

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1992



THESE N° 166/2

**ETUDE DES HORMONES
VASOACTIVES
CHEZ LE TRANSPLANTE RENAL
TRAITE PAR CICLOSPORINE A
(CyA)**

THESE

pour

LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le
20 Octobre 1992 à 19 heures

par

Chan NGOHOU

née le 13 Novembre 1962 à Phnom-Penh (CAMBODGE)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT..... - Président
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD..... - Juge
Monsieur le Professeur BENSARD..... - Juge
Monsieur le Professeur GALEN..... - Juge
Monsieur le Docteur ALDIGIER..... - Membre invité
Monsieur le Docteur CHARMES..... - Membre invité

These med Limoges 1992 n 166



Ex 3

Sib 2

424071

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1992

THESE N° 166

**ETUDE DES HORMONES
VASOACTIVES
CHEZ LE TRANSPLANTE RENAL
TRAITE PAR CICLOSPORINE A
(CyA)**

THESE

pour

LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le
20 Octobre 1992 à 19 heures

par

Chan NGOHOU

née le 13 Novembre 1962 Phnom-Penh (CAMBODGE)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT..... - Président
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD..... - Juge
Monsieur le Professeur BENSARD..... - Juge
Monsieur le Professeur GALEN..... - Juge
Monsieur le Docteur ALDIGIER..... - Membre invité
Monsieur le Docteur CHARMES..... - Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPIY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes

LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépathologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUTEREAU Denis	Hépatogastro-entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-rhino-laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A ma famille aujourd'hui disparue :

- mes grands-mères

- mon grand père maternel

- mon père

*sans qui nous ne serions pas là
en ce moment*

En témoignage de mon affection inaltérable

A mon grand père paternel

A ma mère

à qui nous devons beaucoup

A mes soeurs

A mon frère

*Toute l'expression de mon affection
profonde et durable*

A mes ami(e)s

Elles (Ils) se reconnaîtront

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur C. LEROUX-ROBERT

Qui nous fait l'honneur de présider cette thèse.

A notre Jury de Thèse

Madame le Professeur F. ARCHAMBEAUD

Monsieur le Professeur J. BENSALD

Monsieur le Professeur F-X. GALEN

A Monsieur le Docteur J.C. ALDIGIER

A Monsieur le Docteur J.P. CHARMES

*Qui nous a inspiré ce travail et nous a guidé
dans sa réalisation*

A Monsieur le Docteur G. LACHATRE

Nous remercions pour leur participation à cette étude :

Madame R. CHAISEMARTIN

Monsieur J.P. VALETTE

Les surveillantes du service de Néphrologie-Hémodialyse
du C.H.U. de Limoges

Les infirmières et aides-soignantes du Centre
d'Hémodialyse du C.H.U. de Limoges

Le personnel du laboratoire de Pharmacologie du
C.H.U. de Limoges

Mademoiselle J. VERGER, secrétaire.

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I : LA CICLOSPIRINE A (CyA)

- I - Pharmacocinétique et métabolisme
- II - Action immuno-suppressive
- III - Efficacité thérapeutique - Avantages
- IV - Toxicité - Effets indésirables
- V - Interactions médicamenteuses

CHAPITRE II : MECANISMES INVOQUES DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE POST-TRANSPLANTATION AVANT L'INTRODUCTION DE LA CICLOSPORINE A

- I - Rappel des facteurs généraux de la régulation de la pression artérielle (PA)
- II - Incidence de l'hypertension artérielle post-transplantation
- III - Facteurs liés au donneur
- IV - Facteurs liés au receveur
- V - Episodes de rejet. Rejet chronique
- VI - Doses de corticothérapie
- VII - Sténose de l'artère du greffon
- VIII - Rôle du système rénine-angiotensine. Apport de l'utilisation des IEC.
- IX - Rôle du système nerveux sympathique et des catécholamines
- X - Rôle des électrolytes
- XI - Autres facteurs
- XII - Absence d'étiologie ou de facteurs identifiables.

**CHAPITRE III : MECANISMES INVOQUES DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE LIEE A
LA CICLOSPORINE A (CyA)**

I - Influence de l'utilisation de la CyA sur l'incidence de l'HTA post-transplantation

II - Modification de l'hémodynamique rénale

III - Etat du système rénine - angiotensine - aldostérone (SRAA). Réponse au Captopril

IV - Modification de l'excrétion sodée et du volume plasmatique

V - Etat du système nerveux sympathique et des catécholamines

VI - Le facteur natriurétique auriculaire (ANF)

VII - L'hormone anti-diurétique (ADH) ou vasopressine

VIII - Autres mécanismes

CHAPITRE IV : MATERIEL ET METHODE

I - Les malades

II - Modalités pratiques et paramètres étudiés

III - Méthodes de dosage

IV - Etudes statistiques

CHAPITRE V : RESULTATS

I - Paramètres biologiques

II - Paramètres cliniques

III - Les hormones vasoactives

CHAPITRE VI : DISCUSSION

I - Analyse des facteurs cliniques et démographiques

II - Etat des hormones vasoactives chez le transplanté rénal sous CyA. Hypothèses sur leurs rôles respectifs dans la pathogénie de l'hypertension liée à cette drogue.

CONCLUSION

ANNEXES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ABREVIATIONS UTILISEES

- HTA : Hypertension
- PAM : Pression artérielle moyenne
- RVR : Résistances vasculaires rénales
- PA : Pression artérielle
- IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- DPRE : Débit plasmatique rénal effectif
- DFG : Débit de filtration glomérulaire
- ARP : Activité rénine plasmatique
- CyA : Ciclosporine A
- SNA : Système nerveux sympathique autonome
- NORAD : Noradrénaline
- AD : Adrénaline
- DOPA : Dopamine
- ADH : Hormone anti-diurétique
- ANF : Facteur natriurétique auriculaire

I N T R O D U C T I O N

Depuis 1960 environ, la transplantation rénale n'a fait que se développer et dans la dernière décennie, notamment avec l'apparition de la Ciclosporine, elle est devenue une méthode de pratique courante.

Elle a permis une amélioration notable de la qualité de vie des patients insuffisants rénaux chroniques, à la fois par :

- une diminution de la morbidité et des contraintes liées à la dialyse,
- une correction des troubles endocriniens et métaboliques, en particulier de l'anémie.

Néanmoins, ce bénéfice est atténué en partie par l'apparition de certaines complications plus ou moins propres à cette méthode et au traitement immuno-suppresseur qui y est associé.

Parmi ces inconvénients, on note la fréquence de survenue d'une hypertension artérielle (HTA) et ceci, même chez des patients qui semblent avoir un bon fonctionnement du greffon.

Depuis la découverte de la Ciclosporine (CyA), les résultats de la transplantation ont été nettement améliorés en ce qui concerne la durée de survie du greffon. La possibilité de diminuer rapidement voire même d'arrêter les corticoïdes a réduit l'incidence de leurs effets secondaires.

Par contre, chez les patients traités par cette nouvelle drogue, il a été plutôt constaté une augmentation de l'incidence de l'HTA post-transplantation. Or, la survenue de cette HTA est un problème pour plusieurs raisons (43, 62) :

1 - Comme pour l'HTA essentielle, c'est le plus important facteur de risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaire.

2 - Les maladies cardio-vasculaires constituent la deuxième cause de mortalité après transplantation, en particulier au cours des premiers mois, après les causes infectieuses. Au fur et à mesure des années, les deux fréquences tendraient même à s'égaliser, voire à s'inverser.

3 - De plus, cette HTA est corrélée négativement avec la durée de survie du greffon, surtout si elle persiste après un an.

Sur le plan pathogénique, son mécanisme de survenue est probablement multi-factoriel mais reste encore très mal précisé. L'introduction de la CyA n'a fait que compliquer encore plus le problème par son effet hypertenseur propre, lequel n'est pas non plus clairement expliqué.

Certaines causes potentiellement curables sont à rechercher en premier lieu : ce sont essentiellement le rejet aigu ou surtout chronique et la sténose de l'artère du greffon (62).

Pour le reste, il a été retrouvé, selon les études, un dysfonctionnement de la plupart des facteurs de régulation de la pression artérielle, notamment le système nerveux sympathique (13, 33, 68, 69, 70, 71, 81), la volémie (4, 7, 24, 30, 41), le système des prostaglandines (29, 35) et/ou une modification de la réactivité propre de la cellule musculaire lisse vasculaire (31, 36, 37, 38, 45, 57)... Néanmoins, la responsabilité de chaque altération n'est pas bien établie dans le mécanisme physiopathogénique initial.

Le but de l'étude présente est de comparer les modifications des hormones vaso-actives entre deux groupes de transplantés rénaux sous CyA, l'un étant hypertendu sous traitement anti-hypertenseur, l'autre normotendu, ainsi que par rapport à un groupe de sujets témoins (normotendus et non transplantés).

CHAPITRE I

LA CICLOSPORINE A (CyA)

I - PHARMACOCINETIQUE ET METABOLISME (50, 58)

C'est un endécapeptide cyclique d'origine fongique (extrait du *Tolyposcladium inflatum* Gams) et de haut poids moléculaire (PM = 1203). C'est une molécule neutre et lipophile.

Après ingestion orale, l'absorption se fait au niveau du grêle proximal, selon un processus bilio-dépendant. Elle se fait de façon incomplète et variable, ce qui explique la diversité inter-individuelle de sa biodisponibilité et du délai d'obtention du pic plasmatique : en moyenne 30 p. cent dans le premier cas et 3,8 heures dans le second.

La CyA se distribue largement dans les organes, avec un volume de distribution également variable : environ 4 à 8 litres/kg de poids. Dans le secteur vasculaire, elle est répartie à la fois dans le plasma (35 p. cent) et dans les éléments figurés (environ 50 p. cent fixée sur les hématies et 15 p. cent sur les leucocytes). Au niveau plasmatique, 98 p. cent sont fixés aux protéines et essentiellement les lipoprotéines. Seul une très faible fraction se trouve sous forme libre (2 p. cent).

Elle est métabolisée de manière extensive au niveau hépatique. Les réactions de biotransformation sont sous la dépendance des enzymes du cytochrome P-450. Après diverses étapes réactionnelles d'hydroxylation et de déméthylation, elles donnent naissance à un

certain nombre de métabolites qui paraissent avoir peu d'activité biologique.

L'élimination est essentiellement biliaire (94 p. cent). Seulement 6 p. cent de la dose per os est retrouvée dans les urines. Seulement 0,1 p. cent est éliminée sous forme de CyA inchangée. Là aussi, il existe une grande variabilité inter-individuelle du temps de demi-vie.

Enfin, la molécule n'est pratiquement pas dialysable.

II - ACTION IMMUNOSUPPRESSIVE (10, 32, 50)

Elle apparait originale par :

§ son caractère sélectif : elle agit essentiellement sur l'axe constitué par les cellules T auxiliaires (helper-inducer= T_H) sur la production d'interleukine 2 (IL-2) et l'expression des molécules HLA de classe II.

§ sa réversibilité rapide à l'arrêt du traitement.

Ainsi au niveau des lymphocytes T_H , la CyA entraîne une inhibition de la cascade d'activation nécessaire aux fonctions immunes spécifiques, en particulier la production des lymphokines. Or, cette cascade s'inscrit normalement dans la phase précoce de la reconnaissance antigénique et de l'activation lymphocytaire. Ceci aboutit donc à une réduction de la synthèse d'IL-2. La CyA inhibe aussi celle de

l'interféron gamma, lymphokine qui amplifie le signal d'activation des macrophages et des monocytes et qui règle l'expression des antigènes HLA de classe II. Le mécanisme précis de cette inhibition n'est pas bien connu sauf au niveau de la production d'IL-2 où il a été montré que la CyA agissait en bloquant la transcription de l'ARNmessenger correspondant.

En contraste, il n'y a pas de modification de l'action des cellules T suppressseurs qui modulent l'amplitude de la réaction immunitaire.

Au niveau des lymphocytes B, la CyA semble épargner l'immunité médiée par les anticorps (Ac). Néanmoins, elle inhibe la réponse cellulaire B à certains antigènes T-indépendants.

Enfin, au niveau des cellules accessoires, la CyA n'affecte pas l'activité des monocytes, ni des macrophages (phagocytose, chimiotaxie ou cytotoxicité).

III - EFFICACITE THERAPEUTIQUE - AVANTAGES (50)

L'introduction de la CyA a en effet révolutionné le domaine de la transplantation.

Tout d'abord en transplantation rénale, elle a permis une amélioration significative de la survie initiale et à long terme des greffons. Elle a aussi atténué l'impact de facteurs de risque immunologiques tels que l'absence d'identité HLA.

De plus, cette diminution de la fréquence et de la sévérité des rejets a été déterminante dans les transplantations cardiaques, hépatiques, coeur-poumon ou multi-organes, chez lesquelles les risques de réactions immunes léthales en avaient restreint les indications cliniques, en dépit des progrès dans les techniques chirurgicales et de prise en charge médicale.

Un autre aspect intéressant est l'absence de myélotoxicité de la drogue.

Enfin, son utilisation est également proposée dans diverses maladies auto-immunes : uvéites, psoriasis, diabète de type I, myasthénie...

IV - TOXICITE - EFFETS INDESIRABLES (8, 50, 89)

1 - Le plus important reste sa néphrotoxicité.

Elle est particulièrement gênante en matière de transplantation rénale où il n'est pas toujours facile de la différencier de la réaction de rejet. Et ceci, malgré la fixation d'une fenêtre thérapeutique reflétée par les taux sanguins.

Elle peut revêtir trois tableaux cliniques d'insuffisance rénale : aiguë transitoire, aiguë persistante ou chronique (80).

Les mécanismes physiopathogéniques restent mal élucidés. Il a été observé une diminution marquée du débit plasmatique rénal effectif et de la filtration glomérulaire, sans modification de la fraction de filtration. Dans la phase précoce, il semble que le désordre soit plutôt

de type fonctionnel que morphologique. Sa cause présumée serait une altération de l'hémodynamique intra-rénale.

Par ailleurs, indépendamment de cela, on observe aussi une atteinte tubulaire.

Histologiquement, on peut observer soit des lésions glomérulaires minimales, soit des lésions dégénératives sur les tubules rénaux. Celles-ci seraient secondaires à des anomalies vasculaires, en particulier une hyalinisation des artérioles afférentes. Les lésions associées comportent : une fibrose interstitielle parfois extensive, une glomérulosclérose et de fréquentes micro-thromboses (80).

Enfin, dans beaucoup de cas, une fonction rénale quasi normale est restaurée rapidement à l'arrêt du traitement, même si l'atteinte était auparavant sévère (80).

2 - Le deuxième effet gênant est l'apparition d'une hypertension artérielle, sur laquelle nous reviendrons plus largement dans le chapitre III.

3 - D'autres effets secondaires ont été décrits, touchant les divers autres tissus de distribution de la molécule. Ils sont d'importance et de fréquence variable. Nous ne ferons que citer les principaux d'entre eux :

a - dysfonctionnement hépatique et sphère digestive :

- élévation de la bilirubine ;
- cholestase hyperbilirubinémique ;
- élévation des transaminases surtout les alanine amino-transférases (ALAT) ;

- nausées, vomissements, anorexie.

b - sphères dermatologique et neurologique :

- hypertrichose (face, bras, épaules, dos, ...),
rencontrée chez 50 p. cent des transplantés rénaux ;
- hyperplasie gingivale, souvent favorisée par une
mauvaise hygiène buccale préalable ;
- oedèmes du visage, rétention hydrosodée ;
- tremblements des extrémités, paresthésies à type
de brûlures palmo-plantaires ;

- dépression, confusion, somnolence, coma ;

- des crises convulsives ont été décrites ;

c - anomalies électrolytiques et métaboliques :

- hyperkaliémie et acidose métabolique souvent
associées avec une fonction rénale normale ;

- hypomagnésémie modérée (9') ;

- hyperuricémie ;

d - sphère hématologique et vasculaire :

- augmentation de l'incidence des thromboses
veineuses ;

- aggravation des lésions d'artériopathie ;

- syndrome urémique et hémolytique par microangio-
pathie.

e - sphère endocrinienne : élévation de la prolactine
sérique et diminution des taux de testostérone pouvant occasionner une
gynécomastie chez l'homme.

f - sphère osseuse : augmentation des isoenzymes
squelettiques des phosphatases alcalines.

g - oncogénicité, comme pour tout traitement immuno-suppresseur : tumeurs solides, hémopathies (lymphomes).

V - INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (50, 58)

En raison même de la fenêtre thérapeutique à respecter, ce problème d'ordre pharmacocinétique doit être pris en compte lors d'un traitement par CyA.

En effet, la prescription concomittante de produits qui interagissent avec le système du cytochrome P-450 ou avec l'élimination biliaire pourrait modifier de façon notable le métabolisme de la CyA. Ce qui occasionnerait alors soit une toxicité par surdosage, soit un rejet aigu par insuffisance d'immuno-suppression. D'autres produits peuvent enfin potentialiser les effets toxiques de la CyA.

Les principales interactions médicamenteuses sont présentées dans le tableau I (édité par les laboratoires Sandoz).

TABEAU I : PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DE LA CICLOSPORINE A

INTERACTIONS ENTRAINANT OU POUVANT ENTRAÎNER UNE DIMINUTION DE LA CICLOSPORINEMIE.

CODE	PRODUITS (DCI)	CLASSE THERAPEUTIQUE
C	gentamicine, tobramycine et autres aminosides	antibiotiques
C	triméthoprime (cotrimoxazole)	anti-infectieux
C	amphotéricine B	anti-fongique
C	melfalan	anti-mitotique
S	disopyramide	antiarythmique
S	AINS (diclofenac, indométacine, etc)	anti-inflammatoires
S	digoxine	digitalique
S	furosemide	diurétique
S	cefazidime, latamoxel	antibiotiques (céphalosporines)
S	doxorubicine	antimitotique
S	aciclovir, ganciclovir	anti-viraux
C	globulines anti-lymphocytaires	immunosuppresseurs
C	vaccins vivants atténués	vaccins
S	nifédipine	Inhibiteur calcique
S	Inhibiteurs de l'HMG.coA-réductase (lovastatine, simvastatine)	hypocholestérolémiant

INTERACTIONS ENTRAINANT OU POUVANT ENTRAÎNER UNE AUGMENTATION DE LA CICLOSPORINEMIE.

