

Transplantation

PRINCIPALES COMPLICATIONS TARDIVES EN TRANSPLANTATION RÉNALE GÉRÉES À PARTIR DE LA CONSULTATION SPÉCIALISÉE

M.F. LEMOIGNE, C.I.
Néphrologie A, CHRU, Lille.

INTRODUCTION

La consultation spécialisée post-greffe est organisée à partir d'une structure qualifiée d'hospitalisation à courte durée. Cette structure permet une centralisation avec archivage de l'ensemble des dossiers des transplantés, une communication et une accessibilité rendues faciles du fait de sa localisation au sein du service où sont hospitalisés les transplantés rénaux. Une réunion hebdomadaire, le lundi après-midi, réunit l'ensemble des médecins et l'infirmière chargée de cette consultation, permettant de revoir l'ensemble des dossiers de la semaine.

Cette consultation accueille l'ensemble des greffés durant les six premiers mois de la transplantation. Les patients ne présentant plus de problème de suivi sont réadressés aux centres d'hémodialyse initiaux avec d'une part la possibilité d'un retour vers notre centre en cas de problématique particulière et d'autre part une consultation annuelle obligatoire. Le but de cette communication est de montrer la spécificité de cette consultation par rapport aux nombreuses complications que peuvent présenter ces patients à distance de la greffe.

148 PATIENTS ONT ÉTÉ ANALYSÉS

Les patients rentrant dans cette étude font partie d'une population de dialysés

Critères d'inclusion

- Transplantés rénaux depuis 1986 suivis en hôpital de jour à Calmette et présents en juin 1997 :
⇒ patients greffés depuis moins de 6 mois,
⇒ patients antérieurement dialysés à Calmette, toujours suivis après 6 mois.

Critères d'exclusion

- Patients suivis dans un autre centre et repris en charge de façon événementielle ou retransférés secondairement.

⇒ 148 patients inclus

et greffés à Calmette de Janvier 1986 à juin 1997. Ces patients ayant été dialysés à Calmette, leur suivi même après six mois dépend directement de notre centre.

Les caractéristiques principales de ces patients sont indiquées dans les tableaux ci-après. Pour la majorité d'entre eux, leur traitement immunosuppresseur comportait de la Ciclosporine. La moitié

PARAMÈTRES ANALYSÉS (1)

- Âge : 38 ± 11 ans (17 à 66 ans)
- Sexe : hommes = 59 %, femmes = 41 %
- 1° greffes = 86 %, retransplantations = 14 %
- Suivi moyen après greffe : 51 ± 38 mois
- Rythme des consultations : 2 ± 1 mois
- Traitements immunosuppresseurs
 - Ciclosporine : 93 %, [4.3 mg/kg/j] / Prograf : 3 %, [0.1 mg/kg/j]
 - Imurel : 47 %, [85 mg/j] / Cellcept : 24 %, [1.7 gramme/j]
 - Solupred : 97 %, [12 mg/j]
- Associations thérapeutiques les plus fréquentes
 - Ciclo + Imurel + Solupred : 44 %
 - Ciclo + Solupred : 28 %
 - Ciclo + Cellcept + Solupred : 20 %

PARAMÈTRES ANALYSÉS (2)

- Créatininémie moyenne : 19 ± 10 mg/l
- 33 % des patients sont en **rejet chronique** (créat. > 20 mg/l)
- 26 % des patients ont une **protéinurie** > 0,5 g/l
- 66 % des patients sont **hypertendus**

PARAMÈTRES ANALYSÉS (3)

- **Complications cardiovasculaires** : HTA, AVC, coronaropathie, artérite
- **Complications métaboliques** : poids, diabète, hyperlipémies.
- **Complications ostéoarticulaires** : goutte, ostéonécrose, ostéoporose, algodystrophie, hyperparathyroïdie
- **Autres complications** : hypertrophie, gingivale, cancers, contraception...

