

Réanimation, traitement immunosuppresseur et surveillance.

Dr. B. DUSSOL - Néphrologie-Hémodialyse - H. Ste-Marguerite - MARSEILLE.

RÉANIMATION

La greffe rénale ne nécessite qu'une réanimation très légère voire pas de réanimation du tout.

Pourquoi ?

1°) du côté malade

- les malades dialysés sont habituellement en bonne condition physique : existence normale en dehors de l'astreinte liée aux séances bi ou tri-hebdomadaires.
- tous les patients sur les listes d'attente de transplantation ont été sélectionnés sur des éléments physiques et jugés aptes à subir l'intervention chirurgicale de la greffe. En particulier ils ont un âge chronologique ou physique inférieur ou égal à 60 ans (limite discutée).
- tous les malades sont motivés pour la transplantation.

Au total : malades jeunes, bien physiquement, motivés.

2°) du côté chirurgical

La transplantation rénale n'est pas habituellement un geste "lourd".

- durée de 2 à 4 heures en fonction des conditions locales et de la dextérité du chirurgien.
- geste non hémorragique.
- incision abdominale de taille modérée, non médiane ne compromettant pas la respiration après l'intervention.
- le rein greffé est habituellement mis en place en sous péritonéal permettant une reprise rapide du transit intestinal.

Au total : geste simple, court, non délabrant et ne mettant pas en jeu les fonctions vitales (circulation et respiration).

Tout cela vous explique la part quasi inexistante de la réanimation dans la greffe rénale.

Toutefois des conditions liées au malade ou à l'intervention peuvent justifier une "réanimation" :

1°) côté malade :

- existence d'un diabète : apport glucosé et insulinothérapie par voie veineuse.
- existence d'une insuffisance cardiaque ou respiratoire : traitements spécifiques de ces affections.

2°) côté intervention :

- lésions vasculaires nécessitant un geste restaurateur dans le même temps opératoire (pontage, endartériectomie).
- obésité rendant difficile la tâche du chirurgien.

En pratique :

Avant l'intervention :

- s'assurer d'un état hémodynamique correct (qui dépend en général du temps écoulé depuis la dernière séance d'hémodialyse).
- s'assurer de l'absence de foyer infectieux.
- vérifier les organes vitaux, état cardiaque et pulmonaire.
- voie veineuse centrale non indispensable.

Pendant l'intervention :

- remplissage vasculaire modéré en fonction des pertes.
- surveillance habituelle des paramètres (PA, pouls, saturation en O₂) comme pour toute intervention chirurgicale.

Après l'intervention :

- état hémodynamique
- compenser sans retard les pertes urinaires lorsqu'elles sont abondantes sous peine de voir d'installer un état de déshydratation sévère.

TRAITEMENT IMMUNOSUPPESSEUR

Il vise à diminuer les défenses immunitaires du sujet transplanté afin d'entraîner une "acceptation" immunologique de la transplantation. Sans traitement immunosuppresseur (à l'exception des vrais jumeaux) l'organe transplanté sera irrémédiablement rejeté. Un transplanté devra donc prendre un traitement immunosuppresseur durant toute la durée de vie de sa greffe.

Vocabulaire :

Greffe : mise en place d'un organe ou d'un tissu d'un individu à un receveur sans anastomose vasculaire (ex : peau, cornée...).

Transplantation : idem à la greffe mais avec connexion vasculaire (ex : rein, coeur, foie, etc...).

"Allogreffe" : receveur et donneur sont différents mais appartiennent à la même espèce.

Xénogreffe : receveur et donneur sont d'espèces différentes.

RAPPELS SUR LES MÉCANISMES DU REJET DE GREFFE RÉNALE :

A) Quels sont les cibles de la réaction de rejet du rein transplanté ?

Premier temps = reconnaissance du caractère "étranger" de l'organe transplanté par le receveur.

Il existe 3 "cibles" de reconnaissance du caractère étranger du rein transplanté par le receveur :



a) les antigènes présents sur la cellule endothéliale.

b) les cellules dendritiques.

c) les antigènes spécifiques d'organe.

a) les antigènes présents sur la cellule endothéliale.

cellules endothéliales = cellules bordant tous les vaisseaux de l'organisme.