CODE	PRODUITS (DCI)	CLASSE THERAPEUTIQUE
C	kétoconazole	antifongiques
S	érythromycine	antibiotiques
C	losamycine	
C	doxycycline	
C	roxithromycine	
C	pristinamycine	
S	norfloxacine	
S	licariline	
S	impinèrem	
C	thiazidiques	diurétiques
S	furosémide	
S	acétazolamide	
C	nicardipine	Inhibiteurs calciques
C	diltiazem	
C	vérapamil	
S	contraceptifs oraux et stéroïdes à potentiel androgénique	
S	danazol	
S	levonorgestrel	
S	prednisone, methylprednisolone et corticoïdes apparentés	corticostéroïdes
C	coumarine	anticoagulants
S	warfarine	
S	métoclopramide	anti-émétique
S	éthanol	alcool (éthylrique)
S	pentazocine	analgésique central (type morphinique)
S	tamoxifène	anti-œstrogène (anti-cancéreux)
C	cimétidine	anti-ulcéreux gastriques (antagonistes H2)
S	ranitidine	
S	docusate sodique	laxatif

INTERACTIONS ENTRAINANT DES ADDITIONS D'EFFETS INDESIRABLES OU TOXIQUES.

CODE	PRODUITS (DCI)	CLASSE THERAPEUTIQUE	EFFETS INDESIRABLES
C	gentamicine, tobramycine et autres aminosides	antibiotiques	
C	triméthoprime (cotrimoxazole)	anti-infectieux	
C	amphotéricine B	anti-fongique	
C	melfalan	anti-mitotique	
S	disopyramide	antiarythmique	
S	AINS (diclofenac, indométacine, etc)	anti-inflammatoires	toxicité rénale
S	digoxine	digitalique	
S	furosemide	diurétique	
S	cefazidime, latamoxel	antibiotiques (céphalosporines)	
S	doxorubicine	antimitotique	
S	aciclovir, ganciclovir	anti-viraux	
C	globulines anti-lymphocytaires	immunosuppresseurs	lymphomes, infections
C	vaccins vivants atténués	vaccins	Infections graves
S	nifédipine	Inhibiteur calcique	hypertrophie gingivale
S	Inhibiteurs de l'HMG.coA-réductase (lovastatine, simvastatine)	hypocholestérolémiant	myopathie (myalgie, élévation des CPK)

C : Interactions confirmées (cf. Résumé des caractéristiques du produit/ Dictionnaire Vidal)

S : Suspectées (cf. Cockburn I.T. Krupp P., Transpl. Proc.21(5). 3645-3850, 1989)

DCI : Dénomination Commune Internationale

CHAPITRE II

MECANISMES INVOQUES DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE
POST-TRANSPLANTATION AVANT L'INTRODUCTION DE LA CICLOSPORINE A

I - RAPPEL DES FACTEURS GÉNÉRAUX DE LA RÉGULATION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE (PA)

Le système vasculaire artériel est un système à haute pression, dit résistif à l'écoulement sanguin (à la différence du système veineux qui est dit capacitif). En effet, le système artériel est doté d'un tonus artériolaire puissant, responsable d'une résistance à l'écoulement sanguin, ce qui amortit le flux sanguin pulsatile propulsé par la pompe cardiaque.

La pression artérielle moyenne (PAM) est définie comme la résultante du produit du débit cardiaque (DC) par les résistances vasculaires périphériques totales (RVP), soit :

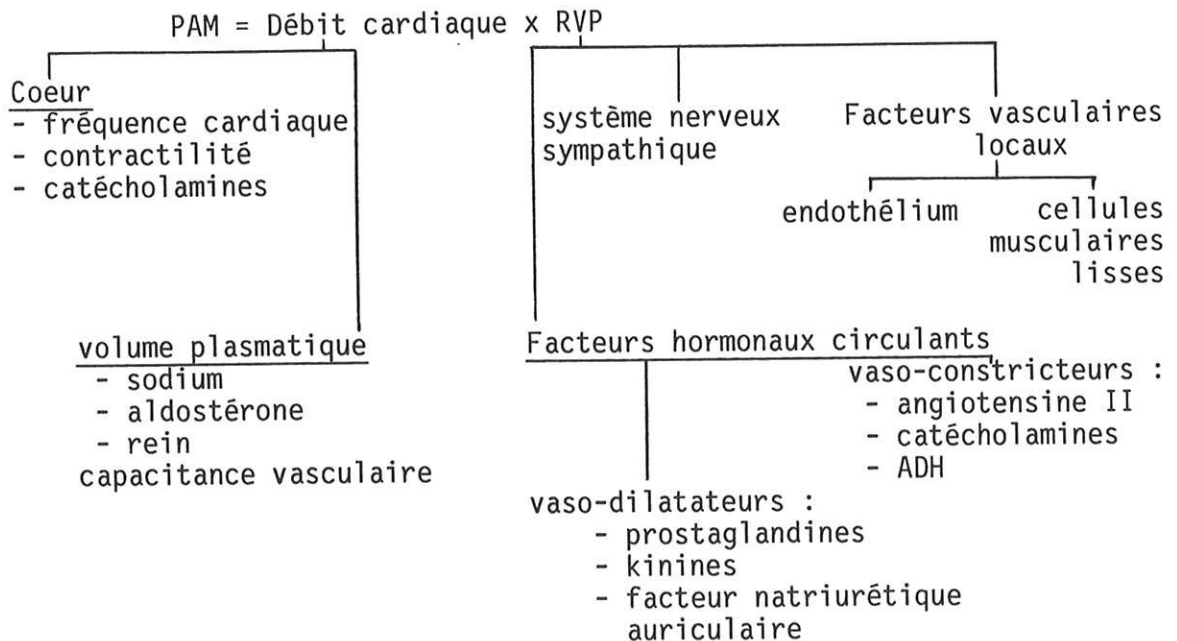
$$PAM = DC \times RVP \text{ (relation de Green)}$$

Dans l'homéostasie de la circulation sanguine, la PAM apparaît comme un élément "réglé" alors que le débit cardiaque et les RVP s'adaptent constamment aux besoins de l'organisme.

Le débit cardiaque est fonction de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique. Ce dernier est surtout fonction du volume sanguin circulant (volémie) et donc du pool sodé.

Les RVP sont la résultante de forces qui tendent à induire une vaso-constriction et une rétention sodée et de forces vasodilatatrices et natriurétiques. Il faut noter que les systèmes vaso-presseurs hormonaux influent non seulement par leur activité circulante mais aussi par la qualité et la densité de leurs récepteurs vasculaires spécifiques. Enfin, la sensibilité vasculaire de ces récepteurs peut être modifiée par le contenu en sodium et en calcium des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire.

Cette relation est résumée par le schéma ci-dessous (5) :



Ainsi, la régulation de la PA est multifactorielle. Il existe une interdépendance extrêmement étroite entre tous les facteurs qui fait que la variation de l'un peut être compensée par la variation de l'autre pour permettre de garder une PA constante. Une absence ou une insuffisance de compensation conduirait alors au développement d'une hypertension.

II - INCIDENCE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE POST-TRANSPLANTATION

Dans la période post-opératoire immédiate, elle est estimée approximativement à 80 p. cent (62).

Puis, après stabilisation de la fonction du greffon, ce chiffre diminue mais on note encore une prévalence relativement élevée de l'HTA. Globalement, elle est estimée aux environs de 50 p. cent, à un an après la transplantation, et même après 5 ans (25, 62).

Dans la plupart des cas, cette HTA est de forme moyenne. Mais dans certaines séries, il est observé jusqu'à 10-20 p. cent d'HTA sévère ou maligne (2).

Divers facteurs ont été dégagés dans la pathogénie de l'HTA post-transplantation. En réalité, leur inter-relation complexe rend particulièrement difficile une analyse étiologique précise (25, 62, 90).

III - FACTEURS LIES AU DONNEUR

1 - Source du greffon

Plusieurs études ont montré que le niveau de la PAM était plus élevé chez les receveurs de reins de cadavre que chez ceux de donneurs vivants apparentés (20 p. cent) (47). Comme explication, on a pu invoquer un temps d'ischémie plus prolongé et une augmentation de l'incidence des épisodes de rejet chez les greffés de reins de cadavre.

2 - Rôle des antécédents familiaux d'HTA

Ce facteur est sous-tendu par l'existence de modèles expérimentaux d'HTA dans lesquels la transplantation d'un rein prélevé chez un animal hypertendu à un animal normotendu est associée à une élévation de la pression artérielle et vice-versa (26, 67).

En transplantation humaine, ce fait a surtout été souligné par une étude de GUIDI et Coll. (39) portant sur 50 patients transplantés de reins de cadavre : il a été trouvé un score de traitement anti-hypertenseur significativement plus élevé chez des receveurs de familles normotendues mais dont les donneurs avaient des antécédents familiaux d'HTA.

IV - FACTEURS LIES AU RECEVEUR

1 - Rôle des reins natifs

CURTIS et coll. (21) ont montré l'efficacité de la binéphrectomie des reins natifs chez 6 transplantés rénaux hypertendus : une nouvelle évaluation de divers paramètres 3 à 5 mois après l'intervention a objectivé une diminution significative de la PAM ainsi que des résistances vasculaires rénales (du greffon), alors que le débit plasmatique rénal était augmenté. Dans cette même étude, des modifications quasi-identiques de la PAM et du débit plasmatique rénal étaient aussi obtenus après administration de Captopril. Ceci suggère l'influence du système rénine-angiotensine des reins natifs sur la survenue de l'HTA post-transplantation. De fait, une réponse positive après prise de Captopril pourrait prédire une bonne efficacité thérapeutique de la binéphrectomie, sur le contrôle de la pression artérielle.

D'autres études ont également montré une incidence plus faible de l'HTA post-transplantation parmi des groupes de patients ayant eu une binéphrectomie préalable à la transplantation (16, 47). Mais il faut quand même souligner que ces groupes de patients avaient aussi d'autres critères sélectifs (donneur vivant apparenté et/ou absence de sténose objectivée de l'artère du greffon et/ou fonction rénale stable ...).

CURTIS et Coll. ont estimé que les reins natifs pouvaient être mis en cause dans environ 62 p. cent des cas d'HTA post-transplantation (20).

Néanmoins, l'indication de binéphrectomie doit être faite avec précaution car il existe toujours un risque de mortalité et de morbidité péri-opératoire. Ce risque est lié, comme pour toutes les interventions, essentiellement à l'âge mais aussi aux complications cardio-vasculaires et infectieuses (93).

2 - HTA pré-existante à la transplantation

Certaines données suggèrent que l'existence d'une HTA persistante pendant la période de dialyse, en dépit d'une ultra-filtration adéquate, augmente le risque de développer une HTA post-transplantation (62).

3 - Rôle de la néphropathie originelle

De l'impression commune qui ressort des diverses équipes, le type de la néphropathie originelle ne préjuge pas du risque ultérieur d'HTA post-transplantation (78, 22). Cela est d'autant plus vrai qu'il a été prouvé que des patients insuffisants rénaux par néphroangiosclérose secondaire à une HTA, sont devenus normotendus après une greffe rénale réussie (19) avec même une amélioration des signes de retentissement cardiaque et oculaire. Signalons que HUYSMANS et coll.

ont un avis contraire, ayant trouvé une incidence significativement plus élevée d'HTA post-transplantation chez des patients dont la néphropathie initiale était de type glomérulaire comparativement à ceux atteints de néphropathie interstitielle chronique (46).

Par ailleurs, certaines néphropathies originelles peuvent récidiver sur le greffon et peuvent alors influencer sur le développement d'une HTA. C'est en particulier le cas des glomérulopathies, notamment, la hyalinose ou glomérulosclérose focale (12, 62), la glomérulopathie diabétique (61).

V - EPISODES DE REJET. REJET CHRONIQUE

Il est bien connu que les épisodes de rejet aigu sont très souvent accompagnés d'une poussée d'HTA qui s'améliore avec la correction thérapeutique du rejet. Mais il n'a pas été trouvé de différence entre les transplantés rénaux hypertendus et normotendus en ce qui concerne le nombre d'épisodes de rejet aigu durant la première année suivant la transplantation (2).

Par contre, il est admis par beaucoup que la cause la plus fréquente et la plus commune de l'HTA post-transplantation est vraisemblablement le rejet chronique (2, 46, 62).

Ce type d'HTA comporte probablement la même pathogénie que l'HTA secondaire à une néphropathie parenchymateuse chronique. Une perte

de sel est une complication rare du rejet chronique, ce qui pourrait expliquer en partie la fréquence de l'HTA qui y est associée (62).

VI - DOSES DE CORTICOTHERAPIE

La relation entre la posologie des corticostéroïdes et l'élévation de la PA reste encore très controversée, selon les études (90).

Selon LUKE (62), il existe un rôle vraisemblablement faible des doses d'entretien des corticoïdes. Toutefois, ils peuvent contribuer à une prévalence plus élevée de l'HTA, en période post-transplantation précoce, quand leur posologie est plus forte.

VII - STENOSE DE L'ARTERE DU GREFFON (67, 90)

C'est une complication bien connue de la transplantation rénale chez l'homme. Son incidence, variable selon les séries rapportées, serait plutôt le reflet d'une variabilité des indications de l'artériographie, seul examen permettant le diagnostic positif.

Cette sténose peut occasionner une HTA avec/sans altération de la fonction rénale et son association avec un souffle auscultatoire en regard du greffon n'est pas toujours systématique. Il faut aussi la suspecter devant une HTA sévère, plus ou moins bien contrôlée par le traitement anti-hypertenseur, ou bien associée à des signes de rétention sodée peu sensible à un traitement diurétique (Furosémide).

Ce type d'HTA survient habituellement dans les 6 mois après la transplantation mais le délai de survenue peut aller de 3 mois à 2 ans.

De même, le mode d'apparition de l'HTA peut être aussi bien aigu que progressif.

Enfin, il faut noter que la découverte d'une sténose de l'artère du greffon n'implique pas sa responsabilité obligatoire dans l'HTA observée. La plupart des études ont montré qu'une sténose devenait significative quand la lumière du vaisseau est retrouvée rétrécie d'au moins 60 p. cent ou plus sur l'artériographie. Les dosages de l'activité rénine plasmatique ou les mesures invasives de la sécrétion de rénine n'ont pas montré de corrélation entre les taux observés et le caractère significatif de la sténose. Par contre, la constatation d'une dégradation de la fonction rénale après administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) est très évocatrice du caractère hémodynamiquement fonctionnel d'une sténose. Cette dégradation survient rapidement après la prise de l'IEC (en moins de 48 heures) et est potentialisée par un traitement diurétique ou une déplétion sodée.

Sur le plan thérapeutique, chaque fois qu'une sténose de l'artère du greffon parait significative, une réparation doit être envisagée, soit par chirurgie, soit par angioplastie percutanée. Actuellement, la méthode angioplastique semble devoir être réalisée en première intention chaque fois que possible.

Sur le plan lésionnel, la sténose peut se situer en divers endroits mais son siège le plus fréquent semble être l'artère du donneur, avec des formes variées (sténose segmentaire ou diffuse, du tronc ou des branches de l'artère...). Plusieurs facteurs peuvent être mis en cause dans son développement, incluant des lésions de l'endothélium, des plaques d'athérome, un défaut de la technique de suture, un traumatisme de cannulation, des perturbations hémodynamiques secondaires à l'anastomose et/ou des lésions immunologiques vasculaires.

VIII - ROLE DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE. APPORT DE L'UTILISATION DES IEC

CURTIS J.J. et coll. (20), dans une étude comparative de transplantés rénaux hypertendus et normotendus ont trouvé dans le premier groupe quelques différences significatives par rapport au second, à savoir :

- une activité du système rénine-angiotensine augmentée,
- un débit plasmatique rénale effectif (DPRE) diminué avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) maintenu,
- des résistances vasculaires rénales élevées.

Les deux groupes avaient des caractéristiques démographiques et un traitement immuno-suppresseur similaire (Azathioprine et Prednisone). Dans une autre étude comparable, après administration de Captopril, la baisse de la PA a été plus importante dans le groupe hypertendu (61).

Ces données sont donc très suggestives d'une HTA rénine-dépendante chez les transplantés rénaux hypertendus.

D'autres études comparatives, chez des groupes contrôlés où l'apport de sodium était standardisé et où tous les traitements anti-hypertenseurs y compris les diurétiques ont été arrêtés, ont également démontré une activité rénine plasmatique ou un taux d'angiotensine II plus élevé chez les patients hypertendus (9, 74).

Toutefois, ce résultat n'est pas retrouvé dans toutes les études : par exemple, SMITH et coll. (84) ont trouvé que l'activité rénine plasmatique (ARP) au repos était significativement élevée aussi bien chez les transplantés hypertendus que normotendus, comparativement à des sujets normaux, mais il n'y avait pas de relation entre l'ARP et la PA.

LINAS et coll. (60) ont opposé les patients hypertendus à 3 reins (1 greffon + 2 reins natifs) ayant une HTA angiotensine II-dépendante à ceux hypertendus ayant un seul rein (le greffon), en se basant sur leur réponse à l'administration de saralazine (inhibiteur

compétitif de l'angiotensine II).

Paradoxalement, CURTIS et Coll. (22) n'ont pas retrouvé de différence significative entre l'activité rénine plasmatique de ces deux types de transplantés rénaux hypertendus. Néanmoins, ils ont également constaté, après ablation des reins natifs chez un groupe de transplantés rénaux hypertendus, une baisse de la PA ainsi que de l'ARP, associés à une augmentation du DPRE.

L'introduction des IEC dans des études sur l'HTA post-transplantation a permis de rehausser l'importance de la rénine dans la médiation de ce type d'HTA. En effet, l'administration de Captopril est suivie des mêmes effets, sur la PA et le DPRE, que l'ablation des reins natifs (22).

Un certain nombre d'études ont souligné l'efficacité thérapeutique des IEC chez beaucoup de patients greffés rénaux hypertendus, même en cas d'échec des autres anti-hypertenseurs (19, 22, 42).

