



Hospices Civils de Lyon



votre santé,
notre engagement

SUIVI DES PATIENTS TRANSPLANTES

Docteur Rémi CAHEN

Service de Transplantation-Néphrologie

Pavillon P

Hôpital Edouard Herriot

DIU de transplantation

15/05/2020

Buts de la surveillance

Reconnaître une
dysfonction du
transplant et sa cause
pré-rénale, rénale ou
post-rénale

Dépister un effet
secondaire du
traitement ou une
complication

Adapter la posologie
des
immunosuppresseurs

Surveillance des transplantés rénaux (1)

■ Clinique

- Poids (IMC), œdèmes, température, PA, diurèse
- Greffon : palpation, auscultation
- Effets secondaires des immunosuppresseurs
- Examen clinique complet
- Vérifier l'observance du traitement

■ Biologique

- Fonction rénale
- Hématologique
- Hépatique et métabolique
- Traitement immunosuppresseur
- Complications infectieuses

Surveillance des transplantés rénaux (2)

■ Radiologique

- Echographie et doppler du greffon
- Angio scanner, angio IRM, artériographie
- Rx thorax, écho abdomen, mammographie...
- TDM, UCRM

■ Scintigraphique

■ Histologique

■ Autres

- ECG, écho cardiaque
- Consultation dermato, uro, gynéco...
- Ostéodensitométrie

Surveillance néphrologique (1)

Fonction rénale

- Créatininémie
- Estimation du DFG : CKD-EPI
- Clearance du iohexol

Ionogramme sanguin

- Réanimation
- IRA, IRC
- Toxicité ciclo, tacrolimus

Ca, P

- IR
- HPT

Uricémie

- Hypovolémie
- IR
- Toxicité ciclo

Surveillance néphrologique (2)

■ Natriurèse/24h

- Réa post opératoire
- ↓ si rejet aigu, toxicité CNI
- Estimation de l'apport sodé

■ Urée urinaire/24h

- Estimation de l'apport protéique

■ Créatininurie/24h

- Reflète collecte de la diurèse/24h

■ Protéinurie : g/l ou g/24h

ou mg/mmol créatinine U

- Glomérulopathie d'allogreffe, HSF IIaire
- Glomérulonéphrite : récurrence, de novo

■ CUQ

- Récurrence GN, infection urinaire

Indication d'une ponction-biopsie rénale

- Dégradation inexpliquée de la fonction rénale
- Suspicion clinique de rejet aigu
- Apparition ou majoration d'une protéinurie
- Apparition de DSA
- Protocole de biopsies systématiques
- A faire par le centre de transplantation
- Lecture par un anatomo-pathologiste expérimenté

Surveillance hématologique (1)

■ Anémie

- Constante au début de la Tx
- IR : cause la plus fréquente
- Carence martiale quasi constante
- IS : Aza, MMF, inhibiteurs de mTOR
- IEC, ARA 2 : action inhibitrice sur l'érythropoïèse
- Virus : CMV, Parvovirus B19
- MAT : schizocytes, haptoglobine

Surveillance hématologique (2)

■ Polyglobulie :

- Hb > 170g/l, hématocrite > 51%
- 10 à 20% des transplantés rénaux
- Essentiellement chez l'homme
- Surtout PKAD ; rarement si néphrectomie bilatérale
- Causes :
 - ↑ synthèse d'EPO (ischémie)
 - angiotensine 2 : stimulation des progéniteurs érythroïdes de la moelle
 - androgènes : ↑ leur sensibilité à l'EPO
- Conséquences : HTA, ↑ viscosité, thromboses
- Traitement : IEC, ARA2 ; si inefficaces : saignées

Surveillance hématologique (3)

- **Leucopénie, neutropénie** $< 2000/\text{mm}^3$
 - GAL, Aza, MMF, inhibiteurs mTOR
 - Infection CMV, EBV
- **Leucocytose**
 - Infection bactérienne, corticoïdes
- **Thrombopénie**
 - GAL, Aza, MMF, inhibiteurs mTOR
 - MAT, infection CMV
- **Sous-populations lymphocytaires**
 - Intensité de l'immunodépression

