

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Elise VERRON

Présentée et soutenue publiquement le 7 mars 2006

LA TRANSPLANTATION RENALE
A PARTIR DE DONNEURS VIVANTS

Président : Monsieur Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Membres du jury : Madame Edith BIGOT-CORBEL, Maître de Conférence de Biochimie
Monsieur Jean ROBERT, Président de l'Association ADOT
Mademoiselle Soazig LE PALABE, Pharmacien d'officine à Saint-Herblain

SOMMAIRE

TABLE DES ILLUSTRATIONS	7
LISTE DES TABLEAUX	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
PARTIE I - LE REIN	13
I. ANATOMIE FONCTIONNELLE	14
II. FONCTIONS RENALES	17
II.1. Fonctions exocrines :	17
II.2. Fonctions endocrines :	20
III. INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE :	21
III.1. Définition :	21
III.2. Epidémiologie :	21
III.3. Etiologie de l'IRC :	22
III.4. Diagnostic :	23
III.5. Complications biologiques et cliniques de l'IRC :	24
III.6. Suivi et surveillance	25
III.7. Traitement de suppléance rénale:	25
III.7.1. Dialyse :	26
III.7.1.1. L'hémodialyse :.....	26
III.7.1.2. La dialyse péritonéale :.....	27
III.7.1.3. Hémodialyse ou dialyse péritonéale ?.....	29
III.7.2. La transplantation rénale :	31
PARTIE II - LA TRANSPLANTATION RENALE	33
I. HISTOIRE DE LA TRANSPLANTATION	33
II. EPIDEMIOLOGIE	36
II.1. Le point sur la transplantation en France	36
II.1.1. Analyse de l'activité de prélèvement en 2004 :	37
II.1.2. Les causes de non prélèvement :	37
II.1.3. Tableau récapitulatif de l'activité de la transplantation en France de 2001-2004 :	
II.1.4. Prélèvement et greffe d'organes au niveau international :	39
II.2. Le point sur la transplantation rénale en France :	41
II.2.1. Evolution globale de l'activité :	41
II.2.2. Durée de survie du greffon	42
II.2.3. Bilan :	43

III.	REALISATION PRATIQUE	44
III.1.	Prélèvement du rein :	44
III.1.1.	Donneur cadavérique :	44
III.1.2.	Donneur vivant :	44
III.1.2.1.	Prélèvement rénal « à ciel ouvert » :.....	45
III.1.2.2.	Prélèvement rénal coelioscopique :.....	45
III.1.2.3.	Remarques générales:.....	50
III.2.	Examen du rein et des vaisseaux – préparation à la transplantation:	51
III.3.	Conservation du rein :	51
III.4.	Transplantation du greffon chez le receveur :	52
III.5.	Problèmes techniques :	53
IV.	LA PERTE DU GREFFON	55
IV.1.	Les causes	55
IV.1.1.	Décès du patient avec un greffon toujours fonctionnel :	55
IV.1.2.	La dysfonction chronique du greffon:	55
IV.2.	La Néphropathie Chronique de l’Allogreffe (NCA)	56
IV.2.1.	Définition	56
IV.2.2.	Causes de la Néphropathie Chronique de l’Allogreffe	57
IV.2.2.1.	Mécanismes alloantigènes dépendants :.....	57
IV.2.2.2.	Mécanismes alloantigènes indépendants :.....	68
IV.2.2.3.	Résumé des causes de la NCA :.....	72
IV.2.3.	Clinique et histopathologie	72
IV.2.3.1.	La vasculopathie du transplant :.....	72
IV.2.3.2.	La glomérulopathie du transplant :.....	75
IV.2.3.3.	La fibrose interstielle :.....	76
IV.2.3.4.	Atrophie tubulaire :.....	77
IV.2.3.5.	Chronologie de la NCA :.....	77
IV.2.4.	Prévalence	78
IV.2.5.	Facteurs de risque	78
IV.2.5.1.	Rejet aigu.....	78
IV.2.5.2.	Incompatibilité HLA :.....	79
IV.2.5.3.	Retard dans la reprise de la fonction rénale :.....	79
IV.2.5.4.	Facteurs de risque liés au donneur :.....	79
IV.2.5.5.	Facteurs de risque en relation avec la procédure de transplantation :.....	80
IV.2.5.6.	Facteurs de risque lié au receveur :.....	80
IV.2.5.7.	Traitement immunosuppresseur.....	80
IV.2.6.	Facteurs de progression	81
IV.2.6.1.	Atteinte de la fonction rénale :.....	81
IV.2.6.2.	Hypertension :.....	81
IV.2.6.3.	Facteurs métaboliques :.....	81
IV.2.6.4.	Tabac.....	81
IV.2.7.	Prévention	82

V. TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR	83
V.1. Rappel sur les principaux traitements	83
V.1.1. Les corticostéroïdes:	83
V.1.2. Les inhibiteurs de kinases/phosphatases :	86
V.1.2.1. Les anti-calcineurines :.....	86
V.1.2.2. Le sirolimus ou rapamycine et l'everolimus :.....	87
V.1.3. Les inhibiteurs de la synthèse de novo des purines :	88
V.1.3.1. Molécules de 1ère génération :.....	89
V.1.3.2. Molécules de seconde génération :.....	89
V.1.4. Les bioréactifs : traitement d'induction :	90
V.1.4.1. Anticorps polyclonaux :	90
V.1.4.2. Anticorps monoclonaux :	90
V.1.5. Récapitulatif des cibles d'action des molécules immunosuppressives	91
V.2. Nouvelles voies de recherche :	92
V.2.1. La CPA comme cible d'action cellulaire:	92
V.2.2. Inhiber une voie spécifique des lymphocytes T: la voie Jak3-STAT5:	92
V.2.3. Le FK-778 :	93
V.2.4. Le FTY-720 :	93
V.2.5. Inhiber les signaux de co-stimulation des cellules T :	95
V.2.6. Inhiber les molécules d'adhésion	95
V.3. Efficacité clinique : évaluation des différents protocoles en transplantation rénale :	95
V.3.1. L'azathioprine (=AZA) :	95
V.3.2. Le mycophénolate mofétil (=MMF):	95
V.3.3. Les inhibiteurs de calcineurine (IC) :	96
V.3.4. Corticothérapie :	96
V.3.4.1. Protocoles CsA + AZA +/- corticostéroïdes :	97
V.3.4.2. Protocoles CsA + MMF :	97
V.3.4.3. Protocole Tacrolimus + MMF :	97
V.3.4.4. SIR + CsA:	98
V.3.4.5. Everolimus :	99
V.3.4.6. Le sevrage	99
V.4. La néphrotoxicité des traitements:	101
V.4.1. La néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine :	101
V.4.2. Néphrotoxicité des autres traitements utilisés :	102
V.4.3. Solutions thérapeutiques pour contourner la néphrotoxicité :	103
V.4.3.1. Protocoles avec le MMF en thérapie de base :.....	103
V.4.3.2. Protocoles utilisant en traitement de base le sirolimus :	103
VI. COMPLICATIONS	104
VI.1. Liées à l'immunosuppression :	104
VI.1.1. Complications infectieuses :	104
VI.1.2. Syndromes lymphoprolifératifs et cancers :	105
VI.2. Liées aux traitements:	106
VII. CONCLUSION	109

PARTIE III 112
LA TRANSPLANTATION RENALE A PARTIR DE DONNEURS
VIVANTS 112

I. ETHIQUE	112
I.1. Contexte juridique de la transplantation :	112
I.2. Contexte philosophique et éthique de la transplantation	115
II.2.1. Le corps dans la philosophie du droit :	115
II.2.2. Evolution de la perception du don :	116
II.2.3. Le consentement libre et informé	118
II.2.4. Le Droit de donner	119
II.2.5. Donneurs non apparentés:	120
II.2.5.1. Donneur non apparenté mais émotionnellement proche :	120
II.2.5.2. Donneurs altruistes:	121
II.2.5.3. Programme d'échange	123
II.2.5.4. Banque de reins:	125
II.2.6. Le commerce d'organe	125
II. DU POINT DE VUE DU DONNEUR	129
II.1. BILAN PRE-OPERATOIRE : Comment détermine t'on qui peut être	
donneur ?	129
II.1.1. La première étape	129
II.1.2. Deuxième étape	130
II.1.3. Troisième étape	131
II.1.3.1. Bilan biologique et sérologique :	131
II.1.3.2. Examens fonctionnels :	133
II.1.3.3. Contre-indications :	136
II.1.4. La quatrième étape : la justice	137
II.1.4.1. Information du futur donneur :	137
II.1.4.2. Le consentement :	137
II.1.4.3. Le comité d'experts :	138
II.1.4.4. L'autorisation du prélèvement :	139
II.2. DEVENIR DU DONNEUR	139
II.2.1. Rappel sur la réalisation pratique du prélèvement du greffon :	139
II.2.2. Mortalité du donneur :	140
II.2.3. Morbidité	140
III.2.2.1. Influence de la technique sur l'incidence et la nature des complications : ..	142
III.2.2.2. Influence de la technique sur l'incidence des ré-interventions :	144
III.2.2.3. Influence de la technique sur la fonction rénale :	145
III.2.2.4. En conclusion sur le choix de la technique utilisée :	145
II.2.4. Suivi du donneur :	146
II.2.5. Evaluation de l'état psychologique du donneur après le don d'organe :	146
II.3. PRISE EN CHARGE DES FRAIS MEDICAUX	148

III. DU POINT DE VUE DU RECEVEUR	149
III.1. AVANT LA GREFFE	149
III.1.1. Liste d'attente :	149
III.1.2. Evaluation et troubles psychologiques :	150
III.1.2.1. Principaux objectifs de l'évaluation psychologique :	150
III.1.2.2. Complications psychiatriques de la période prégreffe :	151
III.1.3. Caractéristiques sociodémographiques et médicales des receveurs :	151
III.2. APRES LA GREFFE	152
III.2.1. Fonctionnement et survie du transplant :	152
III.2.1.1. Temps d'ischémie chaude	152
III.2.1.2. Reprise tardive de la fonction rénale du transplant	152
III.2.1.3. Épisode de rejet aigu	153
III.2.1.4. Survie du transplant	153
III.2.1.5. Perte du transplant	153
III.2.2. Complications et survie du receveur	154
III.2.2.1. Complications chez le receveur	154
III.2.2.2. Survie du receveur	154
III.2.3. Devenir du receveur	154
III.2.3.1. Qualité de vie :	154
III.2.3.2. Non observance des receveurs:	156
III.2.3.3. Complications psychiatriques:	157
III.2.3.4. Représentation de la greffe et de l'organe greffé : Remaniements de l'image du corps	158
IV. POURSUITES JUDICIAIRES	159
 CONCLUSION	 161
ANNEXE	164
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	168

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Schéma d'un glomérule rénal (en coupe)	15
Figure 2 : Schéma d'un néphron	16
Figure 3 : Formation de l'urine	17
Figure 4 : Principe de l'hémodialyse.....	27
Figure 5 : Principe de la dialyse péritonéale	28
Figure 6 : Répartition des organes greffés en France.....	36
Figure 7: Voie transpéritonéale	46
Figure 8: Position du patient	47
Figure 9 : Position des trocarts	47
Figure 10: Voie rétropéritonéale	48
Figure 11: Vue rétropéritonéale du rein	49
Figure 12 : Deuxième greffe rénale.....	53
Figure 13 : Pathogénèse de la perte du greffon.....	57
Figure 14: Reconnaissance allogénique	60
Figure 15 : Voies de transduction de l'activation lymphocytaire.....	61
Figure 16 : Interconnexion immunologique.....	62
Figure 17 : Activation lymphocytaire : Réponse à l'IL-2.....	63
Figure 18 : La phase effectrice de la réponse alloantigène	64
Figure 19 : Activation de C4	67
Figure 20 : Infiltration cellulaire du greffon	68
Figure 21 : Rejet vasculaire chronique.....	68
Figure 22 : Pathogénèse de l'ischémie/reperfusion	70
Figure 23 : Vasculopathie du transplant.....	74
Figure 24 : Conséquences de l'hypertension glomérulaire.....	75
Figure 25 : Mécanisme d'action des corticoïdes et des inhibiteurs de calcineurine.....	85
Figure 26 : Mécanisme d'action de la rapamycine	88
Figure 27 : Mécanisme d'action du FTY720.....	94
Figure 28 : Toxicité des inhibiteurs de calcineurine	107
Figure 29 : Comparaison de la survie du patient (a) et de la survie du greffon (b).....	124
Figure 30 : Clichés d'angiographie.....	135

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : fiche d'identité du rein	14
Tableau 2 : Régulation de la quantité d'eau	18
Tableau 3 : Modalités de prise en charge des patients traités par dialyse en France	26
Tableau 4 : Activité de la transplantation en France de 2001-2004	38
Tableau 5 : Evolution de l'activité de la greffe rénale en France	41
Tableau 6 : Survie du greffon	42
Tableau 7 : Réaction à médiation humorale : formation d'anticorps	66
Tableau 8 : Chronologie du sevrage de la corticothérapie en fonction du risque	100
Tableau 9 : Complications intra- et postopératoires chez le donneur	141
Tableau 10 : Complications postopératoires mineures en fonction de la technique de prélèvement	143
Tableau 11 : Nature des ré-interventions selon la technique de prélèvement	144
Tableau 12 : Survie du transplant en fonction de la technique de néphrectomie	153

LISTE DES ABBREVIATIONS

Ac mc : anticorps monoclonal
ADCC : cytotoxicité cellulaire dependante des anticorps
ADN : acide desoxyribonucléique
ALAT : alanine amino transférase
ANAES : agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé
Art : article
ASAT : aspartate amino transférase
ATCD : antécédent
ATP : adénosine triphosphate
AVC : accident vasculaire cérébral
AZA: azathioprine
CAD: Chronic Allograft Dysfunction
CAM : complexe d'attaque membranaire
CAN : chronic allograft nephropathy
CD40L : CD40 ligand
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée
Cl : clairance de la créatinine
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CMV : cytomégalovirus
CPA : cellule présentatrice d'antigène
CS : corticostéroïde
CsA : cyclosporine
CTL : lymphocytes T cytotoxiques
CV : cardiovasculaire
D.P.A : dialyse péritonéale automatisée
D.P.C.A : dialyse péritonéale chronique ambulatoire
DAG : diacylglycérol
DCG : dysfonction chronique du greffon
DGF: delayed graft function
dGTP: deoxyguanosine triphosphate
DTH: delayed type hypersensitivity
EBV: Epstein Barr Virus
ECBU examen cytologique et bactériologique des urines
EfG : établissement français du sang
EGF : Epidermal Growth Factor
EPO : érythropoïétine
FK506 : tacrolimus
FKBP : FK- binding protein
GMP : guanosine monophosphate
GNMP : glomérulonéphrite membranoproliférative
GRE : Glucocorticoïd response element
GTP: guanosine triphosphate
HLA : human leucocyte antigen
HSP90 : heat shock protein 90
HSR : hypersensibilité retardée

HTA : hypertension artérielle
IC : inhibiteurs de calcineurine
IC : insuffisance coronarienne
ICAM: intercellular adhesion molecule
IFN γ : interféron gamma
Ig : immunoglobuline
IGF1: Insulin-like Growth factor 1
I κ B: NF κ B inhibiteur
IL-2 : interleukine 2
IMC : indice de masse corporelle
IMP : inosine monophosphate
IMPD : inosine monophosphate deshydrogénase
IRC : insuffisance rénale chronique
IRCT : insuffisance rénale chronique terminale
IRM : imagerie par résonance magnétique
LAA : ligne axillaire antérieure
LAM : ligne axillaire moyenne
LAP : ligne axillaire postérieure
LDN : laparoscopic donor nephrectomy
LFA-1: leucocyte function-associated molecule 1
LFA-3 : leucocyte function-associated molecule 3
MAPK : MAP kinase
MMF : mycophénolate mofétil
MMP : matrixmétalloprotéinase
MPA : acide mycophénolique
mTOR : mammalian target of rapamycin
NCA : néphropathie chronique de l'allogreffe
NFAT : nuclear factor of activated T cell
NF κ B : nuclear factor κ B
NK : natural killer
NS : non significatif
PAL : phosphatase alcaline
PI3K : phospho-inositol-3-kinase
PIP2 : phosphatidyl inositol biphosphate
PKC : phosphokinase C
PLC : phospholipase C
Pmh : par million d'habitant
PTC : capillaires peritubulaires
ROS : espèces réactives de l'oxygène
RVC : rejet vasculaire chronique
SC : surface corporelle
SGF: slow graft function
SIR : sirolimus
TCA: T cell antigen
TCR : T cell receptor
TGF- β : tumor growth factor
TNF β : tumor necrosis factor beta
VCAM-1: vascular cell adhesion molecule
VLA-4 : very late antigen 4

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) représente un enjeu majeur de santé publique aux coûts sociaux et humains particulièrement élevés. Il s'agit en effet d'une pathologie particulièrement lourde nécessitant la mise en place d'un traitement de suppléance de la fonction rénale défaillante. La croissance continue de la demande, liée entre autre au vieillissement de la population et à l'augmentation du nombre de sujets diabétiques, seule cause d'insuffisance rénale chronique terminale en augmentation, a incité les pouvoirs publics à prendre un ensemble de mesures visant à améliorer l'offre de soins en matière de traitement de suppléance. Ce traitement doit être instauré précocement afin de prévenir, voire de retarder, la survenue de complications cliniques irréversibles.

La dialyse est la solution thérapeutique envisagée en premier lieu. Différentes modalités de dialyse sont proposées afin de garantir un compromis adapté au mode de vie de chacun. Malgré ces améliorations, la dialyse comporte des contraintes en terme de qualité de vie et d'autonomie du patient, handicapant non seulement le quotidien du malade mais aussi celui de son entourage. La seule alternative thérapeutique souhaitable est la greffe de rein. En 2004, près de 2500 malades ont pu bénéficier d'une greffe rénale, gain de qualité et de quantité de vie.

Enracinée dans une longue tradition religieuse et mythique, la greffe, comme moyen thérapeutique de maladies humaines, a été conçue lorsqu'il est apparu que la maladie avait une base corporelle. Le savoir scientifique et technique lui a permis de devenir, au vingtième siècle, une des méthodes les plus efficaces de la médecine moderne. Fondé sur un savoir faire le plus souvent chirurgical, ce progrès médical a été rendu possible par les découvertes faites dans le domaine de l'immunologie, du médicament, de l'instrumentation médicale, mais aussi par le développement des infrastructures de transport, de télécommunication et d'informatique.

La pratique des greffes (organe, tissus ou cellules) impose le recours à un donneur humain, cadavérique ou vivant. Mais, face à la pénurie d'organes, de nombreux patients peuvent attendre jusqu'à deux ans en moyenne avant de recevoir un greffon rénal. Le nombre de

greffon ne permet de répondre qu'à environ 1/3 seulement de la demande ; la liste d'attente s'allonge. Face à ce constat, le prélèvement et la greffe ont été déclarés comme priorité nationale de Santé Publique en 2005. De nouvelles dispositions annoncées par l'ancien ministre de la Santé, Philippe Douste-Blazy, sont destinées à favoriser l'accès à la greffe pour les patients en attente ; parmi elles, la faisabilité du prélèvement sur donneurs décédés à cœur non battant, des dispositions tarifaires afin de soutenir l'activité des services de prélèvement et de greffe, l'élargissement du cercle des donneurs vivants...

La greffe est majoritairement réalisée à partir de greffons cadavériques (95% des cas). Lorsque le cas se présente, un prélèvement d'organes sur une personne vivante constitue la solution idéale. En effet, cette alternative garantit de meilleurs résultats en terme de qualité du greffon, de survie du greffon et du receveur. Par ailleurs, elle dispense, lorsque la question est abordée suffisamment tôt, de la mise en dialyse du patient, protégeant ainsi sa fonction rénale et améliorant sa qualité de vie. A travers cette alternative de transplantation, se posent des questions liées à l'éthique sur le Droit de donner, le consentement libre et informé du donneur vivant... La justice veille au respect de l'application de la loi de bioéthique du 6 août 2004 qui encadre strictement l'élargissement du cercle des donneurs vivants. Par ailleurs, les équipes de transplantation ont été confrontées à un nouveau problème : la sécurité sanitaire du donneur qui jusqu'ici est en bonne santé. Cette prise de risque pour le donneur, quoique calculée, a freiné certains centres à franchir le pas.

Le travail réalisé durant cette thèse s'intéresse principalement à la transplantation comme moyen de suppléance lors de l'IRCT. Après avoir abordé quelques points essentiels sur le principal échec rencontré en transplantation rénale et comment essayer de le contourner, la dernière partie de ce travail sera consacré à la transplantation rénale à partir de donneurs vivants, en essayant, notamment, de comprendre comment le donneur et le receveur perçoivent ce geste symbolique : le don d'organe.

PARTIE I - LE REIN

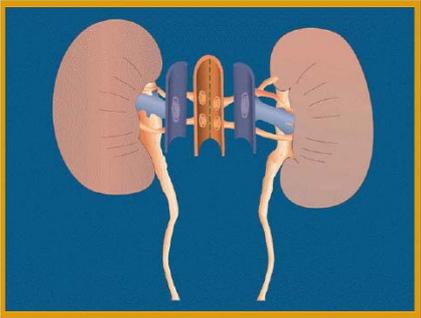
PARTIE I - LE REIN

I. ANATOMIE FONCTIONNELLE

(1, 2, 3)

Les reins sont situés de chaque côté de la colonne vertébrale (à la hauteur de la douzième vertèbre dorsale et des deux premières vertèbres lombaires) et au niveau des dernières côtes. Les reins se situent dans la partie postérieure de l'abdomen, en arrière du péritoine (membrane qui recouvre l'estomac, le foie, la rate et l'intestin). Le rein droit est plus bas que le gauche. L'axe du rein est oblique en bas et en dehors, parallèle au bord externe du psoas, le pôle supérieur est plus près de la ligne médiane que le pôle inférieur.

Tableau 1 : Fiche d'identité du rein (valeurs moyennes)

poids : 150g	
longueur : 12cm	
largeur : 6cm	
épaisseur : 3cm	
couleur : brun-rouge	
forme : haricot	
particularité : jumeau	

Le rein comporte deux régions distinctes : le cortex, où se localisent les glomérules, et la médullaire dont l'extrémité interne ou papille se projette dans la cavité excrétrice (appelée petit calice). L'urine formée s'écoule du tube collecteur vers les calices, le bassinet puis l'uretère. Les deux uretères s'abouchent dans la vessie après un trajet sous muqueux qui assure un dispositif anti-reflux.

Le rein est un organe très richement vascularisé qui reçoit environ $\frac{1}{4}$ du débit cardiaque. L'artère rénale principale se divise en deux branches. Après avoir pénétré le parenchyme rénal, ces artères donnent les artères interlobaires qui se dirigent radialement vers le cortex pour former les artères arquées situées à la base de la médullaire. Les artères interlobulaires se

branchent à angle droit sur les vaisseaux arqués pour traverser le cortex jusqu'à sa périphérie. Ce faisant, elles donnent naissance aux artérioles afférentes, chacune d'entre elles se terminant par un fin réseau capillaire, appelé glomérule (Figure 1).

Chaque glomérule est donc alimenté par une seule artériole afférente et drainé par une artériole efférente qui se ramifie en de nombreux capillaires péri-tubulaires entourant les segments tubulaires du cortex. Les vaisseaux médullaires (ou vasa recta) sont des capillaires provenant des artérioles efférentes des glomérules juxtamédullaires, c'est-à-dire situés dans la partie la plus profonde du cortex.

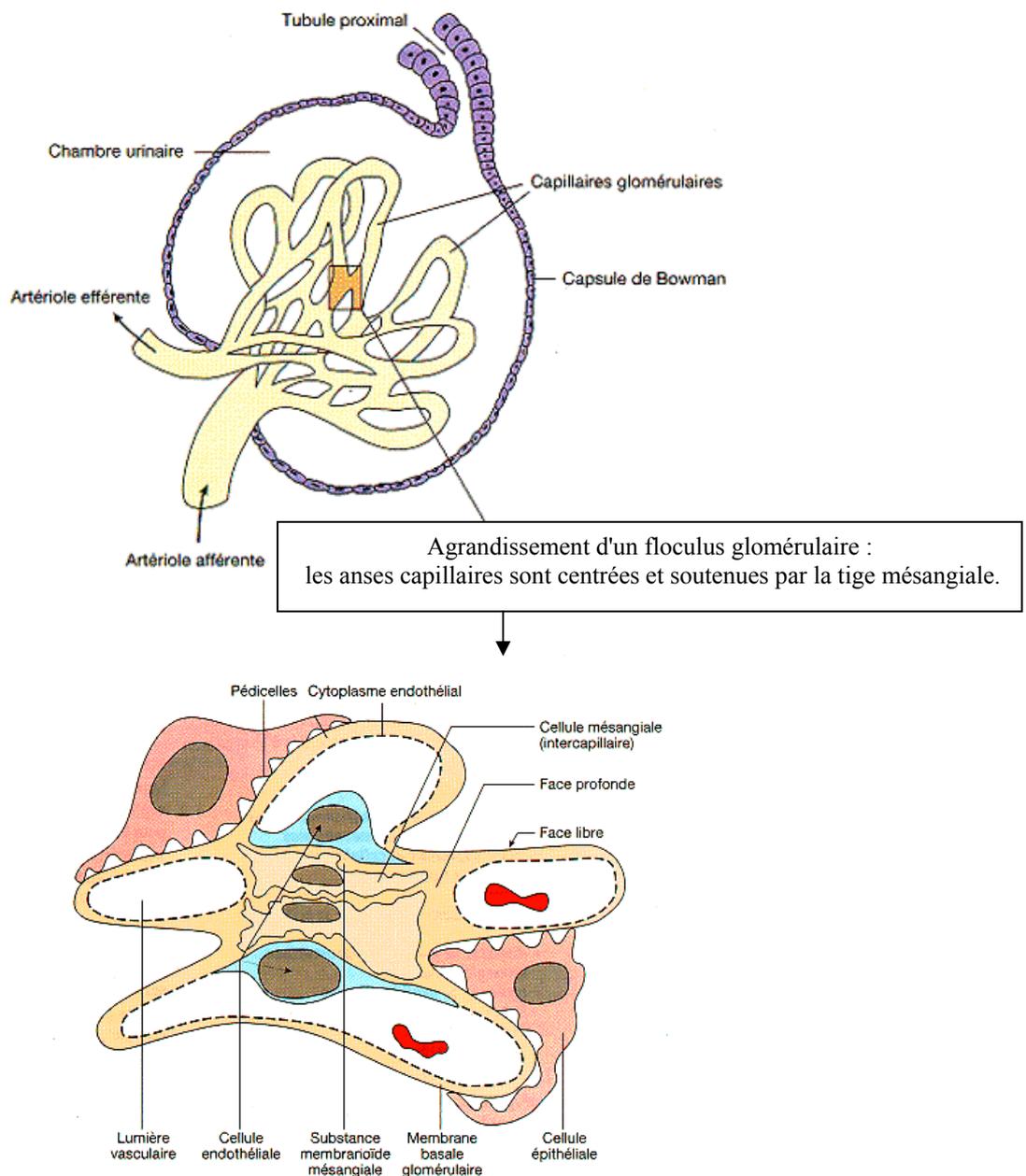


Figure 1 : Schéma d'un glomérule rénal (en coupe)

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein. Chaque rein comprend environ 1,2 million de néphrons. Chaque néphron comporte un glomérule, sa capsule et le tubule attenant. Le tubule est constitué successivement d'un tube contourné proximal, une anse de Henle (branche descendante et ascendante), un tube contourné distal et un tube collecteur (Figure 2).

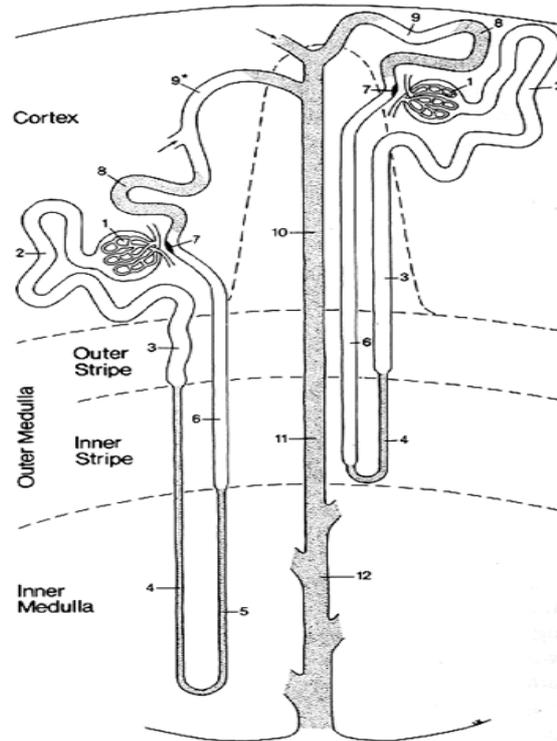


Figure 2 : Schéma d'un néphron

Légendes : 1 = glomérule, 2 = tube proximal, 3 = segment droit du tube proximal, 4 = branche descendante fine, 5 = branche ascendante fine, 6 = branche large ascendante, 7 = macula densa, 8 = tube contourné distal, 9 = tubule connecteur, 10 = tube collecteur cortical, 11 = tube collecteur médullaire externe, 12 = tube collecteur médullaire interne.

II. FONCTIONS RENALES

Le rein intervient dans l'homéostasie.

II.1. Fonctions exocrines :

Le rôle essentiel et le plus connu du rein est la formation de l'urine (Figure 3). Il élimine du sang les déchets provenant de la destruction des cellules de l'organisme et de la digestion des aliments. Les artères rénales droite et gauche nées de l'aorte apportent une grande quantité de sang aux reins, environ 1700 litres par jour. Le glomérule est un filtre très fin qui retient les globules rouges et les grosses molécules (protéines) mais laisse passer l'eau, les électrolytes (sodium, potassium, calcium ...) et les petites molécules (glucose, urée, acide urique, créatinine ...). Il en résulte une urine primitive qui va subir des transformations à l'intérieur du tubule. Certaines substances y sont excrétées, d'autres sont réabsorbées, aboutissant à l'urine définitive qui va s'écouler dans les tubes collecteurs. Ces derniers déversent l'urine dans 8 à 10 calices qui se vidant dans le bassinet, sorte d'entonnoir dans lequel s'abouchent les uretères définies comme des tuyaux de 2,5 mm de diamètre et de 30 cm de long. Les uretères déversent l'urine dans la vessie, réservoir pouvant contenir jusqu'à 800 mL d'urine. Elle se remplit progressivement et se vide, par un mécanisme déclenché volontairement, laissant échapper l'urine par l'urètre : c'est la miction.

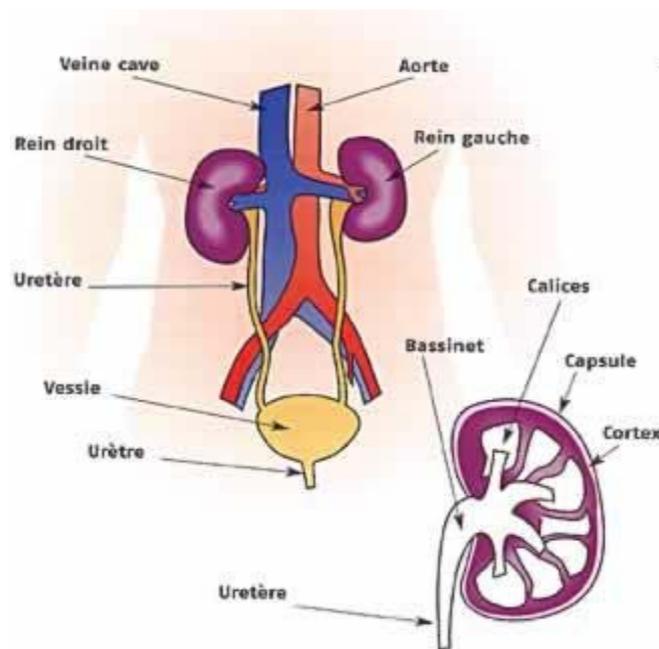


Figure 3 : Formation de l'urine

Les reins, en filtrant le sang, assurent plusieurs fonctions :

- Régulation de la quantité d'eau :

L'être humain absorbe l'eau principalement en buvant (60%) et en mangeant (24%). Ainsi les aliments contiennent de l'eau et, lors de la digestion, la décomposition des aliments produit de l'eau ; on parle d'"eau d'oxydation" (16%). L'eau est éliminée principalement par les urines (60%) mais aussi par la sueur et la respiration (32%) et enfin par les selles (8%). Les reins assurent l'homéostasie hydrique. Ils filtrent environ 180 litres de liquide amené par le courant sanguin mais ne rejettent toutefois que 1,5L à 2L d'urines par 24 heures. Ceci sous-entend que la quasi-totalité des liquides filtrés est réabsorbée par les tubules des néphrons. Au total, les entrées et les sorties journalières d'eau s'équilibrent comme l'illustre ce tableau (Tableau 2).

Tableau 2 : Régulation de la quantité d'eau

	Apport journalier	Elimination quotidienne
	1,5 litre boisson	1,5 litre dans les urines
	0,6 litre avec l'alimentation	0,8 litre par la sueur et la respiration
	0,4 litre eau d'oxydation	0,2 litre dans les selles.
TOTAL	2 litres	2 litres

- Régulation de la composition en électrolytes :

Les substances minérales appelées aussi électrolytes sont indispensables à l'organisme. A l'état normal, l'élimination urinaire de ces électrolytes s'accompagne d'une perte d'eau. Lorsque les reins fonctionnent mal, ils éliminent insuffisamment le sodium et l'eau et peuvent être responsables d'une majoration de l'hypertension artérielle, d'œdèmes voire d'une insuffisance cardiaque. Le rein règle aussi les sorties de potassium. On comprend alors qu'en cas d'insuffisance rénale une hyperkaliémie puisse se voir notamment si l'apport de potassium par les aliments est excessif.

- Régulation de l'équilibre acido-basique :

Le rein joue un rôle essentiel dans le maintien de la concentration plasmatique de protons (donc du pH). La concentration plasmatique de protons est très faible (40 nanomoles/L) en

regard de l'importance de la charge acide quotidienne, (1 mmol/kg soit 70 mmol/j d'ions H⁺), provenant du catabolisme des protéines souffrées alimentaires. Les mesures, à partir d'un prélèvement de sang, des bicarbonates (25 à 28 mmol/L) et du pH sanguin (7,35- 7,45) permettent d'évaluer l'état de l'équilibre acido-basique de l'organisme.

La balance acido-basique est habituellement évaluée sous la forme de système tampon bicarbonate-CO₂. Le rein régule la balance acido-basique de l'organisme grâce à deux mécanismes principaux : d'une part la réabsorption complète des bicarbonates filtrés et d'autre part, la synthèse *de novo* de bicarbonates. La réabsorption des bicarbonates filtrés se fait essentiellement dans le tube proximal (85%) et dans l'anse de Henlé (10%). Dans le tube collecteur, la sécrétion de protons permet de titrer le bicarbonate luminal restant. Le tamponnement des protons sécrétés par des tampons non bicarbonate dans la lumière tubulaire (essentiellement des phosphates et de l'ammoniac) permet aux cellules de générer du bicarbonate sachant que la génération de nouveaux bicarbonates est équivalente à la perte de protons.

- Elimination des déchets azotés :

Le rein élimine les produits toxiques de l'organisme, tels que :

-l'urée, résultat du catabolisme des protéines, peptides et acides aminés ;

L'urée est complètement filtrée par le glomérule et réabsorbée partiellement au niveau tubulaire de façon inversement proportionnelle au débit urinaire. Sa détermination est associée le plus souvent au dosage de la créatininémie, car une augmentation de l'urémie ne témoigne pas spécifiquement d'une atteinte rénale. En effet, sa concentration dépend non seulement de la fonction rénale, mais aussi de la diurèse, des apports azotés alimentaires et du catabolisme protidique endogène. La valeur normale de l'urémie oscille entre 2,5 et 7,5 mmol/L.

-la créatinine, provenant du catabolisme des cellules musculaires. Après filtration au niveau glomérulaire, la créatinine n'est ni réabsorbée, ni sécrétée.

-l'acide urique, issu du catabolisme des bases puriques provenant de l'alimentation et du catabolisme cellulaire. L'hypoxanthine est métabolisée en xanthine puis en acide urique. Cet acide, après filtration glomérulaire, est totalement réabsorbé au niveau du tubule contourné proximal pour être ensuite sécrété au niveau du tubule contourné distal.

Lorsque les reins ne fonctionnent plus correctement, ces déchets azotés s'accumulent dans la circulation sanguine.

Le rein joue ainsi un rôle central dans le maintien du volume et de la composition ionique des fluides de l'organisme. Les modifications importantes de débit des urines et de leur composition traduisent les capacités du rein à s'adapter à une situation physiologique ou pathologique donnée. C'est ainsi qu'il n'y a pas de débit ou de composition "normale" ou "fixe" de l'urine. Ceux-ci doivent être interprétés en fonction du contexte clinique.

II.2. Fonctions endocrines :

Le rein intervient dans la production et la sécrétion d'hormones.

La rénine, hormone exclusivement synthétisée dans le rein, est à l'origine de la production de l'angiotensine II à partir de l'angiotensinogène et de l'aldostérone, hormones intervenant dans la régulation de la pression artérielle. L'élévation fréquente de ces hormones au cours de l'insuffisance rénale chronique explique en partie l'hypertension artérielle habituelle chez les insuffisants rénaux.

L'érythropoïétine (EPO), autre hormone synthétisée par le rein, stimule la production médullaire des érythrocytes et régule la masse globulaire. L'EPO est produite par certaines cellules péri-tubulaires spécialisées (fibroblastes intersticiels) en réponse à la baisse de pression en oxygène dans le rein. L'EPO stimule la différenciation, la prolifération et la maturation des précurseurs érythrocytaires médullaires. Son déficit constant au cours de l'insuffisance rénale chronique est la cause principale de l'anémie.

Le rein intervient également la régulation hormonale du métabolisme minéral en assurant la formation du calcitriol (1α 25 dihydroxycholécalférol). La 1α hydroxylase, présente exclusivement au niveau des cellules tubulaires proximales, synthétise la forme active de la vitamine D. Un déficit de cette hormone, habituel au cours de l'insuffisance rénale chronique, est responsable d'une diminution de l'absorption du calcium par l'intestin, entraînant alors une baisse de la calcémie. Les glandes parathyroïdes compensent cette hypocalcémie en sécrétant davantage de parathormone qui mobilise le calcium à partir des os. Ce mécanisme compensatoire explique la fragilité osseuse observée chez les insuffisants rénaux.

Le rein intervient dans un certain nombre d'interconversions métaboliques, comme la néoglucogénèse, le métabolisme des lipides ou de l'homocystéine.

Le rein assure enfin la synthèse de facteurs de croissance agissant selon un mode autocrine ou paracrine : l'Insulin-like Growth factor 1 (IGF1) responsable de l'hypertrophie rénale, l'Epidermal Growth Factor (EGF).

III. INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE :

III.1. Définition :

L'insuffisance rénale est caractérisée par une diminution de la filtration glomérulaire en rapport avec une réduction permanente du nombre de néphrons fonctionnels (2). L'évolution clinique est typiquement progressive avec une perte régulière et inexorable du nombre de néphrons fonctionnels, aboutissant à l'insuffisance rénale dite « terminale » (IRT), synonyme de « mort rénale ». Le délai entre le début de la maladie et l'IRT varie considérablement non seulement entre les différentes formes d'atteintes rénales, mais aussi chez des patients ayant une même maladie rénale. L'incidence de l'IRT a deux grandes tendances géographiques (fréquence deux fois plus élevée dans les départements d'Outre-Mer qu'en métropole) et dépend de facteurs, tel que l'âge, la race et le sexe.

III.2. Epidémiologie :

En France, on compte entre 1,74 et 2,5 millions de personnes en insuffisance rénale chronique avant le stade terminal (4). L'incidence de l'IRC en France est de 61 par million d'habitants, et augmente de 10 à 20% chaque année. Elle est inférieure à celle de la Belgique, de l'Espagne et de l'Allemagne (proche de 150 pmh) ; elle est trois fois plus faible qu'aux Etats-Unis. Comme dans l'ensemble des pays développés, l'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale chronique sont en progression constante. Cela est dû au vieillissement de la population et à l'augmentation des pathologies vasculaires ou métaboliques (hypertension artérielle et diabète) ayant un retentissement rénal.

L'âge moyen de prise en charge des malades en IRT est de 59 ans. Les deux tiers sont actuellement traités par dialyse et un tiers par greffe rénale. Les dépenses des dialysés ont été estimées à 1,7 milliards d'euros par an pour le Régime Général (enquête SROS IRCT (CNAMTS/DHOS) réalisée en 2003 sur 31 000 patients dialysés). C'est ce qui a amené Bernard Kouchner, ancien ministre délégué à la santé, à présenter un plan insuffisance rénale chronique 2002-2004, dont un des principaux points est d'améliorer l'accès à la greffe de rein.

III.3. Etiologie de l'IRC :

(2)

- Le diabète :

En France, 1/3 des sujets dialysés sont diabétiques et 15% des diabétiques sont dialysés. Le diabète est la seule cause d'IRCT en progression.

- L'hypertension artérielle

C'est la deuxième cause d'IRCT. Le risque de développer une IRCT est multiplié par environ 30 lorsque la pression artérielle diastolique est supérieure à 120 mm Hg par rapport à 70 mm Hg. Lorsque la pression artérielle systolique est supérieure à 200 mm Hg versus 120 mm Hg, le risque relatif d'IRT est de 48.

- Les néphropathies glomérulaires

Elles représentent la troisième cause d'IRCT. Celles le plus souvent en cause sont : la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger), la hyalinose segmentaire et focale, la glomérulonéphrite membrano-proliférative et les glomérulonéphrites lupiques.

- Les néphropathies interstitielles

La néphropathie interstitielle représente environ 3 % des patients en IRCT. C'est la deuxième cause d'IRCT chez l'enfant.

- Les néphropathies héréditaires

Environ 5 à 8 % des patients avec une IRCT ont une forme de néphropathie héréditaire, en premier lieu la polykystose rénale mais aussi le syndrome d'Alport ou la maladie de Fabry.

Le type de la néphropathie est déterminant dans la vitesse de progression, celle-ci étant plus rapide au cours des néphropathies glomérulaires et de la polykystose rénale qu'au cours des néphropathies interstitielles chroniques. Les facteurs raciaux sont plus difficiles à analyser et associent probablement une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux socio-économiques (accès aux soins, nutrition, poids faible à la naissance...).

A côté de ces facteurs non modifiables, la protéinurie et la pression artérielle sont modulables à différentes thérapeutiques, si bien que leur rôle dans la progression est potentiellement réversible.

III.4. Diagnostic :

La fonction rénale est appréciée par le débit de filtration glomérulaire qui est déterminé par la mesure de la clairance de la créatinine endogène (5).

La créatinine est synthétisée par déshydratation de la créatine au niveau des myocytes. Pour un individu donné, sa production est constante. En revanche, la créatininémie dépend de l'élimination rénale de la créatinine et de la masse musculaire du sujet (stockage de la créatine dans les muscles squelettiques). La créatininémie est un très bon indicateur de la filtration glomérulaire puisque sa filtration glomérulaire est totale (ni réabsorbée, ni sécrétée). La créatinine plasmatique augmente en cas de diminution de la filtration glomérulaire. Cependant, il faut attendre la destruction d'au moins 50% de la masse néphronique pour voir la créatininémie augmenter. Il existe un paramètre plus sensible, la clairance de la créatinine (Cl) qui se définit comme étant la capacité du rein à filtrer le plasma au débit physiologique soit la quantité de volume plasmatique totalement épuré de créatinine en fonction du temps. Elle se calcule selon la formule classique suivante :

Chez l'adulte : $Cl = U \times V / P$

Avec U= concentration urinaire

V= débit urinaire (mL/min ou mL/s)

P= concentration plasmatique

Les valeurs normales de la clairance brute de la créatinine, pour un adulte de surface corporelle (SC) estimée à $1,73 \text{ m}^2$, sont comprises entre 100-150 mL/min (110 +/- 20 mL/min pour les femmes et 130 +/- 20 mL/min pour les hommes). Puisque la créatinine dépend entre autre de la masse musculaire, sa clairance doit être corrigée en tenant compte de la surface corporelle de l'individu. La formule devient alors la suivante :

Cl corrigée = Cl brute x $1,73 / SC$ du sujet

La formule de la clairance de la créatinine de Cockcroft et Gault présente l'avantage de ne pas nécessiter de connaître la créatinine urinaire et du débit urinaire ; aucun recueil des urines n'est donc demandé.

Cl (Cockcroft et Gault) = $(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times k / \text{créatininémie}$

Avec k = 1,04 pour les femmes ;

k = 1,24 pour les hommes.

En fonction du résultat de la clairance de la créatinine, il est possible de définir les différents stades d'IRC.

I.R.C. légère :	Clairance 80 à 50 mL/mn
I.R.C. modérée :	Clairance 50 à 30 mL/mn
I.R.C. sévère :	Clairance inférieure à 30 mL/mn
I.R.C. au stade terminal	Clairance inférieure à 15 mL/mn

III.5. Complications biologiques et cliniques de l'IRC :

L'IRC entraîne un nombre important de désordres dont voici ci-dessous les plus fréquemment rencontrés (4) :

-Désordres hydro-électrolytiques : hyperkaliémie, acidose métabolique

-Perturbations de la réponse immunitaire

-Troubles endocriniens :

- Fonction thyroïdienne
- Fonction gonadique
- Trouble de la croissance
- Métabolisme du glucose

-Désordres phosphocalciques :

- Lésions d'hyperparathyroïdie secondaire et d'ostéomalacie liées à la carence en vitamine D ;
- Manifestation fonctionnelle : douleurs osseuses, fractures spontanées ;
- Manifestations biologiques : hypocalcémie, hyperphosphorémie, augmentation des phosphatases alcalines, de l'hormone parathyroïdienne (PTH)...

-Manifestations cardio-vasculaires : HTA, IC, insuffisance coronarienne, péricardite...

-Manifestations hématologiques : anémie, troubles de l'hémostase

-Perturbations digestives : anorexie, nausée, vomissement, gastrite

-Manifestations neuromusculaires :

- Troubles centraux : AVC, crises convulsives, troubles de la conscience ;
- Neuropathie périphérique : polynévrite sensitivomotrice

III.6. Suivi et surveillance

Le suivi est habituellement effectué sous forme de consultations dont la fréquence augmente selon la maladie, le degré d'insuffisance rénale, la vitesse de progression, le malade et l'entourage médical (2). L'efficacité de la prise en charge de ces patients dépend fortement de la régularité du suivi. La surveillance est clinique mais aussi biologique du fait de la présence asymptomatique de perturbations à des stades avancés. Le but du suivi est triple : 1) mettre en place un traitement symptomatique (correction de l'acidose métabolique, de l'anémie, des complications CV...); 2) instaurer des traitements néphroprotecteurs afin de ralentir la progression de la maladie ; 3) et enfin préparer le patient à un traitement de suppléance rénale.

III.7. Traitement de suppléance rénale:

Parmi les fonctions du rein, certaines sont vitales : l'élimination des déchets toxiques et le maintien des équilibres hydro-électrolytique et acido-basique. Bien avant que les reins ne fonctionnent plus, il est important d'envisager les traitements pour suppléer la fonction rénale. La prise en charge conjointe par le néphrologue, le médecin traitant et une infirmière entraînée à la dialyse est indispensable pour préparer le malade et discuter avec lui de la méthode de suppléance à envisager : hémodialyse, dialyse péritonéale ou greffe. Il s'agit de le préparer psychologiquement et éventuellement physiquement : mise en place d'une fistule pour l'hémodialyse, d'un cathéter pour la dialyse péritonéale et éventuellement un bilan approprié pour être inscrit sur la liste d'attente de transplantation.

- Quelques chiffres :

Malgré la présence de disparités régionales dans l'accès à la greffe, 40 à 50% des patients en IRCT sont greffés, le reste étant traité par dialyse (chiffres de 2003) (6). Les estimations faites en 2003 (7), par le ministère chargé de la Santé en collaboration avec la CNAM des travailleurs salariés, font état de 30 882 patients dialysés dont 90,8% en hémodialyse et 8,7% en dialyse péritonéale (Tableau 3).

Tableau 3 : Modalités de prise en charge des patients traités par dialyse pour IRCT et domiciliés en France, Enquête nationale Sros/IRCT, CnamTS/Dhos, 2003

Modalité de prise en charge	Métropole		Dom		France entière	
	N	%	N	%	N	%
Hémodialyse en centre lourd	16 946	58,1	839	48,6	17 785	57,6
Hémodialyse en unité de dialyse médicalisée	977	3,4	4	0,2	981	3,2
Hémodialyse en unité d'autodialyse	7 909	27,1	758	43,9	8 667	28,1
Hémodialyse à domicile	561	1,9	25	1,4	586	1,9
Dialyse péritonéale	2 577	8,8	100	5,8	2 677	8,7
Inconnue*	186	0,6	0	0,0	186	0,6
Total	29 156	100,0	1 726	100,0	30 882	100,0

* Patients dialysés dans une structure implantée à l'étranger.