IX - ROLE DU SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE ET DES CATECHOLAMINES

Le rôle du système nerveux sympathique a été peu étudié donc mal précisé dans l'HTA post-transplantation.

SMITH et coll., dans une étude comparative (84) ont trouvé des taux de noradrénaline (NORAD) plasmatique significativement élevés à

la fois chez les transplantés rénaux hypertendus et normotendus. Les patients hypertendus avaient une augmentation significative des résistances périphériques totales et du sodium échangeable total. Lors de la stimulation par le changement de position, la NORAD plasmatique s'élève de façon significative chez les sujets contrôles et les patients normotendus mais il y avait peu de modification dans le groupe des hypertendus. Alors que ceux-ci ont montré une réponse beaucoup plus marquée que les autres à une perfusion de NORAD exogène avec élévation significativement plus importante de la PAM. Ces auteurs ont conclu à une augmentation de la sensibilité vasculaire à la NORAD chez les transplantés hypertendus.

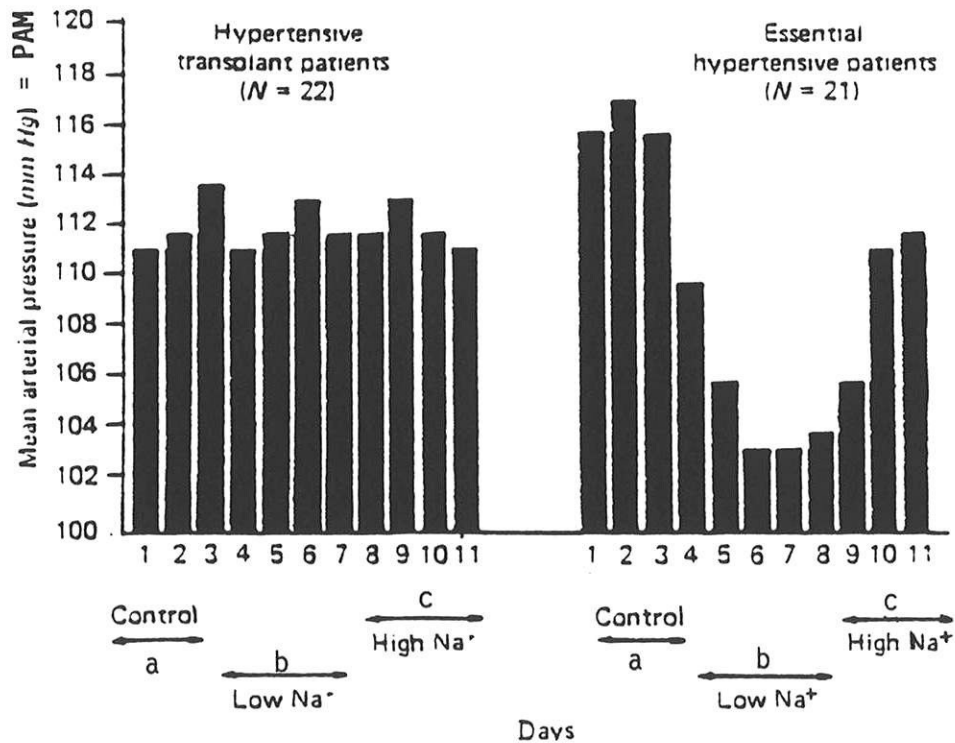
CURTIS et coll. (20) ont trouvé également des taux de NORAD plasmatique sensiblement identiques entre les deux types de transplantés rénaux. Toutefois, contrairement à l'étude précédente, les patients hypertendus avaient une élévation adaptée de ce taux lors de l'épreuve de stimulation par le changement de position.

X - ROLE DES ELECTROLYTES

1 - Les anomalies du sodium et du volume extra-cellulaire

CURTIS et coll., dans la même étude comparative sur l'ARP et l'hémodynamique rénale (20), n'ont pas trouvé de différence entre les 2 groupes de transplantés rénaux hypertendus et normotendus, en ce qui

concerne l'excrétion urinaire du sodium et l'état du volume plasmatique. Par contre, lors de la variation contrôlée de l'apport sodé quotidien, les 2 groupes ont montré une réponse pressive différente, les transplantés normotendus ayant une réponse proche de celle de sujets non transplantés avec une HTA essentielle. Ceci est bien explicité par la figure ci-dessous, tirée d'une autre étude comparative (61) utilisant le même protocole d'apport sodé :



- a - 150 mEq Na⁺/jour pendant 3 jours (régime normal)
- b - 9 mEq Na⁺/jour (faible apport)
- c - charge en sel pendant 3 jours = perfusion de soluté à 0,9 % NaCl sur la base de 3,8 mEq Na⁺/kg/jour.

Il semble donc que cette forme d'HTA post-transplantation soit peu sensible à une restriction sodée. Ce fait a été également corroboré par d'autres équipes (51, 60). Il faut noter que quelques autres études ont montré des résultats plutôt contradictoires avec une expansion du volume extra-cellulaire chez des transplantés hypertendus et une certaine réponse à la restriction sodée (44, 53).

De même, SMITH et coll. (84) ont également trouvé une augmentation du sodium échangeable total (index du volume liquidien extra-cellulaire) dans le groupe de transplantés hypertendus. Néanmoins, il n'y avait pas de corrélation entre le sodium échangeable total et le niveau de la PAM au repos.

De fait, le rôle du sodium dans la génèse de l'HTA post-transplantation reste encore mal défini.

2 - Les anomalies du calcium

Le rôle du calcium dans la mécanique de la contraction des cellules musculaires lisses vasculaires a été bien établi, de même que son influence possible dans la pathogénie de l'HTA essentielle (5).

En matière d'HTA post-transplantation, il existe peu d'études examinant le rôle du calcium intra-cellulaire.

Certains auteurs ont simplement suggéré quelques hypothèses dans ce domaine (90) :

- l'existence d'une hypercalcémie (en rapport avec une

hyperparathyroïdie secondaire démasquée par la transplantation) pourrait jouer un rôle dans la genèse de l'HTA en entraînant également une augmentation des RVP.

- l'hypercalcémie pourrait aussi affecter la libération de substances vasopressives telles que les catécholamines ou les molécules du système rénine-angiotensine.

XI - D'AUTRES FACTEURS ont aussi été impliqués dans l'HTA post-transplantation (22, 90). Nous ne ferons que les citer :

- néphropathie de novo (surtout glomérulonéphrite extra-membraneuse, dans ce cadre).

- prise de poids plus importante dans le groupe des transplantés hypertendus.

- perturbation de l'excrétion et de la production des kalllicréines (substances vasodilatatrices) par le greffon.

Par contre, il n'a pas été constaté d'influence évidente de facteurs démographiques tels que le sexe, l'âge et/ou la race des patients.

XII - Enfin, il faut noter l'absence d'étiologie ou de facteurs identifiables dans approximativement 20 p. cent des cas d'HTA post-transplantation (2, 90).

CHAPITRE III

MECANISMES INVOQUES DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE

LIEE A LA CICLOSPORINE A (CyA)

I - INFLUENCE DE L'UTILISATION DE LA CyA SUR L'INCIDENCE DE L'HTA POST-TRANSPLANTATION (91)

L'augmentation de cette incidence, depuis l'introduction de la CyA, a été bien prouvée dans différents groupes de transplantés non-rénaux mais également lors du traitement de diverses maladies auto-immunes. Cette incidence semble être la plus élevée chez les transplantés cardiaques, bien que les chiffres soient assez variables selon les équipes, allant de 40 p. cent à 100 p. cent (49, 66).

En matière de transplantation rénale, il semble bien que cette incidence soit aussi augmentée mais la preuve en est plus difficile à apporter du fait de la présence associée des diverses autres causes possibles d'HTA déjà citées auparavant. Après l'analyse de diverses études, les chiffres s'échelonnent entre 55 p. cent et 75 p. cent sur un suivi d'environ 2 ans après la transplantation.

Chez l'enfant, cette HTA peut même prendre des formes sévères avec survenue de convulsions (48).

II - MODIFICATION DE L'HEMODYNAMIQUE RENALE

Selon les études de CURTIS et coll. (23), il a bien été démontré que la CyA entraîne une élévation nette des RVR, responsable d'une vaso-constriction rénale, de façon encore plus exagérée que ce qui est observé habituellement dans l'HTA essentielle ou l'HTA post-transplantation sous traitement immuno-suppresseur conventionnel. Ce phénomène a aussi été mis en évidence chez le rat, par MURRAY et coll. (70).

Sur certains modèles animaux, il a même été démontré que l'effet vaso-constricteur de la CyA portait aussi sur l'artère afférente contrairement aux autres types d'HTA où cette vaso-constriction semble ne concerner que l'artère efférente. Ceci semble aussi se confirmer chez l'homme, dans la mesure où l'administration de captopril dans l'HTA liée à la CyA n'entraîne pas une amélioration significative du DPRE. Voire même, en cas de sténose associée de l'artère du greffon, la prise d'un IEC peut être suivie d'une détérioration dramatique de la fonction rénale (25).

Par ailleurs, de ces mêmes études, il s'avère que ces modifications hémodynamiques sont réversibles après l'arrêt de la CyA, au moins jusqu'à un an après la transplantation.

Les mécanismes de cette vaso-constriction rénale marquée sous CyA restent encore mal précisés.

III - ETAT DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE (SRAA). REPONSE AU CAPTOPRIL

Les études chez l'homme et chez l'animal de l'effet de la CyA sur le SRAA montrent des résultats plutôt contradictoires.

Dans la plupart des études chez l'animal, la CyA entraîne une élévation de l'ARP mais il faut noter que les doses utilisées étaient le plus souvent supraphysiologiques. Par ailleurs, l'administration d'IEC améliore peu la vaso-constriction rénale occasionnée par la CyA, malgré cette constatation d'une activation du SRAA. Ce qui suggère le faible rôle de ce système dans la médiation de l'HTA liée à la CyA (9', 54, 80, 83).

De plus, le taux d'aldostérone plasmatique reste dans les fourchettes normales chez l'animal, montrant ainsi un certain état d'hypoaldostéronisme hyperréninémique (63).

D'autres études expérimentales utilisant des doses plus faibles de CyA n'ont pas retrouvé d'élévation de l'ARP (9').

Chez l'homme, certaines études ont montré que l'ARP était peu modifié dans l'HTA liée à la CyA. De plus, elle n'est que faiblement stimulée par l'administration de captopril, lequel n'entraîne pas non plus de modification significative de la PA, contrairement à ce qui était observé chez les transplantés rénaux sous azathioprine (7, 24, 85).

D'autres études chez des greffés rénaux ou d'autres patients non greffés ont plutôt montré une diminution de l'ARP sous CyA avec le plus souvent une faible réponse du SRAA aux manoeuvres de stimulation telle que la position debout ou l'administration d'IEC ou de diurétique (4, 29).

BANTLE et coll. ont émis l'hypothèse que cette inhibition de l'ARP se ferait par le biais d'une certaine augmentation du volume liquidien extra-cellulaire sous traitement par la CyA (4).

L'aldostérone quant à elle, se trouvait à des taux normaux dans la majorité des études cliniques.

IV - MODIFICATION DE L'EXCRETION SODÉE ET DU VOLUME PLASMATIQUE

CURTIS et coll. (24) ont montré que les transplantés rénaux hypertendus sous CyA tendaient à avoir une excrétion sodée plus basse que des transplantés rénaux hypertendus sous azathioprine. Ce qui suggérait de fait un état de rétention sodée. Ces patients gardaient néanmoins une réponse excrétrice urinaire adaptée aux variations des apports en sel quotidiens, mais cette adaptation se fait de façon plus lente. Ils avaient de plus d'autres particularités intéressantes :

- une ARP peu modifiée comme déjà décrite plus haut,
- un volume plasmatique moyen plus élevé bien que de façon non significative,

- surtout, une baisse significative de la PAM en réponse à une restriction sodée.

Ce qui permet de supposer que l'HTA chez les transplantés rénaux sous CyA pourrait être en partie volume-dépendante, et serait plus sensible à un régime désodé que les autres formes d'HTA post-transplantation (25). Néanmoins, le mécanisme de cette rétention sodée reste encore mal éclairé.

D'autres études ont retrouvé des résultats similaires à la fois sur la diminution de l'excrétion urinaire du sodium et sur l'augmentation du volume plasmatique, dans divers groupes de patients traités par CyA (4, 7, 30, 41).

Ce fait a également été noté par CIRESI et coll. dans une étude expérimentale chez le chien. Mais ils l'ont, par contre, interprété comme le résultat d'une activation du SRAA par la CyA, anomalie qu'ils ont aussi retrouvée (15).

V - ETAT DU SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE ET DES CATECHOLAMINES

Plusieurs études expérimentales ont mis en évidence une stimulation du système nerveux sympathique autonome (SNA) par la CyA :

- MORGAN et coll. ont constaté une augmentation progressive de l'activité sympathique nerveuse rénale après perfusion de CyA, associée à une élévation de la PAM, chez le rat. Cette réponse pressive

était abolie par un blocage ganglionnaire ce qui suggère bien un effet réflexe causé par la stimulation d'une décharge sympathique plutôt qu'un effet vaso-constricteur direct de la drogue (68) ;

- CARRIER et coll. ont trouvé un résultat similaire chez le chien (13) ;

- pour MURRAY et coll., la dénervation rénale a réduit de façon marquée la chute du débit sanguin rénal observé chez le rat soumis à la CyA (70, 71) ;

- MOSS et coll. (69) ont montré que la CyA augmente l'activité nerveuse sympathique efférente, chez le rat, aussi bien au niveau rénal que génitofémoral, suggérant ainsi une stimulation sympathique généralisée. Ils expliquent, par ailleurs, la rétention sodée par cette augmentation de l'activité sympathique nerveuse efférente rénale, l'excrétion urinaire de sodium étant améliorée par la dénervation du rein.

De plus, ils ont également constaté une stimulation de l'activité nerveuse afférente au niveau rénal.

Ces études suggèrent donc que l'effet vaso-constricteur de la CyA pourrait être médié par une stimulation du SNA.

Néanmoins, chez l'homme transplanté rénal, les altérations hémodynamiques rénales de la CyA peuvent apparaître très tôt alors que le greffon est encore dénervé.

Toutefois, SCHERRER et coll. (81), dans une étude clinique comparant divers types de patients, ont mis en évidence une activation

sympathique soutenue chez tous les patients sous CyA (transplantés cardiaques et myasthéniques), par enregistrement de l'activité nerveuse sympathique efférente du muscle jambier. Le traitement par CyA était aussi associé à des chiffres de PA et de RVP plus élevés. Par contre, au niveau biologique, les taux de Noradrénaline (NORAD) plasmatique étaient tous dans les fourchettes normales bien que le taux moyen dans le groupe des transplantés cardiaques sous CyA était plus élevé que chez ceux non traités ou chez les sujets normotendus, mais de façon non significative.

D'autres auteurs ont également noté qu'il n'y avait pas de différence significative du niveau des catécholamines plasmatiques chez le transplanté rénal, quelque soit le traitement immuno-suppresseur ou bien que ces taux n'étaient pas modifiés par la CyA chez d'autres types de patients (29, 86).

Certaines études prospectives avant et après transplantation cardiaque ou rénale ont montré que les taux de catécholamines plasmatiques initialement élevés (dans l'insuffisance rénale comme dans l'insuffisance cardiaque congestive), diminuaient de façon significative après transplantation (17, 86).

Enfin, une dernière étude expérimentale intéressante est celle de DURUIBE et coll. dans laquelle ils ont mis en évidence que le traitement par CyA augmente les taux intra-rénaux de NORAD et d'adrénaline (AD) chez le rat. Cette augmentation était maximale une heure après l'administration de la drogue (33).

Ainsi, de ces diverses études, il ressort bien une association entre l'activation sympathique nerveuse et l'HTA liée à la CyA. Mais comme le souligne bien MARK dans un éditorial (64), cette corrélation ne signifie pas forcément une relation de cause à effet. Il est néanmoins probable que dans le caractère multifactoriel vraisemblable de ce type d'HTA, il existe un rôle substantiel de l'activation nerveuse sympathique.

De même, l'absence d'élévation des catécholamines plasmatiques ne préjugent pas d'une possible élévation régionale de leur taux, notamment au niveau rénal chez l'homme, comme il l'a été trouvé plus haut chez l'animal. En effet, il faut savoir qu'à l'état physiologique, la NORAD a des débits régionaux déjà variés (18).

VI - LE FACTEUR NATRIURETIQUE AURICULAIRE (ANF)

Son rôle a encore été mal précisé dans la pathogénie de l'HTA liée à la CyA.

Selon RAINE et coll., le taux d'ANF serait plutôt un bon marqueur de la fonction rénale. En effet, ils ont trouvé une relation linéaire entre le taux d'ANF et la créatinine plasmatique, ainsi qu'un retour à la normale de l'ANF dans le sérum, après une transplantation rénale réussie (77).

Il semble aussi exister une relation entre le taux plasmatique d'ANF et l'excrétion fractionnelle de sodium du greffon.

CRUM et coll. ont également trouvé des résultats assez concordants (17).

DERAY et coll. ont constaté que les taux d'ANF s'élevaient chez des patients non transplantés traités par CyA. Ils ont suggéré que cela pourrait neutraliser, au moins en partie, l'effet vaso-constricteur et de rétention sodée de cette drogue. Cet ANF augmenté pourrait aussi être responsable de l'inhibition observée du SRAA (30).

Néanmoins, cette élévation de l'ANF plasmatique n'a pas été retrouvée chez l'animal après administration de CyA (72).

VII - L'HORMONE ANTIDIURETIQUE (ADH) OU VASOPRESSINE

De même que pour l'ANF, il existe peu d'études sur l'ADH et l'HTA liée à la CyA.

STANEK et coll. (85), ainsi que CRUM et coll. (17), ont étudié ses variations avant et après transplantation : tous les deux ont trouvé que les taux d'ADH plasmatique restaient modérément élevés durant le suivi jusqu'à 12 mois pour la première équipe et 2 mois pour la seconde. Cette augmentation serait expliquée par une diminution de

sensibilité des canaux collecteurs à cette hormone. Néanmoins son rôle comme vaso-constricteur dans l'HTA post-transplantation en général reste à être précisé.

