vimentine, alpha-actine du muscle lisse et S100A4. L'intensité de la TEM a été évaluée par une méthode semi-quantitative. La TEM est détectable à M3 sur un tiers des greffons, et exceptionnellement à T0. Une corrélation significative est observée entre l'intensité de la TEM et le temps d'ischémie froide time ($p=0.009$ et $p=0.036$ pour la translocation de beta-caténine et l'expression de la vimentine, respectivement). Nous en concluons que la TEM survient tôt (dès le troisième mois) et fréquemment (1/3) au cours de la transplantation rénale, possiblement favorisée par l'ischémie froide. La TEM pourrait être un des mécanismes de la NCA.

Lymphomes après transplantation rénale : résultats à 5 ans du registre français

Sophie Caillard, Caroline Lelong, Fabienne Pessione, Bruno Moulin
CHU Strasbourg

Les lymphomes représentent une complication préoccupante après transplantation rénale. Afin d'évaluer leur incidence, leur présentation et leur pronostic, un registre français des lymphomes post-transplantation (LPT) a été mis en place depuis 1998.

Patients : 227 nouveaux cas de LPT ont été recensés prospectivement entre janvier 1998 et décembre 2003 dans 35 centres de transplantation français. Les critères d'inclusion étaient l'âge du receveur supérieur à 18 ans au moment de la greffe et une greffe de rein seul.

Méthodes : les facteurs de risque de survenue de lymphome et de survie des patients ont été déterminés par la construction de courbes de Kaplan-Meier. Les différents paramètres ont été comparés par le test du log-rank.

Résultats : l'incidence cumulative des LPT est de 0,45% à 1 an, 0,82% à 3 ans et 0,9% à 4 ans. Les receveurs (152 H, 75 F) étaient âgés de 22 à 75 ans au moment du diagnostic de LPT (moyenne 52 ± 12 ans). Le délai médian entre la greffe et le diagnostic était de 66 mois (1 à 268) dont 26% de LPT précoces (<18 mois). 87 % des receveurs étaient EBV positifs avant la transplantation et 10% étaient positifs pour les virus des hépatites C ou B. La plupart des patients ont reçu une quadruple immunosuppression incluant des anticorps polyclonaux et un anticalcineurine. Le lymphome avait une localisation unique dans 60% des cas et multiple dans 40% des cas. Il s'agissait d'un lymphome du greffon dans 41 cas, d'un lymphome cérébral dans 28 cas, d'un lymphome digestif dans 47 cas et d'un lymphome ganglionnaire dans 50 cas. 60% des patients étaient classés en stades 1 et 2 et 40% en stades 3 et 4 selon la classification d'Ann Harbor. 6% des LPT étaient de type T. 70% des tumeurs étaient EBV positives, 50% étaient polymorphes et 70% des échantillons étudiés étaient monoclonaux. La majorité des patients ont été traités par réduction de l'immunosuppression, 20% par anti-viraux, 35% par anti-CD20, 50% par chimiothérapie et 25% par exérèse chirurgicale (18 transplantectomies). 15% des patients sont retournés en dialyse.

Les facteurs de risque de LPT étaient la séronégativité pour EBV et l'âge du receveur inférieur à 25 ans ou supérieur à 60 ans. La survie globale des patients atteints de LPT est de 73% à 1 an, 66% à 3 ans et 61% à 5 ans. Les paramètres influençant négativement la survie sont le délai tardif du LPT, sa localisation en sites multiples et en dehors du greffon rénal, les stades 3 et 4 de la classification d'Ann Harbor et la séropositivité pour le VHC ou le VHB.

Conclusion : L'analyse de cette large cohorte nationale donne des informations importantes sur l'incidence, la présentation et l'évolution des LPT en fonction de leur localisation et de leur traitement. Elle permet l'identification des facteurs de risque de développement des lymphomes et des paramètres qui influencent la survie des receveurs.

Hétérogénéité régionale d'accès à la liste d'attente à la greffe hépatique en 2004

Savoye E, Grimaldi C, Tuppin P
Saint-Denis

L'absence de données épidémiologiques sur les défaillances hépatiques terminales nécessitant une greffe rend difficile l'estimation de l'accès des malades à cette greffe. Une première approche est la comparaison des taux d'inscriptions départementaux à ceux de mortalité pour les maladies de l'appareil digestif et les cirrhoses.

Les données utilisées sont saisies lors de l'inscription du malade dans le système Cristal de l'Agence de la biomédecine. Cette analyse porte sur les 6701 malades inscrits entre 1998 et 2004 de nationalité française. Les taux d'inscription ont été calculés selon le lieu de domicile du malade au moment de l'inscription. Afin de réduire les variations temporelles, un taux annuel moyen a été calculé entre 1998 et 2004, soit 7 ans, car avant 1998 la fiabilité du lieu de domicile est sujette à caution. Les données de mortalité ont été obtenues auprès du Cepi Dc de l'INSERM pour l'année 1999, mais elles ne sont pas disponibles pour la Corse au niveau départemental et les DOM. En 1999, Parmi les 933 malades inscrits : 31% avaient une cirrhose alcoolique, 23% une cirrhose post-hépatite virale, 15% une tumeur hépatique, 11% une pathologie biliaire, et 20% une autre pathologie

Le taux d'inscription annuel obtenu est de 16 par million d'habitants et il oscille fortement selon les départements : 24 ont un taux moyen inférieur à 11,6 pmh et 21 un taux supérieur à 19,1 pmh. Les taux les plus élevés se retrouvent surtout dans les départements du grand sud-est avec un maillage territorial d'équipes plus important. Certaines équipes sont au sein de région où les taux d'inscription sont relativement faibles. Le taux de mortalité par maladies de l'appareil digestif était de 40 pmh en 1999 avec une prédominance dans les départements du nord, de l'ouest, du centre et de l'est de la France. Leur répartition diffère de celle des taux d'inscription et il n'existe pas de corrélation de ces taux entre les départements ($r=-0,2$). Des résultats similaires sont obtenus pour les cirrhoses.

Cette première tentative d'analyse descriptive doit servir de base à une exploration plus détaillée des différences géographiques observées mais aussi à une réflexion sur la demande et l'accès des malades à la liste d'attente.

Incidence des complications artérielles post transplantation hépatique : analyse de 499 transplantations consécutives dans le même centre

Bonaccorsi E, Maxime A, Meyer C, Ellero B, Woehl-jaegle M L, Greget M, Jaeck D, Cinqualbre J, Wolf P
CHU Strasbourg

Introduction : Les complications artérielles après transplantation hépatique (TH) : thrombose de l'artère hépatique précoce ou tardive, sténose et rupture de faux anévrisme représentent, en raison d'un taux élevé de morbidité et de mortalité, un défi pour les équipes de transplantation.

Objectif : Evaluation de l'incidence, des facteurs de risque, des traitements et de l'évolution des complications artérielles post-transplantation hépatique.

Patients et méthode : Etude rétrospective de 499 TH consécutives pratiquées dans un seul centre durant la période de 1996 à 2003.

Résultats : Entre 1996 et 2003, 499 TH ont été réalisées dont 470 transplantations sur 416 patients avec un âge supérieur à 15 ans. L'âge moyen des receveurs est de 51ans +/- 11 ans (15.6-72.6). 292 patients sont de sexe masculin, 124 sont de sexe féminin. Les patients sont divisés en 4 groupes : groupe contrôle (Cont.) : 416 patients ; groupe thrombose artère jusqu'au 30ème jour post-op (Précoce) : 19 patients ; groupe thrombose après le 30ème jour post-op (Tardif) : 16 patients ; groupe sténose (Sténose) : 18 patients. Parmi les facteurs de risque analysés, le temps d'ischémie froide est supérieur dans le groupe Précoce (707 mn +/- 138) comparativement au groupe Tardif (578 mn +/- 147) ($p=0.008$). Le temps opératoire est également supérieur dans le groupe Précoce (363 mn +/- 80) par rapport au groupe Tardif (290 mn +/- 50) ($p=0.032$). L'incidence de l'utilisation d'un greffon iliaque est supérieure dans les groupes avec complication artérielle par rapport au groupe contrôle ($p<0.05$). Le taux de retransplantation est de 84% dans le groupe Précoce et de 56% dans le groupe Tardif avec respectivement un taux de mortalité de 16% et de 44%. Les procédures endo-vasculaires sont pratiquées sur 88% des patients du groupe Sténose avec une mortalité de 0%, un seul patient a évolué vers la thrombose artérielle tardive.

Conclusion : L'incidence globale des thromboses artérielles est de 7.4% avec une mortalité de 28%. L'utilisation du greffon iliaque est un facteur de risque pour les complications artérielles. La retransplantation donne de bons résultats pour le traitement de la thrombose précoce. Les procédures endo-vasculaires présentent un taux de réussite de 94% pour le traitement des sténoses.

Le C4d : un marqueur de rejet en transplantation hépatique

Lorho R, Turlin B, Aqodad N, Triki N, de Lajarte-Thirouard AS, Camus C, Lakehal M, Compagnon P, Dupont-Bierre E, Meunier B, Boudjema K, Messner M
CHU Rennes

Le rejet aigu est une complication fréquente en transplantation hépatique. L'analyse histologique du greffon est l'examen de référence. Le diagnostic peut être difficile à affirmer en cas d'hépatite C associée. Le C4d est un marqueur de l'activation du système du complément fréquemment utilisé en transplantation rénale et cardiaque pour déterminer la composante humorale d'un rejet aigu. Le C4d a été très peu étudié en transplantation hépatique. Dans un abstract présenté cette année au congrès américain de transplantation, le C4d pourrait être un marqueur différentiel entre le rejet aigu et la récurrence virale C. Cette étude avait pour but de confirmer cette hypothèse.

36 biopsies hépatiques de 34 patients transplantés hépatiques entre 1993 et 2005 ont été étudiées rétrospectivement. 17 Patients avaient été transplantés pour une cirrhose alcoolique, 14 pour une cirrhose virale C et 3 pour une autre cause. Les biopsies étaient demandées pour suspicion de rejet dans 15 cas, pour évaluer la récurrence virale C dans 5 cas ou systématiquement à 1 an de greffe dans 16 cas. Un fragment de la biopsie était fixé dans le formol, inclus en paraffine et coloré par les colorations standards et un fragment était congelé pour l'étude de l'expression du C4d. 13 des 36 biopsies examinées étaient normales. 11 étaient en faveur d'un rejet (9 aigus et 2 chroniques). 5 étaient en faveur d'une récurrence virale C. Pour 2 biopsies on ne pouvait pas faire la différence entre un rejet aigu et une récurrence virale C. 7 des 30 biopsies étaient marquées par le C4d. 5 des 11 biopsies de rejet étaient positives (3 sur les 9 rejets aigus et 2 sur les 2 rejets chroniques). En cas de récurrence virale C aucune des biopsies n'étaient marquées par le C4d. Dans les 2 cas où il existait une incertitude entre le rejet ou la récurrence virale on ne retrouvait pas le C4d et l'évolution dans les mois suivants confirmait l'hypothèse d'une récurrence virale C.

Cette étude soulignait l'intérêt du marquage C4d en transplantation hépatique. Le C4d semble être un marqueur sensible du rejet chronique et de certains rejets aigus. Son absence en cas de doute diagnostique entre une récurrence virale C et un rejet aigu oriente vers la récurrence virale C. Cette étude préliminaire nous incite à prescrire plus largement le marquage C4d en transplantation hépatique.

La monothérapie mycophenolate mofetyl (MMM) est possible après transplantation hépatique (TH) en cas d'effets indésirables sévères aux anticalcineurines (ACN)

Dharancy S, Sammartino C, Declerck N, Iannelli A, Mathurin P, Gugenheim J, Pruvot FR
CHU Lille

L'utilisation des ACN après TH induit des effets indésirables sévères parmi lesquels l'insuffisance rénale chronique (IRC). Dans ce cas, la plupart des centres de TH proposent une diminution des doses d'ACN (stratégie d'épargne en ACN). Néanmoins, pour certains patients (pts) cette stratégie n'est pas suffisante pour améliorer la fonction rénale. L'arrêt des ACN aboutissant à une MMM a été évalué dans quelques séries de faibles effectifs de pts avec toxicité aux ACN (TACN). Ces études ont rapporté un risque de rejet aigu de 20 à 60%.

Objectif : Evaluer les résultats de la MMM chez des transplantés hépatiques présentant une TACN.

Méthodes : Les pts bénéficiant d'une MMM pour une TACN sévère étaient identifiés dans 2 centres de TH. Trois périodes étaient analysées : 1) période avec dose conventionnelle d'ACN au cours de laquelle s'est développée la TACN, 2) période d'épargne en ACN et 3) période de la MMM. Les variables suivantes étaient collectées au cours des 3 périodes : paramètres biologiques du fonctionnement du greffon hépatique (taux prothrombine, albumine, bilirubine, TGP, TGO), fonction rénale (créatinine, clairance calculée de la créatinine: ClCr) et les paramètres métaboliques (glycémie, lipides). Les 2 critères d'évaluation retenus étaient : a) le fonctionnement du greffon et b) la fonction rénale. L'IRC était considérée comme modérée pour une ClCr inférieure à 60 ml/min. L'analyse statistique reposait sur les paired-T tests (Wilcoxon et T tests).

Résultats : 42 pts (8F, 34M, âge moyen: 47.2 ans) ont été traités par MMM pour une TACN. Le MMF était introduit en moyenne 67 mois après TH et le suivi moyen des pts était de 37 mois. Les motifs de la MMM étaient une IRC dans 88% des cas et des troubles métaboliques dans 12% des cas. La TH était réalisée pour cirrhose alcoolique dans 40% des cas, CHC dans 21% des cas et cirrhose virale C dans 17% des cas. Concernant le fonctionnement du greffon les paramètres n'étaient pas significativement modifiés au cours des 3 périodes: bilirubine totale moyenne de 10.4, 10.7 et 10.2 mg/L, taux de prothrombine de 86, 88 et 88%, albumine à 40, 41 et 41 mg/L, taux moyen de TGO de 76, 34 et 30 IU/L, taux moyen de TGP de 74, 34 et 30 IU/L (ns) respectivement. 2 pts ont présentés un épisode de rejet aigu au cours de la période MMM (incidence de 5%) conduisant la réintroduction des ACN. 3 décès étaient observés (infarctus du myocarde et choc septique). Concernant la fonction rénale, la ClCr diminuait de 98 ± 38 à 57 ± 32 mL/min au cours de la première période ($p < 0.000001$), n'était pas significativement modifiée au cours de la période d'épargne (57 ± 32 à 46 ± 14 mL/min, $p = 0.06$) et augmentait de 46 ± 14 à 55 ± 21 mL/min ($p = 0.003$) au cours de la période de MMM. Une poursuite de la dégradation de la fonction rénale conduisait à la dialyse chez 3 pts malgré l'arrêt des ACN.

Conclusions : Cette étude suggère que la MMM serait faisable et utile pour prévenir l'IRC induite par les ACN sans risque majeur de dysfonctionnement du greffon hépatique. Des études complémentaires sont requises pour confirmer l'intérêt de la MMM chez les pts transplantés hépatiques avec TACN.

Rejet sous traitement par interféron alpha après transplantation hépatique

Walter T, Dumortier J, Scoazec JY, Boillot O
Hôpital Edouard Herriot, Lyon

L'interféron alpha (IFN) est la base du traitement de la récurrence de l'hépatite C après transplantation hépatique (TH). Un de ses effets secondaires potentiels est la survenue d'un rejet. Le but de ce travail est de rapporter notre expérience à partir de 70 patients traités.

Patients et méthodes : Entre octobre 1990 et décembre 2004, 120 malades ont été transplantés pour cirrhose virale C dans notre centre et 70 patients ont été traités pour une récurrence histologique de l'hépatite C après TH (58%). Le traitement antiviral était débuté 19 mois [3-98] après la TH. Un suivi régulier comprenait une surveillance des paramètres biologiques hépatiques, virologique (PCR VHC quantitative) et histologique (ponction-biopsie hépatique tous les 3 mois en cours de traitement puis tous les 6 mois après traitement, ou en cas d'élévation des transaminases). Le rejet était défini histologiquement devant l'association de (1) lésions inflammatoires des canaux biliaires, (2) lésions d'endothélium et (3) absence de lésions nécrotico-inflammatoires intra-lobulaires.

Résultats : Quinze des 70 patients traités (21%) ont développé un rejet aigu en cours de traitement. Dix de ces patients (67%) avaient eu un épisode de rejet antérieur au traitement antiviral. Les patients étaient traités depuis 8 mois [1-15] avant l'épisode de rejet. Au moment du rejet, les ALT étaient anormales chez 60% des patients. Le traitement immunosuppresseur comportait de la ciclosporine (27% des patients, ciclosporinémie à 125 ng/ml [89-164]) ou du tacrolimus (73%, FKémie à 10.3 ng/ml [4.4-17.1]). L'intensité du rejet était classée selon le score de BANFF (33% léger, 60% modéré, 7% sévère). Le traitement du rejet consistait en : arrêt transitoire de l'IFN (47% des patients), et/ou augmentation du traitement immunosuppresseur et/ou bolus de corticostéroïdes (20%). Ce traitement permettait une résolution rapide (2 mois [1-28]) du rejet dans 73% des cas, et il persistait dans 27% des cas, pendant 15 mois [8-22]. Aucun patient n'a développé un rejet chronique et aucune retransplantation n'a été nécessaire après un suivi médian après le rejet de 3 ans [0.2-9.3]. La PCR VHC était négative en fin de traitement chez 44% des patients (33% chez les patients ayant présenté un rejet). Aucune des variables étudiées (traitement immunosuppresseur, données péri-TH, type de traitement antiviral, ...) n'était prédictive de la survenue d'un rejet sous IFN, en dehors de la présence d'un rejet antérieur au traitement antiviral.

Conclusion : Des signes histologiques de rejet apparaissent fréquemment en cours de traitement par IFN après TH. Un diagnostic précoce, reposant sur des biopsies systématiques, et une prise en charge précoce permettent une évolution favorable, sans nuire à l'efficacité du traitement antiviral.

La récurrence grave de l'hépatite C après transplantation hépatique : l'IL-4 est-elle responsable ?

Ben Othman S, Aoudjehane L, Podevin P, Chouzenoux S, Andrieux M, Soubrane O, Calmus Y, Conti F
Hopital Cochin, Paris

Introduction : Les mécanismes physiopathologiques responsables de la gravité de la récurrence virale C après transplantation hépatique sont encore mal compris, mais des facteurs immunologiques semblent impliqués. Nous avons étudié de façon rétrospective le profil de production de cytokines (Th1 et Th2) par les cellules mononucléées périphériques de patients transplantés pour cirrhose virale C.

Méthodes : 47 patients ont été évalués : 18 patients ayant une récurrence virale grave de l'hépatite C (score METAVIR * AIF2) ont été comparés à 15 patients ayant une récurrence minimale (< AIF2) et à 14 patients transplantés stables non infectés par le virus C. La lymphothèque a été constituée 3 ans après la transplantation avant tout traitement antiviral. L'activation lymphocytaire T a été mesurée par cytométrie de flux (CD25, CD69) et les cytokines (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, TNF α , INF γ) ont été dosées dans les surnageants de culture par la technique CBA (Cytometric Bead Array) après 24 h de stimulation par PMA-ionomycine.

Résultats : Les 3 groupes de patients étaient comparables pour l'âge (respectivement : 55 \pm 6, 57 \pm 5 et 49 \pm 7 ans), et le sexe ratio H/F (respectivement : 10/8, 9/6 et 6/9). L'activation T était comparable dans les trois groupes, ainsi que la production d'IL-2, d'IL-5, d'IL-10, de TNF α et d'INF γ . En revanche, la production d'IL-4 était significativement plus élevée chez les patients avec une récurrence grave par rapport aux autres groupes de patients (respectivement : 1134 \pm 486 vs 240 \pm 72 vs 87 \pm 46 pg/ml ; p=0,01).

Conclusion : La production d'IL-4 par les cellules périphériques est augmentée en cas de récurrence virale C grave après transplantation hépatique, ce qui confirme nos résultats obtenus au sein du greffon. L'IL-4 pourrait donc être impliquée dans l'évolution vers la chronicité de la récurrence virale C après transplantation hépatique. La production d'IL-4 par les cellules mononucléées sanguines pourrait permettre de prédire le risque évolutif de cette récurrence virale.

Résultats de 7 ans d'expérience en transplantation hépatique adulte à partir de donneur vivant

Boillot O, Adham M, Dumortier J, Boucaud C, Bouffard Y, Sagnard P
Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Buts : Evaluer les résultats globaux et dans le temps de la transplantation adulte à partir de don-neur vivant (THADV).

Patients et méthodes : De décembre 1998 à décembre 2004, 48 THADV ont été réalisées chez 27 hommes et 21 femmes d'un âge médian de 52,5 ans (18 – 66). Les principales maladies hépatiques étaient des cirrhoses d'origine alcoolique (n=21) et virales (n=21). Dans 71% des cas, la cirrhose était classée Child C et 39,6% des patients avaient un carcinome hépatocellulaire. Chez les donneurs, le foie droit sans la veine sus-hépatique droite a été prélevé dans 46 cas et le foie gauche avec la veine sus-hépatique médiane dans 2 cas. Le ratio médian entre le poids du greffon et celui du receveur était 1,24 (0,74-1,99). Les résultats de 2 périodes entre 1998 et 2001 d'une part (groupe 1, n=21) et entre 2002 et 2004 (groupe 2, n=27) d'autre part ont été analysés.

Résultats : La survie actuarielle des patients à 1, 2 et 3 ans a été respectivement de 93,7%, 89,6% et 85,4%. Les complications biliaires et vasculaires (thrombose partielle de la veine porte et sténose artérielle) ont concerné respectivement 18,7%, 10,4% des patients. Aucune thrombose de l'artère hépatique n'est survenue. Un seul patient a été retransplanté après 1,5 ans pour dysfonction chronique du greffon sans cause vasculaire. La comparaison des groupes 1 et 2 montre une survie à 1 et 2 ans des patients respectivement de 90,5% versus 96,3% et 77,3% versus 96,3% et l'occurrence de complications biliaires de 33,3% versus 7,4% (p<0,05).

Conclusions : En dépit de la gravité manifeste de la maladie hépatique chez la majorité des patients, la transplantation hépatique adulte à partir de donneur vivant a été associée à d'excellents résultats qui se sont améliorés avec le temps.

La perforation intestinale est la première complication après transplantation hépatique pour atrésie des voies biliaires chez l'adulte

Thouvenin M, Scatton O, Massault Pp, Bernard D, Dousset B, Calmus Y, Conti F, Soubrane O

Hopital Cochin, Paris

Après transplantation hépatique (TH) pédiatrique pour atrésie des voies biliaires (AVB), la perforation intestinale est une complication fréquente pour laquelle des facteurs de risques ont été identifiés (intervention longue, re-intervention précoce, thrombose portale). Chez 20% des enfants atteints d'une AVB l'intervention de Kasai réalisée peu de temps après la naissance permet un bon drainage biliaire avec une fonction hépatique subnormale jusqu'à l'adolescence. La transplantation hépatique est souvent nécessaire à l'âge adulte.

Le but de cette étude était d'évaluer les complications post-opératoires des patients adultes transplantés pour AVB.

Entre 1991 et 2004, 15 TH ont été réalisées chez 12 patients adultes atteints d'AVB dans notre centre. L'âge médian de ces patients était de 21 ans (range 14-28), 4 avaient subi une anastomose porto-systémique, en période d'attente, pour hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes.

La perforation intestinale était la complication la plus fréquente : 5 patients ont présentés 7 épisodes de perforation intestinale, dont un a conduit au décès du patient. La médiane de survenue de la perforation est de 15 jours post-TH (range : 9-23). Elle était le plus souvent localisée sur le duodénum (4 cas) et pouvait être liée à des lésions duodénales survenues au cours d'une hépatectomie difficile. Dans les 3 autres cas, la perforation était localisée à distance de la région de dissection.

Tous ces patients ont subi une nouvelle intervention, 6 perforations ont été suturées, la dernière à nécessité d'une iléostomie qui a été fermée dans un deuxième temps. Tous ces patients sauf un ont présenté une infection fongique grave.

Le temps d'intervention et la thrombose portale précoce n'étaient pas des facteurs de risque de perforation chez ces patients adultes. Cependant, 3 des 4 patients qui avaient eu une anastomose porto-systémique en pré-TH ont fait une perforation. La médiane de culots globulaires transfusés en per-op était de 6 (range : 0-17) chez les patients avec perforation et 3 (range : 0-9) chez les patients sans perforation. Trois retransplantations en urgence ont été nécessaires et ont toujours été compliquées par une perforation intestinale.

Quatre patients ont présenté une complication biliaire : 3 sténoses et 1 fuite biliaire post-TH. La perforation intestinale semble être une complication fréquente et spécifique de la transplantation pour AVB chez l'enfant comme chez l'adulte. Cette complication survient surtout dans les premières semaines post-TH après une hépatectomie difficile, des lésions duodénales, un apport transfusionnel important, et/ou une retransplantation. Chez ces patients une thérapie antifongique agressive est indispensable.

L'évaluation des modifications précoces et tardives de la fonction de l'oreillette droite dans la transplantation cardiaque de type bicave par l'intermédiaire du doppler tissulaire (strain-strain rate)

Sirbu C, Mattei MF, Villemot JP, Carreaux JP, Schjoth B, Claus P, Dhooge J, Sutherland GR, Rademakers F
Hôpital de Brabois, Nancy

Objectifs : L'évaluation des fonctions : contractile, de réservoir et de conduit de l'oreillette droite (OD) en utilisant les indicateurs strain (ε) et strain rate (SR) après transplantation cardiaque (TC) de type bicave.

Méthodes : 24 patients avec TC de type bicave (groupe A) ont été inclus en 2 sous-groupes : A1 (20 patients) au delà de la première année de greffe, et A2 (4 patients) durant la première année post-greffe. Les modifications tardives ont été étudiées en fonction de l'âge du greffon pour 2 catégories : A1a (11 patients) entre 18-39 ans et A1b (9 patients) entre 40-63 ans. 24 sujets normaux (groupe B) en 2 catégories d'âge : B1 (14 sujets) entre 20-37 ans et B2 (10 sujets) entre 40-60 ans ont été le contrôle. Les modifications précoces ont été évaluées dans le sous-groupe A2, tous les mois, durant les 3 premiers mois après la TC.

L'étude a été réalisée en échocardiographie standard (ETT), suivie de Doppler tissulaire (DTI). Les indicateurs évalués ont été : le déplacement de l'anneau tricuspide latéral durant la systole (TAPSE), l'onde E, l'onde A, E/A du flux tricuspide ; l'onde E', l'onde A', E'/A', au niveau de l'anneau tricuspide. La fonction de l'OD a été étudiée en DTI couleur, par l'intermédiaire des valeurs maximales des ε ; et SR pour la déformation longitudinale de la paroi latérale de l'OD durant les périodes : contractile, de réservoir et de conduit.

Résultats : Pour la période contractile les indicateurs pour le groupe A1a sont plus bas comparatif au groupe de contrôle B1 : l'onde A : 0.36 ± 0.07 m/s vs. 0.45 ± 0.13 m/s ($p < 0.04$) ; l'onde A' : 0.09 ± 0.02 m/s vs. 0.12 ± 0.03 ($p < 0.02$) ; ε max. : -21.1 ± 4.9 % vs. -38.1 ± 15.6 % ($p < 0.01$) ; SR max. : -3.9 ± 1.6 s⁻¹ vs. -5.8 ± 1.9 s⁻¹ ($p < 0.01$).

Le groupe A1b présente aussi des valeurs plus basses par rapport au contrôle B2 : l'onde A : 0.42 ± 0.13 m/s vs. 0.54 ± 0.07 m/s ($p < 0.04$) ; l'onde A' : 0.08 ± 0.02 m/s vs. 0.15 ± 0.01 ($p < 0.01$) ; ε max. : -19.2 ± 7.3 % vs. -42.1 ± 11.3 % ($p < 0.001$) ; SR max. : -3.7 ± 1.3 s⁻¹ vs. -7 ± 2.1 s⁻¹ ($p < 0.001$).

Durant la période de réservoir il y a aussi des différences significatives entre le groupe A1a et B1 : TAPSE : 1.54 ± 0.28 cm vs. 2.7 ± 0.4 cm ($p < 0.001$) ; ε max. : 38.7 ± 21.7 % vs. 95.4 ± 35.8 % ($p < 0.001$) ; SR max. : 3.3 ± 2.5 s⁻¹ vs. 7.6 ± 3.6 s⁻¹ ($p < 0.001$) ; et entre le groupe A1b et B2 : TAPSE : 1.48 ± 0.3 cm vs. 2.5 ± 0.2 cm ($p < 0.001$) ; ε max. : 34.8 ± 19.1 % vs. 65.3 ± 14.8 % ($p < 0.01$) ; SR max. : 3.03 ± 1.2 s⁻¹ vs. 5.3 ± 2.8 s⁻¹ ($p < 0.01$).

La période de conduit a montré aussi des valeurs plus basses pour les transplantés vs. contrôle, tant entre les groupes A1a et B1 : l'onde E : 0.59 ± 0.11 m/s vs. 0.63 ± 0.09 m/s ($p < 0.05$) ; l'onde E' : 0.1 ± 0.03 m/s vs. 0.16 ± 0.02 ($p < 0.03$) ; ε max. : -18.8 ± 15.7 % vs. -64.9 ± 28.5 % ($p < 0.001$) ; SR max. : -3.16 ± 2.2 s⁻¹ vs. -7.4 ± 2.09 s⁻¹ ($p < 0.001$), que entre les groupes A1b et B2 : l'onde E : 0.39 ± 0.14 m/s vs. 0.46 ± 0.13 m/s ($p < 0.05$) ; l'onde E' : 0.06 ± 0.01 m/s vs. 0.13 ± 0.02 ($p < 0.02$) ; ε max. : -16.1 ± 10.3 % vs. -26.6 ± 12.5 % ($p < 0.002$) ; SR max. : -3.36 ± 1.1 s⁻¹ vs. -4.6 ± 2.1 s⁻¹ ($p < 0.04$).

Pour le groupe A2, l'évaluation en dynamique des indicateurs ε/SR a montré une tendance légère à l'augmentation des valeurs.

Conclusion : Les indicateurs par ε/SR pour la fonction de l'OD chez les patients avec TC sont nettement réduits comparatif aux sujets normaux ; cela pourrait être en relation avec une dysfonction du cœur droit après TC et/ou avec la péricardectomie.

L'évérolimus (Certican®) en transplantation cardiaque de novo : résultats à 48 mois d'une étude comparative randomisée multicentrique

S Varnous, P Boissonnat, P De Lentdecker, L Sebbag, I Gandjbakhch
Novartis Rueil-Malmaison

L'évérolimus (Certican®) est un nouvel immunosuppresseur qui inhibe la prolifération du lymphocyte T induite par les facteurs de croissance. Cette action est complémentaire de celle de la ciclosporine. Nous rapportons ici les résultats à 48 mois d'une étude multicentrique internationale qui avait mis en évidence une diminution significative du rejet aigu et de la maladie coronaire du greffon sous évérolimus en comparaison de l'azathioprine à 1 et 2 ans.

Méthodes : au total, 634 patients ont été inclus dans l'étude et randomisés en 3 groupes recevant respectivement l'évérolimus aux doses de 1,5mg et 3mg et l'azathioprine à la dose de 1 à 3mg/kg/jour en association avec une dose standard de Néoral®, des corticoïdes et des statines.

Résultats : l'incidence du paramètre composite d'efficacité (RABP \geq 3A, RA avec retentissement hémodynamique, perte de greffon, décès ou perdus de vue) était significativement plus faible dans les groupes traités par évérolimus 1,5mg ou 3mg (50,7% et 39,3%) vs AZA (60,7%) ($p < 0,001$). La survie était similaire dans les 3 groupes (84,7% et 83,9% vs 86%). Les infections virales étaient moins fréquentes et l'incidence de l'infection à CMV était significativement plus faible sous évérolimus 1,5mg et 3mg (7,2% et 7,1%) que sous AZA (21%) ($p < 0,0001$). L'incidence des infections bactériennes était plus élevée sous évérolimus 1,5mg (37,8%) et 3mg (43,1%) comparativement à l'AZA (27,6%).

La proportion de patients présentant des événements cardiaques majeurs non fatals était respectivement de 13,55% dans le groupe AZA vs 9,48% dans le groupe évérolimus 3mg ($p = 0,22$) et 7,8% dans le groupe évérolimus 1,5mg ($p = 0,038$). La créatininémie était plus élevée sous évérolimus (182, 223 vs 147 $\mu\text{mol/l}$) ($p < 0,05$), mais il n'y avait aucune différence en ce qui concerne les valeurs de HDL et LDL (moyennes et augmentations vs baseline).

Conclusion : Ces résultats confirment la supériorité de l'évérolimus en termes d'efficacité en comparaison de l'azathioprine, ainsi que le bénéfice sur les infections à CMV après un suivi de 48 mois. La dose de 1,5mg présente un meilleur profil de tolérance et montre des résultats intéressants sur les événements cardiaques majeurs non fatals.

Résultats à long terme de la transplantation combinée cœur-rein: une expérience multicentrique française

Vermes E, Sebbag L, Leprince P, Pavie A, Obadia J, Loisançe D, Kirsch M
Hopital Henri Mondor, Créteil

Introduction : Les résultats de la transplantation combinée cœur-rein (CR) ont, le plus souvent, été rapporté par des équipes monocentriques incluant un faible nombre de patients. Le but de cette étude a été d'analyser les résultats à long terme de la transplantation CR dans une large cohorte de patients.

Méthode : Entre 1984 et 2005, 58 patients issus de 3 centres français ont bénéficié d'une transplantation combinée CR. Il s'agissait de 53 hommes et 5 femmes, âgés de 48.6 ± 11.4 ans, fraction d'éjection moyenne de 25.5 ± 11.2 %, résistances vasculaires pulmonaires moyenne de 2.9 ± 1.6 W. Tous les patients ont reçu une triple immunosuppression par anticalcineurine, stéroïdes et azathioprine ou mycophenolate.

Résultats : 11 patients (26.8%) ont présenté au moins un épisode de rejet aigu myocardique nécessitant un traitement ($\geq 1b$). La probabilité d'être indemne de rejet à 6 mois et 1 an suivant la transplantation est de 71.6 ± 7 % et de 68.5 ± 7 % respectivement. Deux patients (6.1%) ont développé une maladie coronaire du greffon (MCG) angiographique. La probabilité d'être indemne de MCG à 1 et 5 ans est de 93.7% et 86.5% respectivement. La mortalité à 1 mois, 1, 5 et 10 ans est de 77.6%; 61.8%; 54.2% et 45.5% respectivement, identique à celle observée chez les 7500 transplantés cardiaques français durant la même période (82.1%; 71.7%; 60.4% et 45% respectivement). Il y a une tendance à une amélioration de la survie durant la période 1995-2005 comparée à la période 1984-1994.

Conclusion : La mortalité à long terme de la transplantation combinée cœur rein est similaire à celle de la transplantation cardiaque isolée en France. L'incidence des rejets aigus myocardiques et de la maladie coronaire du greffon semble faible dans cette population.

L'évaluation par l'intermédiaire du Doppler tissulaire (strain/strain rate) de la compli- ance relative des 2 composantes : donneur et récepteur de l'oreillette gauche en transplantation cardiaque de type biatriale au delà de 10 ans de suivi

Sirbu C, Mattei MF, Villemot JP, Claus P, Dhooge J, Sutherland GR, Rademakers F
Nancy

Introduction : La compli-
ance de l'oreillette gauche (OG) est altérée après la transplantation
cardiaque (TC) de type Shumway et pourrait contribuer à l'augmentation des dimensions
de l'OG à long terme. Comme la pression de l'OG est constante, la différence entre l'al-
longement de la paroi des 2 composantes : donneur et récepteur de l'OG durant la pério-
de de réservoir pourrait représenter un indicateur non-invasif pour la compli-
ance relative des 2 composantes, mais cela n'a pas été encore étudiée. L'imagerie par l'intermédiaire du
strain (ε) et strain rate (SR) est une nouvelle technique non-invasive qui permet de
détecter précocement les anomalies de la fonction myocardique régionale.

Objectifs : L'évaluation de la compli-
ance relative des 2 composantes de la paroi de l'OG
chez les patients avec TC de type biatriale, au delà de 10 ans de suivi.

Méthodes : Pour 20 patients avec TC de type biatriale(l'âge du coeur entre 35-62 ans)et
fonction ventriculaire gauche (VG) normale, la fonction de réservoir de l'OG a été évaluée
par l'intermédiaire du Doppler tissulaire (DTI) couleur, 12.95 ± 2 ans au delà de la greffe(10
à 18 ans). Pour un cycle cardiaque avec simultanéité de l'onde P atriale du donneur et de
l'onde P' du récepteur et sans onde P' du récepteur durant la systole de VG, la période de
réservoir de l'OG a été définie entre la fermeture de la valve mitrale (FVM) et l'ouverture
de la valve mitrale(OVM). Le volume minime de l'OG (OG-Vmin) a été mesuré à la FVM et
le volume maxim (OG-Vmax) à l'OVM, en apical 4 chambres. Le strain longitudinal (ε)
a été mesuré pour les composantes donneur et récepteur de la paroi laterale de l'OG et le
ε total durant la période de réservoir a été calculé. La différence entre les 2
composantes parietales a été considérée comme indicateur de compli-
ance relative. Les résultats ont été comparés avec 20 sujets normaux de même âge (contrôle).

Résultats : Chez les patients transplantés les volumes de l'OG ont été significatif augmentés
en comparaison avec le groupe de contrôle : OG-Vmin : 83.13 ± 15.44 ml vs 26.1 ± 15.2
ml ($p < 0.001$), OG-Vmax: 124.81 ± 26.55 ml vs 57 ± 27.89 ml ($p < 0.001$). Le ε
total pour la période de réservoir du donneur a été: $48.52 \pm 15.16\%$, significatif plus aug-
menté en comparaison avec le récepteur $23.14 \pm 11.5\%$ ($p < 0.001$). La différence de l'al-
longement durant la période de réservoir entre les 2 composantes a été à $21.5 \pm 12\%$.
Pour les 2 composantes le ε total a été plus base par rapport au contrôle $58.88 \pm$
 16.37% ($p < 0.01$).

Conclusion : Chez les transplantés cardiaques de type biatriale avec une longue survie, la
fonction de réservoir de l'OG est altérée et les dimensions de l'OG sont augmentées.
L'imagerie par l'intermédiaire de strain/strain rate permet la quantification de la fonction de
réservoir pour les 2 composantes de l'OG et l'évaluation de leur compli-
ance relative.

Prévention de la bronchiolite oblitérante par thérapie cellulaire dans un modèle murin d'allogreffe trachéale hétérotopique

Brian E, Freguin C, Bessou JP, Lallemand F, Thuillez C, Plissonnier D
CHU Charles Nicolle, Rouen

Introduction : L'hypothèse de notre travail suppose la bronchiolite oblitérante comme la conséquence d'une agression de l'épithélium respiratoire, en réponse de laquelle survient la prolifération endoluminale.

Objectif : Prévenir la prolifération par une thérapie cellulaire autologue au receveur de façon à provoquer une cicatrisation épithéliale précoce du greffon.

Matériel et méthode : Le modèle était la transplantation intra-péritonéale de trachée chez le rat (souches Brown Norway et Lewis). La thérapie cellulaire consistait en l'injection de 10^6 cellules médullaires mononuclées Lew aux receveurs Lew. Cinq groupes ont été réalisés : allogreffes avec thérapie cellulaire intra-veineuse (IV) à J0 et J2, allogreffes avec thérapie cellulaire intra-péritonéale (IP) à J0 et J2, allogreffes sans traitement, isogreffes avec thérapie cellulaire IV à J0 et J2, isogreffes sans traitement. Les rats ont été sacrifiés à J10, J30 ou J45. L'analyse histologique était qualitative et quantitative par morphométrie, centrée sur l'obstruction de la lumière du greffon.

Résultats : Les isogreffes ne présentaient pas d'obstruction, avec ou sans thérapie cellulaire autologue. Comparativement, les allogreffes sans traitement étaient obstruées à $92 \pm 4\%$ à J30 et à $87,6 \pm 5\%$ à J45. La thérapie cellulaire IV permettait de réduire significativement et de manière spécifique l'obstruction trachéale des allogreffes à J30 ($67 \pm 10\%$ $p=0,049$) et à J45 ($64 \pm 4\%$ $p=0,034$).