90,8%

III.7.1. Dialyse :

Le principe de dialyse repose sur l'échange entre le sang du malade et une solution de dialyse de composition proche de celle du plasma normal, au travers d'une membrane semi-perméable (2). Cette membrane d'échange est soit naturelle, le péritoine, soit artificielle, utilisant une membrane située dans le dialyseur ou « rein artificiel ».

III.7.1.1. L'hémodialyse :

Cette méthode d'épuration extracorporelle nécessite l'utilisation d'une circulation sanguine extracorporelle (Figure 4).

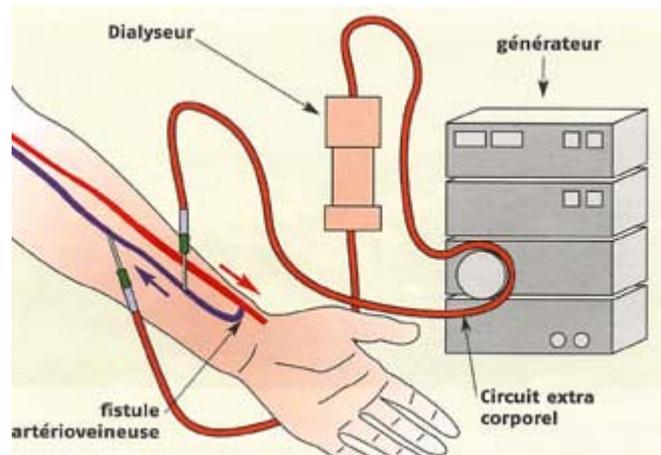


Figure 4 : Principe de l'hémodialyse

La technique d'hémodialyse fait appel à deux mécanismes principaux de transfert de solutés : la diffusion et la convection. Selon l'importance relative des mécanismes mis en jeu, les modalités techniques de l'hémodialyse peuvent différer et sont dépendantes de la perméabilité des membranes d'échange (membranes à haute et basse perméabilité). L'utilisation de membranes à haute perméabilité s'applique à l'hémodialyse à haut flux. La réalisation de l'hémodialyse nécessite l'existence d'un accès vasculaire à la circulation (fistule artérioveineuse, pontages synthétiques artério-veineux Goretex®, cathéters tunnelisés à double lumière, sites implantables).

La dialyse est d'ordinaire courte (4 heures en moyenne par séance), effectuée trois fois par semaine. Certains proposent des séances prolongées (6 à 8 heures trois fois par semaine, hémodialyse longue) ou plus fréquentes (2 à 3 heures six fois semaine, hémodialyse quotidienne) apportant une modalité d'épuration plus physiologique.

III.7.1.2. La dialyse péritonéale :

- Principe :

Il s'agit d'une méthode d'épuration intra-corporelle utilisant la cavité abdominale comme zone d'échange avec l'organisme ; le péritoine faisant office de filtre physiologique (Figure 5).

Le péritoine est une membrane formée de deux feuillets, l'un qui tapisse la paroi abdominale (pariétal), l'autre qui entoure les organes abdominaux (viscéral). Ces deux feuillets

superposés restent quasi accolés à l'état normal. Ils délimitent pourtant un espace virtuel qui se distend si l'on y introduit une solution de dialyse. Cette cavité péritonéale peut contenir jusqu'à trois litres. Le péritoine représente par ailleurs une surface importante (environ 1,70 m²) voisine de la surface corporelle. De plus, sa vascularisation est très importante.

Le cathéter intra-péritonéal :

Un cathéter souple est placé chirurgicalement dans la cavité péritonéale sous anesthésie locale ou générale selon les centres.

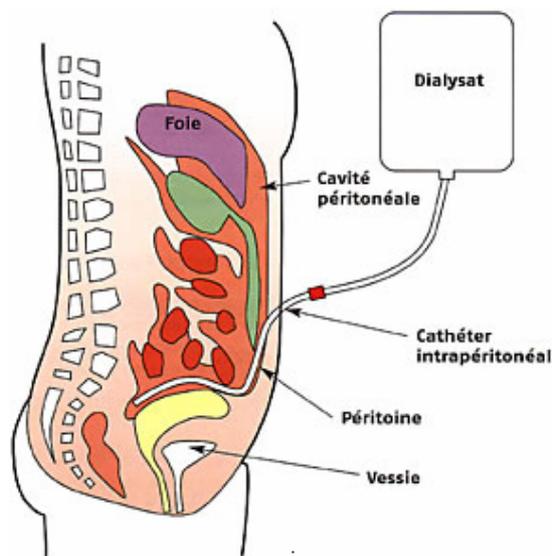


Figure 5 : Principe de la dialyse péritonéale

Le dialysat :

Une quantité variable de dialysat (généralement 2 litres) est introduite par gravité dans l'abdomen à travers le cathéter. Les échanges entre dialysat et sang permettent l'élimination des déchets métaboliques, de l'eau et la régulation du milieu intérieur. En quelques heures, le dialysat est saturé. C'est pourquoi il faut renouveler régulièrement le liquide contenu dans la cavité abdominale. Il est livré prêt à l'emploi dans des sacs en matière plastique.

La dialyse péritonéale comporte diverses variantes qui offrent une modalité continue (dialyse péritonéale continue ambulatoire) plus proche de la physiologie ou semi-continue (dialyse péritonéale automatisée quotidienne nocturne) qui se fait à domicile.

- La dialyse péritonéale continue ambulatoire (D.P.C.A.) :

La cavité péritonéale est en permanence remplie de dialysat qui est renouvelé 3 à 4 fois dans les 24 heures. Le dialysat reste en contact avec le péritoine 4 à 5 heures la journée, 8 à 12 heures la nuit. Le patient raccorde son cathéter à une poche vide. Le liquide contenu dans la cavité péritonéale s'écoule tout seul en 15 à 20 minutes dans la poche placée en position basse. Le patient suspend ensuite une poche neuve remplie de dialysat et préchauffée. Là encore, par gravité, le dialysat coulera dans la cavité péritonéale en 10 à 15 minutes. Il ferme ensuite son cathéter avec un bouchon.

- La dialyse nocturne :

Il s'est développé ces dernières années une technique de dialyse péritonéale qui a lieu la nuit : la dialyse péritonéale automatisée (D.P.A.). L'utilisation d'un appareil appelé cycleur permet d'assurer automatiquement l'épuration, en 8 à 12 heures, pendant le sommeil du patient. Avant le coucher, le patient connecte son cathéter intrapéritonéal à plusieurs poches contenant du dialysat et reliées à la machine programmée qui va assurer les remplissages et les vidanges de la cavité péritonéale. Le patient reçoit au total un volume de 16 à 20 litres de dialysat, soit en moyenne 1 à 3 litres par cycle. Généralement, 2 litres de dialysat sont laissés en place dans l'abdomen au cours de la journée.

III.7.1.3. Hémodialyse ou dialyse péritonéale ?

Plusieurs paramètres aident au choix du traitement de suppléance, des critères médicaux et personnels (perception de l'autonomie, image corporelle...)

- Indications :

Attendre l'apparition tardive des complications de l'IRC met en danger la vie du patient de façon inutile si bien qu'il est préférable de démarrer l'épuration extra-rénale chez des patients asymptomatiques avant la survenue de ces complications parfois graves et peu réversibles. Lorsque la créatininémie atteint 700 $\mu\text{mol/L}$, l'intervalle de temps avant la dialyse est généralement inférieur à 1 an et même inférieur à 3 mois chez environ 25 % des patients. Attendre que l'insuffisance rénale chronique soit symptomatique pour démarrer la dialyse

représente l'un des principaux facteurs responsables de la mortalité élevée et de la réhabilitation médiocre des patients traités par dialyse.

La mise en dialyse « précoce » assure rapidement un meilleur contrôle de l'hypertension artérielle et de la surcharge hydrosodée et autorise des apports alimentaires plus libéraux permettant de prévenir plus efficacement la dénutrition et les complications cardiovasculaires.

La mise en dialyse sur des critères biologiques plus précoces améliore la survie, réduit la durée des hospitalisations et améliore la réhabilitation.

La dialyse doit donc être démarrée dès que la filtration glomérulaire atteint 10 mL/min (voire dès 15 mL/min chez les diabétiques et les insuffisants cardiaques).

- Les contre-indications médicales :

- de l'hémodialyse : mauvais état vasculaire en particulier chez le diabétique, défaillance cardiaque sévère avec notamment une tension artérielle très basse.

- de la dialyse péritonéale : obésité majeure, antécédents d'interventions chirurgicales abdominales importantes, hernies abdominales à répétition, insuffisance respiratoire sévère, les premières semaines qui suivent un échec de transplantation.

- La diurèse :

Le patient hémodialysé a habituellement une réduction progressive du volume de ses urines qui, au bout de quelques mois, peut tendre vers seulement quelques millilitres. En revanche, le patient en dialyse péritonéale peut conserver une diurèse longtemps proche de la normale, ce qui lui permet une plus grande liberté dans ses boissons.

- La notion d'autonomie :

Le patient refuse d'être dépendant d'une infirmière ou d'un hôpital et, pour cela, préfère la dialyse péritonéale. Toutefois, le concept de liberté étant propre à chaque individu, l'un peut se sentir plus libre d'être hémodialysé trois fois par semaine, l'autre peut préférer des changements de poche dont il peut moduler les horaires. La dialyse péritonéale automatisée pratiquée la nuit offre la possibilité d'avoir les journées totalement libres.

- L'image corporelle :

Certaines personnes ne supportent pas l'idée d'un tuyau qui sort du ventre dans le cas de la dialyse péritonéale ou bien l'idée de voir son bras déformé par une fistule (veine branchée sur une artère et dilatée par la pression sanguine) qui laisse entendre les bruits du cœur.

- L'environnement

La dialyse péritonéale requiert certaines conditions de stockage de matériel. L'entourage doit accepter cette technique qui se pratique exclusivement à domicile.

III.7.2. La transplantation rénale :

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique. Une transplantation rénale réussie améliore la qualité de vie et réduit la morbidité/mortalité chez la plupart des patients par rapport à la dialyse. Cependant, environ 25 à 30% seulement des patients sont des Candidats appropriés à la greffe rénale.

La transplantation rénale peut se faire :

- à partir de donneurs cadavériques : 95% des cas
 - donneur en état de mort cérébrale : circulation et ventilation maintenues artificiellement (majorité des cas);
 - donneurs à cœur non battant en augmentation du fait de la pénurie d'organes ;
- à partir de donneurs vivants : 5% des cas.

Cinq équipes françaises assurent à elles seules 55% de l'ensemble de l'activité de transplantation rénale à partir de donneurs vivants. Ce constat s'explique notamment par la crainte des équipes médicales concernant les conséquences à moyen et à long terme de la néphrectomie chez le donneur.

PARTIE II
LA TRANSPLANTATION RENALE

PARTIE II - LA TRANSPLANTATION RENALE

I. HISTOIRE DE LA TRANSPLANTATION

Les allusions aux greffes d'organes ou de membres, sont largement présentes dans des textes très anciens et tout au long de l'histoire de l'Humanité. Ainsi, la Bible en fait référence lorsque le Christ remet en place l'oreille du soldat mutilé par Saint Pierre, que Saint Antoine de Padoue procède à la ré-implantation d'un pied, et que Saint Pierre fait de même avec les seins de Sainte Agathe tranchés par un romain...

Au deuxième siècle, en Chine, on trouve les premières références au remplacement d'organes malades par des organes sains. Dans le couvent San Marco à Florence, une fresque de Fra Angelico, datant du IIIème siècle, représente la greffe d'une jambe au Diacre Giustiniano par Saint Côme et Saint Damien. La jambe de Giustiniano était atteinte d'un Cancer. Saint Côme et Saint Damien amputèrent le membre malade et le remplacèrent par celui d'un éthiopien récemment décédé. Les auteurs de cet exploit devinrent les saints patrons des médecins et des chirurgiens...

A partir du XVIII siècle, les tentatives de greffes d'organes sur des animaux se multiplient (Abraham Trembley en 1744, Giuseppe Boronio en 1804...), mais leurs résultats ne permettent pas d'envisager de les étendre à l'Homme pour des raisons chirurgicales, notamment liées à la difficulté pour les chirurgiens à suturer de façon durable les vaisseaux sanguins des organes transplantés à ceux des receveurs.

Grâce à l'apport de nouvelles techniques en chirurgie vasculaire par les français Mathieu Jaloubay et Alexis Carrel, les problèmes d'ordre chirurgical deviennent maîtrisés au début du XXème siècle. Mais les greffes demeurent la plupart du temps des échecs, les receveurs semblant ne pas tolérer des éléments provenant d'organismes étrangers. C'est le cas, par exemple, de cette femme atteinte de polykystose à qui Richard Lawler greffe avec succès un rein de cadavre (Chicago 1951) ; la malade survit pendant six mois. En France, la même année, René Küss, en collaboration avec Charles Dubost et Marceau Servelle, met au point la technique chirurgicale de transplantation toujours utilisée de nos jours, permettant de placer le greffon rénal dans la fosse iliaque. En 1951, les premières greffes étaient réalisées de cette

manière. "On prélevait les reins à greffer chez les guillotinéés ou bien chez des vivants à qui il fallait enlever un rein pour des raisons thérapeutiques", évoque le Pr Küss.

Autre fait marquant de l'histoire de la transplantation, celle d'un jeune garçon, Marius Renard, qui à la suite d'un accident tragique en décembre 1952, perd l'unique rein qui lui reste. Face à la mort certaine de son enfant, sa mère supplie les médecins de lui greffer un de ses propres reins. Jean Hamburger et son équipe décident qu'il est moralement plus acceptable de tenter cette opération de la dernière chance, plutôt que de laisser mourir Marius. L'opération est un succès, le rein fonctionne immédiatement, et Marius retrouve rapidement des forces. Les médias s'emparent de cette histoire, glorifiant cet exploit médical et soulignant la force de l'amour maternel. Pourtant, le greffon cessera progressivement de fonctionner, pour aboutir, vingt et un jours plus tard, à un rejet sans appel.

A ce stade, les protocoles médicaux et chirurgicaux des transplantations rénales sont bien définis, mais l'immunocompatibilité n'est pas encore été décryptée. Les seules transplantations possibles semblent être celles à partir d'organes provenant d'un jumeau du receveur, ce qui limite largement le champ d'application de la technique. Mais l'incident qui suit bouleversera les connaissances de l'immunologie de la transplantation.

Le Professeur Jean Auvert raconte que des ouvriers, irradiés accidentellement dans une pile atomique en Yougoslavie, subirent avec succès des transplantations de moelle osseuse. Cette irradiation accidentelle inspira par la suite les équipes de transplantation. Cette technique fut suivie, quelques mois plus tard à l'hôpital Necker, par l'équipe du Pr Jean Hamburger. Il avait sélectionné deux frères jumeaux non identiques. Le receveur subit une irradiation totale de 40 Gy, et fut isolé en appartement stérile. Selon la méthode de Swan, le donneur a été endormi et réfrigéré dans un bain d'eau froide à 4 °C. « Lorsque la température du corps descendit à 30 °C, il fut extrait de la baignoire et installé sur la table d'opération en position latérale pour lombotomie, raconte le Pr Jean Auvert. Je prélevai le rein gauche de cet homme en parfaite santé. L'organe lavé au sérum froid fut porté dans la salle voisine où Jean Vaysse avait préparé les vaisseaux iliaques pour reconnecter le rein prélevé (...) Il n'y eut aucune crise de rejet et le receveur vécut parfaitement pendant vingt ans sans aucun traitement» (Cf annales d'urologie 1959).

Malgré le peu de réussite jusque là en transplantation, outre celle des jumeaux, et le pessimisme croissant de la plupart des immunologistes, Jean Hamburger décida de poursuivre des tentatives de greffes aboutissant aux succès connus d'aujourd'hui. Jean Hamburger tente de mieux sélectionner les donneurs potentiels. L'irradiation de la moelle, immunosuppression très rudimentaire, est rapidement remplacée par l'usage des corticoïdes (découverts en 1950) et des anti-prolifératifs (comme l'azathioprine).

A la fin des années 60, la transplantation rénale se développe : Jean Dausset a jeté les bases de l'appariement HLA ; Terasaki, à travers la découverte du crossmatch, a permis d'éliminer les donneurs strictement incompatibles ; la réanimation des patients en état de mort cérébrale a acquis une base légale ; des solutions de conservation des organes apparaissent ; le maniement des corticoïdes, de l'imurel s'améliorent...

A partir de cette période, les transplantations vont se diversifier et s'étendre à différents organes : pour ne citer que quelques exemples,

- en 1952, première succès de greffe de rein à partir de donneur vivant par le Professeur Jean Hamburger à Paris.

- En 1966, à l'université du Minnesota à Minneapolis, premier succès d'une greffe rein pancréas par le Professeur Lillehei.

- En 1967, premier succès d'une greffe cardiaque par le Dr Christian Bernard à Cape Town, en Afrique du Sud.

- En 1967, à Denver (USA), premier succès d'une greffe de foie par le Dr Thomas Starzl.

- En 1983, à Toronto (Canada) premier succès d'une greffe d'un poumon unique.

- En 1989, à Chicago (USA) premier succès d'une greffe de foie à partir d'un donneur vivant.

- En 1990, à Stanford, premier succès d'une greffe de poumon à partir d'un donneur vivant (la mère du receveur).

La découverte, par Jean-François Borel en 1972, des propriétés immunosuppressives de la cyclosporine transforme radicalement les perspectives des greffes et la durée de vie des greffons.

La dernière partie du XXème siècle est marquée par de nombreuses avancées tant en immunologie et qu'au niveau des techniques chirurgicales, ainsi que par la mise au point de nouveaux médicaments immunosuppresseurs.

II. EPIDEMIOLOGIE

II.1. Le point sur la transplantation en France

L'activité de prélèvement et de greffe d'organes a connu une progression importante ces dernières années. Le taux de prélèvement a augmenté de 27% en 5 ans et l'activité de greffe, en constante augmentation, a été évaluée en 2004 à 3948 greffes personnes soit 500 de plus qu'en 2003. Cependant, la situation de pénurie persiste : sur 11 000 patients en attente de greffes en 2004, 4000 ont été greffés et 250 sont décédés faute de greffon. Chaque année, environ 4500 nouveaux patients viennent s'inscrire sur les listes d'attente.

Le rein représente de loin l'organe le plus greffé (61% des greffes en 2004), suivi par le foie (24%), le cœur (8%), et enfin l'ensemble des greffes poumon, bloc cœur-poumon, pancréas et l'intestin ne représentent que 7% (140).

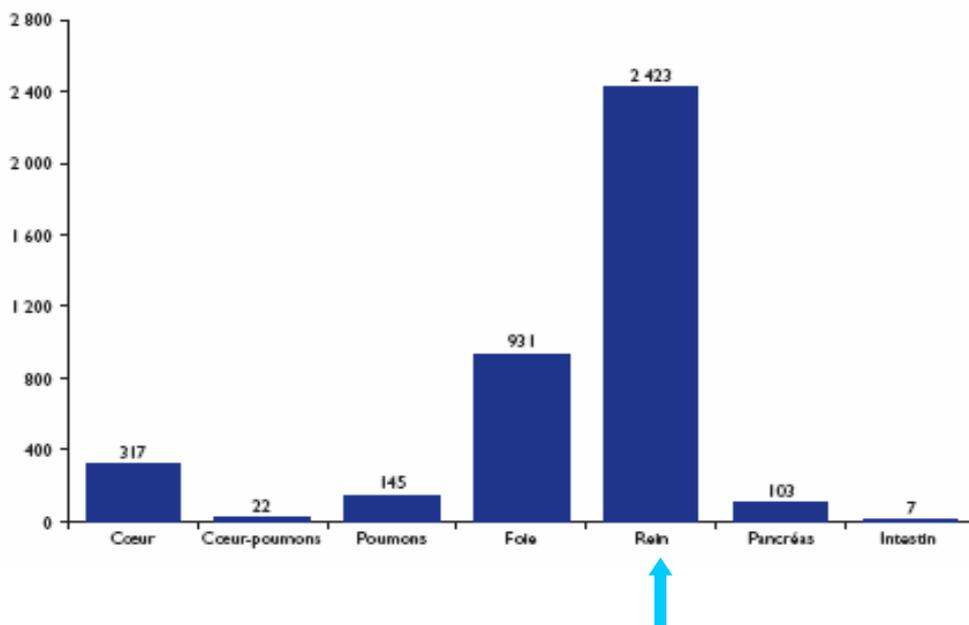


Figure 6 : Répartition des organes greffés en France

II.1.1. Analyse de l'activité de prélèvement en 2004 :

Les grandes tendances en 2004 ont été les suivantes (140):

- augmentation de 11% du nombre de donneurs recensés par rapport à 2003 et de 61% par rapport à 1994, année de création de l'EfG et du niveau le plus bas de l'activité de prélèvements rapportés en France ;
- augmentation de 2 ans de la moyenne d'âge de la population des donneurs prélevés, qui se situe dorénavant en moyenne à 47 ans ;
- stabilisation du taux d'opposition à 31% ;
- baisse très modérée du nombre de donneurs prélevés dans la population des donneurs décédés par traumatisme (résultat de la politique gouvernementale sur la sécurité routière).

Il résulte du fait de l'augmentation du nombre de donneurs prélevés, une hausse de 16% de l'activité de greffe d'organes. 51% des donneurs recensés en 2004 ont été prélevés, soit 21 donneurs prélevés par million d'habitant (pmh). Depuis cinq ans, le nombre de donneurs prélevés dépasse 1000 par an.

Des études épidémiologiques font état d'une stabilisation des taux de prélèvement dans la plupart des pays internationaux. L'Espagne, avec 35 donneurs prélevés par million d'habitants, soit 1500 donneurs prélevés en 2004, enregistre une fois de plus le taux le plus élevé de prélèvements dans le monde. La France, avec 21 donneurs prélevés par million d'habitant (pmh), se situe dans la moyenne européenne.

II.1.2. Les causes de non prélèvement :

Les causes de non prélèvement sont multiples (Tableau 4) mais l'opposition de l'entourage du défunt ou du défunt lui-même occupe la première place. Elle concerne 30,6% des donneurs potentiels soit 770 donneurs non prélevés pour cause d'opposition en 2004 (140). Cependant, ce chiffre a baissé de 4% en 4 ans (Tableau 4), probablement suite aux campagnes actives de sensibilisation et d'information sur le don d'organe. La loi de bioéthique de 2004 instaure la recherche de témoignage de non opposition. Ainsi cette mesure devrait permettre de poursuivre cette tendance de la réduction de la part d'opposition des proches.

D'autres causes de non prélèvement des donneurs sont rapportées. Il s'agit tout d'abord des antécédents du donneur, responsables de 12,1% des cas de non prélèvements, comprenant principalement les maladies transmissibles virales et tumorales.

L'obstacle médical auquel se trouve confronté l'équipe médicale (problèmes de réanimation, coagulation intra-vasculaire disséminée) intervient dans 4,8% des cas de non prélèvements. Enfin 1,2% des personnes ne sont pas prélevées pour des raisons d'obstacles logistiques.

II.1.3. Tableau récapitulatif de l'activité de la transplantation en France de 2001-2004 :

Tableau 4 : Activité de la transplantation en France de 2001-2004

		2001	2002	2003	2004
Population : millions d'habitants		60.717	60.994	60.266	61.530
ORGANES					
Prélèvements sur sujets en état de mort encéphalique					
Sujets recensés	Nombre	2238	2 236	2 262	2515
	Pmh	36.9	38.3	36.9	40.9
Sujets prélevés	Nombre	1 065	1 098	1 119	1 291
	Pmh	17.5	19.6	18.3	21.0
Sujets non prélevés	Nombre	1 173	1 138	1 143	1 224
	Pmh	19.3	18.7	18.7	19.9
Causes de décès					
	Accident vasculaire cérébral	1 125	1 165	1 212	1 386
	Traumatisme	808	855	739	734
	Autre	305	316	311	395
Pourcentage de sujets non prélevés		52.4 %	48.7 %	50.5 %	48.7 %
Causes de non prélèvement					
	Opposition au prélèvement	34.6 %	31.8 %	31.8 %	30.6 %
	Antécédents médicaux	11.2 %	10.5 %	11.7 %	12.1 %
	Obstacle médical	5.9 %	5.2 %	5.8 %	4.8 %
	Autre	0.7 %	1.1 %	1.3 %	1.2 %

Les pourcentages des causes de non prélèvement sont exprimés en fonction du nombre de sujets recensés.

Regroupement des causes de non prélèvement :

- Opposition au prélèvement : refus défunt / famille, opposition du procureur, interdiction administrative
- Obstacle médical : problèmes de maintien du sujet, essentiellement hémodynamiques
- Antécédents médicaux : âge, sérologies, infections, antécédents pathologiques...

	2001	2002	2003	2004
Age moyen des donneurs prélevés	42.4	42.5	45.1	47.2
Répartition par âge des donneurs prélevés				
0 - 15 ans	4.2 %	4.3 %	3.6 %	3.7 %
16 - 45 ans	47.8 %	48.2 %	42.9 %	36.1 %
46 - 60 ans	35.0 %	33.7 %	34.5 %	37.6 %
> 60 ans	13.0 %	13.9 %	19.0 %	22.5 %
Répartition par sexe des donneurs prélevés				
Sexe féminin	38.0 %	35.6 %	37.1 %	37.0 %
Sexe masculin	62.0 %	64.4 %	62.9 %	63.0 %

II.1.4. Prélèvement et greffe d'organes au niveau international :

↓

	BG	USA	Allemagne	Belgique	Grèce	Italie	Portugal	Espagne	Scandinavie	Suisse	Royaume-Uni, Irlande	Canada	Slovaquie
Population millions habitants	61,5	297	82,4	10,4	11,0	57,0	10,0	43,2	24,2	7,2	62,9	31,9	5,4
SME* prélevés													
Total	1 291	7 150	1 075	227	66	1 203	222	1 495	386	91	899	414	55
Par MH	21,0	24,1	13,1	21,8	6,0	21,1	22,2	34,6	16,0	12,6	14,3	13	10,2
Greffes rénales **													
Total	2 423	16 001	2 478	372	192	1 881	436	2 125	1 021	256	2 051	1 061	99
Par MH	39,4	54	30,1	35,8	17,4	33	43,6	49,2	42,2	35,5	32,6	33,2	18,4
Greffes hépatiques **													
Total	931	6 168	881	229	29	1 095	205	1 040	270	84	776	420	2
Par MH	15,1	20,8	10,7	22,0	2,6	18,2	20,5	24,1	11,2	11,7	12,3	13,2	0,4
Greffes cardiaques													
Total	317	2 016	398	74	6	350	45	287	107	29	165	143	11
Par MH	5,2	6,8	4,8	7,1	0,5	6,1	4,5	6,6	4,4	4,0	2,6	4,5	2,0
Greffes cardio-pulmonaires													
Total	22	39	14	3	-	3	-	7	3	-	15	3	-
Par MH	0,4	0,1	0,2	0,3	-	0,1	-	0,2	0,1	-	0,2	0,1	-
Greffes pulmonaires													
Total	145	1 134	226	60	-	82	10	136	72	36	119	132	-
Par MH	2,4	3,8	2,7	5,8	-	1,4	1	3,1	3,0	5	1,9	4,1	-
Greffes pancréatiques													
Total	103	1 484	192	42	-	94	12	74	18	11	83	61	-
Par MH	1,7	5,0	2,33	4,0	-	1,6	1,2	1,7	0,7	1,5	1,3	1,9	-

* SME : Sujets en état de mort encéphalique, ** Incluent les donneurs vivants

Ces chiffres ont été fournis par les instances suivantes :

France :

Etablissement français des Greffes (EfG)

USA :

United Network of Organ sharing (UNOS)

Allemagne, Belgique , Slovaquie :

Eurotransplant

Grèce :

Hellas Transplant Service (HEL.T.)

Italie :

Istituto Superiore di Sanita (I.S.S.)

Portugal :

Organisaçao Portugese de Transplant (O.P.T.)

Espagne :

Organizacion Nacional de Transplantes (O.N.T.)

Danemark, Suède, Norvège, Finlande :

SNCAdia-Transplant (SK.T.)

Suisse :

Swiss Transplant (SW.T)

Royaume-Uni, Irlande :

United Kingdom Transplant (U.K.T.)

Ce tableau met l'accent sur les disparités, à l'échelle mondiale, de l'activité de la transplantation rénale. La France se positionne dans la moyenne avec 39,4 greffes rénales par million d'habitants, majoritairement réalisées à partir de donneurs en état de mort cérébrale. L'Espagne inscrit le score européen le plus élevé (49,2 pmh) tandis que la Grèce enregistre le score européen le plus bas (17,4 pmh). Les USA détiennent la plus forte activité de transplantation rénale avec 54 greffes par million d'habitants, essentiellement réalisées à partir de donneurs vivants.

II.2. Le point sur la transplantation rénale en France :

II.2.1. Evolution globale de l'activité :

En 2004, 2 423 greffes rénales ont été réalisées soit une augmentation de l'activité de greffe rénale de 13,9 % par rapport à 2003 et de 7,5 % par rapport à 2002. Le nombre de greffes rénales effectuées en France en 2004 est le plus élevé observé depuis 1987. Parmi ces 2 423 greffes, 164 ont été effectuées à partir de donneurs vivants (6,8 %), dont 16 chez des receveurs de moins de 16 ans. L'activité de greffe de donneurs vivants augmente donc de 20,6 % par rapport à 2003, mais ne représente toujours que 6,8 % des greffes rénales réalisées en France (140).

Tableau 5 : Evolution de l'activité de la greffe rénale en France

	2000	2001	2002	2003	2004
Liste d'attente :					
- malades restant inscrits au 31 décembre de chaque année	4 911	5 132	5 212	5 368	5 626
- nouveaux inscrits dans l'année	2 334	2 540	2 663	2 600	3 032
- décès dans l'année	117	127	135	133	115
Greffes (dont donneurs vivants)	1 924 (84)	2 022 (101)	2 253 (108)	2 127 (136)	2 423 (164)

La comparaison avec les autres pays montre le retard de la France dans ce domaine puisque la transplantation rénale à partir de donneurs vivants représente environ 60% de l'activité de transplantation totale aux Etats Unis et 40% en Norvège et en Suède. En Grande-Bretagne, 20% des transplantations rénales sont réalisées à partir de donneurs vivants. Seule, l'Espagne a très peu recours à ce type de transplantation (34 transplantations pour les 2000 gestes réalisés en 2002), puisqu'elle a mis en place depuis 1990 un énorme programme de développement des greffes cadavériques.

En avril 2004, un score d'attribution des greffons rénaux a été mis en place, en interrégion Ile-de-France/Centre/Les Antilles. Ce score prend en compte le nombre d'incompatibilités HLA entre le donneur et le receveur, l'indice de difficulté d'accès à la greffe du receveur, la durée d'attente ainsi que la différence d'âge entre le donneur et le receveur pour les donneurs ou les receveurs de plus de 65 ans. La mise en place de ce score a permis à des patients attendant

depuis plusieurs années de bénéficier d'une greffe. Ainsi, en 2004 dans l'interrégion Ile-de-France/Centre/Les Antilles, 176 patients attendant une greffe depuis plus de 5 ans (30 % des patients greffés) ont pu bénéficier d'un greffon contre 90 en 2003 (18 % des patients greffés). L'impact de ce score sur la composition de la liste d'attente et sur l'activité des équipes de greffe est évalué régulièrement.

II.2.2. Durée de survie du greffon

Les taux de survie globaux du greffon rénal pour les 20 433 patients ayant bénéficié d'une greffe rénale de 1993 à 2003 en France sont respectivement de 90,1 % à 1 an, 78,9 % à 5 ans et 61,9 % à 10 ans (toute catégorie confondue : donneur cadavérique/vivant) (Tableau 6).

Tableau 6 : Survie du greffon

Cohorte	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans
1985-1989	83,1 % (82,3 % - 84 %)	66,9 % (65,8 % - 67,9 %)	50,8 % (49,6 % - 51,9 %)
1990-1994	86 % (85,2 % - 86,7 %)	73,4 % (72,5 % - 74,3 %)	57,5 % (56,5 % - 58,6 %)
1995-1999	90 % (89,3 % - 90,6 %)	79,4 % (78,5 % - 80,2 %)	NO
2000-2003	91,8 % (91,2 % - 92,4 %)	NO	NO

NO : Non observée, () Intervalle de confiance à 95%

Principaux facteurs influençant la survie du greffon à long terme :

- l'âge du donneur
- le taux d'anticorps anti-HLA
- le type de donneur (vivant ou décédé)
- le rang de la greffe
- l'âge du receveur
- la durée d'ischémie froide (durée moyenne estimée à 20,2 h +/- 7,5)

Sur l'ensemble du territoire national de 1993 à 2004, le nombre estimé de patients porteurs d'un greffon rénal est de 23 385 patients, soit une prévalence de l'ordre de 380 pmh.

II.2.3. Bilan :

L'année 2004 est marquée par une augmentation significative du nombre de greffes rénales pour atteindre un niveau jamais enregistré auparavant. L'essentiel de cette augmentation est en rapport avec l'augmentation de l'activité de prélèvement sur donneur cadavérique. Le nombre de greffes à partir de donneurs vivants, même s'il est en constante augmentation, reste marginal par rapport au nombre de greffes de donneurs cadavériques. L'activité de greffe rénale demeure insuffisante en regard des besoins, comme le démontrent l'allongement des durées d'attente (de 1 à 2 ans) et l'augmentation régulière du nombre de malades inscrits sur la liste d'attente, ce qui doit conduire à poursuivre toutes les stratégies visant à augmenter le nombre de greffes.

Face à la pénurie de greffons, Philippe Douste-Blazy a annoncé en mai 2005 de nouvelles dispositions destinées à favoriser l'accès à la greffe pour les patients en attente. Des mesures réglementaires concernent la faisabilité du prélèvement sur donneurs décédés à cœur non battant, des dispositions tarifaires destinées à soutenir l'activité des services de prélèvement et de greffe, un décret d'application sur l'élargissement du cercle des donneurs vivants et la préparation d'un schéma d'organisation de la greffe basé sur les données territoriales produites par l'Agence de la biomédecine. Au lendemain de l'inauguration de l'Agence de biomédecine, qui reprend les missions de l'Etablissement français des Greffes, ces dispositions réaffirment que le prélèvement et la greffe constituent une priorité nationale.

III. REALISATION PRATIQUE

III.1. Prélèvement du rein :

III.1.1. Donneur cadavérique :

Le prélèvement d'organes sur cadavre ne peut être effectué que si la personne concernée n'a pas fait connaître de son vivant son refus à un tel prélèvement. Le principe du consentement présumé régit donc toujours les prélèvements en France. La famille est informée et doit témoigner de la volonté du défunt.

Les donneurs sont hospitalisés dans les services de réanimation. Le diagnostic de mort, posé par des médecins non transplantateurs, correspond à un coma de stade IV avec deux encéphalogrammes plats à quatre heures d'intervalle sur un enregistrement d'au moins trente minutes, en l'absence de drogues sédatives. La prise en charge des donneurs est réalisée par des réanimateurs comme l'indique la loi bioéthique 1994. Le prélèvement de reins sera fait après avoir vérifié qu'ils fonctionnaient correctement. Les réanimateurs informent la famille de la mort et les interrogent sur la volonté du défunt. Les transplantateurs apprécient avec les réanimateurs la qualité des organes à prélever par des bilans biologiques (créatinine, diurèse...) et des biopsies rénales. On réalise en général des multiprélèvements par une incision cruciforme allant du creux sus sternal au pubis. L'exploration abdominale renseigne sur une éventuelle contre-indication au prélèvement.

III.1.2. Donneur vivant :

Quelle que soit la voie utilisée (prélèvement rénal « à ciel ouvert » ou par coelioscopie), le prélèvement de rein chez un donneur vivant consiste à réaliser l'ablation d'un rein en préservant au maximum son système vasculaire et sa voie excrétrice afin de pouvoir ensuite le transplanter au receveur dans la fosse iliaque (transplantation hétérotopique). C'est pour cela, que le prélèvement doit être fait en gardant toute la graisse urétérale. Il est important de respecter le système vasculaire du transplant mais aussi celui du donneur vivant ! C'est pourquoi, les chirurgiens sont amenés à réduire en général la longueur des vaisseaux rénaux du transplant, afin d'optimiser la sécurité des sutures vasculaires chez le donneur. La majorité des néphrectomies est réalisée sur le rein gauche en raison de considérations techniques et

anatomiques (veine rénale droite courte, proximité du lobe droit hépatique) (8). En effet, on prélève généralement le rein gauche, dont la veine est plus longue, ce qui facilite à la fois la suture du moignon veineux chez le donneur et l'anastomose veineuse chez le receveur. La laparoscopie du rein droit peut être envisagée en cas de présence de nombreuses artères rénales gauches, d'un rein droit plus petit que le gauche... (8, 9).

Plusieurs techniques de néphrectomie sont disponibles (10, 11, 12, 13, 14, 15)

III.1.2.1. Prélèvement rénal « à ciel ouvert » :

Le donneur est placé en position de lombotomie. L'abord est généralement extra-péritonéal, au niveau de la douzième côte avec ou sans résection de celle-ci. Après l'ouverture du fascia périrénal et la libération progressive du rein et de l'uretère, le rein est mobilisé pour accéder au pédicule. Les éléments de celui-ci sont clampés le plus près possible de l'aorte et de la veine cave. L'artère, la veine, et l'uretère sont coupés et le rein est extrait. Il est ensuite perfusé avec la solution réfrigérante de conservation.

Cette technique présente de lourds inconvénients : douleurs post-opératoires, hospitalisation prolongée assortie d'une période de convalescence longue (impact économique), risque de pneumothorax, complications à long terme (hernie, diastase, hypoanesthésie, douleur chronique) (16). Ce constat, loin d'être encourageant, démotive les donneurs potentiels à franchir le pas. Pour diminuer la morbidité du donneur et promouvoir le don, une autre technique, moins invasive, a été envisagée pour la première fois en 1990: la coelioscopie (17).

III.1.2.2. Prélèvement rénal coelioscopique :

Cette technique est destinée à réduire les inconvénients observés lors du prélèvement « à ciel ouvert ». Dans la mesure où cette intervention est pratiquée chez des sujets volontaires sains, elle ne doit pas les exposer à des risques accrus, ni entraîner une réduction de fonction du transplant ou de survie du receveur. La néphrectomie coelioscopique a été décrite initialement par Clayman *et al.* en 1991 (18). Le premier prélèvement rénal coelioscopique a été rapporté par Ratner *et al.* en 1995 (19). Depuis cette date, différentes techniques alternatives, incluant

la néphrectomie coelioscopique avec assistance manuelle, la néphrectomie coelioscopique avec assistance robotique et la néphrectomie coelioscopique sans insufflation de gaz, ont été décrites. La néphrectomie coelioscopique droite, techniquement plus difficile, a également été décrite.

- Prélèvement coelioscopique transpéritonéal

Le patient est placé en décubitus latéral, et l'abord est transpéritonéal. Ainsi, les reins sont exposés de la manière suivante (Figure 7) :

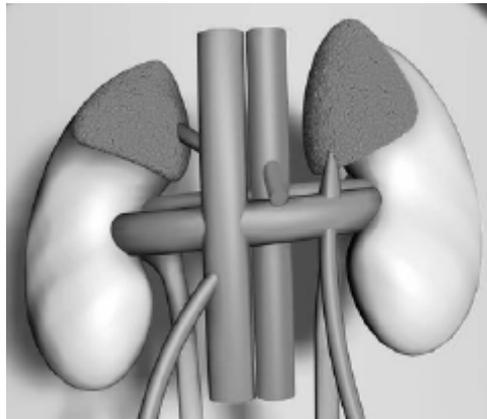


Figure 7: Voie transpéritonéale

Un pneumopéritoine à une pression de 12 à 15 mm de mercure est établi à l'aide d'une aiguille de Palmer ou d'un trocart. Trois à cinq trocarts sont mis en place. Après décrochement du côlon, le rein est exposé, le hile est disséqué, en particulier les éléments vasculaires. Les branches veineuses sont clampées et sectionnées, de même que l'uretère. L'artère et la veine rénale sont coupées en utilisant une agrafeuse endoscopique, du fil ou des clips. Un des orifices de trocart est ensuite agrandi jusqu'à une incision de 5 à 6 centimètres par laquelle le rein est extrait dans un sac étanche.

- Prélèvement coelioscopique rétropéritonéal (19)

Cette technique alternative a été décrite par Gill *et al.* (20). Le patient est installé en position de lombotomie avec un billot fortement cassé et/ou une flexion de la table dans le but d'éloigner la dernière côte de la crête iliaque (Figure 8). En ouvrant la loge lombaire, cette position offre un espace de travail plus grande pour placer les trocarts.



Figure 8: Position du patient

Les repères osseux sont représentés par le rebord costal vers le haut et la crête iliaque vers le bas.

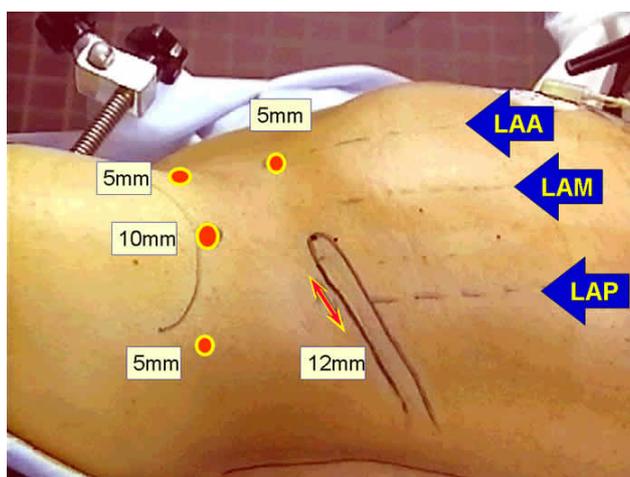


Figure 9 : Position des trocarts

Le nombre de trocarts est variable selon les opérateurs, de 3 à 5 trocarts. Le nombre de trocarts n'a pas d'importance, il s'agit d'effectuer l'intervention dans les meilleures conditions de confort et de sécurité. Sera décrite la mise en place de 5 trocarts, 2 pour les instruments de l'opérateur, 2 pour ceux de l'aide et 1 pour l'optique, ces 4 trocarts « opérateurs » se rapprochant des 4 mains existant dans la chirurgie à ciel ouvert. La position des trocarts est marquée sur la peau avant badigeonnage : 2 trocarts au niveau de la ligne axillaire postérieure LAP (un sous la côte et un au-dessus de la crête iliaque), 2 trocarts au niveau de la ligne axillaire antérieure LAA (un en avant de la côte et un au niveau de la crête iliaque) et un trocart au niveau de la ligne axillaire moyenne, LAM, au-dessus de la crête iliaque (Figure 9). Les deux trocarts antérieurs serviront pour les instruments de l'aide,

les deux trocarts postérieurs pour les instruments de l'opérateur, le trocart moyen pour l'optique. Les trocarts sont éloignés le plus possible les uns des autres.



Une incision de 2 cm sous-costale sur la ligne axillaire postérieure permet d'ouvrir les muscles de la paroi abdominale (muscle psoas), jusqu'au niveau de la loge lombaire. Le fait de glisser sous la face postérieure de la douzième côte indique que l'on se trouve dans le bon plan de dissection. Le rétropéritoine est abordé à l'aide d'un doigt qui repousse le péritoine en avant pour libérer les zones correspondant à l'emplacement des trocarts (Figure 10). Il ne faut pas aller disséquer en arrière, ce qui fait courir le risque de saignement par traumatisme des muscles paravertébraux mais se limiter à la dissection antérieure où l'on repousse le péritoine.

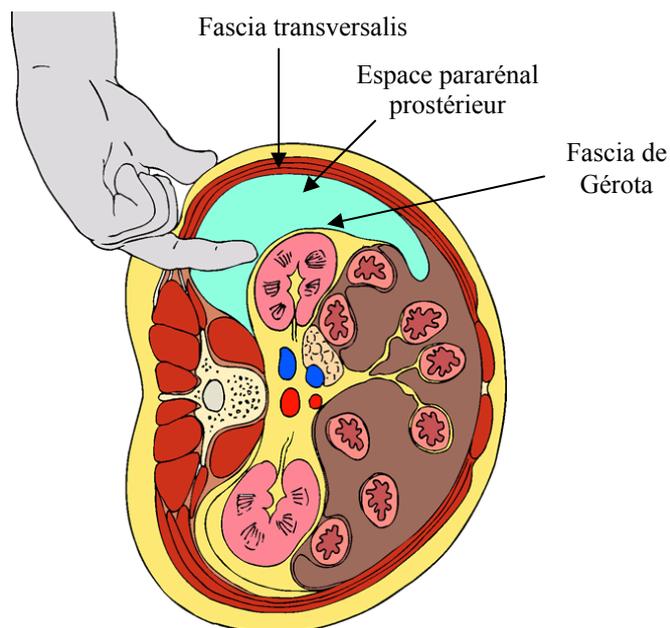


Figure 10: Voie rétropéritonéale

L'approche rénale étant rétropéritonéale, les repères anatomiques diffèrent de la technique transpéritonéale, comme l'illustre le schéma suivant (Figure 11).

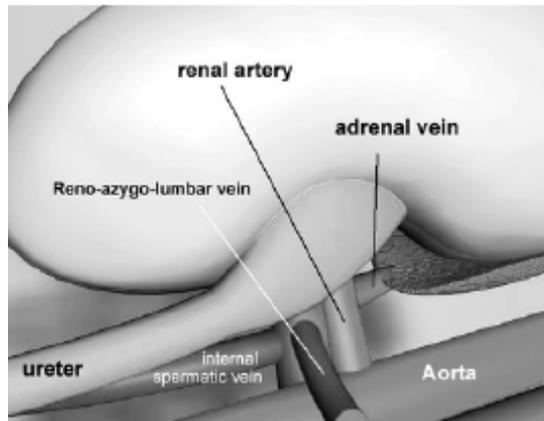


Figure 11: Vue rétropéritonéale du rein

A gauche, l'uretère ou la veine gonadique conduit au pédicule rénal qui peut être également repéré par les pulsations de son artère. A droite, après avoir incisé le fascia de Gerota, la visualisation de la veine cave inférieure conduit également au pédicule rénal droit.

Les éléments vasculaires sont traités de la même manière que lors de la technique transpéritonéale. Le rein est extrait manuellement par un agrandissement de l'incision postérieure.

- Prélèvement coelioscopique avec assistance manuelle

Une manchette étanche est utilisée, permettant l'introduction de la main dans l'abdomen. Une incision d'environ 8 cm est pratiquée, par laquelle la manchette étanche est placée, permettant l'introduction de la main ou d'autres instruments. Le rein est extrait à travers cette incision. Les partisans de cette technique considèrent qu'elle réduit les difficultés techniques et raccourcit la courbe d'apprentissage. L'utilisation de la main pour l'exposition et la dissection est plus douce et permet des sensations tactiles. L'extraction du rein est également plus facile.

- Technique « robotisée » : Zeus, da Vinci

Il s'agit d'une application robotisée visant à aider le chirurgien dans ces manipulations.

Le robot est constitué de trois éléments principaux : une console de chirurgien avec écran à affichage tridimensionnel, un statif de chirurgie avec ses bras d'instrumentation et de visualisation, et enfin une baie d'imagerie et de procédures complémentaires (insufflation,

coagulation...). Le chirurgien, confortablement installé sur sa chaise, a la tête plongée dans une sorte de « cockpit ». Il pilote ses instruments grâce à deux joysticks sophistiqués (télémanipulateurs) dont la manipulation offre la réplique exacte des mouvements de la main et du poignet. Comme dans tous les systèmes dont le pilotage est assisté, le choix des paramètres offre une réelle modulation des mouvements. Par exemple, il est à la fois possible de grossir le champ opératoire, d'utiliser une pince de quelques millimètres, et de régler le joystick pour démultiplier les mouvements de la main. Des filtres existent pour supprimer les tremblements, éliminer les mouvements parasites ou aberrants. Si la main glisse sur la commande par exemple, l'ordinateur analyse ce geste comme non souhaitable et ne le transmet pas aux micro-pinces présentes dans le champ opératoire.

Ainsi, grâce à la vision tri-dimensionnelle qu'il fournit, à la démultiplication des mouvements, le robot permet une dissection micro chirurgicale précise. Chez le donneur, le rein peut être retiré de l'abdomen par une petite incision sus-pubienne, dans une zone où la cicatrice est moins douloureuse et n'entraîne pas de conséquence esthétique.

Cette nouvelle technique apporte un réel bénéfice en terme de qualité et de précision de la dissection des tissus. Mais peu d'hôpitaux pratiquent cette technique considérée comme trop onéreuse.

- Prélèvement coelioscopique du rein droit (21)

Le prélèvement coelioscopique du rein droit est techniquement plus difficile que celui du rein gauche. Le foie doit être écarté, et la veine est plus courte. Diverses modifications techniques ont été proposées pour contourner ces difficultés, notamment, par une approche retropéritonéale, où le rein est directement exposé, réduisant ainsi le contact avec l'environnement viscéral, favorisant un accès plus facile à la vascularisation rénale droite...