En ce qui concerne l'HTA liée à la CyA, MEYER-LEHNERT et coll., dans une étude in vitro sur des cellules musculaires vasculaires ont montré que la CyA augmenterait l'effet stimulateur de l'ADH sur la mobilisation des réserves intracellulaires de calcium ainsi que l'effet inducteur de l'hormone sur la contraction cellulaire (65).

Ceci peut soulever une hypothèse intéressante sur le rôle de l'ADH dans l'HTA liée à la CyA.

VIII - AUTRES MECANISMES

1 - Système des prostaglandines

Certaines études ont montré que la CyA interférait dans ce système, soit par inhibition de synthèse de la prostacycline (vaso-dilatatrice), soit par stimulation de la production rénale de thromboxane A_2 . Ceci résulterait en un déséquilibre de la balance des prostaglandines au profit de la thromboxane A_2 qui est vaso-constrictrice (9', 29, 35, 80).

2 - Interférence avec l'homéostasie du calcium

En plus du mécanisme suggéré plus haut par l'équipe de MEYER-LEHNERT (65), d'autres études expérimentales ont montré que la CyA

soit induisait une élévation de la concentration intra-cellulaire du calcium (94) soit augmentait le transport transmembranaire de cet ion (79).

3 - Action directe sur la réactivité vasculaire

Cette hypothèse est sous-tendue par un certain nombre d'études expérimentales et cliniques :

- la CyA augmenterait la sensibilité vasculaire aux substances vaso-constrictrices telles que la NORAD ou l'ADH (36, 38, 57, 80),

- elle pourrait également réduire la réponse relaxatrice vasculaire aux substances vaso-dilatatrices endothélium-dépendantes ou non (31, 37, 45).

4 - Effet dose-dépendant. Rôle de la néphrotoxicité

Certaines études ont montré que l'utilisation de plus faibles posologies de CyA semble bien diminuer l'incidence de l'HTA. La plupart d'entre elles notent également une amélioration de la créatininémie, ce qui suggère donc le rôle surajouté de la néphrotoxicité, effet bien connu de cette drogue (28, 34, 82).

Mais en réalité, la situation paraît beaucoup plus complexe dans la mesure où l'HTA est également observée en l'absence de signe de dysfonctionnement rénal tout du moins détectable par les méthodes d'investigations conventionnelles (9', 80).

5 - Les corticoïdes pourraient aussi potentialiser l'effet de la CyA en favorisant, entre autres, la rétention sodée. TEXTOR et coll. ont bien montré cet effet sur des greffés de moëlle osseuse initialement normotendus : l'HTA qui était déjà apparue sous traitement par CyA seule s'est aggravée notablement (jusqu'à des signes d'HTA maligne) de façon assez contemporaine à l'introduction des corticoïdes (87).

PIRSCH et coll. (76) ont également démontré que l'arrêt des corticoïdes chez des transplantés rénaux sous CyA a été bénéfique sur les chiffres tensionnels mais aussi sur le taux de cholestérol, ce qui ne peut qu'améliorer l'état cardio-vasculaire de ces patients.

6 - Enfin, certains auteurs ont soulevé le rôle possible d'une hypomagnésémie modérée rencontrée lors d'un traitement par CyA (9').

CHAPITRE IV

MATERIEL ET METHODE

PROTOCOLE D'ÉTUDE COMPARATIVE DE PARAMÈTRES HORMONAUX
CHEZ LES TRANSPLANTÉS RÉNAUX SOUS CICLOSPORINE A

I - LES MALADES

1 - Critères de sélection

Parmi tous les transplantés rénaux sous CyA, suivis régulièrement au C.H.U. de Limoges, de 1984 à Février 1992, nous avons sélectionné :

- **1 groupe A** composé de 19 patients hypertendus sous traitement anti-hypertenseur.

- **1 groupe B** comprenant 22 patients normotendus.

Le groupe témoin est formé de 10 sujets volontaires sains (5 hommes et 5 femmes).

Toute l'étude a été réalisée chez des patients vus en consultation externe. L'apport hydrosodé était donc libre, non contrôlé.

Les critères d'inclusion comportaient :

- créatininémie stable, inférieure à 160 $\mu\text{mol/l}$
- pas de rejet aigu durant les 2 mois qui précèdent l'étude
- pas de rejet chronique manifeste ou de sténose objectivée de l'artère du greffon.

En plus de ceux qui n'avaient pas les critères pré-cités, ont été exclus : les patients traités par Clonidine (CATAPRESSAN^R) et/ou bêta-bloquants et/ou labétalol (TRANDATE^R).

Pour tous les patients sélectionnés du groupe A, le traitement anti-hypertenseur n'a pas été arrêté (inhibiteur calcique dans la majorité des cas), car cela risquait de déséquilibrer le taux sanguin de CyA.

2 - Caractéristiques cliniques et démographiques des transplantés (Tableau II - ANNEXES)

Pour 3 d'entre eux, il s'agissait d'une deuxième greffe : un hypertendu (A9) et 2 normotendus (B10 et B15).

L'âge moyen des hypertendus ne diffère pas significativement de celui des normotendus (47.8 ± 2.8 ans vs 41.4 ± 2.4 ans : NS). Par contre, il est significativement plus élevé que celui des témoins (35.8 ± 2.4 ans : $p < 0.02$). La différence entre l'âge moyen de ces derniers et celui des transplantés normotendus n'est pas significative.

Les patients sont tous de race caucasienne et ont tous reçu des reins de cadavre.

Nous n'avons pas de différence significative entre les deux groupes greffés, pour les données suivantes :

- le sex ratio,
- le type de néphropathie originelle, notamment le nombre de néphropathies interstitielles chroniques ou vasculaires,
- la durée moyenne de dialyse avant transplantation,

- le nombre de patients ayant nécessité un traitement anti-hypertenseur durant la période de dialyse,
- le nombre de reins propres par patient.

Dans le groupe A (HTA traités), tous les patients ont conservé leurs reins propres. Nous pouvons noter que :

- . le patient A2 avait un rein pelvien unique,
- . le patient A9 a gardé en plus son premier greffon,
- . le patient A14 n'avait eu qu'un seul rein fonctionnel.

Parmi les greffés du groupe B (normo TA) :

- . 2 patients (B11 et B14) ont eu une néphrectomie unilatérale préalable à cause d'une infection chronique,
- . le patient B15 a bénéficié à la fois d'une uninephrectomie préalable (motif infectieux) et d'une transplantectomie un mois après la première greffe (nécrose corticale sur rejet aigu) ; la deuxième greffe actuelle n'a été réalisée que 6 ans après,
- . la patiente B19 n'avait qu'un seul rein unique initial,
- . la patiente B20 a eu une binéphrectomie préalable devant la présence de kystes devenus volumineux et compressifs,
- . les autres ont tous gardé leurs deux reins propres ainsi que le patient B10, lequel a quand même eu une transplantectomie de son premier greffon.

Les néphropathies originelles se répartissent comme suit :

§ dans le groupe A :

- 8 néphropathies glomérulaires chroniques dont 2

seulement sont documentées histologiquement (une maladie de Berger et une hyalinose segmentaire et focale),

- 4 polykystoses dont 3 avec atteinte hépatique associée,

- 2 néphropathies vasculaires (néphroangiosclérose) dont une sur hypertension artérielle maligne,

- 1 néphropathie interstitielle chronique,

- 1 uropathie malformative,

- 3 néphropathies non étiquetées.

§ dans le groupe B :

- 9 néphropathies glomérulaires chroniques dont plusieurs d'étiologie précisée soit par le contexte, soit par l'histologie : 1 hyalinose segmentaire et focale, 1 néphropathie diabétique, 1 syndrome d'Alport, 2 glomérulonéphrites membrano-prolifératives, 1 glomérulonéphrite extra-capillaire,

- 3 polykystoses,

- 7 néphropathies interstitielles chroniques,

- 2 uropathies malformatives,

- 1 néphropathie non étiquetée.

Le traitement immuno-suppresseur comporte la CyA dans tous les cas. Chez certains, elle est associée à l'Azathioprine et/ou la Prednisone (en dose d'entretien ou en cours de diminution). Selon le protocole établi au Centre Hospitalier de Limoges, la CyA n'est introduite que 10 à 15 jours après la date de transplantation avec si possible un chevauchement de quelques jours avec le sérum anti-lymphocytaire.

Au moment de l'étude, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de transplantés, concernant :

- . la durée moyenne de transplantation,
- . le nombre de patients ayant eu un rejet aigu ou plus à un an, aussi bien que le nombre de rejets à un an par patient,
- . le nombre de patients sous corticoïdes et/ou azathioprine en dose d'entretien,
- . la dose d'entretien de ces deux derniers immunosuppresseurs,
- . la dose de CyA en mg/kg/jour.

Par contre, le nombre de bolus de corticoïdes à un an/patient est significativement plus élevé chez les hypertendus (4.37 ± 1.04 vs 1.77 ± 0.68 : $p < 0.05$).

Comme nous l'avons précisé, les patients hypertendus sont restés sous traitement anti-hypertenseur. Celui-ci consiste en une monothérapie dans 18 cas et une bithérapie dans un cas. Le détail de ce traitement est le suivant :

§ en monothérapie :

- inhibiteur calcique (16 cas) : soit Nifédipine (ADALATE LP^R : 9 cas), soit Nicardipine (LOXEN^R : 1 cas), soit Nitrendipine (NIDREL^R ou BAYPRESS^R : 5 cas), soit Isradipine (ICAZ^R : 1 cas) ;

- inhibiteur d'enzyme de conversion (2 cas) : Enalapril (RENITEC^R) ;

§ en bithérapie (patiente A6) : NIDREL^R et RENITEC^R.

Parmi les principales pathologies associées, favorisées ou non par la CyA, on note :

1 - Dans le groupe A :

§ des lésions cardio-vasculaires :

2 thromboses veineuses des membres inférieurs non compliquées dont une survenue après fracture de jambe opérée,

§ d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires surajoutés :

- diabète non insulino-dépendant démasqué par les corticoïdes mais sur un terrain d'intolérance aux glucides préexistant en dialyse (2 cas) ;

- dyslipidémie contrôlée médicalement (7 cas) ;

- surpoids (3 cas) ;

- hyperuricémie (3 cas),

§ 1 tubulopathie post-opératoire ayant nécessité une séance de rein artificiel,

§ 4 atteintes infectieuses à cytomégalovirus de moyenne importance, dont une a été traitée par CYMEVAN^R,

§ 1 gammapathie polyclonale sans étiologie maligne retrouvée jusqu'à présent,

§ 2 polyglobulies biologiques (hématocrite > 51 %) et deux tendances polyglobuliques (hémoglobine > 16 g/dl et hématocrite > 49 %). Ces anomalies hématologiques ne sont pas inhabituelles chez le transplanté rénal (92). Le délai de survenue serait de 3 à 90 mois après l'intervention comme c'est le cas chez nos malades (1 ans dans 2 cas, 18 mois dans les 2 autres).

2 - Dans le groupe B :

§ lésions cardio-vasculaires :

2 nécroses myocardiques précoces en post-opératoires (à J2 : patient B4 et J32 : patient B17). L'évolution a été favorable sous simple traitement médical. Leur traitement anti-angineux comporte du diltiazem (TILDIEM^R : inhibiteur calcique) qui a été maintenu durant l'étude.

§ autres facteurs de risque cardio-vasculaires surajoutés :

- diabète insulino-dépendant préalable à la transplantation (1 cas)
- dyslipidémie contrôlée médicalement (2 cas)
- surpoids (2 cas).

§ 1 atteinte infectieuse à cytomégalo virus de moyenne importance, régressant spontanément.

§ pathologie néoplasique touchant un seul patient mais affectant divers organes :

- peau : épithélioma baso-cellulaire cutané récidivant à 3 reprises,
- sein : foyers d'adénocarcinome intragalactophoriques in situ (mammectomie totale).

§ pathologie thyroïdienne :

- nodules froids traités par thyroïdectomie (1 cas) (histologie bénigne) ; traitement substitutif (LEVOTHYROX^R),
- nodule isofixant à la scintigraphie ; traitement freinateur par LEVOTHYROX^R.

Ces deux patients étaient en euthyroïdie clinique et biologique au moment de l'étude.

	Groupe A HTA traités (n = 19)	Groupe B Normo TA (n = 22)	P
Age (années)	47.8 ± 2.8	41.4 ± 2.4	NS
Sex ratio M/F	13/6	8/14	NS
Source du greffon	cadavre	cadavre	
Binéphrectomie préalable	0 cas	1 cas (4%)	NS
Nombre de reins propres par patient	1.9 ± 0.1	1.7 ± 0.1	NS
Traitement anti-HTA en dialyse	4 cas (21%)	4 cas (18%)	NS
Durée de dialyse avant transplantation (mois)	36.4 ± 10.0	45.8 ± 7.9	NS
Néphropathies originelles	8 NGC 4 PKR 2 vasculaire 1 NIC 1 Uro Malf. 3 non étiquetées	9 NGC 3 PKR 7 NIC 2 Uro Malf. 1 non étiquetée	} NS
Durée de transplan- tation (mois)	43.1 ± 5.1 (17.5 à 92 mois)	41.7 ± 5.2 (3.5 à 85 mois)	NS
Nombre de rejets aigus à 1 an	0.84 ± 0.21	0.36 ± 0.15	NS
Nbre patients ayant eu 1 rejet aigu ou + à 1 an	11 (58 %)	6 (27 %)	NS
Nbre de bolus M-Prednisolone à 1 an	4.37 ± 1.04	1.77 ± 0.68	<0.05
Dose entretien Prednisone (mg/j)	0.79 ± 0.54	0.80 ± 0.48	NS
Dose entretien CyA (mg/kg/j)	4.75 ± 0.28	5.07 ± 0.28	NS
Dose entretien Azathioprine (mg/j)	38.82 ± 10.42	23.30 ± 6.90	NS
Nbre patients sous Azathioprine	9 (47 %)	8 (36 %)	NS
Nbre patients sous Prednisone en entretien ou en cours de diminution	3 (16 %)	3 (14 %)	NS

Tableau II : Caractéristiques cliniques et démographiques des transplantés.
(résultats en moyenne ± ESM ou répartition en pourcentage).

Légende : NGC : néphropathie glomérulaire chronique. PKR : polykystose rénale.
NIC : néphropathie interstitielle chronique. Uro Malf. : uropathie malformative.

II - MODALITES PRATIQUES ET PARAMETRES ETUDIES :

Ceux-ci sont de 3 types : cliniques, biologiques et hormonaux.

1 - Paramètres cliniques

- Index de masse corporelle (B.M.I. : Body mass index)

$$P/T2 = \frac{\text{Poids en kg}}{(\text{taille en m})^2}$$

selon la formule de QUETELET

- Le pouls après 30 minutes de repos strict en clinostatisme puis en orthostatisme, par un appareil à mesure automatique.

- La pression artérielle systolique [PAS] et diastolique [PAD] par le même appareil automatique, en position allongée après 30 mn de repos strict (moyenne de 3 mesures) puis en orthostatisme.

L'appareil de mesure automatique est un modèle TM 300 de MIRA ELECTRONIQUE FRANCE.

- La pression artérielle moyenne couchée puis en orthostatisme, calculée selon la formule de Lian :

$$PAM = PAD + 1/3 (PAS - PAD)$$

2 - Paramètres biologiques

Hématocrite

Protides totaux

Ionogramme - osmolalité sanguine

Créatininémie et clairance de la créatinine

Protéinurie sur urines de 12 heures

Taux de ciclosporinémie

Calcul de la fonction d'excrétion du sodium urinaire :

$$Fe Na^+ = \frac{UNa^+ \times Pcreat}{PNa^+ \times Ucreat} \times 100$$

Tous les prélèvements sanguins ont été réalisés à jeun.

3 - Paramètres hormonaux

- catécholamines plasmatiques totales (adrénaline, noradrénaline, dopamine) et libres (adrénaline, noradrénaline).

- Rénine active

- Aldostérone plasmatique

- Facteur natriurétique auriculaire (ANF)

- Hormone anti-diurétique (ADH).

Tous les prélèvements respectaient les conditions suivantes : patient à jeun, au repos allongé strict, l'abord vasculaire étant en place depuis 30 mn. Les résultats des taux sont donc exprimés à l'état basal.

4 - Chez les sujets témoins, seront seulement étudiés les paramètres cliniques et hormonaux. Les conditions de prélèvement sont les mêmes que chez les patients étudiés.

III - METHODES DE DOSAGE

1 - Les catécholamines

Ce dosage a été effectué selon une technique précédemment publiée (55) et légèrement modifiée (figure 1).

1.1 - Principes du dosage

§ Catécholamines libres :

Après extraction par échange d'ions à partir du plasma, puis adsorption à pH 8,5-8,6 sur alumine activée, les catécholamines sont désorbées par de l'acide perchlorique 0,1 N. Leur dosage est réalisé par chromatographie liquide haute performance à polarité de phase inversée et appariement d'ions/détection électrochimique. L'analyse est effectuée en présence d'un étalon interne (dihydroxybenzylamine).

§ Catécholamine totales :

Les molécules sont libérées des protéines ou déconjuguées par hydrolyse chimique en milieu acide. Le principe du dosage est ensuite le même que celui utilisé pour les catécholamines libres.

1.2 - Les prélèvements

10 ml de sang sont recueillis dans un tube en plastique, hépariné, contenant 100 µl de métabisulfite de sodium à 25 g/l et 100 µl d'EDTA à 4 g/l, selon les conditions de prélèvement déjà décrites. Après centrifugation à +4° C, le plasma est immédiatement séparé des éléments figurés puis conservé à -80° C jusqu'à l'analyse.