COMPARAISON DES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS SELON LE RECU DE SUIVI

	> 12 mois (114 pts)	< 12 mois (34 pts)
• Traitements immunosuppresseurs		
– Ciclosporine :	94 %	88 %
– Prograf :	2 %	9 %
– Imurel :	58 %	9 %
– Cellcept :	9 %	73 %
– Solupred :	96 %	100 %
• Associations les plus fréquentes		
– Ciclo + Imurel + Solupred	55 %	6 %
– Ciclo + Solupred	32 %	17 %
– Ciclo + Cellcept + Solupred	7 %	65 %

Ces différences s'expliquent par les modifications du protocole d'immunosuppression liées à l'utilisation de nouvelles molécules

d'entre eux était sous Imurel également. Dans la mesure où le Cellcept a été introduit dans le protocole d'immunosuppression depuis dix-huit mois, un quart d'entre eux était également sous cette dernière thérapeutique. Enfin, dans la mesure où le Prograf est utilisé depuis un an dans le cadre des rejets cortico-résistants, un certain nombre de ces patients bénéficiait de ce traitement, mais de façon récente.

1) Paramètres concernant la fonction rénale du greffon

Avec un recul moyen de 10 ans, les patients encore dans la méthode avaient une fonction rénale satisfaisante (19 ± 10 mg/l de créatinine plasmatique). Un tiers d'entre eux était cependant en rejet chronique. L'incidence de l'hypertension artérielle est rapportée dans les tableaux.

2) L'hypertension artérielle

L'incidence de l'hypertension artérielle augmente avec le temps et 2/3 des patients sont hypertendus après trois ans.

Les inhibiteurs calciques représentent la base de ce traitement. L'intérêt de leur utilisation est en rapport avec la

HTA : TRAITEMENTS	
• Médicaments utilisés	
– Inhibiteurs calciques : 63 %	
– Bêta-bloquants : 56 %	
– IEC : 30 %	
– Hypérium : 13 %	
– Furosémide : 10 %	
• Modalités thérapeutiques	
– Monothérapies : 45 %	
– Bithérapies : 32 %	
– Tri ou quadrithérapie : 23 %	
• Association les plus fréquentes	
– Inhibiteurs calciques et bêta-bloquants : 52 %	
– Inhibiteurs calciques et IEC : 19 %	

meilleure protection vasculaire qu'ils apportent chez les patients sous Ciclosporine. Les inhibiteurs d'enzyme de conversion sont moins souvent utilisés du fait de la difficulté du management de ces médicaments chez les patients avec rein unique et lésions vasculaires susceptibles de s'installer progressivement (rejet chronique).

Très peu de patients étaient sous Lasilix en raison du risque d'aggravation de la fonction rénale sous cette thérapeutique.

La plupart des patients sont en monothérapie mais un tiers sont en bithérapie. Enfin, un quart ont une hypertension artérielle considérée comme sévère qui nécessite en tout cas un tri ou une quadrithérapie.

3) Les complications vasculaires

COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES (1)

- Coronaropathies
 - 7 patients soit 5 %
 - Après 32 ± 21 mois de greffe
- Accidents vasculaires cérébraux
 - 5 patients soit 3 %
 - Après 57 ± 31 mois de greffe
- Artérites des membres inférieurs
 - 1 patient soit 0,6 %
 - Après 10 mois de greffe

COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES (2)

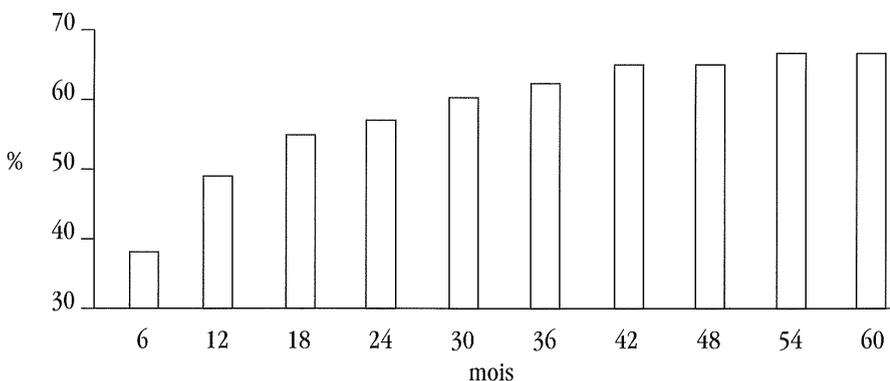
Comparaison des patients avec ou sans accident vasculaire

	Vascu	Contrôle	p
Âge	47 ± 13	37 ± 11	0,015
Sexe (H/F)	8/2	80/58	NS
Créatininémie	18 ± 7	19 ± 10	NS
Hypercholestérolémie	90 %	74 %	NS
Hypertriglycéridémie	40 %	19 %	NS
HTA	70 %	65 %	NS
Goutte	30 %	10 %	NS
Diabète	10 %	3 %	NS

L'âge est le seul facteur de risque vasculaire mis en évidence.