III.1.2.3. Remarques générales:

Des anomalies vasculaires (présence de nombreuses artères rénales gauches, veine retro-aortique gauche) ne représentent pas une contre-indication à la LDN (laparoscopic donor nephrectomy) du rein gauche. La présence d'anomalies vasculaires n'affecte pas la durée d'ischémie chaude, la durée de l'opération et le risque hémorragique (22).

L'obésité n'est pas non plus contre-indiquée dans la LDN. Seul bémol, l'opération dure plus longtemps.

L'expérience du chirurgien est associée à une meilleure probabilité de réussite. Cependant, l'adresse acquise par la néphrectomie à ciel ouvert est indiscutable et profitable pour la LDN (23). D'autre part, un système d'apprentissage par étapes, de difficultés croissantes, a été mis au point pour former de nouveaux néphrologues à cette technique (10). Enfin, lors de ses premières interventions, le jeune chirurgien est assisté par un plus expérimenté. Ainsi, ce problème de manque d'expérience est contournable (24).

De même, la durée de l'opération dépend de l'expérience du chirurgien. Un chirurgien fraîchement formé mettra comparativement plus de temps à effectuer une laparoscopie par rapport à quelqu'un expérimenté. Cependant, même si la durée diminue avec l'expérience, elle restera supérieure à celle d'une néphrectomie à ciel ouvert.

La conclusion de l'évaluation économique menée par l'ANAES indique l'absence de différence significative entre les deux techniques de prélèvement. Le coût induit par l'équipement « sophistiqué » de la laparoscopie est compensé par celui lié à la durée d'hospitalisation plus importante en cas de chirurgie.

III.2. Examen du rein et des vaisseaux – préparation à la transplantation:

Le prélèvement fait, l'examen des reins doit être systématiquement effectué. Il faut examiner le rein sur table, notamment les vaisseaux. Le site des anastomoses vasculaires doit être testé afin d'éviter toute plicature artérielle. On doit s'assurer que les conditions hémodynamiques du receveur sont correctes. D'autre part, la graisse péri-rénale sera retirée pour vérifier l'absence de tumeur.

III.3. Conservation du rein :

Lors du prélèvement, les vaisseaux du futur transplant sont clampés. Dès que le rein est extrait du donneur, il est perfusé *ex vivo* avec une solution de conservation froide destinée à préserver la fonction rénale. La durée écoulée entre le clampage et le début de la perfusion réfrigérante est appelée durée « d'ischémie chaude », la durée séparant le début de la

perfusion de la remise en circulation chez le receveur est la durée « d'ischémie froide ». Lors du prélèvement sur un donneur cadavérique, il n'y a pas d'ischémie chaude, car le liquide est injecté dès le clampage *in situ*.

L'étape de conservation est déterminante. Il faut veiller à préserver le stock énergétique, lutter contre la production de radicaux libres, éviter la diffusion de calcium dans le milieu intracellulaire, l'œdème cellulaire et interstitiel et lutter contre le spasme artériel. Deux types de solution existent : les solutions intracellulaires comme la solution UW riche en potassium qui assure la meilleure conservation des organes abdominaux, et les solutions de type extracellulaire intéressantes pour les conservations de courtes durées.

La cause de la mort influe sur le devenir des reins. Par ailleurs, les reins prélevés chez des donneurs pédiatriques ou âgés donnent de moins bons résultats (-5%). Les prélèvements sur donneur à cœur arrêté sont possibles à condition de ne pas dépasser 30 minutes d'arrêt cardiaque, 2h de réanimation et de ne pas prélever des donneurs âgés de plus de 65 ans. Dans ce cas, il est indispensable d'utiliser la solution UW.

III.4. Transplantation du greffon chez le receveur :

Un seul rein suffit à redonner une fonction rénale « normale ». Les propres reins du patient sont généralement conservés. L'intervention dure deux à quatre heures et le patient, placé directement en soins intensifs quelques jours, rejoint ensuite le service général. Dès que son état est jugé stable, il peut sortir. L'hospitalisation dure en moyenne une dizaine de jours.

La règle est de faire la première greffe dans la fosse iliaque droite en position pelvienne sur l'artère iliaque externe, la deuxième greffe dans la fosse iliaque gauche en position pelvienne sur l'artère iliaque externe (Figure 12) et la troisième dans la fosse iliaque droite en position iliaque sur l'artère iliaque primitive.

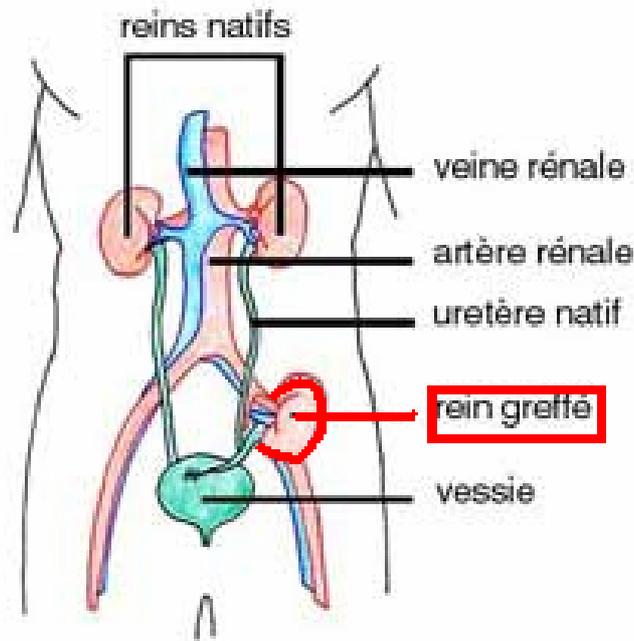


Figure 12 : Deuxième greffe rénale

La greffe se fait par deux anastomoses vasculaires et une anastomose urinaire :

- anastomose veineuse termino latérale entre la veine rénale et la veine iliaque externe ;
- anastomose artérielle latéro-terminale dans l'artère iliaque externe ;
- l'uretère du rein greffé est mise dans la vessie (extravésical réalisant un trajet sous muqueux). L'anastomose est intubée par une endoprothèse (JJ7F de 16 cm de long), pour réduire le nombre de complications urinaires.

En post-opératoire, le malade sort avec deux drains aspiratifs et une sonde vésicale. Les redons seront retirés à J2 puis J3, la sonde vésicale à J3 et les fils à J15. L'endoprothèse sera retirée au bout d'un mois.

III.5. Problèmes techniques :

Les problèmes techniques peuvent provenir de différents points : le mode de conservation, l'âge du donneur, l'expérience de l'équipe chirurgicale vis-à-vis de la réalisation des microanastomoses chez le receveur (25). Une anastomose « défectueuse » s'accompagne de complications vasculaires et urologiques (fuites urinaires) (26), de nécroses tubulaires aiguës (27) et occasionnellement d'une augmentation de la créatininémie (28). La réussite de la réalisation d'une anastomose dépend non seulement de la dextérité et de l'expérience acquises

par le chirurgien, mais aussi, de la qualité et de la « compatibilité » du système vasculaire donneur/receveur. Par exemple, une anastomose entre deux artères n'ayant pas le même degré de souplesse n'est pas envisageable.

Les conséquences cliniques chez le donneur et le receveur seront abordées plus tard (partie III).

IV. LA PERTE DU GREFFON

IV.1. Les causes

Les causes de perte du greffon (Figure 13) au-delà de la première année post-transplantation sont au nombre de deux :

- la dysfonction chronique de l'allogreffe rénale dans 50% des cas;
- le décès du patient avec un greffon toujours fonctionnel dans 50% des cas.

IV.1.1. Décès du patient avec un greffon toujours fonctionnel :

De nombreuses études soulignent la part importante (50%), voire prédominante selon certains auteurs, de décès de patients alors qu'ils présentent un greffon toujours fonctionnel (29, 30). La mort est attribuée principalement à des maladies cardio-vasculaires préexistantes non traitées avant la greffe. L'âge, le diabète, l'hypertension, l'hyperlipidémie, le tabac aggravent le risque de survenue de maladies cardiovasculaires. Les cliniciens seront attentifs, pour cette catégorie de patients, à toute perturbation des bilans biologiques, dans l'optique de mieux prévenir les anomalies cardio-vasculaires (instauration d'un traitement à base d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion...). Les causes de décès, chez ces patients avec un greffon fonctionnel, incluent également les infections et les Cancers.

IV.1.2. La dysfonction chronique du greffon: (DCG ou CAD : Chronic Allograft Dysfunction)

La dysfonction chronique du greffon (DCG) est une des conséquences du rejet chronique. Elle se définit par une altération progressive de la fonction rénale associée généralement à une protéinurie (>1g/24h), une augmentation de la créatininémie et une hypertension artérielle (apparition ou majoration). La prévalence de la DCG est difficilement chiffrable dans la mesure où sa définition ne fait pas l'objet d'un consensus international. Les chiffres les plus fréquemment cités vont jusqu'à 40%.

La DCG est une conséquence directe de la néphropathie chronique de l'allogreffe (NCA ou NCA : Chronic Allograft Nephropathy).

IV.2. La Néphropathie Chronique de l'Allogreffe (ou Chronic Allograft Nephropathy)

IV.2.1. Définition

La terminologie de la néphropathie chronique de l'allogreffe (NCA) reste souvent imprécise et est souvent source d'une mauvaise interprétation des résultats des études. La NCA est la conséquence d'une agression dépendante des allo-antigènes, donc d'origine immunologique, appelée proprement rejet chronique, et d'autres lésions allo-antigènes indépendantes. Ces dernières sont nombreuses, conséquences de lésions pré-existantes chez le donneur, de lésions d'ischémie-reperfusion, de l'HTA, de dyslipidémies, d'infections (pyélonéphrites aiguës, néphrites à BK virus) et enfin, de néphrotoxicité médicamenteuse, dont celle des inhibiteurs de calcineurine (31).

Par ailleurs, la néphropathie chronique du transplant évolue de façon insidieuse. Les lésions histologiques précèdent les signes cliniques, et la néphropathie chronique du greffon peut évoluer pendant plusieurs années sans détérioration de la fonction rénale, et sans association avec un rejet aigu préalable (32). Les biopsies systématiques réalisées à différentes périodes après la greffe sont donc un moyen nécessaire pour évaluer la progression de la néphropathie chronique du greffon à moyen terme. A cet effet, une classification internationale, la Banff, répertorie les différents grades de l'atteinte du greffon selon les lésions histologiques observées lors de la biopsie. Cette standardisation internationale des critères histologiques permet d'uniformiser l'évaluation des biopsies des allogreffes. Malheureusement, les biopsies manquent dans la plupart des études.

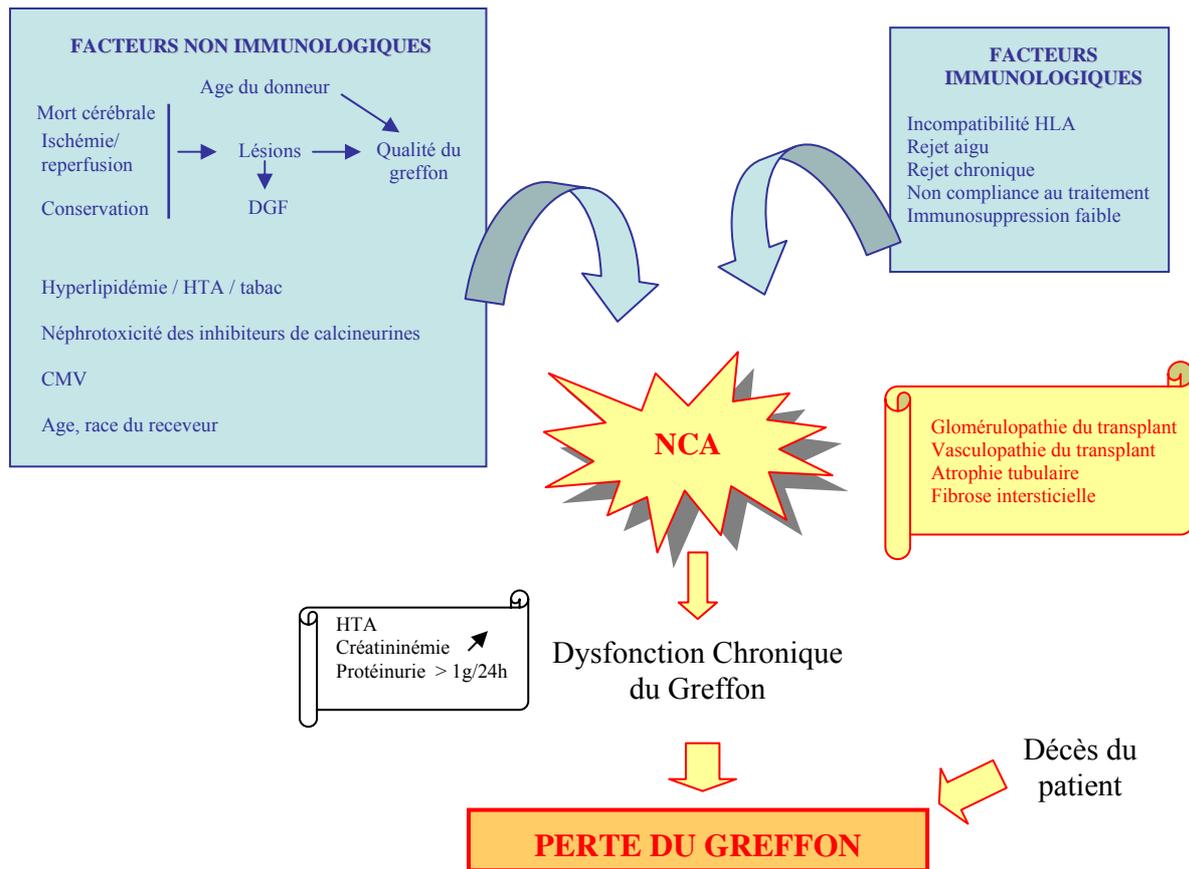


Figure 13 : Pathogénèse de la perte du greffon

IV.2.2. Causes de la Néphropathie Chronique de l'Allogreffe

IV.2.2.1. Mécanismes alloantigènes dépendants :

IV.2.2.1.1. Rappels sur les différents types de rejet :

- Le rejet hyperaigu :

Le rejet hyperaigu se caractérise par un délai d'apparition inférieur à 24 heures. Il survient le plus généralement dans les minutes ou les heures qui suivent la revascularisation de l'organe transplanté. Il est plus fréquemment rencontré en transplantation rénale et semble plus rare en transplantation cardiaque ou hépatique. Il est lié à la présence d'anticorps préformés, dirigés le plus souvent contre les antigènes HLA de classe I (ou ABO) du donneur. Ces anticorps préformés se fixent lors de la revascularisation sur l'endothélium du greffon pour entraîner la

fixation et l'activation du complément, l'activation de l'endothélium qui exprime à sa surface des molécules d'adhérence et pro-agrégantes. La conséquence en est, au niveau du rein, la thrombose des artères et la nécrose hémorragique du greffon, qui devient turgescence et de coloration violette, nécessitant alors la transplantectomie d'urgence. Il n'existe pas de traitement curatif. Le seul traitement est préventif et repose sur la recherche d'anticorps anti HLA (IgG ou IgM) chez le patient en liste d'attente et la réalisation, juste avant la transplantation, d'un cross-match. Ce test consiste à vérifier l'absence de lyse des lymphocytes du donneur par le sérum du receveur. Ces anticorps anti HLA apparaissent essentiellement après une transfusion sanguine, lors d'une grossesse ou encore lors une transplantation.

- Le rejet aigu :

Le rejet aigu apparaît quelques jours à quelques semaines après la transplantation. Il met en jeu des mécanismes immunologiques cellulaires. Il est lié à la reconnaissance par les lymphocytes T du receveur, des antigènes allogéniques du donneur. Les lymphocytes s'activent, prolifèrent, envahissent le greffon aboutissant à la perte de sa fonction. Ce rejet se caractérise, sur le plan histologique, d'une part par une infiltration intersticielle plus ou moins dense de lymphocytes et de macrophages auxquels peuvent être associés dans certains rejets de grade élevé des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. D'autre part, on note des lésions des épithéliums tubulaires (nécrose épithéliale) et des lésions de tubulite (présence de lymphocytes entre les cellules épithéliales). Les glomérules sont indemnes ou discrètement ischémiques. Les sections artériolaires ont un endothélium turgescence (endothélite). En fonction de la sévérité du rejet, une atteinte vasculaire peut être observée (artérite intinale ou transmurale).

- Le rejet chronique :

Il s'agit d'une entité mal définie. Le concept de « rejet chronique » est ambigu ; il oscille entre la notion de réponse immune et la notion clinique du dysfonctionnement du greffon (fibrose, atrophie...). On a souvent tendance à confondre le rejet chronique et la NCA. Il est difficile de définir exactement ce qu'est le rejet chronique. On peut le qualifier de processus alloantigène dépendant qui détruit le greffon et conduit à la dysfonction de celui.

IV.2.2.1.2. Réaction immunitaire du rejet de l'allogreffe: (33, 34)

Les lymphocytes T sont les acteurs principaux de la réaction immunitaire du rejet. Les événements immunologiques aboutissant au rejet aigu et chronique de l'allogreffe se déroulent en deux étapes : la phase de sensibilisation suivie de la phase effectrice. La première phase, la phase de sensibilisation, correspond à l'activation, la prolifération et la différenciation des lymphocytes T suite à la reconnaissance allogénique. La phase effectrice met en jeu d'autres acteurs cellulaires. Elle aboutit au rejet de l'allogreffe.

PHASE DE SENSIBILISATION (35)

- La reconnaissance allogénique :

Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) peuvent être reconnues par les lymphocytes T grâce à deux voies qui peuvent coexister : la voie directe et la voie indirecte (Figure 14). Ces voies sont définies par l'origine des cellules présentant l'antigène, donneur ou receveur. En cas de reconnaissance directe, les cellules présentatrices d'antigène (CPA) du donneur présentent les complexes peptides + molécules du CMH du donneur aux lymphocytes T alloréactifs du receveur. En revanche, en cas de reconnaissance indirecte, ce sont les CPA du receveur qui, après internalisation de l'antigène étranger, présentent le complexe CMH+peptide aux lymphocytes du receveur (étape de « processing »). La présentation directe induit une réponse immunitaire à médiation cellulaire de type 1 où les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques sont largement impliqués dans le rejet aigu. Elle intervient dans les premiers jours ou semaines qui suit la transplantation, expliquant ainsi la survenue rapide des rejets aigus. Par opposition, la présentation indirecte semble jouer un rôle essentiel dans le rejet chronique, notamment par la production d'anticorps alloréactifs (36).

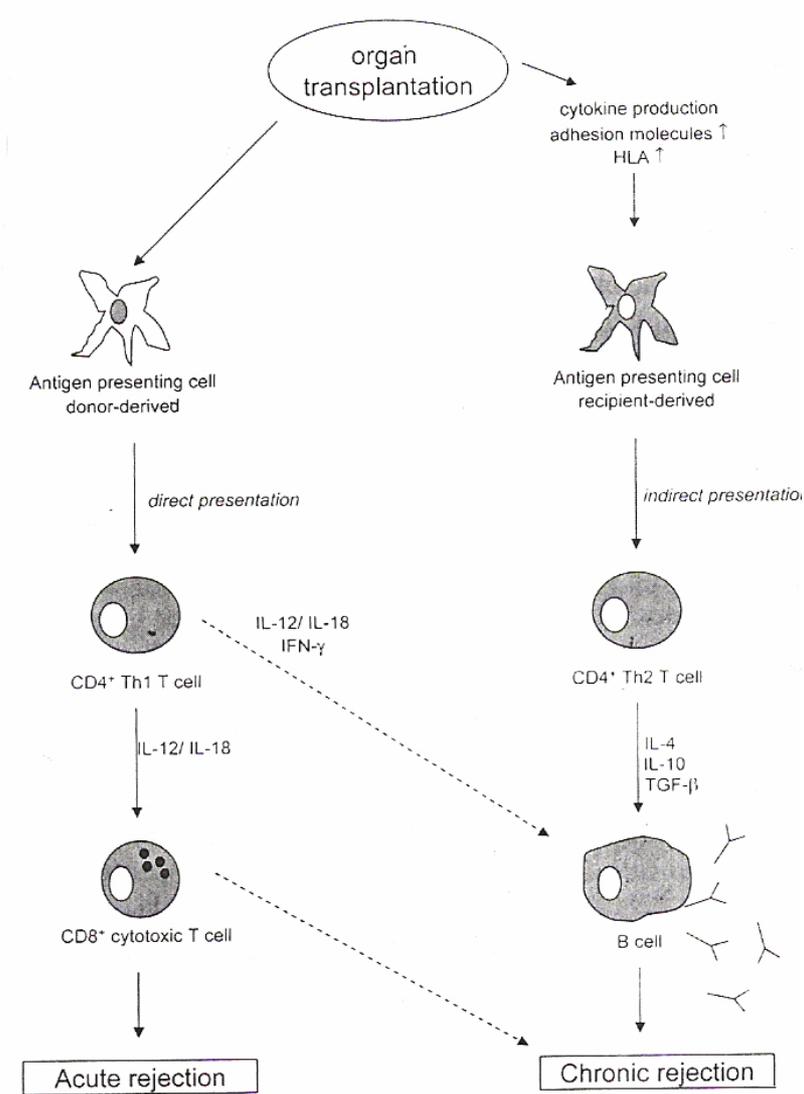


Figure 14: Reconnaissance allogénique

- L'activation lymphocytaire :
Cette activation se fait en 3 étapes.

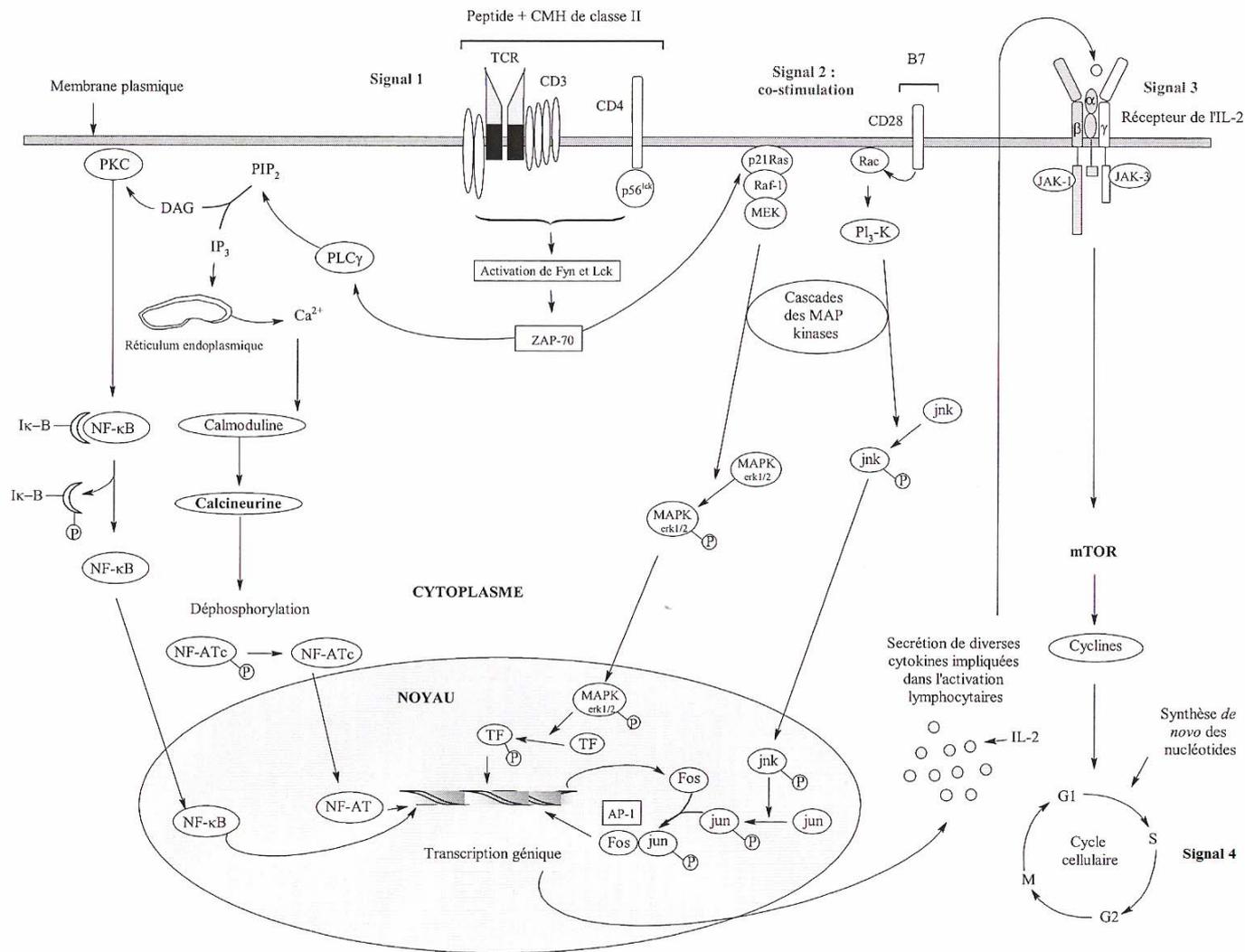


Figure 15 : Voies de transduction de l'activation lymphocytaire

Signal 1 :

Le 1^{er} signal correspond à l'interaction entre le récepteur du lymphocyte T et le complexe CMH-peptide de la CPA. Le récepteur membranaire des lymphocytes T est constitué du TCR, impliqué dans la reconnaissance de l'antigène, et du marqueur de membrane CD3 (molécule de co-stimulation).

L'interaction TCR/complexe CMH-peptide entraîne une cascade d'activation intracellulaire à l'origine d'influx de calcium et d'activation d'une kinase intracellulaire, la PKC comme l'illustre la figure ci-dessus.

D'une part, la fixation du calcium induit un changement conformationnel activateur de la calmoduline, à l'origine de l'activation du facteur de transcription, NF-AT, qui pourra alors migrer vers le noyau.

D'autre part, la PKC activée phosphoryle la protéine IκB (inhibitor of NFκB). L'IκB se fixe au facteur de transcription, NFκB, le retenant ainsi dans le cytoplasme. Une fois phosphorylé par la PKC, IκB libère NFκB qui peut alors transiter librement vers le noyau.

NFκB et NF-AT induisent l'expression de nombreux gènes dont celui codant pour l'IL-2 et la chaîne α de son récepteur (CD25) (Figure 15). L'IL-2 est une cytokine essentielle pour la prolifération lymphocytaire (cf signal 3).

Signal 2 :

Le premier signal ne suffit pas à entraîner l'activation lymphocytaire. Il faut des signaux de co-stimulation engendrés par l'interaction des molécules de co-stimulation présentes sur le lymphocyte T et leur ligand sur la CPA. Parmi les couples de molécules, on peut citer l'association CD28/B7 et le couple CD40/CD40L. Leur interaction aboutit à l'activation intracellulaire de facteurs de transcription à l'origine de l'expression, entre autre, de l'IL-2 (Figure 15).

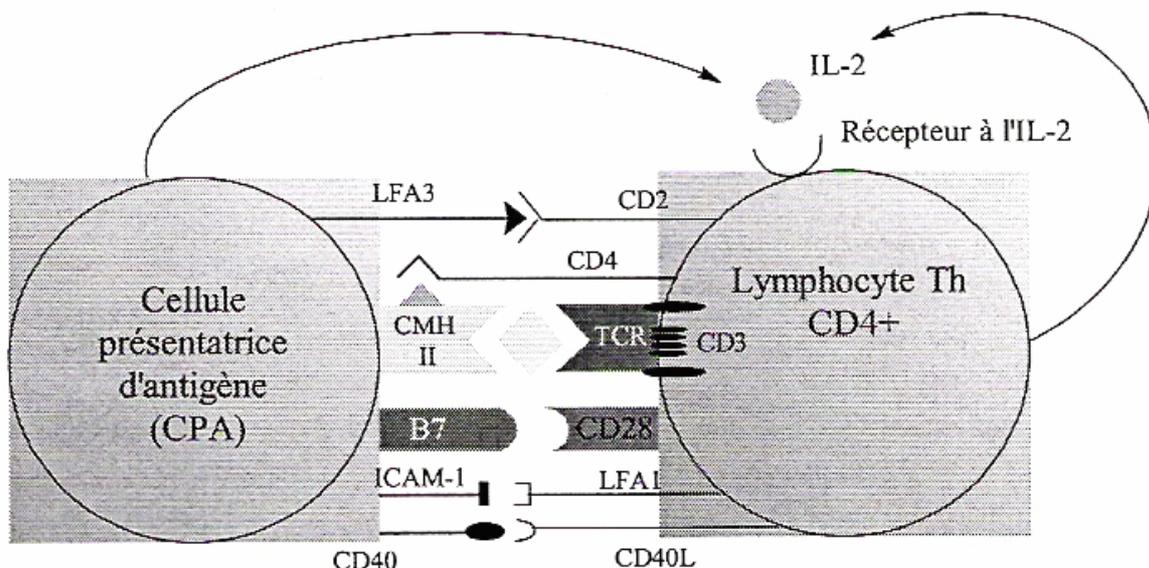


Figure 16 : Interconnexion immunologique

Par ailleurs, des molécules accessoires d'adhésion optimisent l'activation de ces molécules de co-stimulation (Figure 16). Par exemple, les couples ICAM-1/LFA-1 et LFA-3/CD-2 facilitent l'adhésion entre les cellules et l'activation lymphocytaire. Le couple VCAM-1/VLA-4 intervient principalement dans l'adhésion cellulaire.

Ces molécules représentent donc des cibles potentielles pour le développement de nouveaux immunosuppresseurs.

Signal 3 : (37, 38)

Les deux premiers signaux favorisent la production de l'IL-2 et de son récepteur membranaire. Après interaction avec son récepteur, l'IL-2 active 3 principales voies de signalisation : la voie STAT, MAPK et PI3K. Ces trois voies coopèrent pour induire la synthèse de gènes promitotiques en début de phase G1 du cycle cellulaire (cdk, cyclin-D...). Ces trois voies concourent à la croissance, la différenciation des lymphocytes au cours de la réponse immunitaire (Figure 17).

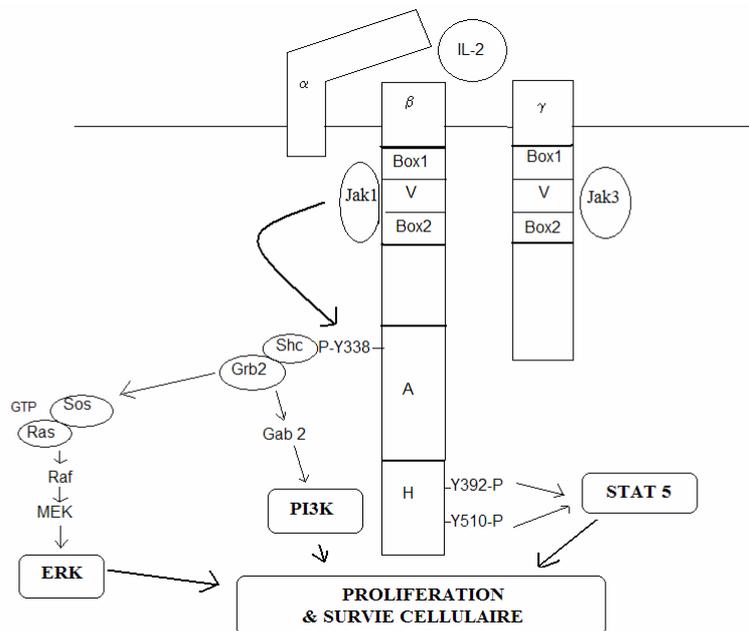


Figure 17 : Activation lymphocytaire : Réponse à l'IL-2

Un 4^{ème} signal est envisageable. Il concernerait la synthèse de l'ADN pendant la mitose (Figure 15).

LA PHASE EFFECTRICE : (35)

La figure suivante illustre les différents acteurs (cellulaires, humoraux) intervenant dans la phase effectrice de la réponse immunitaire lors du rejet de l'allogreffe.

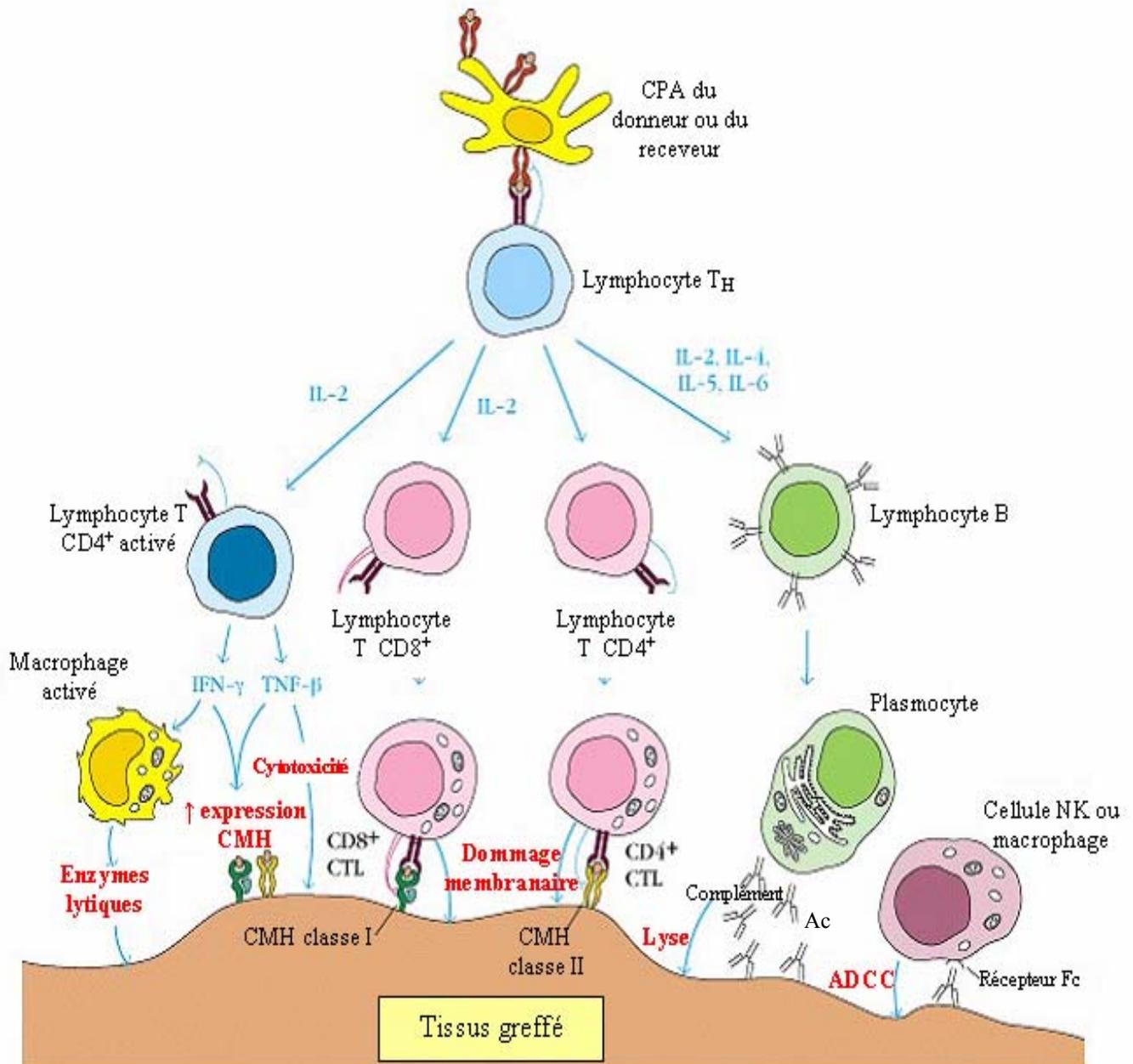


Figure 18 : La phase effectrice de la réponse alloantigène

- Réaction à médiation cellulaire :

Les mécanismes effecteurs les plus impliqués dans le rejet aigu du greffon sont les réactions à médiation cellulaire comprenant l'hypersensibilité retardée (HSR) assurée par les cellules T_{DTH} et la cytotoxicité médiée par les CTL (lymphocytes cytotoxiques).

La HSR comprend deux phases distinctes : une phase de sensibilisation et une phase effectrice. Lors de la phase de sensibilisation, les cellules $CD4^+$ (Th1), activées par l'alloantigène, prolifèrent et se différencient en cellules T effectrices mémoires de l'HSR (T_{DTH} mémoire). La phase effectrice est déclenchée lorsque la cellule T_{DTH} réalise un second contact avec l'antigène. Elle sécrète alors de nombreuses cytokines chimiotactiques envers les macrophages et neutrophiles non spécifiques. L'activité phagocytaire de ces cellules est amplifiée. Ces cellules déversent une grande quantité d'enzymes lytiques à l'origine d'une réponse inflammatoire locale et de dommages tissulaires du greffon.

Parmi les cytokines libérées, on retrouve le $TNF\beta$ et l' $IFN\gamma$. Ces cytokines favorisent le rejet du greffon en augmentant l'expression des molécules du CMH de classe I (pour le $TNF\beta$) et de classe II (pour l' $IFN\gamma$) à la surface des cellules du greffon. La reconnaissance des alloantigènes par les CTL peut conduire à la mort des cellules présentant ces alloantigènes. Cette cytotoxicité des CTL est réalisée par des mécanismes sécrétoires, système perforine/granzyme et la lymphotoxine α , et non sécrétoires, système Fas/FasL.

- Réaction à médiation humorale :

Cette réaction à médiation humorale intervient également dans la perte de l'allogreffe. Elle se manifeste essentiellement par la présence d'anticorps ainsi que par l'activation du système du complément.

Les anticorps : (Tableau 7)

Les $CD4^+$ (Th2) sont responsables de l'activation des lymphocytes B qui produisent alors des anticorps dirigés principalement contre les molécules du HLA du donneur, mais aussi, contre des molécules non HLA. Après la transplantation, 12 à 60% des receveurs ont des anticorps circulants anti-HLA. Ces receveurs ont 5 à 6 fois plus de risque de développer un rejet chronique et de perdre leur greffon. La présence d'anticorps circulants est de mauvais

pronostic. Cependant, dans la majorité des cas (77%), les anticorps circulants ne sont pas détectés au moment des épisodes de rejets aigu ou chronique car ils se trouvent au niveau du site inflammatoire tissulaire (39). C'est pourquoi, une autre technique plus sensible a été envisagée. Elle fait appel à la détection d'un marqueur du rejet humoral : le C4d (cf § suivant).

Tableau 7 : Réaction à médiation humorale : formation d'anticorps

Anticorps dirigés contre des molécules	Exemple d'allo antigènes
HLA du donneur	HLA de classe I HLA de classe II
non-HLA du donneur	Issus de cellules mésangiales, de la membrane basale glomérulaire ... : -chaîne α 1 et α 5 du collagène ; -protéoglycannes : .perlecan ; .heparan sulfate...

Le système du complément : (Figure 19)

Le système du complément (40) intervient dans le processus de lyse cellulaire avec la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM), appelé aussi C5b-9.

Le dépôt tissulaire de C4d et/ou de C3d est un marqueur du rejet humoral.

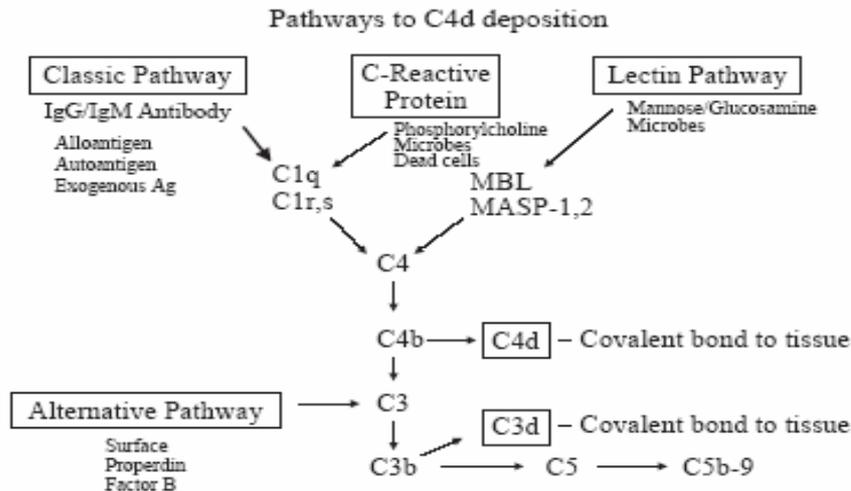


Figure 19 : Activation de C4

La présence de C4d dans les biopsies rénales est corrélée avec celle des anticorps anti-HLA. 88% des patients présentant des dépôts tissulaires de C4d ont des anticorps circulants.

L'ADCC : (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps) :

De façon plus minoritaire, l'ADCC participe à la lyse cellulaire.

- Mécanismes de l'infiltration cellulaire du greffon:

Lors du processus de rejet aigu, les lymphocytes alloréactifs Th activés, présents au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques, prolifèrent et sécrètent des cytokines responsables de l'activation et de la différenciation de nombreuses cellules effectrices alloréactives (cellules T dth, lymphocytes T cytotoxiques et lymphocytes B). Toutes ces cellules regagnent le greffon par les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, et, infiltrent le greffon selon un processus en cascade faisant intervenir des molécules d'adhérence et des chimiokines. L'endothélium du greffon subit des modifications phénotypiques essentielles dans le processus d'ancrage des cellules alloréactives. L'infiltrat cellulaire du greffon en rejet aigu est composé d'environ 60% de cellules T, en majorité des CD8+ cytotoxiques, de 30% de monocytes-macrophages, et de 10% de cellules B, NK ou LAK. L'infiltration du greffon se déroule en 4 étapes : capture et roulement du lymphocyte T, arrêt et activation endothéliale, adhésion forte à l'endothélium puis passage transendothélial du lymphocyte T (Figure 20).

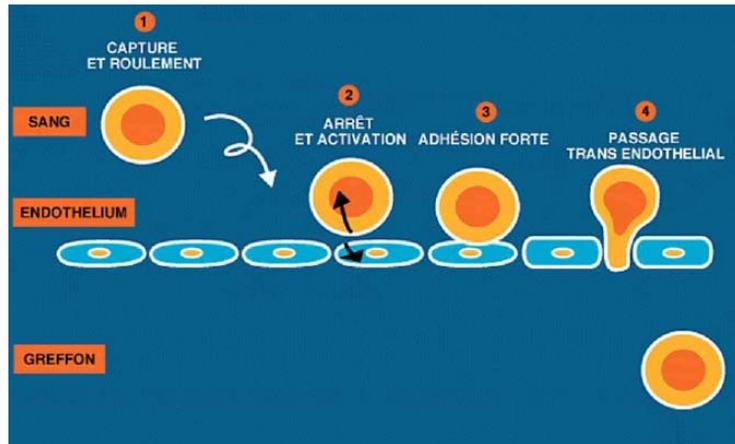


Figure 20 : Infiltration cellulaire du greffon

IV.2.2.2. Mécanismes alloantigènes indépendants :

IV.2.2.2.1. Réponse tissulaire aux agressions/lésions :

Le schéma suivant résume les différentes causes de lésions vasculaires à l'origine du rejet vasculaire chronique (RVC) (Figure 21).

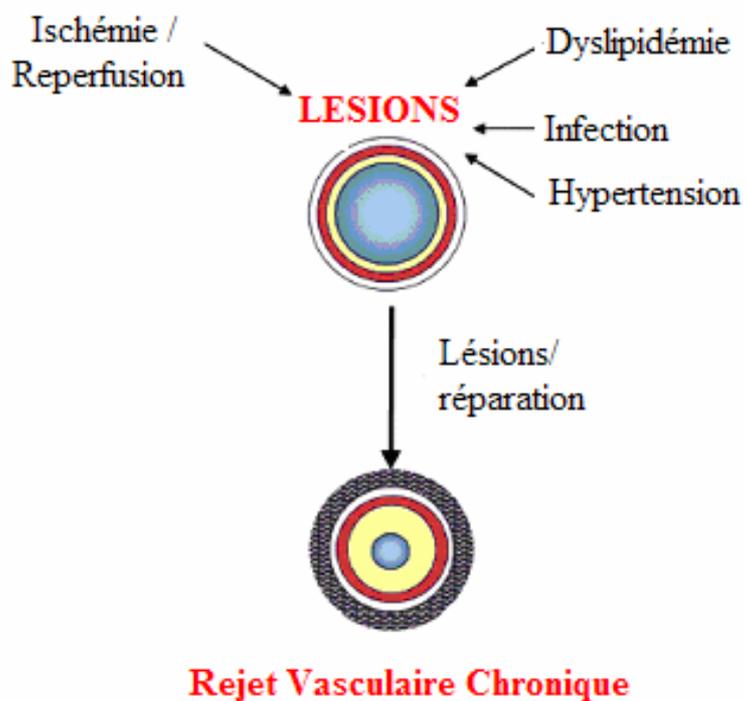


Figure 21 : Rejet vasculaire chronique

- Mort cérébrale du donneur / ischémie (41, 42)

Des processus alloantigène-indépendants interviennent dans l'induction et/ou l'amplification de la réponse immunitaire. Par exemple, la mort cérébrale du donneur entraîne l'activation de nombreux médiateurs inflammatoires, conduisant alors à l'influx de cellules mononucléaires vers le tissu rénal. L'augmentation de l'expression de molécules d'adhésion au niveau de l'endothélium du greffon, telles les sélectines, favorise l'adhésion leucocytaire et augmente ainsi l'inflammation locale. Ce processus amplifie la réponse immunitaire.

D'autre part, les lésions induites par les épisodes d'ischémie et de reperfusion engendrent la production de médiateurs responsables de l'activation du système immunitaire, à savoir, des radicaux oxygénés libres, des médiateurs de l'inflammation, des facteurs de croissance, des molécules d'adhésion, des molécules de HLA de type I et II. L'augmentation de l'expression des molécules de HLA de type I et II est liée à l'IFN- γ , induit par la production des cytokines IL-12 et IL-18 en réponse aux lésions provoquées par l'ischémie et la reperfusion. Ainsi, l'activation de l'endothélium, l'augmentation de l'expression des molécules de co-stimulation et des molécules HLA favorisent l'interaction entre le lymphocyte T et le greffon.

La pathogénèse (41) de la période d'ischémie/reperfusion (Figure 22) se déroule en trois étapes : 1) les lésions de l'épithélium rénal engendrées par l'ischémie/reperfusion, les cellules épithéliales et endothéliales entrent alors dans un programme d'apoptose ou de nécrose ; 2) la mise en place des mécanismes de défense (prolifération, redifférenciation, réparation tissulaire...) ; 3) la reprise normale de la fonction rénale.

Durant la phase d'ischémie, le métabolisme rénal se caractérise par une déplétion cellulaire en ATP liée au manque d'oxygène ; cette phase étant marquée par le passage du métabolisme aérobie à celui d'anaérobie. Ce changement perturbe l'homéostasie cellulaire avec dysfonctionnement des canaux sodium/potassique et calciques. L'augmentation du taux de calcium intracellulaire active des enzymes Ca-dépendantes, à savoir des cystéines protéases, des phospholipases, la NO syntase endothéliale. Il s'ensuit un bouleversement du cytosquelette pouvant conduire à la mort cellulaire.

La reperfusion entraîne de lourds dommages. Tout d'abord, l'augmentation soudaine de la pression sanguine provoque des lésions et une inflammation de l'endothélium. Ensuite, l'oxygène réintroduit peut réagir avec le composé majoritairement présent pendant la phase

d'ischémie, l'hypoxanthine, formant ainsi des radicaux oxygénés libres (ROS) tels que le radical superoxyde ou encore le radical hydroxyl ($\cdot\text{OH}$). Ces radicaux sont particulièrement agressifs pour nos cellules. Ils peuvent toucher à l'intégrité membranaire des cellules. Tous ces processus décrits conduisent principalement à l'apoptose et la nécrose.