1.3 - Etalonnage

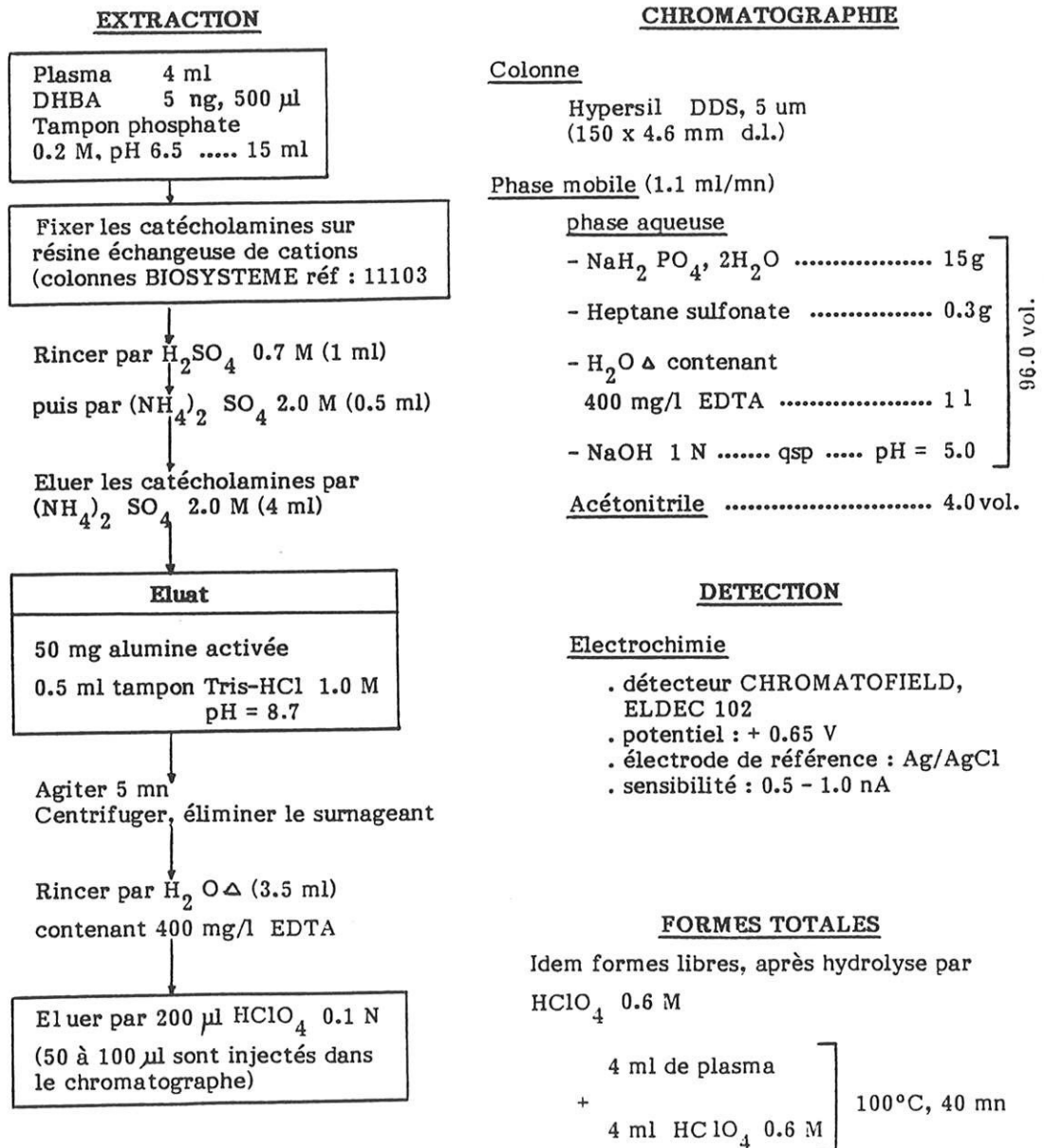
Trois échantillons de concentrations différentes (125, 250 et 1000 mg/ml d'AD et de NORAD) sont préparés dans de l'eau bi-distillée contenant 400 mg d'EDTA et 5 mg d'étalon interne sont ajoutés dans chaque tube. L'extraction se fait selon le même principe que plus haut. L'étalonnage est effectué à partir du rapport de surfaces de pics (catécholamines/étalon interne) pour une des 3 concentrations précédentes. Les 2 autres concentrations sont utilisées comme valeur de contrôle.

1.4 - Analyse chromatographique

Le débit de la phase mobile est de 1 ml/mn. La détection est effectuée avec une électrode de travail dont le potentiel est fixé à 0,65 volt par rapport à l'électrode de référence Ag/AgCl.

Dans ces conditions, la noradrénaline, l'adrénaline et la dopamine éluent respectivement en 3 , 5 et 8 mn. Le temps de chromatographie de l'étalon interne est d'environ 6 mn.

FIGURE 1 : METHODE DE DOSAGE DES CATECHOLAMINES



2 - La rénine active

Les prélèvements sont réalisés dans des tubes en verre contenant un gel SST.

La technique de dosage est de type radio-immunométrique, à l'aide du kit Rénine IRMA PASTEUR. Elle utilise un couple d'anticorps monoclonaux, le premier étant fixé à la phase solide magnétique et reconnaissant les formes active et inactive de la rénine, le second étant marqué à l'iode 125 et reconnaissant spécifiquement la forme active de la molécule.

La sensibilité du test est égale à 3,5 pg/ml pour une probabilité de 95 p. cent.

Les résultats sont exprimés en ng/l.

3 - L'aldostérone plasmatique

Les prélèvements sont également réalisés dans des tubes en verre contenant un gel SST.

Le dosage a été effectué par une technique radio-immunologique à l'aide du kit SB-ALDO-2 (groupe CIS bio-international).

Le principe repose sur la compétition entre l'aldostérone marquée à l'iode 125 et l'aldostérone contenue dans les standards ou les échantillons à mesurer, vis-à-vis d'un nombre donné et limité de sites anticorps anti-aldostérone.

Les résultats sont exprimés en pg/ml.

La sensibilité du test a été évaluée à 15 pg/ml.

4 - Le facteur natriurétique auriculaire

Le dosage est réalisé par la technique radio-immunologique précédemment décrite par GUTKOWSKA et coll. (40') et modifiée.

Le produit dosé est le dérivé alpha, principale forme circulante et active.

Brièvement, 3 ml de plasma sont extraits sur cartouche de phase inverse (C18 sep-Pak, Millipores-Watters Associates) à pH4. Après évaporation de l'extrait sous courant d'azote pour éliminer la phase organique (Acétonitrile 60 p. cent) la phase aqueuse est lyophilisée et le résidu sec repris par du tampon phosphate salin à pH 7,4. La quantité d'alpha-h-ANF est déterminée par dosage radio-immunologique en déséquilibre, utilisant la méthode du double anticorps pour séparer les fonctions libre et liée (IgG de chèvre anti-immunoglobuline de lapin entraînée par le PEG à 6,25 p. cent). L'anticorps anti-alpha-h-ANF utilisé est constitué par un anti-sérum de lapin qui a été produit chez New Zealand White en l'immunisant avec l'alpha-h-ANF couplé à la thyroglobuline bovine par la carbodumide. Le titre anticorps était le 1 : 10 000.

La traceur de l'ANF est constitué du peptide marqué sur la tyrosine 28, avec l'iode 125 par la méthode à la chloramine T, en omettant la réduction par le métabisulfite pour éviter la rupture du pont-disulfure de la molécule d'ANF. Sa purification est réalisée sur une cartouche d'octadécylsilane : après lavage de l'iode non réactif avec l'acide trifluoro-acétique 0,1 p. cent, l'ANF est séparée par un

gradient discontinu d'acétonitrile de 20 à 80 p. cent. L' ^{125}I -alpha-h-ANF éluait à 0,35 p. cent d'acétonitrile avec une activité spécifique de 800 Ci/mmol.

La sensibilité du dosage est de 1,2 pg/ml et les coefficients de variation intra et inter-essai, respectivement de 6 p. cent et 9 p. cent.

5 - L'hormone anti-diurétique (ADH)

Les prélèvements sont réalisés dans des tubes contenant de l'EDTA.

Le dosage se fait par méthode radio-immunologique

Après une phase d'extraction, l'échantillon à doser est mis en présence d'une quantité fixe d'ADH marquée à l'iode 125 et d'anticorps anti-ADH, en milieu tampon phosphate. Le principe repose donc sur un mécanisme de compétition entre l'hormone à doser et l'hormone marquée. Après un temps d'équilibre, le comptage de la fraction ADH marquée libre est réalisé permettant de tracer des courbes de décroissance. Puis divers calculs sont effectués pour obtenir la concentration d'ADH à mesurer.

Les résultats sont exprimés en pg/ml.

6 - Le taux de ciclosporine

Le prélèvement sanguin est fait environ 12 H après la dernière prise orale du médicament, sur tube contenant de l'EDTA. C'est donc le taux résiduel qui est déterminé.

Le dosage est effectué sur sang total par méthode de chromatographie en phase liquide à haute performance (H.P.L.C.). Cette méthode dose la ciclosporine mais pas les métabolites contrairement aux techniques radio-immunologiques. Elle est donc plus spécifique.

Après extraction à l'éther, à partir du sang total, dans un milieu basique (pH 12), la phase étherée est lavée en milieu acide aqueux (pH 2). Après évaporation, l'extrait sec est repris par l'acétonitrile, puis lavé à l'hexane. Après addition d'eau à l'acétonitrile, une dernière purification est effectuée par un nouveau lavage à l'hexane.

La migration se fait par chromatographie à polarité de phase inversée sur colonne C8,5 um maintenue à 60° C. La détection se fait par spectrophotométrie UV.

L'étalonnage est effectué par deux échantillons de sang total surchargé à 200 et 500 ng/ml de ciclosporine A et auxquels a été rajoutée une quantité fixe d'étalon interne (ciclosporine D, homologue de la ciclosporine A - Laboratoires Sandoz).

Les résultats sont exprimés en ng/ml. Au niveau du C.H.U. de Limoges, les taux résiduels thérapeutiques recherchés sont les suivants :

- les 3 premiers mois : 150 à 200 ng/ml
- de 3 à 6 mois : 150 ng/ml
- après 6 mois : 100 à 150 ng/ml.

La sensibilité du dosage est estimée à 20 ng/ml.

IV - ETUDES STATISTIQUES

Tous les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-standard de la moyenne (ESM).

Le test "t" de STUDENT (petits échantillons) a été utilisé pour la comparaison des diverses valeurs moyennes obtenues dans les 3 groupes (A, B et groupe Témoin).

La comparaison des répartitions de certaines caractéristiques cliniques et démographiques dans les deux groupes A et B a été réalisée selon le test du χ^2 (chi2).

Enfin, une étude de liaison par régression linéaire (droite des moindres carrés) a été effectuée pour certains paramètres (pressions artérielles, catécholamines...).

CHAPITRE V

RESULTATS

I - PARAMETRES BIOLOGIQUES (Tableau III)

1 - Taux de ciclosporine sur sang total

On ne constate pas de différence significative entre les deux groupes de transplantés ($147,0 \pm 7,8$ ng/ml (groupe A) vs $142,6 \pm 7,6$ (groupe B) : NS). D'ailleurs, la posologie en mg/kg/j était aussi comparable pour les 2 groupes (tableau II).

2 - Données hématologiques

Les taux d'hémoglobine (Hb) et d'hématocrite (Hte) sont significativement plus élevés chez les transplantés hypertendus ($p < 0,02$ pour les 2 valeurs).

Comme nous l'avons signalé auparavant, 4 de ces patients ont développé une tendance polyglobulique plusieurs mois après la transplantation. Il est donc possible, étant donné le nombre relativement peu important de l'échantillon ($n = 19$), que cela ait induit une élévation artificielle des moyennes de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

3 - Données biochimiques

Il n'est pas trouvé de différence significative entre les deux groupes A et B, pour les paramètres suivants : natrémie, fraction d'excrétion urinaire du sodium, osmolalité sanguine, protides totaux, calcémie, créatinine plasmatique et clairance de la créatinine.

Par contre, les patients hypertendus (groupe A) ont une protéinurie significativement plus élevée que les normotendus (groupe B) (0.275 ± 0.10 g/12 h vs 0.078 ± 0.02 g/12 h : $p < 0.05$).

II - PARAMETRES CLINIQUES

1 - L'index de masse corporelle (P/T^2)

Il n'y a pas de différence significative dans la comparaison aussi bien entre les femmes que les hommes des 3 groupes (Tableau IV).

2 - La fréquence cardiaque

Que ce soit en clinostatisme ou en orthostatisme, elle n'est pas significativement différente entre les 3 groupes (tableau V).

3 - Les pressions artérielles (Tableau VI)

3.1 - En clinostatisme (figure 2)

Pour les 3 catégories de mesure : systolique (PAS), diastolique (PAD), moyenne (PAM), on note des chiffres significativement plus élevés dans le groupe hypertendu par rapport au groupe normotendu ($p < 10^{-4}$, $< 10^{-6}$ et $< 10^{-6}$) et aux témoins ($p \ll 0.001$ dans les 3 cas). Il en est de même pour les patients normotendus vis-à-vis des témoins ($p < 0.01$, < 0.05 et < 0.02).

3.2 - En orthostatisme (figure 3)

Les patients hypertendus (traités) ont toujours des chiffres significativement plus élevés par rapport aux deux autres groupes, pour les trois catégories de mesure.

Les patients normotendus ont néanmoins des chiffres plus élevés de façon significative par rapport aux témoins, sauf en ce qui concerne la pression artérielle diastolique.

4 - Etude de corrélation entre les pressions artérielles et certaines données cliniques et biologiques

4.1 - Groupe hypertendus traités

Il n'y a pas de corrélation significative entre toutes les pressions artérielles et la date de début du traitement par la CyA ou le

nombre de bolus de corticoïdes à un an ou le taux sanguin de CyA.

Mais nous avons trouvé une corrélation significative entre :

§ 1a PAMc et l'hématocrite : $Y = 78.500 + 0.820 x$,

$Y = \text{PAMc en mmHg}$, $x = \text{hématocrite en \%}$;

($r = 0.550$, $t = 2.714$, $p < 0.02$) (figure 4)

§ 1a PADc et l'hématocrite : $Y = 58.478 + 0.842 x$

$Y = \text{PADc en mmHg}$, $x = \text{hématocrite en \%}$;

($r = 0.593$, $t = 3.040$, $p < 0.01$) (figure 5)

§ 1a PADd et l'hématocrite : $Y = 57.181 + 0.923 x$,

$Y = \text{PADd en mmHg}$, $x = \text{hématocrite en \%}$;

($r = 0.503$, $t = 2.399$, $p < 0.05$).

§ 1a PAMc et la protéinurie : $Y = 108.983 + 11.943 x$,

$Y = \text{PAMc en mmHg}$, $x = \text{protéinurie en g/12 h}$;

($r = 0.515$, $t = 2.475$, $p < 0.05$).

§ 1a PADc et la protéinurie : $Y = 90.189 + 10.811 x$,

$Y = \text{PADc en mmHg}$, $x = \text{protéinurie en g/12 h}$;

($r = 0.490$, $t = 2.315$, $p < 0.05$).

§ 1a PADd et la protéinurie : $Y = 91.528 + 13.409 x$,

$Y = \text{PADd en mmHg}$, $x = \text{protéinurie en g/12 h}$;

($r = 0.469$, $t = 2.191$, $p < 0.05$).

Les pressions artérielles systoliques de même que la PAMd ne sont pas corrélées significativement avec ces deux paramètres hématologique et urinaire.

4.2 - Groupe des normotendus

Il est retrouvé une liaison significative entre :

§ 1a PAMc et l'hématocrite : $Y = 45.557 + 1.332 x$,

$Y = \text{PAMc en mmHg, } x = \text{hématocrite en \% ;}$

$(r = 0.524, t = 2.754, p < 0.02)$.

§ 1a PADc et l'hématocrite : $Y = 40.650 + 0.980 x$,

$Y = \text{PADc en mmHg, } x = \text{hématocrite en \% ;}$

$(r = 0.455, t = 2.287, p < 0.05)$.

§ 1a PAsc et l'hématocrite : $Y = 55.652 + 2.013 x$,

$Y = \text{PAsc en mmHg, } x = \text{hématocrite en \% ;}$

$(r = 0.564, t = 3.052, p < 0.01)$.

§ 1a PASd et l'hématocrite : $Y = 64.998 + 1.810 x$,

$Y = \text{PASd en mmHg, } x = \text{hématocrite en \% ;}$

$(r = 0.510, t = 2.653, p < 0.02)$.

§ 1a PAMd et l'hématocrite : $Y = 57.442 + 1.092 x$,

$Y = \text{PAMd en mmHg, } x = \text{hématocrite en \% ;}$

$(r = 0.435, t = 2.153, p < 0.05)$.

Par contre, il n'existe pas de corrélation significative entre les pressions artérielles et la protéinurie.

III - LES HORMONES VASOACTIVES

1 - Les catécholamines (tableau VII)

Nous n'avons pu obtenir de dosages que pour un certain nombre de transplantés : 10 dans le groupe des hypertendus traités et 12 dans le groupe des normotendus pour les formes totales, 16 dans le premier groupe et 20 dans le second pour les formes libres.

1.1 - Formes totales (figure 6)

Chez tous les transplantés, toutes les catécholamines totales se trouvent au dessus des normes du laboratoire et sont significativement plus élevés que chez les témoins.

Par contre, il n'y a pas de différence significative si on compare les deux groupes de transplantés entre eux.

1.2 - Formes libres (figure 7)

Il n'y a pas non plus de différence significative entre les deux groupes de transplantés et les valeurs obtenues sont soit dans les fourchettes normales du laboratoire, soit légèrement supérieures.

Néanmoins, les patients hypertendus ont toujours des taux de noradrénaline et d'adrénaline libres significativement plus élevés que les témoins ($p < 0,02$ et $< 0,01$ respectivement). Alors que seule

l'adrénaline libre est significativement plus élevée chez les transplantés normotendus vis-à-vis des témoins ($p < 0.01$).

1.3 - Etude de liaison avec la fonction rénale et les pressions artérielles

Nous n'avons pas trouvé de corrélation significative pour toutes les catécholamines libres ou totales avec la clairance de la créatinine. De même, si on regarde individuellement les résultats, le patient qui a la clairance la plus basse n'est pas celui qui a des taux de catécholamines les plus élevées.