L'incidence plus élevée des hyperlipémies dans le groupe des patients avec accidents vasculaires n'est pas statistiquement significative.

HTA : INCIDENCE



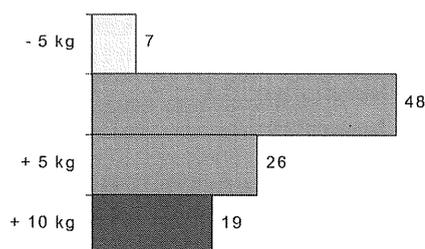
L'incidence de l'hypertension augmente avec le temps.

2 tiers des patients sont hypertendus après 3 ans. Ce chiffre est stable à 5 ans.

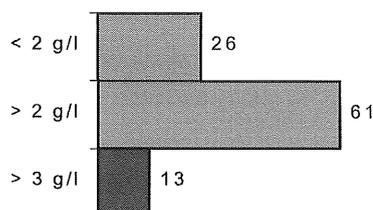
Contrairement à ce qui est annoncé dans la littérature, les complications vasculaires avec athéromatose des vaisseaux proximaux ne sont pas si fréquentes. 5 % des patients sont porteurs d'une coronarite, 3 % d'antécédents d'accidents vasculaires cérébraux et un seul patient était porteur d'une artérite des membres inférieurs, d'ailleurs préexistante à la transplantation.

La comparaison du groupe des patients avec et sans accident vasculaire fait apparaître que le seul facteur de risque évident est l'âge lors de la transplantation rénale.

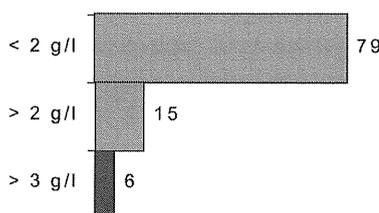
4) Complications métaboliques



- Poids : + 5 kg en moyenne
- Diabète : 3,4 %



- Cholestérolémie : $2,4 \pm 0,5$ g/l



- Triglycéridémie : $1,6 \pm 0,8$ g/l

Nous avons considéré que la prise de poids pouvait y être rattachée. Un quart des patients ont présenté une prise de poids importante. 3,4 % des patients ont présenté un diabète de Novo. Si l'hypercholestérolémie est très fréquente, elle est rarement préoccupante. L'hypertriglycéridémie est rare.

5) Les complications ostéo-articulaires

a) **La goutte** est la complication ostéo-articulaire la plus fréquente qui concerne 11 % des patients. Elle survient en général de façon tardive. Le traitement de la crise fait appel au Colchimax et compte tenu des risques de diarrhée provoqués par ce médicament et donc par voie de conséquence

COMPLICATIONS OSTÉO-ARTICULAIRES : GOUTTE

- 11 % (n = 16) des patients ont une goutte
- Délai moyen de la 1^{re} crise : 54 ± 31 mois
- Nombre moyen de crises : $3,6 \pm 3,3$
- Traitements
 - Crise : Colchimax
 - Prévention : Désuric (90 %), Zyloric (10 %)
- Urécémie
 - Au moment de la crise : 96 ± 38 mg/l
 - Après traitement : 65 ± 29 mg/l