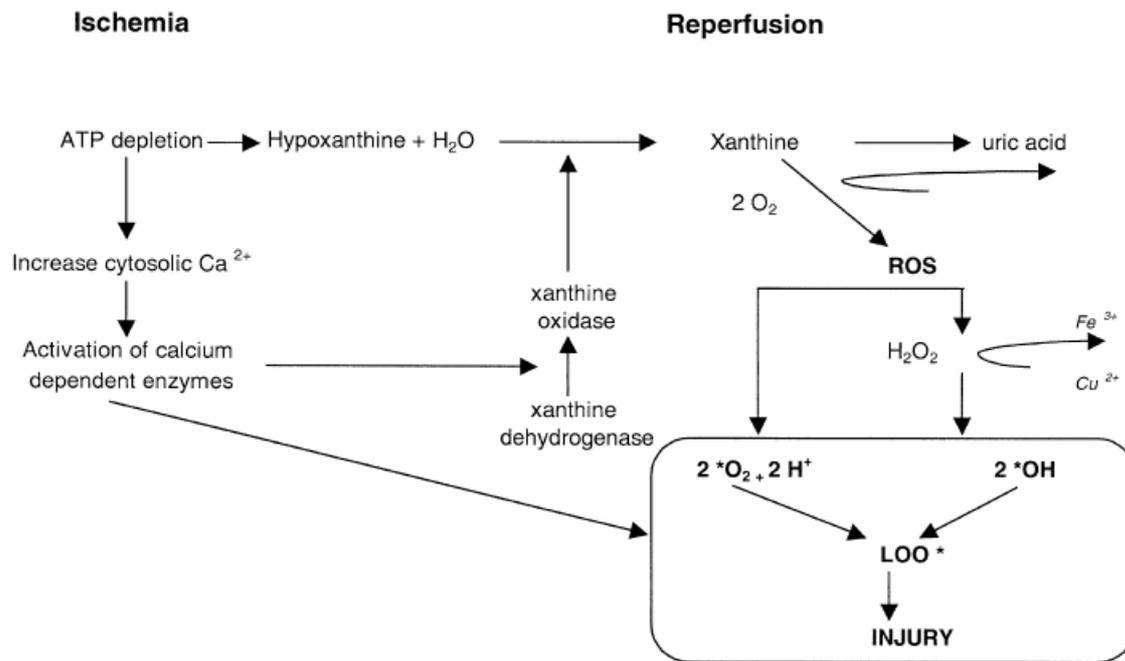


Figure 22 : Pathogénèse de l'ischémie/reperfusion

- Episodes de rejets aigus :

Les épisodes de rejets aigus contribuent largement au processus du rejet chronique. Ces rejets aigus sont d'autant plus délétères qu'ils interviennent sur des reins issus de donneurs âgés.

- Age du donneur

L'âge est un facteur essentiel dans la survenue du rejet chronique. En effet, les greffons de donneurs âgés sont moins aptes à réparer les dommages causés par les éventuels épisodes de rejets aigus, par l'ischémie et la reperfusion. Toutes ces agressions ont de plus lourdes conséquences sur un rein âgé ; la survie à long terme en est très fortement diminuée.

- Autres facteurs:

L'hyperlipidémie, l'hypertension et la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine provoquent aussi des dommages vasculaires.

IV.2.2.2.2. Processus de sénescence en transplantation

La sénescence cellulaire se caractérise par l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 suite notamment à l'augmentation de l'expression d'inhibiteurs du cycle cellulaire tels que les protéines p21, p27 et p16. Les cellules deviennent résistantes à l'apoptose ou à tout autre signal externe. Les cellules sénescents présentent quelques altérations structurales, certainement liées au changement d'expression des MMP (matrixmétalloprotéinases) et des protéines du cytosquelette (collagène). Les cellules se caractérisent par un télomère court et par l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs et de la β -galactosidase.

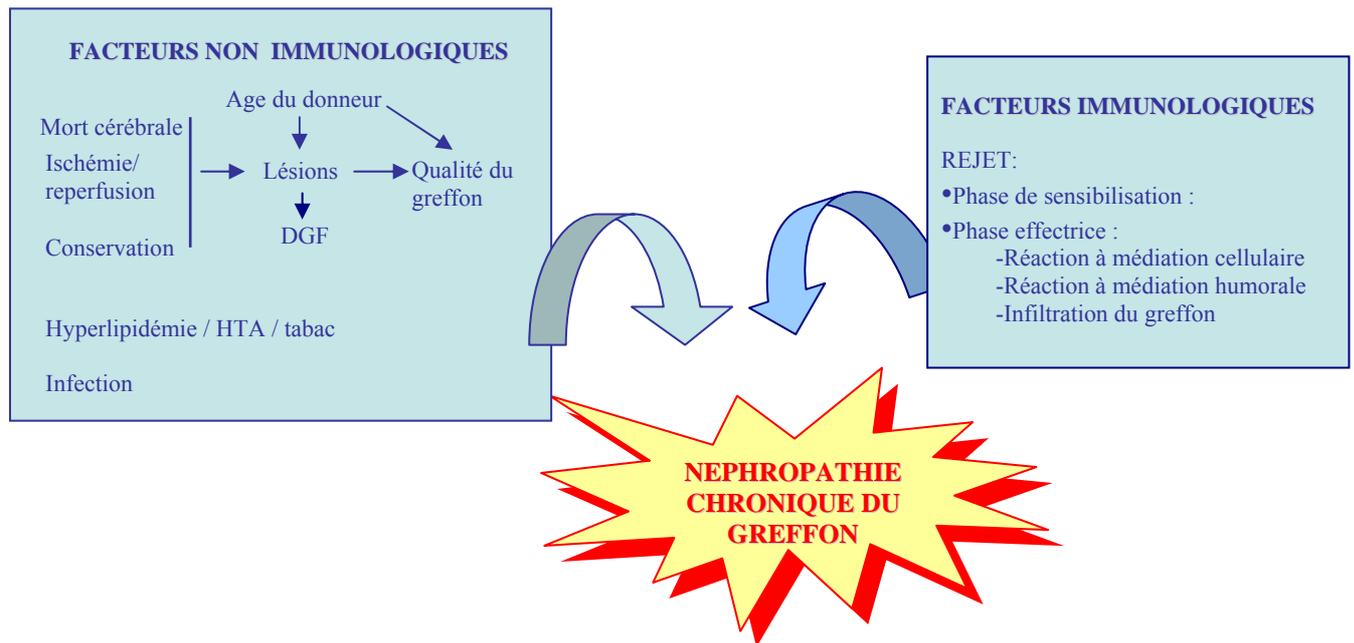
Les lésions observées sur de vieux reins se rapprochent de celles observées sur des reins présentant une NCA. C'est à partir de cette observation qu'il a été proposé la « aging hypothesis of CAN » (39).

Des études chez des rats d'âges différents ont mis en évidence que le raccourcissement des télomères n'est pas essentiel à l'induction du processus de sénescence. En revanche, les régulateurs du cycle cellulaire, p21 et p16, accumulés dans les cellules tubulaires sont fortement impliqués dans le développement du vieillissement des cellules tubulaires.

Des biopsies effectuées sur des reins humains présentant des signes de NCA ont révélé la surexpression de p21, p27 et p16 dans les cellules glomérulaires, tubulaires et intersticielles. Mais seule l'expression tubulaire de ces inhibiteurs est liée à la survenue d'épisodes de rejets aigus. Sur ces mêmes biopsies, la présence de la β -galactosidase est associée à la sévérité de la NCA. Joosten and al. ont observé, sur un modèle de rejet chronique d'allogreffe rénale, une réduction de la longueur des télomères après 45 minutes d'ischémie. Au 7^{ème} jour débute l'accumulation de p21 et p16 dans les cellules épithéliales tubulaires même chez des greffons ne présentant pas de rejet chronique. Par contre, l'augmentation de l'expression de la β -galactosidase est visible seulement chez des greffons avec rejet chronique.

Le processus de sénescence se produit aussi bien sur des reins âgés que sur des allogreffes rénales en rejet chronique. Ainsi le rejet chronique correspond à un vieillissement accéléré du rein. Le processus de sénescence touchant seulement le compartiment tubulointerstitiel, on peut alors le rendre responsable des lésions tubulointersticielles observées, à savoir, l'atrophie tubulaire. Il n'est en aucun cas lié au développement des lésions vasculaires ou glomérulaires du rejet chronique.

IV.2.2.3. Résumé des causes de la NCA :



IV.2.3. Clinique et histopathologie

La NCA (42) est caractérisée par un dysfonctionnement rénal progressif. Elle associe une fibrose intersticielle, une atrophie tubulaire, une vasculopathie et une glomérulopathie du transplant.

IV.2.3.1. La vasculopathie du transplant :

Rappelons brièvement la structure d'une artère chez l'homme sain (figure A). La couche la plus interne, appelée intima, est en contact avec le sang. Elle est composée d'une couche unique de cellules endothéliales qui constituent une barrière physique. L'intima repose sur une fine couche de tissu conjonctif fibreux élastique, la lamina interne. La media, constituant principal de l'artère, est formée de cellules musculaires lisses associées à des protéines fibreuses et élastiques, responsables de l'élasticité et de la souplesse de l'artère. La lamina externe assure la jonction avec l'adventice, tissu de soutien de l'artère. Ce tissu est riche en fibres de collagène, vaisseaux sanguins et nerfs.

L'athérosclérose du transplant peut être issue de trois processus distincts (Figure 23).

La prolifération et la migration des cellules musculaires lisses de la media à l'intima favorisent l'épaississement de l'intima. Se surajoutent l'élaboration de la matrice extra cellulaire, l'afflux des leucocytes résultant de la réponse inflammatoire. Cette hyperplasie myointimale concentrique et diffuse, ou endartérite proliférative, quand elle apparaît *de novo* sur les artères de moyen calibre, est très évocatrice d'un processus de rejet chronique conduisant à une dysfonction chronique du greffon (figure B).

D'autre part, face aux lésions artérielles occasionnées, l'organisme va essayer de les réparer en augmentant la synthèse de la matrice extra cellulaire. Ce remodelage artériel ne fait qu'aggraver le rejet chronique vasculaire du transplant (figure C).

La réduction de la lumière artérielle liée à l'épaississement de l'intima, au remodelage négatif artériel, peut être aussi la conséquence d'une vasoconstriction excessive de l'artère. Les cellules musculaires lisses de la media d'une artère saine sont sensibles aux stimuli vasodilatateurs physiologiques, tels que le NO. L'endothélium du transplant abîmé sera incapable de synthétiser du NO. La vasoconstriction fonctionnelle, par défaut de réactivité au NO des cellules endothéliales, est largement incriminée dans le processus de rejet chronique vasculaire (figure D).

L'obstruction progressive des artères provoque une ischémie d'aval très néfaste pour le greffon, jouant un rôle dans le processus d'atrophie tubulaire, de fibrose intersticielle et de sclérose glomérulaire. Ces lésions d'ischémie sont irréversibles.

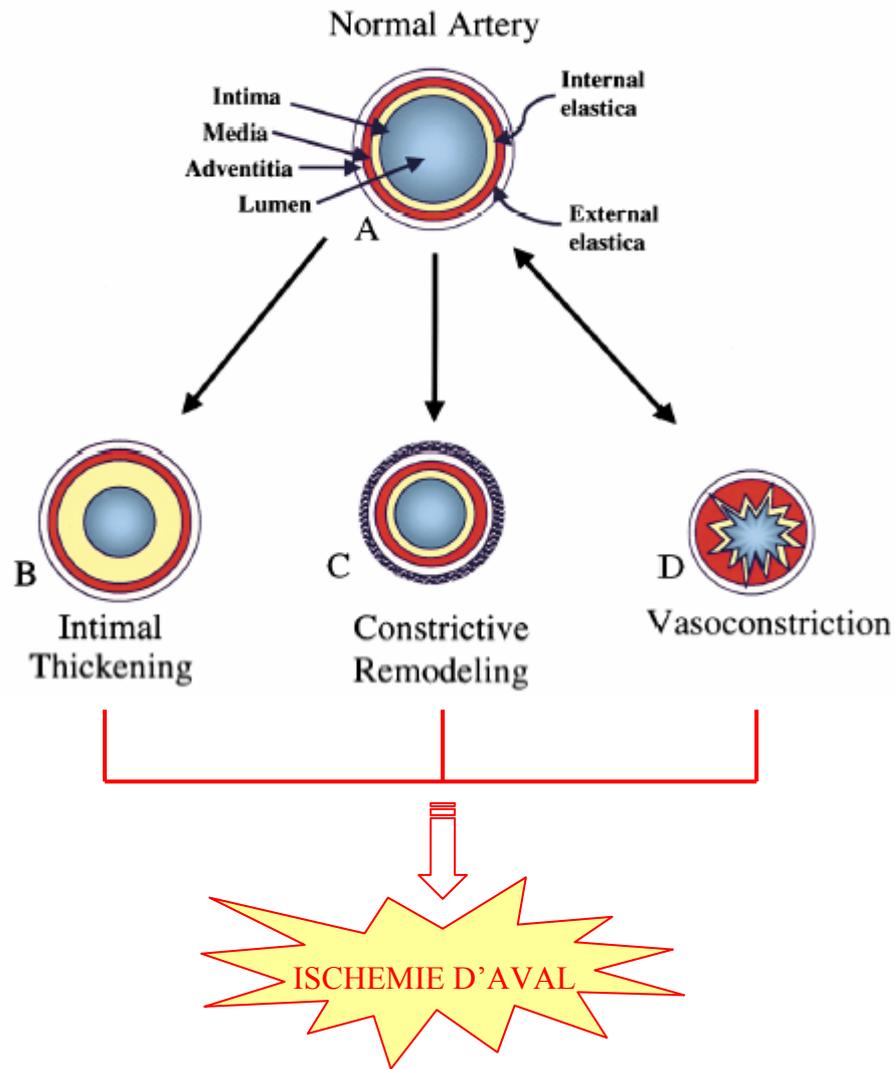


Figure 23 : Vasculopathie du transplant

De la même manière, les capillaires peritubulaires (PTC) peuvent être touchés ; on parle alors de capillaropathie du transplant (43). La microvascularisation rénale joue un rôle déterminant dans l'homéostasie et l'hémodynamisme rénaux. Toute lésion affectant la microvascularisation rénale contribue au dysfonctionnement progressif du greffon. Les lésions des capillaires peritubulaires se caractérisent par un aspect multilamellaire en plusieurs couches de leurs lames basales. Mais, en raison de leur taille infime, de telles lésions passent inaperçues lors d'examen histologiques de routine et ne peuvent se voir qu'en microscopie électronique.

IV.2.3.2. La glomérulopathie du transplant :

La glomérulopathie d'allogreffe est plus spécifique du rejet chronique, mais ne concerne que 15% des patients environ. Elle se manifeste par un dédoublement de la lame basale du glomérule, lui donnant une apparence évocatrice à double contour.

L'hypertension joue un rôle important dans la dysfonction glomérulaire du greffon (44). En effet, l'hypertension (pression systolique > 150mmHg) perturbe la régulation de la perfusion glomérulaire par l'artère afférente. L'hypertension glomérulaire conduit à l'activation du système rénine-angiotensine avec la production, au passage, de TGF- β . Cette cascade d'activation contribue au développement de sclérose et de fibrose glomérulaires, comme le décrit le schéma suivant (Figure 24).

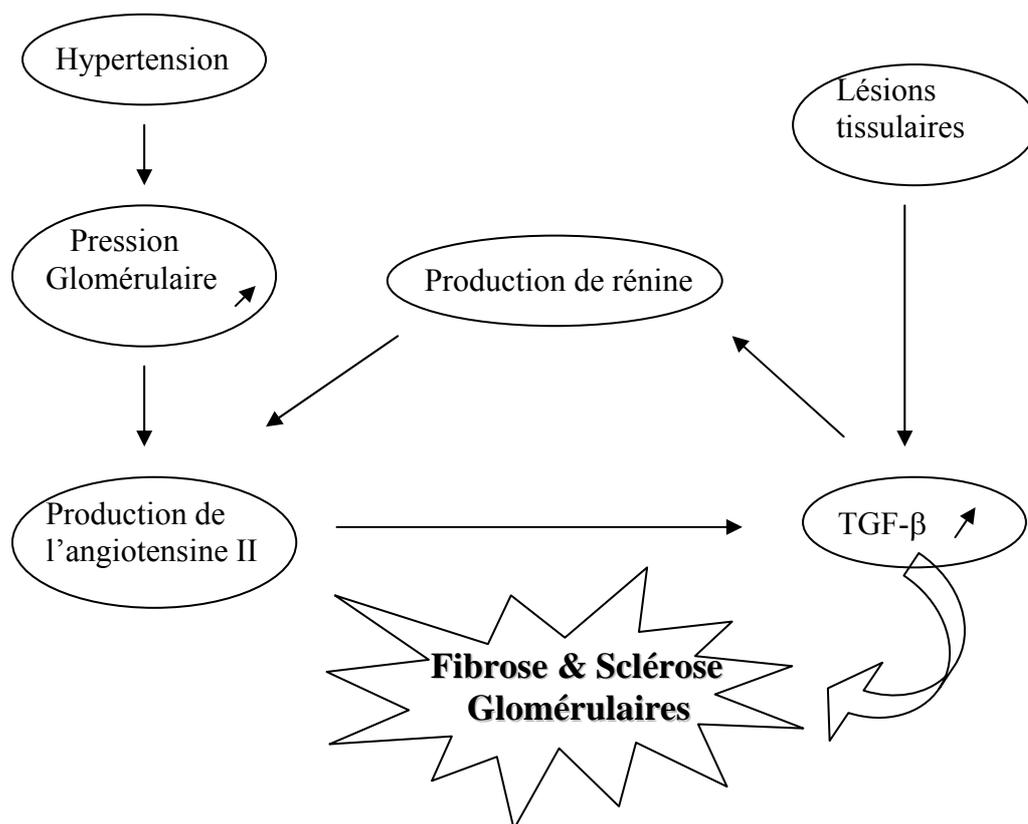


Figure 24 : Conséquences de l'hypertension glomérulaire

Les changements vasculaires chroniques observés (cf vasculopathie du transplant) ne sont pas à mettre en parallèle avec la glomérulopathie du transplant. Selon des études (44, 45), des patients avec une glomérulopathie ne présentent pas d'oblitération artérielle ou très

faiblement. Ce résultat indique alors que la glomérulopathie n'est pas liée à un mécanisme ischémique. Par ailleurs, la présence d'anticorps anti-HLA et le dépôt de fragment du complément, C4d, dans les capillaires peritubulaires suggèrent une composante humorale de la glomérulopathie du transplant. Ainsi, le dépôt de C4d constitue un marqueur du rejet humoral aigu et chronique.

Diagnostic différentiel : (45)

La glomérulopathie d'allogreffe peut se distinguer de la glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP) qu'elle soit récidivante ou *de novo* en utilisant des techniques de microscopie électronique et d'immunofluorescence. En effet, la microscopie électronique révèle bien le dédoublement de la membrane basale glomérulaire. Les patients avec une glomérulopathie d'allogreffe présentent un dépôt d'IgM supérieur à celui de la fraction C3 du complément, à l'inverse des patients avec une GNMP.

La glomérulopathie du transplant est associée à un mauvais pronostic.

IV.2.3.3. La fibrose intersticielle : (46)

Il s'agit d'un processus non spécifique du rejet d'allogreffe. La fibrose peut être initiée par des facteurs immunologiques, hémodynamiques ou encore métaboliques.

La NCA se caractérise par le développement excessif d'une fibrose et d'une sclérose altérant l'architecture tissulaire. Le greffon est exposé/soumis à de nombreuses agressions telles que les lésions engendrées par la mort cérébrale du donneur, la conservation prolongée du greffon (ischémie froide), les épisodes de rejets aigus, la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine... Ces agressions conduisent à une réduction de la masse rénale fonctionnelle. Sur le plan morphologique, il s'ensuit une adaptation structurale avec une hypertrophie compensatrice des néphrons résiduels. Au plan fonctionnel, la réduction du nombre de néphrons fonctionnels modifie les conditions circulatoires glomérulaires en diminuant la résistance artériolaire afférente (résistance pré-glomérulaire). Cette vasodilatation glomérulaire, en élevant le débit perfusant le capillaire glomérulaire, augmente la pression d'ultrafiltration et donc la filtration glomérulaire. Ce mécanisme compensatoire responsable de l'augmentation de la perméabilité glomérulaire induit des dommages tissulaires importants du greffon. Face aux lésions occasionnées, un tissu sain met en place une réponse

inflammatoire : induction de gènes de l'inflammation (RANTES, NFkB...), influx de cellules mononuclées, prolifération (myo)fibroblastes, dépôt et dégradation de matrice extracellulaire, synthèse et dépôt de collagène, libération de cytokines fibrogéniques (TNF α , TGF β , INF γ , PDGF...). Tous ces phénomènes sont impliqués dans le développement de la fibrose interstielle du transplant.

IV.2.3.4. Atrophie tubulaire : (47)

L'atrophie tubulaire est également rencontrée au cours de la NCA, de façon non spécifique. Elle peut être le résultat de lésions immunes ou de toxicité médicamenteuse vis-à-vis des tubules rénaux. Par exemple, durant le rejet aigu, les lésions observées au niveau de la membrane basale tubulaire sont associées au développement de l'atrophie tubulaire. Par contre, la tubulite engendrée lors du rejet aigu à médiation cellulaire ne conduit pas au processus d'atrophie tubulaire.

IV.2.3.5. Chronologie de la NCA : (48)

La NCA présente deux phases distinctes dans le temps et dans l'aspect histologique des lésions. La première phase est dominée par des dommages tubulointerstiels, réalisant une sorte de processus de rejet infraclinique (45,7% des biopsies à 3 mois). La deuxième phase, plus tardive, correspond à l'apparition de lésions microvasculaires et glomérulaires.

-1^{ère} phase :

Les lésions des PTC peuvent provoquer une hypoxie localisée, une ischémie chronique et une inflammation interstielle aboutissant à une atrophie tubulaire, au développement de lésions interstiellielles avec activation de fibroblastes. C'est pourquoi l'atrophie tubulaire, la fibrose interstielle se localisent essentiellement dans les zones dépourvues de PTC.

-2^{ème} phase :

La deuxième phase se caractérise par l'apparition de hyalinoses artériolaires, de gloméruloscléroses et de fibroses interstiellielles associées à la néphrotoxicité des inhibiteurs de calcineurine. 45,8% des biopsies, réalisées après la première année de la greffe, révèlent le

développement d'une hyalinose artériolaire. Cette anomalie s'accompagne par la suite d'une glomérulosclérose progressive et de dommages tubulointersticiels conduisant à une perte de la fonction du greffon. Dix ans après la transplantation, 37,3% des glomérules sont sclérosés, 58,4% des patients présentent une NCA sévère, essentiellement de type a (selon la classification de Banff).

IV.2.4. Prévalence

A partir de séries de biopsies dans différents centres, on estime entre 25 et 50% le nombre de patients présentant une NCA à 6 mois. Ces données sous-estiment la réalité puisqu'elles sont issues de biopsies dirigées. Les chiffres de prévalence seraient différents si des biopsies étaient pratiquées systématiquement dans les centres de transplantation rénale (49). La NCA peut arriver à n'importe quel moment après la transplantation, mais généralement, elle survient après le 6^{ème} mois. Schwarz et al. ont démontré que 37% des transplants indiquent des changements tubulointersticiels affectant plus de 5% de l'aire corticale du greffon au bout du 6^{ème} mois (50). D'autres études évoquent une apparition précoce de la NCA, 25 à 35% des cas au bout du 3^{ème} mois (48, 51).

La NCA répond faiblement au traitement d'attaque à base de corticostéroïdes ou d'anticorps, d'où la nécessité de connaître les facteurs de risque afin de prévenir son apparition.

IV.2.5. Facteurs de risque

IV.2.5.1. Rejet aigu

Un ou des épisodes de rejet(s) aigu(s) renforce(nt) la réponse immune et doivent être considérés comme élément prédictif de la DCG, surtout s'ils interviennent tardivement. Le nombre d'épisodes de rejet aigu et l'existence d'une composante vasculaire survenant dans les 3 mois suivant la transplantation, sont d'autres indices prédictifs de la DCG. Actuellement, l'incidence du rejet aigu a considérablement diminué depuis les premières transplantations, atteignant 15% voire moins de 10% dans certains cas. Par ailleurs, la notion de rejets infracliniques prend toute sa valeur, confirmant la nécessité de réaliser des biopsies systématiques précoces (à 3 mois, par exemple) (32). Une prise en charge efficace de ces

rejets infracliniques peut éviter les désordres histologiques à 6 mois et assurer une meilleure fonction rénale à 2 ans.

IV.2.5.2. Incompatibilité HLA :

L'influence de la compatibilité HLA est discutée.

IV.2.5.3. Retard dans la reprise de la fonction rénale : DGF (delayed graft function)

L'effet de la DGF sur la survie à court et long terme n'est pas clairement établi. Certains auteurs rapportent un effet négatif de la DGF (52, 53), tandis que d'autres n'ont établi aucun lien entre la DGF et la survie du greffon (54). Un rapport a montré que si des critères de sélection stricts ont été appliqués (cad respect de l'âge du donneur, la durée de l'ischémie...), la survie à long terme est très satisfaisante malgré une incidence élevée de la DGF (55).

IV.2.5.4. Facteurs de risque liés au donneur : (56)

L'âge du donneur (>50ans) est un facteur de risque. Chez l'adulte, à partir de 40ans, le flux sanguin rénal diminue de 10% par an. Cette diminution, liée en partie avec une réduction de la masse rénale, s'accompagne d'une augmentation de la résistance artériolaire afférente et efférente dans le cortex rénal. D'autre part, la masse musculaire diminuant avec l'âge, l'excrétion urinaire de la créatinine devient faible. Des biopsies réalisées sur des reins âgés ont montré une diminution du nombre et de la taille des glomérules. Pour la même créatininémie, la filtration glomérulaire chez un donneur âgé est sévèrement réduite par rapport à un jeune donneur (57, 58). Par ailleurs, des reins de donneurs âgés de plus de 40 ans présentent des fibroses intimes artériolaires, des hyalinoses artériolaires et des fibroses intersticielles (57, 59).

Les circonstances de décès du donneur sont à prendre en compte. La mort cérébrale du donneur (cf hypotension, choc) a de lourdes répercussions sur le rein. Après avoir déclaré la mort cérébrale du donneur, des interventions thérapeutiques (cf traitement dopaminergique) sont nécessaires afin de rétablir ou maintenir la circulation générale. Durant cette période critique, le taux de plaquettes s'effondre, il apparaît une CIVD (coagulation intravasculaire disséminée). Avant même d'être transplanté, le rein présente déjà des lésions endothéliales. Pendant l'arrêt cardiaque, le rein souffre des épisodes d'ischémie et de reperfusion (60). La libération de catécholamines et d'inotropes pharmacologiques provoque de nombreux spasmes à l'origine d'une hypoperfusion. La période précédant la transplantation est très

cruciale pour la suite ; les dommages causés par la mort elle-même, l'ischémie résultante et la reperfusion sont à prévoir (61).

IV.2.5.5. Facteurs de risque en relation avec la procédure de transplantation :

De nombreux paramètres doivent être contrôlés comme la durée de l'ischémie, le liquide de conservation du greffon.

IV.2.5.6. Facteurs de risque lié au receveur :

L'âge du receveur fait parti des facteurs de risque, d'autant plus, si un greffon pédiatrique est transmis à un adulte (inadéquation de la masse néphronique donneur/receveur).

Infections virales : CMV et virus BK (62)

Le CMV augmente la morbidité et la mortalité des transplantés. Le CMV infecte les cellules endothéliales et tubulaires. Les mécanismes sont variés et font intervenir une libération accrue de cytokines, de chemokines et de molécules d'adhésion tant au niveau endothélial que plasmatique. Le CMV crée ainsi un environnement favorable à une réaction inflammatoire locale. Une étude (63) a identifié une protéine, codée par des gènes viraux (IE-2, immediate early), présentant une forte homologie structurale avec une molécule du HLA de classe II. Plus précisément, le gène IE-2 code pour une séquence de 5 acides aminés que l'on retrouve au niveau de la chaîne β de HLA-DR. Cet allopeptide, similaire à celui de l'hôte, génère une réponse immunitaire dirigée contre lui ainsi que contre l'hôte. D'autres protéines codées par des gènes viraux du CMV ont été identifiées. Il s'agit d'une glycoprotéine MCH-1 like qui, en se liant avec la β 2 microglobuline, sert de leurre pour la réponse immunitaire.

Ce mimétisme moléculaire explique en partie comment le CMV participe au rejet d'allogreffe.

IV.2.5.7. Traitement immunosuppresseur

La néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine se manifeste directement par des lésions histologiques évocatrices à type de fibrose, de hyalinose artériolaire et de calcifications tubulaires. L'association des corticoïdes avec les inhibiteurs de la calcineurine aggrave les désordres métaboliques de type : hypertension artérielle, dyslipidémie et/ou diabète. Indirectement, ils participent à la dysfonction chronique du greffon.

IV.2.6. Facteurs de progression

IV.2.6.1. Atteinte de la fonction rénale : (64)

L'état de la fonction rénale pendant la première année post-transplantation est un paramètre influençant la survie à long terme. Une étude a examiné la relation entre le devenir à long terme du greffon et la fonction rénale durant la première année post-greffe. La présence d'une protéinurie est associée à un risque élevé de perte du greffon. La protéinurie et la créatininémie sont d'excellents marqueurs biologiques d'un pronostic défavorable à long terme.

IV.2.6.2. Hypertension : (44)

Les antécédents médicaux des transplantés aident à mieux appréhender ce problème. Généralement, la transplantation est la solution finale de maladies rénales en stade très avancé. Ce sont donc souvent des patients qui présentent un diabète et de l'hypertension. Ces facteurs de risque préexistants deviendront, après la transplantation, des facteurs de progression du dysfonctionnement du greffon.

IV.2.6.3. Facteurs métaboliques : (65)

Des facteurs métaboliques lipidiques et glucidiques contribuent au développement de l'athérosclérose, et, avec l'hypertension, accélèrent les perturbations cardiovasculaires. L'hyperlipidémie est fréquemment rencontrée chez les patients transplantés, 70% à 80% avec un taux élevé de cholestérol et 30 à 40% avec une hypertriglycémie. L'hyperlipidémie joue un rôle dans la pathogénèse artérielle du greffon.

IV.2.6.4. Tabac

Le tabac est un facteur de risque largement documenté (66). 24% des receveurs sont des fumeurs et 90% d'entre eux continuent de fumer après la transplantation. La cigarette augmente la production de substances vasoconstrictives et diminue la synthèse de vasodilatateurs physiologiques comme le NO. Cet effet amplifie la vasoconstriction existante.

IV.2.7. Prévention

La prévention de la DCG passe par la prise en charge de l'hypertension artérielle (valeurs maximales recommandées : 130/85 mmHg ou 125/75 mm Hg si la protéinurie dépasse 1 g/24h). L'hyperlipidémie est contrôlée par les statines. Une prophylaxie anti-CMV peut être envisagée.

L'objectif principal de la prévention de la DCG cible le rejet grâce à l'instauration de traitements immunosuppresseurs préventifs et curatifs.

Le rejet aigu, quasi constant en situation allogénique, est le plus accessible aux traitements préventifs ou curatifs immunosuppresseurs. En effet, grâce aux traitements immunosuppresseurs, les épisodes de rejet aigu surviennent dans 10 voire 20% des cas et n'entraînent que des altérations modestes de la fonction de l'organe, généralement bien contrôlées par l'administration d'un bolus de méthylprednisolone.

Les courbes de survie des greffons en fonction du temps indiquent que les stratégies immunosuppressives efficaces sur le rejet aigu restent inadaptées pour le rejet chronique. En effet, ces traitements n'empêchent pas l'apparition et la progression de la fibrose évaluée entre 3 et 5% de perte fonctionnelle par an pour le rein.

V. TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

V.1. Rappel sur les principaux traitements

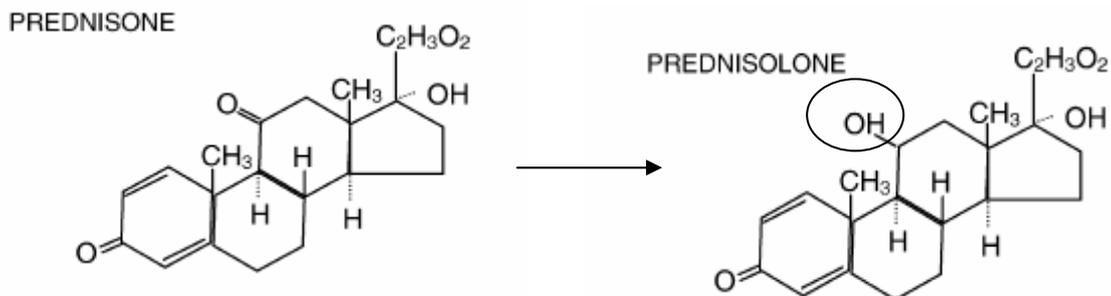
(67, 68, 69, 70)

Il est possible de classer les immunosuppresseurs utilisés en thérapeutique en 5 groupes selon leur mécanisme d'action :

- les régulateurs de l'expression des gènes : dont les représentants principaux sont les glucocorticoïdes ;
- les inhibiteurs de kinases/phosphatases : dont les principales cibles sont la calcineurine, la p38kinase, la JNK... ;
- les inhibiteurs de la synthèse *de novo* des purines : MMF ;
- les agents alkylants : cyclophosphamide, moins fréquent dans les protocoles (non détaillés ici).

V.1.1. Les corticostéroïdes:

Les corticostéroïdes sont utilisés principalement en traitement d'attaque pour prévenir ou traiter les épisodes de rejet aigu. Les deux principaux corticoïdes utilisés en transplantation sont la prednisone (Cortancyl®) et la prednisolone (Solupred®), dont voici ci-dessous les structures.



La prednisone est transformée par le foie en une forme active, la prednisolone.

Les effets immunosuppresseurs sont nombreux : stabilisation de la membrane lysosomale, suppression de la synthèse de prostaglandine, diminution de la libération de médiateurs de l'inflammation (histamine, bradykinine) et réduction de la perméabilité capillaire.

Les corticostéroïdes forment un complexe cytoplasmique avec leur récepteur qui devient alors activé suite à la libération d'une protéine HSP90 (heat shock protein 90). Une fois dimérisé et phosphorylé, le complexe transite vers le noyau pour se fixer sur des séquences promotrices spécifiques aux glucocorticoïdes, la séquence GRE (Glucocorticoid response element). Cette fixation entraîne des modifications conformationnelles de l'ADN responsable de la régulation de la transcription de certains gènes. Parmi ces gènes, le gène codant pour la protéine I κ B, inhibiteur intracellulaire du facteur de transcription NF κ B (Figure 25). Ce facteur contrôle la transcription de nombreux gènes de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, IL-2, IL-6, IFN γ et le TNF β . L'IL-2 est une cytokine essentielle dans l'activation et la prolifération lymphocytaire. Les glucocorticoïdes agissent non seulement sur les lymphocytes T mais aussi sur les macrophages/monocytes et diminuent le nombre de CD4⁺ circulants.

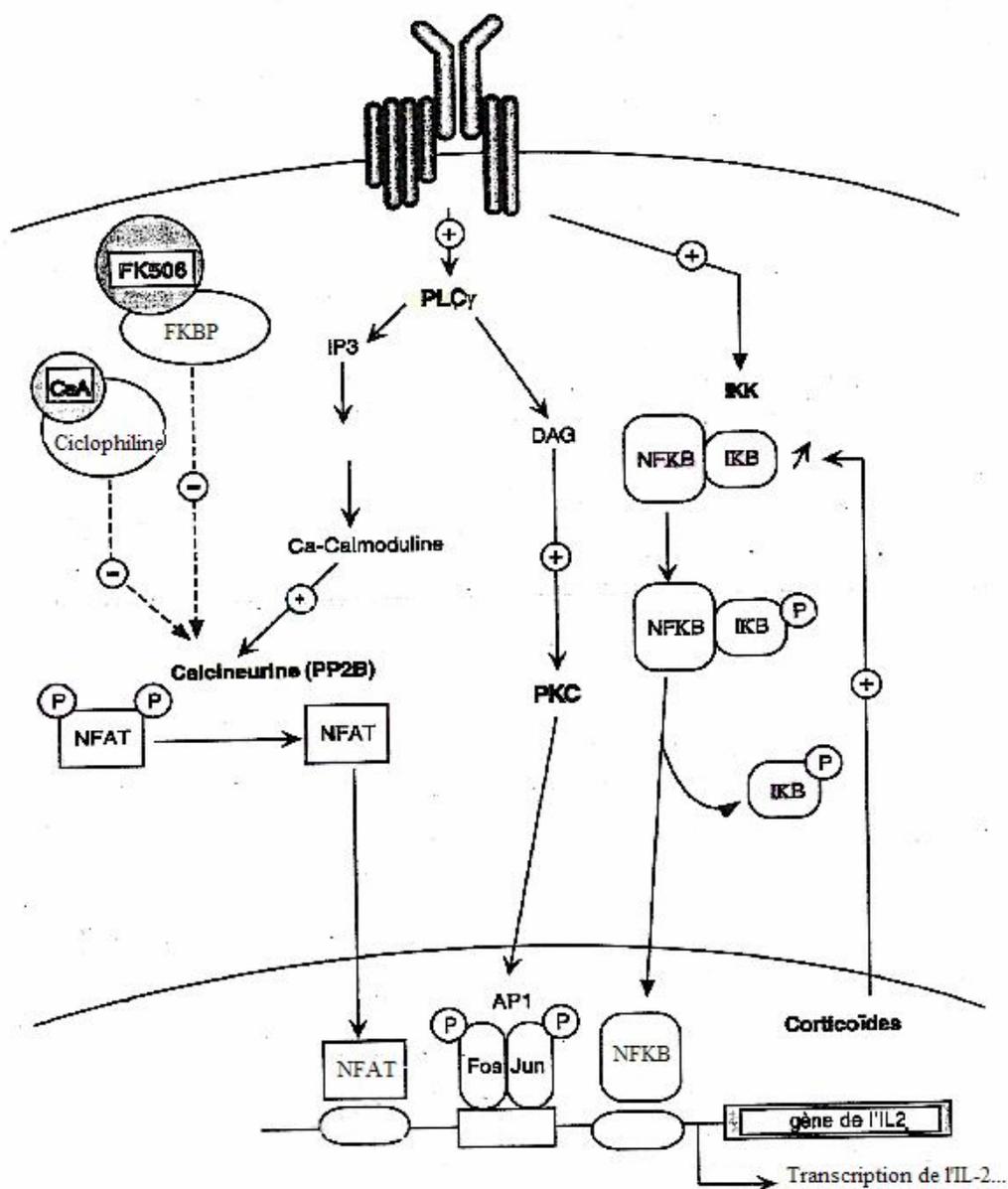


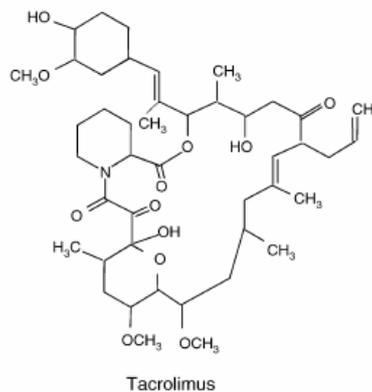
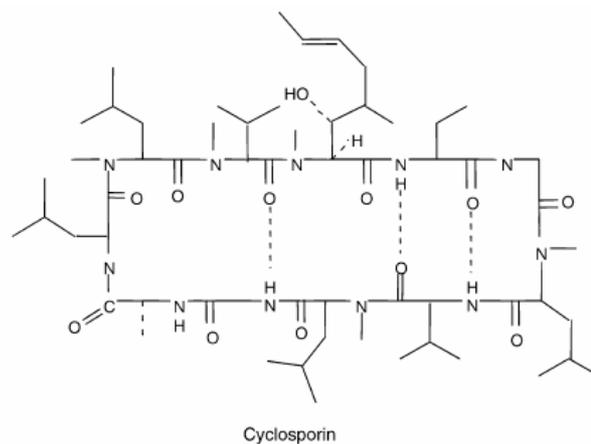
Figure 25 : Mécanisme d'action des corticoïdes et des inhibiteurs de calcineurine

V.1.2. Les inhibiteurs de kinases/phosphatases :

Cette classe regroupe la rapamycine et les anti-calcineurines, cyclosporine (CsA) et tacrolimus (FK506).

V.1.2.1. Les anti-calcineurines : CsA (Neoral®, Sandimmun®) et tacrolimus (Prograf®) :

La cyclosporine A est un polypeptide antibiotique de 11 acides aminés, liposoluble, extrait du champignon *Tolypocladium inflatum*. Le tacrolimus, appelé aussi FK 506, est également un métabolite d'origine fongique, de structure macrolide, isolé à partir de *Streptomyces tsukubaensis*.



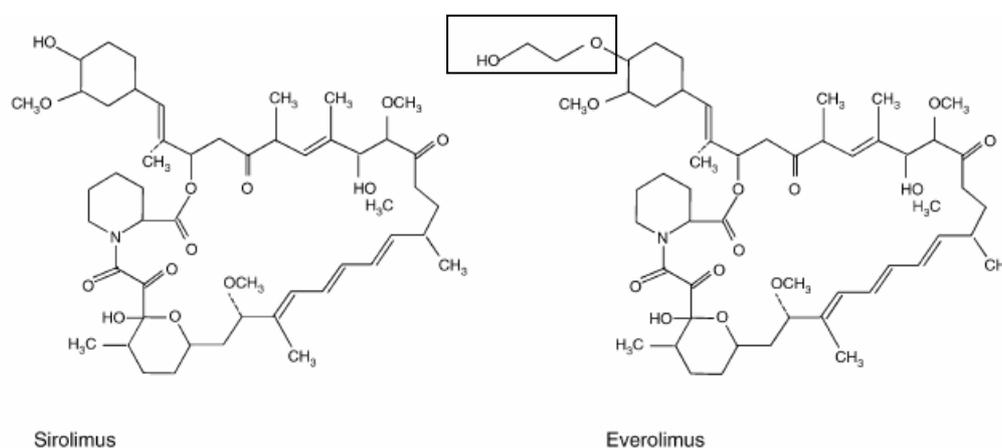
Leur mécanisme d'action est largement documenté. L'interaction entre le TCR et le complexe CMH-alloantigène active entre autre la voie calcique (activation de la PLC, augmentation du

calcium intracellulaire). Le calcium fixé à la calmoduline active une phosphatase, la calcineurine qui active à son tour un facteur de transcription, le NFAT. Le NFAT activé transite vers le noyau où il augmente la synthèse de cytokines participant à la réaction immunitaire : l'IL-2, IL-3, IL-4, IFN γ et le TNF β .

Les anti-calcineurines doivent se lier à des immunophilines (ciclophiline et FK-Binding Protéin) afin de stabiliser la configuration tertiaire des protéines. La CsA associée à la ciclophiline et le tacrolimus à la FKBP inhibent la calcineurine et ainsi l'activation du NFAT. Ces molécules bloquent la production Ca-dépendante de cytokines, comme l'IL-2, essentielles pour la réponse immunitaire (Figure 25).

V.1.2.2. Le sirolimus ou rapamycine (Rapamune®) et l'everolimus (Certican®):

Le sirolimus est une lactone macrocyclique issue de la fermentation d'un actinomycète *Streptomyces hygroscopicus*, tandis que l'everolimus, est obtenu après des modifications structurales du sirolimus dans le but d'améliorer l'absorption.



Les deux composés doivent se lier à l'immunophiline FKBP, d'où l'interaction médicamenteuse avec le tacrolimus. Bien que la rapamycine ait une très grande homologie structurale avec le FK506, elle n'a pas la même cible d'action moléculaire. Le complexe rapamycine (ou everolimus)-FKBP inhibe une sérine/thréonine kinase, la mTOR (mammalian target of rapamycine). Cette kinase contrôle la progression du cycle cellulaire IL-2 dépendant

du lymphocyte T. L'activation par la mTOR des CDK (cyclin dependante kinase) assure le passage de la phase G1 à la phase G2 (Figure 26). La rapamycine agit donc sur des lymphocytes Th activés à une étape plus tardive que la CsA et le tacrolimus. Elle n'empêche pas la synthèse de l'IL-2 mais bloque ses effets prolifératifs.

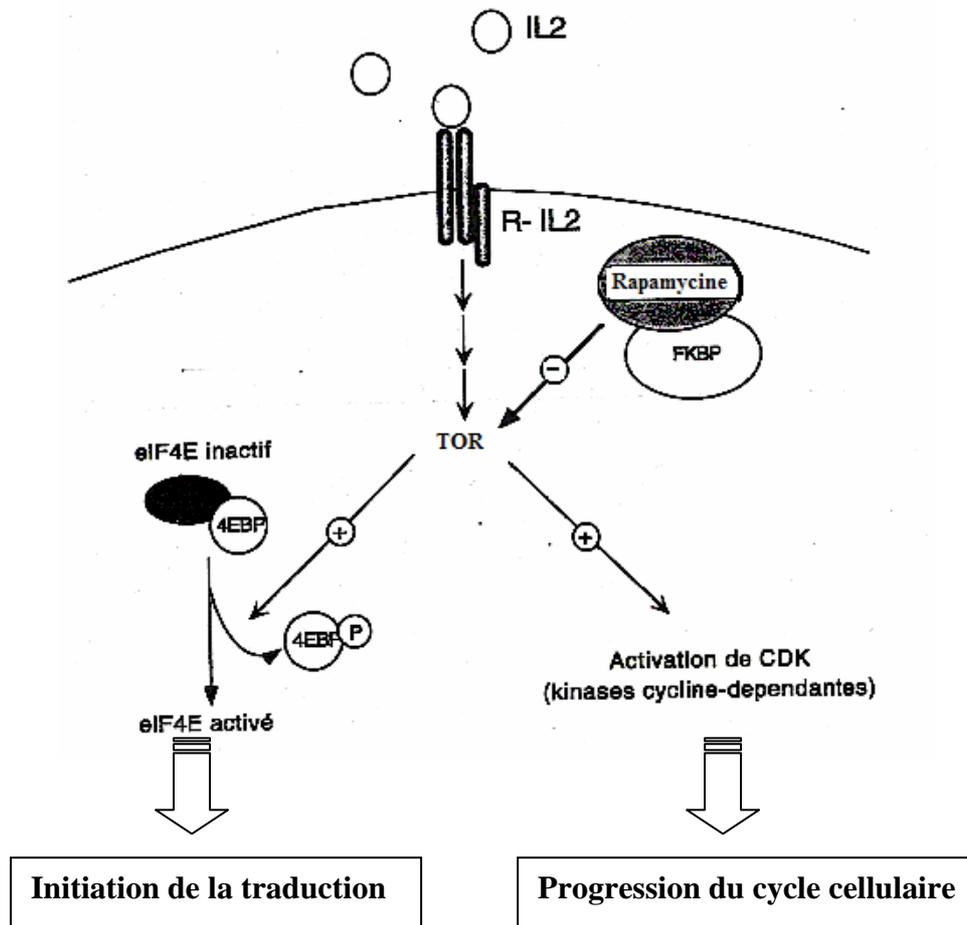


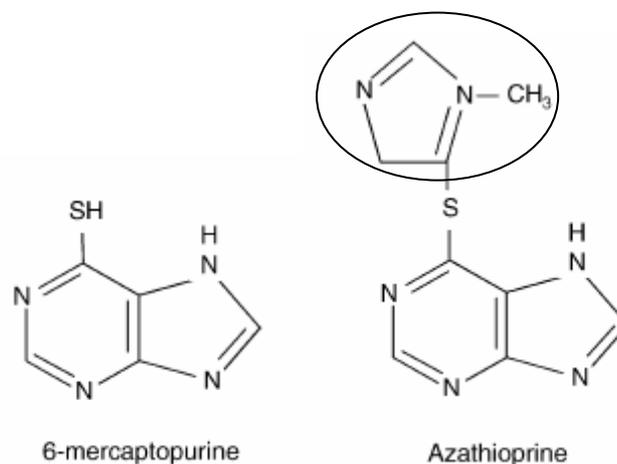
Figure 26 : Mécanisme d'action de la rapamycine

V.1.3. Les inhibiteurs de la synthèse de novo des purines :

Le prolifération cellulaire nécessite une phase de synthèse de l'ADN, appelée phase S, qui comprend aussi bien la synthèse des bases puriques que pyrimidiques. Les lymphocytes utilisent principalement la voie de synthèse *de novo* (voie de synthèse totale), ils sont donc très sensibles à l'inhibition de cette voie.

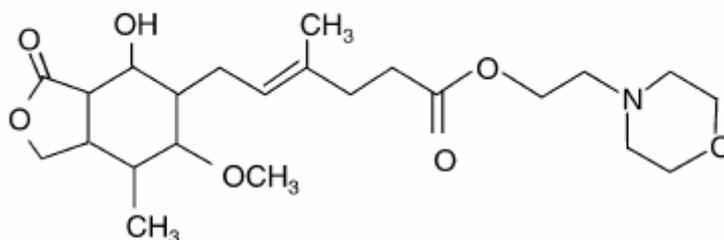
V.1.3.1. Molécules de 1ère génération : azathioprine (Imurel®) :

Cette molécule agit essentiellement sur les lymphocytes T. Il s'agit d'un analogue structural des bases puriques. L'azathioprine est une prodrogue de la 6-mercaptopurine. L'adjonction d'un radical nitroimidazole sur la 6-mercaptopurine protège l'azathioprine d'une métabolisation trop rapide. Le composé actif, la 6-mercaptopurine, subit un métabolisme intracellulaire conduisant à des nucléotides thiopuriques actifs pouvant s'intégrer dans l'ADN cellulaire et ainsi perturber la synthèse de l'ADN. Cette instabilité de l'ADN cellulaire se traduit par des cassures chromosomiques irréversibles.