De façon plus intéressante, nous avons trouvé que les niveaux de PAMc et PADc sont corrélés significativement avec le taux de noradrénaline libre, si nous analysons l'ensemble des valeurs pour tous les transplantés ; les équations de régression sont les suivantes :

$$\S Y = 74.582 + 4.847 x ;$$

Y = PADc en mmHg, x = noradrénaline libre en nmol/l ;

(r = 0.342 ; t = 2.123, $p < 0.04$) (figure 8).

$$\S Y = 92.621 + 5.101 x,$$

Y = PAMc en mmHg, x = noradrénaline libre en nmol/l) ;

(r = 0.329, t = 2.032, $p < 0.05$).

Par contre, cette signification disparaît, si on analyse séparément les valeurs des deux groupes.

2 - La rénine active et l'aldostérone (tableau VIII) (fig 9)

Pour ne pas fausser l'interprétation des résultats, nous avons exclus les valeurs des 3 patients hypertendus traités par inhibiteur d'enzyme de conversion.

Ainsi, il n'est pas trouvé de différence significative entre les taux de rénine active et d'aldostérone des trois groupes.

3 - L'hormone anti-diurétique (tableau VIII) (figure 10)

Il n'y a pas de différence significative aussi bien entre chaque groupe de transplantés et le groupe témoins que les transplantés entre eux.

4 - Le facteur natriurétique auriculaire (tableau VIII)

(figure 10)

Il n'y a pas non plus de différence significative entre les trois groupes d'étude.

	Groupe A (HTA traités)	Groupe B (normo TA)	p
Taux CyA (ng/ml)	147.0 \pm 7.8 (n = 19)	142.6 \pm 7.6 (n = 22)	NS
Hématocrite (%)	41.2 \pm 1.5 (n = 19)	36.7 \pm 1.0 (n = 22)	<0.02
Hémoglobine (g/dl)	14.2 \pm 0.5 (n = 19)	12.8 \pm 0.3 (n = 22)	<0.02
Natrémie (mmol/l)	139.6 \pm 0.7 (n = 19)	139.6 \pm 0.5 (n = 22)	NS
Fe Na ⁺	1.08 \pm 0.14 (n = 19)	1.11 \pm 0.12 (n = 22)	NS
Osmolalité sanguine (mosmol/kg)	294.5 \pm 1.7 (n = 19)	295.1 \pm 1.4 (n = 22)	NS
Créatinine plasmatique (nmol/l)	127.4 \pm 3.7 (n = 19)	122.4 \pm 3.9 (n = 22)	NS
Clairance de la créatinine (ml/mn/1.73 m ²)	73.0 \pm 4.8 (n = 19)	77.3 \pm 7.1 (n = 22)	NS
Calcémie (mmol/l)	2.44 \pm 0.02 (n = 18)	2.49 \pm 0.05 (n = 18)	NS
Protides totaux (g/l)	73.6 \pm 1.5 (n = 19)	73.2 \pm 0.9 (n = 22)	NS
Protéinurie (g/12 H)	0.275 \pm 0.10 (n = 19)	0.078 \pm 0.02 (n = 22)	<0.05

Tableau III : Paramètres biologiques non hormonaux
(moyenne \pm ESM. n : nombre de patients)

P/T2	Femmes	Hommes
Groupe A (HTA traités)	23.42 + 0.94 (\bar{n} = 6)	24.53 + 0.75 (\bar{n} = 13)
Groupe B (normo TA)	22.22 + 0.97 (\bar{n} = 14)	22.05 + 1.05 (\bar{n} = 8)
Témoins	21.19 + 0.85 (\bar{n} = 5)	22.79 + 0.88 (\bar{n} = 5)

NS indicates no significant difference between groups within each gender column.

Tableau IV : Index de masse corporelle
(moyenne \pm ESM - n : nombre de patients)

Fréquence cardiaque (par mn)	clinostatisme	orthostatisme
Groupe A (HTA traités)	64.21 + 3.07 (\bar{n} = 19)	77.00 + 3.50 (\bar{n} = 19)
Groupe B (Normo TA)	66.59 + 2.07 (\bar{n} = 22)	78.41 + 2.27 (\bar{n} = 22)
Témoins	66.80 + 1.93 (\bar{n} = 10)	80.80 + 3.48 (\bar{n} = 10)

NS indicates no significant difference between groups within each condition column.

Tableau V : Variations de la fréquence cardiaque
(moyenne \pm ESM - n : nombre de patients)

	CLINOSTATISME			ORTHOSTATISME		
	PASC	PADC	PAMc	PASd	PADD	PAMd
Groupe A (HTA traités) n = 19	150.4 ± 3.2 p < 10 ⁻⁴	93.3 ± 2.1 p < 10 ⁻⁶	112.3 ± 2.2 p < 10 ⁻⁶	151.6 ± 4.4 p < 0.001	95.2 ± 2.8 p < 10 ⁻⁴	114.0 ± 3.1 p < 10 ⁻⁴
Groupe B (Normo TA) n = 22	129.6 ± 3.6 p < 0.01	76.6 ± 2.2 p < 0.05	94.5 ± 2.6 p < 0.02	131.5 ± 3.6 p < 0.001	80.6 ± 2.2 NS	97.6 ± 2.5 p < 0.05
Témoins n = 10	111.2 ± 3.9	68.5 ± 2.1	82.7 ± 2.6	114.2 ± 3.0	75.5 ± 2.3	88.4 ± 2.3

Tableau VI : Pressions artérielles (en mmHg. moyenne ± ESM. n = nombre de patients)

PAS : pression artérielle systolique. PAD : pression artérielle diastolique
 PAM : pression artérielle moyenne. c : couchée. d : debout.

	Noradrénaline totale (nmo1/l)	Adrénaline totale (nmo1/l)	Dopamine totale (nmo1/l)	Noradrénaline libre (nmo1/l)	Adrénaline libre (nmo1/l)
Groupe A (HTA traités)	16.49 + 2.06 (n̄ = 10)	2.37 + 0.62 (n̄ = 10)	52.44 + 6.42 (n̄ = 10)	2.22 + 0.24 (n̄ = 16)	0.54 + 0.06 (n̄ = 16)
Groupe B (Normo TA)	17.30 + 2.16 (n̄ = 12)	2.76 + 0.63 (n̄ = 12)	47.11 + 5.63 (n̄ = 12)	1.88 + 0.19 (n̄ = 20)	0.56 + 0.07 (n̄ = 20)
Témoins	5.83 + 0.84 (n̄ = 10)	0.81 + 0.09 (n̄ = 10)	19.71 + 2.10 (n̄ = 10)	1.37 + 0.15 (n̄ = 10)	0.24 + 0.03 (n̄ = 10)
	NS	NS	NS	NS	NS
	p < 0.001	p < 0.05	p < 0.001	p < 0.02	p < 0.01
	p < 0.001	p < 0.02	p < 0.001	NS	p < 0.01

Tableau VII : Catécholamines plasmatiques totales et libres
(moyenne ± ESM. n : nombre de patients)

	Rénine active (ng/l)	Aldostérone (pgm/l)	Hormone anti-diurétique (pg/ml)	Facteur natriurétique auriculaire (pg/ml)
Groupe A (HTA traités)	30.94 + 3.66 (\bar{n} = 16)	221.37 + 25.20 (\bar{n} = 16)	6.67 + 0.69 (\bar{n} = 19)	25.27 + 3.43 (\bar{n} = 18)
Groupe B (Normo TA)	23.21 + 2.08 (\bar{n} = 22)	159.14 + 34.70 (\bar{n} = 22)	5.86 + 0.48 (\bar{n} = 22)	28.07 + 4.83 (\bar{n} = 22)
Témoins	26.10 + 2.13 (\bar{n} = 10)	261.30 + 52.06 (\bar{n} = 10)	7.07 + 1.34 (\bar{n} = 10)	21.49 + 1.96 (\bar{n} = 10)

NS indicates no significant difference between groups for each parameter.

Tableau VIII : Rénine active, aldostérone, hormone anti-diurétique et facteur natriurétique auriculaire.
(moyenne \pm ESM. n : nombre de patients)

CHAPITRE VI

DISCUSSION

Parmi tous les transplantés rénaux sous CyA suivis au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges jusqu'en février 1992, ayant une fonction rénale stable (créatinine $< 160 \mu\text{mol/l}$), 60.3 p. cent ont développé une hypertension artérielle ayant nécessité la mise en route d'un traitement anti-hypertenseur (en tenant compte des patients exclus de l'étude). Cette fréquence d'hypertension artérielle correspond aux données de la littérature (80, 91).

Une bithérapie a été nécessaire chez 16 patients (42 p. cent) pour obtenir un contrôle satisfaisant de la pression artérielle. Cela confirme l'impression de certains auteurs que cette hypertension est une cause non négligeable de morbidité chez les transplantés rénaux, si ce n'est pas la première (11, 80).

Sauf pour un patient, le délai de survenue de l'hypertension est inférieur à un an après la transplantation pour les patients de notre étude (moyenne : 3.85 ± 1.39 mois).

Néanmoins, aucun de nos transplantés n'a développé de forme sévère d'hypertension.

Les mécanismes physiopathologiques de cette hypertension post-transplantation sont toujours mal précisés et il semble bien que la CyA soit venue compliquer ce problème, par son effet hypertenseur propre dont les mécanismes sont également complexes et non résolus (25).

Nous nous sommes attachés à essayer d'éclairer une partie de ces mécanismes en étudiant comparativement l'état des hormones vaso-actives chez des transplantés rénaux hypertendus et normotendus sous CyA.

Nous pouvons déjà remarquer que tous les patients hypertendus ont au moins un facteur de risque ou plus, parmi ceux qui sont reconnus pour favoriser la survenue de l'hypertension artérielle post-transplantation. Cela va donc bien dans le sens du caractère multifactoriel de sa survenue, constaté également dans la littérature (9', 11, 91).

I - ANALYSE DES FACTEURS CLINIQUES ET DEMOGRAPHIQUES

Malgré le traitement anti-hypertenseur, nous constatons que les patients hypertendus ont gardé des chiffres tensionnels significativement plus élevés que les patients normotendus et les sujets témoins. Ceci peut être dû en partie à leur âge moyen plus avancé bien que de façon non significative sauf vis-à-vis des témoins. Ce qui explique que ceux-ci ont également des chiffres plus bas que les patients normotendus.

Comme d'autres auteurs (22, 47, 62, 90), nous n'avons pas trouvé d'influence significative :

- du sexe,
- du type de néphropathie originelle,
- de la durée de dialyse avant la transplantation,
- de l'existence ou non d'un traitement anti-hypertenseur en dialyse.

Par contre, contrairement à ces mêmes auteurs, nous n'avons pas trouvé que le poids était significativement différent entre les deux groupes de transplantés.

Il faut aussi signaler que HUYSMANS et coll. ont trouvé une incidence significativement plus faible de l'hypertension artérielle post-transplantation chez des patients atteints initialement de néphropathies interstitielles chroniques par rapport aux glomérulopathies (46).

Tous nos patients ont reçu des reins de cadavre et tous, sauf un, ont gardé au moins un rein propre. De ce fait, nous ne pouvons établir l'influence de la binéphrectomie, ni de l'origine du rein dans la fréquence de survenue de l'hypertension artérielle. Nous pouvons néanmoins remarquer que le patient ayant eu une binéphrectomie préalable est resté normotendu de même que les trois qui ont eu une uninéphrectomie.

Par ailleurs, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes, concernant aussi bien la dose d'entretien de Prednisone, d'Azathioprine que de CyA. Cela concorde bien avec l'impression d'autres auteurs d'une très faible influence de la dose d'entretien des corticoïdes (2,47,62).

Par contre, dans le groupe des hypertendus, le nombre de bolus de M-Prednisolone à 1 an est significativement plus élevé que dans le groupe des normotendus. Ceci suggère donc le rôle possiblement favorisant

des fortes doses de corticoïdes dans la g n se de l'hypertension. Ce fait aussi a été souligné par LUKE (62).

Bien que le nombre de rejets aigus à un an ne diffère pas significativement entre les deux groupes, on note qu'il est quand même plus élevé chez les hypertendus, ce qui peut jouer un rôle par l'intermédiaire du nombre de bolus de corticoïdes. Dans la littérature, certains auteurs ont trouvé un nombre de rejets aigus à un an significativement plus élevé dans le groupe des hypertendus (46) et d'autres non (2).

Nous remarquons de plus que la protéinurie est significativement plus élevée chez les patients hypertendus. Ce fait a également été constaté par HUYSMANS et coll. (46); les autres équipes ne semblent pas avoir étudié ce paramètre. Néanmoins, JACQUOT et coll. (47) ont retrouvé une prédominance de lésions glomérulaires chez les hypertendus. Ceci suggère fortement le rôle d'un facteur rénal, soit dans la survenue de l'hypertension artérielle, soit dans son maintien. En effet, cette protéinurie peut représenter une atteinte rénale aussi bien primitive que secondaire à l'hypertension artérielle. Dans le premier cadre, nous évoquerons plutôt les néphropathies récurrentes ou de novo, étant donné que la fonction rénale est stable et similaire dans les deux groupes de transplantés. La pathogénie de l'hypertension artérielle post-transplantation se rapprocherait alors de celle de l'hypertension secondaire à une néphropathie chronique.

Le rôle de l'hématocrite est plus difficile à préciser, d'autant qu'il n'a pas été étudié dans la littérature et dans le domaine de l'hypertension artérielle post-transplantation. Il est probable que ce rôle est faible dans la gênèse même de cette hypertension. En effet, dans notre groupe de transplantés hypertendus, nous pouvons remarquer deux choses :

§ la possibilité d'une élévation artificielle de la moyenne de l'hématocrite par la présence de 4 patients à tendance polyglobulique et par le nombre relativement faible de l'échantillon (n = 19),

§ pour les 4 patients pré-cités, l'apparition de l'hypertension est beaucoup plus précoce que cette élévation exagérée de l'hématocrite.

WICKRE et coll. (92) n'ont pas trouvé de différence dans la fréquence de l'hypertension entre deux groupes de transplantés rénaux, l'un étant polyglobulique, l'autre non.

Néanmoins, nous avons quand même trouvé une corrélation entre la pression artérielle diastolique et l'hématocrite pour les deux groupes de transplantés. Ce paramètre pourrait donc jouer un rôle dans le maintien de l'hypertension, par le biais d'une augmentation de la viscosité sanguine. Ce mécanisme se rapprocherait alors de celui qui a été également évoqué dans l'hypertension des malades traités par érythropoïétine recombinante humaine (76', 80').

II - ETAT DES HORMONES VASOACTIVES CHEZ LE TRANSPLANTE RENAL SOUS CICLOSPORINE. HYPOTHESES SUR LEURS ROLES RESPECTIFS DANS LA PATHOGENIE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE LIEE A CETTE DROGUE

1 - Les catécholamines plasmatiques

Diverses études expérimentales et humaines ont montré l'existence d'une stimulation du système nerveux sympathique sous traitement par la CyA, mais surtout par le biais d'un enregistrement du potentiel d'action nerveux. Paradoxalement, dans la plupart de ces études, les dosages plasmatiques ont montré des taux de catécholamines non modifiés par rapport aux sujets normotendus et/ou témoins (29, 81, 86). SCHERRER et coll. (81), tout en constatant une hyperactivité nerveuse sympathique (au niveau du muscle jambier) chez le transplanté cardiaque sous CyA, ont quand même trouvé une discrète élévation de la noradrénaline plasmatique comparativement aux témoins.

Il faut souligner la nécessité de techniques très sensibles pour le dosage plasmatique des catécholamines qui sont physiologiquement à des taux faibles (40). De plus, il existe de nombreux facteurs qui peuvent modifier leur taux plasmatique, même en situation non pathologique (18,75).

Tous nos patients transplantés ont montré des taux de catécholamines libres ou totales comparables entre les deux groupes. Tous ont eu des taux de catécholamines totales significativement plus élevés que les sujets témoins. Par contre, seuls les patients hypertendus ont un taux de noradrénaline libre élevé de façon

significative par rapport aux témoins. Comme pour l'hématocrite, nous pourrions envisager une pseudo-élévation des résultats par le nombre relativement faible des effectifs. Néanmoins, le fait que cette différence entre les deux groupes de transplantés ne concerne que la noradrénaline libre est quand même troublant. De plus, bien que de façon non significative, le groupe des hypertendus traités a un niveau un peu plus élevé de cette hormone que le groupe des normotendus. Et surtout, nous avons trouvé une corrélation positive significative entre les pressions artérielles diastolique et moyenne en clinostatisme et le taux de noradrénaline libre pour l'ensemble de nos patients transplantés. Or, cette hormone est considérée comme la forme la plus active et la plus représentative du tonus adrénérgique (18, 40). Ceci peut donc suggérer un index d'activité sympathique légèrement plus élevé chez les patients hypertendus sous CyA.

Or, certains auteurs ont démontré que la CyA augmenterait la sensibilité vasculaire aux substances vasoconstrictrices telles que la noradrénaline (36, 38, 57, 80). Une discrète élévation de son taux pourrait alors favoriser le développement d'une hypertension artérielle et son maintien ultérieur. Sans oublier également que tous ces patients ont été dialysés pendant un certain temps avant d'être transplantés, et que d'autres études ont aussi suggéré des modifications de la paroi vasculaire lisse du sujet dialysé (76'). De par leur persistance même après disparition du stimulus adrénérgique, ces modifications pourraient contribuer également au maintien de l'hypertension artérielle.

D'autre part, nous remarquons que malgré des chiffres de créatinine stables inférieurs à $160 \mu\text{mol/l}$, les deux groupes de transplantés ont quand même une insuffisance rénale modérée, de façon

comparable. Cet état pourrait donc expliquer qu'ils aient des taux plus élevés de catécholamines vis-à-vis des témoins. En effet, pour beaucoup d'auteurs, leur taux est retrouvé élevé, même si l'atteinte de la fonction rénale est modérée (27, 59), bien que ces résultats soient contestés par d'autres (56).

En dépit de cela, étant donné l'absence de corrélation avec la clairance de la créatinine et compte tenu de l'effet vasopresseur de la noradrénaline libre, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'augmentation même modérée de cette hormone pourrait contribuer à la gênèse de l'hypertension artérielle liée à la CyA. De par notre étude, nous estimons donc que le système nerveux sympathique joue certainement un rôle dans le mécanisme multifactoriel de l'hypertension artérielle liée à la CyA.