COMPLICATIONS OSTÉO-ARTICULAIRES

- **Hyperparathyroïdie** :
 - 10 % au total \Rightarrow 2/10 opérées
 - le plus souvent (90 %) après 6 mois : hypercalcémie
 - rarement avant 6 mois : hyperremodelage = phosphatases alcalines
- **Ostéoporose** : 11 % (88 % de femmes)
- **Ostéonécrose hanche** : 8 % (80 % dans les 18 mois)
- **Algodystrophie** : 4 % (95 % dans les 24 mois)
- **Troubles statiques** \Rightarrow médecine physique (pas d'AINS)

des risques de déshydratation, il est nécessaire pendant ces périodes de les suivre de façon plus rapprochée pour faire face à une éventuelle insuffisance rénale d'autant plus fréquente que les patients sont sous Ciclosporine. En revanche, la prévention de ces crises de goutte fait appel à la diminution de l'uricémie (augmentation de l'uricémie sous Ciclosporine) qui est réalisée grâce au Zyloric. Dans la mesure où ce médicament est contre-indiqué lors d'une association avec l'Imurel, le Désuric remplacera le Zyloric de façon tout aussi efficace.

b) **L'hyperparathyroïdie secondaire** est présente dans 10 % des cas mais ne nécessite que rarement une intervention chirurgicale. Le problème posé est celui d'une hypercalcémie isolée persistante après six mois de greffe.

c) **L'ostéoporose** est également fréquente, surtout chez les femmes, car plusieurs facteurs de risques sont à noter : l'hyperparathyroïdie secondaire, la corti-

cothérapie, la ménopause précoce. La densitométrie osseuse permet de la détecter précocement et de traiter les patientes par une association d'œstrogènes naturels et si nécessaire de biphosphonate associé à la vitamine D et des apports calciques.

d) **L'algodystrophie** est plus rare, manifestation en rapport avec la prise de Ciclosporine. De survenue précoce, bien que très douloureuse, elle est d'évolution spontanément favorable.

e) **Enfin, les troubles de la statique vertébrale** sont extrêmement fréquents du fait des déficits de la musculature en rapport avec la corticothérapie et la diminution de l'activité physique. Il faut confier ces patients à des médecins de médecine physique qui prescrivent des kinésithérapies adaptées sans médication et en particulier sans utilisation d'AINS qui sont à éviter chez les patients sous Ciclosporine avec rein unique, compte tenu du risque d'insuffisance rénale.

f) Autres complications

AUTRES COMPLICATIONS

- **Hypertrophie gingivale** sous ciclosporine : 9 %
 - Flagyl
 - Zithromax
- **Contraception orale** : 1 femme sur 3
- **Complications cutanées**
- **Cancers**
 - cutanés : baso, spino-cellulaires
 - lymphoproliférations
 - gynéco

• **L'hypertrophie gingivale** sous Ciclosporine est très fréquente mais ne nécessite un traitement médicamenteux que dans 9 % des cas, notamment après échec d'un détartrage bien conduit. Le traitement médicamenteux fait appel soit au Flagyl pendant trois semaines soit de façon plus récente aux Zithromax. Il faut noter que ce médicament est un macrolide qui est le seul qui n'interfère pas avec le métabolisme de la Ciclosporine.

• **La contraception orale** doit faire l'objet d'une attention particulière, compte

Transplantation

tenu du risque d'utilisation d'œstrogène synthétique pouvant conduire à des phénomènes procoagulants sous Ciclosporine. Elle doit donc commencer par la prescription de progestatifs oraux auxquels on peut associer, en cas d'hémorragies génitales, des œstrogènes mais naturels sous forme de timbres par exemple.

• *Les complications cutanées* font l'objet d'une consultation systématique annuelle.

• *Les cancers* les plus fréquents après transplantation rénale sont les cancers

« viraux induits » à savoir les cancers cutanés et les cancers gynécologiques. Les lymphoproliférations sont à redouter car si celles qui se développent de façon précoce dans les dix-huit premiers mois répondent bien à l'arrêt de l'immunosuppression, celles qui surviennent de façon tardive sont volontiers d'évolution défavorable.

CONCLUSIONS

• Nombre moyen de comprimés par jour : 10 ± 3

• Activités

- Travail : 44 %
- Invalidité : 20 %
- Femmes au foyer : 18 %
- Retraités : 12 %
- Étudiants : 6 %

aucune différence entre ces 2 groupes !

• Modes de transport

- VSL : 55 %
- Voiture particulière : 30 %
- Autre : 15 %