V.1.3.2. Molécules de seconde génération : le mycophénolate mofétil (MMF) Cellcept®

Mycophenolate Mofetil



Le MMF agit essentiellement au niveau du lymphocyte T. Le MMF, prodrogue de l'acide mycophénolique (MPA), inhibe de manière non compétitive et réversible l'inosine monophosphate deshydrogénase (IMPD). Cette enzyme est essentielle dans la synthèse *de novo* des purines. Elle transforme l'inosine monophosphate (IMP) en guanosine

monophosphate (GMP), précurseur d'un composé de l'ARN, la guanosine triphosphate (GTP) et d'un composé de l'ADN, la deoxyguanosine triphosphate (dGTP). L'inhibition de l'IMPD entraîne alors une déplétion en GTP et en dGTP. Ainsi par défaut de synthèse d'ADN et d'ARN, le cycle cellulaire reste bloqué en phase S et la traduction des protéines est interrompue.

D'autres mécanismes interviennent sur des types cellulaires autre que le lymphocyte T. Par exemple, le MMF inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des cellules mésangiales. Cette inhibition est intéressante dans le rejet chronique de l'allogreffe. Le MMF peut induire l'apoptose des lymphocytes et monocytes/macrophages, et ainsi, induire une tolérance vis-à-vis d'alloantigènes.

D'autres hypothèses ont été émises concernant l'inhibition de la glycosylation et de l'expression des molécules d'adhésion. Le MMF inhibe la glycosylation par déplétion cytoplasmique des stocks de GTP et de dGTP. Parmi les glycoprotéines concernées par ce phénomène, il y a les molécules d'adhésion. Ainsi le MMF perturbe le passage transendothélial des leucocytes, étape importante dans la réaction immunitaire (71).

V.1.4. Les bioréactifs : traitement d'induction :

V.1.4.1. Anticorps polyclonaux :

Ces bioréactifs sont composés d'anticorps dirigés contre de nombreuses molécules de surface des lymphocytes humains. Ils sont obtenus par immunisation d'animaux (lapin ou cheval) avec des lymphocytes humains. Leur tolérance clinique est mauvaise du fait de leur origine animale.

Une administration courte de ces anticorps est préférable pour traiter notamment les rejets aigus devenus résistants aux stéroïdes (72). L'efficacité d'injections répétées d'anticorps diminue du fait de la synthèse d'immunoglobulines xénospécifiques.

Quelques spécialités :

Sérums anti-lymphocytaires : Thymoglobuline® (lapin), Lymphoglobuline® (cheval)

V.1.4.2. Anticorps monoclonaux :

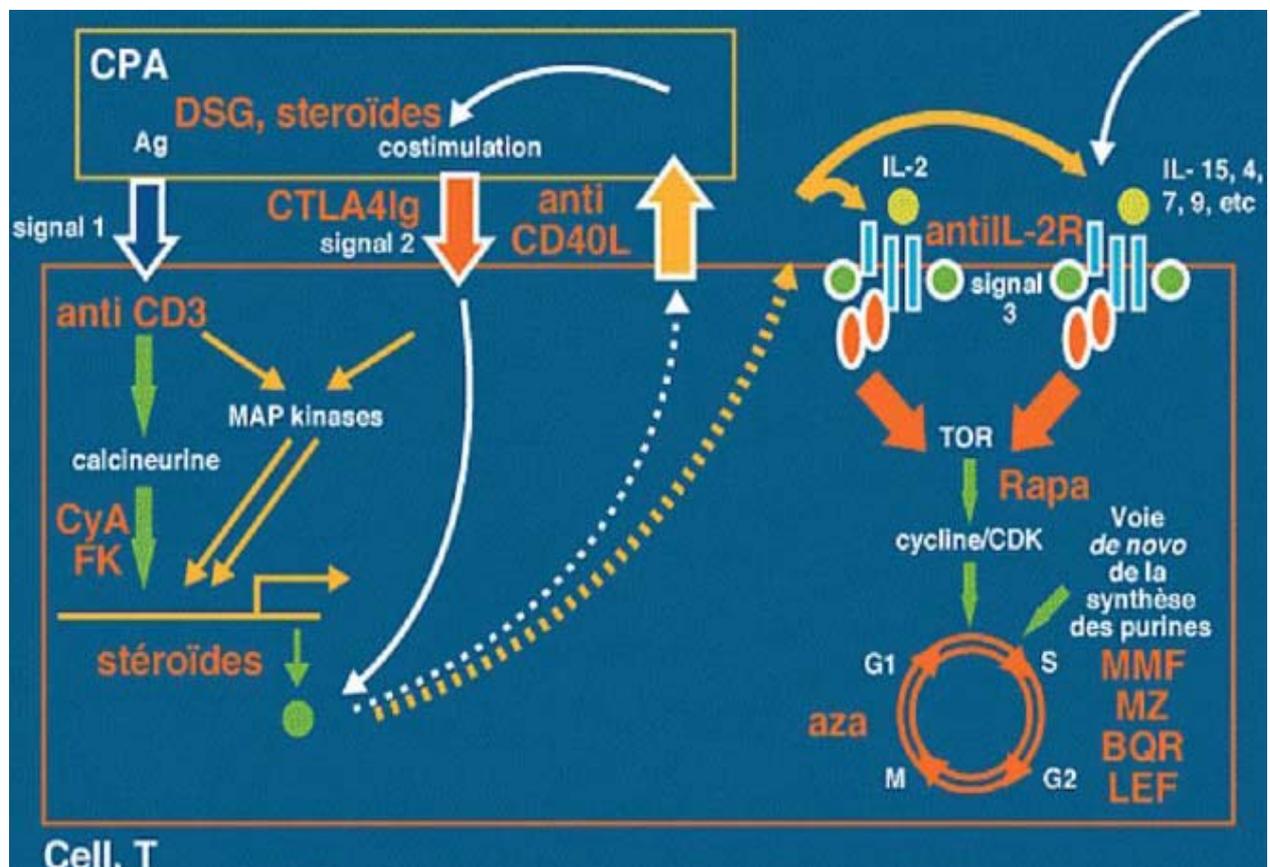
Les anticorps monoclonaux utilisés en thérapie immunodépressive sont dirigés contre une molécule de surface du lymphocyte en particulier. Ils ont donc une action beaucoup plus

ciblée par rapport aux sérums polyclonaux. Leur préparation se fait à partir de cellules B qui secrètent toutes le même anticorps contre une molécule de surface des cellules T. On fusionne les cellules B, issues de souris préalablement immunisées avec les lymphocytes T humains, avec des cellules de myélome qui confèrent aux cellules B un caractère immortel. Les hybridomes obtenus secrètent tous le même anticorps. Ces hybridomes seront ensuite clonés. Il existe plusieurs types d'anticorps monoclonaux afin de prévenir l'immunisation du receveur envers ces protéines animales : anticorps recombinants chimériques (seule la région variable de l'anticorps est d'origine murine), anticorps humanisés (seule la région hypervariable est d'origine murine).

Quelques spécialités :

Le muronomab-CD3 ou OKT3 (Orthoclone®) dirigé contre le CD3 du lymphocyte T activé ou non. Le basiliximab (Simulect®) et le Daclizumab (Zenapax®) sont dirigés contre le récepteur de l'IL-2 ce qui leur vaut une spécificité d'action intéressante.

V.1.5. Récapitulatif des cibles d'action des molécules immunosuppressives



V.2. Nouvelles voies de recherche :

Objectifs de la molécule idéale :

- Offrir l'immunosuppression optimale afin de prévenir les épisodes de rejets sans induire les effets indésirables liés à l'état d'immunosuppression généralisé (infections, Cancer...);
- Garantir la meilleure tolérance (notamment envers le rein).

V.2.1. La CPA comme cible d'action cellulaire:

De nouvelles voies de recherche consistent à cibler non plus le lymphocyte T mais la CPA. Parmi les CPA, la cellule dendritique assure un rôle majeur dans la présentation indirecte des alloantigènes aux lymphocytes T. Bloquer la maturation de la cellule dendritique, et donc indirectement la présentation, empêcherait ainsi l'activation initiale du lymphocyte T. C'est ce mécanisme qui est décrit pour les glucocorticoïdes (73, 74), la vitamine D (75), l'aspirine (76) ou encore le MMF (77). Les voies p38MAPK et NFkB interviennent dans la maturation de la cellule dendritique en régulant l'expression des molécules du CMH, les molécules de co-stimulation CD80/CD86, CD40 (78). Ainsi, des molécules possédant par exemple un potentiel inhibiteur de la voie NFkB pourraient avoir des propriétés immunosuppressives intéressantes. L'avantage de cibler la CPA est de limiter les risques liés à l'immunosuppression.

V.2.2. Inhiber une voie spécifique des lymphocytes T: la voie Jak3-STAT5:

La voie Jak3-STAT5 est une voie spécifique des lymphocytes T. Jak3 est une sérine/thréonine kinase associée au domaine intracellulaire de la chaîne γ du récepteur de l'IL-2. Après interaction de l'IL-2 avec son récepteur, Jak 3 activée phosphoryle STAT5 (facteur de transcription). STAT5 activé se dimérise et migre vers le noyau où il régule la transcription de nombreux gènes impliqués dans la prolifération et la survie cellulaire IL-2 dépendantes. Parmi ces gènes, celui codant pour la chaîne γ du récepteur de l'IL-2, chaîne responsable de l'augmentation de l'affinité de l'IL-2 pour son récepteur. Ainsi, par l'intermédiaire de la voie Jak3-STAT5, le lymphocyte T s'autoactive en exprimant à sa surface la chaîne γ . Il devient ainsi plus sensible à l'action de l'IL-2.

C'est à partir de ces observations que des essais de synthèse d'inhibiteurs de Jak3 ont été entrepris (79). La structure tridimensionnelle de la kinase, notamment par des techniques de cristallographie par rayons X, n'a pas encore été identifiée entièrement. Face à ce manque d'informations, la modélisation d'un inhibiteur de Jak3 est difficile, d'autant plus qu'il existe une forte homologie structurale entre les domaines kinases des différentes Jak (62% entre Jak 2 et Jak3). Cependant, ces problèmes ont pu être contournés donnant naissance à quelques composés intéressants. C'est le cas de la tyrphostine, AG 490, inhibiteur de la prolifération lymphocytaire IL-2 dépendante. Des essais chez des rongeurs ont indiqué un effet bénéfique mineur sur la survie du greffon. Associé avec la CsA, cet effet amplifié devient intéressant ; action synergique non retrouvée dans l'association AG490-Sirolimus. De même, le PNU156804 bloque la voie Jak3-STAT5. Ce composé, testé sur un modèle d'allogreffe de cœur chez le rat, allonge la survie de l'allogreffe jusqu'à 100 jours en association avec la CsA. Etant donné qu'il s'agit d'inhibiteurs de kinases spécifiques de lymphocytes T, on peut espérer une meilleure tolérance de ces composés.

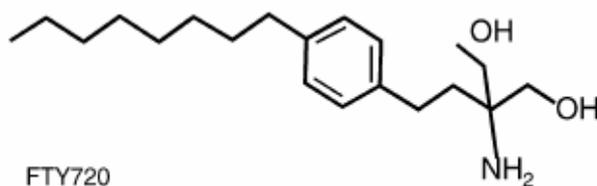
V.2.3. Le FK-778 :

Il s'agit de l'analogue du léflunomide. Il présente le même mécanisme d'action, inhibition de l'enzyme responsable de la synthèse *de novo* des bases pyrimidiques.

Le FK778 en association avec le tacrolimus présente une bonne tolérance mais la dose optimale reste encore à déterminer (80). Le FK 778 semble, selon des études précliniques, prévenir le développement de vasculopathie du greffon (81, 82).

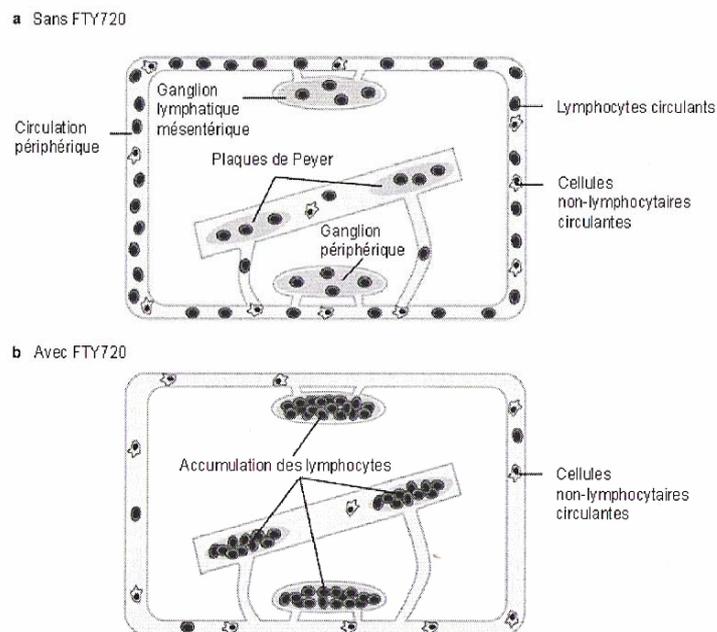
V.2.4. Le FTY-720 : (83)

Ce composé est un analogue synthétique de la myriocyne, extrait du champignon *Isaria sinclairii*.



Cette molécule représente un nouveau concept dans le domaine de l'immunosuppression qui consiste à protéger le greffon contre les cellules T sans pour autant altérer la capacité de l'organisme à réagir face aux infections posttransplantation.

Le FTY-720 entraîne une accumulation des lymphocytes au niveau des organes lymphoïdes secondaires (plaque de Meyer, ganglions lymphatiques mésentériques et périphériques). Il s'ensuit alors une déplétion de lymphocytes circulants, c'est-à-dire, une lymphocytopenie (Figure 27).



a) Distribution des lymphocytes en l'absence de traitement par le FTY720.

b) Séquestration des lymphocytes au niveau des plaques de Peyer et des ganglions lymphatiques périphériques et mésentériques.

Figure 27 : Mécanisme d'action du FTY720

Le mécanisme moléculaire incriminé est l'up régulation de l'expression des intégrines $\alpha 4/\beta 7$ à la surface lymphocytaire. Ces intégrines se lient aux molécules d'adhésion exprimées à la surface des cellules endothéliales des organes lymphoïdes secondaires. Une fois en contact avec l'endothélium de ces organes, les lymphocytes migrent vers les tissus lymphoïdes, réduisant ainsi la probabilité d'infiltration du greffon.

V.2.5. Inhiber les signaux de co-stimulation des cellules T :

En absence des signaux de co-stimulation (B7/CD28 ou CTLA-4 et CD40/CD40L), le lymphocyte T devient anergique. L'inhibition de ces signaux offre des perspectives intéressantes dans le domaine de la transplantation. La molécule CTLA4-Ig est un inhibiteur compétitif de CD28 (affinité vingt fois supérieure pour B7 par rapport à CD28). De même, l'interaction CD40/CD40L peut être bloquée par un anticorps monoclonal anti-CD40L. Ces molécules, CTLA4-Ig et l'anticorps monoclonal anti-CD40L, ont allongé de 150 jours la survie de l'allogreffe rénale chez des singes.

V.2.6. Inhiber les molécules d'adhésion

Le processus de recrutement des lymphocytes au niveau du greffon est fortement dépendant des molécules d'adhésion (ICAM1/LFA1, CD2/LFA3).

Il existe plusieurs anticorps monoclonaux tels que l'anti-ICAM1 (enlimomab), l'anti-LFA1 (odulimomab) qui bloquent l'interaction ICAM-1/LFA-1 et l'anti-CD2 (BTI-322) qui bloque l'interaction CD2/LFA3.

V.3. Efficacité clinique : évaluation des différents protocoles en transplantation rénale :

V.3.1. L'azathioprine (=AZA) :

L'azathioprine est généralement utilisé en association avec un inhibiteur de calcineurine et un stéroïde. Cette association présente l'avantage de pouvoir utiliser la CsA en discontinu ou de l'arrêter au bout d'un an, et ainsi, d'améliorer la fonction rénale (84).

V.3.2. Le mycophénolate mofétil (=MMF):

L'efficacité du MMF en transplantation rénale a été rapportée par trois grandes études randomisées menées en double aveugle. Deux d'entre elles comparent l'effet du MMF à l'AZA et la troisième au placebo chez des receveurs sous CsA et corticostéroïdes (85, 86, 87). Deux doses de MMF ont été testées : 2g/jr et 3g/jr. Bien que l'efficacité à 3g/jr soit

supérieure, de nombreux centres utilisent le MMF à 2g/jr pour limiter la survenue des effets indésirables. Ces études révèlent que le MMF diminue significativement l'incidence du rejet durant la première année. De 40,8% chez les groupes placebo et sous AZA, l'incidence est réduite à 19,8% chez les patients avec 2g/jr de MMF et à 16,5% chez les receveurs avec 3g/jr de MMF (88). Le MMF nécessite moins le recours aux anticorps pour traiter les épisodes de rejets aigus. Par ailleurs, le MMF diminue de plus de la moitié le taux de perte du greffon pendant la première année par rapport aux patients sous AZA (2,6% versus 6,3%). D'autres études effectuées sur une plus longue durée, 3-4 ans, rapportent que le MMF améliore la survie de la greffe (89).

L'inhibition *in vitro* de la prolifération de cellules musculaires lisses par le MMF laisse présager un effet positif du MMF sur la NCA. L'incidence de la NCA est de 46% chez le groupe ayant reçu du MMF et de 71% pour l'azathioprine. Bien que réalisée sur un groupe restreint de patients, cette étude suggère un effet bénéfique du MMF sur la NCA (90).

V.3.3. Les inhibiteurs de calcineurine (IC) :

Des essais randomisés ont comparé l'effet du tacrolimus versus CsA chez des patients recevant un des deux inhibiteurs de calcineurine en association avec l'azathioprine et un stéroïde. Au bout de 6 mois, l'incidence du rejet aigu est plus faible chez le groupe traité par le tacrolimus (19,6% versus 37,3%) (91). On ne note pas de différence significative concernant la survie de la greffe. Ce résultat est nuancé notamment chez des patients présentant une DGF ou une nécrose tubulaire, chez qui le tacrolimus améliore la fonction rénale allongeant ainsi la survie du greffon de 23% par rapport à la CsA (92).

V.3.4. Corticothérapie :

Depuis plus de 40 ans, les corticostéroïdes jouent un rôle important dans la prévention et le traitement du rejet aigu en transplantation rénale. Leurs nombreux effets secondaires ont cependant suscité une volonté de développer des protocoles d'immunosuppression comportant moins de corticoïdes voire pas du tout. Malheureusement l'expérience montre, qu'à ce jour, l'absence de recours aux corticostéroïdes augmente le risque de rejet aigu et de néphropathie chronique de l'allogreffe.

V.3.4.1. Protocoles CsA + AZA +/- corticostéroïdes :

Une étude italienne sur 6 ans montre que la survie est moindre pour les patients traités avec de la CsA seule sans corticostéroïdes (93). Une étude réalisée chez des patients en bithérapie, CsA-AZA, indique un résultat plus mitigé puisque 50% des patients ont recours aux corticostéroïdes en raison du rejet aigu (94).

C'est pourquoi, face à ces constats, il a été envisagé d'établir une période de sevrage des corticostéroïdes caractérisée par une diminution progressive des doses. Ce sevrage s'accompagne de bénéfices encourageants pour le patient : réduction de la pression artérielle (95, 96), de la cholestérolémie (97), correction du diabète cortico-induit (98, 99), accélération de la croissance chez les enfants (100, 101)... Mais le risque de rejet aigu persiste.

L'introduction de nouveaux immunosuppresseurs a suscité un regain d'intérêt pour une immunosuppression sans corticostéroïdes avec un rapport bénéfice-risque acceptable.

V.3.4.2. Protocoles CsA + MMF :

Une étude a été réalisée chez des receveurs sous CsA et MMF, avec ou sans arrêt des corticostéroïdes (10-15mg/jour) au troisième mois (102). L'incidence de rejet aigu durant la première année est de 30,8% chez le groupe avec sevrage et de 9,8% dans le groupe sans sevrage. Il n'y a aucune différence entre les deux groupes concernant la survie à un an. Cependant, le groupe avec sevrage présente une augmentation de la créatininémie, une réduction significative de la cholestérolémie et nécessite moins le recours aux anti-hypertenseurs. D'autres études confirment ces résultats (103, 104).

Mais, l'introduction d'un traitement d'induction (Ac mc, globulines anti-lymphocytaires) durant la période de sevrage des corticostéroïdes permet de réduire de moitié l'incidence de rejet aigu (15%) (105).

V.3.4.3. Protocole Tacrolimus + MMF :

Cette association permet d'effectuer un sevrage précoce (< 1 mois) des corticostéroïdes prévenant ainsi l'apparition des effets indésirables de la corticothérapie (106, 107).

V.3.4.4. SIR + CsA:

Bien que l'expérience acquise à ce jour avec un traitement à base de sirolimus soit limitée, il est cependant possible d'affirmer l'efficacité de l'association CsA-SIR dans la réduction de l'incidence du rejet aigu, comme l'illustre une étude (108) où l'incidence est inférieure à 7%.

De nombreux essais ont indiqué l'efficacité équivalente, en terme de survie et d'incidence du rejet aigu, du sirolimus et de la CsA, et ce, quels que soient les protocoles d'association thérapeutiques (109, 110). Le sirolimus présente la même efficacité que la CsA mais un profil de toxicité différent de celui de la CsA ; il s'agit donc d'une alternative intéressante aux IC. Suite à ces résultats, de nombreux protocoles ont été envisagés comme le reflètent ces tableaux.

(111)	Incidence du rejet à 6 mois	Survie à 6 mois
SIR 5mg/jr + CsA + CS	11%	NS (Non Significatif)
SIR 2mg/jr + CsA + CS	19%	
Placebo + CsA + CS	37%	

(112)	Incidence du rejet à 6 mois	Survie à 12 mois du greffon et du receveur
SIR 5mg/jr + CsA + CS	16,8%	NS
SIR 2mg/jr + CsA + CS	18,7%	
AZA + CsA + CS	32,3%	

Parallèlement, on note une augmentation de la créatininémie pour les protocoles associant SIR et CsA.

Le sirolimus associé au tacrolimus assure une meilleure efficacité comparativement à la CsA, comme l'indique ce tableau (113, 114) :

	Rejet aigu à 1 an
SIR + tacrolimus	4%
SIR + CsA	14%

Le sirolimus permet d'interrompre l'administration de la CsA sans engendrer une réduction de la survie du patient et du greffon comme en témoigne une étude européenne réalisée sur 525 patients (111, 116).

(115, 116)	Survie du patient (2ans)	Survie du greffon (2ans)
SIR + CsA + CS	94%	91,2%
SIR + CsA + CS Puis arrêt de la CsA au 3 ^{ème} mois	95%	93,5%

L'arrêt de la CsA s'accompagne d'une amélioration de la créatininémie, de la clairance à la créatine et de la pression artérielle. Des biopsies ont révélé un moindre taux de NCA.

V.3.4.5. Everolimus :

L'everolimus présente le profil d'efficacité clinique similaire au sirolimus. L'everolimus (3mg/jr) ne provoque que 15% de rejet aigu comme le démontre une étude réalisée sur 6 mois (117).

	ETUDE 1 (6 mois) : Everolimus (EV) : 1,5 ou 3 mg/mL CsA : 1200 ng/mL Corticostéroïde Sans Basiliximab		ETUDE 2 (6 mois) : Everolimus (EV) : 1,5 ou 3 mg/mL CsA : 600 ng/mL Corticostéroïde Avec Basiliximab	
	EV :1,5 mg/L	EV :3 mg/L	EV :1,5 mg/L	EV :3 mg/L
Créatininémie	133µM	132µM	130µM	130µM
Episodes de rejets aigus	25%	15,2%	13,7%	15,1%

V.3.4.6. Le sevrage

A travers ces différentes études, se pose le problème du sevrage : quand le débiter ? Une date de sevrage trop tardive s'accompagne d'effets indésirables lourds qui restent souvent irréversibles même après l'arrêt des corticostéroïdes. A l'inverse, un sevrage précoce

facilite l'apparition d'épisodes de rejet aigu. Une chronologie du sevrage a été envisagée en fonction du risque encouru d'incidence du rejet aigu et des effets secondaires de la corticothérapie.

Tableau 8 : Chronologie du sevrage de la corticothérapie en fonction du risque

SEVRAGE PRÉCOCE (< 1 MOIS)	SEVRAGE TARDIF (> 3 MOIS)
<p>Faible risque de rejet</p> <p>Caucasien ou Asiatique</p> <p>Première transplantation</p> <p>Pas d'immunisation anti-HLA</p> <p>Haut risque d'effets secondaires</p> <p>Ostéopénie préexistante</p> <p>Atteinte cardiovasculaire</p> <p>Risque de diabète sucré</p>	<p>Haut risque de rejet</p> <p>Africain-américain</p> <p>Transplantation itérative</p> <p>Immunisation anti-HLA</p> <p>Reprise retardée de fonction</p> <p>Faible risque d'effets secondaires</p>

Il faut essayer de classer les rejets aigus en fonction de leur degré de réversibilité clinique et histologique.

Une immunosuppression sans corticostéroïdes reste un enjeu majeur. Les bénéfices du sevrage doivent être pondérés par les risques de rejets. L'utilisation de nouveaux immunosuppresseurs sous diverses associations semble diminuer le risque de rejet aigu au moment du sevrage. En fait, certaines de ces associations semblent permettre un sevrage précoce voire une non-introduction des corticostéroïdes, en particulier lorsqu'un traitement d'induction est utilisé. La durée de suivi des études avec ces nouvelles molécules est cependant courte et un suivi plus long est indispensable pour vérifier que le bénéfice à long terme persiste. Concernant les futurs essais, une standardisation des périodes de sevrage, des critères de jugement et de reprise de la corticothérapie est indispensable pour pouvoir tirer des conclusions solides.

V.4. La néphrotoxicité des traitements:

Le rejet chronique est le résultat de facteurs immunologiques, prévenus par des traitements immunosuppresseurs, et de facteurs non immunologiques, la néphrotoxicité des molécules étant un des paramètres contrôlables. Dans une stratégie thérapeutique visant à conserver le greffon le plus longtemps possible, il faut optimiser la balance : bénéfice thérapeutique de l'immunosuppression / néphrotoxicité du traitement. Une induction forte associée à une immunosuppression non spécifique de faible puissance non néphrotoxique pourrait avoir de bons résultats sur le rejet aigu et la fonction rénale à court terme, sans influencer profondément sur le développement du rejet chronique à long terme.

V.4.1. La néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine :

La néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine est connue depuis longtemps. Son importance et ses conséquences sur la durée de vie des greffons ont longtemps été discutées en transplantation rénale. En effet, l'introduction de la ciclosporine, puissant immunosuppresseur, a permis une diminution de l'incidence des rejets aigus et a coïncidé avec une amélioration importante de la survie des greffons à court et à moyen terme. Cependant, la difficulté de différencier les lésions histologiques du rejet chronique immunologique de celles de la néphrotoxicité des inhibiteurs de calcineurine (118) complique l'interprétation de la perte des greffons lorsqu'elle survient. C'est un problème à prendre en compte lors de l'analyse des résultats dans les études cliniques.

L'étude des reins des patients traités par ciclosporine a montré que les lésions histologiques les plus fréquemment attribuées aux inhibiteurs de calcineurine étaient l'association d'une fibrose interstitielle, d'une atrophie tubulaire et d'une hyalinose de la paroi des artérioles (119). Ces lésions sont malheureusement peu spécifiques et difficiles à distinguer de celles du rejet chronique d'origine immunologique, ou des lésions pré-existantes chez un donneur âgé et hypertendu (118). Les lésions les plus spécifiques de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine sont les lésions hyalines de la paroi artériolaire. Cependant la pratique des biopsies systématiques en transplantation rénale à l'hôpital Necker a montré qu'il est possible d'observer ces lésions artériolaires considérées comme spécifiques chez des patients transplantés rénaux n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs de calcineurine. Il est donc très difficile

sur la biopsie d'un rein transplanté présentant des lésions de néphropathie chronique du greffon de différencier, de façon certaine, les lésions du rejet chronique immunologique des lésions de néphrotoxicité de la ciclosporine, donc d'en quantifier la part respective. Il faut donc être prudent quant à l'analyse des études cliniques traitant de la néphrotoxicité des inhibiteurs de calcineurine.

Il existe deux types de néphrotoxicité induite par les inhibiteurs de calcineurine. Une néphrotoxicité fonctionnelle et réversible, secondaire à une vasoconstriction artérielle rénale, et une néphrotoxicité organique, responsable de lésions chroniques considérées comme irréversibles (31). Il est donc normal que la créatininémie baisse quand on arrête ou diminue les IC, car l'augmentation du flux sanguin rénal entraîne une augmentation immédiate de la filtration glomérulaire. En revanche, lorsque la créatininémie augmente malgré l'arrêt des IC, il faudra suspecter l'implication du rejet chronique immunologique contrebalançant très certainement l'effet bénéfique attendu de l'arrêt des inhibiteurs de calcineurine.

V.4.2. Néphrotoxicité des autres traitements utilisés :

Des études cliniques ont indiqué l'absence de toxicité rénale des corticoïdes, de l'azathioprine et du MMF. Par contre, le sirolimus semblerait néphrotoxique, malgré l'absence de résultats à long terme. Pourtant, le sirolimus n'a aucune conséquence néfaste ni sur le flux rénal sanguin, ni sur la filtration glomérulaire (121, 122) mais il entraîne une hypokaliémie tubulaire (123). Des données chez l'animal montrent que la rapamycine entraîne une aggravation de certaines lésions rénales, la vasculopathie nécrosante et l'atrophie tubulaire, chez les rats spontanément hypertendus (124). Enfin, l'équipe du Professeur H.Kreis du service de transplantation et de réanimation de l'Hôpital Necker a constaté l'apparition de syndromes néphrotiques chez quelques patients après le remplacement des inhibiteurs de la calcineurine par le sirolimus. Quoiqu'il en soit, les études comparant le sirolimus et la ciclosporine montrent que la fonction rénale des patients est significativement meilleure sous sirolimus que sous ciclosporine (125), démontrant clairement que le sirolimus a une toxicité rénale inférieure à celle de la ciclosporine.

La néphrotoxicité est une toxicité importante à contrôler en transplantation rénale. C'est pourquoi, les protocoles thérapeutiques tiennent compte de l'implication respective de chaque molécule dans la néphrotoxicité.

V.4.3. Solutions thérapeutiques pour contourner la néphrotoxicité :

Face à la néphrotoxicité des inhibiteurs de calcineurine (IC), des protocoles thérapeutiques sans IC ont été envisagés.

V.4.3.1. Protocoles avec le MMF en thérapie de base :

Le MMF, plus efficace que l'azathioprine dans la prévention du rejet aigu, a été testé pour remplacer les IC (85). Une première association, MMF + daclizumab + corticoïdes, n'a pas donné de résultats encourageants en terme d'incidence des rejets aigus (127). D'autres études similaires ont conclu sur l'efficacité insuffisante de l'association MMF et corticoïdes pour la prévention du rejet aigu (128, 129).

V.4.3.2. Protocoles utilisant en traitement de base le sirolimus :

Le sirolimus semble aussi immunosuppresseur que la CsA avec une fonction rénale meilleure (absence de réduction de la filtration glomérulaire). Malgré ce constat encourageant, le sirolimus n'est pas systématiquement inclus dans les protocoles du fait de l'incapacité, à ce jour, de prédire les conséquences à long terme de l'hyperlipidémie induite par le sirolimus. Cependant, la diminution des doses et le traitement par statines ou fibrates permettent de contrôler la majorité de ces hyperlipidémies (123). De plus, l'effet antiprolifératif du sirolimus pourrait compenser les perturbations induites par l'hyperlipidémie. Ainsi, le risque cardio-vasculaire devrait être contrôlé. Actuellement, des études expérimentales s'intéressent au potentiel antitumoral du sirolimus et de ses dérivés. En effet, sa cible d'action, la mTOR, régule de nombreux processus impliqués dans la progression du cycle cellulaire, la survie et la croissance cellulaire.

Une étude évaluant l'association sirolimus avec un traitement inducteur puissant (anticorps polyclonaux antilymphocytaire de lapin + corticoïdes : pendant 3 jours), menée sur un nombre restreint de patients, montre qu'une transplantation rénale est possible en évitant les IC et les corticoïdes (131).

VI. COMPLICATIONS

VI.1. Liées à l'immunosuppression :

VI.1.1. Complications infectieuses :

(132, 133)

Les complications infectieuses représentent la cause majeure de morbi-mortalité pendant la première année post-greffe. 80% des transplantés déclarent au moins un épisode infectieux durant cette période. Ce risque infectieux est lié principalement aux doses cumulées d'immunosuppresseurs utilisés dans les protocoles, mais également, aux facteurs environnementaux d'origine nosocomiale (pneumopathie post-intubation, septicémies sur cathéter, infections urinaires sur sonde JJ...).

Durant les quatre premiers mois, les infections opportunistes sont essentiellement au nombre de deux : les infections à *Pneumocystis carinii* et à cytomégalovirus (CMV). Les infections à *Pneumocystis carinii* apparaissent sous forme de pneumopathies interstitielles hypoxémiantes. Elles sont essentiellement prévenues par l'administration de Bactrim®, 1 comprimé par jour pendant les quatre premiers mois. Le Bactrim® présente l'avantage de prévenir aussi la survenue d'infection à toxoplasme, à nocardia et de la majorité des infections urinaires.

Concernant les infections à CMV, le risque de primo-infection est très important (70%) lorsque la sérologie du donneur est positive et celle du receveur négative. Le risque de réinfection est moindre (20 à 30%) lorsque la sérologie pré-greffe du receveur est positive. La survenue d'une infection sanguine à CMV est recherchée systématiquement par la pratique hebdomadaire d'une antigénémie ou d'une PCR, à partir de la troisième semaine jusqu'en général fin du quatrième mois. L'infection à CMV peut prendre trois formes :

- infection asymptomatique mise en évidence par une antigénémie positive ;
- syndrome viral à CMV caractérisé par une fièvre supérieure à 38°C pendant au moins deux jours consécutifs et l'association d'au moins un des signes suivants : fatigue, sensation de malaise, doublement des transaminases, leucopénie, thrombopénie ;
- maladie à CMV avec atteinte tissulaire généralement respiratoire sous forme de pneumopathie interstitielle ou digestive sous l'aspect d'une oesophagite, d'une gastrite ou

d'une colite. Dans ce cas le CMV est mis en évidence au niveau du lavage bronchopulmonaire ou d'une biopsie digestive.

L'attitude adoptée par la plupart des équipes est d'utiliser un traitement préventif chez les patients receveurs séronégatifs d'un donneur séropositif (D+/R-), et dans les autres cas, un traitement pré-emptif lors de la positivation de l'antigénémie, même si l'infection reste asymptomatique. Le traitement pré-emptif ou curatif repose sur l'administration du ganciclovir en IV (5mg/kg toutes les 5H) pendant au moins 14 jours en vérifiant l'efficacité du traitement sur la négativation de l'antigénémie. Le traitement préventif, à base de ganciclovir (Cymevan®, 3g/j) ou valaciclovir (Zelitrex®, 6 à 8g/j), est donné per-os. La posologie est adaptée à la fonction rénale. Le traitement est administré dès la greffe et poursuivi au moins jusqu'à la fin du quatrième mois.

Les infections à long terme sont de deux types : bactériennes et virales. Dans le cas des infections bactériennes, il s'agit essentiellement d'infections urinaires récidivantes, avec souvent la survenue de pyélonéphrite (recherche d'un reflux vésico-urétéral) ou de pneumopathies (si récidivantes, recherche d'un déficit en anticorps). Concernant les infections virales, il ne s'agit pas d'infections à germes viraux habituels (virus de la grippe, rhinovirus) dont la fréquence et la gravité ne semble pas plus importante chez les greffés. Mais, il peut s'agir de réactivation de virus des hépatites B ou C (10 à 15% des cas), d'infections à papillomavirus, polyomavirus (virus BK, 1 à 3% des cas).

VI.1.2. Syndromes lymphoprolifératifs et cancers :

Les syndromes lymphoprolifératifs surviennent dans 1 à 3% des cas, généralement caractérisés par une prolifération de lymphocytes B liée au virus d'Epstein Barr (EBV) pouvant toucher le greffon mais aussi les ganglions et d'autres organes (foie, poumon, cerveau...). Le traitement repose sur la réduction, voire l'arrêt, du traitement immunosuppresseur en association éventuellement à l'immunothérapie (anticorps monoclonaux anti-LB ou anti-IL6...) ou à la chimiothérapie (134).

Le cancer est la seconde cause de décès du receveur avec un greffon fonctionnel (27% des cas recensés contre 30% concernant les complications cardiaques). Les cancers souvent viro-induits (EBV, HHV8, sarcome de Kaposi...). Le risque de développer un cancer est de 8% et de 30% au bout de 5 et 15 ans respectivement (cancer de la peau 16,4%, cancers solides 13%,

syndromes lymphoprolifératifs 3% et sarcomes de Kaposi 2%) (135). Des variations ethniques et raciales ont été observées concernant l'incidence de ces cancers (136).

VI.2. Liées aux traitements:

(67, 68, 69, 70)

Les molécules immunosuppressives décrites précédemment possèdent une toxicité propre à chacune qu'il est important de surveiller afin d'adapter le protocole thérapeutique (réduction des doses voire changement de classes de médicaments). Ne seront détaillées ici que les toxicités médicamenteuses les plus fréquemment rencontrées.

- Les corticoïdes :

Les effets secondaires des corticostéroïdes sont nombreux du fait de leur pléiotropie d'action :

- des troubles des métabolismes lipidique, glucidique (diabétogène), protidique (amyotrophie, ostéoporose...);
- rétention d'eau, hypokaliémie et hypertension liées à leur activité minéralocorticoïde ;
- des troubles digestifs (ulcères, pancréatites...);
- des perturbations endocriniennes (atrophie surrénalienne...);
- des troubles psychiques (euphorie, insomnie...).

Ces effets indésirables apparaissent essentiellement au cours de traitements prolongés et à fortes doses.

- Les inhibiteurs de la calcineurine :

L'effet indésirable majeur de la CsA est la néphrotoxicité. La CsA, par vasoconstriction de l'artériole afférente, diminue la filtration glomérulaire et augmente la résistance vasculaire rénale. Cet effet vasoconstricteur est réversible à l'arrêt du traitement. Par contre, les dommages structurels occasionnés par la CsA seraient irréversibles à un certain stade. Ces lésions sont certainement liées à l'augmentation de la production du TGF β , à l'origine de fibrose intersticielle ; d'où l'importance de suivre les concentrations plasmatiques de CsA au cours du traitement, et de les corriger en fonction des résultats des biopsies.

D'autres effets indésirables ont été rapportés tels que :

- l'hypertrichose,
- tremblements, paresthésie

- hypertrophie gingivale
- troubles gastro-intestinaux, métaboliques
- HTA

Le schéma suivant (Figure 28) reflète la contribution directe (synthèse de TGF- β) et indirecte (troubles métaboliques) des inhibiteurs de calcineurines dans la pathogénécité de la NCA (137).

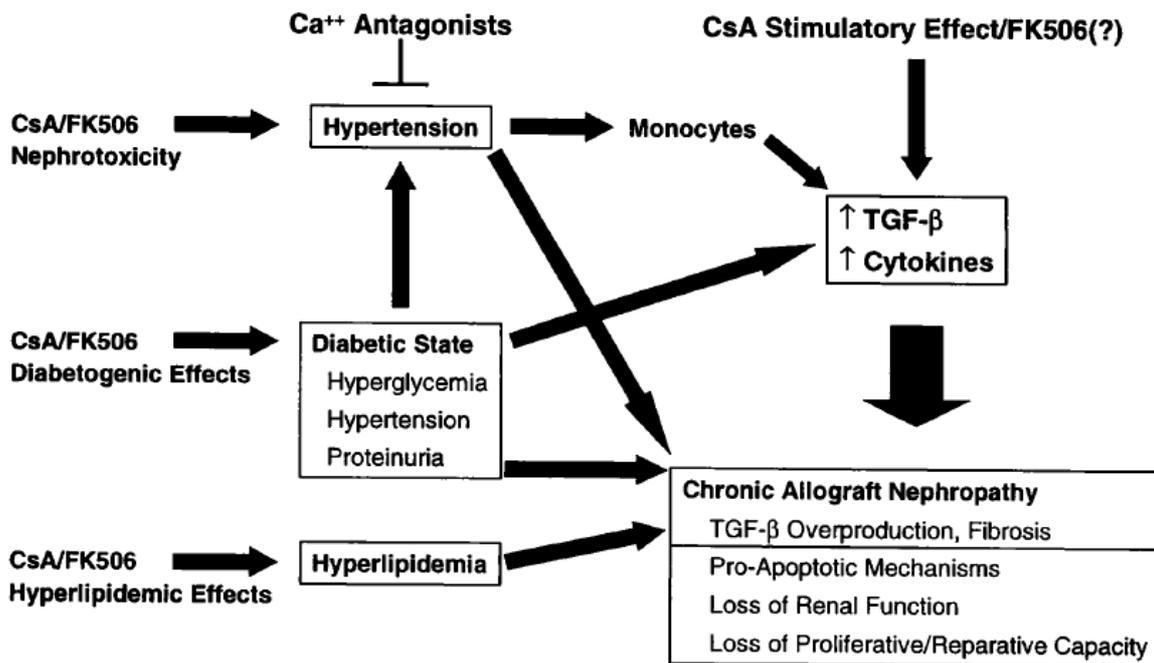


Figure 28 : Toxicité des inhibiteurs de calcineurine

Le tacrolimus n'apporte pas d'amélioration en terme de néphrotoxicité. Il se caractérise en plus par une toxicité neurologique responsable de troubles mineurs (tremblements, insomnies...) ou sévères (convulsions, aphasie...). D'autre part, il entraîne des troubles métaboliques glucidiques (diabète induit). Le seul avantage par rapport à la CsA est le faible taux de perturbations lipidiques.

- Les inhibiteurs de la mTOR :

L'everolimus et le sirolimus ne sont pas néphrotoxiques d'où leur intérêt en transplantation rénale. Par contre, ils potentialisent la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine (CsA et tacrolimus).

Ces deux molécules présentent le même profil d'effets secondaires, à savoir, une hématotoxicité, des dyslipidémies fréquentes (60% des patients sous sirolimus sont traités par des statines), des troubles dermatologiques (rash cutané, acnée...). (138, 139).

- Les inhibiteurs de la synthèse *de novo* des purines :

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés concernant l'azathioprine sont de nature hématologique. Ils sont néanmoins dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement.

L'hématotoxicité est le principal problème du traitement par le MMF, avec 51,5% de cas rapportés, essentiellement sous forme de neutropénies sévères, d'anémies et de thrombopénies. Quelques rares cas d'agranulocytose ont été répertoriés. D'autre part, des troubles digestifs divers sont fréquents.

VII. CONCLUSION

A travers cette seconde partie, il est évident que le principal échec rencontré en transplantation est la perte du greffon. En effet, un greffon ne dure pas toute une vie. Les mécanismes qui régissent cette perte inévitable du greffon sont en partie élucidés. Deux cibles d'action sont clairement identifiées : la compatibilité HLA donneur-receveur et la qualité du greffon.

- Agir sur les causes allo antigènes dépendantes : la compatibilité HLA donneur-receveur :

La principale cause immunologique à l'origine du rejet de l'allogreffe est la reconnaissance du greffon, comme corps étranger, par le système immunitaire du receveur. Ce rejet est prévenu par un traitement immunosuppresseur ; plusieurs schémas thérapeutiques sont disponibles. Ces stratégies thérapeutiques offrent de bons résultats. Cependant, ces traitements présentent des toxicités lourdes et nécessitent une compliance rigoureuse de la part du receveur. D'autre part, l'immunosuppression induite favorise le développement de complications infectieuses.

Le cas idéal serait d'éviter le recours aux immunosuppresseurs. Pour cela, la compatibilité donneur-receveur doit être parfaite.

- Agir sur les causes allo antigènes indépendantes : la qualité du greffon :

La qualité du greffon est un paramètre crucial en transplantation. Elle conditionne la réussite de la transplantation, c'est-à-dire la survie du greffon et donc indirectement celle du receveur.

Plusieurs facteurs détériorent la qualité du greffon :

- des facteurs liés à la nature même de la mort du donneur ;
- des facteurs liés à la période critique d'ischémie suivie de la reperfusion du greffon ;
- des facteurs liés à la conservation du greffon (avant la transplantation chez le receveur) ;
- des facteurs liés au donneur : antécédents cardio-vasculaires (HTA, dyslipidémie, tabac ...).

Contrairement à d'autres organes tels que le cœur, il ne s'agit pas là d'une situation d'urgence. La dialyse permet d'attendre le bon moment pour le receveur d'être greffé, avec le meilleur greffon disponible (meilleure compatibilité HLA donneur-receveur), afin d'optimiser les chances de succès de la greffe. Cependant, face à la pénurie d'organes, il est souvent difficile d'être rapidement greffé et le patient est inscrit en liste d'attente de greffon.

La transplantation rénale à partir de donneurs vivants est la solution idéale. Tout d'abord, on peut sélectionner le donneur selon les critères immunologiques (compatibilité HLA optimale). D'autre part, le greffon est issu d'un donneur en bonne santé, qui a passé une batterie d'examens biologiques et cliniques afin de s'assurer de la qualité du greffon. Par ailleurs, le temps d'ischémie est réduit par rapport au prélèvement d'un greffon issu d'un donneur cadavérique. Le greffon issu d'un donneur vivant, avant même d'être transplanté, sera donc de meilleure qualité par rapport à celui obtenu à partir d'un donneur cadavérique.

Par ailleurs, lorsque la question est abordée suffisamment tôt, la transplantation rénale à partir de donneurs vivants permet au receveur d'éviter le recours contraignant à la dialyse.

Face à ces données, il est clairement reconnu que la transplantation rénale à partir de donneurs vivants offre de meilleurs résultats en terme de survie du greffon et donc de survie du receveur.

PARTIE III

LA TRANSPLANTATION RENALE

A PARTIR DE DONNEURS VIVANTS

PARTIE III –

LA TRANSPLANTATION RENALE A PARTIR DE

DONNEURS VIVANTS

I. ETHIQUE

I.1. Contexte juridique de la transplantation :

(141, 142, 143)

Tout acte de transplantation est régi par le principe du consentement présumé. Ce principe de consentement présumé posé par la loi de bioéthique du 29 juillet 1994 reprend le principe énoncé dans l'article 2 de la loi « Cavaillet » du 26 décembre 1976. Celui-ci stipule que « Le prélèvement...peut être effectué dès lors que la personne concernée n'a pas fait connaître de son vivant, son refus d'un tel prélèvement. » Cependant, le législateur a voulu respecter la liberté de chacun en précisant : « Ce refus peut être exprimé par l'indication de sa volonté sur un registre national automatisé prévu à cet effet. Il est révocable à tout moment. » (article L 1232-1 du code de la santé publique).

La loi de bioéthique n° 2004-800 du 6 août 2004 a modifié les dispositions relatives à la recherche du consentement. L'article L 1232-1 est à présent libellé de la façon suivante :

« ...Ce prélèvement peut être pratiqué dès lors que la personne n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement. Ce refus peut être exprimé par tout moyen, notamment par l'inscription sur un registre national automatisé prévu à cet effet. Il est révocable à tout moment.

Si le médecin n'a pas directement connaissance de la volonté du défunt, il doit s'efforcer de recueillir auprès des proches l'opposition au don d'organes éventuellement exprimée de son vivant par le défunt, par tout moyen, et il les informe de la finalité des prélèvements envisagés... ».

Le registre national des refus, dont le fonctionnement et la gestion sont définis par les articles R 1232-5 à R 1232-14 du code de la santé publique, est rattaché à l'Etablissement français des

Greffes. Ce registre a été placé, à sa création en 1998, sous la responsabilité du chef du service de régulation et d'appui national (SRAN). Un logiciel a été créé : l'interrogation du registre national des refus fonctionne depuis le 15 septembre 1998.

Concernant le don d'organe du vivant, les parlementaires déclarent que le prélèvement d'organes ne peut être fait que dans l'intérêt thérapeutique direct d'un receveur. Ils indiquent qu'aucun prélèvement d'organes, en vue d'un don, ne peut avoir lieu sur une personne vivante mineure ou sur une personne vivante majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale. De même, le donneur majeur doit être informé des risques qu'il encourt et des conséquences éventuelles du prélèvement "par le médecin responsable du service, du département ou de la structure de soins de l'établissement de santé dans lequel le prélèvement est envisagé, ou par un praticien du même établissement dûment désigné par ce responsable. Cette information porte sur toutes les conséquences prévisibles d'ordre physique et psychologique du prélèvement ainsi que sur les répercussions éventuelles de ce prélèvement sur la vie personnelle, familiale et professionnelle du donneur. Elle porte, en outre, sur les résultats qui peuvent être attendus de la greffe par le receveur."