Cardiopathie amyloïde de type AL : ne pas exclure le recours à la transplantation cardiaque !

Mignot A, Thierry A, Varnous S, Bridoux F, Desport E, Abou-ayache R, Belmouaz S, Gandjbakhch I, Touchard G
 CHU Poitiers

Introduction : L'amylose AL est une maladie systémique rare caractérisée par le dépôt d'une chaîne légère (CL) monoclonale d'immunoglobulines (Ig), le plus souvent lambda. Si l'atteinte rénale est la plus fréquente, c'est la cardiopathie amyloïde qui conditionne le pronostic, avec une médiane de survie inférieure à 6 mois.

Patient : Un homme de 46 ans est suivi pour une cardiopathie hypertrophique restrictive "idiopathique" depuis trois ans. Une biopsie rénale est réalisée pour l'apparition d'un syndrome néphrotique impur (hématurie microscopique) avec protéinurie de Bence-Jones lambda et IgG lambda monoclonale sérique. L'examen anatomopathologique révèle une néphropathie glomérulaire amyloïde (rouge Congo +) liée aux dépôts de CL lambda (AL). La cardiopathie est alors considérée comme amyloïde : aspect granité du septum interventriculaire qui est mesuré supérieur à 13 mm, un profil transmitral restrictif de type 3 en faveur de trouble de la compliance ventriculaire gauche ; enfin la fraction d'éjection ventriculaire gauche Simpson est altérée à 35%. Le bilan d'extension ne révèle pas d'autre atteinte, ni cutanéomuqueuse ni hépatique ni neurogène périphérique. Trois cures mensuelles de chimiothérapie Melphalan-Dexaméthasone (16mg IV J1 ; 40mg J1-J4) permettent l'obtention d'une très bonne réponse hématologique (réduction des CL libres sériques lambda supérieure à 50%). En revanche, la cardiopathie évolue vers le stade terminal d'insuffisance cardiaque congestive (score de Karnofsky :30). Le patient est inscrit sur la liste d'attente de transplantation cardiaque et une 4^{ème} cure composée de Dexaméthasone seule (40mg J1-J4) est effectuée.

Discussion : La transplantation cardiaque orthotopique est réalisée un mois après la 4^{ème} cure, permettant une amélioration de l'état général (score de Karnofsky :70). Le traitement immunosuppresseur associe ciclosporine A, mycophénolate mofétil et corticoïdes à doses décroissantes. Les 5^{ème} et 6^{ème} cures (Dexaméthasone : 40mg J1-J4) sont réalisées respectivement 6 et 10 semaines après la transplantation. Les biopsies endomyocardiques bimensuelles post-transplantation n'objectivent pas de dépôt amyloïde lambda ni de rejet aigu. Le recueil de cellules souches hématopoïétiques est programmé un mois après la 6^{ème} cure, soit 3 mois et demi après la transplantation cardiaque

La cardiopathie amyloïde AL demeure une indication exceptionnelle de la transplantation cardiaque. L'expérience anglaise (S. W. Dubrey et alli, J. Heart Lung Transplant 2004 ; 23 : 1142-53) concerne 24 patients transplantés cardiaques pour une cardiopathie amyloïde dont 17 de type AL. La survie des 7 patients ayant reçu une chimiothérapie après transplantation est de 36% à 5 ans, contre 20% en l'absence de chimiothérapie complémentaire. La récurrence de la cardiopathie amyloïde survenait dans un délai médian de 11 mois chez les patients ne recevant pas de chimiothérapie adjuvante.

Conclusion : La transplantation cardiaque réalisé chez notre patient permet d'envisager le recueil de cellules souches hématopoïétiques et une intensification thérapeutique, impensable initialement au vu de l'atteinte cardiaque. Il nous semble donc important de ne pas récuser systématiquement pour la transplantation cardiaque les patients jeunes avec une cardiopathie secondaire à une amylose AL, en l'absence d'autres atteintes viscérales sévères. Le bénéfice d'une intensification thérapeutique après transplantation cardiaque demeure cependant à évaluer.

Première greffe combinée rein/cœur chez un homme drépanocytaire homozygote : résultat à un an

Audard Vincent, Grimbert Philippe, Bachir Dora, Galacteros Frédérique, Abbou Claude, Loisançe Daniel, Lang Philippe, Kirsch Matthias, Vermes Emmanuelle
Hôpital Henri-Mondor, Créteil

Introduction : Les complications viscérales dégénératives chroniques notamment cardiaques et rénales sont un facteur de morbi-mortalité majeur chez les patients adultes atteints de drépanocytose homozygote. Nous rapportons notre expérience d'une première greffe combinée rein cœur chez un homme drépanocytaire homozygote.

Cas clinique : Monsieur J âgé de 23 ans est hospitalisé en Avril 2004 pour une greffe combinée rein/cœur. Il est hémodialysé depuis 2002 pour une insuffisance rénale terminale causée par une hyalinose segmentaire et focale diagnostiquée en 1998. Il présente une cardiomyopathie dilatée (fraction d'éjection = 35%, diamètre diastolique = 75mm) associée à une insuffisance mitrale importante malgré la mise en place d'un anneau mitral 4 ans plus tôt. En dépit de nombreuses transfusions il n'a aucun anticorps anti HLA. Le donneur et le receveur partagent 3 compatibilités HLA (1A, 1B, 1DR). Le traitement immunosuppresseur comporte un traitement d'induction par SAL associé à une corticothérapie et à du Cellcept. Le Prograf est débuté à J+ 3 post transplantation. Avant la greffe compte tenu d'un taux d'HbS à 6% aucune exsanguino transfusion n'est réalisée, le patient est néanmoins transfusé de deux culots globulaires pour maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 9 gr/dl et la circulation extracorporelle est réalisée en hypothermie modérée (34.9°C). Les complications post transplantation incluent : un hématome périgreffon rénal post op ainsi qu'un tamponnade à J10. A J+26 le patient présente un rejet cardiaque (3A) isolé répondant au traitement. Un an après la greffe au-cun épisode de rejet rénal n'est à déplorer. Une sténose de l'artère rénale non symptomatique est encours de d'évaluation. Aucune infection bactérienne n'a été documenté à ce jour et le patient présente deux greffons parfaitement fonctionnels (clearance de la créatininémie à 60ml/mn). Un support transfusionnel (intolérance à l'érythropoéitine recombinante) mensuel est nécessaire pour maintenir une hémoglobine à plus de 8 gr/dl.

Discussion : Il a été démontré que la greffe rénale pouvait être une option thérapeutique chez les patients drépanocytaires en insuffisance rénale chronique terminale. Il n'existe à notre connaissance aucune publication concernant la faisabilité d'une greffe cardiaque chez ce type de patient. La réalisation d'une greffe combinée rein cœur chez ces patients nécessitent une prise en charge multidisciplinaire notamment lors de la période peropératoire afin de limiter le risque de survenue de crises vaso-occlusives. La fonction des deux greffons à un an chez notre patient témoigne de la faisabilité de la greffe combinée rein/cœur.

Conclusion : La greffe combinée rein/cœur chez les patients drépanocytaires homozygotes peut être une alternative thérapeutique satisfaisante en cas de dysfonction cardiaque et rénale.

Progression des facteurs de risque cardio-vasculaires après greffe cardiaque : effet du traitement immunosuppresseurs et insuffisance rénale chronique

Hendawy A, Villar E, Pouteil-Noble C
Centre Hospitalier de Romans-sur-Isère

Introduction : Le but de cette étude est d'étudier la fréquence des facteurs de risque CV chez les greffés cardiaques, suivis pour IRC, au moment de la greffe et l'évolution de ces facteurs sous l'effet de traitement immunosuppresseur et de l'IRC.

Patients et Méthodes : 59 patients greffés cardiaques sont suivis en CHLS entre 1995 et 2002 pour insuffisance rénale chronique (IRC), on a étudié la fréquence des facteurs de risque CV et les autres co-morbidités au moment de la greffe cardiaque, de la première consultation néphrologique et au début de traitement par épuration extra rénale.

Résultats :

	Greffe cardiaque	1 ^{ère} consultation néphrologique	EER
HTA	28.8%	88.1%	95%
DIABETE	3.3%	22%	25%
DYSLIP	18.6%	67.7%	55%
TABAC	42.3%	16.9%	22.7%
ST. CAROT	3.3%	8.4%	15%
AOMI	3.3%	22%	35%
AVC	5%	8.4%	15%
CIRRHOSE	1.7%	3.3%	10%
BPCO	3.3%	5%	5%

Ces chiffres montrent :

- L'augmentation importante de l'incidence des facteurs de risque CV et des autres co-morbidités surtout entre la greffe cardiaque et la 1^{ère} consultation néphrologique, très probablement sous l'effet de traitement immunosuppresseurs et l'insuffisance rénale.
- La TA moyenne était autour de 144 +/- 24 pour le systole et 88 +/- 13 pour le diastole, et 44% des patients étaient sous bi-thérapie antihypertenseurs, l'apport sodé moyen était autour de 9.9 +/- 2.8 g / jour. Donc, un contrôle insuffisant de la TA chez ces patients. Les classes antihypertenseurs les plus utilisées étaient les diurétiques et les inhibiteurs calciques (66.1% et 55.9%) puis les IEC+ARA 2 (27.1%). L'effet néphro-protecteur des inhibiteurs calciques et des IEC et ARA 2 a été évoqué dans plusieurs études.
- Le bilan lipidique à la 1^{ère} consultation montraient surtout une augmentation des TG (2 .02 +/- 1.3 mmol/l) et une légère baisse des HDL (1.03 +/- 0.9 mmol/l). L'augmentation de l'incidence de sténose carotidienne, AOMI, AVC, et la cirrhose après l'installation de l'IRC.

Conclusion :

La prise en charge néphrologique avant et après la transplantation cardiaque est indispensable chez ces patients fragiles et porteurs de plusieurs co-morbidités. Ce suivi, permettra de contrôler les facteurs de progression de l'IRC, d'adapter le traitement immuno-suppresseur, d'installer précocement un traitement conservateur de l'IRC, de diminuer l'incidence de l'IRCT et de diminuer le risque accru de mortalité chez les greffés cardiaques.

Le tabac est associé à un risque élevé de cancers chez les greffés cardiaques avec insuffisance rénale chronique

Hendawy A, Villar E, Pouteil-Noble C
Centre Hospitalier de Romans-sur-Isère

Introduction : Le but de cette étude est d'étudier la fréquence des cancers chez les greffés cardiaques, et la corrélation entre les cancers et les différents facteurs de risque (âge lors de la greffe cardiaque, les traitements immunosuppresseurs, l'insuffisance rénale chronique, et les antécédents de tabac).

Patients et Méthodes : 59 patients greffés cardiaques sont suivis en CHLS entre 1995 et 2002 pour insuffisance rénale chronique (IRC), on a étudié la fréquence de cancers chez ces patients, les types de cancers, et la corrélation avec les différents facteurs de risque.

Résultats : - 17 patients / 59 (28.8%) ont développé 23 cancers, les cancers étaient :

- Spinocellulaire : 5 patients
- Lymphome : 3 patients
- Prostate : 3 patients
- Œsophage : 2 patients
- Sigmoide : 1 patient
- Basocellulaire : 3 patients
- Poumon : 3 patients
- Vessie : 2 patients
- Rein : 1 patient

- L'apparition des cancers était à 8.8+/-5.3 ans de la greffe cardiaque, et avec une survie moyenne de 3.6+/-4.2 ans après l'apparition des cancers.
- Les facteurs de risque de développement de cancers étaient :

	Cancers (n=17)	Non (n=42)
1- Age lors de la greffe cardiaque	54.2 +/- 6.7 ans	51.7 +/- 8.4 ans
2- Créatininémie	247 +/- 68	250 +/- 56
3- Cockcroft (ml/minute)	25.9 +/- 16.4	35.8 +/- 9
4- Nombre de rejet cardiaque traité	6 (35.2%)	18 (42.8%)
5- Ciclosporine	13 (76.4%)	32 (76.1%)
6- Prograf	4 (23.5%)	6 (14.2%)
7- MMF	7 (41.1%)	17 (40.4%)
8- Azathioprine	10 (58.8%)	25 (59.5%)
9- Tabac	14 (82.3%)	11 (26.1%)

- 14 patients /17 avaient des antécédents de tabagisme, les types de cancers chez ces patients étaient : 3 cancers de prostate, 2 lymphomes, 2 pulmonaires, 2 oesophagiens, 1 vésicale, 1 sigmoïdien, 1 rénal et 1 spinocellulaire.
- Dans notre population on a trouvé une corrélation entre la fréquence de cancer et les antécédents de tabagisme, pas de corrélation significative avec les autres facteurs de risque.
- Les cancers étaient la cause de décès chez 2 patients : lymphome et néoplasme sigmoïdien métastatique.

Conclusion : Le tabagisme chez les greffés cardiaques avec une insuffisance rénale chronique est associé à un risque élevé de cancer, on n'a pas trouvé de corrélation entre la fréquence de cancers et les autres facteurs de risque dans notre population.

Hyalinose segmentaire et focale et sirolimus

Wang Y, Barama S, Benediktsson H, Busque S, Hebert M, Daloz P, Barama A
Hôpital Notre-Dame, Montréal

Le sirolimus (SRL) est un immunosuppresseur réputé non néphrotoxique utilisé en greffe d'organes. Néanmoins, des observations ont rapporté une détérioration de la fonction rénale avec aggravation du syndrome néphrotique chez certains greffés rénaux sous SRL. Parmi ces patients, certains avaient des lésions de hyalinose segmentaire et focale (HSF). La HSF est le stade terminal de l'évolution de l'atteinte glomérulaire qui débute au niveau du podocyte. Le but de notre étude est d'examiner l'impact de l'introduction du SRL sur l'évolution de la HSF.

Matériel et méthodes : 71 rats mâles Wistar sont soumis à une nephrectomie (Nx) des 5/6 pour induire une HSF. Après la chirurgie, certains animaux reçoivent du SRL seul (0.08mg/kg/day) et d'autres du SRL + un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (iECA) (lisinopril 25mg/L) soit au jour 0 soit au jour 21 post opératoire. La créatininémie et les protéines urinaires sont dosées 1 fois par semaine. Les animaux sont sacrifiés après 8 semaines et le tissu rénal est examiné en microscopie optique. Les lésions histologiques des podocytes, de sclérose, de hyalinose, d'atrophie tubulaire, d'infiltration interstitielle, d'apoptose sont classées selon le degré de sévérité. Les résultats sont analysés au moyen des tests de corrélation et ANOVA.

Résultats : Après Nx 5/6, il existe une protéinurie croissante à partir de la 2^{ème} semaine post opératoire. L'ajout du SRL, au jour 0, n'accroît pas cette protéinurie. Il y a une amélioration de la créatininémie dans les groupes d'animaux qui reçoivent SRL ou SRL + iECA au jour 0 comparé aux autres groupes. Les lésions histologiques au niveau podocytaire, tubulaire, et les lésions hyalines et sclérosantes sont significativement diminuées dans le groupe traité par SRL + iECA au jour 0.

Conclusion : Le SRL n'aggrave pas les lésions de HSF. L'administration de SRL + iECA avant l'apparition des lésions de HSF permet une préservation des podocytes. Ceci est en faveur de l'utilisation précoce du SRL comme prophylaxie en greffe d'organes plutôt que traitement de sauvetage après la survenue des lésions de HSF.

Stratégie de prise en charge de l'infection à Cytomégalo­virus chez les receveurs séropositifs : la PCR quantitative plasmatique a-t-elle un intérêt ?

Toussaint S, Rabilloud M, Najjoulah F, Villar E, Pouteil-Noble C
Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite

La stratégie de prise en charge de l'infection à Cytomégalo­virus (CMV) chez les transplantés rénaux séropositifs pour le CMV reste mal définie. Le but de l'étude est d'évaluer la place respective de la PCR plasmatique quantitative et de la culture précoce pour prédire l'apparition d'une maladie à CMV et de déterminer le seuil de PCR utilisable pour un traitement préemptif.

Patients et méthodes : Tous les transplantés rénaux séropositifs pour le CMV, du 01/01/1999 au 01/01/2003, ont été suivis simultanément par PCR plasmatique quantitative en temps réel et culture pendant les six premiers mois. L'infection à CMV est définie par la présence d'une culture positive. La maladie à CMV est définie par la présence d'une infection à CMV associée soit à une maladie invasive, soit à une leucopénie seule < 3G/l soit à deux des signes suivants : T° > 38°C pendant 48 h, leucopénie < 3,5 G/l, thrombopénie < 150 G/l, cytolys­e hépatique. Le traitement immunosup­presseur associe sérum anti-lymphocytaire (89%), corticoïdes (100%), MMF (88,2%) et ciclosporine A (94%).

Analyse statistique : un modèle de Cox avec variables dépendantes du temps a été utilisé pour quantifier la valeur prédictive de la PCR et de la culture précoce réalisées entre 1 et 14 jours avant la survenue de la maladie. Les courbes ROC ont été comparées pour tester l'ap­port de la culture précoce par rapport à la PCR seule.

Résultats : L'infection à CMV survient chez 76,5% des patients (52/68), en moyenne 25 jours après la transplantation. La maladie à CMV survient chez 82,7% des patients infectés sous forme de leucopénie seule dans 30% des cas. L'incidence de maladie invasive est de 4,6%. Le risque relatif de maladie à CMV dans les 7 jours suivant le test est de 1,04 (1,02-1,06) pour une augmentation de 1000 copies/ml en PCR et de 4,35 (2,17-8,70) pour la culture. Le seuil de 200 copies/ml (seuil de positivité) a la meilleure combinaison sensibilité (71%)-spécificité (77%) alors que la valeur prédictive positive (VPP) dans les 7 jours précédant la maladie est seulement de 29% et la valeur prédictive négative (VPN) de 99%. La sensibilité de la culture est inférieure (34%) mais la spécificité est meilleure (94%) alors que la VPP est de 49% et la VPN de 94%. L'incidence de la PCR 200 copies/ml au sein de la population totale est de 91,2% et celle de la virémie de 54,4%. La PCR se positive en moyenne 3 jours avant la culture et le début de la maladie. La comparaison de l'aire sous la courbe ROC de la PCR seule et de la PCR avec la culture montre que la culture n'apporte pas d'information supplémentaire. Un traitement curatif par Ganciclovir a été administré chez 97% des patients malades. Aucun décès par maladie à CMV n'a été observé mais l'existence d'une maladie à CMV est associée à une fonction rénale significativement moins bonne à 1,3,6 et 12 mois.

Discussion : L'application d'un traitement préemptif pour un seuil de 200 copies/ml, conduirait à traiter 91,2% des patients séropositifs alors que 59% des patients seulement ont reçu un traitement curatif précoce dans cette étude. Une étude prospective médico-économique comparant la prophylaxie au traitement curatif précoce pourrait être proposée sachant qu'au seuil de charge virale plasmatique déterminé (200 copies/ml), le traitement préemptif perd de son intérêt médical et économique.

Immuno-prophylaxie de la primo-infection à CMV chez les receveurs à haut risque en transplantation rénale

F Ieroy, A Séchet, A Thierry, R Abou Ayache, E Desport, F Bridoux, G Touchard
CHU Miletrie, Poitiers

L'infection à Cytomégalo-virus (CMV) est la plus fréquente et la plus grave des infections virales en transplantation rénale en terme de morbi-mortalité. Les patients CMV- (R-) recevant un greffon CMV+ (D+) représentent le groupe à haut risque de primo-infection. En l'absence de prophylaxie, 70 à 90% des R-D+ développent une primo-infection dont une maladie à CMV dans 60% des cas. Les chimioprophylaxies orales les plus utilisées sont le ganciclovir (GV) et le valganciclovir (VGC) pendant au moins 3 mois. Nous rapportons notre expérience de prophylaxie primaire par immunoglobulines intra-veineuses (Ig IV).

METHODE : De juillet 1997 à décembre 2004, 388 greffes rénales ont été effectuées. Parmi ces 388 patients, 40 (10,3%) sont R-D+ : 38 reçoivent un greffon CMV+ et 2 un greffon de donneur CMV- transfusé avec du sang CMV+. L'induction est du sérum anti-lymphocytaire (SAL) pour 31 patients, du basiliximab pour 7 patients, les deux traitements pour 1 patient. Un patient n'a pas reçu d'induction. L'immunosuppression classique associe corticoïdes, ciclosporine et mycophénolate mofétyl chez la plupart des patients. Le principal facteur étudié est la survenue d'une primo-infection au cours de la première année post-greffe chez les 40 R-D+ traités par Ig IV. La prophylaxie consiste en 8 cures hebdomadaires, à la posologie de 0,15 g/kg/cure, la première étant administrée avant la greffe. La primo-infection à CMV est classée en 3 groupes : l'infection à CMV, asymptomatique, définie par une détection du virus dans le sang et/ou les urines ; le syndrome et la maladie à CMV symptomatiques.

RESULTATS : Parmi les 40 patients traités par Ig IV, la moyenne du nombre de cures est de $6,9 \pm 1,7$ par patient et la posologie totale moyenne est de $123g \pm 41$. Huit (20%) sont restés séro-négatifs : 2 ont reçu un greffon de donneur CMV- transfusé avec du sang déleucocyté CMV+, et un est décédé précocement d'une thrombose de la veine du greffon. Huit (20%) ont présenté une infection à CMV. Vingt quatre (60%) ont fait un syndrome à CMV, et ont été traité par GV IV pendant une moyenne de $20,1 \pm 6,5$ jours. Parmi ces 24 patients, 5 ont reçu plus de 21 jours de traitement curatif par GV, dont 3 une seconde cure pour une récurrence du syndrome à CMV. Quatorze ont fait le syndrome à CMV avant la fin de la prophylaxie Ig IV. Le délai moyen entre la transplantation et la primo-infection est de $59 \text{ jours} \pm 43$. 64,6% des patients ont fait un syndrome à CMV sous SAL en induction contre 57,1% sous Basiliximab ($p=0,3$). Parmi les 40 patients traités par IgIV, 6 (15%) ont fait un rejet aigu, dont 3 après la primo-infection à CMV. Les anti-métabolites avaient été diminués de 25% chez 2 de ces 3 patients au moment de la primo-infection. Il n'y a pas de différence significative de créatinémie à 1 an entre les 3 groupes : patients séronégatifs ($118 \pm 45 \mu\text{mol/l}$), infection à CMV ($126 \pm 22 \mu\text{mol/l}$), syndrome à CMV ($127 \pm 33 \mu\text{mol/l}$). La survie du patient et du greffon à 1 an est identique égale à 97 %.

CONCLUSION : Aucune maladie à CMV n'a été observée, ni de décès lié au CMV. Par rapport à la chi-mioprophylaxie orale, l'observance et la tolérance des IgIV sont excellentes et ne favorisent pas l'émergence de souches résistantes. Le coût de 8 cures d'IgIV (4500 €) équivaut à 2,8 mois de VGC à 900 mg/jour et à 2,9 mois de GV à la dose de 3g/j, soit des durées de traitement inférieures à celles préconisées habituellement.

O31

Une protéinurie précoce de faible débit et son évolution à court terme sont des FDR de perte de greffon à long terme en transplantation rénale

Halimi JM, Laouad I, Buchler M, Al-najjar A, Chatelet V, Nivet H, Lebranchu Y
CHU Tours

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

Patients et méthodes : 484 transplantés rénaux recevant la même immunosuppression ont été évalués à 3 mois après la transplantation et suivis pendant une période médiane 7.2 ans (extrêmes : 0.4 à 15.4 ans).

Résultats : l'âge des patients était : 44.4 +/-13.6 ans (62% hommes). La cyclosporine associée à l'azathioprine (56.6%) ou au MMF (23.4%) était préférentiellement utilisée. À 3 mois, la créatinine était $136 \pm 65 \mu\text{mol/l}$ et la protéinurie était présente dans 35.2% des cas. L'existence d'une protéinurie <1g/j à 3 mois (par 0.1 g/j: HR : 1.15, $P < 0.0001$) et à 12 mois (par 0.1 g/j: HR : 1.02, $P < 0.0001$) était un FDR indépendant de perte de greffon, même après ajustements.

Le risque d'augmentation de la protéinurie entre 1 et 3 mois était d'autant plus réduit que la PAD à 3 mois était basse (OR per 10 mmHg: 0.78, $P = 0.01$). La réduction de la protéinurie entre 1 et 3 mois était associée à une réduction du risque de perte de greffon (par 0.1 g/j: HR : 0.88, $P = 0.0001$), indépendamment de la protéinurie initiale.

Conclusions : Une protéinurie même de faible abondance précoce est un FDR indépendant de perte de greffon à long terme. La réduction de la PAD très tôt après la greffe permet une diminution précoce de la protéinurie qui est associée à une amélioration de la survie du greffon à long terme.

Reprise retardée de fonction du greffon : facteurs de risques, conséquences et paramètres susceptibles d'influencer l'évolution. Résultats de l'étude MOST, étude observationnelle multinationale

Lebranchu Y, Halimi JM, Bourbigot B, Bourgeon B, Heng AM, Rostaing L, Thervet E, Dussol B
 CHU Bretonneau, Tours

Méthodes : La reprise retardée de fonction du greffon (DGF) est une complication fréquente de la transplantation rénale. Elle peut avoir des conséquences sur la fonction du greffon à long terme. L'objectif de cette analyse est d'évaluer les facteurs de risques de DGF ainsi que les paramètres et événements susceptibles d'influencer la fonction du greffon en cas de DGF. MOST est une étude observationnelle mondiale conduite chez des receveurs de greffes ayant toujours un greffon fonctionnel et traités par de la ciclosporine micro-émulsion (CsA-ME). Cette analyse est basée sur les patients porteurs d'un greffon cadavérique pour lesquels le statut DGF et la fonction rénale à 1 an post-transplantation sont disponibles. La fonction du greffon à 1 an est évaluée par la clairance de la créatinine (Cockcroft–Gault normalisée surface corporelle). La DGF a été définie par la nécessité d'une dialyse dans la 1^{ère} semaine post-greffe. La pertinence des divers facteurs prédictifs a été évaluée par une analyse de régression logistique multifactorielle de la covariance (ANCOVA).

Résultats : 2028 (23%) des 8950 patients inclus dans l'analyse ont eu une DGF. L'analyse multifactorielle a montré une corrélation significative entre une incidence plus élevée de DGF et une durée d'ischémie froide plus longue, un âge avancé du donneur, des PRA >10%, des receveurs de sexe masculin ou de race caucasienne ou encore présentant un surpoids (IMC > 25) ($p < 0,01$ pour tous les paramètres). On note une variation régionale importante de l'incidence de DGF (15% à 29% pour des donneurs cadavériques), cette différence restant significative dans l'analyse multivariée. La clairance de la créatinine (GFR) à 1 an chez les patients ayant une DGF est inférieure à celle observée en l'absence de DGF (médiane : 53 versus 59 mL/min/1,73m², $p < 0,001$). La DGF est un facteur de risque indépendant de rejet aigu et d'infections à CMV. Ces événements ont été observés chez respectivement 33% et 24% des patients avec DGF. Les greffons de patients avec DGF et GFR 1 an ≥ 60 mL/min/1,73m² sont issus de donneurs et de receveurs plus jeunes, de davantage de donneurs et receveurs de sexe masculin et sont associés à une incidence plus faible de rejets aigus ou d'infections à CMV comparativement aux patients avec DGF ayant une GFR moins élevée ($p < 0,01$ pour tous les paramètres). En analyse multifactorielle, les facteurs les plus pertinents ayant une incidence sur la fonction rénale à 1 an en cas de DGF sont l'âge du donneur et le rejet aigu ($p < 0,01$ pour ces 2 paramètres), alors que les infections à CMV et les autres paramètres généraux n'ont montré aucun effet indépendant.

Conclusions : Les rejets aigus surviennent plus fréquemment chez les patients avec DGF et sont associés à une altération plus importante de la fonction rénale à 1 an. La prévention des rejets aigus est un élément essentiel du devenir à long terme des greffons en cas de DGF.

O33

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

Legendre C, Rostaing L, Mourad G
Novartis Rueil-Malmaison

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

Patients et Méthodes : 3 études en ouvert ont été conduites dans le cadre de myPROMS (Etude Multicentrique et Prospective de EC-MPS), chez des TR de novo, dans 39 centres et 5 pays (Europe - USA). Tous les pts ont reçu EC-MPS + CsA-ME (C2-h) + Ac anti IL2-R + corticoïdes. Les pts ont été randomisés dans les groupes de fourchettes de concentrations cibles de C2 et d'introduction retardée de CsA-ME. Cette analyse avait pour objectif d'évaluer la tolérance de EC-MPS.

Résultats : 456 pts, âgés de 47 ± 13 ans ont été inclus; 64% de sexe masculin, 81% de race caucasienne et 12% de race noire. 1^é Tx avec temps moyen d'ischémie froide de 14 h pour 94% des pts, donneur cadavérique 73% des pts. 430 pts (94%) ont terminé l'étude. Jusqu'à la semaine 4, > 94 % des pts ont reçu une dose quotidienne cible d'au moins 1440 mg de EC-MPS, toujours administrée a M3 à 85%, a M6 à 82% et a M12 à 81% des pts. 99,6% des pts ont présenté un événement indésirable (EI) ou une infection, 48% hématologiques et 78% GI. Lors de l'analyse des réductions de doses (RD) (définie comme une RD d'une durée ≥ 5 js), 72% des pts n'ont pas nécessité de RD, 129 pts (28%) ont eu une RD dont 113 pts (25%) pour EI. Le délai moyen de survenue de la 1^é RD a été de 85 j (médiane 50 j). Des interruptions de dose (ID) ont été décrites chez 83 pts (18%), dont 74 (16%) en raison d'EI. Le délai médian de survenue de la 1^é ID a été de 95 j (médiane 10 j). Les événements présentés dans le tableau ont été la raison principale des RD ou ID.

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

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

LDL petites et denses chez le sujet transplanté rénal : cible thérapeutique dans la prévention des complications vasculaires ?

Badiou S, Garrigue V, Dupuy AM, Chong G, Cristol JP, Mourad G
Hopital Lapeyronie, Montpellier

La dyslipidémie associée au traitement immunosuppresseur est fréquente après transplantation rénale et constitue un facteur de risque indépendant de complications vasculaires. Une meilleure définition de cette dyslipidémie avec caractérisation des anomalies qualitatives des lipoprotéines devrait permettre une meilleure appréciation du risque cardiovasculaire. Cette étude a pour but de déterminer la taille des LDL et la prévalence de LDL petites et denses ou "small dense LDL" chez le sujet transplanté rénal.

Patients et Méthodes : 62 patients (45 ± 13 years, 71% male) transplantés rénaux depuis 2 ± 0.5 ans ont été inclus dans cette étude. 32 reçoivent de la ciclosporine (CsA) et 30 du tacrolimus (FK). Les paramètres lipidiques suivants ont été déterminés sur un prélèvement à jeun : cholestérol total (CT), cholestérol-HDL (C-HDL), apolipoprotéine (apo)A1, apoB, apoCIII, composition lipidique et taille des LDL. Le cholestérol-LDL est calculé selon la formule de Friedwald, le cholestérol-non-HDL est calculé par soustraction du C-HDL au CT. Le polymorphisme SstI de l'apoCIII, impliqué dans l'hypertriglycéridémie est déterminé par RFLP. Les comparaisons de moyennes sont réalisées par un test de Student, les différences sont considérées significatives si $p < 0.05$.

Résultats : Le groupe traité par CsA présente une augmentation significative des taux de CT ($p=0.001$), C-LDL ($p=0.004$), C-non-HDL ($p=0.009$), apoB ($p=0.008$) et apoCIII ($p=0.002$) par rapport au groupe traité par FK. Cependant les taux de CT (5.9 ± 1.4 ; 4.9 ± 0.8 mmol/l), TG (1.6 ± 1.0 ; 1.4 ± 0.6 mmol/l), C-LDL (3.7 ± 1.2 ; 3.0 ± 0.7 mmol/l) ou C-HDL ($1,6 \pm 0.5$; 1.3 ± 0.3) restent proches des valeurs normales dans le groupe CsA comme dans le groupe FK, respectivement. La taille des LDL est statistiquement comparable entre les 2 groupes: CsA: 25.87 ± 0.89 , FK: 25.75 ± 0.62 nm. La taille des LDL est inversement corrélée au ratio TG/HDL ($p < 10^{-4}$), au ratio apoCIII/apoA1 ($p=0.001$), au C-non-HDL ($p=0.006$) et au ratio TG/apoB dans les LDL ($p=0.01$). La prévalence de LDL petites et denses définies par une taille < 25.5 nm est de 26% dans le groupe CsA et 33 % dans le groupe FK. La composition lipidique des LDL est similaire entre les 2 groupes. L'analyse génotypique montre une fréquence allélique de l'allèle rare A2 de 6%, comparable à la population générale.

Conclusion : Une prévalence accrue de small dense LDL est observée dans la population transplantée rénale quelque soit le traitement par anticalcineurine utilisé et ceci en l'absence de dyslipidémie franche. Ces résultats préliminaires ne mettent pas en évidence de relation entre le polymorphisme de l'apoCIII et la prévalence de small dense LDL.

Etude des facteurs de risque et devenir des greffons chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale traitée par angioplastie

Audard V, Matignon M, Hemery P, Snanoudj R, Durrbach A, Charpentier B, Lang P, Grimbert P

Hopital Henri Mondor, Créteil

Introduction : La sténose de l'artère rénale du greffon représente entre 1 et 5% des causes secondaires d'hypertension artérielle (HTA) après transplantation. Il s'agit d'une cause curable d'HTA et de dysfonction du greffon.

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

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective bicentrique portant sur 29 patients ayant présentés une sténose artérielle du greffon rénal traitée par angioplastie transluminale (CHU Henri-Mondor et CHU Bicêtre). Chaque cas a été apparié à deux témoins selon la date de la transplantation, l'âge du donneur et le nombre de transplantations antérieures.

Résultats : La présentation clinique était une hypertension artérielle réfractaire dans 22 cas (75,8%) et une diminution rapide du débit de filtration glomérulaire estimé selon le MDRD dans 11 cas (37,9%). Les facteurs prédisposant à la survenue d'une sténose sont une infection à CMV 41,4% vs 12,1% respectivement dans le groupe sténose et dans le groupe contrôle ($p = 0,0018$) et une reprise retardée initiale de la fonction rénale (48,3 % vs 15,5% ; $p = 0.018$). Les patients ayant une sténose ont présenté une fréquence plus élevée d'épisodes de rejet aigu que les témoins mais cette différence n'est pas statistiquement significative (respectivement 48,3 vs 27,6%, $p = 0,06$). En analyse multivariée l'infection à CMV ($p=0,005$) et la reprise retardée de la fonction rénale ($p=0,009$) sont des facteurs de risque indépendant de sténose de l'artère rénale du greffon. Malgré l'angioplastie, la survie rénale est significativement inférieure chez les patients ayant présenté une sténose du greffon par rapport au groupe contrôle ($p = 0,03$).

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

Conclusion : L'infection à CMV et la reprise retardée de la fonction rénale semblent être deux facteurs de risque indépendant de sténose de l'artère du greffon rénal. Malgré l'angioplastie, la sténose artérielle du greffon rénal est associée à une diminution significative de la survie du greffon.

Impact des artères rénales multiples sur la survie du greffon et du patient et sur la co-morbidité en transplantation rénale

I Laouad, M Büchler, E Fabre, T Sqalli Houssaini, JM Halimi, A Al-najjar, JM Boutin, H Nivet, Y Lebranchu
CHU Tours

En transplantation rénale la présence d'artères multiples sur le greffon a fait l'objet d'études antérieures qui sont peu nombreuses, et dont les résultats sont discordants.

Objectifs : Nous avons étudié dans une cohorte monocentrique le retentissement des artères rénales multiples sur la survie du greffon et du patient, ainsi que les co-morbidités médicales et chirurgicales (vasculaires et urologiques) associées à cette variation anatomique de la vascularisation des greffons.

Méthodes : Nous avons analysés les données de 262 patients transplantés rénaux entre janvier 1996 et décembre 2000, et ayant un suivi minimal d'un an pour chaque patient. Soixante douze patients (27.5%) ont reçu un greffon avec artères multiples. Nous avons divisé la population étudiée en deux groupes : artère rénale unique (ARU) n= 190 et artères rénales multiples (ARM) n= 72. Nous avons comparé entre les deux groupes la survie du greffon et du patient, le niveau de la créatinine plasmatique et de la protéinurie à 1 an et à 3 ans après la transplantation. Nous avons comparé également l'incidence de la nécrose tubulaire aiguë, de l'hypertension artérielle et des complications vasculaires et urologiques.

Résultats : Nous n'avons pas trouvé une différence significative entre les deux groupes pour les variables suivantes : survie du greffon et du patient (à 1 an et à 3 ans), nécrose tubulaire aiguë, hypertension artérielle post greffe, créatinine plasmatique (à 1 an et à 3 ans). Le niveau de la protéinurie était significativement plus élevé dans le groupe ARM à 1 an mais pas à 3 ans. Les complications vasculaires immédiates sont significativement plus fréquentes dans le groupe ARM : la thrombose artérielle est la complication vasculaire la plus fréquente (9.6 % vs 2.1%, $p=0.05$) ; il s'agit essentiellement d'une occlusion d'une artère polaire. La sténose de l'artère rénale qui est une complication vasculaire tardive n'apparaît pas significativement plus fréquente dans le groupe ARM (6.9% vs 4.2%, $p=0.36$). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes quant à l'incidence des complications urologiques.

Conclusion : La présence d'artères multiples en transplantation rénale n'influence pas la survie des greffons et des patients à 3 ans.

O37

Effet de la conversion à long terme d'un suivi de la ciclosporinémie par la concentration résiduelle (C0) à un suivi par la C2 après transplantation hépatique

Conti F, Bernard D, Pissia Junior A, Scatton O, Soubrane O, Tenenbaum F, Abbas H, Calmus Y

Hopital Cochin, Paris

Il a été précédemment montré que la conversion précoce d'un suivi par la C0 à un suivi par la C2 permettait d'améliorer la tolérance (notamment les paramètres de fonction rénale) sans induire de risque excessif de rejet, après transplantation hépatique. Le but de cette étude a été de déterminer si la conversion permettait encore d'obtenir un bénéfice chez des patients transplantés depuis plus de 2 ans.

Méthodes : 56 patients d'une cohorte monocentrique (Paris Cochin), présentant des fonctions hépatique et rénale stables et dont le domicile permettait un suivi rapproché, ont été inclus, après signature d'un consentement écrit. 54 patients, transplantés depuis une médiane de 5 ans (extrêmes : 2 -16) ont eu un suivi complet (6 mois pré-conversion, puis J0, M1, M3, M6). 55,2 % étaient sous Néoral seul, 12,1 % sous Néoral + corticoïdes, 25,9 % sous Néoral + MMF, et 6,8 % sous Néoral + un autre médicament. A J0, 67,2 % recevaient un traitement antihypertenseur, 13,8 % un antidiabétique, 12,1 % un hypolipémiant. L'ajustement des doses de Néoral a été faite sur la C0 jusqu'à J0, puis sur la C2.

Résultats : La posologie de Néoral était de 135 mg/j en moyenne à J0 et de 115 mg/j à M6. Sur l'ensemble des patients, la C0 est passée de $92,3 \pm 41,3 \mu\text{g/ml}$ à $73,4 \pm 39 \mu\text{g/L}$, et la C2 de $459 \pm 204 \mu\text{g/ml}$ à $362 \pm 176 \mu\text{g/ml}$ entre J0 et M6. La créatininémie est passée de $135,3 \pm 82,8 \mu\text{mol/l}$ à $136,1 \pm 83 \mu\text{mol/l}$ (NS), et la clairance de la créatinine de $59,53 \pm 22,46 \text{ ml/min}$ (extrêmes 12,69 - 105,02) à $59,41 \pm 21,29 \text{ ml/min}$ (10,40 - 109,10) (NS). De même, aucun paramètre de tolérance (transaminases, GGT, glycémie, HbA1c, peptide C, cholestérol, triglycérides, pression artérielle) n'a été modifié entre J0 et M6 (tous :NS). Pendant la période d'essai, 39,7 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable, dont 13,8 % pouvant être en relation avec Néoral (4 anomalies des tests hépatiques sans rejet, 1 cancer cutané, 3 anomalies de la fonction rénale), et l'essai a dû être interrompu chez 3,4 % des patients. A M6, la dose de Néoral a été diminuée chez 20,4 % des patients et augmentée chez 7,4 %. Chez les 11 patients qui ont eu une réduction de dose de Néoral, aucun des paramètres précédents n'a changé significativement entre J0 et M6.