2 - Le système rénine-angiotensine-aldostérone

Diverses études ont montré que le traitement par inhibiteur calcique affectait peu le niveau de l'activité rénine plasmatique et les taux d'aldostérone, que ce soit en aigu ou en chronique (14, 52). On peut donc estimer que les valeurs obtenues dans le groupe des hypertendus, en excluant les patients sous inhibiteur d'enzyme de conversion, sont peu influencées par les thérapeutiques.

Dans notre étude, il n'y a pas de différence significative entre les taux de rénine active et d'aldostérone des 2 groupes de transplantés. Ces valeurs sont également comparables à celles des témoins.

Ces résultats sont assez concordants avec ceux d'autres équipes (7, 24, 85), suggérant ainsi que le rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone n'est pas très important dans l'hypertension artérielle liée à la CyA. Certaines études ont même trouvé une inhibition relative de l'activité de ce système (4, 29). Ce type d'hypertension artérielle se rapprocherait donc plutôt du modèle d'hypertension artérielle essentielle à rénine normale ou basse (91).

3 - L'hormone anti-diurétique (ADH ou vasopressine)

Certains auteurs ont montré que cette hormone aurait un puissant effet vaso-constricteur sur les cellules du muscle lisse vasculaire aussi bien in vitro qu'in vivo (88). Paradoxalement, dans le syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone anti-diurétique, il n'est pas classique de rencontrer une hypertension artérielle. De même, d'autres auteurs n'ont pas trouvé d'élévation des chiffres de pression artérielle lors d'une perfusion intra-veineuse d'arginine-vasopressine synthétique (73).

Ainsi, le rôle et la place de l'ADH dans la pathogénie de l'hypertension artérielle essentielle restent très controversés (6). Selon THIBONNIER (88), il semble que ce rôle consiste surtout à maintenir un niveau correct de pression artérielle dans les occasions où l'homéostasie sanguine risque d'être menacée. C'est donc dans les situations d'hypovolémie telles qu'une déshydratation ou une hémorragie que l'ADH semble avoir le rôle le plus actif.

En l'absence d'autres études comparatives avec des sujets sains ou normotendus, nous pouvons seulement dire que chez nos transplantés, les taux d'ADH ne diffèrent pas significativement aussi bien entre les deux groupes de transplantés que vis-à-vis des sujets témoins.

Si ces variations sont réellement dépendantes de celles du volume plasmatique, ce résultat ne paraît pas surprenant puisqu'il n'y a pas de signe évident d'hypovolémie chez tous les patients transplantés, qu'ils soient hypertendus ou non. Cela est bien reflété par une fraction d'excrétion urinaire du sodium qui est assez semblable dans les deux groupes et proche de la normale, égale à 1.

Nous pouvons même noter que les sujets témoins ont des taux d'ADH légèrement plus élevés que les transplantés. Ceci peut être lié au fait que tous les prélèvements ont été réalisés chez des personnes à jeun. De ce fait, il peut exister un état de déshydratation relative qui contribuerait alors à entraîner une élévation réactionnelle du taux de ce peptide, montrant ainsi une adaptation appropriée.

De notre étude, il ressort donc que l'ADH semble occuper une faible place dans la pathogénie de l'hypertension artérielle liée à la CyA. Ce qui ne concorde pas avec l'avis de certains auteurs (65).

4 - Le facteur natriurétique auriculaire (ANF)

Il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes de sujets. Cela n'est pas non plus surprenant car, comme pour l'ADH, il semble que le stimulus le plus important de la sécrétion d'ANF est la

variation du volume plasmatique (1). Cela est reflété d'ailleurs, par une variation parallèle du taux d'ANF et de la fraction d'excrétion urinaire du sodium, si on considère individuellement chaque groupe de transplantés. Et si l'on se réfère aux protides totaux comme indice de la volémie, celle-ci est normale aussi bien chez les transplantés hypertendus que normotendus.

Nos résultats ne concordent donc pas avec ceux de DERAY et coll. (30). Ceux-ci ont en effet trouvé une élévation du taux d'ANF chez des patients traités par CyA pour une uvéite. Cette élévation semblait liée à un effet de rétention sodée occasionné par cette drogue. Il faut quand même remarquer que leur étude a été faite à une période assez précoce après le début du traitement (au plus tard un mois après) et chez des malades en situation d'apport sodé contrôlé. Il est donc possible que les modifications constatées tendent à disparaître en phase chronique de traitement, ce qui est le cas de nos transplantés. De plus notre étude ayant porté sur des patients vus en consultation externe, l'apport sodé ne peut donc être contrôlé. Cela peut également expliquer la discordance de nos résultats.

Par ailleurs, contrairement à d'autres équipes (17,77), nous n'avons pas trouvé de relation entre le taux d'ANF et la fonction rénale, nos patients normotendus ayant à la fois la meilleure clairance de la créatinine et le taux d'ANF le plus élevé.

D'autres études comparatives nous paraissent donc nécessaires pour préciser le rôle de l'ANF dans les mécanismes physiopathologiques de l'hypertension artérielle liée à la CyA.

CONCLUSION

La Ciclosporine A (CyA) a certainement permis un progrès fantastique, ces dernières années, dans le domaine de la transplantation rénale par une prolongation significative de la durée de survie du greffon, en diminuant le nombre et la sévérité des épisodes de rejet. Cet effet bénéfique, de même que son absence de myélotoxicité, ont été également déterminants dans les autres domaines de la transplantation (cardiaque, hépatique, moëlle osseuse, coeur-poumon ou multi-organes).

Cependant, l'augmentation de l'incidence de l'HTA post-transplantation reste une véritable préoccupation. Cette préoccupation est justifiée par le fait que l'HTA est le principal facteur de risque cardio-vasculaire et que les maladies cardio-vasculaires constituent une cause importante de morbidité et de mortalité en transplantation rénale. L'effet hypertenseur propre de la CyA semble bien réel puisque l'HTA survient également chez des patients non transplantés rénaux dont la fonction rénale était auparavant normale. De plus, cette HTA survient même chez des patients qui semblent avoir une bonne fonction rénale, ce qui suggère que la néphrotoxicité de cette drogue ne paraît pas toujours en cause.

Dans notre expérience chez le transplanté rénal, nous retrouvons plusieurs facteurs associés qui ont été évoqués dans le mécanisme de l'HTA post-transplantation, en plus du traitement par la CyA. Ainsi, le nombre de bolus de corticoïdes à un an est plus élevé

dans le groupe des transplantés hypertendus. Il en est de même pour la protéinurie, ce qui suggère fortement un facteur rénal surajouté soit dans la survenue, soit dans le maintien de l'HTA (atteinte rénale primitive ou secondaire).

Les taux de rénine active et d'aldostérone ne diffèrent pas significativement entre les 2 groupes de transplantés hypertendus et normotendus, ni par rapport aux sujets témoins. Ce résultat correspond aux données de la littérature, suggérant une faible modification du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le transplanté rénal traité par CyA (29, 85).

Contrairement à d'autres auteurs (30, 85), nous n'avons pas non plus retrouvé de différence significative des taux d'hormone anti-diurétique et de facteur natriurétique auriculaire, entre les 3 groupes étudiés.

Concernant les catécholamines, avec une méthode précise de dosage (55), les formes totales sont toutes significativement élevées par rapport aux témoins mais sont comparables entre les deux groupes de transplantés. Par contre, pour la noradrénaline libre, bien qu'il n'y ait pas de différence significative entre les 2 groupes de transplantés, seuls les malades hypertendus ont des taux significativement plus élevés vis-à-vis des sujets témoins. Nous pensons donc que le système nerveux sympathique et les catécholamines jouent probablement un rôle substantiel dans le caractère multifactoriel de la pathogénie de l'HTA liée à la CyA. Ceci concorde bien avec l'avis d'autres auteurs, bien

qu'ils n'aient pas constaté de variation biologique significative du taux des catécholamines mais plutôt une stimulation par enregistrement de l'activité nerveuse sympathique (68, 69, 71, 81).

ANNEXES

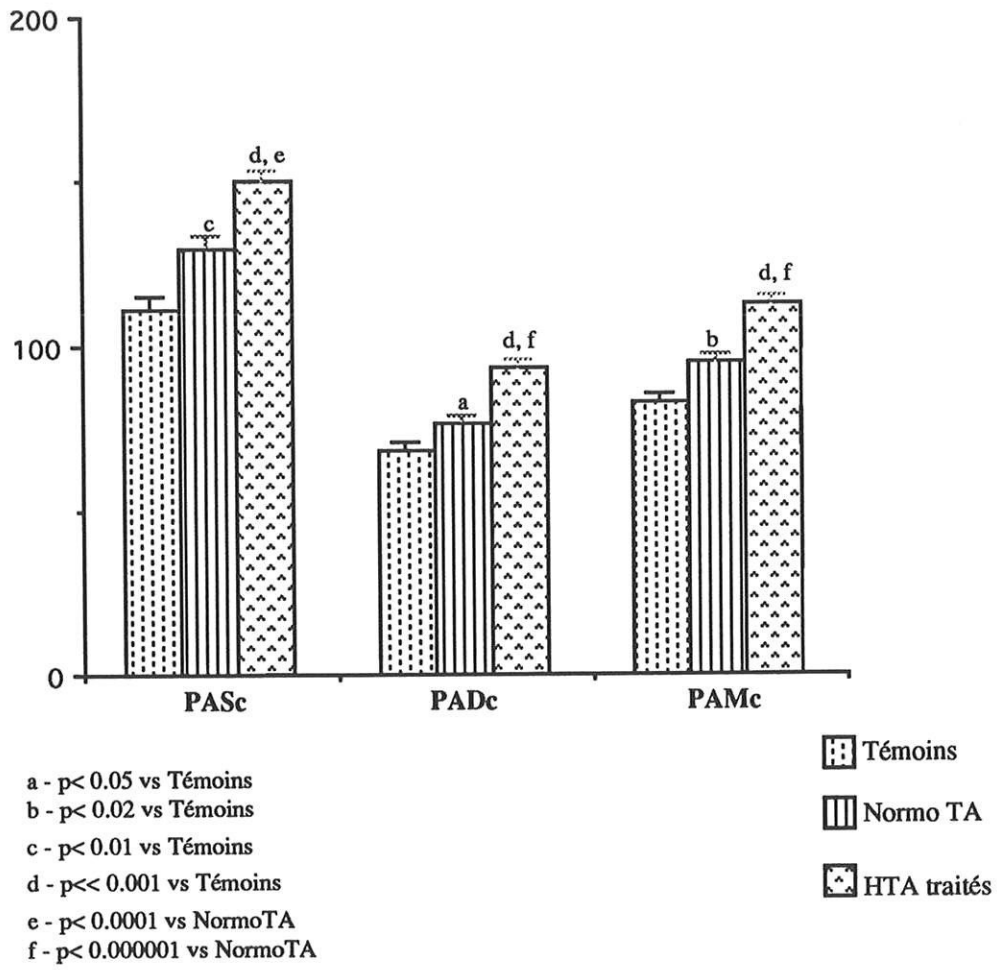


Figure 2 : PRESSIONS ARTERIELLES en CLINOSTATISME (mmHg)

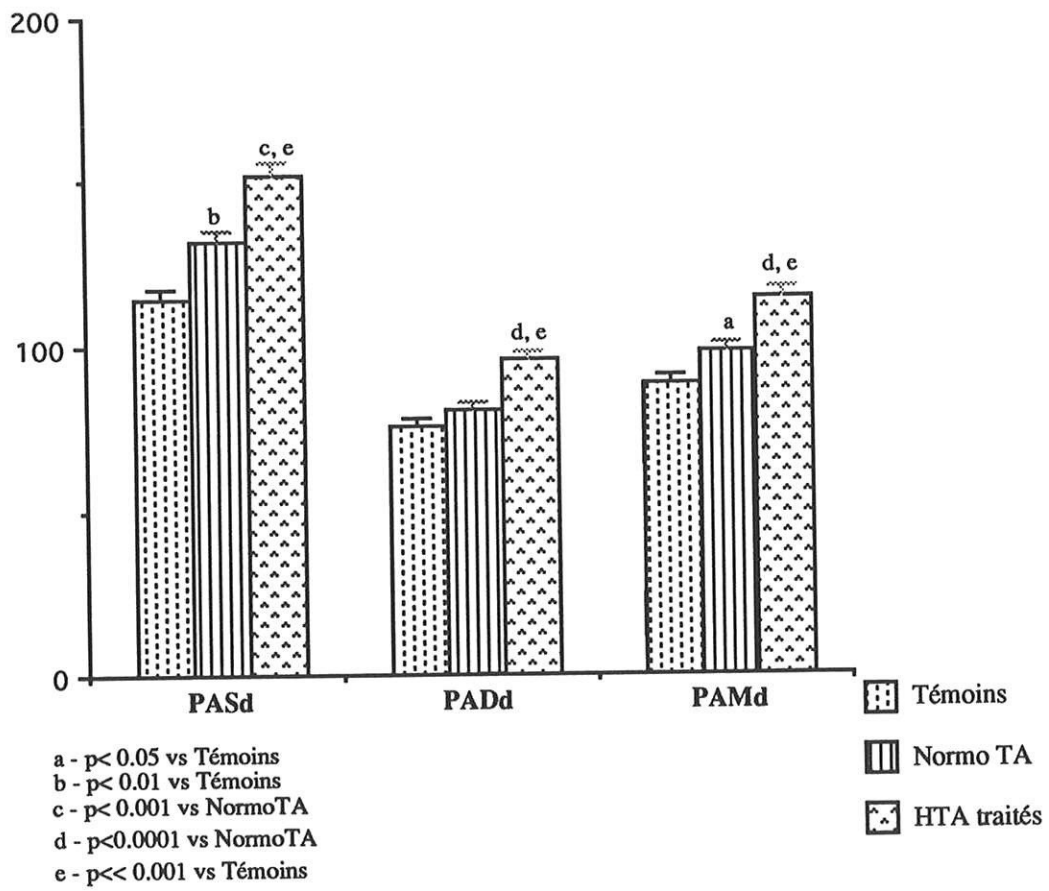


Figure 3 : PRESSIONS ARTERIELLES en ORTHOSTATISME
(mmHg)

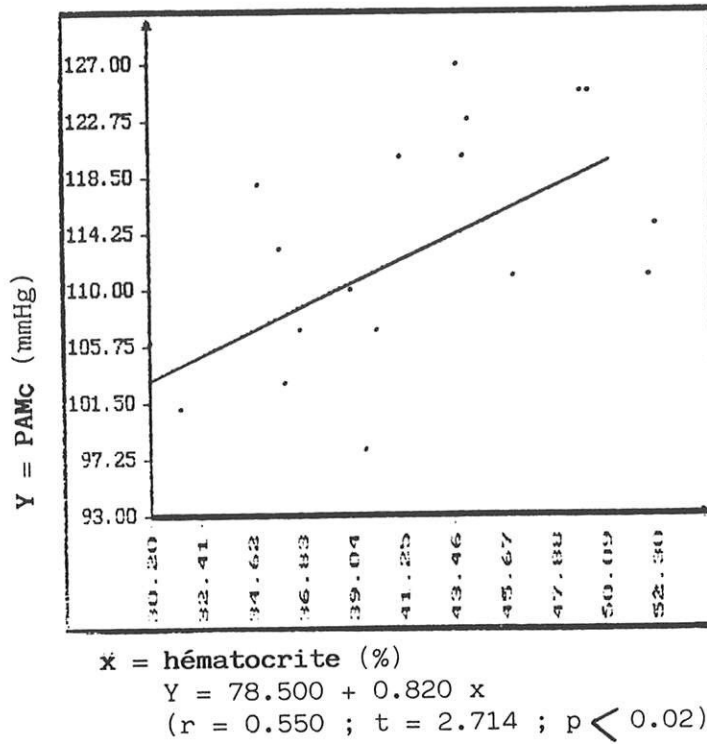


Figure 4 : Courbe de corrélation entre la PAMc et l'hématoците pour les transplantés hypertendus

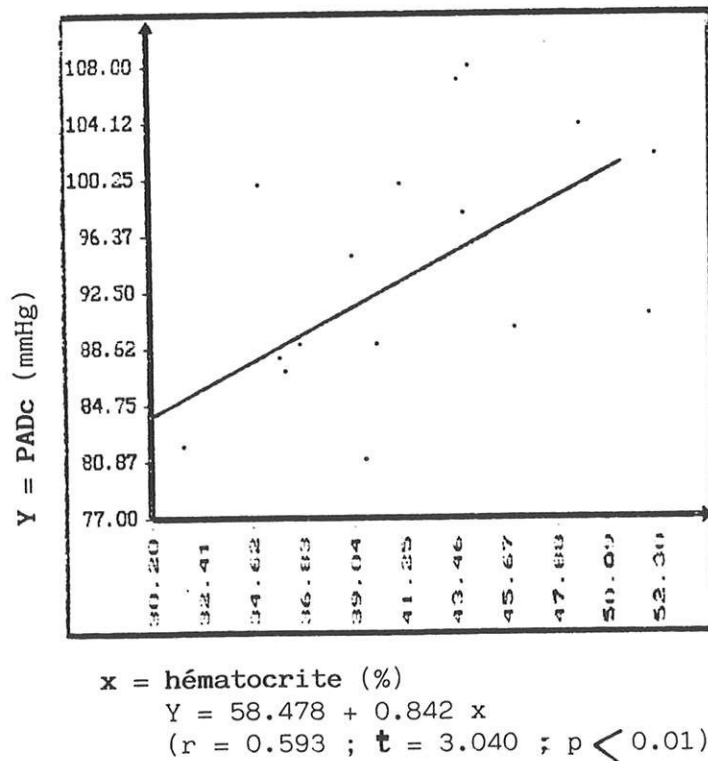


Figure 5 : Courbe de corrélation entre la PADc et l'hématoците pour les transplantés hypertendus