Les dispositions réglementaires issues de la loi bioéthique de 1994 freinent l'activité de la greffe d'organe du vivant en limitant le cercle de donneurs vivants aux parents proches. Ce point a évolué grâce à la pression exercée par la Société Francophone de Transplantation ainsi que l'Académie de médecine. "Le nombre de décès de personnes en liste d'attente était et est toujours insupportable, souligne Robert Carvais, juriste et chercheur au CNRS spécialiste de la question. C'est pourquoi le législateur a notamment choisi de développer les possibilités de don du vivant." Après 18 mois de travaux, la nouvelle loi de bioéthique – une révision de celle de 1994 – est votée. Ainsi, "peuvent être autorisés à se prêter à un prélèvement d'organe dans l'intérêt thérapeutique direct d'un receveur : son conjoint, ses frères ou soeurs, ses fils ou filles, ses grands-parents, ses oncles ou tantes, ses cousins germains et cousines germaines ainsi que le conjoint de son père ou de sa mère. Le donneur peut également être toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur". Pour Robert Carvais, cette ouverture est assez logique. "Dès 1996, augmenter le nombre de donneurs vivants potentiels avait été mis en avant. Aujourd'hui, le cercle s'est élargi, ce n'est pas une révolution mais cela donne de nombreuses possibilités."

Reste que si le législateur a offert de nouvelles possibilités, il a aussi voulu protéger les donneurs potentiels. Un comité d'experts s'est créé. Siégeant en deux formations de cinq membres (au moins deux médecins, un psychologue le cas échéant et une personne qualifiée dans le domaine des sciences humaines et sociales) désignés pour trois ans par arrêté du ministre chargé de la Santé, il autorise ou non le don. Le comité d'experts n'a pas à motiver ses avis. Suite à l'intervention du comité, le donneur doit exprimer son consentement devant le président du tribunal de grande instance ou le magistrat désigné par lui, qui s'assure au préalable que le consentement est libre et éclairé. "Le système est relativement bien fait, commente Robert Carvais. Des garde-fous ont été mis en place pour éviter les dérives. Un premier bilan sera dressé dans quatre ans ; nous verrons alors si des ajustements sont nécessaires."

Parallèlement à l'élargissement du cercle des donneurs vivants, la loi de bioéthique du 6 août 2004 prévoit différentes mesures afin d'augmenter le nombre d'organes, tels que la tenue d'un registre des donneurs vivants. Un registre de suivi des donneurs vivants a été mis en place, sur la base de fiches d'inscription, de suivi post-opératoire et de suivi annuel des donneurs vivants de rein et de foie, validées par le CMS (Comité Médical et Scientifique) en décembre 2003. Ces fiches sont actuellement renseignées et traitées manuellement en attendant d'être prises en compte dans le système d'information de l'Etablissement français des Greffes. Le registre fonctionne depuis mai 2004, avec un démarrage laborieux : seulement la moitié des fiches d'inscription et un tiers des fiches postopératoires ont été adressées par les équipes.

L'Agence de Biomédecine, créée par la loi du 6 août 2004, reprend les missions de l'EfG dont les principales sont les suivantes : 1) garantir que les greffons prélevés sont attribués aux malades en attente de greffe dans le respect des critères médicaux et du principe d'équité ; 2) mettre tout en œuvre pour que chaque malade reçoive le greffon dont il a besoin ; 3) veiller à ce que les greffes soient effectuées avec toute la sécurité possible ; 4) gérer la liste nationale d'attente et le registre national des refus au prélèvement ; 5) évaluer l'efficacité des greffes ; 6) promouvoir les dons d'organes, tissus et cellules notamment par des campagnes de sensibilisation destinées au grand public.

I.2. Contexte philosophique et éthique de la transplantation

II.2.1. Le corps dans la philosophie du droit :

La relation que nous entretenons avec notre corps est analysée par la conception individualiste du droit français spécialement depuis la Révolution. Les principes en ont été avancés principalement par Kant et Hegel : « Mais en tant que personne, je ne possède ma vie et mon corps comme les autres choses que dans la mesure où ils sont ma volonté » Hegel- Principes de philosophie du droit. Selon Kant, il faut distinguer ce qui a un prix et ce qui a une dignité, « Il faudra traiter la personne humaine en soi-même » Fondement de la métaphysique de mœurs – 1797.

La conception hégélienne traduit un mouvement de l'intérieur vers l'extérieur « le corps est l'œuvre d'art de l'âme », ce qui exclut une appropriation. Aussi Mme Lagrée, dans la Revue Juridique de l'Ouest n°191, nous rappelle que l'expression « j'ai un corps » est risquée, car elle suppose qu'il y a un « je » qui parle, différent du corps. Nous devrions dire non pas « le corps que j'ai, mais le corps que je suis ». Cette idée que le corps est la personne même est la position constante de la Cour de Cassation.

Un des outils de cette pensée est la philosophie de l'être. L'être étant la meilleure expression de l'objet considéré, le corps est le mode d'existence le plus accompli et le seul de la personne humaine. Il est le lieu juridique où s'observe le mieux la liberté de l'individu, et, à travers lui, de la liberté dans la société. C'est pourquoi par principe, toute atteinte au corps sera toujours suspecte et en contradiction avec le principe d'autonomie de la personne car je ne suis pas libre d'attenter à l'intégrité de mon corps puisque c'est mon corps intègre qui me rend libre. « Dans notre Droit, le corps est le mode d'existence de la personne humaine de sorte qu'on ne peut ni le vendre, ni le louer, ni même le donner sans ressusciter aussitôt la notion d'esclavage » (144). Les atteintes ne sont possibles que selon une doctrine dite de justification que met en œuvre le droit positif qui laisse dans le champ pénal un acte consenti hors d'un cas prévu par la loi.

II.2.2. Evolution de la perception du don :

L'évolution des mentalités a eu un impact sur le « don » (145). En un demi-siècle, nous avons assisté au passage d'une société altruiste, construite à partir de préceptes judéo-chrétiens (« aider son prochain » ...) à une société individualiste (gouvernée par des principes tels que l'autonomie, l'indépendance...), comme le condamne avec virulence le Professeur D Pellerin (146). Parallèlement à cette transition, la science a évolué et a permis une meilleure connaissance et gestion du risque. En effet, si dans les années 50, le risque était sous-évalué et importait peu le donneur et l'équipe médicale, au fil du temps, le risque pris par le donneur devait être éthiquement et médicalement justifié.

Le désir de venir en aide à un être cher est depuis longtemps reconnu par la société et les religions comme un désir extrêmement puissant et respectable. On est allé jusqu'à dire que le don bénéficiait autant au donneur qu'au receveur. La tradition du « sacrifice de soi » pour le bénéfice des autres est profondément ancrée dans la pensée occidentale. Le don d'organe est un acte généreux qui justifie le risque à condition de bien en informer le donneur. Dans les années cinquante, l'altruisme était la motivation principale des donneurs, à tel point, que les médecins en oubliaient de protéger le donneur. Par la suite, le choix était partagé entre le désir d'altruisme de la part des donneurs et le désir de la part des médecins d'éviter aux donneurs tout effet indésirable comme le déclare le chirurgien Francis Moore en 1964 « ainsi, pour la première fois dans l'histoire de la médecine, on a induit un dommage corporel définitif chez un sujet sain, uniquement pour améliorer le bien-être d'un proche » (147). Cependant, Moore approuva cette procédure en raison de la bonne santé des donneurs. Que serait devenue la transplantation s'il y avait eu ne serait ce qu'une expérience malheureuse vécue par le donneur ?

Dans les années soixante, toutes les études montraient le succès des donneurs familiaux, par opposition aux résultats insatisfaisants obtenus avec rein cadavérique (25% de survie à 6 mois) ou rein de donneur vivant non apparenté (17% de survie à 6 mois en 1965). L'impact de ces résultats et le succès grandissant des greffes avec donneur apparenté entraînèrent l'abandon des donneurs vivants non apparentés. A titre d'exemple, entre 1967 et 1971, seulement 52 greffes de ce type (dont 14 cas où la donneuse était l'épouse) ont été effectuées, comparées à 1 786 greffes apparentées et 3 010 greffes cadavériques (148). La généralisation de l'accès à l'hémodialyse a aussi sûrement joué un rôle dans cet abandon. Ainsi, ces

changements de stratégie résultent directement des mauvais résultats obtenus, résultats qui ne justifiaient pas le risque encouru par le donneur vivant, tandis que les reins cadavériques donnaient des survies comparables voire meilleures.

De nombreux transplantateurs, dans les années soixante-dix, pensent que le donneur vivant ne doit être « utilisé » qu'en dernier recours, lorsque toutes les autres possibilités thérapeutiques (dialyse, greffe cadavérique) ont été épuisées (149). Cette position est devenue prépondérante au cours des années quatre-vingt, comme en témoignent de nombreux articles (150, 151, 152). Elle a été renforcée par des publications suggérant que les donneurs de reins ont un risque accru de développer une hypertension, une protéinurie ou même une insuffisance rénale à distance du don. C'est la raison pour laquelle tout donneur familial était éthiquement acceptable, et tout donneur non apparenté familialement ne l'était pas. Du fait des résultats médiocres, les donneurs vivants non apparentés, même « affectivement proches », étaient récusés. Le débat sur les donneurs vivants non apparentés s'arrêta. Dans la plupart des services de transplantation, on expliquait aux épouses et autres proches qu'ils ne remplissaient pas les critères pour un don d'organe. Quant aux donneurs potentiels qui écrivaient ou téléphonaient pour offrir un rein à un anonyme qui en aurait besoin, on les décourageait, en les considérant davantage comme des esprits « dérangés » que comme des sujets bien intentionnés.

Avec l'arrivée dans les années 80 de la ciclosporine, le taux de succès des greffes cadavériques augmenta brutalement de 15% et celles des donneurs vivants de 5 à 10%. En 1990, l'intérêt pour les greffes non apparentées réapparut donc, comme l'affirment quelques publications éthiques favorables (153). Aujourd'hui, les inquiétudes sur le devenir des donneurs sont tombées.

La notion de risque est un concept qui a aussi évolué au cours des décennies. En 1963, Michael Woodruff avait estimé le risque de décès à 1/200, même si aucun décès d'une étude portant sur 140 donneurs n'avait été enregistré. Ce risque, à l'époque était considéré comme raisonnable, alors que de nos jours, il serait considéré comme inacceptable. Le risque de morbidité aujourd'hui est chiffré à 1/3000. Il y a quelques cas rapportés de donneurs qui ont eu recours à une dialyse (154) et deux donneurs qui sont arrivés au stade d'IRCT (155).

La plupart des donneurs vivants considèrent leur don comme positif, même si le greffon n'est plus fonctionnel après quelques années, et même s'il n'a jamais été fonctionnel (156). Ces donneurs seraient prêts à donner à nouveau, si cela était possible. Il faut dans certains cas

freiner le comportement « suicidaire » de certains donneurs prêts à sacrifier leur vie pour aider leur proche. Peut-on accepter qu'un excès d'altruisme conduise à des dommages corporels irréversibles ? Jusqu'à quel point peut-on accepter la prise de risque ? Les médecins ont-ils leur mot à dire ? Pour apporter des éléments de réponse, il faut aborder ces questions sous un aspect plus philosophique. Qui est le « propriétaire » du rein ? Est-ce pour autant, que ça lui donne tous les droits ? Tout individu a le droit intrinsèque de donner une partie de son corps qui lui appartient, mais il y a des limites à cette liberté, comme le souligne Spital (157).

II.2.3. Le consentement libre et informé

Donner un organe comporte un certain risque pour le donneur, il est donc essentiel de s'assurer que son choix est réfléchi, volontaire et libre (157). Le volontaire propose-t-il de donner spontanément ou par obligation suite aux pressions familiales exercées ? Les donneurs potentiels sont généralement émotionnellement (génétiquement) proches du patient, beaucoup se sentent obligés de donner et n'ont pas véritablement le choix. Sinon, comment affronter par la suite le malade, l'entourage ? Les pressions internes (familiales) influencent-elles le choix du donneur potentiel ? Le sentiment de culpabilité peut-il aboutir au don ? Le conjoint offre-t-il vraiment spontanément et librement son rein ? D'une manière plus générale, comment être sûr que le donneur exerce son libre arbitre en choisissant le don ? Pour cela, le médecin s'entretient en privé avec le volontaire afin de connaître ses motivations, la nature de ses relations avec le receveur, de s'assurer de l'absence de pression de l'entourage du donneur et afin de déceler ses éventuelles appréhensions, ses doutes. Durant cet entretien, il pourra être évoqué une possible « échappatoire » médicale au don, ceci dans un souci de déculpabiliser le donneur. Malheureusement, cet entretien ne permettra pas dans l'absolu d'échapper aux pressions et à tout sentiment de culpabilité. Cependant, des études menées sur les familles donneuses semblent rassurantes (158, 159).

Après cette entrevue, le médecin peut conclure sur l'état psychologique du donneur, sur son réel désir de donner.

De nombreuses études (160, 161) soulignent le caractère impulsif de la décision du donneur. Souvent le donneur prend sa décision rapidement avant même d'être informé sur les potentiels risques. Rares sont ceux qui, une fois informés, changent d'avis. Les médecins se rendent compte qu'une fois leur décision prise, les donneurs n'écoutent pas les informations qu'ils

leurs transmettent. 78% des donneurs interrogés affirment qu'ils ont su rapidement qu'ils donneraient et 62% ont catalogué leur choix d'instantané (162, 163). Aux vues de ces données, on peut affirmer qu'aucune décision n'est mûrement réfléchie. Le consentement informé n'est qu'un mythe comme le condamnent Fellner et Marschall (163).

Mais peut-on valider un consentement non entièrement informé ? Beaucoup de donneurs décident de donner sans considérer les risques et bénéfices d'un tel acte. Est-ce pour autant une raison de rejeter leur demande ? Le don doit être avant tout sincère, et c'est ce point là qu'il est important de vérifier afin d'éviter toute dérive commerciale... Généralement, les relations personnelles donneur/receveur jouent un rôle important dans la prise de décision. Dans le cas parents/enfants, la principale motivation des parents est de protéger leurs enfants, de leur apporter tout le bien-être et ce quelque soit le risque ; la morale dépassant de loin l'éthique.

II.2.4. Le Droit de donner

Chaque équipe de transplantation est confrontée à cette éternelle question portant sur : Le droit de donner ?

Selon le principe de la liberté et de l'autonomie, oui, chaque personne a le droit de donner un de ses organes dès le moment où elle a été informée des risques encourus. Le droit n'empêche pas une personne de s'adonner à son sport préféré même si il est considéré comme très dangereux. Alors dans quelles mesures pourrait-il empêcher une personne de faire un don d'organe qui permettrait de sauver une vie ? Sauf que dans le cas présent, le choix n'appartient pas seulement au donneur dans la mesure où il implique aussi l'équipe médicale et plus précisément le médecin qui donne son aval. Si une mère veut donner à tout prix un de ses reins pour aider son enfant alors que ça lui est formellement déconseillé, le médecin doit-il céder devant l'insistance légitime de la mère ? Le médecin est responsable de la santé de son patient, et le donneur devient un patient en désirant aider quelqu'un. Selon Spital, tout médecin peut refuser un don s'il le considère trop risqué pour le donneur. Il doit aussi se protéger contre d'éventuelles poursuites.

Le droit est riche en lois et jurisprudences concernant la propriété et la valeur d'un corps décédé, mais est totalement muet sur la propriété du corps vivant.

II.2.5. Donneurs non apparentés:

Ainsi comme le prévoit la loi depuis peu, le don peut être issu d'un donneur non apparenté. Selon l'étude menée par Terasaki publiée dans le « New England Journal of Medicine » en 1995, la survie des greffes avec donneurs vivants non apparentés est bien meilleure que la survie obtenue après greffe de cadavre. La survie des greffons est équivalente après greffe avec donneur vivant non apparenté ayant une seule identité HLA, et après greffe avec donneur cadavérique ayant 4 (ou plus) identités HLA (164). Lorsqu'il s'agit d'un donneur vivant non apparenté, le nombre d'identité HLA est le plus souvent faible. Malgré cette faible identité, la survie est excellente probablement du fait de l'absence d'ischémie rénale avant greffe. Le peu de greffes non apparentées avec une bonne identité HLA donnent des résultats encore supérieurs. Du fait de ces résultats, les transplantations avec donneurs non apparentés (épouses, partenaires ou amis proches) se sont considérablement développées dans le monde. Cet acte apporte un bénéfice évident au prix d'un risque relativement faible. En fait, le risque pour le donneur est bien sûr le même quelque soit l'état du receveur, le degré d'identité HLA ou le devenir du greffon. Mais, il est d'autant plus acceptable pour les transplantateurs qui raisonnent en terme balance risques/bénéfices et non de façon éthique.

Concernant les donneurs non apparentés, plusieurs cas de figure peuvent se présenter. Il peut s'agir de donneurs non apparentés mais émotionnellement proches du receveur ou, au contraire, de donneurs étrangers au receveur.

II.2.5.1. Donneur non apparenté mais émotionnellement proche :

Un donneur émotionnellement proche du receveur (principalement le conjoint) est généralement plus motivé pour franchir le pas, parce qu'il est plus impliqué, plus concerné dans le quotidien du malade. Il vit le même calvaire que le receveur. La transplantation est la seule solution pour améliorer le confort de vie du couple, de la famille. Bien conscients des contraintes de la dialyse vécues non seulement par le malade mais aussi par le conjoint, la transplantation se fera plus rapidement que s'il s'agit d'un donneur non apparenté extérieur à la famille.

Les barrières immunologiques sont maintenant contournables, et les taux de survie du greffon et du patient restent proches de ceux obtenus avec un greffon d'un donneur apparenté (81% versus 82% pour donneur apparenté en 3 ans) (164, 165). Le nombre de mismatch est aussi important que le greffon provienne d'un donneur cadavérique que d'un donneur non apparenté. A la différence d'un donneur cadavérique, le donneur vivant est en bonne santé, avec une fonction rénale optimale, offrant ainsi au receveur un greffon de très bonne qualité ; ce qui n'est pas forcément le cas d'un donneur cadavérique. De plus, le temps d'ischémie est court minimisant ainsi les lésions induites lors de la reperfusion. Plusieurs études confirment que les taux de survie du greffon et du receveur sont plus élevés avec des greffons de donneurs non apparentés que décédés (85% versus 76% à 4 ans ; 72,3% versus 66,8% à 5 ans) (166, 167, 168).

Ces arguments favorables ont incité les centres de transplantation à accepter les demandes de dons de donneurs non apparentés. La loi aujourd'hui le permet !

II.2.5.2. Donneurs altruistes:

De nos jours, environ un quart de la population canadienne (169) et nord-américaine (170) est prête à accepter ce type de don provenant d'étrangers, et une grande majorité (70 p.100) pense que la loi devrait permettre le don « étranger ». Folkert Belzer estimait que : « si un américain sur 12 000 acceptait de faire un tel don, la liste d'attente de greffe rénale serait réduite à néant » (171). Le bénéfice pour le donneur serait identique au bénéfice obtenu lorsque le donneur est un proche du receveur : satisfaction personnelle, dépistage éventuel d'anomalies lors des examens pré-don, et surtout absence de pression émotionnelle.

A travers le don à partir d'étrangers, les deux principaux problèmes éthiques sont de nouveau posés :

- la transplantation à partir de donneurs vivants (étrangers) est elle éthiquement acceptable;
- si oui, sous quelles conditions.

Certains pensent que le taux élevé de survie du greffon et du receveur, le faible risque encouru par le donneur, la pénurie de greffon, le bénéfice psychologique pour le donneur justifient d'encourager le don à partir de donneurs vivants. D'autres, au contraire, rétorquent que tant qu'il y a un risque pour le donneur, si minime soit il, il ne vaut pas la peine d'être tenté. Cependant, entre 1994 et 1998, le don d'organe à partir de donneurs vivants a augmenté de

38% aux Etats-Unis, stoppant ainsi tout débat. La question reste t'elle la même lorsqu'il s'agit de donneurs vivants étrangers ? La balance risque/ bénéfice diminue t'elle lorsqu'il s'agit de donneurs vivants étrangers ? Est-ce que l'altruisme suffit à compenser le risque encouru par le donneur ? Un donneur étranger ne subit aucune pression de la part de la famille intéressée contrairement à un donneur apparenté ou émotionnellement proche du receveur. Le bénéfice psychologique (estime de soi, sentiment de bien être...) est conservé dans les deux cas.

Voici, à travers le témoignage de Matas *et al.*, la politique d'un centre de transplantation du Minnesota envers le don d'étrangers (172). Les étapes sont les mêmes quelque soit l'origine du donneur, c'est-à-dire évaluation du donneur dans un premier temps puis sélection du receveur.

Tout d'abord, durant un entretien, le médecin informe l'éventuel donneur des risques chirurgicaux, des conséquences rénales (durée de la reprise de la fonction rénale) ainsi que des procédures d'évaluation pré-opératoire (détaillées plus loin). D'autre part, le donneur est entretenu sur les raisons qui l'incitent à vouloir faire don d'un de ses organes. Il doit être évalué psychologiquement pour s'assurer qu'il ne souffre d'aucun trouble psychologique. L'équipe qui accorde l'autorisation au donneur doit être indépendante de l'équipe médicale qui s'occupe du futur receveur afin d'éviter toute influence de leur part.

La sélection du receveur suit la même règle que lorsqu'il s'agit d'un donneur cadavérique. Le receveur est choisi sur la liste d'attente en fonction de la compatibilité HLA donneur/receveur et de la date d'inscription sur la liste d'attente. Pour optimiser la réussite de la transplantation, le cercle de receveur est limité au cas de 1^{ère} voire seconde greffe et aux patients sans antécédents de mauvaise observance de traitement. Le receveur sélectionné doit être de nouveau ré évalué pour s'assurer qu'il est « médicalement » prêt à être transplanté. Bien entendu, il est informé qu'il s'agit d'un don provenant d'un inconnu et que ce dernier peut changer à tout moment d'avis. L'anonymat du donneur est préservé selon ses vœux. Une entrevue entre les deux protagonistes ne peut se faire qu'en leur accord. Un donneur peut avoir envie de savoir à qui va profiter son don ; inversement, le receveur veut pouvoir lui exprimer toute sa gratitude, sa reconnaissance. La politique de ce centre est de n'autoriser cette rencontre qu'après l'opération pour plusieurs raisons (conserver l'anonymat jusqu'au bout pour éviter toutes influences respectives : le receveur ne convient pas au donneur pour des raisons ethniques, religieuses, politiques; le receveur accepte le risque d'une demande de

récompense ...). Garder l'anonymat impose une organisation logistique rigoureuse. Au cours des premières évaluations cliniques et entretiens, les donneurs potentiels gardent leur identité ; après avoir eu l'autorisation de faire don de leur rein, ils sont enregistrés sous un pseudo (risque de confusion). La néphrectomie et la greffe se font dans le même centre. Il faut donc veiller à ce que les familles du donneur et du receveur ne se rencontrent pas (salle d'attente, ...) !

98 personnes intéressées ont contacté ce centre pour avoir des informations complémentaires sur le don non dirigé. 60 personnes n'ont pas poursuivi leur demande. Sur les 18 personnes évaluées, 6 ont accepté d'être donneur, 11 n'ont pas été acceptées pour des raisons médicales ou psychologiques. Les 20 autres personnes étaient en cours d'évaluation pendant l'étude.

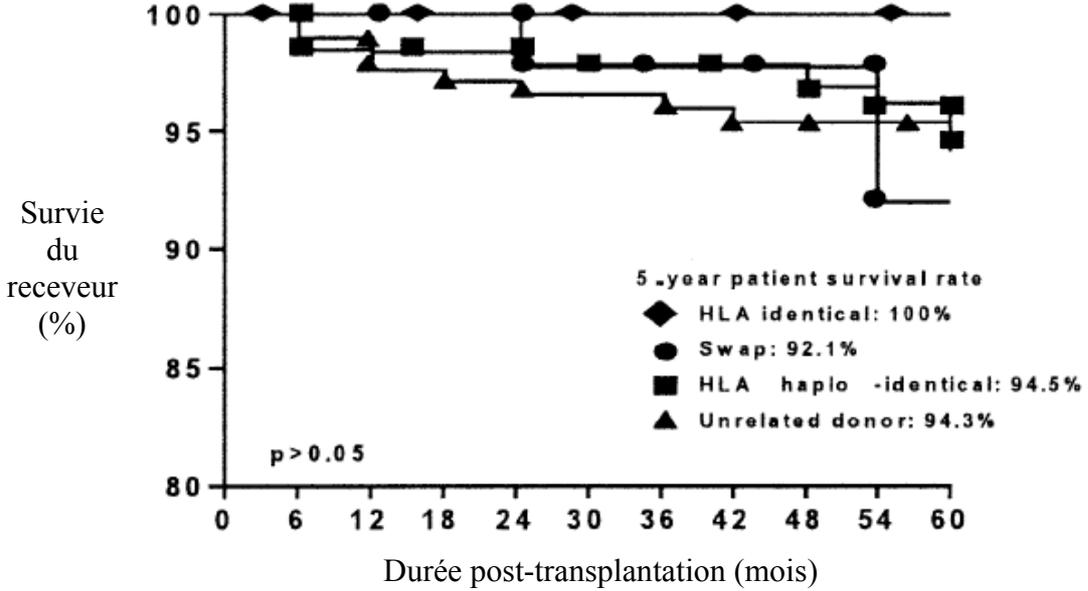
L'hôpital de Boston a été confronté à un cas similaire d'une femme désirant faire don d'un organe (171). Ethiquement, rien ne peut empêcher une personne de donner volontairement un de ses organes. Cette femme de 50 ans a expliqué devant un comité éthique ses motivations concernant le don de rein qu'elle souhaitait faire. Le comité d'éthique a été convaincu de la sincérité de ses propos et a autorisé le don après avis médical. Dans le cas de donneur apparenté ou émotionnellement proche du receveur, on peut soupçonner des pressions de l'entourage alors que dans le cas présent, le choix est libre. Cette pratique soulève le problème de dons d'organe à visée lucrative. C'est pourquoi, il est important d'évaluer minutieusement chaque demande de don pour connaître les véritables raisons des donneurs. Le donneur ne peut en aucun cas diriger son don vers une catégorie particulière de receveurs (éthnique, religieux...), c'est éthiquement inenvisageable !

II.2.5.3. Programme d'échange

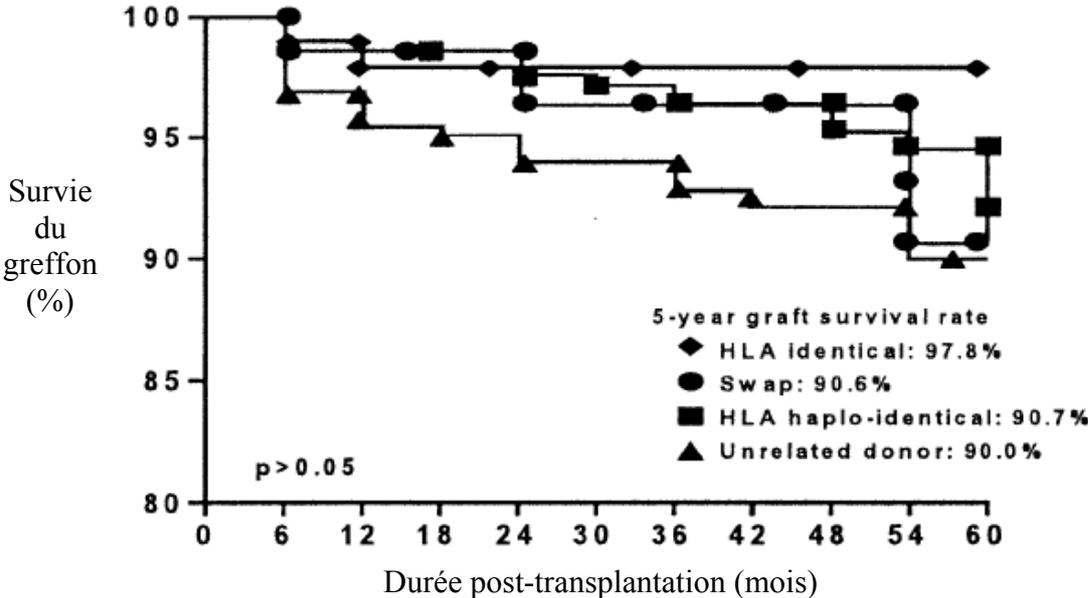
D'autres solutions ont été envisagées afin de promouvoir le don d'organes. Par exemple, un programme d'échange de reins a été mis en place entre deux couples donneurs/receveurs, afin que chaque receveur obtienne un rein ABO compatible (programme pratiqué par exemple entre familles palestiniennes /israéliennes !).

Voici un exemple (173) pour illustrer la mise en place d'un programme d'échange. Face à la pénurie d'organes, la source principale d'organe en Corée, comme dans de nombreux pays,

dépend de dons à partir de donneurs vivants. Dès 1991, la Corée a mis en place un programme d'échange d'organes entre deux familles. Le succès étant au rendez vous, la Corée a étendu ce principe aux autres membres de la famille. La survie du patient et du greffon est identique quelque soit le degré de parenté entre le donneur et le receveur (Figure 29).



(a)



(b)

Figure 29 : Comparaison de la survie du patient (a) et de la survie du greffon (b)

Légende :

HLA identical : taux de survie entre donneur/receveur ayant un HLA identique

Swap : taux de survie obtenu lors d'un programme d'échange

HLA haplo-identical : taux de survie entre donneur/receveur ayant un HLA haplo-identique

Unrelated donor : taux de survie entre donneur/receveur non apparenté

Le succès de cette alternative, notamment lié aux nouveaux traitements immunosuppresseurs, a encouragé un centre de transplantation turc à reconsidérer le cercle de donneurs vivants (174). Les patients qui n'ont pas d'autres alternatives (pas de donneur apparenté possible, liste d'attente longue...) pourront bénéficier d'un don d'un donneur non apparenté. Les résultats ont été très convaincants, le taux de survie dépassant celui obtenu avec des donneurs cadavériques ayant un « crossmatch positif ».

II.2.5.4. Banque de reins:

Une autre forme d'échange de rein, celle là non dirigée, consiste à constituer une « banque de reins » : un proche du patient offre de donner un rein, en échange de quoi le patient recevra un rein provenant de cette « banque ». Cette approche n'empêche pas, à mon sens, les pressions de l'entourage subies par le donneur.

II.2.6. Le commerce d'organe

Actuellement, les centres de dialyse sont nombreux et arrivent à peu près à couvrir toutes les demandes de prise en charge. Mais la transplantation d'organes s'accompagne d'une qualité de vie supérieure à celle observée en dialyse et les listes d'attente s'allongent avec de nombreux patients sans donneurs. Des organisations criminelles se sont rendues compte que cet écart entre l'offre et la demande constitue un créneau très lucratif. Ce problème doit être combattu pour des raisons non seulement éthiques mais aussi cliniques. En effet, aucune évaluation pré-transplantation n'est pratiquée chez le donneur. Par exemple, le risque de transmission virale (cf VIH) au receveur n'est pas écarté. Par ailleurs, le donneur et le receveur encourent des risques liés à l'opération compte tenu de l'environnement et des conditions opératoires inadéquates et plus que précaires.

Au Royaume-Uni, par peur du « don » d'organe à des fins commerciales, une instance gouvernementale baptisée ULTRA (Unrelated Transplant Regulatory Authority) a été créée. Elle a pour rôle d'examiner scrupuleusement et dans le cadre de la loi, les demandes émises par des donneurs potentiels non familiaux, et a le mérite d'avoir établi une liste de critères pour l'acceptation de ces donneurs (175). D'autres pays agissent dans le même sens : en Allemagne, le « Arbeitsgruppe Lebenspend » a établi des règles (dites « du protocole de Munich ») pour les donneurs vivants apparentés ou non (176) et les États-Unis viennent récemment d'adopter un ensemble de règles sur ce sujet (177). Ces deux derniers documents traitent de tous les donneurs vivants, et soulignent que des comportements non éthiques peuvent exister, que le donneur vivant soit apparenté ou non.

La crainte d'une commercialisation généralisée des organes explique la résistance de certains aux donneurs non apparentés. Actuellement, personne n'est prêt à accepter l'idée d'une vente d'organes (à part peut être ceux qui pourront en tirer un profit personnel !). Mais la question doit être posée autrement : doit-on rejeter en bloc cette idée, la jugeant répugnante et contraire à tout principe médical ? Ou doit-on, comme le souligne JS Cameron, à « contre-cœur la considérer comme une nécessité transitoire » ?

Le don d'un organe, par définition, ne peut être qu'un cadeau, librement offert dans un esprit d'altruisme, et ne peut être considéré comme monnayable. Et quand bien même un don pourrait être payant, à combien peut on estimer un organe ? Un législateur anglais en 1989 a déclaré « le concept de vente d'un rein est totalement inacceptable dans une société civilisée » (178), cette idée a été approuvée par les associations médicales, puis les agences gouvernementales, puis les instances internationales (179) Tous les pays de l'Union Européenne, le Conseil de l'Europe, les États-Unis, les pays occidentaux autres, la Chine, l'Inde, ont tous interdit la vente d'organes (180). Mais l'interdiction de la vente d'organes en Inde n'a fait que déplacer/exporter ce marché vers la Turquie et la Thaïlande (181), marché déjà florissant dans de nombreux pays asiatiques.

Est-ce logique qu'un individu ait le droit de donner ses organes mais pas de les vendre ? On en revient toujours à cette question : « à qui appartient le rein ? » (182). Comment peut on accepter qu'une personne puisse vendre ses cheveux, son sang (cf en Angleterre), son sperme ou ses ovules, louer un utérus (pratiques courantes dans de nombreux pays développés), et que cette même personne ne puisse pas vendre son rein, organe certes non renouvelable mais aussi non vital; il est possible de vivre avec un seul rein. L'altruisme seul ne suffira pas à

proposer une offre d'organes adaptée à la demande. D'où la nécessité d'explorer de nouvelles voies.

Le schéma typiquement observé est malheureusement celui d'un donneur pauvre et ignorant, victime de la situation socio-économique précaire de son pays. Cette pratique reflète l'inégalité des citoyens (pays riche, pays pauvre). La majorité des ventes d'organes se déroule dans les pays pauvres asiatiques (Inde...), d'Amérique du Sud (Brésil...), d'Europe de l'Est... C'est l'appas du gain qui pousse le donneur à franchir le pas pour pouvoir nourrir sa famille. Interdire à un tel sujet de vendre son rein, c'est aussi le priver d'une source de revenu vitale pour lui et sa famille. Mais s'agit-il, dans ce contexte, d'un consentement « libre » ? Ce choix n'est-il pas gouverné par l'argent ? C'est donc contraire à la définition même du consentement libre, prérogative obligatoire du don. Convient-il que les pauvres pourvoient à la santé des riches ? La pauvreté peut-elle être soulagée au prix de la santé humaine ? Toute personne, peu scrupuleuse, qui exploite la détresse économique du futur donneur, sera condamnée par le Parlement Européen.

Par ailleurs, ce système de don basé sur l'argent défavoriserait l'accès aux receveurs les plus pauvres par faute de moyen, ce qui va à l'encontre de tout principe de justice (183). Ce problème est contournable puisqu'il s'agit plus d'un problème d'organisation que d'un problème d'éthique. Une solution, comme l'entrevoit le médecin anglais JS Cameron, pourrait être la mise en place d'une « banque » centralisée d'organes solides et qui regrouperait les organes prêts à être vendus. De telles banques auraient l'avantage de contrôler les donneurs, de s'assurer qu'ils ont bien compris ce à quoi ils s'exposent et quels en sont les risques. Les donneurs seraient soigneusement testés avant le don (état de santé général, psychologique, risque infectieux transmissible au receveur...). De telles structures garantiraient une attribution correcte des organes selon des considérations médicales et sociales, et non pas financières.

Le caractère illicite de ce commerce encourage les « marchands d'organe » à procéder clandestinement, et ce, au plus grand risque pour le donneur et le receveur. D'après certaines cliniques, les résultats sont loin d'être bons et les complications fréquentes (184). Bien qu'éthiquement le concept ne soit pas recevable, il faudrait cependant accepter le principe et développer au grand jour une organisation correcte de prélèvement et de distribution de ces organes, comme le décrit JS Cameron (cf à Madras-185). La marginalisation et la

criminalisation de la vente d'organes ne résoudront pas le problème. N'est il pas préférable d'œuvrer pour l'absence de risque plutôt que pour l'absence de transaction commerciale ? Le fait d'organiser et de réguler le commerce d'organes peut éviter l'abus par des entrepreneurs peu scrupuleux. En effet, ces fraudes n'auront pas lieu s'il existe une agence centrale, à but non lucratif, chargée de l'interface donneur/receveur, et avec pour mission de promouvoir la greffe cadavérique et la greffe avec donneurs vivants.

Dans son réquisitoire, JS Cameron ne dresse qu'un aspect du trafic d'organe, le moins sombre, celui d'organes vendus, soi-disant, « volontairement ». Mais, dans de nombreux cas, il s'agit d'organes récupérés de force lors de rapt, de crimes ou de fausses adoptions. Le constat est dressé, il faut agir.

En Israël, 25% des patients ont acheté leur rein. Un trafic scandaleux d'organes international a été démantelé : les donneurs, des brésiliens pauvres, recevaient 10 000\$ maximum par rein ; les receveurs, essentiellement des israéliens, versaient 100 000\$ par rein. Les bénéficiaires de ce commerce peu scrupuleux assuraient la coordination donneur/receveur, la logistique. Des cas similaires ont été rapportés en Allemagne, notamment avec des donneurs d'Europe de l'Est qui avaient, soi disant, des liens de parenté avec des receveurs israéliens ! Un chirurgien allemand a été suspendu pour ne pas avoir suivi les recommandations du Comité d'éthique statuant sur la non recevabilité du don d'organe. En Angleterre, un scandale a éclaté en 1989 lorsque les reins de quatre paysans turcs, introduits clandestinement, ont été prélevés à leur insu. Par ailleurs, deux chirurgiens anglais ont été condamnés pour mauvaise conduite en établissant des contacts entre receveurs et donneurs d'Inde. L'Inde est une destination pour le tourisme « de transplantation d'organe ». Ainsi en, Inde, les propositions de vente de reins sont publiés dans les journaux. En Chine, il n'est plus contesté que les organes des personnes condamnées à la peine capitale sont utilisés à des fins de transplantation, généralement sans consentement des intéressés. Les prisonniers sont même la principale source d'organes. Il semblerait aussi que les hauts fonctionnaires chinois auraient la priorité dans l'attribution de ces organes ! Face à ces fortes motivations, comment peut on espérer éradiquer cette pratique ?

Le trafic d'organes et de tissus humains est une forme de traite d'êtres humains. Cette violation des droits de l'Homme et de la dignité humaine est condamnée par tous les Etats membres de l'Union Européenne. Tout acte en rapport avec le commerce d'organes (incluant

non seulement le prélèvement et la vente mais aussi la participation à leur transport, importation, exportation et stockage) sera lourdement sanctionné.

Le trafic illicite ne sera plus rentable pour les organisations mafieuses dès lors que suffisamment d'organes seront disponibles dans un cadre légal. Les parlementaires européens veulent, par conséquent, faire en sorte que le don d'organes devienne une pratique plus courante. A cet effet, ils réclament des campagnes de sensibilisation sur ce thème.

II. DU POINT DE VUE DU DONNEUR

II.1. BILAN PRE-OPERATOIRE : Comment détermine t'on qui peut être donneur ?

Le donneur doit répondre à un certains nombre de critères vérifiés au cours d'une procédure répartie en quatre étapes (186). En France, aucune standardisation des critères de sélection n'a été formulée pour le moment. C'est pourquoi, les conditions préopératoires peuvent varier d'un centre à l'autre. L'exemple qui suit concerne le service de Néphrologie-Immunologie clinique du CHU de Nantes.

II.1.1. La première étape : la première recherche de contre-indications au don :

Le médecin de l'équipe de l'allogreffe rénale vérifie, au cours d'une première consultation et après avoir fait pratiquer une prise de sang, que le donneur répond à des conditions simples qui sont énumérées ci-dessous.

L'âge du donneur ne représente plus désormais un obstacle au prélèvement. C'est le cas en Norvège où on prélève des reins, après bilan rénal satisfaisant, sur des donneurs âgés de plus

de 65ans. Cependant, selon les termes de la loi de Bioéthique, la limite supérieure d'âge est fixée en France pour le moment à 65 ans.

Les groupes sanguins du donneur et du receveur doivent être compatibles. Les règles suivantes sont applicables, sachant que le groupe O est donneur universel :

DONNEUR	RECEVEUR
Groupe A	A ou AB
Groupe B	B ou AB
Groupe AB	AB
Groupe O	O, A, B, AB

Le donneur doit être en bonne santé. Il doit pouvoir subir une anesthésie et une intervention chirurgicale. Durant l'entretien, les antécédents familiaux et médicaux sont évoqués. Les prédispositions à certaines maladies, telles que le diabète ou l'hypertension, doivent être exclues.

Le fonctionnement des deux reins est sommairement évalué une première fois, par la mesure de la créatininémie et de l'urémie. Aucune trace d'albuminurie ne doit être détectée.

II.1.2. Deuxième étape : le bilan immunologique :

Deux examens, à partir d'une simple prise de sang, sont réalisés afin de vérifier la compatibilité tissulaire entre le donneur et le receveur (typage HLA A, B, DR).

Le crossmatch consiste à vérifier l'absence de lyse des lymphocytes du donneur par le sérum du receveur. Un crossmatch négatif confirme l'absence, chez le receveur, d'anticorps susceptibles d'attaquer le greffon. Bien entendu, le cas ne s'applique que lorsque le receveur est connu.

Le groupage tissulaire : le système HLA est composé d'antigènes localisés sur la plupart des cellules de l'organisme, dont celles des vaisseaux et du rein. Ces antigènes sont transmis de parent à enfant, chaque personne ayant pour moitié des antigènes HLA de sa mère et pour moitié des antigènes HLA de son père. Le groupe HLA de chaque personne comporte

plusieurs sous-groupes dont trois sont importants en transplantation : A, B et D. Chacun d'entre eux est en plus composé de deux parties, ce qui explique que, devant l'infinité des combinaisons possibles, chaque personne a sa « signature » particulière. Dans le cadre de la transplantation, le nombre de mismatch (incompatibilité tissulaire) doit être le plus faible possible. Cependant, avec l'arrivée de nouveaux protocoles efficaces d'immunosuppression, la compatibilité HLA n'a plus la même importance, et, il est maintenant possible de réaliser des greffes de donneur vivant avec une faible compatibilité HLA.

II.1.3. Troisième étape : un bilan rénal et général complet :

Le donneur potentiel doit subir une évaluation médicale, chirurgicale et anesthésiologique. Le bilan est réalisé au cours d'une hospitalisation de 4 jours ou en externe selon les obligations socio-professionnelles du donneur. Le bon état de santé du donneur doit être établi avec certitude, ainsi que sa capacité physique à faire don d'un rein. Il est soumis à différents examens par un interniste-néphrologue spécialement investi de cette mission et à une série d'examens techniques supplémentaires.

II.1.3.1. Bilan biologique et sérologique :

- Bilan biologique rénal :

Les examens indispensables pour une évaluation complète des reins sont : la créatininémie, l'ECBU, l'étude du sédiment urinaire et l'imagerie rénale et vésicale par échographie ou scanner (détaillée plus loin). Le taux de la créatininémie à l'admission, ou dans les jours précédents, ainsi que le calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft, sont des critères déterminants de la qualité du greffon.

Les contre-indications rénales au prélèvement définies par l'EfG (rapport en nov. 2001) sont :

- Clairance de la créatinine $< 30 \text{ mL/min-1}$;
- Débit de filtration glomérulaire significativement réduit par rapport aux normes ajustées à l'âge ;
- Débit de protéinurie $> 300 \text{ mg/24h}$, vérifié sur plusieurs prélèvements ;
- Hématurie microscopique.

- Autres examens biologiques effectués :

Numération globulaire et plaquettaire

Mesure du taux de prothrombine et du TCA, temps de saignement.

Dosage des taux sanguins de potassium, de sodium, de bicarbonates, de calcium, de phosphore, de protides totaux, de glucose à jeun, d'acide urique.

Dosage sanguin des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PAL, gamma-GT), de la bilirubinémie.

Dosage de la cholestérolémie, de la triglycéridémie et du LDL cholestérol à jeun.

Electrophorèse des protides.

Dosage de la C-Réactive protéine (CRP)

- Recherche de diabète :

Le diabète est défini par une glycémie à jeun supérieure à 1,26g/L (6,1 mmol/L) à deux reprises. Si la glycémie à jeun est au delà de cette norme, si le patient présente un index de masse corporelle élevé (>25), s'il existe des antécédents familiaux de diabète, une hyperglycémie provoquée par voie orale doit être réalisée. Le diabète est défini par une glycémie supérieure à 2 g/L à 2 heures après ingestion de la charge orale en glucose.

- Risque de transmission d'une maladie virale :

25% des donneurs (toutes catégories confondues) ne sont pas prélevés suite à la positivité d'un marqueur de maladie infectieuse. Les principales études sérologiques portent sur l'antigène p24, les anticorps anti-VIH, anti-HTLV, les antigènes HBs (Hépatite B) et anticorps anti-HBs, les anticorps anti-VHC, anti-CMV, anti-syphilis, anti-toxoplasme et anti-EBV (Ebstein Barr Virus). La positivité des marqueurs du CMV, de l'agent de la toxoplasmose ou encore de l'EBV ne contre-indique pas le prélèvement. La réglementation actuelle interdit tout prélèvement d'organes chez des donneurs VIH+, HTLV 1+ ou VHC+.

Par contre, pour le VHB et la syphilis, il est possible de déroger à l'interdiction de prélever en cas de positivité d'un (ou plusieurs) marqueur(s), et de prélever des donneurs possédant un ou plusieurs marqueurs de ces infections mais de n'en greffer que les organes vitaux (foie, cœur, poumons). Les receveurs seront, bien entendu, sélectionnés et consentants. Une évaluation de ces cas sera instituée et effectuée par l'Agence de Biomédecine, afin de respecter la balance bénéfice-risque : bénéfice de la greffe largement reconnu pour la survie de ces receveurs par rapport au traitement par la dialyse rénale. Cette ouverture de greffe est la bienvenue dans le contexte actuel de pénurie de l'offre de greffons.

- Les pathologies malignes :

En ce qui concerne les pathologies malignes, 78 cas en 2004 ont été une cause de non prélèvement du donneur (toutes catégories confondues) auxquels il faut ajouter 29 donneurs non prélevés après découverte ou suspicion d'une tumeur lors du prélèvement. Soit environ 4% des donneurs étaient porteurs de tumeurs malignes.

Récemment une observation de découverte peropératoire en coelio-chirurgie d'un adénome cortical bénin de 5 mm a été publiée : la transplantation a été annulée par risque d'évolution sous immuno-dépression vers la malignité (187, 188).

II.1.3.2. Examens fonctionnels :

On procède systématiquement à un examen du cœur, des poumons, des vaisseaux sanguins, des reins et de la vessie. Plus le patient est âgé, plus ces examens sont étendus.

Pour le cœur, un électrocardiogramme et un test d'effort sont recommandés afin de vérifier d'une part, l'absence d'affection des artères coronaires, d'autre part, que l'opération sera bien supportée. L'état des poumons est contrôlé à l'aide d'une radiographie et d'un test des fonctions pulmonaires pour mesurer la capacité pulmonaire. On prévoit aussi une visite chez l'ophtalmologiste pour contrôler si le patient ne risque pas de souffrir de lésions prononcées des petits vaisseaux sanguins des yeux en cas d'hypertension. Une HTA de plus de dix ans est à prendre en compte pour la décision de prélèvement. Si l'examen clinique révèle que le donneur a une tendance à l'hypertension, il recevra un appareil servant à mesurer pendant 24 heures sa tension artérielle. Si le donneur est âgé de plus de 50 ans, on procède à un échodoppler des carotides. Une consultation avec un psychiatre est programmée (détaillée plus loin).

Tous les résultats des différents examens sont rassemblés par l'interniste-néphrologue, qui informe le candidat donneur de l'acceptation ou non de sa candidature. Cela peut prendre quelques semaines, vu l'étendue des examens à effectuer. Si les résultats sont favorables, le coordinateur de transplantation arrange un rendez-vous avec le service de chirurgie de transplantation.

Comme il convient de préparer peu à peu le candidat donneur à une intervention chirurgicale, le néphrologue indique à ce dernier quelques points importants dont il doit tenir compte pour réduire au maximum les risques :

- arrêter de fumer ;
- avoir un IMC < 30 (indice de masse corporelle) ;
- pratiquer une activité physique (cyclisme, marche à pied, gymnastique, jogging, etc.)
- suspendre la prise de contraceptifs oraux deux mois avant l'opération ;
- boire suffisamment d'eau et adopter une alimentation saine.

Le futur donneur doit subir une série d'examens supplémentaires du rein dont l'objectif est de vérifier que le donneur ne souffre pas de certaines affectations rénales pouvant empêcher le prélèvement, et de déterminer en même temps quel est le rein le plus approprié pour l'opération.