En conclusion, le bénéfice escompté de la conversion d'un suivi par la C0 à un suivi par la C2 n'est plus observé à distance (plus de 2 ans) de la transplantation hépatique. Le suivi par la C2 doit donc être proposé d'emblée ou précocement après TH.

(Cette étude a bénéficié d'un soutien de Novartis Pharma)

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

C. Créput, F. Blandin, S. Beaudreuil, R. Snanoudj, B. Roche, B. Charpentier, D. Samuel, A. Durrbach

Le Kremlin-Bicêtre

Introduction : L'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine (ICN) en transplantation hépatique induit la survenue fréquente d'insuffisance rénale chronique. Le but de cette étude est d'évaluer la conversion de CNi en Cell Cept (MMF) (1.5-2g/d) chez les transplantés hépatiques sur la fonction rénale et sa tolérance.

Malades et Méthodes : 49 malades ayant une insuffisance rénale chronique définie par une clairance de la créatinine (CCI) (Cockcroft et Gault) inférieure à 60ml/min ou une réduction de plus de 15% de la clairance de la créatinine en 1 an et ayant un suivi de plus d'un an ont eu une conversion thérapeutique de ICN en MMF. L'ICN a été diminué ou interrompu.

Résultats : Des patients étaient transplantés depuis 7.8 ± 4.4 ans. Leur âge moyen était 51 ± 9.4 ans. 11%, 48% et 17% des patients ont diminué de 25, 50 ou 75% le dosage de l'INC, respectivement et 23% des malades ont interrompu le traitement par ICN après l'introduction de MMF. Leur CCI moyenne était de 42.9 ± 14 ml/min quand MMF a été introduit. Leur CCI étaient de 60.3 ± 19.6 , 52.9 ± 14.9 , 51.1 ± 15.2 trois, deux et un ans avant l'introduction du MMF respectivement ($p < 0.0001$). Le taux de déclin de la CCI des 2 dernières années avant l'introduction du MMF était -5.6 ± 5 ml/min/an. Après l'introduction de MMF et la réduction de CNi, la CCI a augmenté sensiblement un, deux et trois ans après et était 48.8 ± 17 , 49.9 ± 18 , 58.4 ± 20 ml/min ($p < 0.0001$, 0.0001 , 0.03 respectivement). L'augmentation moyenne de CCI par an les 2 dernières années était de $+3.2 \pm 4.3$ ml/min/an et était sensiblement différente de la période pre-MMF ($p < 0.0001$). 6 patients n'ont pas eu une amélioration de leur fonction rénale à un an. Cependant, leur taux de CCI a diminué après l'introduction de MMF. Un patient a dû être dialysé. 14 patients recevaient FK506 et 34 Neoral. On n'a observé aucune différence en réponse à la réduction du CNi entre les 2 groupes. Aucun des patients n'a développé de rejet aigu ou chronique. Seulement un patient a dû arrêter le MMF dû à une neutropénie.

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

Transplantation hépatique pour cirrhose alcoolique : quelle survie et quels facteurs pronostiques ?

Dumortier J, Scoazec J.Y, Paliard P, Boillot O
Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Introduction : Les résultats de la transplantation hépatique (TH) pour cirrhose alcoolique (COH) sont réputés pour être bons. Le but de ce travail était de déterminer les facteurs pronostiques significatifs à partir une cohorte de malades transplantés hépatiques pour COH, entre 1990 et 2005, dans un seul centre.

Patients et Méthodes : Ont été inclus dans cette étude tous les patients adultes transplantés hépatiques pour COH depuis 1990, dans l'Unité de Transplantation Hépatique de l'hôpital Edouard Herriot à Lyon. Ont été recueillies pour tous ces patients les données cliniques et biologiques au moment de l'inscription sur liste d'attente, au moment de la transplantation, puis au cours du suivi après TH.

Résultats : Cette étude a porté sur 256 patients présentant une COH sur un total de 615 patients transplantés adultes (hors hépatites fulminantes) dans la même période (40,6%). Les patients étaient en majorité des hommes (75,2%), d'âge médian 50 ans (31-68). La survie des malades était de 94,5% à 1 an, 90,5% à 3 ans, 87,6% à 5 ans et 75% à 10 ans et était significativement meilleure ($p=0,007$, log-rank test) que celle des malades transplantés pour une autre indication (85,5% à 1 an, 80,1% à 3 ans, 73,2% à 5 ans et 69% à 10 ans). Une reprise pathologique de l'intoxication alcoolique était retrouvée chez 25 patients (10%). Un cancer de novo survenait chez 32 patients après la TH (12,5%). Parmi les variables étudiées, le sexe masculin, l'âge et la survenue d'un cancer de novo après TH étaient associés à une survie significativement inférieure.

Conclusion : Nos résultats démontrent que la survie des malades après TH pour COH est initialement très bonne, même si elle est grevée à long terme par de nombreuses co-morbidités associées, en particulier la survenue de cancer des VADS. Une meilleure sélection des malades est donc souhaitable, ainsi qu'une surveillance étroite après la transplantation.

Les marqueurs non invasifs de fibrose sont utiles après transplantation hépatique

Pissaia Junior A., Borderie D., Ollivier I., Bernard D., Scatton O., Soubrane O., Calmus Y., Conti F.
Hopital Cochin, Paris

La fibrose hépatique, provoquée par différentes complications, peut conduire à l'insuffisance chronique du greffon. Après transplantation hépatique, la ponction biopsie hépatique est la seule procédure établie pour évaluer cette fibrose. Cependant, elle est coûteuse, associée à une morbidité non négligeable et présente une importante variabilité d'échantillonnage. Des marqueurs non invasifs de fibrose ont été validés chez les patients non transplantés atteints d'hépatite chronique C. Après transplantation hépatique, ces paramètres pourraient guider la réalisation d'une biopsie, chez les patients dont la fibrose évolue rapidement.

Cette étude préliminaire rétrospective analyse des marqueurs de fibrose non invasifs simples, chez 37 patients transplantés hépatiques (24 hommes, âge moyen : 45 ans) avec un suivi de 1-7 ans. Ces patients ont été biopsiés de façon protocolaire (3, 6 mois et annuellement après la transplantation). L'étiologie de la cirrhose était : une hépatite virale (n=11, dont 6 hépatite C), l'alcool (n=14), une maladie cholestatique (n=8), indéterminée (n=3) et un déficit en alpha 1 AT (n=1).

Quatre-vingt deux biopsies ont été comparées aux les paramètres biologiques (plaquettes, bilirubine, albumine, TP, gamma glutamyl transpeptidase, acide hyaluronique et APRI - index ASAT/plaquettes). La fibrose a été classée selon le score Metavir. Quatre-vingt trois pourcent des biopsies étaient F0 ou F1 et 17% F2, F3 et F4.

Tableau 1. Résultats : discrimination entre F0-F1/F2-3-4

Paramètres	F0-1 / F2-3-4, p=
Plaquettes	0,0111
Bilirubine	0,0065
Albumine	0,1052
TP	<0,0001
Gamma GT	0,0240
Acide hyaluronique (AH)	<0,0001
APRI	0,0002

Tableau 2. Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives des paramètres qui permettent la détection d'une fibrose significative (F2-3-4)

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
AH > 1000 ng/ml	50%	95%	67%	90%
APRI > 1,0	79%	86%	55%	95%
TP < 90%	71%	66%	31%	91%

En conclusion, des marqueurs non invasifs de fibrose (TP, acide hyaluronique et APRI), facilement disponibles, peuvent prévoir l'évolution de la fibrose, conduire à proposer une ponction biopsie hépatique précoce après transplantation hépatique et suivre l'évolution des maladie fibrosantes.

Conversion du CellCept® au Myfortic® pour effets secondaires digestifs après transplantation hépatique

Dumortier J, Salandre J, Boillot O

Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Introduction : L'association d'un anti-métabolite à un anticalcineurine est fréquemment utilisée après transplantation hépatique (TH), en particulier pour prévenir la toxicité rénale de l'anticalcineurine. Le CellCept® a remplacé ces dernières années l'Imurel®. Toutefois, les effets secondaires digestifs du CellCept® sont fréquents et parfois invalidants, nécessitant parfois l'arrêt du traitement. Le Myfortic®, forme entéro-protégée du mycophenolate mofetil, pourrait représenter une alternative au CellCept®. Le but de ce travail était d'étudier les résultats de la conversion du CellCept® au Myfortic® chez des patients présentant des effets secondaires digestifs après TH sous CellCept®.

Patients et méthodes : Entre 2003 et 2005, ont été inclus les patients traités par CellCept® après TH, et présentant des troubles digestifs, sans étiologie retrouvée (en particulier infectieuse), et rapportés au CellCept®. Les malades recevaient une dose équivalente de Myfortic® sans période de wash-out et une surveillance clinique et biologique (NFP, créatinémie, tests hépatiques (bilirubinémie, SGOT, SGPT, -GT, TP)) était réalisée tous les mois. Les troubles digestifs étaient évalués avant et après conversion, pour chaque symptôme présent.

Résultats : Trente-six patients ont été inclus après un délai médian de 45 mois après TH. Il s'agissait de 16 femmes et 20 hommes, d'âge moyen 35 ans (extrêmes 1-65 ans). Le CellCept® était administré depuis 18 mois en moyenne. L'ancienneté des troubles digestifs était de 9 mois en moyenne. Il s'agissait de douleurs abdominales (n=13), et/ou de diarrhées (n=28) et/ou de ballonnements (n=8). La tolérance de l'introduction du Myfortic® était bonne : pas de modification du taux d'hémoglobine, de plaquettes et de globules blancs, pas de survenue de rejet. Après un suivi médian de 9 mois, les troubles digestifs avaient disparu chez 20 patients (55%), étaient diminués chez 8 patients (22,5%) et non améliorés chez 8 patients (22,5%). Le Myfortic® était stoppé chez 7 patients en raison de la persistance ou l'aggravation des troubles digestifs. Chez 2 de ces patients (19%), les troubles digestifs persistaient malgré l'arrêt du Myfortic® et du CellCept®.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que la conversion du CellCept® au Myfortic® après TH peut améliorer, partiellement voire totalement, et chez la majorité des patients, les effets secondaires digestifs induits par le CellCept®. Ceci devra être confirmé sur un plus grand nombre de patients.

Le risque cardiovasculaire après transplantation hépatique et rénale : deux mondes différents

Conti F, Bernard D, Pissia Junior A, Scatton O, Soubrane O, Tenenbaum F, Abbas H, Calmus Y

Hopital Cochin, Paris

Les maladies cardiovasculaires sont des causes fréquentes de morbidité et de mortalité avec greffon fonctionnel après transplantation rénale. En revanche, ces pathologies ne semblent pas être augmentées après transplantation hépatique, bien que des études suggèrent que la prévalence de facteurs de risques soit augmentée.

Nous avons évalué de façon prospective la prévalence des risques cardiovasculaires dans une population comparable et représentative de transplantés hépatiques et rénaux. La cohorte a été formée grâce à un observatoire prospectif, réalisé dans des centres français de transplantation (14 de transplantation hépatique et 26 de transplantation rénale). L'âge, le sexe, le BMI, l'immunosuppression, l'hypertension, le diabète l'hyperlipidémie et la consommation de tabac ont été évalués chez 154 transplantés rénaux et 149 hépatiques entre 3 et 5 ans post-transplantation (moyenne : $3,9 \pm 0,7$ vs $4,1 \pm 0,7$ respectivement, $p=NS$).

Le sexe ratio était identique, mais l'âge et la IMC étaient significativement plus élevés chez les transplantés hépatiques, au moment de la transplantation et à l'inclusion dans l'observatoire (54 vs 46 ans, $p<0,001$; IMC : 24,8 et 26,3 vs 22,5 et 24,2 respectivement, $p<0,001$). L'immunosuppression était différente dans les deux groupes : 55% des transplantés hépatiques recevaient du tacrolimus en post-transplantation immédiat et 68% à l'inclusion versus 19 et 30% pour le rein ($p<0,0001$); 47,3% des transplantés hépatiques recevaient de la ciclosporine en post-transplantation et 33,6% à l'inclusion versus 71,7% et 64% pour le rein ($p<0,0001$). 97 % des transplantés hépatiques versus 94% des transplantés rénaux recevaient des corticoïdes en post-transplantation, mais à l'inclusion 58,4% des transplantés hépatiques versus 82,7% des transplantés rénaux en recevaient toujours ($p<0,0001$). La prévalence de l'hypertension était supérieure chez les transplantés rénaux (50% vs 66%, $p=0,01$), il en était de même pour l'hyperlipidémie (18,8% vs 5,4%, $p=0,03$). En revanche, le diabète était plus fréquent après transplantation hépatique (16% vs 5%, $p=0,009$). Ces patients consommaient aussi plus de tabac.

La mortalité cardiovasculaire est supérieure chez les transplantés rénaux par rapport aux transplantés hépatiques, ceci peut être expliqué par les différences dans le traitement immunosuppresseur (tacrolimus < ciclosporine, traitement plus long par corticoïdes), et/ou par la prévalence des risques cardiovasculaires (hypertension, hyperlipidémie). Le rôle de l'insuffisance hépatocellulaire qui diminue les facteurs athérogènes (cholestérol, facteurs de la coagulation et vasoactifs, protéines de l'inflammation) avant la transplantation devrait aussi être évalués.

Amélioration du bilan lipidique chez les transplantés hépatiques traités par fluvastatine

Lorho R, Aqodad N, Triki N, Turlin B, de Lajarte-Thirouard AS, Camus C, Lakehal M, Compagnon P, Dupont-Bierre E, Meunier B, Boudjema K, Messner M
Biotem Paris

Les complications cardiovasculaires constituent aujourd'hui la première cause de décès après transplantation hépatique. Les accidents cardiovasculaires sont favorisés par une dyslipidémie qui apparaît chez près de la moitié des greffés. Les statines ont apporté une amélioration considérable dans la prise en charge des hyperlipidémies et ont contribué à faire diminuer la mortalité liée à la maladie coronaire. Mais la prescription des statines entraîne, chez 1 à 3 % des patients, une hépatotoxicité, toutefois modérée et réversible dans l'immense majorité des cas. L'utilisation des statines chez les transplantés pourrait donc être particulièrement utile, mais soulève la question de leur innocuité. Ceci nous a conduit à analyser les résultats de six mois de prescription de fluvastatine chez 40 greffés hépatiques.

MÉTHODES : Nous avons prescrit de la fluvastatine à la dose de 40 mg/jour à 40 transplantés hépatiques chez qui la concentration en LDL-cholestérol représentait un facteur de risque de complication cardiovasculaire élevé. 27 patients étaient sous tacrolimus et 13 sous ciclosporine. 10 recevaient en plus du MMF et 6 des corticoïdes. 65% des patients étaient transplantés pour cirrhose alcoolique. La greffe remontait à 70 mois en moyenne. Les 40 patients ont été évalués six mois après le début du traitement par statine, pour une analyse de la tolérance et de l'efficacité.

RÉSULTATS : Aucun effet indésirable majeur, clinique ou biologique, n'a été constaté. Le traitement hypolipémiant a dû être interrompu chez 4 patients, en raison de l'apparition de douleurs musculaires dans 2 cas, d'une augmentation modérée des transaminases dans 1 cas et d'une augmentation des GT dans 1 cas. Un patient est décédé en cours d'étude sans lien de causalité évident avec le traitement. Chez les 35 autres patients, il n'a pas été observé de variations significatives de la concentration des enzymes hépatiques (une discrète augmentation des GT a été notée, dans la limite des valeurs normales).

Une amélioration significative du bilan lipidique a pu être obtenue avec une diminution du LDL-cholestérol (4,19 $\mu\text{mol/L}$ en moyenne avant traitement vs 2,93 après traitement ; $p < 0,001$), sans variation significative de la concentration en HDL-cholestérol. La concentration de triglycérides a également diminué, passant de 2,34 à 1,98 $\mu\text{mol/L}$. La diminution du LDL-cholestérol a été observée chez 21 patients sur 24 (88%) et la baisse des triglycérides, chez 22 patients sur 28 (79%).

CONCLUSION : Notre étude préliminaire montre que la fluvastatine pourrait être utilisée sans risque particulier chez les transplantés hépatiques et que, chez la grande majorité des patients, une diminution du LDL-cholestérol peut être observée. D'autres études, prospectives, devront être conduites pour confirmer le lien entre la prise de statine et la baisse de la lipidémie et pour mesurer le bénéfice clinique du résultat biologique.

Reactivation à cytomegalovirus (CMV) chez des transplantés hépatiques (OLT) CMV séropositifs : facteurs prédictifs de la mise en route d'un traitement

Pillet A, Guitard J, Mengelle C, Kamar N, Ribes D, Cointault O, Suc B, Barange K, Rostaing L
CHU Rangueil, TOULOUSE

Le but de cette étude rétrospective était de déterminer les facteurs prédictifs associés au traitement d'une première réactivation à CMV chez 45 transplantés hépatiques consécutifs séropositifs pour le CMV ne recevant pas de prophylaxie.

L'immunosuppression était à base de tacrolimus et stéroïdes. La virémie CMV était quantifiée par méthode PCR en temps réel, de façon hebdomadaire pendant le 1er mois de greffe, puis ensuite toutes les deux semaines jusqu'au 4^e mois. Quand la virémie était retrouvée positive (n = 26, soit 56% des patients), la décision de traiter par ganciclovir IV à 10 mg/kg/j pendant 14 jours (groupe I ; n = 11), ou de ne pas traiter (groupe II ; n = 15) était basée sur les symptômes cliniques et/ou biologiques. Le temps médian d'apparition de la première virémie CMV positive était de 62 jours dans le groupe I et de 50 jours dans le groupe II (ns). Lors de la 1^o virémie CMV positive, une charge virale inférieure à 3 log₁₀ copies/ml était retrouvée de façon plus fréquente dans le groupe II que dans le groupe I (valeurs médianes 3,55 vs 2,84; p = 0,01). Le taux de phosphatases alcalines était également significativement plus bas dans le groupe II, c'est-à-dire 142 vs 571 UI/l (p = 0,001). Les enzymes hépatiques ALT, AST, la g-glutamyl transpeptidase et la bilirubine tendaient à être plus élevées dans le groupe I que dans le groupe II. Enfin, lors de la réactivation le taux d'hémoglobine était significativement plus bas dans le groupe I que dans le groupe II (11 vs 12 g/dL; p = 0,04). Les autres facteurs étaient retrouvés similaires dans les 2 groupes.

En analyse multivariée, le seul facteur prédictif indépendant associé au traitement de la première virémie CMV était le taux de phosphatases alcalines lors de la 1^o virémie positive. Enfin, le risque de développer une deuxième virémie CMV positive ne dépendait pas du traitement du premier épisode.

En conclusion, les facteurs prédictifs associés au traitement d'une réactivation du CMV après greffe hépatique, sont le niveau de la virémie CMV et l'augmentation des phosphatases alcalines lors de la 1^o virémie positive.

Incidence et facteurs de risque du diabète de novo après transplantation hépatique : résultats de l'étude observationnelle diapason

Saliba F, Lakehal M, Vanlemmens C, Maugendre D
Biotem Paris

Introduction : Le diabète de novo post-transplantation (DPT) est une complication fréquente de la greffe d'organe, en particulier après transplantation hépatique. L'objectif de cette analyse était d'étudier l'incidence et les facteurs de risque (FdR) de DPT à partir de critères reconnus et validés (ADA/OMS), dans une population française de transplantés hépatiques.

Méthodes : Diapason est une étude observationnelle française multicentrique évaluant l'incidence et les FdR du DPT, entre 6 et 24 mois après greffe rénale ou hépatique, chez des patients non diabétiques avant la greffe et traités par un inhibiteur de la calcineurine. Nous présentons les résultats portant sur les 211 patients transplantés hépatiques inclus dans 10 centres français. Le diabète a été défini par l'existence d'au moins 2 valeurs de glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L ou d'un traitement antidiabétique (insuline ou hypoglycémiant oral).

Résultats : L'âge moyen des patients était de 52,7 ans. 71,1% d'entre eux étaient des hommes et 98,6% d'origine caucasienne. 36 patients recevaient de la ciclosporine (17,1%) et 175 du tacrolimus (82,9%). Un DPT est survenu chez 22,7 % des patients – 24 % (42 patients) dans le groupe traité par tacrolimus et 16,7% (6 patients) dans le groupe ciclosporine –, après un délai médian de 1,1 mois. En analyse univariée, les FdR identifiés étaient : hyperglycémie modérée à jeun prégreffe (6,1 – 7 mmol/L), ≥ 2 FdR cardiovasculaires, hépatite C, index de masse corporelle (IMC) maximal avant greffe et lors de la greffe élevés. En revanche, les antécédents familiaux de diabète, l'âge et la dose de corticoïdes à trois mois n'étaient pas associés à l'incidence du DPT. En analyse multivariée, 3 FdR indépendants ont été identifiés : hyperglycémie modérée à jeun prégreffe (odds ratio [OR] = 3,8), hépatite C (OR = 2,8) et IMC maximum prégreffe > 25 (risque relatif [OR] = 2,6). La prise de tacrolimus (en comparaison avec la ciclosporine) était associée à un OR de 1,9, mais ce résultat n'a pas atteint la significativité en raison du faible nombre de patients sous ciclosporine (la puissance du test n'était que de 13 %).

Conclusion : Ces résultats montrent que le diabète de novo est fréquent après transplantation hépatique (23%) et qu'il survient très rapidement après la greffe. La surveillance de la glycémie est donc un élément essentiel du suivi des transplantés hépatiques pouvant diminuer la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire. Dans notre étude, hormis les facteurs de risque connus du diabète, l'hépatite C apparaît comme un facteur de risque majeur du diabète post-transplantation.

Détection différentielle par la technique Luminex® d'anticorps anti-donneur au niveau du cortex et de la médullaire de transplants rénaux humains atteints de néphropathie chronique de l'allogreffe

Olivier Bocrie, Aymen Hussein Aly, Fredy Guignier, Eve Justrabo, Gérard Rifle, Christiane Mousson, Laurent Martin

Faculté de Médecine UPRES EA 563, Dijon

Introduction : Les anticorps anti-donneur (Ac-D) pourraient jouer un rôle important dans le développement de la néphropathie chronique de l'allogreffe (NCA). Ces Ac-D peuvent être élués d'une majorité de transplant avec NCA (1). Pour que la recherche de tels anticorps soit valide et interprétable in vivo, il faut savoir si leur répartition au sein du transplant est homogène, donc indépendante du siège du prélèvement.

Matériel et méthodes : Nous avons inclus dans cette étude 17 pièces de transplantectomies rénales réparties en deux groupes : un groupe avec NCA responsable de la perte du transplant (n=12) et un groupe avec perte précoce de nature non immunologique (n=5). Le groupe témoin comportait un transplant rénal inutilisable en raison d'une plaie vasculaire et des fragments de 4 reins normaux, prélevés en périphérie de tumeur. Sur chaque pièce, plusieurs prélèvements ont été effectués au niveau du cortex et de la médullaire puis congelés et stockés dans l'azote liquide. Pour chaque cas, un fragment de corticale et de médullaire a été traité par élution acide (2). Les anticorps anti-HLA ont ensuite été détectés et identifiés dans le liquide d'élution grâce à la technologie Luminex®.

Résultats : Des Ac-D (classe I et/ou classe II) fixés sur le greffon étaient présents sur 58% des transplants atteints de NCA. Ces résultats sont supérieurs à ceux obtenus dans les sérums lorsque le transplant est encore en place (58% versus 25%, $p < 0,05$). La distribution des anticorps était identique dans le cortex et la médullaire (58%). Aucun anticorps anti-HLA n'a été mis en évidence dans le groupe témoin.

Conclusion : Ces résultats valident les techniques d'élution et Luminex pour identifier des Ac-D fixés sur les transplants rénaux au cours de la NCA quelque soit le siège du fragment étudié puisque leur répartition au sein du transplant rénal semble homogène.

(1) Martin et al. Transplantation 2003, 76: 395-400 (2) Martin et al. Transplantation 2005; 79: 1459.

Le mycophénolate mofetil inhibe non seulement l'inosine mono phosphate déshydrogénase et la prolifération lymphocytaire chez l'homme mais également l'expression de CD25

N. Kamar, P. Glander, T. Boehler, J. Nolting, P. Hambach, L. Liefeldt, J. Klupp, HH. Neumayer, K. Budde
CHU Rangueil, Toulouse

Objectif : Le but de cette étude était d'évaluer l'effet d'un gramme de mycophénolate mofetil (MMF) sur les lymphocytes T et sur l'activité de l'inosine mono phosphate déshydrogénase (IMPDH) chez l'homme.

Patients et Méthodes : Après avoir donné leur consentement écrit, 11 patients devant bénéficier d'une transplantation rénale à partir de donneur vivant ont été inclus dans cette étude. Deux jours avant la transplantation (J-2), du sang a été recueilli à 9h00, puis 1, 2 et 4 heures plus tard. Le lendemain (J-1) à 9h00 chaque patient a reçu 1 gramme de MMF per os. Du sang a été recueilli juste avant la prise de MMF, 1, 2, et 4 heures plus tard. L'activité de l'IMPDH a été mesurée par chromatographie liquide. La mesure de la prolifération lymphocytaire (PCNA+/ADN+), l'expression de molécules d'activation à la surface des lymphocytes telles que la chaîne α du récepteur de l'interleukine (IL)-2 (CD25) et le récepteur de la transferrine (CD71) et la mesure de l'IL-2 et du tumor necrosis factor (TNF)- α intra lymphocytaire ont été déterminées par cytométrie en flux à partir de sang total.

Résultats : A J-2, l'expression de l'IL-2 et du TNF- α , ainsi que la prolifération lymphocytaire et l'activité de l'IMPDH sont restés stables. En revanche, CD25 et CD71 ont significativement augmenté, respectivement de 24% ($p=0.016$) et 30% ($p=0.026$) par rapport à la première mesure. A J-1, 1 heure après la prise de MMF, l'expression de CD25 et de CD71 a baissé significativement, respectivement de 39,5% ($p=0,0076$) et de 65,8% ($p=0,0044$). La prolifération lymphocytaire et l'activité de l'IMPDH se sont abaissées respectivement de 96,2% ($p=0.0033$) et de 77,32% ($p=0.0033$). Ces différents paramètres ont augmenté par la suite. Quatre heures après la prise du MMF, CD25 (89%), CD71 (76%) et l'activité de l'IMPDH (82,5%) sont quasiment revenus à leur niveau de base ($p=ns$), alors que la prolifération lymphocytaire (74%) est restée en dessous de son niveau de base ($p=0,06$). Après la prise de la prise de MMF, l'expression intra lymphocytaire d'IL-2 et de TNF- α a augmenté significativement, respectivement de 10% ($p=0.005$) et de 30% ($p=0.02$). Une heure après la prise de MMF, l'expression de CD25 tendait à être corrélée à la prolifération lymphocytaire ($p=0,06$, $r=0,6$) et à l'activité de l'IMPDH ($p=0,06$, $r=0,62$). La prolifération lymphocytaire tendait également à être corrélée à l'activité de l'IMPDH ($p=0,06$, $r=0,57$).

Conclusion : Chez l'homme, l'administration d'un gramme de MMF est associée à une diminution de l'expression de la chaîne α du récepteur de l'IL-2, ainsi qu'à un effondrement de la prolifération lymphocytaire et de l'activité de l'IMPDH.

Suivi thérapeutique pharmacologique du traitement par rituximab chez des patients transplantés rénaux

Candon S, Thervet E, Martinez F, Mamzer MF, Anglicheau D, Lequintrec M, Tricot L, Chatenoud L, Legendre Ch
Hôpital Necker Paris

Introduction : Le rituximab (RTX), anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule CD20, est utilisé en transplantation d'organe pour le traitement des lymphomes et plus récemment pour la prévention et le traitement des rejets aigus humoraux. Dans ces dernières indications, le RTX est souvent utilisé en association avec d'autres traitements (immunoglobulines polyvalentes (Mg) et/ou échanges plasmatiques (EP)). Le devenir pharmacocinétique et pharmacodynamique est mal connu dans cette population.

Patients et Méthodes : Depuis mars 2005, nous avons exploré 5 patients transplantés rénaux ayant reçu un traitement par RTX. Le traitement par RTX consistait en une perfusion de 375 mg/m². De nouvelles perfusions étaient prescrites après un délai de 7 jours jusqu'à l'obtention d'une numération de cellules CD19+ inférieure à 5/mm³. En plus des données cliniques, le suivi pharmacocinétique a consisté en un dosage sanguin par cytométrie de flux du RTX à J1, J3, J5 et J7 après chaque injection puis sur un rythme hebdomadaire. Le suivi pharmacodynamique a consisté en la numération des cellules CD19+ (pourcentage et nombre absolu) après chaque injection et toutes les semaines pendant 2 mois, et à 3 mois après la dernière injection de RTX.

Résultats : Les 5 patients étudiés (3 hommes et 2 femmes) ont reçu une première (n=2) ou une deuxième greffe (n=3) avec une induction biologique par basiliximab (n=2) ou ATG (n=3). L'indication du traitement par RTX était dans 3 cas la prévention du rejet (cross-match historique positif) et dans 2 cas le traitement d'un rejet (biopsie compatible avec un rejet humoral et C4d positif). Deux patients ont reçu des Mg en association avec le RTX et tous ont bénéficié d'EP. Le délai moyen entre la transplantation et la perfusion de RTX est de 2 jours pour un traitement préventif et de 18 jours pour un traitement curatif. Le traitement comprenait une (n=1), deux (n=2) ou trois (n=2) injections. La posologie moyenne de RTX est de 555 mg par injection et 570 mg au total (extrêmes 600-1800 mg). Le délai moyen pour l'obtention d'une numération CD19+ cible a été de 16 jours (extrêmes 3-22). Lors du dernier suivi, avec un délai moyen de 88 jours (extrêmes 43-131), tous les patients gardaient une lymphopénie CD19+ (moyenne 0,31/mm³). La concentration moyenne sérique de RTX était de 14,5 µg/ml 7 jours après la première injection. Chez 4 patients, la disparition du RTX circulant a été observée en moyenne 42 jours après la dernière injection. Chez la patiente qui avait présenté la plus forte déplétion après une seule injection, il existait encore une concentration résiduelle de 12 µg/ml après 47 jours. Il n'a pas été noté de différence de clairance de l'anticorps selon l'utilisation associée d'Mg ou le nombre d'EP.

Conclusion : Le suivi pharmacologique d'un traitement par RTX permet une adaptation des doses de RTX nécessaires à une déplétion lymphocytaire. Cette déplétion persiste à moyen terme, même après disparition de l'anticorps circulant. Par rapport à d'autres populations, nous observons une disparition plus rapide de l'anticorps circulant qui pourrait être en rapport avec les traitements associés (Mg et/ou EP). Les facteurs de variabilité pharmacocinétique ne sont pas identifiés mais pourrait être en relation avec des facteurs génétiques déjà décrits.

La ciclosporine et le tacrolimus agissent différemment sur les lymphocytes T producteurs d'IL2

Couzi Lionel, Taupin Jean-luc, Jacquemin-Gadda Hélène, Bergougnoux Loïc,
Merville Pierre, Moreau Jean-françois
Hopital Pellegrin, Bordeaux

Introduction : La mesure de l'immunosuppression n'est actuellement pas optimale en transplantation d'organe. Des marqueurs immunologiques fiables restent encore à développer. Nous avons mis au point un test fonctionnel capable de mesurer la capacité du sang total à inhiber la production d'interleukine 2 (IL2) et nous l'avons comparé au pourcentage de lymphocyte T circulant capable de produire l'IL2 à différents temps pendant la première année post-transplantation.

Méthodes : 41 patients transplantés à partir de rein de cadavre ont été suivis toutes les semaines pendant le premier mois, puis tous les mois pendant un an. Nous avons précédemment décrit le test fonctionnel qui est basé sur l'inhibition par le sang total de patients transplantés rénaux, de cellules T Jurkat transfectées avec un plasmide codant pour la Green Fluorescent Protein (GFP) ce gène étant sous le contrôle du promoteur de l'IL2. Le pourcentage des cellules T du sang circulant capable de produire de l'IL2 a été quantifié aux mêmes temps, en cytométrie de flux. Le traitement immunosuppresseur associait la prednisolone, le mycophénolate mofétil, avec la ciclosporine (CsA, n = 18) ou bien le tacrolimus (Tac, n = 23). Des corrélations entre le test fonctionnel et la production d'IL2 par les cellules T ont été réalisées grâce à des analyses de variance à mesures répétées.

Résultats : Après transplantation rénale, nous avons observé chez tous les patients, une chute durable et significative des cellules T CD4 et CD8 capable de produire l'IL2. Chez les patients traités par ciclosporine, les pourcentages de cellules T CD4 et CD8 étaient tout les deux corrélés avec la capacité du sang total à inhiber la production d'IL2 (respectivement $p = 0.0006$ et $p = 0.007$). En revanche chez les patients recevant du tacrolimus, nous n'avons retrouvé aucune corrélation entre le test fonctionnel et le pourcentage de cellules T capable de produire de l'IL2. Cette différence importante entre ces deux anti-calcineurines suggère que l'immunosuppression délivrée par la CsA agit de façon dose-dépendante, alors que le Tac pourrait exercer son effet immunosuppresseur de façon non linéaire au travers d'un effet-seuil, à partir duquel la production d'IL2 resterait linéaire malgré une augmentation de l'activité anti-calcineurine.

Conclusion : Ce test fonctionnel est intéressant, car il met en valeur les différences d'activité anti-calcineurine du Tac et de la CsA.

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

Bargnoux AS, Bonardet A, Chong G, Garrigue V, Deleuze S, Mourad G, Cristol JP
Hopital Lapeyronie, MONTPELLIER

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

Patients et Méthodes : Nous avons évalué les performances analytiques (linéarité, répétabilité, reproductibilité) du MEIA pour le Sirolimus selon le protocole VALTEC (recommandé par la Société Française de Biologie Clinique). La répétabilité a été analysée sur 20 déterminations réalisées le même jour pour trois niveaux de concentration (bas, moyen, haut) ; la reproductibilité a été évaluée sur les mêmes niveaux et sur 10 jours. Afin de comparer cette méthode MEIA à la méthode de référence LC-MS 98 échantillons provenant de 52 transplantés rénaux (40 hommes, 12 femmes, 51+12 ans) ont été analysés par les 2 méthodes. Les données ont été comparées par régression linéaire. La discordance entre les méthodes a été évaluée en étudiant les différences entre les méthodes par la méthode de Bland-Altman.

Résultats : Pour la MEIA, le coefficient de variation pour la répétabilité est pour les trois niveaux de 6,5, 7,02 et 7,1 % respectivement pour les niveaux bas (6,3ng/ml), moyen (10,5 ng/ml) et haut (15,9 ng/ml) et pour la reproductibilité de 7,01, 8,05 et 9,4 %. Les valeurs obtenues avec la MEIA sont fortement corrélées avec celles de la LC-MS (MEIA = 1.02LC-MS + 0.91 ; R² = 0,87). La moyenne des différences entre les méthodes est de 1.06 +1.49 en représentation de Bland-Altman.

Conclusion : Le Kit MEIA a démontré de bonnes conditions analytiques et une forte concordance avec la méthode de référence LC-MS. La méthode MEIA peut-être une alternative fiable et pratique à la LC-MS pour la détermination en routine du Sirolimus.

Effet de la ciclosporine A sur la fonction des cellules régulatrices : le rôle de l'interleukine 2

Christophe Mariat, Hee Gyung Kang, Dong Zhang, Sophoclis Alexopoulos, Xin Xiao Zheng et Terry B. Strom
Hôpital Nord, Saint-Etienne

L'évolution de la réponse allogénique vers le rejet ou la tolérance dépend de la balance entre les cellules régulatrices naturelles et les lymphocytes T effecteurs. Des travaux antérieurs ont montré que la ciclosporine, en inhibant l'apoptose des cellules T activées, prévient la tolérance périphérique à l'allogreffe induite par des traitements bloqueurs de la costimulation.

Ici, nous avons testé l'hypothèse que la ciclosporine exerce un effet délétère sur le pool des cellules T régulatrices spécifiques de l'allo-antigène, et que cet effet est lié à la capacité de la ciclosporine de bloquer l'expression d'interleukine 2.

Nous avons adopté un protocole d'induction de tolérance périphérique à l'allogreffe associant un mois avant la transplantation, une transfusion spécifique du donneur (TSD) au blocage de la voie CD40 par un anticorps monoclonal anti-CD154. Ce protocole est connu pour directement agir en renforçant la fonction des cellules régulatrices spécifiques du donneur. Nous avons étudié l'impact de la ciclosporine sur le potentiel suppresseur des cellules régulatrices pré-conditionnées par TSD + anti-CD154 dans un modèle de transfert adoptif d'allogreffe de peau chez la souris RAG -/-.

Dans ce modèle, nous démontrons que la ciclosporine abolit l'effet bénéfique du traitement par TSD+anti-CD154 sur les cellules régulatrices. Inversement, la provision d'interleukine 2 sous la forme d'une protéine de fusion de longue demi-vie permet de neutraliser cet effet délétère de la ciclosporine et restaure complètement le potentiel suppressif des cellules régulatrices pré-conditionnées.

En conclusion, nos résultats suggèrent que la ciclosporine, en bloquant la synthèse de l'interleukine 2 pourrait inhiber directement le développement des cellules régulatrices allo-spécifiques et par là même gêner l'induction de tolérance périphérique en transplantation.

Une sous-population des cellules CD4+CD25+ rend compte de la spécificité de la suppression en transplantation

Christophe Mariat, Sophoclis Alexopoulos, Nicolas Degauque, Xian Xao Zheng et Terry B. Strom
Hôpital Nord, Saint-Etienne

En transplantation, le caractère spécifique ou non de la suppression médiée par les cellules régulatrices reste discuté. Dans ce travail, nous démontrons que les cellules régulatrices CD4+CD25+ qui prolifèrent en réponse à une stimulation allogénique ont des propriétés de régulation spécifique vis à vis de l'alloantigène.

Lorsque stimulées in vitro par des cellules dendritiques myéloïdes ; des matures dérivées de la moelle osseuse de souris CB6F1, 20 à 30% des cellules CD4+CD25+ de souris C57BL/6 sont capables de proliférer (Tregs prolif). Par comparaison à la sous-population de cellules régulatrices qui ne prolifère pas, les Tregs prolif surexpriment les transcrits habituellement associés à l'immunorégulation (CTLA-4, GITR, IL10) et suppriment beaucoup plus efficacement le rejet d'un greffon cutané CB6F1 par les cellules T effectrices CD4+CD25- de souris C57BL/6. Par contre, les Tregs prolif obtenues après stimulation par les cellules dendritiques CB6F1 ne sont pas plus puissantes que les Tregs non proliférantes ou que les Tregs naïves pour supprimer le rejet d'un greffon tiers.

Ces données suggèrent que, dans le cadre d'une immunothérapie utilisant les cellules régulatrices CD4+CD25+, le transfert adoptif restreint aux seules Tregs prolif (allo-réactives) pourrait limiter les effets indésirables d'une suppression non spécifique.

Etude du microchimérisme chez le rat lewis après injection de cellules dendritiques allogéniques de rat fischer (f344)

Katia Abdelhouab, Olivier Bocrie, Gérard Riffe, Christiane Mousson, Laurent Martin
Faculté de Médecine UPRES EA 563, Dijon

Introduction : L'induction de tolérance est un axe de recherche majeur en transplantation d'organes. L'obtention d'un microchimérisme par injection de cellules hématopoïétiques ou de cellules dendritiques du donneur est l'une des voies possible pour atteindre ce but.

Matériels et méthodes : Des cellules dendritiques spléniques (CDs) (CD103+, CD80+ et CD86+) de rat Fischer (F344), isolées par méthode enzymatique, ont été injectés a des rats Lewis après avoir été marquées ex vivo avec un fluorochrome non cytotoxique (PKH-26). Deux doses de CDs ont été utilisées : 5×10^6 (n=5) et 2×10^6 (n=5). Les CDs du donneur ont été recherchées à J15 et J45 sur des coupes congelées d'organes lymphoïdes (rate, ganglions mésentériques et thymus) et de tissus (peau, reins, cœur et foie). Les cellules PKH-26+ ont été comptés sur 5 champs au fort grossissement (x400). L'expression de CD86 a été contrôlé in situ avec un anticorps couplé à la fluoescéine. Des rats Lewis n'ayant reçu que du RPMI ont été utilisés comme témoins.