Surveillance hépatique

ASAT, ALAT

Gamma GT

PAL

Bilirubine

LDH



Toxicité médicaments

CNI, Aza, MMF, Bactrim

Infection virale

VHB, VHC, VHE, CMV

Surveillance métabolique

Glycémie à jeun, HbA1C

- Glycémie > 7 mmol/l
- Diabète préexistant ou induit (5 %)
- Corticoïdes, Tac > ciclo

Cholestérol total LDL, triglycérides

- Libéralisation des apports alimentaires
- Surcharge pondérale
- Syndrome néphrotique
- Corticoïdes, ciclo > Tac
- Inhibiteurs m TOR

Parathormone

- Hyparathyroïdie secondaire

Surveillance immunologique

- Recherche d'anticorps anti-HLA
 - Systématique à 3 et 12 mois et chaque année. Si DSA, rechercher un rejet humoral par biopsie
 - En cas de rejet aigu ou chronique
 - En cas de diminution du traitement immunosuppresseur
 - Si évènement immunisant (transfusion, grossesse, transplantectomie).
- Classe I et II, par Luminex et identification

Surveillance du Tt immunosuppresseur

Dosage de la ciclosporine (1)

■ Pourquoi ?

- Grande variabilité de la biodisponibilité
- Les taux cibles diminuent avec le temps après la Tx
- Fenêtre thérapeutique étroite
- Nombreuses interactions médicamenteuses
 - ↓ métabolisme → ↑ taux sanguins de CsA

■ Quand ?

- Taux résiduel 12 heures après la dernière prise

■ Avec quelle fréquence ?

- Tous les jours → tous les 4 à 6 mois

■ Comment ?

- Sur sang total
- Avec Ac monoclonal spécifique de la molécule mère

Surveillance du Tt immunosuppresseur

Dosage de la ciclosporine (2)

■ Résultats

Délai après Tx (mois)	Taux résiduel ($\mu\text{g/l}$)
0 - 2	180 - 200
3 - 6	140 - 170
7 - 12	120 - 140
> 12	100 - 120

A moduler selon:

- Risque immuno
- Antécédents de rejet
- Autres IS associés
- Toxicité
- Complications infectieuses

- Mauvaise corrélation entre taux résiduel, survenue d'un rejet, néphrotoxicité. C 0 ne reflète pas l'exposition à la CsA
- Intérêt de AUC 0-4 :
 - Très bien corrélée à AUC 0-12
 - Calculée à partir de C1, C2, C3
 - Étroitement corrélée avec C2

Autres immunosuppresseurs (1)

- Tacrolimus (Prograf[®], Adoport[®], Advagraf[®], Envarsus[®])
 - Biodisponibilité 20 – 25%
 - Taux résiduel sur sang total très corrélé à AUC
 - Résultats

Délai après Tx (mois)	Taux résiduel (µg/l)
0 - 3	10 - 12
4 - 6	9 - 10
7 - 12	7 - 8
> 12	5 - 7

Autres immunosuppresseurs (2)

- MMF (Cellcept[®]), MPA (Myfortic[®])
 - Biodisponibilité 72 à 94%
 - AUC non corrélée au taux sanguin résiduel
 - Mesurer l' AUC 0-4 (Cellcept[®]) ou 0-8 (Myfortic[®]) ; cible : 30 - 60
- Sirolimus (Rapamune[®])
 - Biodisponibilité 27%
 - Dosage sur sang total
 - Bonne corrélation C₀ et AUC
 - C₀ : 5 – 10 µg/l
- Everolimus (Certican[®])
 - Bonne corrélation C₀ et AUC
 - C₀ : 3 – 8 µg/l

Surveillance des complications infectieuses (1)

CMV	Sérologie D/R, PCR CMV Ttt préventif (D+/R-; D+/R+; D-/R+) Ttt préemptif (R+) si PCR +
VHB	Ag/Ac HBs, Ac HBc, Ag/Ac HBe ADN VHB : réplication Si Ac anti HBs < 10 u : rappel de vaccin
VHC	Ac anti VHC; ARN VHC : réplication
VIH	Tx possible si charge virale nulle Interactions antiprotéases-CNI
Poliomavirus (BK, JC)	Decoy cells, ADN BK urine PCR BK sang, HIS sur biopsie
Autres	PCR EBV, Parvovirus B19, VHE

Surveillance des complications infectieuses (2)