- L'angiographie rénale (Figure 30):

Cet examen permet au chirurgien de s'assurer de l'absence de risque liée à la néphrectomie. Il s'agit d'une radiographie des vaisseaux sanguins des reins. Le chirurgien cherche à déterminer la présence de veines et d'artères surnuméraires, ce qui peut compliquer le prélèvement et la transplantation et augmenter ainsi les risques. D'autre part, cet examen permet de constater des anomalies artérielles (par exemple, une constriction éventuelle de vaisseaux sanguins dans cette région ou d'autres anomalies, comme une dilatation de l'artère principale ou encore le branchement précoce de l'artère rénale principale à moins de 20mm de son origine aortique...). Ces renseignements aident à choisir avec précision le site de néphrectomie.

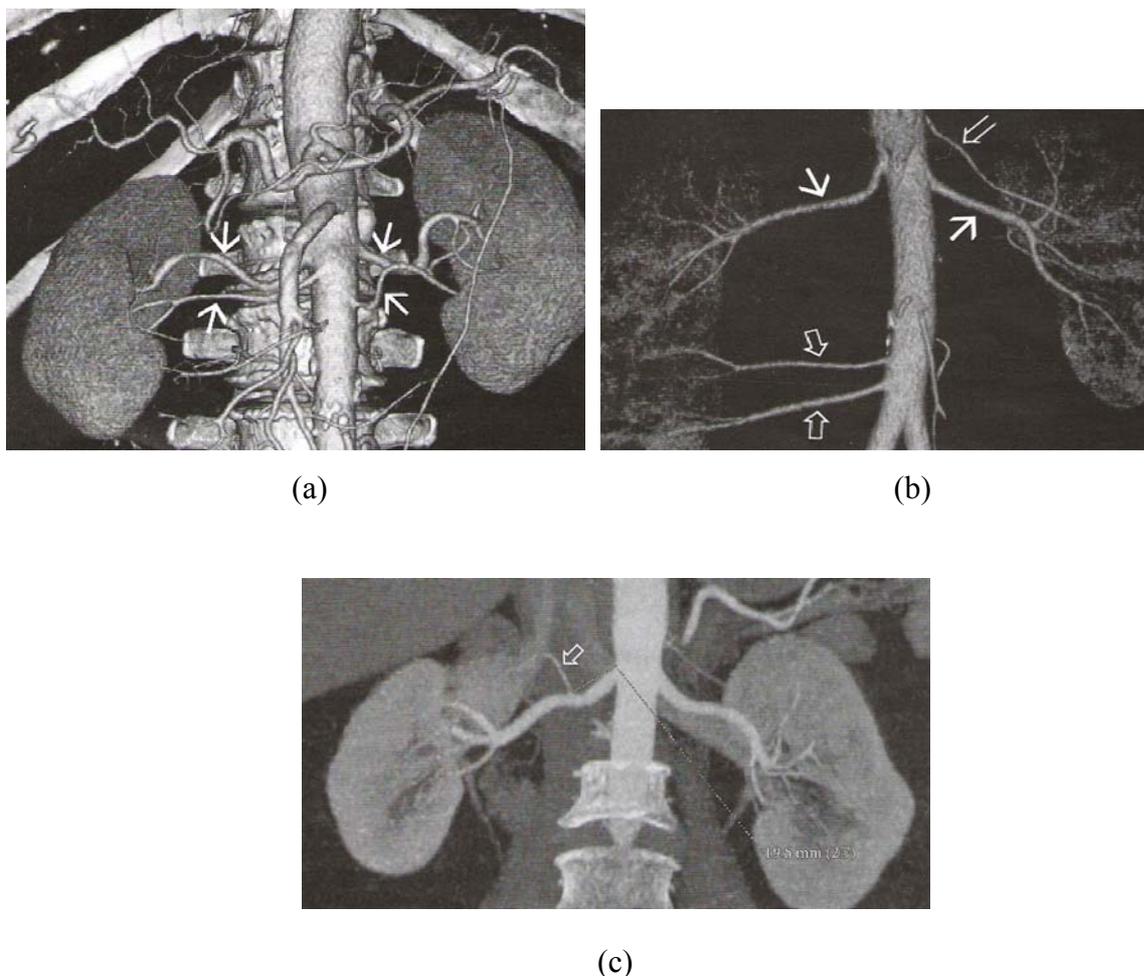


Figure 30 : clichés d'angiographie

Légende de la figure 30 :

- (a) Les flèches indiquent la présence de deux artères sur chaque rein.
- (b) Les deux flèches indiquent les artères rénales droite et gauche. Les flèches fermées correspondent à deux artères surnuméraires du rein droit ; la flèche ouverte à une artère surnuméraire du rein gauche.
- (c) La flèche révèle qu'une branche de l'artère rénale principale irrigue le pôle apical du rein droit.

D'autres techniques, à disposition des cliniciens, permettent de « cartographier » l'anatomie rénale du donneur (189). La MDCT (multirow detector computed tomography) et la DSA (digital subtraction angiography) sont très efficaces pour affiner l'anatomie artérielle rénale. Par contre, seule la MCDT apparaît plus sensible pour visualiser les veines rénales. Elle permet ainsi d'aider le chirurgien dans la préparation de son geste, même si de nombreux chirurgiens considèrent de faible importance la présence de veines surnuméraires.

- La pyélographie intraveineuse :

Le tout dernier examen avant l'opération consiste à injecter une substance de contraste dans les voies urinaires afin de visualiser l'état du bassinet rénal, ainsi que l'uretère et la vessie. Parfois, le rein est muni de deux uretères ou le bassinet présente une dilatation anormale ; dans ces cas, tout prélèvement de rein est à exclure. Le candidat donneur doit se préparer au mieux à subir cet examen en suivant les indications reprises ci-dessous. Le radiologue injecte le produit de contraste en perfusion à l'un des avant-bras du candidat. Le produit est ensuite évacué par les reins et le trajet est visualisé sur différentes radiographies. La durée totale de l'examen est d'environ une heure. Les résultats sont transmis au service de chirurgie de transplantation. L'impact de l'administration des produits de contraste iodés chez le donneur doit inciter à ne pas multiplier les actes d'imagerie avec opacification vasculaire. Un intervalle d'au moins quinze jours entre les deux examens est recommandé afin de ne pas endommager les reins.

Suite à ces bilans, les médecins vont statuer sur la recevabilité des résultats cliniques et biologiques du receveur. Toute anomalie clinique et/ou biologique traduisant un dysfonctionnement rénal ou général avéré, une pathologie évolutive grave constitue une contre indication au prélèvement sur donneur vivant.

II.1.3.3. Contre-indications :

- Lithiases rénales.
- Kystes rénaux multiples
- Antécédents familiaux de polykystose autosomique dominante, sauf chez le donneur potentiel de plus de 30 ans ayant une échographie ou un examen tomodensitométrique normaux
- Dysplasie fibromusculaire bilatérale des artères rénales
- Une glomérulosclérose > 50 %
- Des lésions athéromateuses majeures

Autres critères d'exclusion, notamment :

- Hypertension mal contrôlée
- Diabète
- Antécédent d'intervention chirurgicale abdominale grave

– Contre-indication à l’anesthésie

II.1.4. La quatrième étape : la justice

Le décret no 2005-443 du 10 mai 2005 relatif aux prélèvements d’organes et de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse et modifiant le code de la santé publique comporte plusieurs sections relatives :

- à l’information du futur donneur ;
- au consentement : expression et recueil ;
- au comité d’experts : composition, rôle ;
- à l’autorisation du prélèvement

II.1.4.1. Information du futur donneur :

Selon l’article *R. 1231-1* :

« L’information délivrée au donneur par le comité d’experts ou, en cas d’urgence vitale, par le médecin qui a posé l’indication de greffe ou par tout autre médecin du choix du donneur porte sur les risques courus par le donneur, sur les conséquences prévisibles d’ordre physique et psychologique du prélèvement ainsi que sur les répercussions éventuelles de ce prélèvement sur la vie personnelle, familiale et professionnelle du donneur. Elle porte également sur les résultats qui peuvent être attendus de la greffe par le receveur.

« Le comité d’experts compétents procède à l’audition du donneur et s’assure que ce dernier a mesuré les risques et les conséquences du prélèvement au vu de l’information qui lui a été délivrée.

II.1.4.2. Le consentement :

« Art. *R. 1231-2*. – Le donneur exprime son consentement devant le président du tribunal de grande instance ou son délégué saisi par simple requête. Le ministère d’avocat n’est pas obligatoire.

« Sous réserve des dispositions des deux alinéas suivants, le tribunal de grande instance territorialement compétent est le tribunal dans le ressort duquel demeure le donneur.

« Art. R. 1231-3. – L'acte par lequel est recueilli le consentement est dressé par écrit. Il est signé par le magistrat et par le donneur.

« La minute de l'acte par lequel est recueilli le consentement est conservée au greffe du tribunal. Une copie en est adressée au donneur et au médecin responsable du service, du département ou de la structure de soins de l'établissement de santé dans lequel le prélèvement est envisagé, qui la transmet au directeur de l'établissement.

Ce consentement est révocable à tout instant.

II.1.4.3. Le comité d'experts :

Chaque comité d'experts est composé de cinq membres (au moins deux médecins, un psychologue et une personne qualifiée en sciences humaines et sociales). Il y a huit comités différents sur l'ensemble du territoire (Nord, Est, Centre-Est, Sud, Ouest, Ile de France - Centre, la Réunion et Antilles-Guyane).

Le don d'organe ne peut avoir lieu que sous réserve de l'autorisation délivrée par un comité d'experts indépendant. Il doit rencontrer chaque donneur potentiel (à l'exception du père et de la mère) et est chargé de plusieurs missions :

- informer le donneur des risques qu'il encourt conformément à l'article R. 1231-1 ;
- vérifier que l'information est bien comprise ;
- s'assurer qu'il n'existe pas de " réticence inavouée " pour le don, que le donneur vivant est véritablement libre de sa décision et ne fait pas l'objet de pressions.

La décision du comité d'experts, qu'elle soit positive ou négative, n'a pas à être motivée. La périodicité des réunions de ces comités n'est pas prévue, mais on peut espérer qu'elle s'adaptera en fonction de la demande et que cette procédure n'allongera pas de façon exagérée les délais des formalités liées au don du vivant...

II.1.4.4. L'autorisation du prélèvement :

« Art. R. 1231-8. – Le donneur adresse au comité d'experts compétent mentionné à l'article R. 1231-5 une demande d'autorisation de prélèvement, accompagnée d'une copie de l'acte par lequel a été recueilli son consentement.

« Le comité d'experts procède à toutes les investigations et à toutes les consultations qu'il estime nécessaires pour éclairer sa décision. Il peut solliciter les explications écrites ou orales du médecin qui doit procéder au prélèvement, du médecin responsable du service, du département ou de la structure de soins dans lequel le prélèvement doit être effectué ou du médecin qui a posé l'indication de greffe.

« Art. R. 1231-9. – Le comité d'experts ne peut délibérer valablement que si ses cinq membres, titulaires ou suppléants, sont présents. Il statue à la majorité. La décision est signée par les membres du comité.

« Art. R. 1231-10. – Le comité d'experts communique sa décision par écrit au donneur et au médecin responsable du service, du département ou de la structure de soins de l'établissement de santé dans lequel le prélèvement est envisagé, qui la transmet au directeur de l'établissement. »

II.2. DEVENIR DU DONNEUR

II.2.1. Rappel sur la réalisation pratique du prélèvement du greffon :

Comme il a été détaillé dans la deuxième partie, plusieurs techniques de prélèvement du greffon sont disponibles :

- le prélèvement classique par chirurgie ouverte, appelée aussi « opération à ciel ouvert », fut la première technique décrite ;
- le prélèvement coelioscopique présente différentes alternatives selon l'abord rénal utilisé :
 - prélèvement coelioscopique transpéritonéal où le patient est installé en décubitus latéral ;
 - prélèvement coelioscopique rétropéritonéal où le patient est installé en position de lombotomie avec un billot fortement cassé afin « d'ouvrir » au maximum la loge lombaire ;

- prélèvement coelioscopique avec assistance manuelle où une manchette étanche permet d'introduire la main du chirurgien dans l'abdomen ;
- prélèvement coelioscopique robotisée.

II.2.2. Mortalité du donneur : (11, 143)

La mortalité du donneur vivant a été chiffrée sur une méta-analyse en 1992 à 3/10 000 (190) et en 1997, Fehrman et Ekholm (191) ont mis en évidence une meilleure survie des donneurs à 20 ans post transplantation (donneurs : 85% vs population générale : 66%), le biais étant manifestement une sélection au départ, seuls les membres de la fratrie indemnes de toute autre pathologie ayant été choisis pour faire l'objet d'une néphrectomie pour don d'organe. Plus récemment, Matas *et al.* (192) ont rapporté les résultats d'une enquête multicentrique américaine portant sur la mortalité et la morbidité après prélèvement de rein. Parmi les 234 centres appartenant au réseau américain UNOS (*United network for Organ Sharing*), 171 centres (73 %) ont participé à l'enquête. Entre janvier 1999 et janvier 2001, 10 828 prélèvements ont été effectués dans ces 171 centres, représentant 85 % des prélèvements effectués pendant cette période dans le réseau. Le prélèvement était incisionnel (« à ciel ouvert ») dans 5 660 cas (52,3 %), par voie laparoscopique dans 2 929 cas (27 %) et par voie laparoscopique avec assistance manuelle dans 2 239 cas (20,7 %). La mortalité était de 0,03 %. Les 3 cas de mortalité ont été observés après prélèvement laparoscopique (avec et sans assistance manuelle). Les hémorragies liées à des problèmes techniques seraient peut être à l'origine de ces décès.

II.2.3. Morbidité

Le syndrome de réduction néphronique décrit en 1982 par Barry BRENNER chez l'animal et dans quelques observations particulières chez l'homme ne semble en réalité pas avoir d'importance clinique réelle. Ainsi, dans une série de 30 patients ayant fait l'objet d'une néphrectomie alors que leur rein restant était sain, il n'a jamais été mis en évidence, malgré un recul moyen de 13 ans, l'association protéinurie, hypertension artérielle et insuffisance rénale décrite par B. Brenner (190, 191).

Néanmoins, de 1967 à 2002, alors que 50 000 greffes rénales à partir de donneurs vivants étaient réalisées aux Etats Unis, 56 patients inscrits sur la liste d'attente avaient été au

préalable des donneurs de reins pour un des membres de leurs entourages (193). L'insuffisance des données collectées ne permet pas de conclure qu'il s'agit là de conséquences directes de la néphrectomie. En effet, ces cas peuvent être attribuables à l'évolution ultérieure d'une pathologie familiale sur un rein unique. Cependant, la possibilité de survenue de lésions nécessitant un traitement chirurgical sur le rein unique du donneur fait toujours l'objet de débats. Un cas a été rapporté concernant une tumeur oncocytaire survenue sur le rein restant du donneur, trente ans après le don d'organe (194). Une chirurgie conservatrice a permis un excellent résultat fonctionnel. Même si le cas ne s'est présenté qu'une fois, le risque théorique de survenue d'une tumeur sur le rein restant après don d'organe ne peut être écarté. C'est pourquoi, ce point doit être abordé dans la préparation psychologique des donneurs en insistant sur le fait que l'existence d'un rein unique ne constitue en rien un facteur favorisant mais plutôt un facteur aggravant la prise en charge d'une éventuelle tumeur.

L'incidence de complications mineures intra et post-opératoires est faible, inférieure à 10%, comme le résume le tableau 9 (195). Les cas d'hypotension enregistrés (5,4%) sont liés à la technique d'anesthésie utilisée (anesthésie générale et anesthésie épidurale). Le contrôle de la douleur post-opératoire (par exemple, meperidine en IV) réduit le risque de morbidité.

Tableau 9 : Complications intra- et postopératoires chez le donneur

Complications	Intra opératoires	Post-opératoires
Hypotension	5,4%	
Hémorragie	0,8%	
Paresthésie au site de l'incision		1,9%
Infections aux points de suture		1,6%
Rétention urinaire		0,8%
Douleurs		0,8%
Hernie		0,4%
Infections urinaires		0,4%
Pneumonie		0,4%
Thrombo-embolisme pulmonaire		0,4%
Nausée/ Vomissement		0,4%

III.2.2.1. Influence de la technique sur l'incidence et la nature des complications :

(11)

Selon une enquête menée sur une période allant jusqu'à 5 ans, l'ANAES a enregistré un taux de complications pour le prélèvement coelioscopique compris entre 2 et 31 % et pour le prélèvement chirurgical entre 4 et 38 % ; les cas de conversion (passage d'une néphrectomie laparoscopique à une chirurgie ouverte) étant considérés comme des complications. Les données disponibles n'ont pas été suffisantes pour évaluer clairement le taux de complications propres à la technique coelioscopique avec assistance manuelle, ou au prélèvement coelioscopique du rein droit. De même, le rôle de l'obésité n'a pas pu être évalué.

Pour le prélèvement rénal coelioscopique, les complications les plus fréquemment recensées sont les complications mécaniques, de type lacération capsulaire splénique ou plaie digestive, et également dysfonctionnements de l'agrafeuse mécanique et problèmes d'extraction du rein. En comparaison, les complications les plus fréquentes après prélèvement chirurgical sont de nature pulmonaire, incluant l'atélectasie, le pneumothorax, l'œdème pulmonaire, l'hypoxie, la thrombophlébite. Les complications pariétales, incluant l'infection ou l'abcès, les hématomes ou les éventrations interviennent dans les deux cas. Les complications vasculaires, en particulier les plaies des artères des veines rénales, sont observées préférentiellement lors des prélèvements coelioscopiques, alors que la fièvre, la douleur ou les nausées sont plus fréquentes après prélèvement chirurgical. Néanmoins, les données disponibles n'ont pas permis de calculer si la différence était significative entre les 2 voies d'abord. Le tableau suivant résume les principales complications mineures en fonction du type de néphrectomie réalisée (Tableau 10).

Tableau 10 : Complications postopératoires mineures en fonction de la technique de prélèvement

Complications	Chirurgie : « Opération Ouverte »	LDN : Avec assistance manuelle	LDN : Sans assistance manuelle
Saignement (p=0,03)	0,1%	0,45%	0,2%
Rhabdomyolyse (p=0,001)		0,09%	0,13%
Thrombose/ embolie pulmonaire	0,02%	0,09%	0,1%
Ileus prolongé		0,05%	0,06%
Pneumothorax	0,09%	0,05%	

- Pertes sanguines chez le donneur:

La perte sanguine estimée est plus importante lors du prélèvement chirurgical (3 à 11%) que lors du prélèvement coelioscopique (1 à 7%); cette différence n'est pas significative dans toutes les études. Par exemple, l'étude réalisée par Hazebroek and *al.* indique que les deux techniques présentent le même risque hémorragique, et la même probabilité de recourir aux transfusions post-opératoires (196, 197). Le recours à une procédure coelioscopique avec assistance manuelle ne semble pas influencer sur la perte sanguine. Par ailleurs, la présence d'anomalies vasculaires n'a aucune répercussion sur l'apparition d'hémorragies (198).

- Taux de transfusion sanguine peropératoire chez le donneur :

Dans une étude randomisée comparant le prélèvement coelioscopique avec assistance manuelle et le prélèvement chirurgical (199), une transfusion sanguine a été nécessaire pour un donneur dans chaque groupe (4,3% des prélèvements coelioscopiques et 3,7% des prélèvements chirurgicaux). Le taux de transfusion rapporté dans les autres études est compris entre 0 et 10% pour le prélèvement coelioscopique, et entre 0 et 5% pour le prélèvement chirurgical.

- Complications urétérales :

Bien que l'incidence des complications urétérales de l'opération chirurgicale diminue, son taux reste cependant supérieur à celui obtenu par laparoscopie (6,5% vs 4,1% voire 2%). Les premières laparoscopies rapportaient des taux de complications urétérales de 11 à 12%.

Maintenant, grâce aux précautions prises durant la dissection de l'uretère (maintien de la graisse périurétérale afin de préserver l'apport sanguin urétéral), le taux de complications n'atteint que 2% (200).

- Open conversion :

Face à des hémorragies incontrôlables, à un accès au rein difficile durant la LDN, le chirurgien peut décider de procéder à une « open conversion » c'est-à-dire au passage d'une LDN à une opération chirurgicale. Ces cas sont cependant rares, de l'ordre de 2 à 4% (40).

III.2.2.2. Influence de la technique sur l'incidence des ré-interventions : (201)

Des cas de ré opérations interviennent chez moins de 1% des donneurs. Plus précisément, le taux de ré intervention chez le donneur est estimé à 0,4 % après prélèvement « à ciel ouvert » et est significativement plus élevé après prélèvement laparoscopique avec assistance manuelle à 1 % et après prélèvement laparoscopique à 0,9 %. La technique n'influe pas sur le pourcentage (de 0,4% à 1%) mais sur la raison des interventions post-opératoires (Tableau 11). Par exemple, les saignements interviennent majoritairement lors de laparoscopies sans assistance manuelle ; les obstructions des vaisseaux lors de laparoscopies avec assistance manuelle ; l'éventration et l'apparition de hernie sont fréquentes lors de laparoscopies avec assistance manuelle et néphrectomie ouverte.

Tableau 11 : Nature des ré-interventions selon la technique de prélèvement

Ré-interventions	Chirurgie : « Opération Ouverte »	LDN : Avec assistance manuelle	LDN : Sans assistance manuelle
Saignements (p=0,02)	0,15%	0,18%	0,45%
Obstructions vasculaires (p=0,03)	0,05%	0,27%	0,1%
Hernies (p=0,001)	0,18%	0,5%	0,14%
Lésions vasculaires	NS	NS	NS

NS : non significatif

III.2.2.3. Influence de la technique sur la fonction rénale : (202)

Les résultats publiés par Gill et *al.* confirment l'absence de différence entre la technique chirurgicale classique et la coelioscopie en terme de fonction rénale. Certains nuancent ce propos (203) en soulignant le risque supérieur de DGF (reprise tardive de la fonction rénale) lors de la laparoscopie. Ce risque se traduit par une réduction de la survie à long terme du greffon. Cependant, l'étude menée par l'institut Glickman d'Urologie de Cleveland infirme ces données. Cette équipe utilise pour la première fois la rénographie nucléaire comme technique complémentaire pour mesurer quantitativement la fonction rénale. D'après leurs résultats, la créatininémie est similaire entre les deux groupes. De même, aucune différence n'est observée concernant les critères de DGF (recours à la dialyse durant la première semaine post-transplantation) et de SGF (slow graft function, taux de créatininémie supérieur à 2,5mg/dL 5 jours après l'allogreffe). Plusieurs stratégies ont été envisagées afin de minimiser la survenue de la DGF : éviter de couper l'artère rénale à 1 ou 2 cm de l'aorte, minimiser les spasmes artériels en évitant la rétraction du hile, l'utilisation de diurétiques osmotiques, de papavérine en topique... L'augmentation de la durée d'ischémie chaude lors de la LDN n'affecte en rien la fonction rénale (DGF, lésions ischémiques, SGF).

On ne note, entre les deux approches, aucune différence significative ni sur la survie du greffon, ni sur celle du receveur. Cette étude (202) indique des taux de survie du transplant et du receveur à 1 an de 99% et 98% respectivement lors de la LDN. Cecka et *al.* ont rapporté des taux similaires avoisinant les 95% (204) .

Ainsi, on observe, quelque soit la technique utilisée, une durée similaire de reprise de la fonction rénale normale ainsi qu'un taux de survie du greffon identique.

III.2.2.4. En conclusion sur le choix de la technique utilisée :

Concernant le devenir du greffon, aucune différence n'a été observée entre la coelioscopie et l'opération à ciel ouvert. La technique de laparoscopie entraîne plus de ré interventions mais répond mieux aux attentes des donneurs : réduction de la douleur post-opératoire, de la durée d'hospitalisation, de la convalescence, des complications urétérales et du délai de reprise du

travail ou d'une quelconque activité physique, et amélioration des critères esthétiques (cicatrices...).

II.2.4. Suivi du donneur :

Le suivi des donneurs a fait l'objet de recommandations, notamment par l'Association Britannique de Transplantation (205). Celle-ci recommande un suivi annuel à vie, comprenant, outre la mesure de la pression artérielle, la recherche d'une protéinurie des 24 heures et le dosage de la créatinine plasmatique.

Les propositions sont moins claires quant à la nécessité d'une échographie rénale annuelle du rein restant.

La plupart des publications sur le devenir des patients ayant fait l'objet d'une néphrectomie pour don d'organe révèlent un suivi aléatoire; environ 50% des patients échappent à la surveillance après néphrectomie (206, 207).

En France, la loi de bioéthique du 6 août 2004 a instauré la création d'un registre de suivi des donneurs, réclamé depuis longtemps. Néanmoins, malgré la nécessité de cette mesure, peu de centres respectent ces recommandations. Le démarrage a été laborieux avec seulement la moitié des fiches d'inscription et un tiers des fiches postopératoires adressées par les équipes (205, 207).

II.2.5. Evaluation de l'état psychologique du donneur après le don d'organe :

Le médecin informe le donneur et le receveur des risques et bénéfices liés à la transplantation en insistant sur le fait qu'il s'agit là d'une opération majeure pour le donneur, bien que le risque de mortalité soit négligeable. Le receveur semble plus préoccupé par les risques de l'opération qu'il fait encourir au donneur. Son anxiété diminue au fur et à mesure que le donneur retrouve la santé. Le fait que le don présente un risque minimum pour le donneur et un bénéfice maximum pour le receveur conforte le donneur dans son choix.

Plusieurs méthodes standardisées (échelle de Rosenberg, Questionnaires SF-36, MOS-20...) sont disponibles pour évaluer l'état psychologique du donneur après le don (cf annexes A et B). Une étude, menée par une équipe britannique, démontre que le don de rein n'affecte en aucune manière le bien être psychologique, physique et social à long terme des donneurs (208). Seuls les donneurs motivés, en bonne santé physique et morale, sont sélectionnés. C'est certainement la raison pour laquelle ils présentent un score « psychologique » avant le don supérieur à la population en bonne santé. Ce taux a tendance à diminuer durant les six premières semaines et la première année mais il reste cependant plus élevé que le score de la population en bonne santé. Les troubles psychiques sont très rares après un don d'organe. Certaines personnes présentent une dépression réactionnelle ou des troubles psychosomatiques. Ces manifestations sont, en règle générale, transitoires et surviennent plus fréquemment lors de complications post-greffes chez le receveur.

Une enquête réalisée sur 69 donneurs (209) indique que la moitié de ceux-ci considère leur santé comme étant bonne, 27% comme très bonne, 20% comme normale, et, seulement 3% comme mauvaise. 56% des donneurs ne ressentent aucun stress concernant leur santé future, contrairement à 3% des donneurs qui semblent extrêmement préoccupés. La douleur reste tolérable après l'opération dans 97% des cas. Selon une étude allemande, la majorité des donneurs approuvent leur choix (91%), recommenceraient à donner si cela était possible (97%), n'ont pas de problèmes rénaux (88%), considèrent leur don comme un évènement majeur dans leur vie (81%). Les relations avec le receveur ne changent pas dans 80%, voire s'améliorent dans 18% des cas (210).

Les bénéfices pour le donneur sont de nature essentiellement psychologique. Le donneur perçoit un sentiment de meilleure estime de soi. Ce don donne un sens à sa vie. Il s'agit d'un évènement très déterminant dans sa vie (209). Par ailleurs, la transplantation améliore la qualité de vie du receveur, et indirectement celle du donneur (lorsqu'il s'agit du conjoint), le libérant ainsi des contraintes liées à la dialyse. En effet, la dialyse handicape le quotidien du receveur (stress, inquiétude, lassitude, 12 h/semaine perdues, contraintes liées au transport...) et indirectement celui de son entourage (208).

Ces études révèlent que, de façon générale, le donneur est affecté par le don de manière positive. Ce constat est cependant à nuancer lorsque l'opération ne répond pas aux attentes du malade et de son entourage (échec de la transplantation). Dans ce cas précis, même si les

donneurs affirment ne pas regretter leur choix, des complications psychologiques sont à envisager (209).

La période de convalescence est cruciale pour le donneur. Cela passe par l'information de l'entourage du donneur (prise de conscience de la symbolique du don, expliquer les raisons de ce geste aux enfants...). La famille doit admettre que le donneur a subi une intervention chirurgicale lourde et qu'il doit se reposer. Cette période dure en général 15 jours. L'arrêt de travail est délivré pour 1 à 2 mois.

Une dépression masquée resurgit généralement quelques mois voire quelques années après le don, lorsque le donneur se sent délaissé (abandon de toute attention de la part du receveur : « on ne s'occupe plus de moi »...). Certains donneurs sont déçus de l'attitude du receveur voire de leurs proches. Pendant une longue période, ils sont glorifiés comme de véritables héros ; ils ont acquis le statut de sauveurs. Dès lors qu'ils retombent dans l'anonymat, ils ressentent un manque « de reconnaissance ». Le cas se présente essentiellement chez des donneurs qui, par ce don, voulaient se prouver quelque chose, se surpasser. Le don doit être envisagé seulement dans une optique de générosité ; le « vide » ne sera pas comblé par le don ! C'est pourquoi, bien qu'il apparaisse après le don, ce type de dépression n'est pas lié au don en lui-même.

II.3. PRISE EN CHARGE DES FRAIS MEDICAUX

Pour préserver l'anonymat du donneur, son hospitalisation ne doit donner lieu à aucune prise en charge, ni à aucune transmission de séjour aux caisses d'assurance maladie, quelque soit la nationalité du donneur (186). A cet effet, la législation (Décret N° 2000-409 du 11 mai 2000) prévoit la prise en charge intégrale des frais afférents au prélèvement par l'établissement de santé chargé du prélèvement et de la greffe. Ces frais comprennent :

-Les frais de transport, sur la base du tarif le moins onéreux du moyen de transport le mieux adapté au déplacement. C'est la prescription médicale qui indique le moyen de transport le moins onéreux compatible avec l'état du donneur.

-Les frais d'hébergement hors hospitalisation, sur la base des dépenses réellement engagées et dans la limite d'un montant journalier égal à 10 fois le forfait hospitalier.

-Le cas échéant, l'indemnisation de la perte de rémunération subie par le donneur. Une indemnité est versée sur présentation des justificatifs nécessaires et ne peut être supérieure au double de l'indemnité journalière maximale de l'assurance maladie.

-La totalité des frais d'examens et de traitements prescrits en vue du prélèvement et des frais d'hospitalisation, y compris le forfait hospitalier. Les frais de suivi et de soins qui doivent être assurés au donneur en raison du prélèvement dont il a fait l'objet sont également pris en charge.

Ces dispositions s'appliquent aux déplacements afférents aux examens et soins qui précèdent ou suivent le prélèvement ainsi qu'aux déplacements effectués pour l'expression du consentement du donneur. Elles s'appliquent à la personne accompagnant un donneur dont l'état nécessite l'assistance d'un tiers.

III. DU POINT DE VUE DU RECEVEUR

III.1. AVANT LA GREFFE

III.1.1. Liste d'attente :

Les progrès techniques et médicaux ont permis la réalisation de la transplantation de rein chez des patients en IRCT comme une alternative à la dialyse. La transplantation améliore de façon significative la qualité de vie des patients, cependant, la pénurie d'organe ne permet pas de répondre à une demande croissante et la liste d'attente s'allonge.

En fin d'année 2004, ce sont 5 626 malades qui restent en attente de greffe. Cette inflation de la liste d'attente résiduelle s'accompagne aussi d'une augmentation significative ($p < 0,0001$) de la durée de séjour en liste d'attente : la durée médiane d'attente est passée de 13,8 mois pour la cohorte des malades inscrits entre 1993 et 1995 à 17,6 mois en 2002-2004. La durée

d'attente varie significativement selon l'inter-région, le groupe sanguin et le taux d'anticorps (6). Elle varie aussi fortement d'une équipe à l'autre, avec des médianes allant de 4,7 à plus de 30 mois pour les greffes de rein chez l'adulte.

III.1.2. Evaluation et troubles psychologiques :

III.1.2.1. Principaux objectifs de l'évaluation psychologique :

L'objectif initial de cette évaluation est de mettre en évidence l'existence de contre-indications psychiatriques à la greffe en précisant notamment le risque de non-observance médicamenteuse ultérieure. La non-observance peut en effet constituer une menace vitale immédiate ; dans tous les cas, elle compromet gravement les efforts déployés jusque-là par l'équipe soignante et par le patient lui-même. Seuls l'alcoolisme récent et la toxicomanie, qui témoignent d'un jeu avec la mort, semblent être dissuasifs pour la plupart des équipes. L'évaluation de l'observance antérieure doit être nuancée. En effet, un patient peut par lassitude arrêter son traitement parce qu'il le juge seulement palliatif. Mais cela ne prédit en rien qu'il adoptera la même attitude de renoncement vis-à-vis d'un traitement curatif (par exemple, prise de la ciclosporine). Par contre, le non-respect des consignes diététiques dans le passé est certainement un élément de mauvais pronostic.

L'avantage de la greffe rénale, contrairement aux greffes cardiaques ou hépatiques, est qu'elle ne se situe généralement pas dans un contexte d'urgence où le pronostic vital est en jeu. Il reste toujours la possibilité d'attendre en dialyse le meilleur moment psychologique pour pratiquer la greffe. L'existence d'antécédents psychiatriques ne prédit pas forcément une observance défectueuse. La greffe reste possible dans de nombreux cas psychopathologiques : psychose équilibrée, psychose maniaco-dépressive, troubles de la personnalité. Le rôle du psychiatre ne sera pas de mettre à l'écart de tels patients, mais de prévoir, dès l'évaluation, une aide adaptée.

La deuxième étape de cette évaluation consiste à repérer le fonctionnement psychique actuel et passé du patient, avec une attention particulière aux capacités d'adaptation du patient face aux événements traumatiques de sa vie (deuils, maladies antérieures). De même, l'évaluation

de l'entourage du patient, notamment le conjoint, permet de rassembler le maximum d'informations sur le patient, sa place dans la famille, ses capacités d'adaptation. Cet entretien permet d'analyser la qualité du support de l'entourage du malade et de mesurer le degré d'implication de ce dernier dans le projet de greffe. En cas de transplantation d'organe pour un enfant, il importe d'évaluer l'investissement parental dans ce projet à long terme.

III.1.2.2. Complications psychiatriques de la période prégreffe :

Pour la majorité des patients présentant une défaillance organique grave, la période prégreffe est associée à un « déclin » physique rapide, voire à un état d'invalidité totale. Les insuffisants rénaux sous dialyse peuvent, dans la plupart des cas, maintenir une insertion socio-professionnelle et une autonomie acceptable. La lourdeur du traitement et les complications fonctionnelles de l'IRCT justifient la fréquence des troubles anxio-dépressifs et des psychosyndromes organiques observés. Les troubles anxio-dépressifs nécessitent avant tout un soutien psychologique approprié du patient (voire de son entourage), en favorisant le dialogue mais surtout en renforçant les capacités à affronter et à accepter cette réalité qu'est la maladie. Le traitement de l'anxiété et de la dépression peut aussi nécessiter des psychotropes : chez les insuffisants rénaux, les antidépresseurs sont généralement bien tolérés, en prenant garde à l'élimination rénale de la plupart des produits.

III.1.3. Caractéristiques sociodémographiques et médicales des receveurs :

Les seules données disponibles concernent une étude londonienne menée d'octobre 1998 à octobre 1999, par le Royal Free Hospital en collaboration avec le Middlesex Hospital. Cette étude montre que les receveurs ne présentent pas les mêmes profils socio-professionnels selon l'origine du greffon (donneur vivant ou cadavérique) (211). En effet, les receveurs ayant un greffon de donneur vivant apparaissent plus jeunes, avec de meilleurs revenus annuels et un délai dialyse-transplantation généralement plus court que les receveurs ayant un greffon d'un donneur cadavérique ; en espérant que cette étude comporte un biais de sélection des receveurs !

On peut d'ores et déjà imaginer que, malgré l'absence d'études françaises dans ce domaine, cette ségrégation des receveurs serait impensable en France.

III.2. APRES LA GREFFE

La transplantation rénale à partir de donneurs vivants est la meilleure des solutions en terme de devenir du greffon et du receveur. En effet, le pourcentage de greffons toujours fonctionnels à 5 ans est de 79,7% lorsque l'organe a été prélevé chez un patient en mort encéphalique et de 87,9% lorsqu'il l'a été chez un donneur vivant (chiffres de 2002) (143). L'expression de ces résultats en terme de demi-vie (période à laquelle 50% des greffons sont encore fonctionnels) est encore plus explicite puisque la demi-vie moyenne d'un greffon prélevé chez un donneur décédé est évaluée aux environs de 12 ans alors qu'elle est de 18 ans pour les reins HLA semi-identiques ou prélevés chez des patients non génétiquement apparentés et de 30 ans pour les reins HLA-identiques (143).

III.2.1. Fonctionnement et survie du transplant :

III.2.1.1. Temps d'ischémie chaude (6)

Le temps d'ischémie chaude durant la néphrectomie varie selon la technique adoptée, plus précisément, le temps moyen d'ischémie chaude rapporté au cours du prélèvement chirurgical est compris entre 1,2 et 7,8 minutes (0,5 à 12 minutes), celui obtenu au cours du prélèvement coelioscopique avec assistance manuelle entre 2,3 et 3,5 minutes (1,5 à 10,5 minutes), et enfin, celui rapporté au cours du prélèvement coelioscopique « standard » entre 1,65 et 7,8 minutes (2 à 17 minutes). Cependant, la différence de durée de l'ischémie n'a aucune incidence sur la créatininémie à 6 mois, sur la date de la reprise de la fonction rénale, sur le rejet aigu et sur la survie de l'allogreffe et du receveur.

III.2.1.2. Reprise tardive de la fonction rénale du transplant (DGF : delayed graft function)

Il n'y a pas de différence significative sur les résultats obtenus par les 2 techniques (chirurgie versus coelioscopie) (6).

La DGF a été étudié dans 20 études comparatives et 8 séries de cas. Dans 13 études, le taux de reprise tardive de la fonction rénale après prélèvement coelioscopique est nul. Dans les 7

autres études comparatives, il est compris entre 2 et 12 %. Pour le prélèvement chirurgical, le taux de reprise tardive de la fonction rénale est nul dans 8 études et compris entre 1 et 14 % dans 9 autres.

III.2.1.3. Épisode de rejet aigu

Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 techniques ; le taux de rejet aigu après prélèvement coelioscopique étant compris entre 2 et 30%, et, entre 0 et 32 % après prélèvement chirurgical (212).

III.2.1.4. Survie du transplant

Selon le rapport de l'ANAES, la survie du transplant reste correcte après 5 ans et ce quelle que soit la technique utilisée (82% vs 89%) (Tableau 12).

Tableau 12 : Survie du transplant en fonction de la technique de néphrectomie

	Prélèvement coelioscopique	Prélèvement chirurgical
Survie du transplant à 1 an	93-100%	91-100%
Survie du transplant à 2 ans	98-100%	90-96%
Survie du transplant à 5 ans	82%	89%

III.2.1.5. Perte du transplant

L'ANAES souligne l'absence de différence significative en terme de perte de transplant entre les deux techniques. Le taux de perte de transplant après prélèvement coelioscopique est évalué entre 0 et 13 %, et après prélèvement chirurgical, entre 0 et 8 %. Les causes de perte de transplant sont essentiellement des complications vasculaires ou urétérales. L'ANAES ne précise pas, dans son rapport, la proportion de pertes immédiates de transplant.

III.2.2. Complications et survie du receveur

III.2.2.1. Complications chez le receveur (6)

Le taux de complications chez le receveur est estimé entre 2 et 31 % après prélèvement coelioscopique, et entre 3 et 19 % après prélèvement chirurgical.

Les complications urétérales représentent les complications chirurgicales les plus fréquentes chez les receveurs. Après prélèvement coelioscopique, le taux de complications urétérales est compris entre 0 et 31 %. Après prélèvement chirurgical, le taux est compris entre 0 et 15 %.

III.2.2.2. Survie du receveur

La survie du receveur à 1 an est excellente, comprise entre 97 et 100 % après prélèvement coelioscopique, et, entre 93 et 100 % après prélèvement chirurgical.

III.2.3. Devenir du receveur

III.2.3.1. Qualité de vie : (213)

- **Méthodologie :**

Bien que le terme « qualité de vie » soit difficile à définir du fait de sa dimension subjective, on peut cependant l'envisager selon 4 aspects : la forme physique, l'état psychologique, l'intégration sociale et le caractère somatique. Différents outils sont disponibles afin d'évaluer la qualité de vie des receveurs après la transplantation.

L'échelle TxEQ (Transplant Effects Questionnaire) comporte 23 items mesurant les réponses comportementales et émotionnelles des receveurs. Ces items sont répartis en 5 sous groupes: souci lié au transplant, culpabilité envers le donneur, aptitude à parler facilement de leur expérience d'avoir bénéficié du don, adhérence au traitement, sentiment de responsabilité. Les participants doivent, pour chaque question, attribuer un score de 1 à 5 (sachant que 1 est le plus mauvais score = « profond désaccord »).

L'enquête SF-36 (Short Form Health Survey) comprend 36 items sur le devenir médical, l'état de santé général, avec entre autre : douleur, intégration sociale, santé mentale, aptitudes physiques et émotionnelles ... Les indices de l'échelle se répartissent de 0 jusqu'à 100, meilleur état général (santé et bien être).

- Résultats de ces questionnaires :

Le sentiment de culpabilité prédomine chez les receveurs ayant reçu un greffon de donneur vivant, et ce, quel que soit l'âge du receveur, le temps écoulé depuis la greffe et le devenir du greffon. Ce sentiment de culpabilité est lié à la nature des relations entre le donneur et le receveur. C'est une forme d'expression de la reconnaissance du sacrifice du donneur. Le receveur culpabilise de toutes les prises de risque qu'il fait subir au donneur.

Par ailleurs, le score de l'état psychologique du receveur conditionne l'adhérence au traitement.

- Réadaptation sociale et qualité de vie :

Les résultats des publications concernant la qualité de vie du transplanté sont globalement encourageants. La majorité des greffés se déclare satisfaite de la vie quotidienne. Sont considérés par les patients comme ayant changé de façon significativement positive : l'accomplissement de soi, la capacité de projection dans le futur, la perception de soi, la qualité du support social, le sens de l'indépendance.

Toute transplantation oblige le patient à une réflexion sur ses objectifs prioritaires. Certains redécouvrent leur famille, leurs amis, de nouveaux centres d'intérêts, tels que le sport ou les voyages. De retour chez eux, certains greffés ont tendance à jouir intensément de leur vie nouvelle sans réfléchir aux conséquences ; d'autres, au contraire, entrent avec scrupule dans cette phase, se surveillant sans cesse, vivant avec l'angoisse d'une mort prochaine; d'autres, enfin, manifestent une attitude de vigilance attentive à l'égard du greffon et de leur santé en général, témoignant ainsi du respect que leur inspire « le cadeau » précieux qui leur a été fait.

La réinsertion sociale du receveur reste un point à améliorer. En effet, de nombreux greffés se heurtent à la dure épreuve de la réalité, lorsqu'ils s'efforcent de retrouver leur statut social antérieur : déclasserement professionnel, surprotection de l'entourage, aussi bien professionnel que familial, difficulté à souscrire une assurance-vie. Face à de telles difficultés, certains, généralement en fin de vie active, optent pour la préretraite ou l'invalidité.

Autre point noir rencontré par les transplantés, la dépendance médicale : elle est nécessaire pour prévenir le risque omniprésent d'un nouveau rejet, d'une nouvelle complication du traitement immunosuppresseur ou d'une récidive de la maladie initiale. Les associations de transplantés jouent un rôle bénéfique, en aidant les greffés à faire bon usage de leur autonomie retrouvée, tout en préservant une « alliance constructive » avec le corps médical.

III.2.3.2. Non observance des receveurs:

L'observance d'un patient transplanté est essentielle pour garantir le maximum de chances de réussite. Des approches directes et indirectes permettent d'apprécier en partie l'adhérence du patient vis-à-vis de son traitement (214). Un système de pilulier électronique enregistre les date, fréquence et temps d'ouverture du couvercle ; mais cela ne prouve en rien l'ingestion du médicament par le receveur. Des dosages sanguins établissent le taux du médicament au moment m , mais quant est-il aux moments $m+1$, $m-1$... ? Les paramètres cinétiques ($t_{1/2}$, ADEM...) du médicament déterminent le dosage. Un dosage correct ne signifie pas obligatoirement qu'il est régulièrement pris. Il suffit, par exemple, pour un médicament rapidement absorbé avec un $t_{1/2}$ court, de le prendre quelques heures avant le dosage pour donner l'illusion d'une bonne observance. Face à ces biais, il est difficile de se rendre compte de la compliance du patient vis-à-vis de son traitement. Seuls les paramètres biochimiques et cliniques de la fonction rénale peuvent conduire les médecins à douter de la bonne volonté du patient.

Même si, pour les raisons invoquées, il est difficile de mesurer l'inobservance thérapeutique, elle est évaluée à 27,7% chez les transplantés (avec un intervalle allant de 2 à 67% !), sachant qu'elle est estimée entre 30 à 50 % pour les autres pathologies chroniques (type diabète, HTA...) (215).

La conséquence d'une mauvaise observance est double, clinique et économique.

L'impact clinique de la non observance se traduit par un risque élevé de rejet aigu tardif et de la perte du greffon. La conséquence économique, bien que difficilement chiffrable, a été évaluée à 900\$/patient/an, selon une étude américaine du Hartford Transplant Center Hospital dans le Connecticut (215, 216). Ce chiffre ne prend en compte que les coûts hospitaliers. A cela, s'ajoutent les frais d'ambulance, de nursing à domicile... Cependant, ces coûts sont

largement contrebalancés par les coûts médico-induits chez des receveurs respectant leur traitement (cf effets indésirables médicamenteux). Ce comportement de non observance est délibéré dans la plupart des cas. Les patients justifient leur choix par une volonté d'améliorer leur quotidien. Cette attitude est conditionnée par plusieurs facteurs tels que l'âge du patient, l'isolement social, un terrain dépressif, la prise de drogues illicites...Des thérapies sont envisagées afin de freiner ce comportement. La non compliance est observée essentiellement chez des patients avec un greffon issu de donneur vivant et chez des patients prenant depuis longtemps leur traitement.

III.2.3.3. Complications psychiatriques:

- Les troubles anxieux :

Ces troubles sont les plus fréquents. Leur survenue est aisément compréhensible dans un contexte de complications postopératoires, de traitements contraignants ou à l'occasion d'un épisode de rejet. Il impose également de tenir compte d'un « effet de soupape » chez des patients qui ont déployé jusqu'alors d'énormes efforts pour contrôler leurs émotions qu'ils relâchent lorsque le danger commence à s'éloigner, comme le décrivent Consoli et Baudin (217).

- Troubles de l'humeur :

Egalement fréquents, ils s'observent la plupart du temps à la sortie de réanimation ou en fin d'hospitalisation, lorsque les patients se retrouvent dans leur contexte familial. La dépression peut résulter d'attentes insatisfaites ou de difficultés relationnelles que la greffe n'a pu effacer comme par magie. Par ailleurs, toute greffe, même celle dont l'issue est favorable, implique un travail de deuil inévitable : deuil d'un organe, deuil parfois des relations privilégiées qui s'étaient nouées entre le patient et l'équipe soignante (et surtout, dans le cas de donneur cadavérique, deuil du donneur anonyme dont la mort a pu être secrètement souhaitée).

- Episodes psychotiques aigus :

Ils surviennent généralement plusieurs jours (parfois 2 à 4 semaines) après l'intervention. Toute greffe confronte le patient à la représentation de sa propre mort, à la mutilation de son corps. Ces sentiments expliquent certains comportements délirants. Le délire peut se manifester sous différentes formes, telles que : discours de type scientifique dénués

d'affections, subexcitations d'allure maniaque, persécution, refus d'admettre l'intervention... Les troubles du sommeil, les perturbations des rythmes physiologiques, l'angoisse des services de réanimation accentuent/ aggravent ces épisodes de délire. Un certain nombre de mesures contribuent à prévenir ces décompensations psychotiques : relation médecin-malade plus étroite et plus personnalisée, lutte contre les troubles du sommeil...

III.2.3.4. Représentation de la greffe et de l'organe greffé : Remaniements de l'image du corps

Avec la greffe, s'accompagne un remaniement de l'image du corps. Le plus souvent, les patients considèrent l'organe transplanté non comme une partie d'eux-mêmes, mais comme un objet étranger sur lequel ils n'ont aucun droit. De plus, chaque organe est associé à des représentations imaginaires plus ou moins spécifiques : le coeur véhicule les émotions, le foie les humeurs... Chaque patient devra donc progressivement intégrer ce nouveau greffon et l'assimiler comme faisant partie du soi. L'image du corps mutilé pèse aussi sur le patient.

La greffe n'est pas associée seulement à l'image de la mort, elle représente aussi la vie : elle est vécue comme un moyen d'effacer la maladie et comme une renaissance. Des patients ont ainsi pu comparer leur greffon à « un nouvel enfant ». Les épouses de greffés cardiaques peuvent vivre elles aussi l'attente de la transplantation de leur mari comme une grossesse et la réalisation de la greffe comme une mise au monde.