Résultats : A J15, le nombre de CDs (2×10^6 vs 5×10^6) au niveau du thymus ($3,5 \pm 2$ vs $4,3 \pm 1,8$), de la rate ($9,1 \pm 2,7$ vs $11,7 \pm 3,3$) et des ganglions mésentériques ($4,3 \pm 1,4$ vs $4,8 \pm 0,5$) n'est pas statistiquement différent de ceux observés à J45 : thymus ($7,1 \pm 2$ vs $7,2 \pm 0,5$), rate ($14,9 \pm 2,7$ vs $14,3 \pm 3,2$) et ganglions mésentériques ($5,5 \pm 1,4$ vs $5,2 \pm 1,4$) La densité en CDs ne semble pas dépendre de la dose de CDs injectées et reste stable au cours du temps. A J15 et J45, la plupart des cellules PKH-26+ présentaient un marquage avec l'anticorps anti-CD86. Aucune CD allogénique n'a été observée au niveau de la peau, du foie, du cœur et des reins. Dans le groupe témoin, quelques cellules autofluorescentes ont été observées au niveau des organes lymphoïdes.

Conclusion : Ce travail montre qu'un microchimérisme durable, de CDs allogéniques, indépendant de la dose injectées, peut être obtenu, au niveau des organes lymphoïdes primaires et secondaires chez le rat, sans traitement immunosuppresseur associé. Les données morphologiques ne permettent pas encore de préciser si les CDs détectés in situ correspondent à des CDs viables, matures (immunogène) ou semi mature (tolérogène). Des études complémentaires, avec 2×10^6 CDs associés ou non à un anticorps monoclonal anti-CD4 non déplétant, utilisant une technique de microscopie confocale, sont en cours pour essayer de clarifier ce point.

O54

Polymorphisme de l'exon 1 (+49 A/G) et du promoteur -318 du CTLA-4 en transplantation rénale

Gorgi Y, Sfar I, Bardi R, Ben Abdallah T, Ayed K
Hôpital Charles Nicolle, Tunis

Les polymorphismes du gène promoteur (-318 T/C) et de l'exon 1 (+49 A/G) de la molécule CTLA-4 ont été analysés chez 70 greffés rénaux et 110 sujets normaux. Selon le HLA 33 patients sont HLA identiques (G1) et 37 sont semi-identiques (G2). 31 malades ont présenté un rejet aigu (RA): 10 du G1 (30.30%) et 21 du G2 (56.77%). 10 patients du G2 (27.02%) ont un rejet chronique (RC).

Pour l'exon 1 une augmentation de la fréquence de l'allèle A est observée dans le G2 (0.338) comparativement au G1 (0.272), et chez les patients ayant un RA (0.387) par rapport aux patients sans RA (0.272). La différence n'est pas significative. La fréquence du génotype AA est plus élevée chez les patients ayant un RC (40%) par rapport à celle observée chez tous les greffés (8.33%) $p < 0.02$.

La fréquence de l'allèle - 318 T est plus élevée chez les greffés (0.150) comparativement aux témoins (0.045), ($p < 0.02$), dans le G1 (0.242) par rapport au G2 (0.067) ($p < 0.001$) et chez les patients n'ayant pas présenté de RA (0.217) comparativement à ceux ayant un RA (0.064). La différence n'est pas significative. Les 10 patients, ayant eu un RC ont un haplotype CC/ AA 4 cas, CC/AG 2 cas et CC/GG 4 cas. Les greffés GG/TT n'ont présenté ni RA ni RC. Les gènes CTLA-4 ne semblent pas intervenir dans la survenue du RA. Par contre le génotype AA et/ou CC prédisposent au RC.

Hyperlipidémie de novo après transplantation : y a-t-il une différence entre les patients sous tacrolimus et ciclosporine ?

Deleuze S, Garrigue V, Delmas S, Mourad G

Hopital Lapeyronie, Montpellier

Introduction : Les transplantés rénaux constituent une population jeune mais le nombre de décès par maladie cardio-vasculaire (cv) est important (32%), ce qui impose une prise en charge précoce et efficace de tous les facteurs de risque cv.

La connaissance des troubles métaboliques et notamment des dyslipidémies est donc capitale pour le suivi à moyen et long terme de cette population en vue d'établir une prévention adéquate.

Matériel et méthodes : Une étude rétrospective, unicentrique portant sur 294 patients a été réalisée, dans le service de néphrologie et transplantation du CHU de Montpellier entre Janvier 1995 et octobre 2000.

Le but de cette étude est d'étudier le profil lipidique au moment et après un an de transplantation rénale chez des patients non diabétiques, recevant soit du tacrolimus (tacro), soit de la ciclosporine (ciclo) en association avec des stéroïdes, de l'azathioprine ou du mycophénolate mofétil.

Le cholestérol total (chol) les triglycérides (TG), l'index de masse corporelle et l'âge au moment de la transplantation ont été comparés entre les deux groupes (ciclo vs tacro). Un an après la transplantation un profil lipidique complet a été effectué (chol, TG, LDL, HDL).

Statistiques : nous avons utilisé le test non paramétrique de Mann et Withney pour comparer les deux groupes et le test non paramétrique de Wilcoxon pour comparer le taux des lipides au moment de la transplantation puis à un an.

Le seuil de significativité est fixé à un $p < 0,05$.

Résultats : Sur les 294 patients non diabétiques, 202 patients ont été inclus dans cette étude, 122 patients dans le groupe ciclo, 74 patients dans le groupe tacro. Les causes d'exclusion étaient les suivantes: perte du greffon (10) ; changement de traitement durant la première année (10), patients sous rapamune (15), pas de profil lipidique au moment de la transplantation (57). Les deux groupes sont comparables au moment de la transplantation, en ce qui concerne les lipides, l'âge, l'IMC (chol $p=0,26$; TG $p=0,17$, âge $p=0,28$; IMC $p=0,5$).

Un an après la transplantation, les patients sous ciclo ont un chol et des LDL significativement plus élevés que les patients sous tacro (chol: $p < 0,001$, LDL $p < 0,001$).

Par contre il n'y a pas de différence significative des TG et des HDL entre les deux groupes (TG $p=0,22$; HDL $p=0,37$).

Les patients sous ciclosporine ont une augmentation significative du taux de chol et des TG après la transplantation (respectivement $p < 0,001$ et $p=0,01$) alors que ces taux restent stables chez les patients sous tacro ($p=0,21$ et $p=0,75$).

Conclusion : L'hyperlipidémie est fréquente chez les patients insuffisants rénaux chroniques au moment de la transplantation.

Un an de traitement par tacrolimus ne modifie pas le profil lipidique alors que la ciclosporine augmente de façon significative les taux de cholestérol total et de TG.

Le stress oxydant dans la vasculopathie d'allogreffe : est-il dépendant de l'expression de NADPH oxydase ?

Vela C, Thomsen M, Delbosc S, Morena M, Cristol JP, Mourad G
Hôpital Saint-Jean, Perpignan

La dysfonction chronique est la première cause de perte de greffon rénal après la première année de transplantation. Les lésions vasculaires sont très proches au niveau anatomopathologique d'une athérosclérose précoce. Le stress oxydant par ses interactions avec les dyslipidémies et l'activation des cellules musculaires lisses peut jouer un rôle dans la pathogénie de cette vasculopathie.

L'objectif de notre étude est de déterminer si le stress oxydant est associé aux lésions vasculaires dans un modèle murin de vasculopathie du greffon.

Nous avons utilisé un modèle d'allogreffe aortique chez le rat. Le groupe allotransplantation (Groupe A) correspond à des donneurs Sprague Dowley et des receveurs Lewis. Le groupe contrôle (Groupe B) de 12 rats correspond à des donneurs Lewis et des receveurs Lewis. Aucun traitement immunosuppresseur ou antioxydant ou vitaminique n'est associé. Après 12 semaines les rats sont sacrifiés, l'aorte est prélevée et conservée dans l'azote liquide jusqu'à l'analyse. Des prélèvements sanguins sont réalisés pour le bilan lipidique et le stress oxydant. L'expression de la NADPH oxydase est appréciée en quantifiant par western blot, une sous unité membranaire constitutive : (p22phox) et une sous unité régulatrice cytosolique (p67phox).

Comme le montre le tableau, la transplantation s'accompagne d'une augmentation des marqueurs plasmatiques du stress oxydant sans anomalies lipidiques.

Lipides/SO	Cholesterol	Triglycerides	HDL	AOPP	TBARS
Groupe A	1.85+0.10	0.75+0.05	1.19+0.07	19.08+1.10	0.56+0.01
Groupe B	1.9+0.08	0.88+0.010	1.14+0.06	13.38+1.15	0.51+0.01

Afin de préciser l'origine du stress oxydant nous avons évalué l'expression de la NADPH oxydase dans les tissus.

Ni l'expression de la sous unité catalytique membranaire p22 phox (441+208 dans le groupe A versus 354+106 dans le groupe B) ni celle de la sous unité régulatrice p 67 (525+75.23 dans le groupe A versus 651+82 dans le groupe B) ne sont influencés par la vasculopathie d'allogreffe. Ces résultats montrent que le stress oxydant est associé à la vasculopathie de l'allogreffe. L'origine du stress oxydant semble indépendant de la NADPH oxydase, et pourrait être lié à d'autres systèmes producteurs.

Amélioration significative de la qualité de vie des patients avec des troubles gastro-intestinaux (GI) après conversion du mycophenolate mofetil (MMF) au mycophenolate sodique (EC-MPS)

Mulgaonkar S, Haller H, Pefaur J, Ambuehl P, Faull R, Arns W, Ricci J
Novartis Rueil-Malmaison

Introduction : Les troubles gastro-intestinaux (GI) sont des événements indésirables fréquents chez les patients transplantés rénaux (TR) sous MMF. Peu d'investigations ont été réalisées pour mesurer l'impact de ces troubles GI sur la qualité de vie (QdV) et le bien-être de cette population.

Objectifs : Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer l'impact des troubles GI sur la QdV, et d'identifier les changements dans la sévérité des symptômes GI et l'évolution de la QdV chez les patients (pts) avec des symptômes GI après changement du traitement de MMF à EC-MPS.

Méthodes : Cette étude multicentrique en ouvert comportait deux groupes avec une évaluation à l'inclusion (V1) puis à 4-6 semaines (V2):

Groupe 1 (Gr1) : les pts présentant des troubles GI avec MMF étaient convertis à des doses équimolaires d'EC-MPS à l'inclusion.

Groupe 2 (Gr2) : les pts sans troubles GI sous MMF n'avaient pas de modification de traitement.

Les pts complétaient aux deux visites l'échelle d'évaluation gastro-intestinale de symptôme (GSRS Gastrointestinal Symptom Rating Scale), l'échelle de qualité de vie gastro-intestinale (GIQLI Gastro Intestinal Quality of Life Index), et l'index général psychologique de bien-être (PGWB Psychological Well-Being Index) validés dans cette population. Les résultats présentés sont ceux de l'analyse intermédiaire.

Résultats : 127 pts (71 Gr1, 56 Gr2) étaient évaluable pour cette analyse intermédiaire et le temps moyen post-transplantation était de 3.3 ans. A l'inclusion, les troubles GI les plus fréquents dans le Gr1 étaient : diarrhées (73.2%), douleurs abdominales (69.0%) et dyspepsies (54.9%). À l'inclusion, les pts du Gr1 présentaient une altération significativement plus importante des GSRS, GIQLI, et PGWB ($p < 0,0005$) comparés aux pts du Gr2. La comparaison des données du Gr1 à V1 et à V2 montre une amélioration cliniquement significative de tous les scores du GSRS ($p < 0.0005$), du GIQLI et des scores de bien-être PGWBI ($p < 0.005$)

Conclusion : Les patients TR présentant des troubles GI sous MMF ont une qualité de vie altérée comparativement aux patients sans troubles GI. Le changement du MMF au EC-MPS semble améliorer significativement leur QdV et leur bien être général. Ces résultats apportent des informations importantes quant à la décision du choix thérapeutique chez des patients transplantés rénaux souffrant d'effets secondaires GI.

Transplantation rénale à partir des donneurs vivants répondant a des critères élargis ; l'expérience de Skopje

Ivanovski N, Popov Z, Kolevski P, Stamatov L, Cakalaroski K
Skopje

Introduction : Le besoin d'organes augmentant comme partout a encouragé notre centre pour transplantation rénale a élargir les sources pour se procurer des reins en prélevant des donneurs vivants plus âgés, des donneurs non apparentés (émotionnellement liés), des donneurs avec ABO incompatibilité et des donneurs avec hypertension modérée etc. Voila nos résultats utilisant la transplantation rénale a partir de donneur vivants répondant a des critères élargis.

Matériel et méthode : A partir de 1990 nous avons effectué environ 180 transplantations rénales a partir de donneurs vivants dont 84 donneurs de plus de 65 ans (moyenne 68+5, extrêmes 65-84 ans), 14 donneurs non apparentés (émotionnellement liés), 2 donneurs avec ABO incompatibilité, 1 donneur cross match positif, 5 donneurs avec une hypertension artérielle modérée et bien contrôlée, 5 donneurs avec une anomalie de rein prélevé (kyste solitaire, un rein avec trois artères et un rein avec uretère double). Dans les cas de transplantation rénale utilisant un donneur avec ABO incompatibilité on a effectué une splenectomie laparoscopique, rituximab, plasmapherese et Mg avant la transplantation. L'immunosuppression consistait en un protocole séquentiel quadruple incluant daclizumab, prednizolon, MMF/azathioprin et cyclosporine. On analysait les survie du greffon et des malades, complications medicaux et chirurgicaux et la fonction rénale actuelle. Les résultats sont comparés avec 58 transplantations avec donneurs vivants plus jeunes et conventionnelles (moyenne d'âge : 51+6, extrêmes 24-59 ans).

Résultats : La survie du greffon (un, rois et cinq an) des donneurs répondant a des critères élargis selon la courbe Kaplan- Meier était comme suit : 94%, 87% et 70 % comparés avec 95%, 88% et 75% pour la groupe des donneurs plus jeunes. Dans les deux groupes analysés on n'a pas observé des complications spéciales. Dans les cas de transplantations avec donneur vivant ABO incompatibles, 9 mois après la transplantation la fonction rénale est bien conservée et définie par une cretininémie de 140 micromol/lit). La fonction rénale des greffons obtenues des donneurs émotionnellement liés son excellent définies par une creatininémie moyenne de 103+21.

Conclusion : Les résultats présentés dans notre étude, justifient complètement l'usage des donneurs des critères elargis, comme source de reins. Cela peut contribuer a apporter une solution au problème du manque d'organes, spécialement dans les pays du tiers monde.

O59

La protéinurie précoce est un intégrateur des lésions rénales liées au donneur aux lésions d'ischémie-reperfusion et aux agressions immunologiques

Halimi JM, Laouad I, Buchler M, Al-Najjar A, Chatelet V, Nivet H, Lebranchu Y
CHU Tours

La protéinurie est un facteur de risque (FDR) d'insuffisance rénale chronique terminale dans la plupart des néphropathies. Cependant, les causes de protéinurie, en particulier de protéinurie précoce (avant 1 an) sont mal connues en transplantation rénale.

Patients et méthodes : 484 transplantés rénaux ayant le même traitement immunosuppresseur ont été évalués pendant la 1^{re} année de greffe. La relation entre protéinurie et paramètres immunologiques et non immunologiques a été étudiée.

Résultats : La protéinurie à 3 mois et à 6 mois était plus abondante chez les patients ayant eu 1 ou 2 rejets aigus (respectivement : 0.42 ± 0.68 contre 0.18 ± 0.39 g/jour, $P=0.02$, et 0.44 ± 0.90 contre 0.23 ± 0.84 g/jour, $P=0.03$).

L'existence d'une protéinurie à 1 mois et 3 mois après la greffe était significativement associée à : l'âge de donneur (> 60 ans) (OR: 4.43, $P=0.003$), une cause cardiovasculaire de décès du donneur (OR: 1.98, $P=0.002$), un temps prolongé d'ischémie tiède (OR: 2.23, $P=0.001$) et d'ischémie froide (OR: 1.77, $P=0.006$) ; la relation était moins significative avec le retard de fonctionnement du greffon (OR: 1.21, $P=0.09$).

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

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

B Bourbigot, P Deteix, F Pietruck, W Arms, B Suwelack, B Nashan
Novartis Transplantation Rueil-Malmaison

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

Patients et Méthodes : A l'entrée dans l'étude, les pts recevant 1000 (27%), 1500 (24%), ou 2000 mg/j (47%) de MMF sont passés à des doses équimolaires de EC-MPS (respectivement 720, 1080, ou 1440 mg/j) + CsA-ME ± corticoïdes. 226 pts de 17 centres en Allemagne, France, et Autriche, d'âge 50 ± 12 ans, de sexe masculin (65%) et de race caucasienne (98%) ont été inclus.

Résultats : 93,4% des pts ont terminé l'étude. 6 m après le passage à EC-MPS, on observe 2,2% de rejets aigus prouvés par biopsie (RAPB) et 0,9% de rejets chroniques. Aucune perte du greffon ou décès n'a été rapportée. L'analyse de la fonction rénale a montré une modification de la clairance de la créatinine (Cockcroft-Gault) de moins $0,8 \pm 9,6$ ml/minute et des taux de la créatinine plasmatique de plus $4,3 \pm 22,5 \mu\text{mol/l}$ par rapport aux valeurs initiales. Aucune altération de la fonction rénale n'a été notée suite au passage du MMF au EC-MPS. L'incidence des événements indésirables (EI) a été de 76%. 21% de l'ensemble des EI étaient de type gastro-intestinal (GI). 1 cas de thrombopénie et 2 cas de leucopénie ont été rapportés. Des réductions de doses (RD) du EC-MPS ou des interruptions de dose (ID) en raison d'EI ont été décrits chez respectivement 1,8% et 2,2% des pts. Des EI GI ont nécessité une RD voire une ID chez 5 pts.

Conclusion : Ces données indiquent que les pts TR recevant du MMF peuvent être "switchés" au EC-MPS sans compromettre l'efficacité et la tolérance.

Etude de l'effet du traitement des rejets "Borderline" sur le devenir des greffons chez les patients transplantés rénaux

Dahan K, Audard V, Desvaux D, Roudot-Thoraval F, Lang P, Grimbert P
Hôpital Henri-Mondor, Créteil

Introduction : La classification de Banff attribue le terme de rejet "Borderline" à des lésions histologiques de degré insuffisant pour le diagnostic de rejet aigu. La prise en charge de ce type de lésions n'est pas définit. Dans ce travail, nous avons réalisé une étude rétrospective dans le but d'évaluer l'influence du traitement des rejets Borderline sur le devenir des greffons rénaux à 1 mois, 6 mois, 1 an et 2 ans.

Matériels et méthode : Notre étude comportait 91 patients transplantés rénaux ayant présenté, entre janvier 1995 et novembre 2003, un épisode de rejet Borderline prouvé histologiquement et répondant à la définition de la classification de Banff 1997. Parmi ces 91 rejets Borderline, 54% (n=49) ont reçu un traitement anti-rejet, alors que 46% (n=42) des patients n'ont reçu aucun traitement. Les deux groupes étaient comparables en terme de facteurs de risque immunologiques et de sévérité de l'épisode de rejet, définie par l'altération de fonction rénale au moment du rejet et par les critères histologiques établis par la classification de Banff. (nombre de rejets ≤ 1 et nombre de rejets > 1).

Résultats : Les fonctions rénales définies par les créatinines plasmatiques à 6 mois, 1 an et 2 ans n'étaient pas significativement différentes dans les deux groupes, respectivement : 164.9 $\mu\text{mol/l}$, 168.4 $\mu\text{mol/l}$ et 167.7 $\mu\text{mol/l}$ dans le groupe traité et 160.2 $\mu\text{mol/l}$, 163.5 $\mu\text{mol/l}$ et 153.1 $\mu\text{mol/l}$ dans le groupe non traité. Par ailleurs, les survies des greffons à deux ans de la greffe étaient également similaires dans les deux groupes. De manière surprenante, le nombre de rejets aigus survenant après l'épisode de rejet Borderline était supérieur dans le groupe de patients traités ($p = 0.04$).

Conclusion : Cette étude montre une absence de bénéfice au traitement des rejets aigus Borderline après transplantation rénale.

Estimation de l'aire sous la courbe de l'acide mycophénolique par un nombre limité de prélèvements chez des transplantés rénaux co-traités par sirolimus

Büchler M, Giraudeau B, Bourgoïn H, Le Meur Y, Heng A, Westeel PF, Paintaud G, Lebranchu Y
CHU Bretonneau, Tours

Introduction : Il existe une variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique de l'acide mycophénolique (AMP), le principal métabolite du mycophénolate mofétil (MMF) chez des transplantés rénaux. Cette variabilité dépend, parmi d'autres facteurs, de la co-médication. Le sirolimus (Srl) est un immunosuppresseur de plus en plus prescrit chez des transplantés. Nous avons récemment montré que la biodisponibilité de l'AMP est significativement plus élevée chez des patients co-traités par Srl que chez des patients co-traités par cyclosporine (CsA). Nous avons développé une méthode d'estimation de l'aire sous la courbe (AUC) de l'AMP chez des patients traités par une association Srl et MMF.

Patients et méthodes : Au total, 21 transplantés rénaux traités par basiliximab (J0 et J4), Srl (sirolémie 8-15 ng/ml), MMF (2g/j) et stéroïdes ont été inclus. Une pharmacocinétique de l'AMP (C0, C20min, C40min, C1h, C1h30, C2h, C3h, C4h, C6h, C9h) a été effectuée à 2 semaines, 1 mois, 2 mois et 3 mois post-transplantation. Le Srl et le MMF étaient pris ensemble le matin à jeun après le C0. L'AMP était mesuré par la méthode EMIT. L'AUC de référence était calculée par la méthode des trapèzes. Nous avons ensuite estimé l'AUC de l'AMP par régression multilinéaire avec un nombre limité de prélèvements ($n < 4$). Nous avons validé les résultats par ré-échantillonnage (bootstrap non paramétrique).

Résultats : La meilleure corrélation entre l'AUC observée et estimée inclut les concentrations C0, C4h et C9h ($r^2 = 0.89$). En n'incluant que des concentrations dans les 4 premières heures après la prise, la meilleure corrélation existe avec C0, C20min et C4 ($r^2 = 0.83$) et C0, C2h et C4h ($r^2 = 0.82$). La corrélation entre l'AUC observée et une seule concentration de l'AMP était excellente pour le C6h ($r^2 = 0.86$) et très satisfaisante pour le C0 ($r^2 = 0.79$).

Conclusion : La concentration résiduelle de l'AMP est bien corrélée avec l'AUC chez des patients co-traités par Srl. Par ailleurs, une bonne estimation de l'AUC de l'AMP incluant au maximum 3 concentrations dans les 4 heures après la prise est possible.

Rôle de la transplantectomie dans l'apparition des anticorps anti-HLA après échec de greffe rénale

Zamd M., Demede N., Rey I., Tetaz R., Masson D., Bayle F.
CHU Grenoble

Introduction : L'allo-immunisation après transplantation rénale est un phénomène fréquent qui complique la recherche d'un nouveau greffon. L'apparition des anticorps anti-HLA est tributaire d'événements immunogènes : transfusion sanguine, grossesse, greffe antérieure. Lors d'une transplantectomie, la mobilisation des antigènes du donneur pourrait favoriser l'allo-immunisation. Peu d'informations sont disponibles sur l'impact de la transplantectomie dans l'apparition des anticorps anti-HLA.

L'objectif de notre étude a été de rechercher une relation entre l'apparition des anticorps anti-HLA et la transplantectomie.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective sur 1176 greffes rénales réalisées dans notre centre entre le 01/01/1987 et le 31/12/2004. Nous avons étudié 203 échecs chez 182 patients. Les patients décédés et ceux ne disposant pas d'un suivi immunologique suffisant ont été exclus. Nous avons analysé les différents paramètres de chaque greffe et leurs évolutions chronologiques.

La recherche et l'identification des anticorps anti-HLA ont été réalisées en utilisant une technique ELISA associée à une technique Lumindex à partir de 1999.

Résultats : Les 182 patients en échec de greffe avaient les caractéristiques suivantes : âge à 48.5 +/- 15.41 ans, 59.6% d'hommes, âge à la greffe 7 à 68 ans (moyenne : 38.09 +/- 13.73 ans). Une grossesse a été retrouvée chez 21.1% des femmes et une transplantation antérieure dans 9.4% des cas. Les anticorps anti-HLA ont été détectés chez 55.2% des patients.

Une transplantectomie a été réalisée chez 57 patients (28.1% des cas).

L'analyse de la chronologie d'apparition des anticorps anti-HLA retrouve un pic de fréquence après la transplantectomie pour les anti-classe I et les anti-classe II.

En analyse univariée, la transplantectomie a été le seul facteur immunogène significatif : anticorps anti-HLA présents chez 70.1% des patients transplantectomisés vs 49.3% des patients non transplantectomisés, $p=0.01$.

Conclusion : La transplantectomie semble être un événement immunogène majeur. Une couverture immunosuppressive spécifique mérite d'être discutée pour encadrer ce geste chirurgical.

Survie et fonction d'îlots de porc encapsulés après transplantation chez le primate non-diabétique et diabétique

Dufrane D, Goebbels RM, Saliez A, Gianello P
UCL/CHEX Bruxelles

Objectif : Afin d'éviter le rejet xénogénique et l'immunosuppression sévère lors d'une xéno greffe d'îlots pancréatiques de porc au primate, nous avons encapsulé des îlots porcins dans une membrane d'alginate et étudié la survie de ces cellules après implantation sous la capsule rénale.

Méthodes : Les pancréas ont été obtenus chez des porcs adultes Landrace (>2 ans, >200 kg). Tous les isolations d'îlots de Langerhans porcins ont été réalisés à l'aide de la Liberase PI suivant une technique de digestion statique. Les îlots porcins ont été encapsulés dans de l'alginate stabilisée par du calcium. La taille moyenne des capsules étaient de 700 μ m et ces capsules contenaient 2-3 îlots. Après encapsulation, les îlots porcins ont été transplantés sous la capsule des deux reins de 7 primates (*Cynomolgus macacculus*) non-diabétiques et 2 diabétiques (streptozotocine, 50 mg/kg). Un animal Ctrl- a été greffé avec des capsules vides et 2 animaux Ctrl + greffés avec des îlots porcins non-encapsulés. Le C-peptide porcine et les anticorps IgM/IgG anti-porc ont été mesurés dans le sérum par radioimmunoassay et cytométrie de flux, respectivement. Les reins des primates non-diabétiques ont été prélevés 30, 60, 90, 135 et 180 jours après greffe pour réaliser une étude immunohistochimique, de viabilité et de fonctionnalité des îlots porcins. Les glycémies à jeun, l'insulinémie, le C-peptide porcine et les anticorps furent mesurés dans le sérum des primates diabétiques (2 fois par semaine). La polydypsie, la polyurie et l'évolution pondérale ont été également étudiés.

Résultats : Le primate Ctrl- a démontré la biocompatibilité des capsules d'alginate " in vivo " car aucune réaction immunitaire (pas de réaction humorale) ou inflammatoire/fibrotique n'a été démontrée jusqu'à 146 jours après la greffe. Le primate Ctrl+ a démontré une rapide perte de fonction des îlots (nécrose cellulaire et peu de cellules insuliniques, après 2 jours) associée à une importante réaction cellulaire (infiltrat CD3, CD68 à J2), humorale (augmentation des IgM et IgG anti-porc) et une fixation de C3. Trente jours après la xéno greffe d'îlots porcins encapsulés (15,000 IEQ/kg) chez des primates non-diabétiques, du C-peptide porcine (> 0.1 ng/ml) a été détecté chez 5 animaux. Des îlots porcins viables et fonctionnels ont été retrouvés jusqu'à J135 et J180 post-greffe sans aucune immunosuppression. Aucune fibrose capsulaire ne fut observée durant ce délai malgré une réponse humorale anti-porc très marquée. Deux primates diabétiques (glycémie >300 mg/dl, insulinémie <5 μ U/ml ; HbA1C >13%, polyurie et polydypsie) ont été transplantés avec des îlots porcins encapsulés (30,000 IEQ/kg). Une réduction significative de la glycémie (<200 mg/dl) accompagnée d'une hausse de l'insulinémie (>15 μ U/ml) furent observées pendant 1 mois après greffe. La présence de C-peptide porcine (> 0.1 ng/ml) confirme l'efficacité partielle des îlots greffés. Une réduction de la polyurie (-51%) et de la polydypsie (-44%) fut observée durant le mois post-greffe.

Conclusions : Une encapsulation d'alginate est capable de protéger, pendant au moins 6 mois des îlots de porc contre une réponse humorale xénogénique discordante sévère sans aucune immunosuppression. De plus, des îlots porcins encapsulés sont capable d'améliorer l'homéostasie glucidique de primates diabétiques. Les résultats sur les primates diabétiques devront être confirmés sur une période plus longue en vue d'évaluer les limites de la micro-encapsulation.

Adaptation du protocole d'Edmonton à des patients porteurs d'un greffon rénal fonctionnel greffés secondairement d'îlots de Langerhans. Résultats préliminaires du groupe G4 nord

Noël C, Vantyghe MC, Arnalsteen L, Declerck N, Provôt F, Glowacki F, Hazzan M, Kerr-Conte J, Pattou F
Hôpital Calmette, Lille

Dans les centres les plus expérimentés, l'allogreffe d'îlots pancréatiques permet d'obtenir un taux d'insulino-indépendance de 80% à un an chez les patients diabétiques de type 1 non urémiques. Les résultats de ce protocole chez les patients diabétiques déjà porteurs d'un greffon rénal fonctionnel ne sont en revanche pas connus sous immunosuppression de type Edmonton. Nous rapportons ici les résultats préliminaires de l'essai initié dans cette indication à Lille.

Cet essai s'adresse aux patients diabétiques de type 1 (C-peptide stimulé < 0.2 ng/mL), insuffisant rénaux déjà porteurs d'un greffon rénal fonctionnel.

Le traitement d'induction pour la greffe rénale comportait l'ATG, les stéroïdes à faibles doses, le tacrolimus et le mycophénolate mofétyl. Les stéroïdes étaient arrêtés progressivement à partir du 3ème mois sur environ deux mois. Si l'évolution était favorable et stable, le MMF était converti en sirolimus vers le 5ème mois et les patients étaient inscrits sur liste pour greffe d'îlots vers le 6ème mois dès que les taux de tacrolimus et sirolimus avaient pu être adaptés aux cibles d'Edmonton. Au moment de la greffe d'îlots, seul le dacluzimab était introduit, les autres traitements ayant déjà été ajustés.

Les îlots ont été isolés par la technique classique de Ricordi à l'aide de procédures approuvées par l'AFSSAPS et certifiées ISO 9001-2000. Les greffes ont été réalisées après abord chirurgical ou percutané de la veine porte, et répétées une ou deux fois jusqu'à obtenir une quantité totale d'îlots transplantés ≥ 10000 IEQ / kg.

Depuis mars 2003, 6 patients âgés de 43 ± 7 ans et porteurs d'un greffon rénal fonctionnel depuis 21 ± 9 mois, ont été greffés. Avant la greffe leur HbA1C était de 8.3 ± 1.3 % et leurs besoins quotidiens en insuline de 48 ± 11 U/j. Les six patients ont pu arrêter l'insuline 26 ± 199 jours après la deuxième (n=3) ou la troisième injection (n=3) et la greffe de 12 à 354 ± 2 à 648 équivalents d'îlots de 150μ . Deux complications liées à la procédure ont été observées après abord percutané de la veine porte (hématome hépatique, dissection branche porte) dont le traitement a pu rester conservateur. Actuellement, le suivi moyen est de 18 ± 9 mois [9 à 31 mois], les six patients sont en vies et conservent un greffon rénal fonctionnel (créatinine sérique : 16 ± 4 mg/L). Le sirolimus a dû être arrêté chez 2 patients pour effets secondaires, après 8 et 24 mois, le premier ayant perdu sa greffe d'îlots au décours. Les 5 patients qui gardent un greffon fonctionnel (C-peptide basal / stimulé : 1.7 ± 1.0 / 2.6 ± 1.8 ng/mL) ont un équilibre glycémique amélioré (HbA1C 6.2 ± 0.8 %, $p=0.01$ vs avant greffe) et des doses d'insuline réduites (10 ± 10 U : j, $p<0.01$ vs avant greffe) et aucune insulinothérapie pour 3 d'entre eux. A un an, 4 sur 5 patients avaient un greffon fonctionnel et 3 ne nécessitaient aucune insulinothérapie. Les survies actuelles à un an atteignent 83% pour le greffon îlots et 67% pour l'insulino-indépendance.

Conclusion : Ces résultats préliminaires confirment la faisabilité du protocole d'Edmonton chez le transplanté rénal. Dans cette indication, la greffe d'îlots permet d'améliorer l'équilibre glycémique au prix d'une morbidité acceptable. Les résultats apparaissent cependant légèrement inférieurs à ceux observés chez les patients atteints de diabète sévère non urémiques, phénomène peut être à corrélérer à une plus grande difficulté d'adaptation des doses de sirolimus chez eux.

Allogreffe d'îlots de Langerhans : cathétérisme percutané ou chirurgical de la veine porte ?

Pattou F, Sergent G, Arnalsteen L, Laurens B, Jany T, Hubert T, Gmyr V, Declerck N, Sanders V, Kerr-Conte J, Noel M, Vantigham MC
 CHU Lille

La greffe d'îlots est aujourd'hui régulièrement proposée pour le traitement des formes sévères du diabète de type 1. La morbidité de l'abord percutané trans hépatique de la veine porte, technique de référence pour l'administration des îlots, ne semble cependant pas négligeable. Nous avons comparé ses résultats à ceux du cathétérisme chirurgical de la veine porte, par voie de Mc Burney.

Méthodes : Trente et une allogreffes d'îlots ont été réalisées entre le 1er mars 2003 et le 1er mai 2005 chez 13 patients (7M/6F) dans le cadre de 2 essais cliniques en cours chez des patients atteint d'un diabète sévère (essai PHRC, n=7) ou porteurs d'un greffon rénal (essai G4 en collaboration avec les CHU d'Amiens, Caen et Rouen, n=6). Tous les patients ont bénéficié du protocole d'immunosuppression d'Edmonton, dépourvu de corticoïde (dacluzimab, tacrolimus et sirolimus). Les îlots ont été préparés par la technique classique de Ricordi à l'aide de procédures approuvées par l'AFSSAPS et certifiées ISO 9001-2000. Le cathéter intra portal a été placé sous anesthésie générale en radiologie par voie percutanée (groupe R, n=14), ou par voie chirurgicale après cathétérisme d'une branche veineuse mésentérique de la dernière anse grêle, extériorisée au travers d'une incision de 3 cm au point de Mc Burney (groupe C, n=17). La voie chirurgicale a été choisie en raison de contraintes logistiques (n=8) ou délibérément chez les patients présentant un risque hémorragique accru (n=9).

Résultats : Les patients ont reçu une quantité totale d'îlots de 12361 ± 3407 IEQ/kg en une (1), deux (6) ou trois (6) injections. Les caractéristiques des donneurs, le temps d'ischémie froide des pancréas (5.8 ± 2.4 h vs 4.7 ± 1.6 h), la quantité d'îlots greffés (C: 4754 ± 1415 IEQ/kg vs R: 5029 ± 1791 IEQ/kg), et la viabilité ($95 \pm 5\%$ vs $95 \pm 4\%$), la pureté ($45 \pm 15\%$ vs $46 \pm 17\%$) et le volume total (3.8 ± 1.6 mL vs 4.4 ± 1.8 mL) des préparations de cellules étaient similaires dans les deux groupes. La durée totale de la procédure était supérieure dans le groupe C vs R (109 ± 36 min vs 69 ± 27 min, $p < 0.01$) mais celle de l'infusion portale proprement dite était similaire (24 ± 8 min vs 20 ± 8 min, NS). L'élévation de la pression porte était similaire dans les deux groupes (3 ± 4 mmHg vs 2 ± 2 mmHg, $p = 0.47$), ainsi que la durée d'hospitalisation (2.1 ± 1.8 jours vs 2.7 ± 4.3 jours, $p = 0.79$). Trois (21%) complications du cathétérisme ont été observés dans le groupe R (anévrisme artério-veineux, hématome intrahépatique, dissection d'une branche de la veine porte) et un (6%) dans le groupe C (hématome pariétal). Aucune réintervention n'a été nécessaire. La destruction immédiate non spécifique des îlots (libération de C-peptide à 2 h: 4.3 ± 2.6 ng/mL vs 3.0 ± 1.8 ng/mL), le retentissement hépatique (SGOT à une semaine: 73 ± 41 UI/L vs 116 ± 82 UI/L, $P = 0.11$), et la fonction initiale des îlots (augmentation du C peptide basal une semaine après la greffe: 0.8 ± 0.4 ng/mL vs 0.9 ± 0.7 ng/mL, $p = 0.58$) étaient similaires entre les deux groupes. L'implantation et la fonction in vivo des îlots a été confirmée par l'interruption de l'insulinothérapie chez les 12 patients ayant reçu au moins 10 000 IEQ/kg. L'évaluation finale des deux essais est prévue après un an de suivi.

Conclusion : Le cathétérisme chirurgical de la veine porte ne modifie pas les résultats fonctionnels de l'allogreffe intra hépatique d'îlots et pourrait limiter le risque de complications hémorragiques, en particulier chez les patients à risques.

O67

Quintuple immunosuppression en transplantation rénale et pancréatique

Brunet M, Lefrancois N, Badet L, Bret M, Martin X, Touraine JL, Morelon E
Hôpital Edouard Herriot, LYON

L'association tacrolimus-sirolimus a permis le développement de la greffe d'ilots mais a été peu évaluée en transplantation pancréatique.

L'objectif de notre travail a été d'analyser la tolérance et l'efficacité de cette association à faibles doses en transplantation rénale et pancréatique. Dix neuf (19) malades diabétiques de type 1 greffés rein + pancréas entre 09/04 et 07/05 ont reçu une immunosuppression (IS) comportant de faibles doses de corticoïdes, tacrolimus, MMF (1g/jour), et introduction différée de sirolimus à J8 après induction par Thymoglobuline®. Tous les patients ont reçu une prophylaxie par Rovalcyte® (5 mois) et Bactrim®. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm E.S et médiane.

L'analyse a été faite avec un recul minimum de 1 mois. Il s'agissait de 16 H/3F, en moyenne âgés de 42 ans, diabétiques depuis 28 ans, dialysés depuis 25,6 mois dans 68% des cas.

	1 mois (n=19)	3 mois (n=16)	6 mois (n=11)
Prednisolone (mg/j)	12,6 \pm 0,8(11,2)	5,8 \pm 0,4(5)	5,4 \pm 0,3(5)
Tacrolimus(mg/j)	4,1 \pm 0,3 (4)	3,6 \pm 0,4 (4)	2,7 \pm 0,3 (2,5)
Sirolimus (mg/j)	5,3 \pm 0,2 (5)	5,7 \pm 0,3 (6)	5,3 \pm 0,6 (6)
TRésiduel Tacrolimus (μg/l)	5,4 \pm 0,3 (5,3)	5,7 \pm 0,4 (5,5)	5,6 \pm 0,6 (5,2)
TRésiduel Sirolimus (μg/l)	10,8 \pm 0,6 (10,6)	11,1 \pm 1 (10,9)	11,3 \pm 1,4 (10,7)
Poids(kg)	59,7 \pm 2,8 (57,4)	61 \pm 3 (56,5)	60,6 \pm 3 (60,5)
BMI	20,6 \pm 0,7 (19,7)	21 \pm 0,7 (20,5)	20 \pm 0,7 (20,4)
TAS mmHg	130 \pm 3 (129)	127 \pm 5 (120)	130 \pm 4 (130)
TAD mmHg	74 \pm 2 (74,5)	75 \pm 2 (76)	72 \pm 2 (70)
Créatinine (mol/l)	101 \pm 10 (96,5)	85 \pm 4 (89)	86 \pm 5 (87,5)
Protéinurie (g/24h)	0,7 \pm 0,6 (0,04)	0,3 \pm 0,1 (0,2)	0,09 \pm 0,07 (0)
Glycémie (mmol/l)	5,4 \pm 0,2 (5,5)	5 \pm 0,2 (4,9)	4,6 \pm 0,2 (4,6)
Hémoglobine glyquée (%)	5,8 \pm 0,2 (5,8)	5,6 \pm 0,2 (5,5)	5,3 \pm 0,1 (5,4)
Cholestérol (mmol/l)	4,6 \pm 0,2 (4,7)	4,3 \pm 0,2 (4,4)	4,8 \pm 0,3 (4,7)
Triglycérides (mmol/l)	1,87 \pm 0,1 (1,7)	1,5 \pm 0,1 (1,4)	1,6 \pm 0,1 (1,6)
Traitement par Statines	2/19	2/16	4/11
Globules blancs (x109g/l)	9,5 \pm 5,3 (95)	3,7 \pm 0,4 (3,2)	3,9 \pm 0,4 (3,4)
Hémoglobine (g/l)	92 \pm 5 (95)	113 \pm 5 (113)	126 \pm 3 (122)
Plaquettes (g/l)	353 \pm 39 (338)	320 \pm 40 (310)	230 \pm 12 (221)

Aucun malade n'a été exclu de l'étude pour intolérance. La survie du patient et des greffons du rein était de 100%. Tous les malades sont actuellement sévrés en insuline mais 2/19 en recevaient encore à M1. Aucun rejet de pancréas n'a été observé, 1 malade a fait un épisode de rejet de rein à J40 2 semaines après avoir brutalement arrêté les corticoïdes par erreur.