Dès que le sang du receveur va entrer dans le rein greffé, les lymphocytes du receveur vont entrer en contact avec des antigènes portés par ces cellules endothéliales : antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et antigènes des groupes sanguins.

Les antigènes du CMH sont des protéines spécifiques de chaque individu exprimées à la surface de toutes les cellules de l'organisme. Ces protéines présentes dans le rein greffé sont donc reconnues comme étrangères par le receveur, ce qui va déclencher la réaction immunitaire.

Les antigènes des groupes sanguins sont des protéines du système ABO exprimées sur les cellules endothéliales. Comme pour les transfusions sanguines, une comptabilité stricte est nécessaire entre le donneur et le receveur sous peine de voir les anticorps naturels du receveur détruire les cellules endothéliales du donneur.

Ex : sujet du groupe A a des anticorps naturels anti B.
sujet du groupe O a des anticorps naturels anti A et B
sujet du groupe AB n'a pas d'anticorps naturels.

Il n'y a pas de protéines du groupe Rhésus dans le rein.

b) les cellules dendritiques ou "leucocytes passagers"

Ce sont des grandes cellules présentes dans tous les tissus qui vont infiltrer le rein greffé. Ces cellules expriment de grande quantité de protéines du CMH et vont présenter les antigènes du greffon aux lymphocytes T.

c) les antigènes spécifiques d'organes

Dans le rein greffé il existe une grande quantité d'autres antigènes dont l'identité est mal connue (membrane basale glomérulaire) pouvant stimuler la réponse immunitaire.

B) quels sont les effecteurs de la réponse immunitaire ?

Deuxième temps de la réponse immunitaire = élimination des cellules reconnues comme étrangères par le receveur.

Le système immunitaire agit de 2 façons :

a) réponse cellulaire :

Les lymphocytes T reconnaissent les antigènes du donneur et vont produire des lymphokines qui vont stimuler leur propre croissance et leur donner ainsi qu'à d'autres types de globules blancs des propriétés cytotoxiques. Les cellules cytotoxiques en cause sont : les lymphocytes cytotoxiques et auxiliaires, les macrophages et les cellules Killer. Ces cellules lèsent directement les structures cellulaires du greffon porteuses des antigènes reconnus.

b) réponse anticorps :

Ces anticorps sont des immunoglobulines sécrétées par des lymphocytes B et sont dirigés contre des antigènes du greffon entraînant directement ou facilitant la destruction des cellules du greffon qui portent ces antigènes.

TRAITEMENT IMMUNOSUPPESSEUR

A) les moyens

1°) les anticorps anti-lymphocytes

Ils sont de 2 types :

a) les anticorps polyclonaux : les thymoglobulines.

* Ce sont des immunoglobulines G anti-lymphocytes T humains préparés à partir de sérums hétérologues de lapin.

* Utilisation : prévention et curatif du rejet aigu.

* Effets secondaires : allergie, maladie sérique.

* Posologie : 1 Amp/10 Kg de poids.

b) les anticorps monoclonaux : l'OKT3

* Ce sont des immunoglobulines G anti-lymphocytes humains n'agissant que sur une population précise de lymphocytes T.

* Utilisation : prévention et curatif du rejet aigu

* Effets secondaires : signes généraux, troubles digestifs, infections.

* Posologie : 1Amp/j

2°) les corticoïdes :

Pierre angulaire du traitement immunosuppresseur jusqu'en 1983. Mode d'action :

a) Lymphopénie

b) diminution de production des lymphokines (IL-1)

c) modification de la production des immunoglobulines

Posologie : 1mg/Kg/j en début de greffe puis diminution progressive de la posologie voire arrêt.

Nombreux effets secondaires : diabète, HTA, infections virales ou mycotiques, ostéoporose, troubles psychiques et oculaires. Ces effets secondaires sont modérés à faible posologie.

3°) la ciclosporine :

Pierre angulaire du traitement immunosuppresseur depuis 1983. Mode d'action : blocage de l'activation des lymphocytes T auxiliaires responsables de la reconnaissance de l'antigène et de la production de lymphokines.

Posologie : autour de 5 mg/Kg/j en fonction des taux sanguins.