L'autre thème qui apparaît très fréquemment après la transplantation d'organe concerne plus précisément le corps du patient comme possédé, habité par l'esprit du donneur. Le patient peut avoir le sentiment parfois de « vivre à deux dans le même corps » ou le fantasme d'une nouvelle jeunesse. L'identité sexuelle du donneur est aussi une source d'interrogations. C'est particulièrement le cas lorsque le donneur est de sexe opposé et que le receveur craint d'en acquérir les caractéristiques sexuelles. A cette dimension « fantasmatique », s'ajoutent dans la réalité les modifications corporelles, liées surtout aux corticoïdes et à la cyclosporine, aux sites des biopsies, aux cicatrices.

IV. POURSUITES JUDICIAIRES

La transplantation rénale à partir de donneurs vivants n'est pas dénuée de risques pour le donneur, le receveur et l'équipe médicale (218). Aux Etats-Unis, où cette technique est plus pratiquée qu'en France, les poursuites judiciaires contre les médecins arrivent en 7^{ème} position et dans 42% des cas, les médecins perdent. Les principales raisons de poursuite invoquées sont en rapport avec une évaluation et une préparation pré-opératoires jugées insuffisantes, comme des infections ou cancers non détectés chez le donneur, des complications liées à l'immunosuppression, échec pour prévenir un rejet, dose inadaptée de médicaments néphrotoxiques...

Le risque médicolégal pour le donneur concerne principalement le risque chirurgical pouvant, dans le pire des cas, entraîner le décès. Mais il concerne également les procédures d'évaluation pré-opératoire de la santé du donneur et de la qualité de l'organe. Un cas récent de décès d'un donneur hépatique a été enregistré à l'hôpital du Mont Sinai à New York suite à une infection bactérienne contractée trois jours après l'opération. Le tribunal a déclaré comme coupable l'hôpital pour manque de coordination (internes inexpérimentés non encadrés). Dans le même registre, deux chirurgiens ont été condamnés pour faute grave, ils ont prélevé chez une personne âgée son seul rein sain, faute qui lui aura été fatale (219).

La transplantation étant une discipline médicale pluridisciplinaire, il est souvent difficile d'imputer la faute à un seul acteur. La Cour Suprême italienne a été confrontée à cette dimension pluridisciplinaire en février 2000 pour l'affaire suivante : deux patients sont décédés suite à des métastases cérébrales provenant du greffon d'un donneur atteint de mélanome. La Cours Suprême a jugé responsable non seulement les praticiens (médecins généralistes), mais aussi les chirurgiens et les néphrologues pour ne pas avoir dépisté le risque tumoral inhérent. Cette affaire souligne l'importance d'évaluer le risque de maladies transmissibles (infectieuses VIH, VHB, VHC et tumorales).

Le risque touche aussi les cliniciens. L'évaluation de l'organe est une étape essentielle. C'est pourquoi, la National Kidney Foundation en collaboration avec la Société américaine de transplantation, les chirurgiens et les néphrologues, a défini des recommandations afin de

standardiser les habitudes des équipes de transplantation. En septembre 2004, ces recommandations se sont étendues au monde entier. Ce guide des bonnes pratiques est destiné à renforcer les dispositions concernant les étapes de prélèvement, de conservation, d'observation et de transplantation du greffon. Ces procédures ont pour vocation d'améliorer la qualité du greffon au moment de la transplantation. D'autre part, ce guide fournit des critères d'exclusion d'un greffon (HIV, VHB, VHC, maladie de Creutzfeldt-Jacob, pathologies malignes...), des critères de sélection de la fonction rénale (ATCD d'hypertension, diabète, maladie rénale...).

Cependant, les faits relatés concernent essentiellement les Etats-Unis où le recours à la justice est une pratique courante. Même si en France les poursuites judiciaires envers le corps médical progressent, elles restent rares.

L'activité de la transplantation en France est encadrée par l'agence de Biomédecine qui a mis au point des recommandations cliniques et des bonnes pratiques dans un souci d'homogénéisation et de transparence de l'activité de la transplantation dans les établissements de santé français. Par ailleurs, cette activité est strictement réglementée par la loi de Bioéthique, régulièrement révisée, afin d'éviter tout abus et dérives commerciales.

CONCLUSION

L'insuffisance rénale chronique terminale constitue en France, comme dans la plupart des pays industrialisés, un problème majeur de santé publique, nécessitant à la fois une offre de soins adaptée et la mise en oeuvre d'une prévention efficace.

La greffe rénale est la solution thérapeutique la plus souhaitable en terme de qualité et de durée de vie. Entre une année de dialyse et une année de prise en charge d'un porteur de greffon fonctionnel, il existe un différentiel de coûts conséquent qui se cumule durant toute la vie du greffon : un greffon rénal supplémentaire représente au moins dix années de dialyse épargnées. Il était donc légitime que la filière insuffisance rénale chronique terminale fasse partie des stratégies prioritaires de l'Agence de la biomédecine. Il était tout aussi légitime que des moyens soient dégagés en faveur du prélèvement chez les donneurs décédés.

Cependant, on sait que la transplantation rénale à partir de donneurs vivants donne de meilleurs résultats par rapport à un greffon issu d'un donneur décédé ; en effet, la survie du greffon et du receveur est supérieure.

En France, un grand pas a été franchi avec l'application de la loi de bioéthique de 2004 qui étend le cercle de donneurs vivants aux conjoints, grands-parents, oncles et tantes, neveux et nièces, cousins germains, conjoint du père ou de la mère et toute personne pouvant justifier de deux ans de vie commune avec le receveur. Cette ouverture est strictement contrôlée par la justice afin d'éviter toutes dérives commerciales. En effet, avec l'apparition de la transplantation à partir de donneurs vivants, un nouveau problème est apparu : le trafic d'organes. La pénurie d'organes, quel que soit le pays, encourage la prolifération de ce marché parallèle illicite difficilement contrôlable. Peut-on accepter l'éventualité « de la vente » d'organes dans le but de mieux gérer ce trafic afin de protéger d'une part le donneur, et d'autre part, le receveur ? Une uniformisation internationale est souhaitable sur ce sujet particulièrement délicat.

Les recherches actuelles dans le domaine de la transplantation explorent plusieurs voies :

- d'une part, les transplants : mise au point d'organes artificiels de plus en plus miniaturisés, xénotransplantations (utilisation d'organes et/ou de cellules prélevés sur des animaux), partage d'un organe entre plusieurs receveurs ;
- d'autre part, la thérapeutique avec : le développement de traitements immunosuppresseurs plus efficaces et mieux tolérés, voire dans le meilleur des cas, des traitements capables d'induire un état de tolérance vis-à-vis des alloantigènes afin d'éviter le recours, à moyen-long terme, aux immunosuppresseurs.

Les greffes constituent désormais un problème de société à travers la multitude de questions soulevées d'ordre médical, de sécurité sanitaire, d'éthique, de justice, de solidarité... La greffe rénale occupe une place particulière du fait du nombre de sujets greffés et de la possibilité de pratiquer des greffes avec donneur vivant.

Le paysage de la greffe s'est profondément modifié au cours de ces dernières années et va certainement connaître d'autres évolutions dans les années qui viennent. Les campagnes de sensibilisation du « grand public » portent progressivement leur fruit. Elles ont largement contribué aux changements de mentalités envers le don dans l'opinion publique, à travers notamment la journée nationale de réflexion sur le don d'organe et la greffe (le 22 juin) et l'action des médias (presse écrite, temps d'antenne en augmentation, internet, formules rencontre-débat...). En effet, on note un intérêt grandissant du public pour cette question et une prise de conscience générale de la situation actuelle de pénurie d'organes.

Comme le souligne le Professeur Cabrol :

« Nous devons prendre conscience que nous sommes les seules sources d'organes et que notre corps est une richesse fabuleuse. Ne pas en faire profiter les autres est comparable à se faire enterrer avec tous ses trésors »...

« Tout ce qui n'est pas donné est perdu »...

Si au départ, ces campagnes s'attachaient essentiellement à promouvoir le don d'organe cadavérique, elles tentent, dorénavant, de faire accepter l'idée que toute personne, durant son vivant, peut faire don d'un rein. Dans ce cas précis, la télévision a pris le relais en diffusant des émissions sur la transplantation rénale à partir de donneurs vivants (documentaire « les urgences à l'hôpital », l'expérience filmée de Richard Berry et de sa sœur). Cette pratique couronnée de succès avec un risque quasiment nul pour le donneur devrait ainsi se développer plus largement.

L'information du grand public sur le don d'organes et la greffe est cruciale puisque face à un public averti, les actions menées pour promouvoir le don auront plus d'impact.

ANNEXE

Annexe A : Questionnaire de santé SF-36

Annexe B : Echelle de Rosenberg

Annexe A

Questionnaire de santé SF36

Comment répondre

Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

Date

Identification

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est : (entourez la réponse de votre choix)

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ? (entourez la réponse de votre choix)

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
À peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)) (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité	1	2
c. avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude	1	2

5. Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances (entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ? (entourez la réponse de votre choix)

Nulle	1
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ? (entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

8. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ? (entourez la réponse de votre choix)

En permanence	1
Une bonne partie du temps	2
De temps en temps	3
Rarement	4
Jamais	5

9. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel. (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Oui, beaucoup limité(e) 1	Oui, un peu limité(e) 2	Non, pas du tout limité(e) 3
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter les courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par l'escalier	1	2	3
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

10. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où : (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	En permanence 1	Très souvent 2	Souvent 3	Quelque fois 4	Rarement 5	Jamais 6
a. vous vous êtes senti(e) dynamique?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se)?	1	2	3	4	5	6
c. vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral?	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e)?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e)?	1	2	3	4	5	6
g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e)?	1	2	3	4	5	6
h. vous vous êtes senti(e) heureux(se)?	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e)?	1	2	3	4	5	6

11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas : (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Totalement vrai 1	Plutôt vrai 2	Je ne sais pas 3	Plutôt fausse 4	Totalement fausse 5
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. Je suis en excellent santé	1	2	3	4	5

Veuillez vérifier que vous avez bien fourni une réponse pour chacune des questions. Merci de votre collaboration.
copyright © New England Medical Center Hospitals, Inc., 1993 All rights reserved. (IQOLA SF-36 French (France) Version 1.3)

Annexe B

ECHELLE D'ESTIME DE SOI

(ROSENBERG, 1969: traduction: O.CHAMBON. 1992)

Date de cotation:

Nom du patient:

Prénom du patient:

Indiquez la réponse qui vous semble correcte pour chacune des dix affirmations suivantes, selon votre accord avec l'énoncé : fortement en accord, en accord, en désaccord, ou fortement en désaccord.

1= fortement en accord

2= en accord

3= en désaccord

4= fortement en désaccord

___ 1. Dans l'ensemble, je suis satisfait de moi.

___ 2. Parfois je pense que je ne vauz rien.

___ 3. Je pense que j'ai un certain nombre de bonnes qualités.

___ 4. Je suis capable de faire les choses aussi bien que la plupart des gens.

___ 5. Je sens qu'il n'y a pas grand chose en moi dont je puisse être fier.

___ 6. Parfois, je me sens réellement inutile.

___ 7. Je pense que je suis quelqu'un de valable, au moins autant que les autres gens.

___ 8. J'aimerais pouvoir avoir plus de respect pour moi-même.

___ 9. Tout bien considéré, j'ai tendance à penser que je suis un(e) raté(e).

___ 10. J'ai une opinion positive de moi-même.

Procédure de cotation. Le total des notes des items 2, 5, 6, 8, 9 doit être ajouté au total de l'inverse (1 devient 4, 2 devient 3, et réciproquement 3 devient 2 et 4 devient 1) des notes des items 1, 3, 4, 7, 10. Le résultat obtenu correspond à une note d'estime de soi.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Site internet : www.soc-nephrologie.fr : espace néphrologie : Jean Hamburger : Actualités néphrologiques.
2. Site internet : www.nephrohus.org : section « dialyse » ; section « néphrologie » : Chapitre 3 (Désordres hydro-électrolytiques) & chapitre 4 (IRC) rédigés par T. Hannedouche.
3. Site internet : www.uro.bicetre.org : uro.anatomie ; uro.pathologie ; uro.imagerie.
4. Site internet : www.caducee.net : « IRCT » par E.Faure et Labrèze : épidémiologie, diagnostic, prise en charge.
5. Site internet : www.anaes.fr : « IRCT » : rapport : « Indications de l'épuration extra rénale dans l'insuffisance rénale chronique terminale ».
6. Jacquelinet C, Savoye E, Kessler M., Durand D. Tendances et perspectives de la greffe rénale en France. BEH, 2005 ; 37 : 191-192.
7. Macron-Noguès F, Vernay M, Ekong E, Lemaire, N, Salanave B, Marty M, Revel M, Fender P, Allemand H. La prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse en France en 2003 : l'enquête nationale Sros-IRCT. BEH, 2005 ; 37: 182-184.
8. Handschin AE, Weber M, Demartines N. Laparoscopic donor nephrectomy. Br. J. Surg., 2003; 90:1323–1332.
9. Buell JF, Johnson M, Li C. Are concerns over right laparoscopic donor nephrectomy unwarranted? Ann. Surg., 2001 ; 233: 645–651.
10. Site internet : www.urologie-chu-mondor.fr : Techniques chirurgicales (vidéo et techniques) : Création d'accès pour la laparoscopie extrapéritonéale par les Dr. Salomon L et Hoznek A.
11. Doublet JD, Corbillon E, Xerri B, Pouillé AI, Rumeau-Pichon C. Prélèvement du rein sur donneur vivant : coelioscopie versus chirurgie « à ciel ouvert ». Anaes / Service évaluation technologique – Service évaluation économique, 2004.
12. Alston C, Spaliviero M, Gill IS. Laparoscopy donor nephrectomy. Urology, 2005; 65: 833-839.
13. Giessing M, Turk I, Roigas J, Schönberger B, Loening SA, Deger S. Laparoscopy for living donor nephrectomy - particularities of the currently applied techniques. Transplant international, 2005; 18: 1019-1027.
14. Waller JR, Hiley AL, Mullin EJ, Veitch PS, Nicholson ML. Living kidney donation: a comparison of laparoscopic and conventional open operations. Postgrad. Med. J., 2002;78:153–157.
15. Lind MY, Ijzermans JNM, Bonjer HJ. Open vs laparoscopic donor nephrectomy in renal transplantation. B.J.U. International, 2002; 89: 162-168.
16. Ratner LE, Montgomery RA, Kavoussi LR. Laparoscopic live donor nephrectomy: a review of the first 5 years. Urol. Clin. North. Am., 2001; 28: 709–719.
17. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ. Laparoscopic nephrectomy. N. Engl. J. Med., 1991;324: 1370–1371.

18. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J. Urol.*, 1991;146(2):278-82.
19. Ratner LE, Ciseck LJ, Moore RG, Cigarroa FG, Kaufman HS, Kavoussi LR. Laparoscopic live donor nephrectomy. *Transplantation*, 1995;60(9):1047-9.
20. Gill IS, Uzzo RG, Hobart MG, Stroom SB, Goldfarb DA, Noble MJ. Laparoscopic retroperitoneal live donor right nephrectomy for purposes of allotransplantation and autotransplantation. *J. Urol.*, 2000;164(5):1500-4.
21. Gill IS, Ng CS, Abreu SC. Right retroperitoneal versus left transperitoneal laparoscopic live donor nephrectomy. *Urology*, 2004;63:857-861.
22. Rawlins MC, Hefty TL, Brown SL. Learning laparoscopic donor nephrectomy safely: a report on 100 cases. *Arch. Surg.*, 2002; 137: 531–535.
23. Basiri A, Ziaee SA, Moghaddam H. Laparoscopic living donor nephrectomy in a center with limited laparoscopic experience. *Transplant Proc.*, 2003; 35: 2549–2550.
24. Mosimann F, Bettschart V, Schneider R. Laparoscopic donor nephrectomy for transplantation: urgent need for standardizing procedures. *Transplant Int.*, 2001; 14: 52–54.
25. Berardinelli L. Technical Problems in Living Donor Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 2005; 37: 2449–2450.
26. Roza AM, Perloff LJ, Naji A. Living-related donors with bilateral multiple renal arteries. A twenty-year experience. *Transplantation*, 1989; 47:397-99.
27. Benedetti E, Troppmann C, Gilligham K, Grussner RW. Short- and long-term outcomes of kidney transplants with multiple renal arteries. *Ann. Surgery*, 1995; 221:406 -14.
28. Ali-El-Dein B, Osman Y, Shoker A. Multiple arteries in live donor renal transplantation: surgical aspects and outcomes. *J Urol*, 2003, 169: 2007-2013.
29. Wheeler DC, Steiger J. Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplant recipients. *Transplantation*, 2000; 70 (Suppl) : SS41-SS45.
30. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000; 11 : 1735-43.
31. Campistol JM., Grinyo J. Exploring treatment options in renal transplantation : The problems of chronic allograft dysfunction and drug-related nephrotoxicity. *Transplantation*, 2001; 71: S42-S51.
32. Legendre C, Thervet E, Skhiri H. Histologic features of chronic allograft nephropathy revealed by protocol biopsies in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 1998; 65: 1506-1509.
33. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. *Immunologie, le cours de Janis Kuby*, 4^{ème} édition, WH. Freeman and Compagny, 2000; 497-515.
34. Dupont PJ, Herbert PE, Warrens AN. Mécanismes de la reconnaissance allogénique, Flammarion médecine-sciences – Actualités néphrologiques, 2003 ; 286-297.
35. Bach JF, Chatenoud L. *Immunologie*, 4^{ème} édition, Médecine-Sciences, Flammarion 2002, 86-91.
36. Joosten SA, Van Kooten C, Paul LC. Pathogenesis of chronic allograft rejection. *Transpl. Int.*, 2003; 16: 137-145.

37. Jian-Xin LW. Signaling from the IL-2 receptor to the nucleus. *Cytokine & growth factor review*, 1997; 8 (4):313-332.
38. Gaffen S. Signaling domains of the IL-2 receptor. *Cytokine*, 2001; 14, 2: 63-77.
39. Joosten SA, Sijpkens YWJ, Van Kooten C, Paul LC. Chronic renal allograft rejection: pathophysiologic considerations. *Kidney international*, 2005; 68: 1-13.
40. Rotmana S, Collinsa AB, Colvina RB. C4d deposition in allografts: current concepts and interpretation. *Transplantation Reviews*, 2005; 19: 65 – 77.
41. Boom H, Paul LC, de Fijter JW. Delayed Graft Function in Renal Transplantation. *Transplantation Reviews*, 2004; 18 (3): 139–152.
42. Libby P, Pober JS. Chronic Rejection. *Review Immunity*, 2001; 14: 387–397.
43. Yasuo Ishii, Tokihiko Sawada, Keiichi Kubota, Syouhei Fuchinoue, Satoshi Teraoka, Akira Shimizu, Injury and progressive loss of peritubular capillaries in the development of CAN. *Kidney international* 2005; 67: 321-332.
44. Weir MR. CAN : non immunologic Risk Factors. *Transplantation Proceedings*, 1998; 30: 20S-24S.
45. Sijpkens YW, Joosten SA, Wong MC, Dekker FW, Benediktsson H, Bajema IM, Bruijn JA, Paul LC. Immunologic risk factors and glomerular C4d deposits in chronic transplant glomerulopathy. *Kidney international*, 2004; 65: 2409-2418.
46. Leendert LC. Chronic allograft nephropathy-a model of impaired repair from injury ? *Nephrol. Dial. Transplant*, 2000; 15: 149-151.
47. Benediktsson H. Histopathology of Chronic Renal Allograft Dysfunction. *Transplantation Reviews*, 2004 ; 18 (2): 80-85.
48. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349 (24): 2326-2333.
49. Seron D. Early diagnosis of NCA by means of protocol biopsy. *Transplantation Proceedings*, 2004; 36: 763-64.
50. Schwarz A, Mengel M, Gwinner W, Radermacher J, Hiss M, Kreipe H, Haller H. Risk factors for chronic allograft nephropathy after renal transplantation : a protocol biopsy study. *Kidney International*, 2005; 67: 341-348.
51. Nankivell BJ, Fenton-Lee CA, Kuypers DR. Effect of histological damage on long term kidney transplant outcome. *Transplantation*, 2001; 71: 515-523.
52. Shoskes DA, Halloran PF. Delayed graft function in renal transplantation: etiology, management and long-term significance. *J. Urol.*, 1996; 155:1831-1840.
53. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ. Delayed graft function: Risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*, 1997; 63:968-974.
54. Troppmann C, Gillingham KJ, Gruessner RWG. Delayed graft function in the absence of rejection has no longterm impact. *Transplantation*, 1996 ; 61:1331-1337.
55. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J. Renal transplantation from non-heart beating donors: A promising alternative to enlarge the donor pool. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000; 11:350-358.

56. Boom H, Paul LC, de Fijter JW. Delayed Graft Function in Renal Transplantation. *Transplantation Reviews*, 2004; 18 (3): 139–152.
57. Kappel B, Olsen S. Cortical interstitial tissue and sclerosed glomeruli in the normal human kidney, related to age and sex. A quantitative study. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.*, 1980; 387:271-277.
58. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat. Rec.*, 1992; 232:194-201.
59. Seron D, Carrera M, Grino JM. Relationship between donor renal interstitial surface and post-transplant function. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1993; 8:539-543.
60. Marshall R, Ahsan N, Dhillon S. Adverse effect of donor vasopressor support on immediate and one-year kidney allograft function. *Surgery*, 1996; 120:663-666.
61. Darby JM, Stein K, Grenvik A. Approach to management of the heartbeating ‘brain dead’ organ donor. *J.A.M.A.*, 1989; 261(15):2222-2228.
62. Tilney NL. Chronic rejection and its risk factors. *Transplantation Proceedings*, 1999; 31 (Suppl 1/2A) : 41S-44S.
63. Fujinami RS, Nelson JA, Walker L, Oldstone MBA. Sequence homology and immunologic cross-reactivity of human cytomegalovirus with HLA-DR β chain : a means for graft rejection and immunosuppression. *Journal of virology*, 1988; 62 (1): 100-105.
64. Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, de Francisco ALM, Escallada R, Ruiz JC, Cotorrolo JC, Zubimendi JA, Arias M. Change in Serum Creatinine Levels Between 6 and 12 Months and Kidney Graft Survival: Influence of Proteinuria. *Transplantation Proceedings*, 2005; 37: 1433–1434.
65. Guijarro C, Massy ZA, Kasiske BL. Clinical correlation between renal allograft failure and hyperlipidemia. *Kidney International*, 1995 ; (Suppl 52): S56-S59.
66. Orth SR, Ritz E, Schrier RW. The renal risks of smoking. *Kidney International*, 1997; 51: 1669-1677.
67. Site internet : www.vidalpro.net
68. Allison AC. Immunosuppressive drugs :the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology*, 2000; 47 : 63-83.
69. Bach JF, Chatenoud L. *Immunologie*, 4^{ème} édition, Médecine-Sciences, Flammarion, 2002; 341-349.
70. Taylor AL, Watson CJE, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2005; 56: 23–46.
71. Allison AC, Engui EM. The design and development of an immunosuppressive drug, mycophenolate mofetil. *Springer Semin. Immunopathol.*, 1993; 14: 353-380.
72. Mochon M, Kaiser B, Palmer JA. Evaluation of OKT3 monoclonal antibody and anti-thymocyte globulin in the treatment of steroid-resistant acute allograft rejection in pediatric renal transplants. *Pediatr. Nephrol.*, 1993; 7(3):259–62.
73. Moser M, De Smedt T, Sornasse T, Tielemans F, Chentoufi A, Muraille E, Leo O. Glucocorticoids down-regulate dendritic cell function *in vitro* and *in vivo*. *Eur. J. Immunology*, 1995; 25 :2818-2824.

74. Piemonti L, Monti P, Allavena P, Sironi M, Soldini L, Leone BE. Glucocorticoids affect human dendritic cell differentiation and maturation. *J. Immunology*, 1999 ; 162 : 6473-6481.
75. Piemonti L, Monti P, Sironi M, Fraticelli P, Leone BE, Allavena P, Di Carlo V. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte derived dendritic cells. *J. Immunol.*, 2000; 164: 4443-4451.
76. Hackstein H, Morelli AE, Larregina AT, Ganster RW, Falo LD, Thomson AW. Aspirin inhibits *in vitro* maturation and *in vivo* immunostimulatory function of murine myeloid dendritic cells. *J. Immunol.*, 2001 ; 166: 7053-7062.
77. Mehling A, Grabbe S, Voskort M., Schwarz T, Luger, TA, Beissert S. Mycophenolate mofetil impairs the maturation and function of murine dendritic cells. *J. Immunol.*, 2000 ; 165 : 2374-2381.
78. Rescigno M, Martino M, Sutherland CL, Gold MR, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cell survival and maturation are regulated by different signaling pathways. *J. Exp. Med.*, 1998 ; 188: 2175-2180.
79. Borie DC, O'Shea JJ, Changelian PS. Jak3 inhibition, a viable new modality of immunosuppression for solid organ transplants. *Trends in molecular medicine*, 2004;10 (11): 532-541.
80. Vanrenterghem Y, van Hooff JP, Klinger M. The effects of FK778 in combination with tacrolimus and steroids: a phase II multicenter study in renal transplant patients. *Transplantation*, 2004; 78(1):9–14.
81. Savikko J, Von Willebrand E, Hayry P. Leflunomide analogue FK778 is vasculoprotective independent of its immunosuppressive effect: potential applications for restenosis and chronic rejection. *Transplantation*, 2003 ; 76(3):455–8.
82. Pan F, Ebbs A, Wynn C. FK778, a powerful new immunosuppressant, effectively reduces functional and histologic changes of chronic rejection in rat renal allografts. *Transplantation*, 2003 ;75(8):1110–4 .
83. Stepkowski SM. Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. *Expert Rev. Mol. Med.*, 2000; 2000:1-23.
84. MacPhee IA, Bradley JA, Briggs JD. Long term outcome of a prospective randomized trial of conversion from CsA to Azathioprine treatment one year after renal transplantation. *Transplantation*, 1998 ; 66(9):1186-92.
85. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995; 60(3):225–32.
86. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 1996 ; 61(7):1029–37.
87. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet*, 1995; 345(8961):1321–5.
88. Halloran P, Mathew T, TomLanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical

- studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. *Transplantation*, 1997; 63(1):39–47.
89. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999; 34(2):296–303.
 90. Merville P, Berge F, Deminiere C. Lower incidence of chronic allograft nephropathy at 1 year post-transplantation in patients treated with mycophenolate mofetil. *Am. J. Transplant.*, 2004;4(11):1769–75.
 91. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet*, 2002; 359(9308):741–6.
 92. Ahsan N, Johnson C, Gonwa T. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. *Transplantation*, 2001; 72(2):245–50.
 93. Ponticelli C, Tarantino A, Montagnino G. Controlled trials with cyclosporine in kidney transplantation. *Transplant Proc.*, 1994; 26:2490-2492.
 94. Bry W, Warvariv V, Bohannon L. Cadaveric renal transplant without prophylactic prednisone therapy. *Transplant Proc.*, 1991; 23: 994-996.
 95. Pirsch JD, Armbrust MJ, Knechtle SJ. Effect of steroid withdrawal on hypertension and cholesterol levels in living related recipients. *Transplant Proc*, 1991; 23: 1363-1364.
 96. Hricik DE, Lautman J, Bartucci MR et al. Variable effects of steroid withdrawal on blood pressure reduction in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation*, 1992; 53: 1232-1235.
 97. Hricik DE, Bartucci MR, Mayes JT. The effects of steroid withdrawal on the lipoprotein profiles of cyclosporine-treated kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation*, 1992; 54: 868-871.
 98. Hricik DE, Bartucci MR, Moir EJ. Effects of steroid withdrawal on post-transplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation*, 1991; 51: 374-377.
 99. Fabrega AJ, Meslar P, Cohan J. Long-term (24 month) follow-up of steroid withdrawal in renal allograft recipients with posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation*, 1995; 60: 1612-1614.
 100. Tejani A, Butt KM, Rajpoot D. Strategies for optimizing growth in children with kidney transplants. *Transplantation*, 1989; 47: 229-233.
 101. David-Neto E, Vilares S, Lando V. Conversion from azathioprine/prednisone to azathioprine/cyclosporin promotes catch-up growth in pediatric renal allograft recipients. *Clin. Transplant.*, 1990; 4: 229-234.
 102. Ahsan N, Hricik D, Matas A. Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on CsA and MMF – a prospective randomized study. Stéroid withdrawal study group. *Transplantation*, 1999; 68 (12) :1865-74.
 103. Boletis JN, Konstadinidou I, Chelioti H. Successful withdrawal of steroid after renal transplantation. *Transplant Proc.*, 2001; 33 (1-2): 1231-3.

104. Sola E, Alferez MJ, Cabello M, Burgos D, Gonzales molina M. Low dose and rapid steroid withdrawal in renal transplant patients treated with tacrolimus and MMF. *Transplant Proc.*, 2002; 34 (5):1689-90.
105. Birkeland SA. Steroid-free immunosuppression after kidney transplantation with antithymocyte globulin induction and cyclosporine and mycophenolate mofetil maintenance therapy. *Transplantation*, 1998; 66: 1207-1210.
106. Woodle ES, Buell J, Siegel C. Corticosteroid withdrawal under tacrolimus primary and rescue therapy in renal transplantation : the Chicago experience. *Transplant Proc.*, 1999; 31, 84S-85S.
107. Kaufman DB, Leventhal JR, Fryer JP. Kidney transplantation without prednisone. *Transplantation*, 2000; 69:S133.
108. Mahalati K, Kahan BD. A pilot study on steroid withdrawal from kidney transplant recipient on sirolimus-cyclosporine A combination therapy. *Transplant Proc.*, 2001; 33 (7): 3232-3233.
109. Groth CG, Backman L, Morales JM. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation*, 1999; 67(7):1036-42.
110. Kreis H, Cisterne JM, Land W. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 69(7):1252-60.
111. MacDonald AS. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation*, 2001;71(2):271-80.
112. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet*, 2000;356(9225):194-202.
113. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ. A randomized longterm trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL)/sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year. *Transplantation*, 2004;77(2):252-8.
114. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ. A randomized long-term trial of tacrolimus and sirolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL) and sirolimus in renal transplantation. I. Drug interactions and rejection at one year. *Transplantation*, 2004;77(2):244-51.
115. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation*, 2001;72(5):777-86.
116. Oberbauer R, Kreis H, Johnson RW. Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the Rapamune Maintenance Regimen Study. *Transplantation*, 2003;76(2):364-70.
117. Vitko S, Tedesco H, Eris J. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am. J. Transplant* 2004;4(4):626-35.

118. Furness PN. Histopathology of chronic renal allograft dysfunction. *Transplantation*, 2001; 71: S31-S36.
119. Mimhatsch M, Antonovych T, Bohman SO. Cyclosporin A nephropathy : standardization of the evaluation of kidney biopsies. *Clin. Nephrol.*, 1994; 41: 23-32.
120. Campistol JM., Grinyo J. Exploring treatment options in renal transplantation: The problems of chronic allograft dysfunction and drug-related nephrotoxicity. *Transplantation*, 2001; 71: S42-S51.
121. Sabbatini M, Sansone G, Uccello F. Acute effects of rapamycin on glomerular dynamics: a micropuncture study in the rat. *Transplantation*, 2000; 69: 1946-1990.
122. Andoh TF, Burdmann EA, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: experimental and clinical observations. *Semin Nephrol.*, 1997; 17: 34-45.
123. Kreis, H., Cisterne, JM., Land, W et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*, 2000; 69: 1252-1260.
124. Dijoseph JF, Mihatsch MJ, Sehgal SN. Renal effects of rapamycin in the spontaneously hypertensive rat. *Transplant Int.*, 1994; 7: 83-88.
125. Morales JM, Wramner L, Kreis H. Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant*, 2002; 2: 436-442.
126. Sollinger HW. Mycophenolate Mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation*, 1995; 60: 225-232.
127. Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C. Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation*, 2001; 71: 1282-1287.
128. Zanker B, Schneeberger H, Rothenpieler U. Mycophenolate mofetil-based, cyclosporine-free induction and maintenance immunosuppression : first-3-months analysis of efficacy and safety in two cohorts of renal allograft recipients. *Transplantation*, 1998; 66: 44-49.
129. Grinyo J, Gill-Vernet S, Seron D. Primary immunosuppression with mycophenolate mofetil and antithymocyte globulin for kidney transplant recipients of a suboptimal graft. *Nephrol. Dial. Transplant*, 1998; 13: 2601-2604.
130. Kreis H, Cisterne JM, Land W. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*, 2000; 69: 1252-1260.
131. Swanson SJ, Hale DA, Mannon RB. Kidney transplantation with rabbit antithymocyte globulin induction and sirolimus monotherapy. *Lancet*, 2002 ; 360 : 1662-1664.
132. Site internet : www.assim.refer.org
133. CMIT, Infections et immunodépression. In : CMIT, ed E. Pilly, Montmorency : 2M2 Ed, 2004; 529-533.
134. Boubenider S, Hiesse C, Goupy C, Kriaa F, Marchand S, Charpentier B. Incidence and consequences of post-transplantation lymphoproliferative disorders. *J. Nephrol.*, 1997; 10: 136-145.
135. Sandrini S, Setti G, Bossini N, Maiorca P. Cancer after kidney transplantation. *G. Ital. Nefrol.*, 2004; 26 : S67-73.

136. Moosa MR. Racial and ethnic variations in incidence and pattern of malignancies after kidney transplantation. *Medicine*, 2005; 84: 12-22.
137. Matthew R, Weir Is. Chronic Calcineurin Inhibitor Toxicity Responsible for Long-Term Deterioration of Renal Function in Transplant Recipients? *Transplantation Reviews*, 2003; 1 (1): 20-30.
138. Montalbano M, Neff GW, Yamashiki N. A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications. *Transplantation*, 2004;78(2):264–8.
139. Kahan BD, Stepkowski SM, Napoli KL, Katz SM, Knight RJ, Van Buren C. The development of sirolimus: The University of Texas-Houston experience. *Clin. Transpl.*, 2000; 5: 145–158.
140. Site internet : www.agence-biomedecine.fr
141. Code de la santé publique : article L 1231.
142. Code de la santé publique : Loi de bioéthique n° 2004-800 du 6 août 2004, article 9b II, journal officiel.
143. Bitker MO, Barrou B, Van Glabeke E, Chatelain Ch, Richard F. Transplantation rénale à partir de donneur vivant : où en sommes nous ? e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2005; 4 (1): 14-18.
144. Edelman B. Expérimentation sur l'Homme. *La Recherche*, 1991; 22 (235):1055-65.
145. Cameron JS. Greffes rénales avec donneurs vivants non apparentés : évolution des pratiques cliniques et des considérations éthiques. *Flammarion médecines-sciences/ actualités néphrologiques*, 2002.
146. Pellerin D. Ethique et prélèvement d'organes. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2005; 4 (1): 19-22.
147. Moore FD. New problems for surgery. *Science*, 1964; 144: 388-392.
148. Anonymous. The tenth report of the human renal transplant registry. *J.A.M.A.*, 1972; 221: 1495-1501.
149. Michielsen P. More or less living donor transplantation? *Clinical Transplants*, 1994. 12:344-347.
150. Spital A. Ethical and policy issues in altruistic living and cadaveric organ donation. *Clin. Transplant.*, 1997; 11: 77-87.
151. Spital A. When a stranger offers a kidney. *Am. J. Kidney. Dis.*, 1998; 32: 676-685.
152. Spital A. Clinical controversy : non-related kidney donation. *Nephrol. Dialysis Transplant.*, 1997; 12: 1820-1824.
153. Spital AL. Unrelated living donors – should they be used? *Transplant Proc.*, 1992; 24: 2215-2217.
154. Said R, Soyannwo M. Renal failure in a living related kidney donor. Case report and review of the literature. *Am. J. Nephrol.*, 1996; 16: 334-338.
155. Schover LR, Strem SB, Bopari N. The psychosocial impact of donating a kidney. Longterm follow-up from a urology based center. *J. Urol.*, 1997; 157:1596-1601.
156. Simmons RG, Anderson CR. Related donors and recipients. Five to nine years post-transplant. *Transpl. Proc.*, 1982; 14: 9-12.

157. Spital A. Ethical issues in living organ donation : donor autonomy and beyond. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001; 38: 189-195.
158. Schover LR, Strem SB, Bopari, N. The psychosocial impact of donating a kidney. Longterm follow-up from a urology based center. *J. Urol.*, 1997; 157: 1596-1601.
159. Simmons RG, Andersson CR. Related donors and recipients. Five to nine years post-transplant. *Transpl Proc.*, 1982; 14: 9-12.
160. Merion RM. How informed is informed consent? *Transplant Proc.*, 1996; 28: 24-26.
161. Simmons RG, Marine SK, Simmons RL. Gift of life. The effect of organ transplantation on individual, family, and societal dynamics. New Brunswick, N.J, Transaction Books, 1987; 153-165.
162. Fellner CH, Marschall JR.. Twelve kidney donors. *J.A.M.A.*, 1968; 206 : 2703-2707.
163. Fellner CH, Marschall JR. Kidney donors- the myth of informed consent. *Am. J. Psychiatry*, 1970; 126: 1245-1251.
164. Said MR, Curtis JJ. Living unrelated renal transplantation : progress and potential. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998; 9: 2148-2152.
165. Binet I, Bock AH, Vogelbach P, Gasser T, Kiss A, Brunner F, Thiel G. Outcome in emotionally related living kidney donor transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant*, 1997; 12: 1940–1948.
166. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333 (6): 333–336.
167. Haberal M, Gulay H, Tokyay R. Living unrelated donor kidney transplantation between spouses. *World J. Surg.* 1992; 16: 1183–1187.
168. Pretagostini R, Berloco P, Alfani D. Living unrelated the transplantation: experience of 110 cases. *Kidney Int.* 1993; 44: 1391–1401.
169. Landolt MA, Henderson AJ, Barrable WM. Living anonymous kidney donation: what does the public think? *Transplantation*, 2001; 71: 1690-1696.
170. Spital A. Public attitudes toward kidney donation by friends and altruistic strangers in the United States. *Transplantation*, 2001; 71: 1061-1064.
171. Gohh RY, Morrissey PE, Madras PN. Controversies in organ donation : the altruistic living donor. *Nephrol. Dialysis Transplant*, 2001; 16: 619-621.
172. Matas JA, Garvey CA, Jacobs CL. Nondirected donation of kidneys from living donors. *N. Engl. J. Med.*, 2000 ; 343 (6): 433-43.
173. Park K, Lee JH, Huh KH, Kim, SI, Kim YS. Exchange Living-Donor Kidney Transplantation: Diminution of Donor Organ Shortage. *Transplantation Proceedings*, 2004; 36: 2949–2951.
174. Gurkan A, Kacar SH, Varilsuha C, Tilif S, Coker I, Karaca C, Karaoglan M. Exchange Kidney Transplantation: A Good Solution in Living Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 2004; 36: 2952–2953.
175. Au Royaume-Uni, l'ULTRA a pour texte de référence « the UK Human Transplant Act (1989) ».
176. Daar AS, Land W, Yahya TM. Living donor transplantation. Evidence-based justification for an ethical opinion. *Transpl. Rev.*, 1997; 11: 95-109.

177. Abecassis M, Adams M, Adams P. Consensus statement on the live organ donor. *J.A.M.A.*, 2000; 284: 2919-2926.
178. Warden J. Kidneys not for sale. *Br. Med. J.*, 1989; 298 (6689): 1670-1676.
179. World Health Organization: Guiding principles on human organ transplantation. *Lancet*, 1991; 337: 140-141.
180. Dossetor JB, Mackinavel V. Commercialization: the buying or selling of kidneys. *In* : Ethical problems in dialysis and transplantation. Eds : Kjellstrand CM, Dossetor JB. Dordrecht, Kluwer, 1992, 61-71.
181. Finkel M. Complications. *New York Times Magazine*, May 27th 2001, 26 :52-59.
182. Singer PA, Siegler M. Whose kidney is it anyway ? Ethical considerations in living kidney donation. *A.K.F. Nephrology Letter*, 1988; 5 (26): 1-15.
183. Zargooshi J. Iranian kidney donors : motivations and relations. *J. Urol.*, 2001; 165: 386-391.
184. Mohamed AS, Velasco N. Kidneys for sale. *Lancet*, 1990; 336 (8727) :1384-1387.
185. Reddy KC, Thiagarajan CM, Shunmugasundaran D. Unconventional renal transplantation in India : to buy or let die. *Transplant Proc.*, 1990 ; 22(3):910-1.
186. Etablissement français des greffes, Greffe rénale à partir de donneurs vivants, Recommandations cliniques et bonnes pratiques, nov 2001.
187. Jones JR, Woodside KJ, Early MG, Gugliuzza KK, Daller JA. Renal cortical adenoma incidentally found during living donor nephrectomy. *Prog. Transplant.*, 2003;13(2) : 94-6.
188. Barrou B, Bitker MO, Delcourt A, Ourrahma S, Richard F. Fate of a renal tubulopapillary adenoma transmitted by an organ donor. *Transplantation*, 2001; 72(3): 540-1.
189. Hänninen EL, Denecke T, Stelter L, Pech M, Ricke J, Schindler R, Neuhaus P, Felix R, Tullius SG. Preoperative evaluation of living kidney donors using multirow detector computed tomography: comparison with digital subtraction angiography and intraoperative findings. *Transplant international*, 2005; 18: 1134-1141.
190. Najarian JS, Chavers BM, Mchugh LE, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet*, 1992 ; 340 (8823) : 807-10.
191. Fehrman I, Elinder CG, Stenbeck M, Tyden GT, Groth CG. Kidney donors live longer. *Transplantation*. 1997; 15, 64 (7) : 976-8.
192. Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: survey of United States transplant centers. *Am. J. transplant*, 2003; 3 (7): 830-40.
193. Ellison MD, Mac Bride MA, Taranto SE, Delmonico FL, Kaufman HM. Living kidney donors in need of kidney transplants: a report from the organ procurement and transplantation network. *Transplantation*, 2002; 74 (9): 1349-54.
194. Chatelain Ch, Van Glabeke E, Bitker MO, Barrou B, Richard F, Jacobs JC, Küss R. Le risque tumoral sur rein restant est-il à considérer chez le donneur vivant apparenté ? A propos d'un oncocytome rénal 30 ans après e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2005; 4 (1): 50-53.

195. Torgay A, Donmez A, Varol G, Durmaz L, Arslan G, Haberal M. Intra- and Postoperative Complications of Donor Nephrectomies. *Transplantation Proceedings*, 2005; 37: 2941–2943.
196. Hazebroek EJ, Gommers D, Schreve M. Impact of intraoperative donor management short-term renal function after laparoscopic donor nephrectomy. *Ann. Surg.*, 2002; 236: 127–132.
197. Wolf JS, Marcovich R, Merion M. Prospective case matched comparison of hand assisted laparoscopic and open surgical live donor nephrectomy. *J. Urol.*, 2000; 163: 1650–1653.
198. Lin CH, Steinberg A, Ramani A. Laparoscopic donor nephrectomy in the presence of circumaortic or retroaortic left renal vein. *J. Urol.*, 2004; 171: 44–46.
199. Wolf JS, Merion RM, Leichtman AB, Campbell DA, Magee JC, Punch JD. Randomized controlled trial of hand-assisted laparoscopic versus open surgical live donor nephrectomy. *Transplantation*, 2001; 72(2):284-90.
200. Kuo PC, Cho ES, Flowers JL. Laparoscopic living donor nephrectomy and multiple renal arteries. *Am. J. Surg.*, 1998 ; 176 : 559-563.
201. Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: survey of United States transplant centers. *Am. J. Transplant.*, 2003;3(7):830-4.
202. Derweesh IH, Goldfarb DA, Abreu SC, Goel M., Flechner SM, Modlin C, Zhou L, Strem SB, Novick AC, Gill IS. LDN has equivalent early and late renal function outcomes compared with open nephrectomy. *Urology*, 2005; 65 (5): 862-866.
203. Troppmann C, Ormond DB, Perez RV. Laparoscopic (vs open) live donor nephrectomy: a UNOS database analysis of early graft function and survival. *Am. J. Transplant.*, 2003; 10: 1295-1301.
204. Cecka JM. The UNOS scientific renal transplant registry: ten years of kidney transplants. *Clinical Transplant.*, 1997; 1:14-20.
205. Brook NR, Nicholson ML. An audit over 2 years' practice of open and laparoscopic live-donor nephrectomy at renal transplant centers in the UK and Ireland. *B.J.U. International*, 2004; 93 (7): 1027-31.
206. Ekane S, Wildschutz T, Simon J, Schulmann CC. Urinary lithiasis: epidemiology and physiopathology. *Acta. Urol. Belg.*, 1997; 65 (3): 1-8.
207. Jehan S, Benalia H, Mouquet C, Bitker MO. Enquête rétrospective sur le devenir des donneurs vivants en transplantation rénale. *Presse Méd.*, 1998; 27: 1680-1683.
208. Lumbsdaine JA, Wray A, Power JM, Jamieson NV, Akyol M, Bradley JA, Forsythe JLR, Wigmore SJ. Higher quality of life in living donor kidney transplantation : prospective cohort study. *Transplant International*, 2005; 18 : 975-980.
209. Isotani S, Fujisawa M, Ichikawa Y, Ishimura T, Nagano S, Kamidono, S. Quality of life of living kidney donors : the short-form 36-item health questionnaire survey. *Urology*, 2002; 60:588-592.
210. Jordan J, Sann U, Janton A, Gossman J, Kramer W, Kachel H.G, Wilhelm A, Scheuermann E. Living kidney donors long-term psychological status and health behavior after nephrectomy - A retrospective study. *J. Nephrol.*, 2004; 17: 728-735.

211. Griva K, Ziegelmann JP, Thompson D, Jayasena D, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Quality of life and emotional responses in cadaver and living related renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002; 17: 2204–2211.
212. Handschin AE, Weber M, Demartines N. Laparoscopic donor nephrectomy. *Br. J. Surg.*, 2003; 90: 1323–1332.
213. Wlzing JF. Quality of Life After Solid Organ, Transplantation. *Transplantation Reviews*, 2001; 15 (3): 156-164.
214. Denhaerynck K. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transplant International*, 2005; 18 (10): 1121-1133.
215. Site internet : www.pifo.uvsq.fr/hebergement/cec_mv/250a.pdf
216. Swanson MA, Palmeri D, Vossler ED, Bartus SA, Hull D, Schweizer RT. Noncompliance in organ transplant recipients. *Pharmacotherapy*, 1991;11(6):173S-174S.
217. Consoli SM, Baudin M. *Traité de Médecine* (4ème édition), Paris. Flammarion, 2004; 3142-3145.
218. Campobasso CP, Quaranta R, Dell'Erba A. Living Donor Kidney Transplant: Medicolegal and Insurance Aspects. *Transplantation Proceedings*, 2005; 37: 2439–2444.
219. Dyer C. Surgeon charged with manslaughter over kidney error. *B.M.J.*, 2001; 323 (7313): 590-591.

Nom – Prénoms : VERRON Elise, Claire

Titre de la Thèse : La transplantation rénale à partir de donneurs vivants

Résumé de la thèse : L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) représente un enjeu majeur de santé publique en terme de coûts et d'invalidité. La prise en charge de cette maladie chronique repose en premier lieu sur la dialyse. Néanmoins, cette solution thérapeutique s'accompagne de contraintes handicapant le quotidien du patient et généralement celui de son entourage. La transplantation rénale offre une réelle avancée en terme de confort de vie inégalable associé à une meilleure survie du patient. Cependant, face à une pénurie d'organes alarmante, il est très difficile d'obtenir rapidement un greffon et le patient est inscrit en liste d'attente. C'est pourquoi, les équipes de transplantation sensibilisent le plus tôt possible le patient et sa famille sur la greffe rénale à partir de donneur vivant, solution idéale pour le patient. En effet, les chances de réussite sont largement en faveur de cette alternative. Le travail réalisé durant cette thèse tentera de démontrer en quoi la transplantation rénale à partir de donneurs vivants offre de meilleurs résultats, avec un risque pour le donneur considéré comme négligeable.

Bien entendu, ce domaine particulier est strictement encadré par la loi afin de s'assurer du consentement libre et informé du donneur et d'éviter ainsi tout abus commercial. La transplantation rénale à partir de donneurs vivants soulève un certain nombre de problèmes : éthique, sanitaire, juridique... abordés au cours de cette thèse.

MOTS CLES :

-IRCT	-DONNEUR VIVANT
-TRANSPLANTATION RENALE	-ETHIQUE
-PERTE DU GREFFON	-SECURITE SANITAIRE

JURY

PRESIDENT : Monsieur Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Madame Edith BIGOT-CORBEL, Maître de Conférence de Biochimie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Monsieur Jean ROBERT, Président de l'Association ADOT
Association sur le don d'organes - Nantes
Mademoiselle Soazig LE PALABE, Docteur en Pharmacie

Adresse de l'auteur : 13, rue de la Picherie - 44120 VERTOU