Aucun retard de cicatrisation ni lymphocèle n'a été observé. 4/19 malades ont présenté des aphtes traités par bains de bouche. Nous avons observé : une infection à CMV chez une patiente D+ R- à J40, malgré la prophylaxie par Rovalcyte®, 2 abcès peripancréatiques à C. Albicans, 1 fistule pancréatique traitée médicalement et 1 sténose urétéro-vésicale nécessitant une réimplantation urétérale. 3 malades ont été repris à J2 pour hémorragie. La durée initiale de l'hospitalisation était en moyenne de 19 \pm 6 jours mais 3/19 malades ont eu une hospitalisation initiale prolongée au delà de 1 mois.

En conclusion, une quadruple IS d'entretien à faibles doses avec introduction différée à J8 du sirolimus a été bien tolérée et a donné de bons résultats fonctionnels chez les diabétiques greffés simultanément pancréas + rein.

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

Aoun M, Droupy S, Eschwège P, Hamoudi Y, Benoit G, Hiesse C, Charpentier B, Durrbach A
Le Kremlin-Bicêtre

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

Malades et Méthodes : 24 malades ayant un diabète de type 1 ont reçu consécutivement une greffe combinée Rein-Pancréas. Le traitement immunosuppresseur comportait des stéroïdes de J0 à J4, des Thymoglobuline de J0 à J4, du Tacrolimus (0,2mg/kg/j) et du Cell Cept (2g/j).

Résultats : L'âge moyen des malades était de 33.4+/-10.3 ans et des donneurs 40.5+/-6.15 ans pour les donneurs. 50% des donneurs avaient plus de 4 non appariement HLA. La survie des malades et du greffon rénal était de 100% à 1 an. Un malade a présenté une thrombose artérielle et veineuse du pancréas (survie du greffon pancréatique 95%). Un malade a présenté un rejet corticorésistant au 7ème mois. 2 malades ont eu une suspicion de rejet pancréatique traité par des fortes doses de stéroïdes. 6 malades ont eu une leucopénie sévère nécessitant l'arrêt du Cell Cept et la ré-introduction de corticoïdes. 2 malades ont développé un diabète de type 2 après le traitement d'un rejet. Aucun cas de diabète n'a été observé chez les malades ne recevant pas de corticoïdes. Le taux moyen HbA1c était 5.04+/-0.51% à 6 mois pour ceux qui ne recevaient pas de corticoïdes et de 5.13+/-0.58 pour les autres. 6 malades ont eu une pyélonéphrite dont 2 étaient à candida albicans. Deux malades ont eu une cholécystectomie pour le cholécystite aiguë. 3 malades ont eu une virémie et un pneumopathie à cytomégalovirus. Deux patients ont développé un infarctus du myocarde aigu dans la période postopératoire.

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

Facteurs pronostiques de survie chez le diabétique transplanté rein plus pancréas

Lefrancois N, Badet L, Chapuis F, Brunet M, Morelon E, Touraine JL, Martin X
Hôpital Edouard Herriot, LYON

La mortalité du diabétique après transplantation, malgré l'amélioration des résultats, reste supérieure à celle des non diabétiques.

Nous avons analysé les facteurs de risque influençant potentiellement la mortalité sur une série homogène de patients diabétiques de type 1 (DID) ayant reçu une transplantation de pancréas simultanément avec le rein.

Tous les DID de type 1 ayant reçu une première double greffe rein + pancréas de 01/1997 à 09/2004 ont été inclus (N=119).

La technique chirurgicale était identique (pancréas total drainé dans l'intestin) et les malades ont eu le même traitement immunosuppresseur (thymoglobuline, ciclosporine, prednisone, MMF). Le modèle de Cox a été utilisé pour identifier les paramètres associés au décès durant le suivi. Les paramètres entrés dans l'analyse multivariée étaient les variables significatives au seuil de 0,25 dans l'analyse univariée. Il s'agissait en majorité d'hommes (61%) greffés le plus souvent avec une anse en Y (61%) avec un drainage porte (51%) ou cave (49%), âgés en moyenne de 40,3 ans au moment de la greffe ; l'âge moyen du début du DID était de 12,6 ans. La majorité des malades était dialysée au moment de la greffe (73%) avec une durée moyenne de dialyse de 29,3 mois. 12/119 patients (12%) sont décédés au cours de l'évolution. Dans l'analyse univariée les variables influençant significativement le risque de décès étaient l'existence d'une anse en Y (HR :0,17 ; [IC 0,05-0,58] p=0,005) et la perte du greffon rénal (HR :7,07 [IC 95% : 2,17-23,1] p=0,005). Le drainage porte était à la limite de la signification (HR :0,33 [IC 0,1-1,04] p=0,053). Les variables supplémentaires introduites dans le modèle multivarié étaient l'âge lors de la greffe (HR : 1,05 [IC 95% 0,98-1,13] p=0,18), la durée du DID avant greffe (HR : 1,05 [IC 95% : 0,22-1,13] p=0,20), l'année du début du diabète après 1970 vs avant 1970 (HR :0,95 [IC 95% 0,89-1,01] p=0,13), et la durée du DID avant greffe (HR : 1,05 [IC 95% : 0,98-1,13] p=0,20).

Le sexe, l'âge à la greffe, l'âge du début de dialyse, l'âge du donneur, la perte de pancréas, la durée de DID avant greffe, la dialyse au moment de la greffe ou non, la durée de dialyse et la catégorie d'âge du donneur et du receveur n'avaient pas d'influence significative sur le risque de décès. Dans l'analyse multivariée, l'existence d'une anse en Y restait un facteur pronostique diminuant le risque de décès du patient de façon significative (HR : 0,10 [IC 95% : 0,02-0,40] p=0,001). Les patients ayant débuté le DID après les années 1970 avaient également un risque de décès diminué (HR : 0,91 [IC 95% : 0,83-0,99] p=0,03). La perte du rein était un facteur fortement prédictif de décès (HR :25,15 [IC 95% : 4,8-130,2] p<0,001).

En conclusion la perte du greffon rénal chez le DID de type 1 est un facteur de risque important de décès après double greffe rein + pancréas. L'existence d'une anse en Y et le fait d'avoir été DID après les années 70 est un facteur de risque indépendant de diminution de risque de décès après la transplantation. Il est vraisemblable que les patients dont le DID a débuté après les années 70 sont protégés du décès par une meilleure prise en charge médicale.

Comparaison des effets des PEG 8, 20 et 35 kDa à 0,03mM/L et 1,5mM/L sur un modèle de transplantation d'îlots de Langerhans chez la souris diabétique

Neuzillet Y, Giraud S, Lagorce L, Eugene M, Debre P, Richard F, Barrou B
La Salpêtrière, PARIS

INTRODUCTION : La solution normopotassique S.C.O.T (Macopharma) utilisée pour la préparation des îlots pancréatiques permet d'améliorer la fonctionnalité des greffons et de prolonger la survie d'une allogreffe d'îlots en dehors de tout traitement immunosuppresseur. Nous avons montré que le prolongement de la durée de survie des transplants était due aux propriétés immunoprotectrices du polyéthylenglycol (PEG) 20kDa à 1,5mM/L contenu dans cette solution (immunomasquage des antigènes de surface cellulaire). L'objectif était de déterminer les conditions optimales des propriétés de préservation et d'immunomasquage des PEG contenus dans la solution S.C.O.T, lors de l'isolement et de la greffe d'îlots de Langerhans chez la souris diabétique.

METHODES : Des solutions de type extracellulaire contenant des PEG de 8kDa, 20kDa ou 35kDa aux concentrations molaires de 0,03mM/L ou 1,5mM/L ont été comparées sur un modèle murin d'allogreffe d'îlots de Langerhans. Nous avons comparé les effets des différentes solutions sur la conservation cellulaire (taux de Non Fonction Primaire - NFP) et sur la durée de survie des greffons (immunoprotection).

RESULTATS : Les résultats obtenus montrent que seules les solutions PEG 20kDa à 0,03mM/L et à 1,5mM/L ont permis une parfaite reprise de fonction (0% de NFP). La solution PEG 20kDa à 1,5mM/L a permis d'augmenter significativement la durée de survie des greffons par rapport aux solutions PEG 35kDa à 1,5mM/L ($p=0,003$), PEG 35kDa à 0,03mM/L ($p=0,0001$), PEG 20kDa à 0,03mM/L ($p=0,03$) et PEG 8kDa à 0,03mM/L ($p=0,03$). Seule la solution PEG 8kDa à 1,5mM/L a permis d'obtenir une prolongation de la durée de survie des allogreffes par rapport à la solution PEG 20kDa à 1,5mM/L (27,50 jours +/- 3,70 versus 23,13 jours +/- 4,39, NS). Toutefois le nombre de NFP observé avec la solution PEG 8kDa à 1,5mM/L (NFP=50%) est significativement supérieur ($p=0,01$) à celui observé avec la solution PEG 20kDa à 1,5mM/L (NFP=0%).

CONCLUSION : Au vu de ces résultats préliminaires, la longueur optimale de chaîne du PEG est 20kDa et la concentration de 1,5mM/L semble supérieure à celle de 0,03mM/L.

Evolution et traitement des thromboses du greffon pancréatique dans les suites immédiates d'une double transplantation de rein et de pancréas (SPK)

Badet L, Petruzzo P, Lefrancois N, Brunet M, Colombel M, Dawahra M, Fassi Fehri H, Berthillot C, Morelon E., Martin X
Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Introduction : La thrombose veineuse du greffon pancréatique (GP) après SPK reste encore une des principales complications post opératoire immédiate. Elle survient dans 10 à 15% des cas et conduit le plus souvent à une transplantectomie du GP. Nous avons revu dans ce travail 142 dossiers afin de déterminer l'incidence, et les modalités de traitement utilisées lorsque une thrombose survient.

Matériel et méthode : De Juin 1995 à Août 2004, 142 GP ont été réalisées dans notre centre. 25 patients (17.6%) (15 hommes et 10 femmes) ont présenté une thrombose pancréatique. L'âge médian de ces patients était de 37 ans au moment de la Tx. Les donneurs étaient 20 hommes et 5 femmes âgés en moyenne de 32.5 ans et décédés d'AVC (10) ou de traumatisme crânien (15). Le temps d'ischémie médian était de 12h20'. Tous les receveurs ont reçu un pancréas total dont le suc pancréatique a été dérivé dans l'intestin du donneur. 13 dérivations veineuses ont été réalisées dans le système cave et 12 dans le système porte. Le pancréas a constamment été placé à droite utilisant une reconstruction artérielle en Y inversé à partir des artères iliaques du donneur. Le traitement immunosuppresseur a associé de la ciclosporine, du MMF et des stéroïdes avec utilisation de sérum anti lymphocytaire à l'induction.

Résultats : Parmi les 25 thromboses pancréatiques, 5 étaient artérielles et 20 veineuses. Dans 16 cas le diagnostic de thrombose a été évoqué devant la présence d'une douleur abdominale brutale associée à une augmentation rapide des glycémies et des besoins en insuline. L'élévation des amylases a été moins constante. Dans 9 cas le diagnostic de thrombose veineuse a été établi devant les données du scanner qui est systématiquement réalisée dans les suites post opératoire, alors que les patients ne présentaient aucun symptôme et que l'échodoppler était non informatif. Il s'est toujours agit dans ces 9 cas de thrombose veineuse partielle du pancréas qui ont touché le plus souvent la veine splénique du greffon pancréatique (7). Lorsqu'un diagnostic de thrombose veineuse complète a été établi les patients ont été opérés. Dans trois cas il nous a paru possible de réaliser une thrombectomie chirurgicale (avec ou sans constitution de fistule artério veineuse de la queue du pancréas) qui s'est soldée deux fois par un échec et par un succès. Lorsqu'un diagnostic de thrombose partielle a été établi une anticoagulation utilisant l'héparine pendant 7 à 10 jours avec relais aux AVC pendant 3 à 6 mois a été utilisée avec succès dans tous les cas.

Conclusion : Notre expérience suggère de réaliser systématiquement des TDM avec injection dans les jours qui suivent la SPK afin de dépister des thromboses pancréatiques partielle curables par la mise en place d'un traitement anticoagulant. Lorsque la thrombose est complète une transplantectomie pancréatique s'impose le plus souvent.

Transplantation rénale et pancréatique : l'expérience de Bicêtre

S Droupy, Y Hammoudi, P Eschwège, A Durrbach, B Charpentier, G Benoit
CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Objectifs : Analyser l'évolution des complications et causes de perte de greffons après transplantation rénale et pancréatique au cours des 15 dernières années.

Matériels et méthodes : Analyse rétrospective des 86 transplantations rénales et pancréatiques totales réalisées entre 1987 et 2004. Analyse des complications, des causes de perte de greffons et de décès en fonction des techniques utilisées : dérivation pancréatique duodéno-vésicale (DV) ou duodéno-digestive (DD) (duodéno iléale en Y ou duodéno jéjunale latéro-latérale.

Résultats : Il s'agissait de 38 femmes et 48 hommes, moyenne d'âge 39 ans (18-56). Avant 1997, 38 patients ont bénéficié d'une DV et après 1997, 48 patients ont bénéficié d'une DD. Dans le groupe DV (93 mois de suivi moyen), 41% des pancréas ont été perdus en moyenne 19 mois après la greffe le plus souvent en raison d'un rejet, 33% des patients sont décédés dans les 5 ans, 46% ont souffert de complications urologiques et 17% ont été dé-dérivés, 7,5% ont été dé-transplantés. Dans le groupe DJ (30 mois de suivi moyen), 8% ont perdu leur pancréas dans le mois qui a suivi la greffe par thrombose vasculaire, aucun patient n'est décédé, 12,5% ont subi une reprise chirurgicale pour complication intra-abdominale et 8% pour une complication vasculaire ou dé-transplantation. La probabilité de survie à 1, 5 et 10 ans des greffons pancréatiques et rénaux n'est pas significativement différente de l'ordre de 95%, 80% et 50%.

Conclusion : Les progrès de l'immunosuppression et chirurgicaux (dérivation digestive) ont permis d'améliorer significativement la qualité des résultats en matière de transplantation rénale et pancréatique et de limiter la morbidité et la mortalité.

La N-acétylcystéine (NAC) administrée au donneur d'organes prévient-elle la reprise retardée de la fonction rénale ?

Sibon S, Giunti C, Albano L, Rami L, Orban JC, Cassuto-Viguier E, Ichai C
Hôpital Archet, Nice

Introduction : Le stress oxydant est un des mécanismes impliqués dans le développement de l'insuffisance rénale aiguë. Tepel et al (N Engl J Med 2000; 343: 180-4) ont montré que l'apport de NAC, substance antioxydante, était susceptible de prévenir la survenue des néphropathies induites par les produits de contraste iodés. Le retard de reprise de fonction du greffon (delayed graft function, DGF) après transplantation, également lié au stress oxydant, survient dans 20 à 50 % des cas. Ce phénomène est favorisé par l'ischémie-reperfusion et l'artériographie cérébrale diagnostique du donneur. Le but de cette étude est d'évaluer les effets de l'administration préventive de NAC chez les donneurs d'organes sur la fonction rénale dans le mois suivant la transplantation.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, randomisée, contrôlée en double aveugle, sur une durée de 27 mois avec accord du CPP. Les patients en état de mort encéphalique sont inclus et randomisés en 2 groupes : contrôle (G-NAC-) et NAC (G-NAC+) qui reçoivent 600 mg IV de NAC avant et 2 heures après l'artériographie. La prise en charge des donneurs et des receveurs est standardisée et réalisée respectivement dans 1 service de réanimation et 1 service de néphrologie. Le critère principal d'évaluation est la survenue de DGF, définie par la nécessité d'une dialyse et/ou d'une créatininémie > 200 $\mu\text{mol/l}$ dans les 7 jours suivants la greffe. D'autres paramètres d'évaluation de la fonction rénale (clairance de la créatinine) sont également évalués, de même que les classiques facteurs de risque de DGF. Les paramètres sont exprimés en médianes (25-75 percentiles). L'analyse statistique a fait appel au test de Mann et Whitney et au test de χ^2 .

Résultats : 14 donneurs sont randomisés dans le groupe G-NAC+ contre 31 dans le groupe NAC-. L'évaluation des receveurs porte sur 23 reins greffés G-NAC+ contre 50 G-NAC-. Les données démographiques et péri-opératoires des donneurs et receveurs sont identiques entre les deux groupes. Les principaux résultats sont résumés dans le tableau.

	Groupe NAC- n = 50	Groupe NAC+ n = 23	p
Retard de reprise de fonction du greffon n (%)	11 (22)	4 (17)	ns
Clairance créatinine (ml/min)			
J1	15 (6,7-33,1)	7,4 (2,4-15,9)	0,03
J7	58,6 (28,4-59,6)	61,9 (28,2-77,8)	ns
J15	49,3 (35,2-81,9)	54,8 (38,3-84,5)	ns
J30	37,4 (9,7-60,3)	60,7 (48-67,5)	ns

Conclusion : La NAC administrée chez le donneur d'organes ne semble pas avoir d'effets bénéfiques sur la fonction rénale du greffé. Cependant, la poursuite du travail avec un effectif plus important et du devenir à long terme des patients est nécessaire pour confirmer ces données.

Préconditionnement ischémique (IPC) et conditionnement post ischémique du rein par clampage vasculaire intermittent dans un modèle de rat

Timsit M-O, McGregor B, Gade R, Ben Abdenneb H, Steghens J-P, Laville M, Martin X, Badet L

Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Introduction : Le preconditionnement ischémique (IPC) induit par un clampage vasculaire intermittent du pédicule rénal pourrait apporter chez le rat une protection du rein exposé à ischémie chaude prolongée. La réalité de cette protection n'a été montrée que dans les heures qui suivent la reperfusion, ce qui ne permet pas d'établir s'il existe un réel avantage à plus long terme. Notre étude a eu comme objectif d'évaluer la fonction rénale et les lésions rénales observées 15 jours après une ischémie rénale prolongée, précédée ou non d'un IPC. L'intérêt d'un conditionnement post ischémique a également été évalué.

Matériels et Méthodes : 42 (n=68 reins) rats Sprague Dawley ont été répartis en 7 groupes : (1) sham, (2) IPC seule (3 cycles de clampage bilatéral des pédicules rénaux de 5' entrecoupés de 5' de reperfusion), (3) ischémie chaude bilatérale (60' de clampage), (4) IPC + ischémie bilatéraux, (5) IPC + ischémie unilatéraux 15 jours après néphrectomie gauche, (6) IPC rein gauche + ischémie bilatérale et (7) ischémie puis IPC (conditionnement post ischémique). Tous les rats ont été sacrifiés 15 jours après l'épisode d'ischémie rénale prolongée pour une étude histologique des reins. L'apoptose a été évaluée par la technique TUNEL. Les taux sériques de créatinine et de malone dialdéhyde (MDA) ont été effectués à J0, J1, J3, J11 et J15. La comparaison a utilisée une analyse de variance-covariance et moyenne des moindres carrés.

Résultats : La fonction rénale du groupe IPC (4) est améliorée à J1 ($P < 0.05$) et J3 ($P < .0001$) par rapport au groupe non preconditionné (3) ce qui est logiquement corrélé à un taux statistiquement plus élevé de MDA dans le groupe (3). Dès J11, la fonction rénale et le taux de MDA sont comparables pour tous les groupes. Pour tous les paramètres étudiés, les reins des groupes IPC (4), (5) et (6) sont comparables : les reins présentent à J15 moins de fibrose ($P = .006$) et moins d'infiltration par des cellules géantes ($P < .0001$) que les reins du groupe (3) non preconditionnés. Ceci est corrélé à un marquage à l'α-actine plus faible dans le groupe (4) ($P < .0001$) mais cependant plus important que les groupes contrôles (1) ($P = .0002$) et (2) ($P = .0001$). Les reins post conditionnés du groupe (7) ont une altération de la fonction rénale et des lésions histologiques d'importance intermédiaire entre les groupes (3) et (4).

Conclusion : L'IPC permet d'améliorer la reprise de fonction rénale et de diminuer la production de radicaux libres après une période d'ischémie chaude prolongée. Cet effet est transitoire et n'est plus observé après 11 jours de reperfusion. Cependant, la fibrose rénale et l'expression d'α-actine sont significativement diminuées par l'IPC après 15 jours de reperfusion. Ces résultats devraient être confirmés chez le gros animal avec des périodes de suivi prolongées qui devraient permettre de déterminer si un bénéfice au long cours peut être espéré en pratique clinique.

Prélèvement de pancréas et isolement d'îlots de Langerhans pour l'allogreffe

Kerr-Conte J, Gmyr V, Arnalsteen L, Jany T, Prieur E, Triponez F, Hubert T, Nunes B, Belaich S, Delautel S, Ezzouaoui R, Lukowiak B, Moerman E, Aluka I, Raverdi V, Martinache I, Vandewalle B, Noel C, Vantyghem MC, Petit J, Pattou F
INSERM ERIT6M 0106, Lille

Introduction : La maîtrise de l'isolement des îlots humains conditionne le développement clinique de l'allogreffe d'îlots. Nous rapportons ici notre expérience du prélèvement de pancréas en vue de l'isolement et de l'allogreffe d'îlots de Langerhans au cours des 30 derniers mois.

Méthodes : Les pancréas ont été prélevés par notre équipe conformément aux règles en vigueur, chez des donneurs en état de mort cérébrale et conservés à 4°C moins de 8 heures (UW, Celsior, ou MBT). Les îlots ont été isolés par la méthode de Ricordi (digestion enzymatique automatisée et purification isopycnique à l'aide d'un séparateur de cellules). Ces techniques développées depuis 10 ans chez le porc ($n > 300$) puis chez l'homme ($n > 200$) ont été approuvées par l'AFSSAPS et certifiées ISO 9001-2000. Une préparation d'îlots était jugée satisfaisante après contrôle quantitatif (≥ 4000 îlots d'un diamètre de $150\mu\text{m}$ ou IEQ¹ / kg de receveur et/ou $\geq 250\,000$ IEQ), qualitatif (viabilité) et microbiologique (gram). A posteriori la sécrétion d'insuline et le contenu en ATP des îlots ont été également mesurés et une analyse microbiologique a été réalisée. Les îlots ont été greffés chez des patients diabétiques de type 1 déjà transplantés rénaux ou atteints de diabète sévère et/ou instable bénéficiant du protocole d'immunosuppression dit d'Edmonton, associant une induction par les anticorps anti R_c IL2 (dacluzimab), et un traitement de fond sans corticoïdes (tacrolimus et sirolimus). Les greffes étaient répétées une ou deux fois jusqu'à obtenir une quantité totale d'îlots transplantés ≥ 10000 IEQ / kg.

Résultats : (moyenne \pm DS, test t de Student ou Chi²). Entre le 1^{er} mars 2003 et le 31 août 2005, 82 pancréas ont été prélevés à Lille (33), Amiens (20), Paris (10), Rouen (9), Troyes (4), Reims (3) et Strasbourg (1), chez des donneurs âgés de 40 ± 13 ans. Les préparations d'îlots obtenues répondaient aux critères de succès dans 41 cas (50%), et ont été greffées dans 39 cas chez 15 patients. Aucune caractéristique qualitative ne différait significativement entre les préparations satisfaisantes (S) ou non (NS) : pureté ($45 \pm 17\%$ vs $52 \pm 21\%$) ; viabilité ($94 \pm 5\%$ vs $95 \pm 6\%$), contenu en ATP (172 ± 132 vs 185 ± 109 pM/40 IEQ), indice de stimulation de la sécrétion d'insuline (3.0 ± 2.5 vs 3.9 ± 2.8). Seule la quantité d'îlots obtenue avant comme après la purification était nettement supérieure dans le groupe S vs NS (respectivement 540 ± 156 vs $334 \pm 157 \times 10^3$ IEQ et 319 ± 109 vs $131 \pm 80 \times 10^3$ IEQ, $p < 0.0001$). Parmi les caractéristiques des donneurs (âge, sexe, durée du séjour en soins intensifs, glycémie, amylasémie, HbA_{1c}, fructosamines) et/ou des pancréas (poids, durée d'ischémie froide), seul le type de liquide de conservation différait entre les groupes S et NS (Belzer > MBT > Celsior, $p = 0.03$). L'IMC était également corrélé à la quantité d'IEQ obtenue avant ($p = 0,002$) et après purification ($p = 0.0001$). La stérilité de la préparation finale a été confirmée dans la totalité des cas et la fonction des préparations greffées a été confirmée dans 38 cas (97%) par l'élévation du C-peptide basal une semaine après la greffe ($+0.8 \pm 0.5$ ng/mL vs avant greffe).

Conclusion : Ces premiers résultats cliniques nous ont permis de confirmer notre maîtrise de la technique d'isolement des îlots humains. Comme ceux des meilleures séries de la littérature, ils restent cependant insuffisants et avec l'amélioration de la technique d'isolement, une meilleure sélection des donneurs semble susceptible de les améliorer.

Influence du type de solution de conservation sur l'œdème pancréatique au cours de l'ischémie froide

Hubert Thomas, Gmyr Valéry, Pottier Michel, Kerr-Conte Julie, Pattou François
INSERM ERIT6M 0106, Lille

Introduction : L'UW (UW-Belzer, Viaspan), solution intracellulaire enrichie en anions imperméants et en colloïdes, a été initialement développée pour la conservation du pancréas, organe particulièrement sensible à l'ischémie froide. De nouvelles solutions de composition extracellulaire et dépourvues de colloïdes (Celsior) ou d'anions imperméants (SCOT) sont aujourd'hui proposées pour la perfusion in situ des donneurs et ne semblent pas altérer la fonction des organes greffés, y compris pour le pancréas. L'utilisation de ces nouvelles solutions semble cependant influencer les résultats de l'isolement des îlots de Langerhans.

But de l'étude : Afin d'apporter une explication à cette observation clinique, nous avons comparé chez le miniporc l'influence du type de solution utilisé sur l'œdème pancréatique au cours de la conservation hypothermique. Les solutés testés étaient le Celsior et le SCOT. Ils étaient comparés à l'UW, solution de référence.

Matériel et méthode : Un prélèvement pancréatique a été réalisé sous anesthésie générale chez 14 miniporcs, après perfusion intra-aortique de solution de conservation et réfrigération in situ. Les pancréas ont été ensuite conservés dans la même solution que celle perfusée durant 48 heures. Des fragments de pancréas étaient prélevés et pesés avant et après dessiccation à 65 °C pendant 12 heures, afin d'évaluer l'œdème pancréatique par la mesure de la Total Tissue Water ou TTW (Ploeg, Transplantation 1992), aux temps T0, T0+4H, T0+8H, T0+12H, T0+24H, T0+48H. Pour chaque solution et chaque temps de conservation, 16 ou 20 fragments pancréatiques provenant de 4 (UW) ou 5 (SCOT, Celsior) animaux distincts ont été étudiés. Une analyse statistique de rang non-paramétrique était ensuite réalisée en comparant les groupes Celsior et SCOT au groupe de référence UW. Une étude histologique morphologique des portions de pancréas était ensuite effectuée à chaque temps pour apprécier l'œdème pancréatique.

Résultats : La TTW est restée inchangée dans le groupe UW durant 48 heures. La TTW s'élevait significativement dans le groupe Celsior dès T0+4H ($4,03 \pm 0,09$ / Celsior vs $3,63 \pm 0,06$ / UW ; $p < 0,01$) et jusqu'à T0+48H (T0+8H : $3,99 \pm 0,15$ / Celsior vs $3,50 \pm 0,08$ / UW, T0+12H : $4,11 \pm 0,13$ / Celsior vs $3,58 \pm 0,05$ / UW, T0+24H : $4,03 \pm 0,14$ / Celsior vs $3,50 \pm 0,06$ / UW, T0+48H : $4,40 \pm 0,16$ / Celsior vs $3,58 \pm 0,06$ / UW ; $p < 0,01$). Aucune différence significative n'était présente entre la TTW du groupe SCOT versus UW à T0+4H ($3,82 \pm 0,12$ / SCOT ; $p = 0,20$) et T0+8H ($3,69 \pm 0,10$ / SCOT ; $p = 0,15$). Le degré d'œdème pancréatique était significativement plus élevé dans le groupe SCOT à T0+12H ($3,83 \pm 0,08$ / SCOT ; $p < 0,05$), T0+24H ($4,06 \pm 0,09$ / SCOT ; $p < 0,01$) et T0+48H ($4,32 \pm 0,12$ / SCOT ; $p < 0,01$). L'étude histologique qualitative a confirmé ces résultats.

Conclusion : Une solution de conservation dépourvue d'agent colloïde ne permet pas d'éviter l'apparition de l'œdème pancréatique dès la 4ème heure de conservation hypothermique. L'utilisation d'une solution enrichie en colloïdes mais dépourvue d'anions imperméants permet de retarder et limiter la survenue de l'œdème jusque la 12ème heure. Cependant, seule la solution UW permet d'éviter l'œdème pancréatique pendant au moins 24 heures de conservation. L'œdème pancréatique limitant la diffusion de la collagénase après injection intracanalair, ces résultats pourraient expliquer l'influence du type de solution de conservation observée en clinique sur les résultats de l'isolement d'îlots.

Le post-conditionnement protège les cœurs après ischémie froide prolongée. implication du pore de transition de perméabilité mitochondriale

J.C. Bopassa, M. Ovize, R. Ferrera
INSERM EMI-U 226, LYON

Objectif : Des études récentes ont démontré qu'il était possible de protéger le cœur en agissant, non pas avant l'ischémie comme dans le cas du préconditionnement, mais après l'ischémie, à l'initiation de la reperfusion. Cette procédure cardioprotectrice a été nommée "post-conditionnement" (POST). Notre objectif a été d'évaluer si (i) le post-conditionnement pouvait être protecteur après une ischémie froide, (ii) le pore de transition de perméabilité mitochondriale (PTPm) pouvait être impliqué dans cette protection.

Méthode : Des cœurs de rat Wistar ont été randomisés en 2 groupes (n=10/groupe). Les cœurs du groupe contrôle ont été soumis à 8 heures d'ischémie froide à 4°C dans la solution Celsior avant une reperfusion de 60 minutes. Dans le groupe POST, les cœurs ont subi en plus, 2 séquences d'ischémie-reperfusion brèves de 1 minute à l'initiation de la reperfusion.

La fonction post-ischémique a été évaluée par la mesure du débit coronaire, de la fréquence cardiaque (FC), de la pression ventriculaire gauche développée (PVGd), et l'index PVGDxFC a été évalué. La nécrose myocardique a été évaluée par la méthode TTC et par l'analyse des CPK, LDH et troponine I libérées dans les effluents coronaires. Sur des cœurs similaires des 2 groupes, les mitochondries myocardiques ont été isolées et leur résistance à la surcharge en calcium nécessaire à ouvrir le PTPm, a été étudiée.

Résultats : Tous les paramètres fonctionnels ont été significativement améliorés dans des cœurs POST avec un index PVGDxFC en fin de reperfusion de 22162 ± 1850 mmHg/min contre 13700 ± 822 mmHg/min dans des cœurs contrôle ($p < 0.001$). La libération de CPK, LDH et troponine I ont été réduites dans les cœurs POST ($p < 0.01$), ainsi que la nécrose évaluée par TTC ($p < 0.001$). La charge en calcium incluant l'ouverture du PTPm était supérieure dans les cœurs POST ($p < 0.01$).

Conclusion : Le post-conditionnement après ischémie froide protège efficacement le cœur contre la nécrose et permet une meilleure récupération fonctionnelle. Cette protection pourrait s'expliquer par une moindre ouverture du pore mitochondrial.

Rôle des mutants de l'antigène HBs dans la non détection de l'infection par le VHB chez les donneurs d'organes de tissus et de cellules

Dominique Challine, Stéphane Chevaliez, Pierrette Rigot, Fabienne Dubernet, Patrick Larderie, Jocelyne Rémiré, Françoise Darthuy, Jean-Michel Pawlowsky
Hopital Henri Mondor, Créteil

La recherche de l'antigène HBs (AgHBs) est systématique chez les donneurs d'organes, de tissus et de cellules afin de prévenir la transmission du virus de l'hépatite B (VHB) par la greffe. La recherche des anticorps (Ac) anti-HBc et anti-HBs est également systématique en France. En cas de résultats faussement négatifs de l'AgHBs, les receveurs sont exposés au risque de transmission du VHB par le greffon.

OBJECTIFS : (i) déterminer la prévalence des marqueurs de réplication du VHB chez les donneurs avec ou sans marqueurs sérologiques ; (ii) comprendre le rôle des mutants de l'AgHBs chez les donneurs porteurs de l'ADN du VHB en l'absence d'AgHBs.

METHODES : Parmi 11 155 donneurs d'organes de tissus et de cellules testés dans notre laboratoire, 626 présentaient au moins un marqueur d'infection, AgHBs, Ac anti-HBs ou anti-HBc (à l'exception des anti-HBs isolés) et 1433 donneurs d'organes étaient séronégatifs pour le VHB ou présentaient un profil de vaccination (anti-HBs isolés). L'ADN du VHB a été recherché chez tous ces donneurs à l'aide d'une technique de PCR en temps réel (Cobas TaqMan HBV, Roche Molecular Systems ; intervalle de quantification : 6 à 108 UI/ml). Chez tous les donneurs ADN positifs, la séquence entière de l'AgHBs, encadrant le déterminant " a " (position en acides aminés 122-149) a été ou est en cours de séquençage.

RESULTATS : (i) l'ADN du VHB était présent, à un niveau en général faible, chez 83% des donneurs d'organes, de tissus et de cellules porteurs de l'AgHBs. La séquence de l'AgHBs de ces donneurs est en cours ; (ii) l'ADN du VHB a été mis en évidence chez 4 des 74 donneurs présentant des Ac anti-HBc isolés (5,4%). La séquence de l'AgHBs a pu être déterminée chez deux d'entre eux : l'un présente une substitution par une valine en position 45 au niveau de l'épitope reconnu par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et aucun ne présente de substitution dans le déterminant " a " connue pour altérer la détection de l'antigène HBs ; (iii) 3 des 32 donneurs porteurs des 3 marqueurs (9,4%) avaient une charge virale faible. L'un d'eux est porteur d'une mutation T131A, capable d'altérer la structure antigénique de l'AgHBs ; (iv) un donneur d'organe présentant un profil de vaccination (anti-HBs isolés) était virémique. La séquence de l'AgHBs de ce donneur présente de nombreuses substitutions, en particulier Q129P dont le rôle sur l'antigénicité de l'AgHBs reste à déterminer.

CONCLUSION : (i) l'ADN du VHB est détecté chez la plupart des donneurs d'organes, de tissus et de cellules porteurs de l'AgHBs, mais avec un niveau de réplication plus faible que celui observé chez les malades porteurs d'une hépatite chronique B ; (ii) l'ADN du VHB peut être détecté chez les donneurs sans AgHBs et porteurs ou non d'Ac anti-HBc ; (iii) les mutations de l'AgHBs n'apparaissent pas être responsables de l'absence de détection de l'antigène qui semble plutôt être en relation avec un manque de sensibilité des tests pour les taux faibles d'AgHBs ; (iv) l'utilisation de tests ultrasensibles détectant les mutants de l'AgHBs permettrait d'améliorer la sécurité virale des greffes d'organes, de tissus et de cellules.

Utilisation de la solution de préservation d'organes S.C.O.T pour tous les organes au cours du PMO chez l'homme : résultats préliminaires

B. Barrou, P Leprince, E Boleslawski, D Eyraud, F Richard, I Gandjbakhch, L Hannoun, A Pavie

Pitié Salpêtrière, Paris

Introduction : La solution de préservation S.C.O.T (Macopharma, France) présente deux caractéristiques principales : 1/ sa composition est de type extracellulaire (avec la plus faible concentration en potassium des solutions actuellement disponibles) 2/ elle contient un colloïde, le polyéthylène glycol 20 kD dont la fonction est de limiter l'œdème cellulaire mais aussi de réaliser un immunomasquage, à l'origine d'une prolongation de la survie d'une allogreffe sur des modèles animaux au laboratoire. Le but de l'étude est de rapporter les premiers résultats obtenus chez l'homme.

Patients et méthodes : la solution S.C.O.T est utilisée au cours de PMO aussi bien à l'étage abdominal qu'à l'étage thoracique, la solution thoracique contenant en plus du 2,3 n butanedione pour réaliser la cardioplégie. Les résultats obtenus pour 21 transplantés rénaux (greffons de donneurs vivants exclus), 17 transplantés cardiaques et 10 transplantés hépatiques sont rapportés.

Résultats : Greffons rénaux (n=21, dont 1 receveur de greffe combinée rein-pancréas) : la moyenne d'âge des donneurs était de 52 +/- 12 ans et 81 % d'entre eux sont décédés de cause cardio-vasculaire. La durée d'ischémie froide a été de 15h30 +/- 8 heures (8-40 heures) Le taux de tubulopathie (défini par une séance de dialyse au cours de la première semaine) a été de 14 % (cause identifiée dans 2 cas : durée d'ischémie froide de 40 heures, fonction ventriculaire gauche altérée). La créatininémie moyenne à J90 était de 128 +/- 39 $\mu\text{mol/l}$. Aucun rejet aigu n'est survenu. Greffons cardiaques (n=17) : la moyenne d'âge des donneurs était de 49 +/- 15 ans. Quatre receveurs étaient sous assistance avant la transplantation. La durée moyenne de séjour en réanimation a été de 12 jours. Quatre patients ont nécessité une ECMO en post-opératoire, et 3 patients sont décédés. Quatre épisodes de rejet ont été traités (2 épisodes chez 2 patients). Greffons hépatiques (n=10) : la moyenne d'âge des donneurs était de 47 +/- 7 ans. Le temps d'ischémie froide a été de 8 +/- 1.4 heures. Aucun greffon n'a été l'objet d'une non fonction ou d'une dysfonction primaire. Il n'y a eu aucune retransplantation. Le taux d'ALAT à J1 était de 750 +/- 632 et le TP à J3 de 58 +/- 11 %. Un rejet minime et un rejet sévère ont été traités. Deux décès sont survenus (1 accident vasculaire cérébral à J29, 1 défaillance cardiaque à J57).

Discussion : Ces résultats préliminaires montrent que la solution S.C.O.T peut être utilisée chez l'homme au cours du PMO pour tous les organes (avec addition de 2,3 n butanedione à l'étage thoracique). Ils ne permettent par contre pas de comparer S.C.O.T avec les solutions de préservation existantes. Une étude comparative, à plus long terme doit être ré-alisée pour juger des propriétés attendues (meilleure préservation cellulaire, immunomasquage) de cette solution de préservation.

Faut-il monitorer la température durant la préservation statique des greffons rénaux ?

E Rolland, CT Tran, C Vaessen, S Ourahma, L Dumitru, F Richard, B Barrou
Pitié Salpêtrière, Paris

Introduction : Jusqu'à récemment était utilisé pour le transport des greffons rénaux un container en polystyrène ne répondant à aucune des normes de la législation moderne. Un nouveau container, (Vitalpack®, E3Cortex et Cair), a été conçu pour améliorer les conditions de conservation et notamment de maintien de la température. Le but de l'étude était d'enregistrer la température au cours de la conservation à la recherche d'éventuelles variations.