Effets secondaires nombreux : néphrotoxicité, HTA, hépatotoxicité, hyperplasie gingivale, hypertrichose, tremblements, douleurs musculaires.

Nécessité de faire régulièrement des taux sanguins pour adapter la posologie car : si taux bas : risque de rejet. si taux élevés : effets secondaires.

4°) azathioprine = Imurel

Mode d'action : blocage de la prolifération des lymphocytes T.

Posologie : 1 à 3 mg/Kg

Effets secondaires : hépatotoxicité, néoplasies.

5°) cyclophosphamide = Endoxan

Mode d'action : blocage de la prolifération des lymphocytes B et T.

Posologie : 1 à 4 mg/Kg/j.

Effets secondaires : cystites hémorragiques, néoplasies.

6°) nouveaux immunosuppresseurs :

a) le FK 506 : mode d'action et effets secondaires comparables à celui de la ciclosporine.

b) la rapamycine : inhibe la prolifération des lymphocytes T et leurs réponses aux lymphokines. Pas encore essayée chez l'homme.

B) Les protocoles d'utilisation des immunosuppresseurs :

Les protocoles associent une combinaison d'immunosuppresseurs. Cette combinaison est très variable d'une équipe à l'autre.

Traitement d'induction (dans les 6 premières semaines de la greffe)

a) association : corticoïdes, azathioprine et ciclosporine (40% des équipes)

b) association : thymoglobulines, corticoïdes, azathioprine avec début différé de la ciclosporine (10% des équipes)

c) association : corticoïdes et azathioprine (20% des équipes)

Traitement d'entretien (au delà de la sixième semaine de greffe)

a) trithérapie : corticoïdes, azathioprine et ciclosporine

b) bithérapie : azathioprine et ciclosporine ou corticoïdes et ciclosporine

c) ciclosporine seule

CONCLUSION

1°) la ciclosporine et à moindre degré les corticoïdes sont les immunosuppresseurs de base.

2°) les protocoles d'induction les plus efficaces comportent des anticorps anti-lymphocytaires mono ou polyclonaux, le risque infectieux étant contrôlé par les anti-viraux.

3°) le protocole d'entretien le plus sûr est le triple traitement (corticoïdes, azathioprine et ciclosporine) sans risque supplémentaire actuellement démontré d'infections ou de néoplasies.

4°) l'arrêt de la ciclosporine n'est à envisager qu'en cas d'effets secondaires majeurs (néphrotoxicité). Cet arrêt doit être prudent et accompagné d'une augmentation des autres immunosuppresseurs.

5°) l'arrêt des corticoïdes est plus intéressant et peut être obtenu chez environ 30 à 40% des greffés rénaux.

SURVEILLANCE

On peut distinguer deux périodes : les 4 premières semaines et au delà.

Quelle que soit la période, la surveillance se fait sur des éléments cliniques, biologiques et radiologiques.

Période initiale (J0 à J30)

a) clinique : surveillance biquotidienne de la température, PA, état d'hydratation, diurèse et le greffon (consistance et souffle).

b) biologie : fonction rénale (urée et créatinine)
FNS (GB et correction de l'anémie)
LDH et CPK (thrombose vasculaire)
glycémie, cholestérol et triglycérides
fonction hépatique (transaminases)
urines : protéinurie et CBU
taux de ciclosporine

Ces contrôles biologiques sont réalisés tous les jours de J0 à J15 puis 2 à 3 fois/semaine de J15 à J30.

Des recherches virales (en particulier le cytomégalovirus) sont faites 2 à 3 fois/semaine.

c) radiologique : échographie du greffon, éventuellement et en fonction de la clinique : UIV, scintigraphie, artériographie, biopsie du greffon.

Une fibroscopie digestive haute est pratiquée systématiquement en post opératoire par certaines équipes.

Le malade sort, en l'absence de complication, entre J20 et J30.

Période J30 à J365 :

a) clinique : 1 consultation/semaine jusqu'à J90 (3 mois)

1 consultation/2 semaines de J90 à J120 (6mois)

1 consultation/3 semaines de J120 à J210 (9mois)

1 consultation/4 semaines de J210 à J300 (1 an)

après la première année : rythme variable

b) biologie : bilan sanguin et urinaire à chaque consultation

c) radiologie : échographies du greffon.