Infection urinaire	Uroculture, compte de germes, CUQ
Pneumocystose	Prophylaxie par Bactrim x 6 mois
Tuberculose	RxP, IDR, recherche de BK Prophylaxie INH 6 mois pats à risque
Vaccination avant Tx	Pneumocoque, tétanos, polio, grippe
Contre-indications	Vaccins vivants atténués (polio oral, BCG, varicelle, fièvre jaune)
Selon le contexte	Hémocultures, prélèvements de virus Coproculture, parasitologie des selles LBA

Surveillance carcinologique (1)

■ Cancers cutanés

- Information sur les risques et la prévention, à répéter
- Examen par dermatologue
- Dans les 6 mois après la Tx puis tous les ans
- Tous les 3 à 6 mois si kc spino ou basocellulaire
- Informer le centre de Tx pour adaptation du Tt IS

■ Lymphomes

- Risque ↑ si EBV D+/R-, plusieurs rejets, Ac anti lymphocytes
- LDH, IEP sérique, PCR EBV, TDM, PET Scan

Surveillance carcinologique (2)

- Cancers urologiques :
 - Echo des reins natifs et du greffon 1 fois par an
 - Si hématurie macro : écho, TDM ± cystoscopie
 - PSA 1 fois par an; si ↑ : IRM + PBP

- Autres organes solides :
 - Colon, sein, col utérin : idem population générale

Surveillance urologique

- Echo-doppler du greffon afin de préciser :
 - Tumeur du greffon ?
 - Collection périrénale ?
 - Urétéro-hydronephrose?
 - Vascularisation du greffon
 - Perméabilité de la veine et de l'artère
 - Sténose de l'artère du greffon ?
- UCRM à la recherche d'un reflux si IU récidivante

Surveillance osseuse

- Calcémie, phosphorémie
- Vitamine D, PTH
- Ostéodensitométrie
- IRM bassin si suspicion d'ostéonécrose de la tête fémorale

Prévention du risque cardio-vasculaire

- Arrêt du tabac
- Activité physique
- Lutte contre la surcharge pondérale : diététique
- PA < 130/80
- Dépistage et Ttt du diabète (glycémie > 7mmol/l)
- Ttt de l'hyperlipémie : diététique + statines
But : LDL < 1g/l ; TG < 1,5g/l
- Ligature FAV à fort débit
- Ttt antiagrégant si cardiopathie ischémique
- ECG/an, écho cardiaque

Organisation de la surveillance

- Hospitalisation initiale : 8 - 15 jours
- Examens :
 - Auto-surveillance à domicile
 - Biologie : 2 fois/semaine → 1 mois puis décroissant
- Bilan en hdj à 1, 3, 6, 12 mois et chaque année
- Consultations :
 - 1 fois/semaine → 2 mois
 - 1 fois/15 jours → 3 mois
 - 1 fois/mois → 12 mois
 - 1 fois/2 mois → 2 ans
 - 1 fois/3 mois → 3 ans
 - 1 fois/4 à 6 mois ensuite
 - Suivi partagé entre centre de Tx et néphrologue correspondant
 - Tout problème intercurrent → envoi au centre de TX

Calendrier du suivi (1)

- A chaque séance d'hdj et à chaque cs :
 - Ex clinique
 - Iono sang (Na, K, Cl, HCO₃⁻, PT), Ca, P
 - Créatininémie, estimation FG (CKD-EPI)
 - Acide urique
 - ALAT, ASAT, gamma GT, bilirubine, PAL
 - Glycémie à jeun
 - Hémogramme
 - Immunosuppresseur (CsA, Tac, sirolimus, éverolimus)
 - Sur échantillon d'urine: protéinurie/créatininurie
 - ECBU en cas de SF urinaires
- Chaque mois entre les consultations :
 - Créatininémie ± hémogramme ± dosage d'immunosuppresseur

Calendrier du suivi (2)

- A 3, 6, 12 mois et chaque année en hdj :
 - Bilan ferrique
 - Bilan lipidique
 - HbA1C si diabète
 - 25(OH)vitamine D, PTH
 - Ac anti HLA à 3 et 12 mois
 - AUC Cellcept/ Myfortic
 - Sérologie VHB, VHC; CMV, EBV si R-
 - PCR CMV selon sérologie CMV D/R (12 1ers mois)
 - PCR BKV; PCR EBV
 - Echo + doppler du greffon + écho des reins natifs
 - PBR à 3 et 12 mois
 - Cs dermato (chaque année)