Méthodes : La température a été enregistrée au moyen de capteurs (Thermotrack®, Nephrotek) placés dans le bocal, entre le bocal et le premier sac, au sein de la glace et à l'extérieur du container. Les mesures de l'ancien container ont été comparées à celle obtenues dans le nouveau rempli entièrement de glace pilée ou rempli à moitié de glace. La température minimale obtenue (T min) et le temps pour que la température remonte à 10°C (T10) ont été retenues pour l'analyse. Résultats : Les courbes de température obtenues ne dépendent pas de la position du thermobouton® au sein du container. Les valeurs retrouvées à l'intérieur du bocal sont les suivantes : ancien container : T min=1°C, T10=18h10mn ; nouveau container plein de glace : Tmin= 0,5°C, T10 = 65 H 40mn ; nouveau container à moitié rempli : Tmin = 1°C, T10= 61 H.

Discussion : Le maintien de la température n'était pas assuré dans l'ancien container, ce qui nécessitait de rajouter de la glace, ne permettait pas d'assurer une température constante et de maintenir le système clos. Le nouveau container maintient parfaitement la température même avec une demi-charge de glace. Il n'est plus nécessaire de le recharger en glace, ce qui permet de sceller le container et la housse donc d'augmenter la sécurité du transport et la confidentialité des documents accompagnant le greffon. Par ailleurs, la température minimale obtenue est basse et identique entre les 3 systèmes testés. La surveillance de la température n'apparaît pas indispensable en routine, si les règles de fermeture du container sont respectées. Toutefois, le système thermotrack® permet une surveillance rétrospective simple et économique pour les équipes qui le souhaitent.

Utilisation clinique de la solution IGL1 pour la conservation des greffons rénaux lors de prélèvements multi organes : résultats d'une étude régionale multicentrique

L. Badet, P. Petruzzo N. Lefrançois, B. MacGregor, M. Espa, C. Berthillot, H. Ben Abden-nebi, A. Hadj-Aissa, J.J. Colpart, J.P. Steghens, S. Ramella Virieux, J.M. Dubernard, C. Pouteil Noble, F. Bayle, E. Alamartine, C. Mousson, X. Martin
Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Introduction : La solution de Belzer (UW) reste pour beaucoup la solution de conservation de référence en pratique clinique lors des prélèvements multi-organes, l'intérêt de l'utilisation de nouvelles solutions de type extracellulaires reste en cours d'évaluation. Outre le fait que IGL1 soit une solution de type extracellulaire, l'hydroxyethyl starch a été substitué par du Polyéthylène glycol comme colloïde. Après avoir rapporté les premiers résultats cliniques monocentriques consécutifs à une transplantation de reins préservés par IGL1 nous rapportons les premiers résultats multicentriques.

Méthode : Depuis Juin 2003, 140 transplantations rénales ont été réalisées dans l'interégion 3 à partir de greffons préservés avec la solution IGL-1. Nous rapportons les résultats des reprises de fonction rénale après transplantations de ces reins et les comparons à la reprise de fonction de 106 reins conservés avec UW. La reprise de fonction a été évaluée en considérant le taux de reprise retardé de fonction (DGF), le nombre de dialyse post opératoire et l'évolution quotidiennes des taux de créatinine urinaire et sanguine durant les premières semaines post opératoire. Une analyse multivariée a également permis de considérer les caractéristiques des donneurs et des receveurs. Le calcul des différences statistiques entre les groupes a utilisé le test de Mann-Whitney.

Résultats : Les 140 reins conservés dans IGL1 sont issus de donneurs âgés de 40.39 ± 1.39 ans ; il s'agissait de 92 hommes et de 48 femmes. 90 hommes et 50 femmes âgés de 47.75 ± 1.00 ans ont été transplantés. Le temps d'ischémie froide (IF) a été en moyenne de 17,15 h. Pour les 106 reins conservés dans UW l'âge des donneurs était en moyenne de 43.45 ± 1.45 ans. Il s'agissait de 69 hommes et 37 femmes. 68 hommes et 38 femmes âgés de 48.87 ± 1.31 ans ont été transplantés avec ces reins Le temps d'IF a été de 17,40 h. Les valeurs de créatinine sanguine ont été significativement plus basses dans le groupe IGL-1 durant les 15 premiers jours. Ce résultat est corrélé à une clairance de créatine significativement meilleure avec IGL-1 comparée à UW. Le taux de DGF est resté comparable entre les deux groupes (respectivement de 15% avec IGL1 et 14,15 % avec UW). Le taux de rejets aigu est également comparable (7.85% et 9.43%). A plus long terme la clairance de la créatine reste meilleure dans le groupe IGL-1 jusque 3 mois après la greffe puis cette différence devient non significative.

Conclusions : Les résultats cliniques multicentriques obtenus chez des patients transplantés avec des reins conservés avec IGL1 et comparés à ceux conservés avec UW confirment les résultats préliminaires que nous avons obtenus et montrent une meilleure reprise de fonction pour les reins conservés avec IGL1. Un suivi longitudinal de la cohorte des patients de chaque groupe sera nécessaire pour déterminer si à plus long terme la reprise de fonction influence la fonction rénale et la survie des greffons. La question de réaliser une étude randomisée comparant IGL-1 et UW est également posée.

Tumeurs solides et cutanées en transplantation rénale : quels facteurs de risque ?

Harzallah K, Frimat L, Kessler M, Giral M, Foucher Y, Souillou JP, Dantal J
Hopital Jean Monnet, Nantes

L'augmentation de l'incidence des cancers après transplantation (Tx) rénale est bien connue. Ces cancers de novo s'associent à une morbi-mortalité importante. Dans ce travail nous avons cherché à définir les facteurs de risque des tumeurs solides et cutanées dans une population de transplantés de reins et de rein- pancréas.

Nous avons inclus pour l'analyse tous les receveurs de plus de 18 ans traités par inhibiteur de calcineurine (ICN) dont les transplantations ont été réalisées à Nantes et Nancy entre Jan 1983 et Jan 2005. L'analyse statistique a été faite en mono et multivariée selon un modèle de Cox.

Résultats : 3512 patients ont été inclus, 2163 hommes et 1349 femmes ayant une moyenne d'âge de 44 ans. Tous les patients ont été traités par ICN (76,6 % CsA et 25,5 % FK506) en association avec des corticoïdes (0,56 % sans Cs) et un inhibiteur de synthèse des bases puriques (48,8 % AZA et 46,5 % MMF). Un traitement d'induction a été administré chez 84,3 % (71,5 % ATG/ALG, 17,3 % anticorps anti-récepteur de l'IL2 et 11,2 % d'autres anticorps monoclonaux). Un épisode de rejet a été diagnostiqué dans 32,1 % et traité par anticorps poly ou monoclonaux dans 5,9 % des cas.

13 % des patients ont présenté au moins un carcinome (7,35 % cancer solide et 8,50 % cancer cutané) survenant respectivement après un délai de 67,8 et 66,5 mois. L'analyse multivariée retrouve comme facteur de risque des carcinomes cutanés : un âge au moment de la transplantation > 50 ans (RR: 3,59), le sexe masculin (RR: 1,59), l'existence de lésions verruqueuses multiples (RR: 2,06) et des antécédents préalable de carcinome cutané (RR: 2,21). A l'opposé, les patients transplantés avant 1999 (RR: 0,31) et présentant une maladie diabétique sont protégés (RR: 0,45). Pour les cancers profonds, les facteurs de risques sont l'âge > 50 ans (RR: 1,98) et l'existence d'un cancer cutané (RR: 1,66). Par contre, ils ont une corrélation négative avec une période de dialyse < à 5 ans (RR: 0,54) et une transplantation réalisée > 1999 (RR: 0,30). L'effet du traitement immunosuppresseur individualisé en monovarié disparaît lors de l'analyse multivariée.

Conclusion : Outre les facteurs de risque connus (âge, sexe et durée de dialyse), cette étude individualise les patients avec un carcinome cutané comme un nouveau groupe à risque de développer un cancer profond. Cette conclusion doit nous inciter à une prise en charge précoce de ces patients tant au niveau du traitement immunosuppresseur que de leur surveillance. Cette étude montre aussi qu'avec le temps la prise en charge globale des patients est améliorée avec une diminution de l'incidence des cancers sans que nous puissions conclure à un effet direct et isolé des traitements immunosuppresseurs.

Etude de la densité de la microcirculation du cortex et de la médullaire du transplant rénal au cours de la néphropathie chronique de l'allogreffe. Relation avec les dépôts de C4d et l'expression endothéliale de Bcl-2

Laurent Martin, Aymen Hussein Aly, Olivier Bocré, Fredy Guignier, Eve Justrabo, Gérard Rife, Christiane Mousson

Faculté de Médecine UPRES EA 563, Dijon

Introduction : L'atteinte de la microcirculation rénale pourrait être l'un des principaux modes d'action des anticorps anti-donneur au cours de la néphropathie chronique de l'allogreffe (NCA). Afin d'étayer cette hypothèse, la densité des microvaisseaux et les dépôts de C4d ont été évalués sur des pièces de transplantectomies. L'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 a également été étudiée car des travaux effectués *in vitro* ont suggéré que les anticorps anti-HLA pourraient protéger les cellules endothéliales par l'intermédiaire de ces protéines.

Matériel et méthodes : Nous avons inclus dans cette étude 17 pièces de transplantectomies rénales réparties en deux groupes : un groupe avec NCA responsable de la perte du transplant (n=12) et un groupe avec perte précoce de nature non immunologique (n=5). Le groupe témoin comportait un transplant rénal inutilisable en raison d'une plaie vasculaire et des fragments de 4 reins normaux, prélevés en périphérie de tumeur. Les microvaisseaux ont été quantifiés après marquage des cellules endothéliales avec un anticorps anti-CD34. Les dépôts de C4d ont été identifiés par une technique d'immunofluorescence indirecte. La protéine Bcl-2 a été détectée par une technique immunohistochimique. Toutes ces techniques ont été réalisées sur des fragments provenant du cortex et de la médullaire.

Résultats : Dans le groupe avec NCA, la raréfaction des microvaisseaux était nette au niveau de la corticale (64,3% de la valeur du groupe témoin) et de la médullaire (55,8% de la valeur du groupe témoin). Cette raréfaction a pu être corrélée à la fixation linéaire et diffuse de C4d au niveau des cpt (75% des transplants avec NCA) et à la fixation d'anticorps anti-donneur (58% des transplants avec NCA). De rares cellules endothéliales Bcl-2+ bordant les cpt n'ont été observés que sur un transplant avec NCA. Aucun dépôt de C4d n'a été mis en évidence dans le groupe témoin.

Conclusion : Au cours de la NCA, la raréfaction des microvaisseaux qui est un facteur reconnu de progression des néphropathies chroniques, est accompagné d'une activation du complément. *In vivo*, la fixation d'anticorps, qui pourrait être à l'origine de cette activation, n'entraîne pas d'expression endothéliale de Bcl-2 comme cela a été suggéré *in vitro*.

Incidence et facteurs de risque du diabète de novo après transplantation rénale : résultats de l'étude observationnelle Diapason

Kamar N, Mariat C, Delahousse M, Lefrançois N, Dantal J, Benhamou P-Y,
pour le groupe d'étude Diapason
Biotem Paris

Introduction : Le diabète de novo post-transplantation (DPT) est une complication fréquente de la greffe d'organe. Les données disponibles sur le DPT sont pour l'essentiel nord-américaines. L'objectif de cette analyse était d'étudier l'incidence et les facteurs de risque (FDR) de DPT à partir de critères validés (ADA/OMS), dans une population française de transplantés rénaux.

Méthodes : Diapason est une étude observationnelle française multicentrique évaluant l'incidence et les FDR du DPT, entre 6 et 24 mois après greffe rénale ou hépatique, chez des patients non diabétiques avant la greffe et traités par un inhibiteur de la calcineurine. Nous présentons les résultats portant sur les 527 patients transplantés rénaux inclus dans 17 centres français. Le diabète a été défini par l'existence d'au moins 2 valeurs de glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L ou d'un traitement antidiabétique (insuline ou hypoglycémiant oral).

Résultats : L'âge moyen des patients était de 47,5 ans, 61,1% d'entre eux étaient des hommes et 95,2% d'origine caucasienne. 261 patients recevaient de la ciclosporine (49,5%) et 266 du tacrolimus (50,5%). Un DPT est survenu chez 7,0 % des patients, après un délai médian de 1,6 mois. En analyse univariée, les FDR identifiés étaient : âge, hyperglycémie modérée à jeun prégreffe ($6,1 - 7$ mmol/L), ≥ 2 FDR cardiovasculaires, hépatite C, index de masse corporelle (IMC) maximal avant greffe et lors de la greffe élevés et prise de tacrolimus vs ciclosporine. L'incidence du DPT était de 3,8% sous ciclosporine vs 10,2% sous tacrolimus ($p=0,006$). Le DPT est survenu en médiane après 2,9 mois sous ciclosporine et 0,9 mois sous tacrolimus ($p=0,09$). Les antécédents familiaux de diabète, les doses et concentrations des inhibiteurs de la calcineurine à M3 et les doses de corticoïdes à M3 n'ont pas été associés à la présence de DPT. En analyse multivariée, 4 FDR indépendants ont été identifiés : IMC maximum prégreffe >25 (odds ratio [OR] = 5,1), hyperglycémie modérée à jeun prégreffe (OR = 4,7), hépatite C (OR = 4,7) et prise de tacrolimus (vs ciclosporine ; OR = 3,0).

Discussion : Notre étude montre que la survenue d'un DPT rénal est liée d'une part à des FDR pouvant être dépistés avant la greffe et d'autre part au choix du traitement immunosuppresseur.

Conclusion : Une surveillance glycémique régulière des patients greffés rénaux est essentielle pour le dépistage du DPT. Le choix du traitement immunosuppresseur et la prise en charge du patient doivent être guidés et individualisés par le profil de risque.

Diminution des décès d'origine infectieuse avec basiliximab (simulect®) comparé à l'ATG (thymoglobuline®) en transplantation cardiaque : résultats de l'étude Nausicaa randomisée prospective multicentrique

M Redonnet, S Mattei, P Boissonnat, I Gandjbakhch, A Mouli Bandini, MA Billes, E Epailly, R Guillemain, B Lelong, A Pol, M Treillhaud, E Vermès
CHU Charles Nicolle, Rouen

Introduction : Le traitement d'induction par anticorps polyclonaux est couramment utilisé au cours de la période post-transplantation cardiaque précoce pour renforcer l'immunosuppression, mais cette stratégie s'accompagne de problèmes de tolérance. L'efficacité de l'induction par l'anticorps monoclonal anti-CD25, basiliximab, s'est révélée comparable à celle de l'immunoglobuline anti-thymocyte (ATG) avec un meilleur profil de tolérance en transplantation rénale au cours d'études antérieures. L'objectif de cette nouvelle étude prospective multicentrique était d'évaluer si le basiliximab pouvait apporter un bénéfice en terme de tolérance, sans affecter significativement l'efficacité, comparativement à l'ATG en transplantation cardiaque de novo.

Méthodes : 80 patients adultes ont été randomisés en deux groupes (1:1) pour recevoir le basiliximab (n=38) ou l'ATG (n=42) en association avec la ciclosporine microémulsion, le MMF et les corticoïdes. Le basiliximab a été administré en bolus IV (20mg au jour 0 et au jour 4). L'ATG (2.5 mg/Kg/jour) a été administré pendant 3 à 5 jours. La ciclosporine a été débutée dans les 24 heures suivant la transplantation.

Résultats : Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires dans les deux groupes de traitement. L'incidence du paramètre composite principal de tolérance (associant maladie sérique, fièvre, éruption cutanée, anaphylaxie, infection, thrombopénie, leucopénie et lymphome post-transplantation) était significativement plus faible dans le groupe basiliximab comparativement à celle du groupe ATG : 19 (50%) vs 33 (78,6%), $p=0,010$. L'incidence des décès d'origine infectieuse était significativement réduite chez les patients traités par basiliximab comparativement aux patients traités par ATG : 0/38 vs 6/42, $p=0.027$. Une différence significative a été mise en évidence quant à la survenue des événements indésirables possiblement liés aux traitements étudiés : 23.7% (groupe basiliximab) vs 61.9% (groupe ATG), $p<0.001$. L'incidence du critère composite d'efficacité (associant le décès, la perte de greffon et le rejet aigu) était similaire dans les deux groupes (63.2% vs 66.7%, respectivement pour basiliximab et ATG, $p=ns$).

Conclusion : Les résultats de cette étude attestent que le basiliximab est une alternative pour le traitement d'induction en transplantation cardiaque, permettant d'offrir une meilleure tolérance que l'ATG avec une efficacité similaire.

Allotransplantation d'îlots de Langerhans chez l'adulte diabétique de type 1 non urémique présentant un diabète instable : résultats préliminaires du réseau franco-suisse GRAGIL

L. Badet, T. Berney, C. Toso, L. Kessler, F. Penfornis, F. Bayle, C. Thivolet, X. Martin, Ph. Morel, P.Y. Benhamou
Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Introduction : Le réseau multicentrique de greffe d'îlots GRAGIL fonctionne maintenant depuis plus de 6 années au cours desquelles les protocoles cliniques ont évolués. Initialement réservées aux patients Diabète de type I (DID) déjà porteurs d'une transplantation rénale, les greffes d'îlots sont aussi réalisées depuis 2003 chez des diabétiques de Type1 instables en utilisant l'exact protocole immunosuppresseur décrit par l'équipe d'Edmonton. Nous analysons dans ce travail l'ensemble les résultats préliminaires obtenus dans cette indication.

Méthode et résultats : De Mars Septembre 2003 à Octobre 2005, 8 patients DID porteur d'un diabète instable défini par la survenue d'épisodes d'hypoglycémies mettant en jeu le pronostic vital ou la présence d'un diabète incontrôlable malgré une insulinothérapie optimale ont bénéficié d'une greffe d'îlots de Langerhans. 7 patients sur 8 ont reçu deux injections d'îlots pour atteindre au total un nombre moyen d'IEQ/kg de 10585, le dernier patient greffé n'ayant pour le moment reçu qu'une seule injection et étant en attente d'une seconde infusion. L'âge moyen des patients a été de 47,4 ans et la durée moyenne du diabète de 29 ans. Le traitement immunosuppresseur a associé : Anti IL2R, rapamicine et FK506. Un patient a présenté un hématome sous capsulaire du foie consécutif à l'injection. Aucun patient n'a présenté de non fonction primaire des îlots. Tous les patients arrivés à 6 mois et un an de suivis ont un C peptide supérieur à 0,5ng/ml. Un des deux patients arrivés à 18 mois de suivi a totalement perdu sa fonction. A 6 mois 6 patients sur 7 avaient une HbA1c < 6,5% et à un an 4 patients sur 5 présentent une HbA1c < 6,5%. Tous les patients sauf un ont vu disparaître les épisodes d'hypoglycémies qui constituaient le principal critère d'inclusion pour la greffe. L'insuline indépendance à un an n'est cependant atteinte que dans 2 cas sur 5 et un des deux patients qui est maintenant à 25 mois de suivi a du reprendre l'insuline devant une augmentation des glycémies post prandiale. 6 patients sur 8 ont donc actuellement de l'insuline avec des doses qui varient de 9 à 23 UI par jour. La qualité de vie des patients a globalement été améliorée malgré des ulcérations buccales dans 4 cas et une hyperlipidémie dans 2 cas.

Conclusion : L'analyse préliminaire de cette série de patients montre l'intérêt de la greffe d'îlots chez des patients diabétiques de type 1 non urémiques qui présentent un diabète instable. La greffe est en effet capable d'éviter la survenue des hypoglycémies sévères et permet d'assurer un équilibre glycémique très satisfaisant des patients. Ces résultats préliminaires soulèvent indiscutablement la question du critère de succès en matière de transplantation d'îlots puisque malgré les bons résultats fonctionnels seuls 2 patients sur 5 sont à ce jour insulinoindépendants.

Essai randomisé multicentrique de traitement de la récurrence virale C par PEGinterféron-alfa 2a (PEG2a) et ribavirine (RBV) après transplantation hépatique (TH) : résultats à un an

Duvoux C, Samuel D, Pageaux G, Messner M, Wolf P, Rostaing L, Vanlemmens C, Letreut YP, Dharancy S, Gugenheim J, Durand F, Néau-Cransac M, Boillot O, Samelson L, Boudjema K, Calmus Y
Hopital Cochin, Paris

Le but de cet étude était de déterminer si un traitement d'entretien d'un an par la RBV seule après un an de bithérapie par PEG2A et RBV permettait d'améliorer le taux d'éradication du VHC en cas de récurrence virale C après TH.

Les critères principaux étaient la réponse virologique à 12 (fin de bithérapie) et 30 mois (6 mois après un an de traitement d'entretien par RBV seule ou placebo). Nous rapportons les résultats à 12 mois.

Méthodes : 97 patients atteints de récurrence virale C (score de fibrose METAVIR * 1 entre 1 et 5 ans après TH) ont été inclus. 75% recevaient du tacrolimus et 25% de la ciclosporine. Le PEG2A a été débuté à la dose de 90 ug/sem et la RBV à 600 mg/j, puis les doses ont été augmentées à 180 ug/sem et 1000 mg/j ou ajustées en fonction de la tolérance hématologique. Les facteurs de croissance étaient largement utilisés. Le traitement a été interrompu en cas d'effets indésirables intolérables ou de cytopénie grave (hémoglobine < 8g/dl, PNN < 750/ul, plaquettes < 30.000/ul).

Résultats : A 52 semaines, la PCR-VHC était négative chez 62 % des patients, et chez 75 % des patients ayant reçu 52 semaines de bithérapie (21% des patients n'ont pas bénéficié du traitement complet). La réponse virologique à un an a été de 100 % chez les porteurs de génotypes 2 ou 3 et 65 % chez les porteurs de génotypes 1 ou 4 ($p = 0,004$). Aucune corrélation n'a été constatée entre la réponse virologique et le score histologique ou les paramètres biochimiques à l'inclusion ou le type d'anticalcineurine. Les transaminases ALAT étaient à 133 ± 120 IU/l (SD) avant, et 52 ± 38 IU/l après un an de bithérapie ($p = 0,001$). L'activité histologique était de $1,68 \pm 0,77$ avant, et $1,11 \pm 0,77$ après un an ($p = 0,0001$), alors que la fibrose est restée inchangée ($1,47 \pm 0,71$ et $1,61 \pm 0,99$, respectivement, $p = 0,06$). 37% des patients ont requis l'administration d'érythropoïétine (EPO), et 12% du G-CSF.

Des effets indésirables graves liés au traitement ont été observés chez 15 patients : un rejet aigu dans 2 cas, une cytopénie grave dans 7 cas, une insuffisance rénale aiguë dans 2 cas, une cardiopathie ischémique dans 2 cas, des troubles psychiatriques dans 2 cas, un diabète dans 2 cas.

Conclusions : La bithérapie combinant PEG2A et RBV associée à une utilisation large d'EPO a permis d'obtenir une réponse virologique à un an chez 62% des patients, avec un pourcentage limité d'effets indésirables.

Altération de l'activité calcineurine chez les patients cirrhotiques alcooliques en attente de transplantation hépatique

Blanchet B, Duvoux C, Barrault C, Costentin C, Jouault H, Astier A, Hulin A
CHU Créteil

Introduction : La cirrhose alcoolique est la première indication de transplantation hépatique (TH) en France. Il a été suggéré que l'incidence du rejet de greffe était moins importante après TH pour cirrhose alcoolique qu'après TH pour autres indications. La calcineurine, enzyme clé de l'immunité cellulaire, pourrait être impliquée dans ce phénomène. L'objectif de cette étude a donc été de comparer l'activité calcineurine (ACN) chez des patients en attente de TH pour cirrhose alcoolique et non alcoolique.

Malades et méthodes : 35 volontaires sains (19 femmes, 16 hommes) et 32 malades candidats à la TH (7 femmes, 25 hommes) ont été étudiés entre janvier 2004 et mai 2005. L'indication de TH était une cirrhose alcoolique dans 17 cas et une cirrhose non alcoolique dans 15 cas (11 cirrhoses post-virales (7 VHC, 4 VHB), 2 cholangites sclérosantes primitives, 2 cirrhoses biliaires primitives). Un prélèvement de 7 ml de sang total sur tube EDTA était réalisé. Après isolement des cellules sanguines périphériques mononucléées (PBMC) par Ficoll, l'ACN était mesurée par chromatographie liquide haute performance couplée à une détection spectrophotométrique UV (1). Différents paramètres biologiques ont été mesurés (bilan hépatique et rénal, numération de la formule sanguine). Un test-t et une corrélation de Pearson ont respectivement été utilisés pour comparer les ACN en fonction des groupes et pour rechercher des corrélations entre l'ACN et les paramètres biologiques. Les résultats des ACN sont exprimés en médiane (intervalle).

Résultats : Quelle que soit l'étiologie, les candidats à la TH avaient une ACN significativement inférieure à celles des volontaires sains (179,2 (96,4-389,6) pmol/min/106 PBMC vs 247,8 (152,4-462,6) pmol/min/106 PBMC, $p=0,0002$). L'ACN chez les candidats à la TH pour cirrhose alcoolique était significativement inférieure à celles des candidats à la TH pour hépatopathie non alcoolique et des volontaires sains (156,7 (119,9-267,0) pmol/min/106 PBMC vs 218,6 (96,4-389,6) pmol/min/106 PBMC, $p=0,0298$; vs 247,8 (152,4-462,6) pmol/min/106 PBMC, $p<0,0001$). Aucune différence significative n'a été observée entre les volontaires sains et les patients non alcooliques. Parmi les différents paramètres biologiques testés, seul le nombre de lymphocytes a présenté une corrélation significative avec l'ACN ($r=0,3644$, $p = 0,0403$).

Discussion : Avant TH, nous montrons que l'ACN de base des cirrhotiques alcooliques est inférieure de 22 % à celle de cirrhotiques non alcooliques et de 38 % à celle de volontaires sains. Ceci pourrait participer à une majoration de l'inhibition de la calcineurine par les médicaments anticalcineurines chez l'alcoolique en post transplantation. L'analyse de l'ACN après TH sous traitement anticalcineurine est en cours.

(1) Blanchet et al., Analytical biochemistry, 2003.

Evaluation de l'expression des ARNm du CTGF TGFb1 et de la fibronectine après ischémie reperfusion rénale

Belmouaz S, Bridoux F, Favreau F, Goujon JM, Kitzis A, Mauco G, Hauet T, Desport E, Mignot A, Thierry A, Abouayache R, Bauwens M et Touchard G

Service de Néphrologie Transplantation. INSERM ERM 324 Poitiers. CHU Poitiers

L'ischémie reperfusion est caractérisée à sa phase précoce par la production de radicaux libres oxygénés et par l'activation de l'endothélium. Elle est responsable de l'expression de molécules d'adhésion et de la production de cytokines inflammatoires. Par la suite, elle est associée en apparence à des mécanismes moléculaires de régénération liés à des cytokines anti-inflammatoires et à des facteurs de croissance tel que le Transforming Growth Factor b (TGFb). A un stade plus tardif, l'ischémie reperfusion aboutit à des lésions de fibrose interstitielle et de glomérulosclérose. Les facteurs de croissance tels que le TGFb et le Connective Tissue Growth Factor (CTGF), identifiés comme facteurs profibrosants, induisent une augmentation de la production de protéines de la matrice extracellulaire notamment la fibronectine et le collagène.

Méthodes : 52 rats Sprague Dawley ont subi, soit une ischémie unilatérale du pédicule rénal gauche pendant 60 minutes (I60), soit pendant 90 minutes (I90), soit pendant 60 minutes associée à une néphrectomie droite (NDI60), soit l'absence d'ischémie et de néphrectomie (SHAM). Les sacrifices ont été effectués à 7 jours et à 128 jours. Les lésions de fibrose interstitielle ont été évaluées de façon quantitative après coloration au rouge sirius par un logiciel de traitement d'image CYBERVIEW. L'expression des ARNm du CTGF, du TGFb1, de la Fibronectine et du GAPDH a été mesurée par la technique de RT-PCR quantitative (Reverse transcription-polymerase chain reaction) à partir du tissu rénal prélevé aux temps du sacrifice, le rein controlatéral non ischémié servant de contrôle.

Résultats : les lésions de nécrose tubulaire aiguë observées à 7 jours prédominent dans notre étude dans le groupe I90 ($p < 0.01$). La fibrose interstitielle est plus marquée dans le groupe (NDI60) à 128 jours ($p < 0.05$). L'expression de l'ARNm du CTGF et du TGF b1 n'est accrue de manière significative que dans le groupe I90 à 7 jours ($p < 0.05$). Une augmentation de l'expression de l'ARNm de la fibronectine est observée dans tous les groupes par rapport au groupe témoin SHAM ($p < 0.05$) à 7 jours. A 128 jours, nous n'observons pas dans notre étude d'augmentation d'expression du TGF b1, du CTGF et de la fibronectine même dans le modèle animal avec réduction néphronique (NDI60).

Conclusion : l'ischémie rénale prolongée (90 minutes) est responsable à 7 jours de l'augmentation de l'expression de l'ARNm du TGF b1 du CTGF et de la fibronectine. La réduction de la masse néphronique est nécessaire pour induire une fibrose interstitielle. A 128 jours, il n'est pas observé d'augmentation significative de l'expression de l'ARNm des facteurs profibrosants ni de la fibronectine.

Suivi pharmacodynamique et pharmacocinétique de l'acide mycophénolique et étude de l'activation lymphocytaire T après conversion de la ciclosporine A par de l'évérolimus chez des transplantés rénaux recevant du mycophénolate sodique

N. Kamar, P. Glander, R. Schuhmann, J. Nolting, D. Ottenberg, P. Hambach, T. Boehler, J. Klupp, W. Arns, HH. Neumayer, K. Budde
CHU Rangueil, Toulouse

Objectifs : Le but de ce travail a été d'effectuer un suivi pharmacodynamique et pharmacocinétique de l'acide mycophénolique et une étude de la prolifération et de l'activation lymphocytaire T lors du remplacement de la ciclosporine A (CsA) par de l'évérolimus (EVR) chez 15 transplantés rénaux stables recevant du mycophénolate sodique (MPS) avec ou sans corticoïdes.

Méthodes : Le remplacement de la CsA par l'EVR a été effectué de façon progressive. Une mesure de cytokines intra-lymphocytaires [interleukine (IL)-2 et tumor necrosis factor (TNF)- α], de marqueurs lymphocytaires de surface (CD25 et CD71) et de la prolifération lymphocytaire (PCNA+ /DNA+) par cytométrie en flux a été effectuée avant le remplacement de la CsA par l'EVR (J0), une semaine plus tard (J7), une semaine après l'arrêt complet de la CsA (J7 post-CsA) et 2 mois plus tard (M2 post-CsA). La mesure, par chromatographie liquide, de l'activité de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) a été réalisée à J0 et J7 post-CsA. Des aires sous la courbe (AUC) de l'acide mycophénolique (MPA) et de sa forme glucuronidée (MPAG) ont été réalisées à J0, J7, et J7 post-CsA. Les AUC de l'évérolimus ont été effectuées à J7 et J7 post-CsA.

Résultats : Le remplacement de la CsA par l'EVR a été associé à une baisse significative de la prolifération lymphocytaire [0,41 (0,11-5,93)% vs. 1,61 (0,43-8,3)%; $p = 0,045$], de l'expression de CD25 [17,27 (5,27-35,36) % vs. 23,93 (4,05-41,32) %; $p = 0,04$] et de CD71 [7,64 (3,28-26,1)% vs. 13,04 (5,39-30,4)%; $p = 0,03$], et de l'activité de l'IMPDH [6,41 (2,04-13,88) vs. 10,6 (8,11-18,24) nmol/mg prot / h ; $p = 0,038$]. Les cytokines intra lymphocytaires ont augmenté de façon non significative, [26,66 (6,2-69,96) % vs. 16,65 (4,6-61,29) % ; $p = \text{ns}$] pour l'IL-2 et [38,7 (17-61,87) % vs. 27,39 (5,56-61,29) % ; $p = \text{ns}$] pour le TNF- α . Malgré une baisse significative de la dose de MPS au cours de l'étude [1440 (720-1440) mg/j à J0 vs. 1080 (360-1440) mg/j au dernier suivi, $p = 0,03$], l'AUC de MPA a augmenté significativement ($46,61 \pm 4,34$ vs $27,91 \pm 2,7$ mg x h/L; $p = 0,0016$) alors que l'AUC de MPAG a baissé ($117,26 \pm 16,86$ vs 1763 ± 249 mg x h/L, $p < 0,0001$). Parallèlement à une augmentation progressive des doses d'EVR, les taux résiduels et l'AUC de l'EVR ont augmenté significativement. ($p < 0,05$). A J7 post-CsA, l'expression de TNF- α était corrélée à l'AUC ($p = 0,05$, $r = 0,66$) et au taux résiduel de l'EVR ($p = 0,04$, $r = 0,65$). La prolifération lymphocytaire était significativement corrélée à l'activité de l'IMPDH ($p = 0,016$, $r = 0,85$), et était inversement corrélée à l'AUC ($p = 0,02$, $r = -0,7$), et au taux résiduel ($p = 0,035$, $r = -0,66$) du MPA. L'activité de l'IMPDH était inversement corrélée au taux résiduel de MPA ($p = 0,03$, $r = -0,81$). A J0, la prolifération lymphocytaire était inversement corrélée au taux résiduel de MPA ($p = 0,03$, $r = -0,64$).

Conclusion : Le remplacement de la CsA par l'EVR est responsable d'une diminution de la prolifération lymphocytaire. Cette baisse est, en majeure partie, due à une modification de la pharmacocinétique de l'acide mycophénolique.

P1

Utilisation du cinacalcet chez des patients transplantés rénaux ayant une hyperparathyroïdie persistante

Le Quintrec M, Prié D, Souberbielle JM, Mamzer MF, Thervet E, Martinez F, Legendre C
Hôpital Necker, PARIS

Les hyperparathyroïdies persistantes après transplantation rénale peuvent être à l'origine d'une hypercalcémie, de lithiases, de calcifications intra ou extra-rénales et d'une perte osseuse. Le traitement par calcimimétiques (cinacalcet) pourrait représenter une alternative thérapeutique à la chirurgie parathyroïdienne. Chez 5 patients transplantés rénaux atteints d'hyperparathyroïdie persistante, nous avons évalué l'effet du cinacalcet sur la calcémie et les concentrations de PTH, ainsi que la tolérance de ce médicament.

Méthodes : Les patients inclus étaient majeurs et leur transplantation rénale datait de plus de 3 mois. La calcémie était supérieure à 2,70 mmol/l et la concentration de parathormone (PTH) supérieure à 200 pg/ml. Le cinacalcet (Mimpara®) était débuté à la dose de 30 mg par jour, en une prise quotidienne et éventuellement augmenté pour obtenir une calcémie inférieure ou égale à 2,50 mmol/l.

Résultats : Cinq patients adultes ont été traités. La durée moyenne d'hémodialyse avant transplantation était de 9 ± 4 ans. Tous les patients recevaient un traitement immunosuppresseur combinant corticoïdes, mycophénolate-mofétil et tacrolimus (n=4) ou ciclosporine (n=1). Les calcémie, phosphorémie et concentrations moyennes de PTH pré-thérapeutiques étaient respectivement de $2,83 \pm 0,12$ mmol/l, $0,78 \pm 0,17$ mmol/l et de 520 ± 301 pg/ml. Trois patients ont reçu 30 mg/j de cinacalcet et deux patients ont reçu 60 mg/j. Les calcémie, phosphorémie et concentrations moyennes de PTH 4 mois après le début traitement sont respectivement de $2,52 \pm 0,14$ mmol/l, $0,8 \pm 0,1$ mmol/l et 469 ± 305 pg/ml. Les concentrations de PTH mesurées 1, 3, 4 et 5 heures après la prise de cinacalcet sont respectivement de 445 ± 350 pg/ml, 227 ± 93 pg/ml, 185 ± 51 pg/ml et 158 ± 39 pg/ml témoignant de l'efficacité du calcimimétique. Sur ce faible effectif de patients, nous n'avons constaté aucun problème de tolérance du cinacalcet (fonction rénale stable) ni aucune interaction décelable avec les inhibiteurs de la calcineurine.

Discussion / Conclusion : Le traitement par calcimimétiques a été associé à une correction de l'hypercalcémie secondaire à l'hyperparathyroïdie. Il ne semble pas exister d'interaction évidente entre le cinacalcet et les inhibiteurs de la calcineurine. Les concentrations résiduelles de PTH après traitement sont peu différentes des valeurs pré-thérapeutiques, mais la PTH s'abaisse franchement dans les premières heures qui suivent l'administration du cinacalcet. La place du cinacalcet dans le traitement des diverses formes d'hyperparathyroïdies persistantes après transplantation rénale reste à définir.

Récidive de SHU par déficit en facteur H après transplantation rénale : guérison rapide après plasmaphèreses et infusion de plasma frais congelé

Deleuze S, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Mourad G
Hopital Lapeyronie, Montpellier

Introduction : La récidive du syndrome hémolytique et urémique (SHU) de l'adulte après transplantation rénale est fréquente (40%) et peut provoquer la perte précoce de greffon. Si le déficit en facteurs du complément comme cause de SHU de l'adulte est actuellement mieux connu, la conduite à tenir dans de tels cas après transplantation rénale est encore mal codifiée. Nous proposons de décrire 2 récides précoces de SHU par déficit en facteur H et leur rémission après plasmaphèreses (PP) et infusion de plasma frais congelé (PFC).

Cas 1 : Une femme de 64 ans dont le SHU est attribué à la prise de Ticlid bénéficie d'une première transplantation cadavérique. Le jour de la transplantation, le C3 est abaissé à 0,45 g/l.

Le traitement immunosuppresseur comprend des thymoglobulines, du mycophénolate mofétil, des corticoïdes, et l'introduction de ciclosporine à J3. L'évolution est rapidement favorable : la créatininémie (créat) est à 170 $\mu\text{mol/l}$ à J3.

A J6 apparaissent une anémie (8g/dl), une thrombopénie (80 000/mm³), une haptoglobine effondrée, une élévation des LDH, une insuffisance rénale aiguë (créat=257 $\mu\text{mol/l}$), et une protéinurie à 6g/24 h. Un traitement par PP est débuté en urgence, avec arrêt de la ciclosporine à J6 et relais par rapamune à J18.

L'évolution est marquée par une amélioration rapide des signes hématologiques et de la fonction rénale (créat=140 $\mu\text{mol/l}$ après 4 jours de plasmaphèreses).

Les PP sont poursuivies pendant deux mois et relayées par des perfusions de PFC. La protéinurie disparaît 5 mois après l'épisode de SHU.

Le dosage pondéral du facteur H est compatible avec un déficit hétérozygote (l'étude génétique est en cours).

Cas 2 : Un homme de 59 ans qui a pour néphropathie initiale un SHU de l'adulte dans un contexte de diarrhée infectieuse, bénéficie d'une première transplantation cadavérique. Le jour de la transplantation le C3 est abaissé à 0,67 g/l.

L'évolution est marquée par une oligoanurie post opératoire, une reprise de diurèse à J4, et une créat à 200 $\mu\text{mol/l}$ à J20. L'immunosuppression comporte des thymoglobulines, du mycophénolate mofétil et des corticoïdes, la rapamune est introduite à J7.

Une anémie et une thrombopénie apparaissent à J15 attribuées, à un surdosage en rapamune, qui est arrêtée à J 17.

La baisse de l'haptoglobine, l'insuffisance rénale (créat=370 $\mu\text{mol/l}$) et une protéinurie à 6g/24h n'apparaîtront qu'à J23 ; les plasmaphèreses sont débutées à J25.

L'amélioration hématologique est rapide, associée à une récupération de la fonction rénale (créat =220 $\mu\text{mol/l}$ 5 jours après le début des PP).

Les PP sont poursuivies 2 mois puis un traitement d'entretien par PFC est mis en route. Le tacrolimus est introduit à J34. La protéinurie est inférieure à 1g/24h 3 mois après la transplantation. Le dosage pondéral et l'étude génétique confirment le déficit hétérozygote en facteur H.

Conclusion : Le diagnostic précoce et une prise en charge urgente par plasmaphérese et infusion de plasma frais congelé ont permis de préserver la fonction du greffon dans nos deux cas. Des questions restent cependant posées : un traitement préventif aurait-il pu empêcher la récidence ? Le traitement doit il faire appel aux PP ou au PFC seul ? Quelle est la durée du traitement d'entretien ?

Ostéoprotégérine et facteurs de risque vasculaire après transplantation rénale

Bagnoux AS, Dupuy AM, Garrigue V, Deleuze S, Cristol JP, Mourad G
Hoptal Lapeyronie, MONTPELLIER

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

Patients et méthodes : 40 patients (27 hommes et 13 femmes ; âge moyen 46+11.5 ans) ont été inclus dans cette étude au moment de leur Tx rénale (8 Tx préemptives ; 32 Tx chez des hémodialysés depuis 4,9+/-5,6 ans). Le traitement immunosuppresseur associait des stéroïdes, de l'acide mycophénolique et une anti-calceineurine. Les paramètres biochimiques mesurés à l'inclusion et 3 mois après la transplantation sont : la créatinine, l'urée, l'albumine, la C-réactive protéine (CRP), les marqueurs du métabolisme osseux (calcium (Ca), phosphate (P), produit phosphocalcique ([Ca]X[P]), hormone parathyroïdienne (PTH), phosphatase alcaline totale (PAL), OPG (ELISA Biovendor), RANKL (ELISA Biomedica) et les lipides (cholestérol total, HDL, LDL et triglycérides).

Résultats : Après 3 mois de Tx les fonctions rénales sont satisfaisantes (créatinine 138 $\mu\text{mol/L}$ versus 856 $\mu\text{mol/L}$ avant transplantation, $p < 0.01$; Urée 10,5 mmol/L vs 21,8 mmol/L, $p < 0.01$). Le bilan phosphocalcique s'améliore (P 0,81 mmol/L vs 1,68 mmol/L, $p < 0.01$, produit [Ca]X[P] (1,94 vs 4,05, $p < 0.01$; PTH 88 pg/ml vs 203 pg/ml, $p < 0.01$). Les taux circulants d'OPG baissent significativement et atteignent les normes du laboratoire 6,89 vs 15,08 U/L, $p < 0,01$) sans qu'aucune variation significative du RANKL n'ait pu être observée. Par contre les taux de cholestérol total et LDL augmentent de manière significative. Les taux de CRP, de cholestérol HDL et de triglycérides ne sont pas influencés par la Tx.

Conclusion : A coté de la diminution attendue du produit phosphocalcique et de la PTH, nous avons observé une normalisation précoce des taux d'OPG. La signification clinique de la diminution de ce facteur d'ostéoformation, impliqué dans les calcifications vasculaires devra être évaluée par le suivi de l'évolution des calcifications vasculaires à long terme.

Méthodes d'estimation de la fonction rénale chez des transplantés rénaux

Büchler M, Desaldeleer C, Garreau P, Halimi JM, Al Najjar A, Marlière JF, Nivet H, Lebranchu Y
CHU Tours

La fonction rénale est un facteur prédictif de la survie des greffons à long terme. Pour apprécier celle-ci la mesure de la clairance est un outil précieux. Cette clairance peut être mesurée grâce à des substances endogènes ou exogènes. Les méthodes de référence utilisent un traceur exogène tels que l'inuline, l'iohéxol ou l'iothalamate. Néanmoins la clairance de la créatinine, calculée à partir de la concentration sérique et urinaire, est considérée comme un témoin satisfaisant de la filtration glomérulaire à condition que le recueil des urines soit fiable. Des méthodes d'estimation de la clairance incluant des paramètres démographiques et basées uniquement sur des concentrations plasmatiques ont été développées.

Patients et méthodes : Au total 81 transplantés rénaux ont été inclus (49 M et 32 F) dans cette étude. A 3 mois et à 12 mois post-transplantation les patients ont apportés la totalité des urines des dernières 24h. La créatinine plasmatique, l'urée plasmatique et la créatininurie des 24h ont été mesurées aux 2 consultations. Par ailleurs, le poids et la taille des patients ont été notés. Nous avons étudié la corrélation entre la clairance de la créatinine calculée par la formule $\text{Creatinine} \times \text{Vol} / \text{Créatserique}$ et 3 méthodes d'estimation de la filtration glomérulaire : la formule de Cockcroft, la formule de Nanckivell et la formule du MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) simplifiée chez des transplantés rénaux à 3 mois et 1 an post-greffe.

Résultats : La créatinine sérique moyenne était de 128 ± 33 et 127 ± 36 $\mu\text{mol/L}$ à 3 mois et 12 mois respectivement. La clairance moyenne de la créatinine par la formule UV/P était de 57 ± 25 ml/min et 64 ± 29 ml/min à 3 mois et 12 mois respectivement. La meilleure corrélation entre UV/P avec une méthode d'estimation était la formule de Cockcroft ($r_1 = 0.38$ et $r_2 = 0.37$ à 3 et 12 mois) alors que la moins bonne corrélation existait entre UV/P et le MDRD simplifié ($r_1 = 0.21$ et $r_2 = 0.31$ respectivement). A noter que les corrélations entre les 3 méthodes d'estimation étaient toujours excellentes ($r_2 > 0.6$)

Conclusion : La formule de Cockcroft est le mieux corrélée avec l'UV/P chez des transplantés rénaux dans la première année post-transplantation. Toutefois une étude comparant la clairance de la créatinine par l'UV/P avec la clairance calculé par un traceur exogène sera nécessaire pour compléter ces résultats.

P5

Pharmacocinétique de la ciclosporine micro-émulsion après transplantation rénale : durée optimale de surveillance par la C2 ?

Büchler M, Thervet E, Kessler M, Delahousse M
Novartis Rueil-Malmaison

Objectif : Le suivi thérapeutique de la ciclosporine sous forme de micro-émulsion (CsA-ME) peut être réalisé par la surveillance soit des concentrations résiduelles (C0), soit des concentrations mesurées 2 heures après la prise (C2). Le but de cette analyse est d'étudier l'évolution des C2 et des C0 et leur relation avec les doses de CsA-ME au cours du temps chez des patients transplantés rénaux de novo.

Méthodes : Les données sont issues de l'étude MO2ART, essai multicentrique conduit chez des transplantés rénaux traités par CsA-ME et surveillés prospectivement par la C2. Cette analyse inclut l'ensemble des 98 patients (sur les 296 de l'étude) dont les C0 et les C2 étaient disponibles à J5, M3 et M12 post-transplantation. Les dosages de C0 et de C2 ont été réalisés dans un laboratoire central. Pour tous les points dans le temps, la dose de CsA-ME par kg de poids corporel (dose normalisée, DN) a été calculée, de même que les rapports C0/DN, C2/DN et C2/C0, ainsi que le coefficient de variation inter-individuel (CV).

	J5	M3	M12
ND (mg/kg)	10.1 +/- 3.5	5.0 +/- 1.4a	3.3 +/- 1.0b
C0 (ng/mL)	325 +/- 183	258 +/- 117a	129 +/- 59b
C2 (ng/mL)	1530 +/- 561	1203 +/- 378a	763 +/- 218b
C0/ND (ng/mL)/(mg/kg)			
CV pour C0/ND (%)	33 +/- 15, 45%	53 +/- 24a, 45%	42 +/- 20b, 48%
C2/ND (ng/mL)/(mg/kg)			
CV pour C2/ND (%)	161 +/- 64, 40%	248 +/- 80a, 32%	247 +/- 78, 31%
C2/C0	5.8 +/- 3.1	5.2 +/- 1.9	6.5 +/- 2.3b

ap<0.01 versus J5; bp<0.01 versus M3

Discussion : Les rapports C0/DN et C2/DN ont tous deux augmenté entre J5 et M3, ce qui confirme l'augmentation précoce bien connue de l'absorption du produit. Entre M3 et M12, le rapport C2/DN est resté stable alors que le rapport C0/DN a diminué, parallèlement à une augmentation du rapport C2/C0, ce qui indique une accélération de l'élimination du médicament. Le CV était plus élevé pour le rapport C0/DN que pour le rapport C2/DN à M3 (p<0,05) et à M12 (p<0,01). Il n'y avait pas de différence significative dans les paramètres pharmacocinétiques lors de la stratification des patients en fonction du sexe (31 femmes), de l'âge (20 patients de plus de 55 ans), de la reprise retardée de la fonction du greffon (n=27) ou de diabète (n=5).

Conclusions : La clairance de la CsA augmente entre M3 et M12, résultant en des C0 plus basses pour une exposition donnée telle que mesurée par la C2. Le suivi par la C2 peut ainsi permettre un suivi thérapeutique mieux individualisé avec une diminution du risque de surexposition à la CsA-ME au-delà du 3ème mois.

P6

Accès à la greffe rénale en France des étrangers et des français domiciliés dans les DOM

Cantrelle C, Laurens C, Luciolli E, Loty B, Tuppin P
Saint-Denis-la-Plaine

Objectif : En France, les malades de nationalité étrangère peuvent être inscrits sur la liste nationale d'attente. Cette étude compare la durée d'attente avant greffe de rein, le niveau d'appariement HLA, et la durée d'ischémie froide du greffon selon la nationalité du malade et, pour les français, selon leur résidence en France métropolitaine ou dans les DOM.

Méthodes : Les nationalités des 18 595 malades inscrits en liste d'attente de rein entre 1996 et 2003 (14430 greffés) ont été regroupées en différentes classes : Française (résident en métropole ou dans les DOM), Grecque, Italienne, autre Europe, Maghreb, et Afrique subsaharienne. Les durées d'attente avant greffe ont été comparées à l'aide d'un modèle de Cox avec un ajustement sur les autres facteurs péjoratifs d'attente trouvés par l'analyse univariée. La durée d'ischémie froide a été comparée à l'aide de modèles linéaires.

Résultats : Parmi les candidats inscrits en France, 9,9% étaient de nationalité étrangère (Grecs 0,7%, Italiens 1,4%, autres Européens 1,5%, Maghrébins 3,7%, Afrique subsaharienne 1,8%, autres étrangers 0,9%). Les groupes significativement associés à une attente plus longue étaient les malades des DOM (médiane 26,7 mois), grecs (21,9 mois), italiens (17,8 mois), maghrébins (23,2 mois) et d'Afrique subsaharienne (39,5 mois) par rapport aux français métropolitains (13,8 mois). Après ajustement, il demeurait un allongement significatif de l'attente pour les résidents français des DOM (RR=0,83, $p<0,001$) et les malades d'Afrique subsaharienne (RR=0,75, $p<0,0001$). Le niveau d'appariement HLA différait ($p<0,0001$) entre les groupes et surtout pour les locis HLA-A et le HLA-B chez les malades africains. Après ajustement sur l'équipe de greffe et le lieu de résidence, l'ischémie des greffons était significativement plus élevée pour les grecs (30,4 heures) et les français des DOM (33,3 heures) que pour les français métropolitains (21,2 heures).

Conclusion : Dans un contexte de pénurie de greffons, l'inscription sur la liste d'attente française de patients provenant de pays étrangers soulève des difficultés. Des programmes adaptés de promotion du don d'organe vers les minorités d'origine africaine résidant en France devraient permettre d'améliorer l'accès à la greffe. Il convient de renforcer les actions de coopération afin de développer la greffe dans certains pays où la demande devrait augmenter au vu des évolutions épidémiologiques.

Aspects évolutifs de l'infection à parvovirus B19 (PVB19) chez le transplanté rénal : à propos de 3 cas

Renoult E, Bachelet C, Krier-Coudert M-J, Diarrassouba A, André J-L, Kessler M
Hôpital de Brabois, Vandoeuvre-les-Nancy

Chez le transplanté rénal, l'infection à PVB19 est une cause reconnue d'anémie qui peut évoluer sur des modes particuliers.

Le diagnostic d'infection à PVB19 a été évoqué dans notre centre, chez trois transplantés rénaux (une femme de 46 ans, thalassémique et deux hommes, de 17 et 44 ans), devant une anémie sévère (taux d'hémoglobine entre 5 et 6g/dl), normocytaire, normochrome, arégénérative avec, au myélogramme, une hypoplasie de la lignée érythroblastique et quelques giganto-érythroblastes contenant des inclusions. Il a été confirmé par la sérologie (positive en IgM spécifiques), et la présence d'ADN du PVB19 dans le sang et la moelle.

L'infection a été reconnue entre 3 et 14 mois après la transplantation rénale, soit 3 à 6 mois après le traitement d'un rejet aigu. Au moment du diagnostic, les patients recevaient du tacrolimus en trithérapie.

L'infection a été traitée, dans les trois cas, par baisse de l'immunosuppression et par immunoglobulines intraveineuses (Ig). La mise en place de ce traitement n'a pas été immédiate chez la patiente thalassémique, qui, sous érythropoïétine, a gardé une anémie sévère et a développé une cholestase anictérique. Après Ig, l'évolution hématologique a été favorable chez les trois greffés ; la cholestase notée dans un cas a régressé en 10 jours. Chez deux des sujets, une anémie s'est reconstituée, 2 et 8 mois après l'arrêt des Ig. Elle s'est aggravée sous érythropoïétine, mais s'est rapidement améliorée à la re-prise des Ig.

En transplantation rénale, le risque d'anémie secondaire au PVB19 est plus important chez les sujets présentant des hémolyses chroniques. Il est augmenté dans les premiers mois qui suivent la greffe et après les renforcements de l'immunosuppression. Il serait plus élevé sous tacrolimus. L'érythropoïétine recombinante qui augmente les précurseurs érythroïdes, cellules cibles de la réplication virale, peut aggraver l'érythroblastopénie. Son administration n'est pas souhaitable avant contrôle de l'infection.

Syndrome de Kelley-Seegmiller (KS) révélé par une insuffisance rénale aiguë après transplantation rénale

Albano L, Hyvernât H, Mzoughi S, Biamonti A, Dahan P, Seitz B, Ceballos-Picot I, Cassuto-Viguié E
Hôpital Archet, Nice

Introduction : Nous rapportons le cas d'un patient italien de 32 ans, porteur d'une insuffisance rénale chronique d'origine indéterminée, greffé à Nice en 1995 à partir d'un rein de cadavre après 2 ans d'hémodialyse. On note dans ses antécédents des coliques néphrétiques dans l'enfance, jamais explorées ainsi qu'un léger retard intellectuel.

Observation : Le jour de la greffe, l'examen clinique est normal, le bilan biologique montre une hyperuricémie à 700 $\mu\text{mol/L}$. Le traitement immunosuppresseur comprend une induction par thymoglobulines, corticoïdes, azathioprine (Aza) et introduction de ciclosporine à J5. La reprise de diurèse est immédiate. J1 post-greffe, le bilan biologique montre : uricémie 1400 $\mu\text{mol/L}$, uraturie 9 mmol/j (N : 2,4 à 4,8 mmol/j) non modifiées par le traitement uricolytique. J8, le patient est anurique avec une élévation de la créatinine de 138 à 230 $\mu\text{mol/L}$. L'échographie doppler du greffon retrouve une hypotonie des cavités excrétrices avec de multiples formations échogènes calicelles sans cône d'ombre postérieur. L'intervention chirurgicale lève l'obstruction par des calculs d'urate et d'oxalate de calcium. La fonction rénale et l'uricémie se normalisent sous allopurinol 300mg/j et diminution de l'Aza de 50%. Le bilan étiologique retrouve : oxalurie et cystinurie normales. A 1 mois, le dosage de l'activité érythrocytaire de l'Hypoxanthine Guanidine Phospho-Ribosyl Transférase (a-HGPRT) est de 0,40 nmol/min/mg Hb [normale : 2,09 \pm 0,37] et celle de l'Adénine Phospho-Ribosyl Transférase (a-APRT) de 1,24 nmol/min/mg Hb [normale : 0,49 \pm 0,13]. A 2 mois, a-HGPRT = 0 et a-APRT = 1,05.

Le patient est décédé accidentellement en 2005 avec une créatininémie à 100 $\mu\text{mol/L}$ sous même traitement, sans descendance.

Discussion : la détection d'une a-HGPRT à 25% de la normale, avec un léger retard intellectuel chez ce patient aux antécédents de coliques néphrétiques dans l'enfance fait évoquer un syndrome de Kelley-Seegmiller de transmission récessive liée à l'X. Cette pathologie est une variante de la maladie de Lesch-Nyhan dans laquelle l'uricémie et l'uraturie sont également élevées, mais l'a-HGPRT est nulle, et le phénotype marqué par un retard intellectuel sévère et des manifestations d'automutilation compulsives dès l'enfance : il existe une classification en 4 groupes selon le degré de l'a-HGPRT et le phénotype du patient. Les conséquences de l'utilisation de l'Aza dans les déficits partiels en HGPRT sont inconnues mais la 6-mercaptopurine pourrait diminuer l'activité d'enzymes clefs du catabolisme des thiopurines. Le maintien de l'Aza a peut-être totalement inhibé l'activité déjà partielle de l'HGPRT, mais l'uricémie a été contrôlée par l'allopurinol. Actuellement, l'Aza est peu employé en transplantation rénale, mais l'acide mycophénolique-inhibiteur de l'inosine monophosphate deshydrogénase est contre-indiqué dans les déficits partiels ou totaux d'a-HGPRT et la détection des patients porteurs d'un KS est probablement sous-évaluée en raison de leur phénotype peu inquiétant.

Conclusion : le dosage de l'a-HGPRT doit être réalisé chez l'insuffisant rénal chronique avec une histoire d'hyperuricémie ou de ses manifestations cliniques banales. La connaissance de ce déficit partiel permet la recherche de la mutation du gène de l'HGPRT, la réalisation d'un diagnostic prénatal chez les femmes hétérozygotes de la famille, et lors de la greffe rénale, de ne pas utiliser les immunosuppresseurs intervenant dans le métabolisme des purines.

Anguillulose transmise par le greffon rénal

Trolliet P, Villar E, Ducret M, Paparel P, Cahen R, Rabodonirina M, Pouteil-Noble C
Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite

L'anguillulose peut revêtir une forme maligne avec hyperinfestation chez le sujet immunodéprimé, en particulier le transplanté rénal, généralement due à la réactivation d'une infection digestive latente. La transmission par le greffon est exceptionnelle mais possible.

La receveuse, âgée de 35 ans en insuffisance rénale chronique stade 5 secondaire à une hypoplasie rénale bilatérale bénéficie d'une transplantation préemptive (priorité régionale, 1 incompatibilité B) avec un greffon provenant d'un donneur de 39 ans résidant à la Réunion et décédé d'un trauma crânien. Le traitement immunosuppresseur initial comporte : Methylprednisolone 500 mg, MMF 2 g, Basiliximab 20 mg et ciclosporine 6 mg/kg. L'ischémie froide est de 29 heures 44 minutes ; l'anastomose veineuse est difficile en raison de la section d'une grosse branche et de nombreuses plaies de la veine principale lors du prélèvement. Après une diurèse immédiate, l'absence de récupération fonctionnelle avec hématurie macroscopique et douleurs du greffon à J1 conduit à un Doppler puis un scanner qui montrent une thrombose de la veine rénale. La transplantectomie est pratiquée et le traitement immunosuppresseur arrêté à J2. Six semaines plus tard, l'insuffisance rénale étant revenue à son niveau basal (créatininémie : 366 $\mu\text{mol/l}$, Cockcroft : 16 ml/min), la patiente présente un prurit diffus sévère avec des lésions de grattage et une hyperéosinophilie majeure (jusqu'à 72 %, 12.19 Giga/l). Le diagnostic d'anguillulose est rapidement établi devant la sérologie fortement positive et les nombreuses larves rhabditoïdes de *Strongyloides stercoralis* observées dans les selles. Avec 2 doses d'Ivermectine (12 mg) la guérison est obtenue facilement : résolution du prurit, normalisation de l'éosinophilie en 2 semaines.

La sérologie (immunofluorescence indirecte avec antigènes de *Strongyloides ratti*) reprise sur le sérum de la receveuse avant greffe est négative (titre < 20) avec nette séroconversion ultérieure (titre 20 puis 160) alors qu'elle est positive (titre 40) pour le donneur qui vivait dans une zone d'infestation endémique. Le receveur de l'autre rein transplanté sur place à la Réunion a bénéficié d'une prophylaxie systématique par Thiabendazole. La receveuse n'avait jamais séjourné en zones d'endémie en dehors de quelques marches pieds nus en rivières dans le sud de la France où une infestation sporadique existe. La contamination par le greffon est donc établie comme elle a pu l'être dans de rares observations, toujours de transplantation rénale. Une localisation inhabituelle dans le cycle évolutif a pu être observée dans un prélèvement urétral chez un patient traité par cyclophosphamide.

L'arrêt précoce de l'immunosuppression a probablement évité chez notre patiente une forme maligne disséminée. Cependant l'effet antiparasitaire de la ciclosporine, à l'instar de ce qui a été décrit chez l'animal, a été discuté dans un cas d'anguillulose transmise à un transplanté rénal et se manifestant après son arrêt.

À côté de la prophylaxie systématique chez tous les receveurs en zone d'endémie, cette observation nous conduit à la recommander pour tous les patients recevant un organe d'un donneur résidant en zone d'endémie. La sérologie devrait faire partie du bilan systématique de tout receveur et de tout donneur résidant en zone d'endémie malgré les limites du sérodiagnostic.

P10

Prélèvement rénal chez les donneurs vivants par voie laparoscopique ; les quatre premiers cas en république de Macédoine

Popov Z, Ivanovski N, Kolevski P, Stankov O, Stamatov L
Skopje

Introduction : Les avantages de la voie laparoscopique pour le prélèvement de rein chez le donneur vivant sont bien documentés. Cette nouvelle méthode est d'importance extraordinaire parmi les pays avec une transplantation rénale de donneur vivant prédominante. Nous présentons les résultats de nos 4 premiers cas.

Matériel et méthode : Depuis 2002 nous avons utilisé la voie rétroperitoéale (2 cas) et transperitoéale (2 cas) laparoscopique chez les donneurs vivants. Dans tout les cas le rein gauche a été prélevé. L'âge moyen des donneurs était 54 ans (38-62 range) et des receveurs 25.4 (18-40). Le temps d'ischémie chaude était 7+21 min. Les reins ont été préservés par la solution standardisée de type "Eurocolins". Le temps d'ischémie froide était 2.8 h.

Résultats : La durée de chaque intervention fut inférieure à 250 minutes (moyen 220+29). Les pertes sanguines inférieures a 200 ml. Aucune complication majeure a été observée pendant l'intervention. La fonction retardée du greffon était évidente dans 2 cas nécessitant une ou deux séances de dialyse. Les donneurs ont quitté l'hôpital au 4ème ou 5ème jour. L'actuelle créatinine moyenne dans le serum chez les receveurs est 1.4+4, 12 - 24 mois après la transplantation. Aucun épisode de rejet a été noté. Tout les receveurs ont été traités par l'induction avec Daclizumab suivant par CyA, MMF et stéroïdes.

Conclusion : les auteurs recommandent la nephrectomie laparoscopique comme une méthode valide qui pourrait encourager le don d'organe chez les donneurs vivants apparentés et non apparentés.

P11

Factors predisposing to post-renal transplantation erythrocytosis. A retrospectif study

Zagdane S, Charfeddine K, Yaich S, Kharrat M and Hachicha J
Sfax

We conducted a retrospective study on 86 consecutive patients who had a kidney transplant with graft function for over 3 months to evaluate the prevalence of erythrocytosis following renal transplantation (PTE) and its potential risk factors. True PTE was defined as hematocrit (Ht) above 52% and hemoglobin (Hb) above 18 g/dl in all males, and in females Ht above 50% and Hb above 17g /dl. 18 patients (20%) developed PTE with no evidence of polycythemia vera (PV), or secondary polycythemia due to reduced arterial oxygen, kidney or hepatic tumors, or relative erythrocytosis due to a decrease in plasma volume by overuse of diuretics. 18 non-polycythemic patients (Hb 12.9 ± 1.6 g/dl) matched for sex, age and renal function were used as case controls. PTE was more common in males ($p=0.043$).

The majority of our patients developed PTE within the first year posttransplantation and all had excellent renal function at the time of diagnosis. Also, PTE was found to be related to duration of dialysis ($p=0.0013$) and acute rejection ($p=0.0031$).

Ostéonecrose aseptique après transplantation rénale

Cherif M , Hedri H , Ben Abdallah T, Zouaghi K , Abderrahim E ,Ben Hamida F ,
El Younsi F, Kheder A
Hôpital Charles Nicolle, Tunis

L'ostéonécrose aseptique (ONA) est une complication osseuse sérieuse après transplantation rénale.

Sa prévalence a nettement baissé de 20 à 4 % après introduction de la ciclosporine et la réduction des doses des corticoïdes.

Le but de notre travail est d'évaluer la fréquence de l'ostéonécrose aseptique chez nos transplantés rénaux et d'étudier les facteurs de risque en les comparant à une population témoin.

Parmi les 326 transplantés rénaux entre juin 1986 et décembre 2004, quinze patients ont développé une ONA (GI) d'âge moyen 40,86 ans, il s'agit de 11 hommes et 4 femmes. Quinze transplantés rénaux appariés en âge, sexe et date de transplantation ont été choisis comme groupe témoins (GII).

Le diagnostic d'ONA a reposé sur des radiographies standards, scintigraphie ou imagerie par résonance magnétique nucléaire demandés devant une symptomatologie articulaire douloureuse évocatrice d'ONA. Le délai du diagnostic de l'ONA est de 3 ans après transplantation (extrêmes : 6 mois – 13 ans). Le siège de l'ONA est la tête fémorale dans 12 cas et les condyles fémoraux dans 3 cas. Quatre patients ont eu une prothèse totale de hanche.

Les facteurs de risque étudiés sont : le type de donneur, la dose cumulative de corticoïdes, le nombre de rejet aigu, le délai entre début de dialyse et transplantation, et la prise de poids après transplantation.

L'analyse statistique en étude uni variée a montré que seule la dose cumulative de corticoïdes constitue un facteur de risque statistiquement significatif.

La prévalence de l'ONA est faible dans notre série (4.6%), elle est probablement sous-estimée puisqu'il s'agit de cas symptomatiques.

Le retentissement fonctionnel important de l'ONA nous pousse à réduire les doses de corticoïdes pour diminuer la fréquence de cette complication.

P13

Les infections fongiques après transplantation rénale : à propos d'un cas d'endophtalmie associée à une suppuration cutanée due au Candida Albicans

Bakir S, Abderrahim E, Jbali H, Bacha M, Ellouze S, Hedri H, Ounissi M, Hlal I, Ben Abdallah T, Ben Moussa F, Ben Maiz H, Kheder A
Hôpital Charles Nicolle, Tunis

Les infections fongiques sont fréquentes après transplantation d'organes avec une prédominance des atteintes non suppurées de la peau et des muqueuses, certaines localisations peuvent compromettre le pronostic fonctionnel de l'organe atteint et la dissémination systémique menace toujours le pronostic vital.

Nous rapportons le cas d'un transplanté de rein ayant développé une kératite mycosique évoluant vers l'endophtalmie associée à une suppuration cutanée traînante rattachée au Candida Albicans.

Mr J. Ch. âgé de 48 ans, transplanté de rein en février 2004 à partir d'un donneur vivant en raison d'une IRC secondaire à une néphropathie glomérulaire pour laquelle il a été hémodialysé pendant 10 ans. Il est atteint d'une hépatite C traitée, 13 mois avant la transplantation, par Interféron sans succès. Les suites précoces de la transplantation étaient simples en dehors d'un diabète sucré traité par Glibenclamide ; le traitement immunosuppresseur comportait de la Prednisonne, du MMF et du Tacrolimus. Huit mois plus tard, il a développé une kératite mycosique qui s'est compliquée d'une panophtalmie malgré un traitement par Fluconazole et Amphotéricine B (injection sous conjonctivale). L'évolution a été marquée par l'apparition d'un glaucome néovasculaire traité médicalement dans l'attente d'une éviscération et la mise en place d'un implant. Un mois après le début de cet épisode, il a présenté une suppuration de la pulpe de l'index droit ayant évolué vers l'extension et la formation de plusieurs logettes suppurées du dos de la main et de la gaine des extenseurs de l'avant bras. Il n'y avait pas de fièvre ni d'hyperleucocytose et la CRP était normale. L'enquête étiologique a conclu à l'origine mycosique par l'isolement d'un Candida Albicans dans le liquide de ponction.

Des excisions chirurgicales répétées, en plus d'un traitement prolongé par Fluconazole et une réduction des doses des immunosuppresseurs, ont permis une évolution favorable sans récurrence.

En conclusion : l'atteinte oculaire et la suppuration cutanée constituent une forme grave de candidose invasive qui témoignent d'un état d'immunosuppression excessive. L'apparition d'un diabète sucré après TR et la persistance d'une réplique du virus de l'hépatite C doivent inciter à alléger le traitement immunosuppresseur dans le but de mieux contrôler l'hyperglycémie, de ralentir l'évolutivité de l'hépatopathie et d'éviter la survenue d'infections opportunistes.

P14

Insuffisance rénale obstructive due a un bezoard fongique chez une greffée rénale

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

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

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

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

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

P15

Infection à varicelle chez les greffés rénaux

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

Les infections virales sont responsables d'une lourde morbi-mortalité en post-transplantation rénale. L'infection au Varicella Zoster Virus (VZV) peut être une infection primitive ou une réactivation du VZV. Il s'agit d'une infection rare.

Nous rapportons trois observations d'infection à VZV diagnostiquées chez 3 greffés du rein. Un patient avait une sérologie VZV positive avant la transplantation rénale. Il a présenté une forme disséminée. Les deux autres avaient une infection primaire sans atteinte multi viscérale. Tous nos patients avaient une évolution favorable sous Acyclovir.

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

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

P16

Rhabdomyolise et insuffisance rénale aiguë chez un greffé rénal dû à la simvastatine

Cakalaroski K, Ivanovski N, Stamatov L, Antova Z, Popov Z
Skopje

Introduction : La cholestérolémie après un greffe rénal est une complication fréquente mentionnant le changement classique de la dyslipidémie urémique : une cholestérolémie au lieu de l'hypertriglycédimie de l'insuffisance rénale chronique.

Présentation de cas : Il s'agit d'un homme de 38 ans, receveur d'un greffon à partir d'un donneur cadavérique (Hôpital Henri Mondor, Paris, 1988). L'immunosuppression de maintenance incluant une triple thérapeutique : cyclosporine, azathioprin et prednisolon à faibles doses. Seize ans plus tard, le malade développe un infarctus du myocarde antéro-septal aigu traité par PTCA (stenting LAD) sans avoir une dyslipidémie dans ses antécédents. La simvastatin était introduite comme un anti-inflammatoire plutôt qu'un hypolipémique suivant l'avis du cardiologue traitant pour un délai de deux mois à une posologie décroissante (80, 60, 40 mg tout les soirs) sans un effet statistiquement signifiant sur le profil lipidique du malade. Le tableau suivant nous représente les données biologiques critiques concernant la fonction du greffon :

Les données	Au moment d'admission	Après le traitement
Lipides totaux (g/l)	6	5.5
Cholestérol total (mol/l)	4.5	3.0
LDL-cholesterol(mmol/lit)	1.3	1.7
HDL-cholesterol (mmol/lit)	0.7	0.9
CPK(U/l)	30900	104
CK-mb (U/l)	260	3
LDH	759	200
L'uree (mmol/lit)	56	10.4
Créatinine (micromole/lit)	850	119
Acid urique (micromole/lit)	539	323
Potassium (mmol/lit)	6.2	4.9

Le malade a été hospitalisé deux mois après le traitement par simvastatine avec une faiblesse musculaire. Une augmentation rapide de la créatine-phosphokinase et creatinine-mie sérique a été notée dans le même jour d'admission. L'échographie du greffon démontre une augmentation du taille (131x61X67 mm, le parenchyme de 25 mm et index de résistance vasculaire augmenté de 0.89). Il n'avait pas besoin de recommencer avec l'hémodialyse puisque une diurèse accrue (insuffisance rénale aiguë non-oligémique) était évidente. Trois semaines plus tard, une fois la thérapeutique avec la simvastatine cessée, la fonction du greffon se reconstitue.

P17

Nocardiose disséminée associée à un sarcome de Kaposi : à propos d'un cas après transplantation rénale (TR)

Jbali H, Abderrahim E, Bakir S, Ellouze S, Bacha M, Hedri H, Ounissi M, Hlal I, Ben Abdallah T, Ben Moussa F, Ben Maiz H, Kheder A
Hôpital Charles Nicolle, Tunis

La nocardiose est une infection opportuniste causée par une bactérie filamenteuse de la famille des actinomycètes. Les formes disséminées avec atteinte cérébrale survenant chez les immunodéprimés ont souvent un pronostic réservé.

Nous rapportons le cas d'un transplanté de rein ayant développé une nocardiose disséminée et un sarcome de Kaposi d'évolution favorable après l'arrêt des immunosuppresseurs et un traitement antibiotique prolongé.

Mr T. Y., âgé de 40 ans, porteur du virus de l'hépatite C et épileptique, a bénéficié en décembre 2003 d'une TR à partir d'un donneur vivant apparenté. Les suites ont été simples en dehors d'un diabète sucré. Il a été hospitalisé en Janvier 2005 pour fièvre associée à une toux sèche et une altération de l'état général alors qu'il recevait un traitement immunosuppresseur associant des Corticoïdes, du Tacrolimus et du MMF. L'examen physique a objectivé une fièvre à 38°C, une tuméfaction fluctuante non inflammatoire du mollet gauche. Le bilan infectieux, comportant l'examen du liquide de ponction de la collection surale, est revenu négatif. L'évolution initiale a été marquée par la l'extension des abcès sous-cutanés au dos et à la région scapulaire et par l'apparition des lésions cutanées papuleuses rouges violacés localisées au niveau du dos du pied gauche et au niveau des faces antéro-internes des 1/3 inférieurs de 2 jambes. L'excision des suppurations cutanées a conclu à une nocardiose et La biopsie des lésions cutanées était en faveur d'un sarcome de Kaposi. Le bilan d'extension a permis de révéler une dissémination de la nocardiose au niveau pulmonaire, cérébral et rénal au niveau du greffon.

Le traitement a consisté, outre l'arrêt du Tacrolimus et du MMF, en une antibiothérapie associant Imipinème et Amikacine relayée par du Trimetoprime/Sulfaméthoxazole. L'évolution était favorable avec apyrexie durable, régression des lésions cutanées, pulmonaires et rénales et la stabilisation des lésions cérébrales.

En conclusion : cette observation rare de nocardiose disséminée associée à un sarcome de Kaposi illustre le rôle des nouveaux immunosuppresseurs dans la survenue de complications infectieuses et néoplasiques après TR et fait discuter l'intérêt d'une faible immunosuppression chez les malades ayant une répllication persistante du virus de l'HVC.

Faut-il dépister les infections urinaires chez les patients transplantés rénaux ?

Tricot L, Mamzer-Bruneel MF, Le Quintrec M, Carbonnel E, Taupin P, Thervet E, Legendre C
Hôpital Necker, Paris

Introduction : Les infections urinaires sont les infections les plus fréquentes chez le transplanté rénal. Néanmoins aucune donnée n'est disponible concernant la conduite à tenir - dépistage systématique ou orienté par des symptômes- et la nécessité d'un traitement antibiotique systématique en cas d'Examen Cyto-bactériologique des Urines (ECBU) positif dans cette population. Nous avons mené cette étude pour préciser l'épidémiologie des infections urinaires chez les patients transplantés rénaux et préciser l'utilité de la bandelette urinaire.

Patients et méthodes : Nous dépistons systématiquement la présence d'une infection urinaire par un ECBU chez les patients transplantés rénaux suivis en consultation. Pendant deux mois, nous y avons associé une bandelette réactive faite sur la même miction pour comparaison. La bandelette était considérée comme positive en cas de positivité de la leucocyte estérase et / ou des nitrites. L'ECBU était considéré comme positif en présence d'au moins 104 leucocytes/ml et d'une culture positive à un germe en quantité supérieure ou égale à 105/ml, soit unique, soit prédominant en cas de culture polymicrobienne. Ont été notés à chaque prélèvement : sexe du patient, délai depuis la transplantation, présence d'un diabète ou de malformations urinaires, présence de signes fonctionnels urinaires, fièvre, port d'une sonde vésicale et / ou d'une sonde JJ, hospitalisation ou utilisation d'une antibiothérapie dans les 15 jours précédant l'examen.

Résultats : Sur une période de deux mois, 1071 échantillons urinaires ont été analysés parmi 605 patients transplantés rénaux prélevés en consultation. Soixante-cinq ECBU sont revenus positifs chez 49 patients (1,3 par patient), soit une prévalence de 8%. La population des patients présentant une infection urinaire était composée de 66% de femmes et de 20% de diabétiques. Vingt pour cent des patients infectés s'étaient plaint de signes fonctionnels urinaires, aucun n'était fébrile. Quatre pour cent étaient porteurs d'une sonde JJ. Les principaux germes identifiés étaient des BGN dans 37 cas, dont E. coli dans 30 cas, un Cocci Gram positif dans 12 cas dont 7 Entérocoques et des infections polymicrobiennes avec un germe prédominant dans 10 cas.

La sensibilité de la bandelette urinaire était de 83%, sa spécificité de 86%, sa valeur prédictive positive de 28% et sa valeur prédictive négative de 98,7%.

Discussion : Dans une cohorte de transplantés rénaux suivis en ambulatoire, la prévalence des infections urinaires est faible. Ces infections sont rarement symptomatiques. La valeur prédictive négative de la bandelette urinaire est élevée, en coïncidence avec cette faible prévalence. La faible sensibilité de la bandelette urinaire ne peut pas en faire un test de dépistage fiable à recommander en amont de l'ECBU. Après cette étape descriptive, nous allons mener une étude pilote sur l'intérêt du traitement des bactériuries chez le patient transplanté rénal.

Résultats monocentriques de bitransplantations rénales

L. Badet, L. De La Torre Abril, H. Fassi Fehri, M. Colombel, M. Dawarha, N. Lefrancois, M. Brunet, E. Morelon, J.M. Dubernard, X. Martin
Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Introduction : Les stratégies de bitransplantations rénales (BiTX) ou Bigreffes ont été développées pour s'adapter au mieux à la démographie des donneurs potentiels de reins et pour permettre en particulier de greffer des patients âgés de plus de 60 ans.

Méthode : Nous avons réalisé dans notre centre 10 BiTX. Différentes techniques de transplantation ont été utilisées et nous rapportons notre expérience en nous intéressant particulièrement aux complications post opératoires et aux résultats fonctionnels obtenus.

Résultats : 5 hommes et 5 femmes âgés en moyenne de 65 ans et 9 mois (61 à 70 ans) ont reçu une BiTX entre Janvier 2002 et Avril 2005. Les reins étaient issus de donneurs âgés en moyenne de 71 ans et 4 mois (65 à 85 ans). Tous les reins ont été biopsiés avant la greffe et le pourcentage moyen de glomérulosclérose était de 29,25%. Les reins ont été greffés soit séparément dans les deux fosses iliaques, soit séparément ou ensemble dans la même fosse iliaque. 5 patients Sur 10 ont présenté des complications nécessitant une ou plusieurs reinterventions. Il s'agissait dans 2 cas de complications urinaires, dans 5 cas de complications pariétales (hématome, lymphocèle, infection ou déhiscences). Une patiente a présenté une sténose artérielle anastomotique qui a été dilatée avec succès. Un patient est décédé d'une septicémie à pseudomonas aeruginosa à point de départ pulmonaire. Un patient a présenté une thrombose d'un des deux greffons. La durée moyenne d'hospitalisation post opératoire a été de 33 jours (13 à 68 jours). 2 patients sur 10 ont du dialyser après la greffe pour nécrose tubulaire aigue. Avec un recul moyen de plus de 18 mois 9 patients sur 10 sont en vie. Les 8 patients dont les deux reins fonctionnent ont une créatininémie moyenne à $111 \mu\text{mol/l}$ (75 à 160). Le patient ayant perdu un des deux reins par thrombose à une créatininémie à $280 \mu\text{mol/l}$.

Conclusion : En 3 ans seules 10 bigreffes de reins ont pu être effectuées dans notre centre ce qui représente moins de 5% de l'activité de transplantation rénale. Cette stratégie de transplantation est émaillée d'un taux de complications chirurgicales (surtout pariétales) lourd de plus de 50%, mais permet cependant, dans notre petite série de patient, d'assurer pour plupart d'entre eux une fonction rénale satisfaisante et une amélioration de la qualité de vie par rapport à la dialyse.

P20

Dosage du CD30s en transplantation rénale ; intérêt dans le diagnostic du rejet aigu

K. Ayed, R. Bardi, E. Abderrahim, K. boubaker, T. Ben Abdallah, A. Kheder
EPS Charles Nicolle, Tunis

L'antigène CD30 est exprimé sur une sous-population lymphocytaire T activées sécrétant des cytokines de type TH2. Le CD30 est libéré de la membrane par clivage enzymatique et se retrouve dans le sérum. Son taux sérique augmente au cours des maladies auto-immunes et chez le transplanté rénal en cas de rejet aigu.

Cette étude se propose de doser le CD30s sérique chez les transplantés en post greffe et évaluer les résultats en fonction de la survenue d'un épisode de rejet. 52 patients ont été prélevés à j-1, j+7, j+15 et j+21. Le CD30s a été dosé par un test ELISA.

Parmi les 52 patients, 18 ont présentés au moins un épisode de rejet aigu (groupe I) et 34 étaient sans rejet (groupe II). A j-1 le taux de CD30s sérique est augmenté chez tous les patients (valeur moyenne de 162 U/ml). Il est plus élevé dans le G I (181,2 U/ml) que dans le G II (159,5U/ml).A j+7 CD30s amorce une baisse (valeur moyenne de 102,2 U/ml), inférieure à 100U/ml dans le G II et supérieure à 100U/ml dans le G I. A j+15 le taux moyen du CD30s est à 65 U/ml mais plus élevé dans le G I (220 U/ml) que dans le GII (52 U/ml).A j+21 la valeur moyenne du CD30s est de 71,4U/ml elle reste élevée dans le G I (136,5 U/ml) et basse dans le GII (59 U/ml).

Le dosage du CD30s semble donc avoir un intérêt diagnostique et prédictif du rejet aigu en transplantation rénale.

P22

Influence du drainage biliaire externe sur la pharmacocinétique de la ciclosporine et la fonction rénale dans la période précoce post-greffe hépatique

Salame E, Debruyne D, Chiche L, Coquerel A, Segol P
Novartis Rueil-Malmaison

Introduction : Après transplantation hépatique, les variations intra-individuelles de la pharmacocinétique de la ciclosporine (Néoral) sont prédominantes au cours de la période précoce. Le but de la présente étude a été de déterminer le rôle du drainage biliaire externe (DBE) sur les taux sanguins de ciclosporine et sur l'adaptation des doses de Néoral, ainsi que sur la répercussion sur la fonction rénale.

Patients et Méthodes : 20 patients ont été inclus de manière prospective dans cette étude et ont été séparés en deux groupes (A et B). Les patients du groupe A (n=10) ont bénéficié d'un drainage biliaire après anastomose biliaire. Chez les patients du groupe B (n=10), une anastomose biliaire a été pratiquée sans mise en place d'un drain biliaire. Un contrôle des taux sanguins de ciclosporine a été effectué quotidiennement de J1 à J14 après l'instauration de Néoral avec mesure de la C0 et de la C2 sanguine. L'AUC 0-12h a été déterminée à partir des C0, C1, C2, C3, C6, C9 et C12 aux jours 2, 6, 10 et 14. La fermeture du drainage biliaire a été réalisée chez les patients du groupe A deux jours avant la dernière mesure de l'AUC 0-12h. Une mesure de la créatininémie et un bilan de la fonction hépatique ont été réalisés tous les jours de J1 à J14.

Résultats :

	Jour 2	Jour 6	Jour 10	Jour 14
	GrpA/GrpB	GrpA/GrpB	GrpA/GrpB	GrpA/GrpB
C2 moy. ($\mu\text{g/L}$)	346/681	724/951	823/1101	1695/1158
Doses moy. (mg/jour)	620/594	840/607	750/542	494/385
Créatininémie moy. (mmol/L)	92/91	87/96	111/123	145/102

Discussion : Les taux sanguins cibles de ciclosporine (C2: 800-1200 $\mu\text{g/L}$) ont été atteints plus précocement dans le groupe B (à J3) que dans le groupe A (à J10). Lorsque le flux biliaire physiologique a été rétabli (groupe A), les taux sanguins de ciclosporine ont augmenté de manière significative malgré une diminution de la dose de Néoral. Parallèlement, une augmentation de la créatininémie a été notée. L'absence de DBE a été associée à une moindre variabilité des taux sanguins de ciclosporine et à une fonction rénale préservée. La présence d'un DBE a nécessité une surveillance thérapeutique plus étroite afin d'éviter une élévation trop importante des taux sanguins de ciclosporine entraînant une altération de la fonction rénale.

Facteurs prédictifs d'infection à cytomegalovirus (CMV) après greffe hépatique par recherche de la virémie par un test PCR ultrasensible

Basse G, Esposito L, Mengelle C, Kamar K, Ribes D, Lavayssière L, Suc B, Durand D, Rostaing L

CHU Rangueil, TOULOUSE

Le but de cette étude était de déterminer chez 65 patients transplantés hépatiques de novo les facteurs prédictifs d'infection à CMV dans les 3 premiers mois après greffe.

Nous avons inclus tous les patients de notre centre greffés de façon consécutive en 2003 et 2004 et à risque de CMV.

Nous avons recueilli les paramètres du donneur (D) et du receveur (R). L'immunosuppression était à base de tacrolimus et stéroïdes ; 54 patients ont reçu en plus du mycophénolate mofétil et 43 ont eu un traitement d'induction par anticorps monoclonal anti-CD25. La prophylaxie du CMV était uniquement délivrée chez les patients à haut risque d'infection à CMV à savoir les patients D+/R-. L'infection à CMV était recherchée grâce à une technique PCR ultra-sensible qui détecte un nombre de copies aussi bas que 500/ml, c'est-à-dire 2.69 log₁₀. Le temps médian d'apparition de l'infection à CMV était de 1 mois. En analyse univariée, les facteurs prédictifs de l'infection à CMV étaient le statut CMV D+(vs D-), (p = 0,009), le statut R+ (vs R-) (p = 0,03), le statut D+/R+ (vs les autres combinaisons) (p = 0,001), toute combinaison exceptée D-/R- (p = 0,002), la maladie hépatique initiale c'est-à-dire l'infection à VHC ou une cirrhose éthylique (vs les autres) (p = 0,03), l'âge du donneur > 45 ans (vs les autres) (p = 0,001), le nombre de lymphocytes à M2 c'est-à-dire moins de 1300/mm³ (p = 0,002), des taux bas d'hémoglobine à 1 et 3 mois et des taux bas de plaquettes, de leucocytes et de lymphocytes à J7. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs associés de façon indépendante pour l'infection à CMV incluaient le statut CMV du receveur, c'est-à-dire R+ (vs R-) ; OR = 10,2 (1,6-63,6) (p = 0,001), l'âge du donneur (>45 ans) ; OR = 11,4 (2,2-58,5) (p = 0,003), et un taux de lymphocyte à M2 <1300/mm³ ; OR = 7,33 (1,55-34,6) (p = 0,01).

En conclusion, cette étude montre que les facteurs principaux associés à l'infection à CMV après greffe hépatique sont le statut CMV du receveur, l'âge du donneur et le taux de lymphocytes post-greffe.

Infection à herpès simplex de type 2 (HSV2) chez des transplantés d'organes

G. Basse, C. Mengelle, D Ribes, L. Esposito, N. Kamar, J. Selves, B. Suc, O. Cointaul, D. Durand, L. Rostaing
CHU Rangueil, TOULOUSE

Nous rapportons trois cas d'infection disséminée sévère à HSV2 avec virémie positive survenant chez deux transplantés hépatiques (TH) et un transplanté rénal (TR). Pour les TH, il y avait par ailleurs une hépatite aiguë spécifique à HSV2. La mise en route d'un traitement rapide par Acyclovir (ACV) a permis une guérison rapide.

Cas 1 : un TH de 35 ans a présenté au 19^e jour post-greffe, de la fièvre (39°C), des vésicules palmo-plantaires ainsi qu'au niveau des muqueuses dont la culture a mis en évidence de l'HSV2. De façon associée, il y avait une augmentation des ALT (x10N) et des g-glutamyl transpeptidase -gGT- (x5N). La biopsie hépatique a retrouvé des lésions spécifiques à HSV2. La sérologie pré-greffe HSV était positive. Il a été traité par ACV pendant 1 mois, et a récupéré en 10 jours.

Cas 2 : un TH de 58 ans a présenté au 12^e jour post-greffe de la fièvre à 39°C, des vésicules disséminées au niveau cutanéomuqueux contenant de l'HSV2. De façon parallèle, les ALT étaient augmentées à 50 N. La biopsie hépatique retrouvait une hépatite spécifique à HSV2. Il s'agissait d'une primo-infection à HSV2. Il a totalement récupéré en 20 jours, sous traitement IV par ACV (3 semaines) et immunoglobulines IV.

Cas 3 : une femme TR de 55 ans a présenté 9 ans après la greffe rénale et 5 mois après un traitement par Rituximab (qui avait été délivré pour une néphropathie cryoglobulinémique) de la fièvre (39,5°C), une éruption vésiculeuse disséminée cutanéomuqueuse contenant de l'HSV2. De façon parallèle, il y avait une pneumopathie interstitielle, une altération de la fonction rénale et une pancytopenie. L'HSV2 a également été retrouvé dans le lavage alvéolaire et au niveau de l'aspiration médullaire. La sérologie pré-greffe HSV était positive. Elle a été traitée avec succès pendant 3 semaines d'ACV IV.

Bien que les infections disséminées à HSV2 soient rares après greffe d'organes, elles peuvent menacer le pronostic vital, en particulier quand il existe une hépatite spécifique, et peuvent être traitée de façon efficace par de l'ACV IV pourvu qu'il soit initié de façon précoce dans la maladie.

Facteurs prédictifs d'anémie aux 6° et 12° mois après greffe hépatique

Guitard J, Ribes D, Kamar N, Muscari F, Lavayssière L, Suc B, Esposito L, Perron JM, Durand D, Rostaing L
CHU Rangueil, TOULOUSE

La prévalence et l'incidence de l'anémie chez les transplantés hépatiques de novo ont été très peu étudiées à ce jour. Le but de notre étude était de déterminer dans une cohorte de 97 transplantés hépatiques consécutifs la prévalence et les facteurs prédictifs de l'anémie aux 6° et 12° mois post-greffe.

L'anémie était définie selon les critères de l'OMS, c'est-à-dire avoir un taux d'hémoglobine (Hb) < 12g/L chez les femmes et < 13 g/L chez les hommes. En cas d'anémie symptomatique, les patients pouvaient recevoir une transfusion sanguine et/ou un traitement par érythropoïétine recombinante (rEpo). L'immunosuppression était à base de tacrolimus/stéroïdes +/- mycophénolate mofétil, avec ou sans induction par anti-CD25. L'anémie était présente chez 64,5%, 50% et 52,8% des patients lors de la greffe, à M6 et à M12, respectivement. A M6 33% des patients anémiques, et à M12 30,3% des patients anémiques recevaient de l'rEpo. L'anémie n'était pas corrélée aux taux de ferritine. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de l'anémie à M6 étaient un volume globulaire moyen à J7 < 85 fl [OR 10,1(1,7-57,5) ; p = 0,009], une dose quotidienne de stéroïdes à M1 < 0,3mg/kg [OR 52,8(5,5-502,2) ; p = 0,0006], une créatininémie à M1 > 130 μ mol/l [OR 13,2(2-86,9); p = 0,007], et une Hb à M1 < 11g/dl [OR 13,3(2,9-60,3) ; p = 0,0007]. A M12, les facteurs prédictifs d'anémie étaient une dose quotidienne de stéroïdes à M1 < 0,3mg/kg [OR 8,5(1,3-54,3) ; p = 0,02], un hématokrite à M1 < 33% [OR 5,5(1-28,5); p = 0,04], un taux de globules rouges à M6 < 3,75T/L [OR 7,9(1,6-38,9); p = 0,01], une augmentation de la dose quotidienne à M1 de ciclosporine A de 0,5 mg/kg [OR 4,2(1,1-16,2) ; p = 0,03], ou de tacrolimus de 0,02 mg/kg [OR 2,5(1,1-5,7); p = 0,03], et une greffe hépatique pour une autre cause qu'une cirrhose éthylique [OR 5,9(1,2-27,9); p = 0,02].

Nous concluons que la prévalence de l'anémie est élevée avant greffe hépatique, mais également à 6 et 12 mois post-greffe. Cela mérite de plus amples investigations et une meilleure prise en charge.

La greffe combinée foie - rein : à propos d'une série de onze patients

Puche P, Jacquet E, Bismuth M, Jaber S, Pageaux GP, Navarro F
Hôpital Saint-Eloi, Montpellier

Introduction : La première transplantation combinée Foie-Rein a été effectuée en décembre 1983 par Margreiter et al. Actuellement, la transplantation combinée foie-rein doit être considérée comme le traitement de choix des hépatopathies chroniques associées aux insuffisances rénales terminales d'origine organiques.

But de l'étude : L'objectif de cette étude est de rapporter notre expérience et nos résultats sur la greffe combinée foie-rein chez 11 patients ayant bénéficié de cette double greffe.

Patients et méthode : Etude rétrospective portant sur 11 transplantations combinées foie-rein. Les deux causes essentielles de greffe combinée étaient une polykystose hépatocellulaire (n = 3) et une cirrhose alcoolique (n = 3) associée à une insuffisance rénale terminale. Tous les patients ont eu une transplantation hépatique orthotopique.

Résultats : La durée moyenne d'ischémie froide était de 476 minutes et 710 minutes pour le greffon hépatique et rénal respectivement. Aucune mortalité peropératoire n'a été déplorée. Un nombre total de 11 réinterventions ont été effectuées chez 6 patients. Deux patients sont décédés avec une fonction du greffon hépatique et rénal normale. Aucun patient n'a eu recours à une dialyse tardive (> 1 mois). Trois patients ont présenté un rejet aigu hépatique résolutif sous traitement médical. Aucun rejet aigu sur le rein n'a été mis en évidence. 82% des patients (n = 9) sont en vie avec une fonction des deux greffons normale avec un suivi de 56,6 mois.

Conclusion : Les résultats de la greffe combinée foie-rein sont équivalents à ceux de la transplantation hépatique isolée. Les indications doivent être discutées au cas par cas. La pénurie de greffon actuelle est un facteur limitant des indications de greffe combinée.

Amélioration des tests hépatiques après remplacement du tacrolimus par la ciclosporine en cas de récurrence virale C

Lorho R, Aqodad N, Triki N, Turlin B, de Lajarte-Thirouard AS, Camus C, Lakehal M, Compagnon P, Dupont-Bierre E, Meunier B, Boudjema K, Messner M
Biotem Paris

Il est maintenant établi que la ciclosporine inhibe *in vitro* la multiplication du virus de l'hépatite C. Une équipe japonaise vient de montrer que cet effet passe par un blocage de la cyclophiline B. Nous avons présenté en 2004 le cas d'un patient transplanté hépatique pour une cirrhose post-virale C, chez qui le remplacement du tacrolimus par la ciclosporine avait permis d'améliorer le bilan hépatique et de diminuer la charge virale C sous traitement anti-viral. Nous avons depuis remplacé le tacrolimus par la ciclosporine chez trois autres patients qui présentaient une récurrence virale C. Nous présentons l'évolution des transaminases de ces 4 patients au cours des six mois suivant la substitution.

RÉSULTATS

Patient 1 : Homme, âgé de 57 ans, sous tacrolimus seul, présentant une récurrence virale C histologiquement prouvée (A2F1) non traitée. Substitution 13 mois après la transplantation hépatique. Evolution des transaminases (ASAT/ALAT) : 396/755 avant substitution, 271/397 deux mois après, 338/436 à six mois. La charge virale initialement élevée (1720 UI/ml) a continué d'augmenter dans les mois qui ont suivi. Une bithérapie par peg interféron alpha-2a, ribavirine était débutée au quatrième mois. Trois mois après le début du traitement, la charge virale était indétectable.

Patient 2 : Homme, âgé de 62 ans, sous tacrolimus seul, présentant une récurrence virale C histologiquement prouvée (A1F0) non traitée. Substitution 12 mois après la transplantation. Transaminases : 337/401, puis 233/221 à 2 mois et 231/374 à six mois. La charge virale a cependant augmenté après la substitution (1234 vs 776 avant la substitution).

Patient 3 : Femme, âgée de 49 ans, sous tacrolimus seul, présentant une récurrence virale C histologiquement prouvée (A2F3) non traitée. Substitution à 11 mois. Transaminases : 148/92, puis 96/64 à 2 mois et 154/85 à six mois. La charge virale diminuait, passant de 235 à 153.

Patient 4 : Homme, âgé de 48 ans, sous tacrolimus seul, présentant une récurrence virale C histologiquement prouvée (A1F1) traitée depuis 9 mois par peg interféron alpha-2a et ribavirine. Substitution à 30 mois. Transaminases : 219/175, puis 146/117 à 2 mois et 90/89 à six mois. La charge virale diminuait, passant de 126 à 45 UI/ml.

CONCLUSION

Chez les patients transplantés hépatiques pour cirrhose virale C, la substitution du tacrolimus par la ciclosporine permet d'observer une diminution des transaminases et semble faciliter l'action des médicaments antiviraux, permettant ainsi de réduire significativement la charge virale C.

Influence de l'index de masse corporelle (IMC) du receveur sur l'incidence des thromboses du greffon pancréatique après transplantation simultanée de rein et de pancréas

Badet L, Petruzzo P, Bin Dorel S, Lefrancois N, Brunet M, Colombel M, Dawahra M, Fassi Fehri H, Berthillot C, Morelon E, Martin X
Hôpital Edouard Herriot, LYON

Introduction : L'influence de l'index de masse corporelle (IMC) du donneur sur l'incidence de la thrombose du greffon pancréatique a été relativement bien étudiée de même que sa relation avec l'évolution de la fonction rénale. Nous nous sommes intéressés à l'influence de l'IMC du receveur sur les résultats de la transplantation pancréatique et plus spécifiquement sur l'incidence des thromboses du greffon pancréatique.

Matériel et méthodes : Nous avons revu de façon rétrospective 102 dossiers de transplantation rénales et pancréatiques simultanées, réalisées entre juillet 1996 et octobre 2004 afin d'étudier l'impact de l'obésité sur les complications post opératoires. Tous les patients ont bénéficiés d'une transplantation pancréatique avec dérivation digestive du suc pancréatique. 45 patients ont eu une dérivation cave de l'effluent veineux et 57 une dérivation portale. Le traitement immunosuppresseur a associé de la ciclosporine, du MMF et des stéroïdes avec utilisation de sérum anti lymphocytaire à l'induction.

Résultats : Au moment de la greffe 90 patients présentaient un IMC < 25 (moyenne 21.72 ± 1.95 : de 15.06 à 24.96) et 12 patients un IMC > 25 (26.92 ± 1.59 : de 25.15 à 30.11). Les caractéristiques des patients (age et sexe), le temps d'ischémie froide et la compatibilité HLA étaient comparables entre les deux groupes de receveurs. L'IMC n'a pas modifié de façon significative la survie du patient et du rein. La survie du pancréas n'est pas non plus significativement abaissée lorsque l'IMC des receveurs est supérieur à 25 (81,11% vs 75%). Néanmoins lorsque l'IMC > 25 le taux de thrombose partielle ou totale du pancréas passe de 10 à 33,33% et cette différence est clairement significative. Il n'y a pas plus d'occlusion ou de rejet pancréatique ou rénal dans l'un ou l'autre groupe.

Conclusion : Bien que la cohorte de patients étudiée soit modeste, ce travail montre que l'IMC du receveur a une influence directe sur l'évolution post opératoire de la greffe pancréatique et qu'un IMC > 25 constitue un facteur de risque sérieux pour développer dans les suites immédiates de la greffe une thrombose du greffon pancréatique. Ceci doit nous conduire à être particulièrement attentif au poids du receveur au moment de son inscription sur la liste d'attente et à motiver les patients pour qu'ils diminuent leur IMC en dessous de 25 avant leur inscription.

Allogreffes vasculaires : prélèvement, conservation et utilisation dans les restaurations vasculaires

Mnasria K, Bougamra C, Chalbi E, Ben Romdhane N, Manaa J
Hopital Militaire de Tunis

Les allogreffes vasculaires sont des matériaux biologiques de substitution servant à remplacer un segment artériel malade. Ils sont prélevés sur des donneurs cadavériques pour les allogreffes artérielles et à partir de donneurs vivants pour les allogreffes veineuses.

Dans notre unité les allogreffons sont prélevés stérilement au bloc opératoire. En parallèle des échantillons sériques font l'objet d'analyses bactériologiques et virologiques (HCV, HIV, HTLV1 et 2).

Le milieu de décontamination, préparé stérilement sous hotte à flux laminaire, constitué d'RPMI1640 additionné à une combinaison d'antibiotiques.

Les allogreffons sont conditionnés dans des bains de décontamination 24 à 48 heures en respectant une asepsie rigoureuse. Ils sont ensuite transférés dans une poche de congélation contenant un milieu de cryoconservation. La congélation se fait moyennant un NICOOL Plus piloté par ordinateur permettant une descente progressive de température à -140°C .

Des coupes histologiques des greffons conservés font suite aux étapes suivantes :

Une décongélation, une fixation au Formol 10%, une inclusion dans la paraffine, une déshydratation et une coloration à fin de différencier les couches tissulaires lors d'une étude histologique.

Nos analyses permettent de :

- Estimer la densité des cellules endothéliales et des fibres musculaires.
- Détecter l'apparition de la fibrose.
- Suivre l'évolution des Limitantes Élastiques Internes et Externes au cours du temps.

La méthodologie adoptée permet de prolonger la viabilité du tissu conservé, de préserver un bon état des composantes tissulaires .

Le programme de cryocongélation permet de maintenir un équilibre osmotique de part et d'autre de la membrane cellulaire, éviter les cristallisations intracellulaires, abolir les activités métaboliques des cellules grâce à des températures de stockage $< -130^{\circ}\text{C}$.

Ces substituts vasculaires biologiques permettent : un sauvetage de membre des artériques, une possibilité d'accès au sang chez les insuffisants rénaux chroniques non justiciables d'une greffe, une cure chirurgicale de maladies congénitales cardiovasculaires.

Le regain d'intérêt vis à vis des matériaux biologiques de substitution et le progrès de la cryopréservation constituent un grand apport par la greffe des tissus.

Index des Auteurs

A

Abbas H	O37	Barama S-N	O28
Abbou C	O25	Barange K	O44
Abdelhouab K	O53	Bardi R	P20, O54
Abdennebi H	O81	Bargnoux AS	O50, P3
Abderrahim E	P12, P13, P17, P20	Barrault C	O88
Abou Ayache R	O24, O30, O89,	Barrou B	O70, O79
Achour A	P14, P15	Basse G	O7, P23, P24
Adham M	O17	Bauwens M	O89
Al Najjar A	O1, O3, O31, O36, O59, P4	Bayle F	O63, O81, O86
Alamartine E	O6, O81	Beaudreuil S	O38
Albano L	O73, P8	Belaich S	O75
Alexopoulos S	O52, O51	Belmouaz S	O24, O89
Aloui S	P14, P15	Ben Abdallah T	O54, P12, P13, P17, P20
Aluka I	O75	Ben Abdennebi H	O74, O81
Ambuehl P	O57	Ben Dhia N	P14, P15
André J-L	P7	Ben Hamida F	P12
Andrieux M	O16	Ben Maiz H	P13, P17
Anglicheau D	O48	Ben Moussa F	P13, P17
Antoine C	O2	Ben Othman S	O16
Antova Z	P16	Ben Romdhane N	P29
Aoudjehane L	O16	Benediktsson H	O28
Aoun M	O68	Benfatma L	O3
Aqodad N	O12, O43, P27	Benhamou PY	O84, O86
Arnalsteen L	O65, O66, O75	Benoit G	O68, O72
Arns W	O57, O90	Bergougroux L	O49
Astier A	O88	Bernard D	O18, O37, O40
Audard V	O25	Berney T	O86
Ayed K	O54, P20	Berthillot C	O71, O81, P28
Aymen Hussein A	O46, O83	Berthoux F	O6

B

Bacha M	P13, P17	Biamonti A	P8
Bachelet C	P7	Billes MA	O85
Bachir D	O25	Bin Dorel S	P28
Badet L	O67, O69, O71, O74, O81, O86, P19, P28	Bismuth M	P26
Badiou S	O34	Blanchet B	O88
Bakir S	P13, P17	Blandin F	O38
Barama A	O28	Bocrie O	O46, O83, O53
		Boehler T	O47, O90
		Boillot O	O15, O17, O39, O41, O87
		Boissonnat P	O20, O85

Index des Auteurs

Boleslawski E	O79	Charfeddine K	P11
Bonaccorsi E	O11	Charpentier B	O38, O68, O72
Bonardet A	O50	Chatelet V	O31, O59
Bopassa JC	O77	Chatelet-Pouliquen V	O1
Borderie D	O40	Chatenoud L	O48
Boubaker K	P20	Cherif M	P12
Boucaud C	O17	Chevaliez S	O78
Boudjema K	O12, O43, O87, P27	Chiche L	P22
Bouffard Y	O17	Chong G	O34, O50, P2
Bougamra C	P29	Chouzenoux S	O16
Bouraooui S	P14, P15	Christophe L	O4
Bourbigot B	O5, O32	Christophe M	O6, O52
Bourgeon B	O32	Cinqualbre J	O11
Bourgoin H	O62	Claus P	O19, O22
Boutin JM	O36	Cointault O	O7, O44, P24
Bret M	O67	Colombel M	O71, P19, P28
Brian E	O23	Colpart J	O81
Bridoux F	O3, O24, O30, O89	Compagnon P	O12, O43, P27
Brunet M	O67, O69, O71, P19, P28	Conti F	O16, O18, O37, O40, O42
Buchler M	O31, O59	Coquerel A	P22
Budde K	O47, O90	Costentin C	O88
Busque S	O28	Couzi L	O49
Büchler M	O1, O62, P4, P5	Créput C	O38
		Cristol JP	O34, O50, O56, P3

C

Cahen R	P9
Caillard S	O3, O9
Cakalaroski K	O58, P16
Calmus Y	O16, O18, O37, O40, O87
Camus C	O12, O43, P27
Candon S	O48
Cantrelle C	P6
Carbonnel E	P18
Carteaux JP	O19
Cassuto-Viguiet E	O73, P8
Ceballos-Picot I	P8
Chalbi E	P29
Challine D	O78
Chapuis F	O69

D

Dahan P	P8
Daloze P	O28
Dantal J	O5, O82, O84
Darthuy F	O78
Dawahra M	O71, P19, P28
De Filippis JP	O6
De La Torre Abril L	P19
De Lajarte-Thirouard AS	O12, O43, P27
De Lentdecker P	O20
Debre P	O70
Debruyne D	P22
Declerck N	O13, O65, O66
Degauque N	O52
Delahousse M	O84, P5
Delautel S	O75

Delbosc S O56
 Deleuze S O50, O55, P2, P3
 Delmas S O55, P2
 Demede N O63
 Desaldeleer C P4
 Desport E O24, O30, O89
 Dharancy S O13, O87
 Dhooge J O19, O22
 Diarrassouba A P7
 Dousset B O18
 Droupy S O68, O72
 Dubernard JM O81, P19
 Dubernet F O78
 Ducret M P9
 Dufrane D O64
 Dumortier J O15, O17, O39, O41
 Dupont-Bierre E O12, O43, P27
 Dupuy AM O34, P3
 Durand D O7, P23, P24, P25
 Durand F O87
 Durrbach A O38, O68, O72
 Dussol B O32
 Duvoux C O87, O88

E

El Younsi F P12
 Ellero B O11
 Ellouze S P13, P17
 Elmay M P14, P15
 Elodie F O36
 Epailly E O85
 Eschwège P O68, O72
 Espa M O81
 Esposito L O7, P23, P24, P25
 Etienne I O1
 Eugene M O70
 Eyraud D O79
 Ezzouaoui R O75

F

Fassi Fehri H O71, P19, P28
 Faull R O57
 Favreau F O89
 Ferrera R O77
 Foucher Y O82
 Freguin C O23
 Frih A P14, P15
 Frimat L O82

G

Gade R O74
 Gaha K P14, P15
 Galacteros F O25
 Gandjibakhch I O20, O24, O79, O85
 Garreau P P4
 Garrigue V O34, O50, O55, P2, P3
 Gianello P O64
 Giral M O82
 Giraud S O70
 Giraudeau B O62
 Giunti C O73
 Glander P O47, O90
 Glotz D O5, O8
 Glowacki F O65
 Gmyr V O66, O75, O76
 Goebbels RM O64
 Gorgi Y O54
 Goujon JM O89
 Greget M O11
 Grimaldi C O10
 Grimbert P O25
 Groupe Diapason O84, O45
 Groupe d'étude MOST O32
 Groupe d'étude Mozart P5
 Gugenheim J O13, O87
 Guignier F O46, O83
 Guillemain R O85
 Guitard J O7, O44, P25
 Gyung Kang H O51

Index des Auteurs

H

Hachicha J	P11
Hadj-Aissa A	O81
Halimi JM	O31, O32, O36, O59, P4
Haller H	O57
Hambach P	O47, O90
Hammoudi Y	O72
Hamoudi Y	O68
Hannoun L	O79
Harzallah K	O82
Hauet T	O89
Hazzan M	O65
Hebert M-J	O28
Hedri H	P12, P13, P17
Hendawy A	O26, O27
Heng A	O62
Heng AM	O32
Hertig A	O8
Hiesse C	O68
Hlal I	P13, P17
Hubert T	O66, O75, O76
Hulin A	O88
Hurault De Ligny B	O3
Hyvernat H	P8

I

Iannelli A	O13
Ichai C	O73
Inass L	O36
Ivanovski N	O58, P10, P16

J

Jaber S	P26
Jacqmin-Gadde H	O49
Jacquet E	P26
Jaeck D	O11
Jany T	O75, O66
Jbali H	P17, P13
Jouanneau C	O8
Jouault H	O88
Justrabo E	O46, O83

K

Kamar K	P23
Kamar N	O7, O44, O47, O84, O90, P24, P25
Kerr-Conte J	O65, O66, O75, O76
Kessler L	O86
Kessler M	O82, P5, P7
Kharrat M	P11
Kheder A	P12, P13, P17, P20
Kirsch M	O21, O25
Kitzis A	O89
Klupp J	O47, O90
Kolevski P	O58, P10
Krier-Coudert M-J	P7

L

Lagorce L	O70
Lakehal M	O12, O43, O45, P27
Lallemant F	O23
Lang P	O5, O25
Laouad I	O31, O59
Larderie P	O78
Laurens B	O66
Laurens C	P6
Laurent M	O46, O53, O83
Lavayssière L	O7, P23, P25
Le Meur Y	O3, O62
Le Pogamp P	O3
Le Quintrec M	P1, P18
Lebranchu Y	O1, O3, O31, O32, O36, O59, O62, P4
Lefrançois N	O5, O67, O69, O71, O81, O84, P19, P28
Legendre C	O33, O48, P1, P18
Lelong B	O85
Lelong C	O9
Leprince P	O21, O79

Lequintrec M O48
Leroy F O30
Letaief A P15
Letreut YP O87
Liefeldt L O47
Loisance D O21, O25
Lorho R O12, O43, P27
Loty B O2, P6
Lucioli E P6
Lukowiak B O75

M

MacGregor B O74, O81
Mamzer-Bruneel MF O48, P1, P18
Manaa J P29
Mariat C O6, O51, O52, O84

Marlière JF O3, P4
Martin K O86
Martin X O67, O69, O71, O74, O81, P19, P28

Martinache I O75
Martinez F O48, P1
Massault PP O18
Masson D O63
Mathurin P O13
Mattei MF O19, O22
Mattei S O85
Matthias B O36
Mauco G O89
Maugendre D O45
Maxime A O11
Mayor B O6
Mehrenberger M O7
Mengelle C O44, P23, P24
Merville P O49
Messner M O12, O43, O87, P27

Meunier B O12, O43, P27
Meyer C O11
Mignot A O24, O89
Mnasria K P29

Moerman E O75
Moreau JF O49
Morel P O86
Morelon E O67, O69, O71, P19, P28

Morena M O56
Mougenot B O8
Mouli Bandini A O85
Moulin B O9
Mourad G O33, O34, O50, O55, O56, P2, P3

Mousson C O3, O46, O53, O81, O83

Mulgaonkar S O57
Muscarì F P25
Mzoughi S P8

N

Najioullah F O29
Navarro F P26
Néau-Cransac M O87
Neumayer H O47, O90
Neuzillet Y O70
Nivet H O1, O31, O36, O59, P4

Noël C O65, O75
Noel M O66
Nolting J O47, O90
Nunes B O75

O

Obadia JF O21
Ollivier I O40
Orban JC O73
Ottenberg D O90
Ounissi M P13, P17
Ovize M O77

P

Pageaux G O87, P26
Paintaud G O62
Paliard P O39
Pallet N O4
Paparel P P9

Index des Auteurs

Pattou F O65, O66, O75,
O76
Pavie A O21, O79
Pawlotsky JM O78
Pefaur J O57
Penformis F O86
Perron JM P25
Pessione F O9
Petit J O75
Petruzzo P O71, O81, P28
Pillet A O44
Pissaia Junior A O37, O40
Plissonnier D O23
Podevin P O16
Pol A O85
Popov Z O58, P10, P16
Pottier M O76
Pouteil-Noble C O26, O27, O29,
O81, P9
Prié D P1
Prieur E O75
Provôt F O65
Pruvot FR O13
Puche P P26

R

Rabilloud M O29
Rabodonirina M P9
Rademakers F O19, O22
Ramella Virieux S O81
Rami L O73
Raverdi V O75
Rebibou JM O2
Redonnet M O85
Rémiré J O78
Renoult E P7
Rey I O63
Ribes D O7, O44, P23,
P24, P25
Richard F O70, O79
Rifle G O46, O53, O83
Rigot P O78
Roche B O38

Rondeau E O8
Rostaing L O7, O32, O33,
O44, O87, P23,
P24, P25
Rouached M P14

S

Sacquépée M O1
Sagnard P O17
Sahtout W P14, P15
Salame E P22
Salandre J O41
Saliba F O45
Saliez A O64
Samelson L O87
Sammartino C O13
Samuel D O38, O87
Sanders V O66
Savoie E O2, O10
Scatton O O18, O37, O40,
O19
Schuhmann R O90
Scoazec JY O39, O15
Sebbag L O21, O20
Séchet A O30
Segol P P22
Seitz B P8
Selves J P24
Sergent G O66
Sfar I O54
Sibon S O73
Sirbu C O19, O22
Skhiri H P14, P15
Snanoudj R O38
Souberbielle JM P1
Soubrane O O16, O18, O37,
O40
Soullou JP O82
Sqalli Houssaini T O36
Stamatov L O58, P10, P16
Stankov O P10
Steghens JP O74, O81
Strom TB O51, O52

Suc B O44, P23, P24,
P25
Sutherland GR O19, O22

T

Taupin JL O49
Taupin P P18
Tenenbaum F O37
Tetaz R O63
Thervet E O4, O32, O48,
P1, P5, P18
Thibaudin D O6
Thierry A O24, O30, O89
Thivolet C O86
Thomsen M O56
Thouvenin M O18
Thuillez C O23
Timsit MO O74
Toso C O86
Touchard G O24, O30, O89
Toupance O O3
Touraine JL O67, O69
Toussaint S O29
Treillhaud M O85
Tricot L O48, P18
Triki N O12, O43, P27
Triponez F O75
Trolliet P P9
Tuppin P O2, O10, P6
Turlin B O12, O43, P27

V

Vandewalle B O75
Vanlemmens C O45, O87
Vantyghe MC O65, O66, O75
Varnous S O20, O24
Vela C O56
Verine J O8
Vermes E O21, O25, O85
Villar E O26, O27, O29,
P9
Villemot JP O22, O19

W

Walter T O15
Wang Y O28
Westeel PF O62
Woehl-Jaegle ML O11
Wolf P O11, O87

X

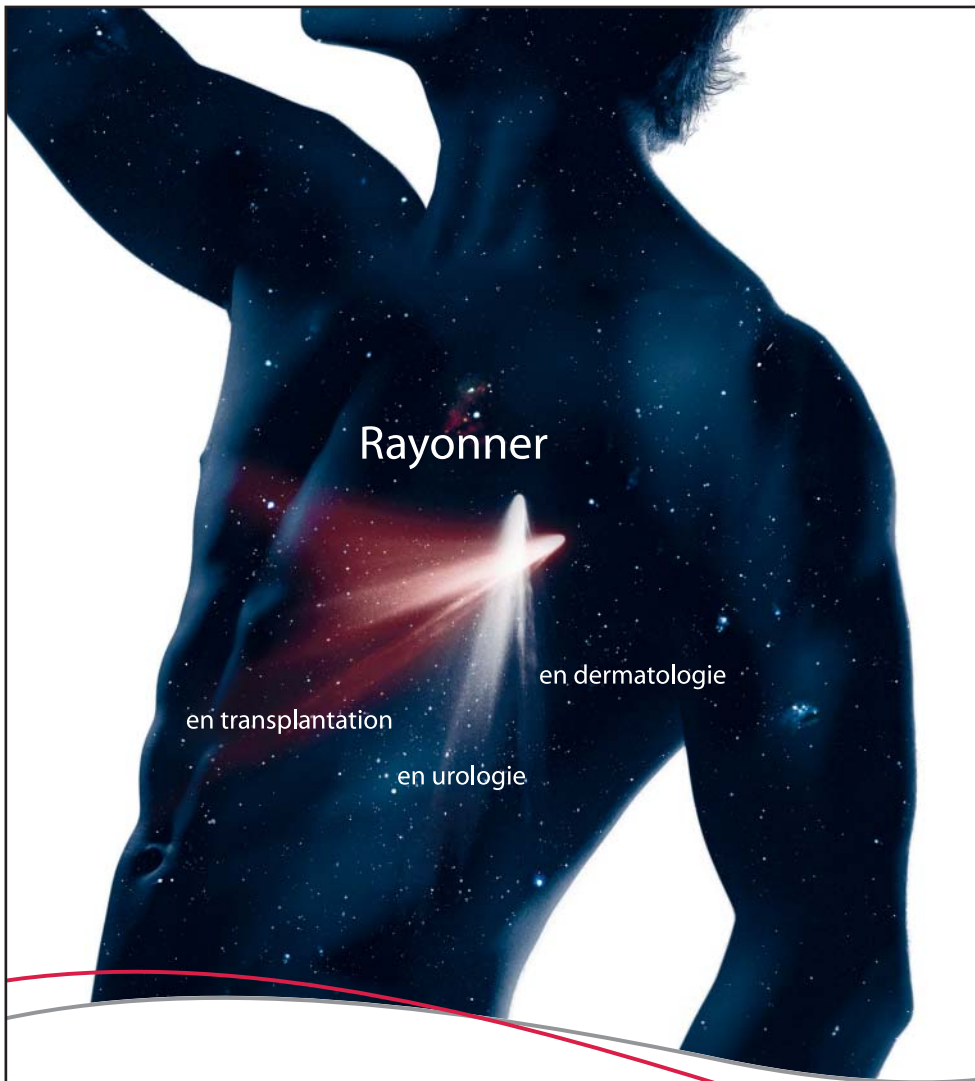
Xiao Zheng X O51, O52
Xu-Dubois YC O8

Y

Yaich S P11

Z

Zagdane S P11
Zamd M O63
Zhang D O51



Rayonner

en transplantation

en urologie

en dermatologie

Astellas : la fusion de Fujisawa et de Yamanouchi

Astellas est issue de la fusion de deux sociétés pharmaceutiques qui ont toujours porté leurs efforts sur la recherche, le développement et la commercialisation de produits innovants. Cet engagement se veut pérenne à travers la création d'Astellas.

Avec un budget annuel de 1,3 milliard de dollars consacré à la R&D, Astellas souhaite se concentrer sur les domaines thérapeutiques qui bénéficient déjà d'une certaine

expertise : **la transplantation, l'urologie, et la dermatologie.**

Astellas propose actuellement plusieurs produits leaders dans chacun de ces domaines, et de nombreuses innovations sont en préparation pour une commercialisation prochaine.

Astellas, une force pour le présent, une inspiration pour l'avenir



astellas

Leading Light for Life

www.astellas.com/eu

NÉPHROLOGIE



TRANSPLANTATION



Roche, la synergie

d'une DOUBLE EXPERTISE au service de vos patients

Parce que nous réunissons une double expertise dans la prise en charge de
l'anémie et dans le contrôle du rejet du greffon rénal, nous pouvons mieux
vous aider à accompagner vos patients à chaque étape de la maladie.



Pharma

Roche
52, boulevard du Parc 92521 Neuilly-sur-Seine cedex