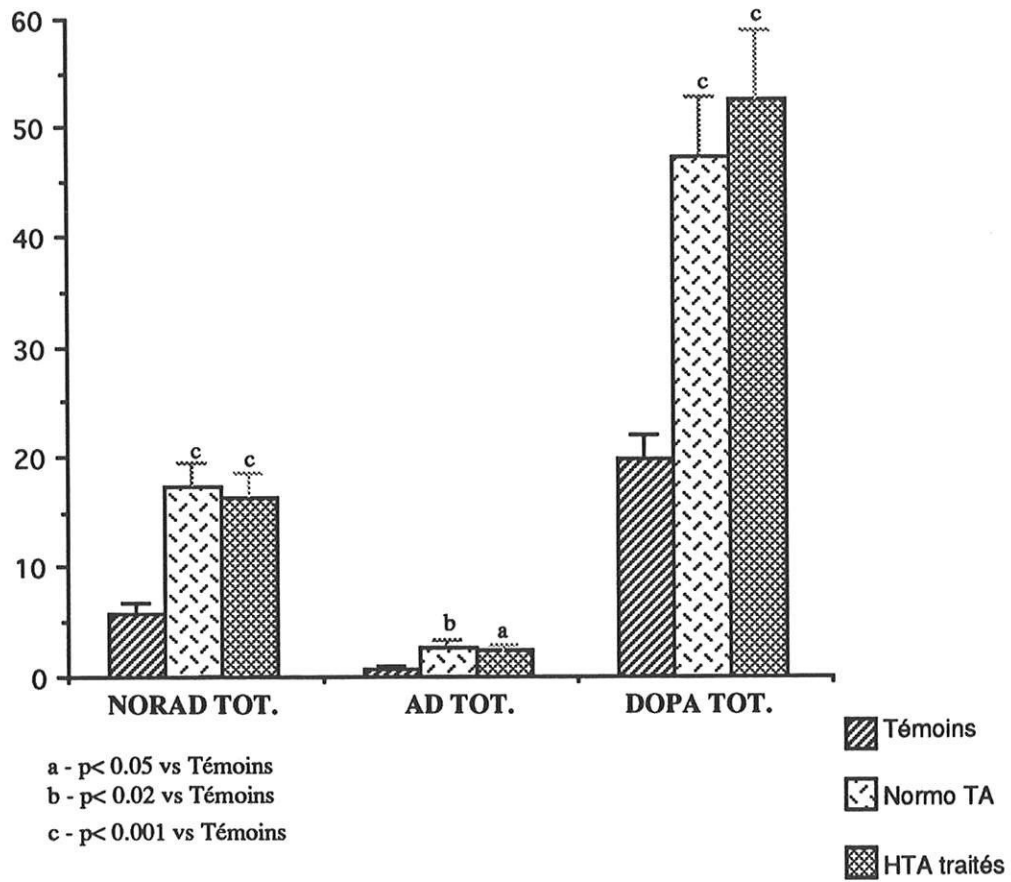


Figure 6 : CATECHOLAMINES TOTALES
(nmo/l)

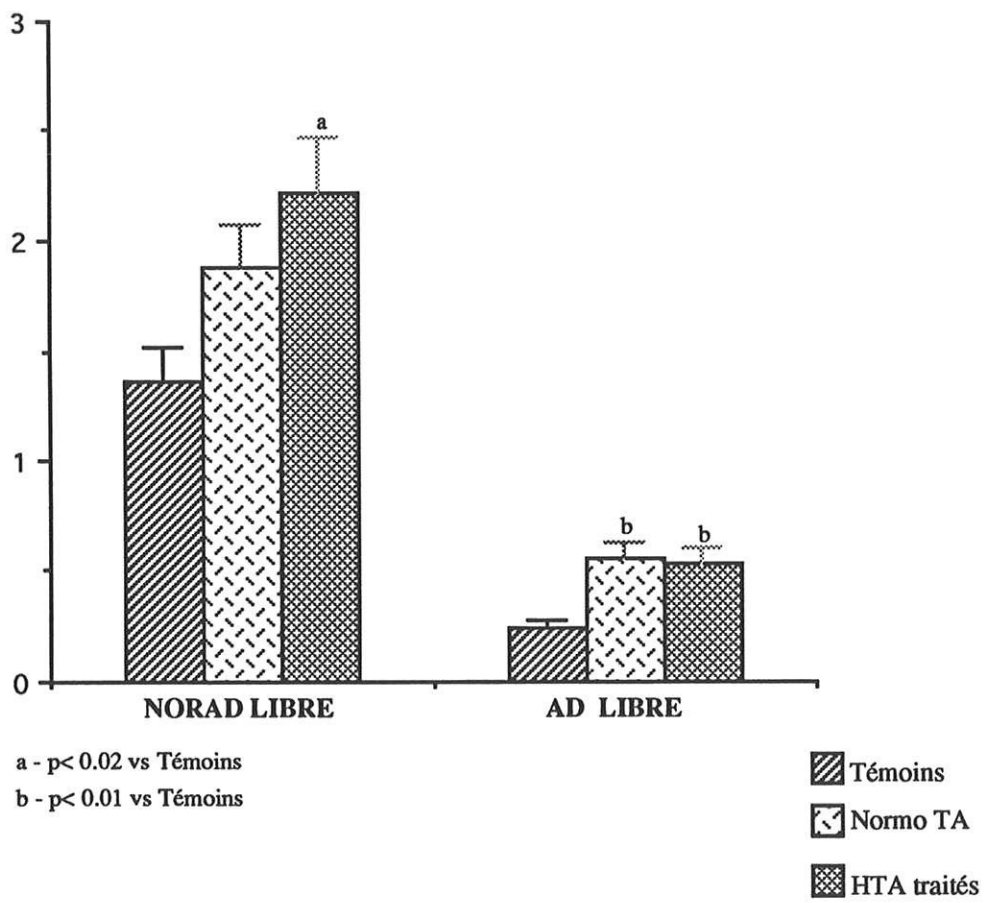
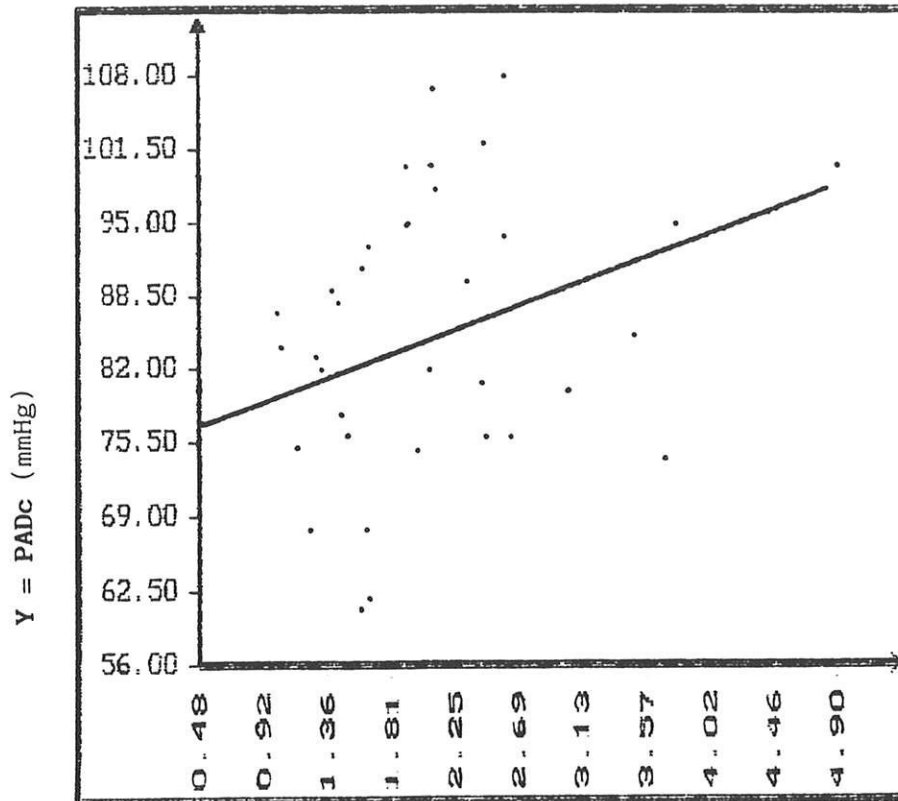


Figure 7 : CATECHOLAMINES LIBRES (nmol/l)



$x = \text{noradrénaline libre (nmol/l)}$
 $Y = 74.582 + 4.847 x$
($r = 0.342$; $t = 2.123$; $p = 0.04$)

Figure 8 : Courbe de corrélation entre la PADc et l'hématocrite pour tous les transplantés rénaux

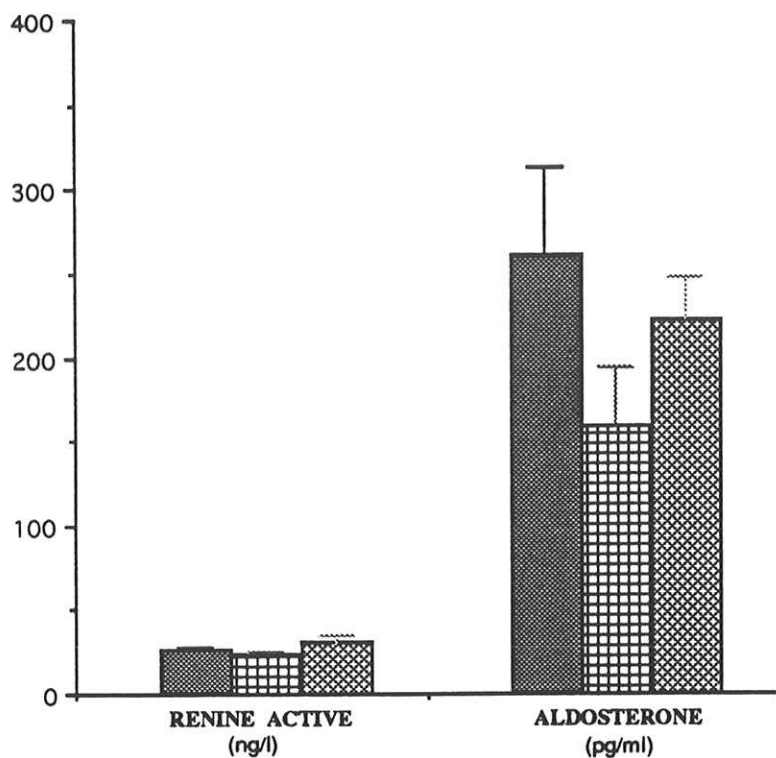


Figure 9 : RENINE ACTIVE et ALDOSTERONE

■ Témoins
▣ Normo TA
▤ HTA traités

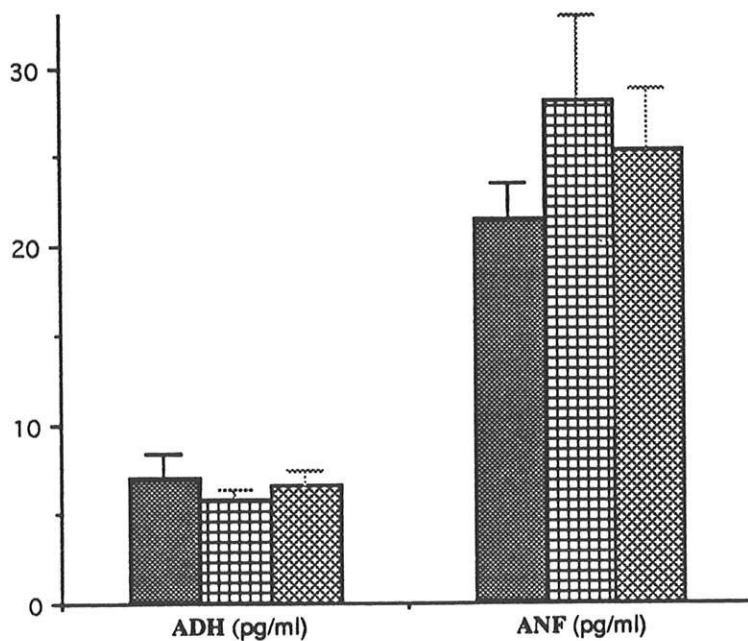


Figure 10 : HORMONE ANTI-DIURETIQUE (ADH) et FACTEUR NATRIURETIQUE AURICULAIRE (ANF).

Pat.	Sexe	Age	Neph.orig.	P/T2	Nb.rej.1 an	Nb.bolus 1 an	Ciclo mg/kg/j	CTC mg/j	AZA mg/j
A1	F	62,00	NIC	20,39	0	0	4,1	0	0
A2	M	61,50	URO	22,41	0	0	2,8	0	0
A2	M	62,50	NGC	29,00	0	0	4,6	0	0
A4	M	44,50	NGC	23,38	1	5	5,5	0	0
A5	F	52,00	NGC	24,25	0	0	2,4	0	100,0
A6	F	65,50	NGC	25,48	1	5	5,2	2,5	50,0
A7	M	45,50	NGC	24,69	1	5	4,4	0	100,0
A8	M	39,50	NGC	22,84	2	10	4,2	0	0
A9	M	30,00	NGC	19,88	2	10	7,9	10,0	62,5
A10	M	56,00	PKR	24,00	1	6	5,7	0	75,0
A11	M	52,50	PKR	23,84	0	0	4,1	0	0
A12	M	50,50	PKR	27,75	0	0	4,0	0	50,0
A13	M	29,00	NGC	22,84	3	15	5,2	0	0
A14	M	43,00	NE	23,03	0	0	5,8	0	0
A15	F	28,50	NE	25,56	1	5	5,1	0	75,0
A16	F	56,00	VASCUL	24,17	1	9	3,7	2,5	100,0
A17	F	59,50	PKR	20,70	0	0	5,3	0	0
A18	M	34,50	NE	26,54	2	8	4,6	0	0
A19	M	36,00	VASCUL	28,73	1	5	5,6	0	125,0
T1	M	47,00		23,14					
T2	F	32,00		21,91					
T3	F	36,00		23,05					
T4	F	27,00		22,14					
T5	F	29,00		18,13					
T6	F	36,00		20,70					
T7	M	44,00		25,25					
T8	M	47,00		19,75					
T9	M	29,00		22,64					
T10	M	31,00		23,18					
B1	M	39,00	NGC	20,31	0	0	4,6	0	0
B2	M	40,50	NGC	21,67	0	0	4,7	0	75,0
B3	M	30,00	NIC	28,35	3	12	4,9	0	0
B4	F	34,00	NGC	19,63	1	5	4,5	0	75,0
B5	F	43,00	NIC	18,02	1	5	5,8	0	0
B6	F	23,50	URO	21,61	1	5	6,7	7,5	50,0
B7	F	49,00	NE	27,29	0	0	3,8	0	0
B8	M	25,00	NGC	18,61	1	5	5,7	0	75,0
B9	F	58,00	NGC	19,71	0	0	7,6	2,5	0
B10	M	45,00	NGC	21,05	0	0	3,5	0	50,0
B11	F	56,00	PKR	26,81	0	0	4,3	0	0
B12	F	63,00	NIC	24,83	0	0	3,9	0	0
B13	F	32,00	NIC	26,67	0	0	5,8	0	0
B14	F	41,00	NIC	20,31	0	0	3,1	0	0
B15	M	36,00	NIC	20,19	0	0	6,8	7,5	75,0
B16	F	38,00	NIC	20,17	0	0	6,9	0	0
B17	M	40,00	URO	22,66	0	0	3,1	0	0
B18	F	45,50	PKR	23,95	1	6	5,4	0	50,0
B19	F	60,50	NGC	23,92	0	0	4,4	0	0
B20	F	31,00	PKR	23,13	0	0	7,0	0	0
B21	M	52,00	NGC	23,53	0	1	4,7	0	62,5
B22	F	28,50	NGC	15,01	0	0	4,3	0	0

antiHTA en HD		PASc	PADc	PAMc	PASd	PADd	PAMd	FCc	FCd
11	NON	139	95	110	162	94	117	72	74
12	NON	158	100	120	138	89	105	86	100
13	NON	165	98	120	163	99	120	81	96
14	NON	133	81	98	104	72	83	91	110
15	NON	153	100	118	154	101	119	80	87
16	NON	163	88	113	166	90	115	45	51
17	OUI	140	102	115	144	99	114	60	88
18	NON	168	107	127	166	121	136	56	70
19	NON	140	82	101	147	93	111	48	62
110	NON	151	91	111	161	104	123	59	69
111	NON	143	89	107	135	86	102	64	79
112	NON	176	100	125	182	106	131	58	72
113	NON	153	90	111	151	87	108	50	60
114	OUI	154	108	123	177	109	132	59	76
115	OUI	135	87	103	138	98	111	59	78
116	NON	155	82	106	159	82	108	54	57
117	OUI	123	77	93	118	76	90	72	78
118	NON	142	89	107	153	95	114	52	67
119	NON	166	104	125	162	108	126	74	89
<hr/>									
T1		126	80	95	118	83	95	67	89
T2		94	59	70	107	70	82	71	94
T3		114	70	84	121	77	92	74	76
T4		100	64	76	112	70	84	60	74
T5		93	61	72	97	75	82	78	91
T6		106	68	81	108	76	87	68	91
T7		122	77	92	130	91	104	64	72
T8		113	70	85	117	65	82	63	60
T9		121	64	83	110	71	84	59	75
T10		123	72	89	122	77	92	64	86
<hr/>									
11	NON	151	95	114	158	100	119	66	77
12	NON	151	80	104	146	88	107	61	77
13	NON	117	61	80	118	66	83	93	104
14	NON	162	93	116	145	80	102	72	81
15	NON	111	68	82	121	79	93	75	98
16	NON	97	56	69	86	53	64	78	84
17	NON	132	78	96	114	78	90	65	96
18	NON	125	75	92	126	79	95	58	80
19	OUI	114	62	80	124	71	89	59	73
110	NON	141	83	102	141	86	104	70	83
111	NON	136	94	108	150	94	113	55	68
112	OUI	156	85	109	146	85	105	65	78
113	NON	123	76	92	123	76	92	67	81
114	NON	127	76	93	130	83	99	71	77
115	NON	143	84	104	158	97	117	57	66
116	OUI	136	80	99	132	80	97	76	80
117	NON	125	75	92	133	74	94	69	80
118	NON	130	74	93	124	77	93	49	64
119	NON	123	76	92	122	81	95	56	65
120	NON	108	68	82	135	78	97	63	78
121	NON	135	75	95	145	87	106	64	72
122	OUI	108	72	84	115	80	92	76	63

Pat.	NORAD TOT	AD TOT	DOPA TOT	NORAD LIBRE	AD LIBRE	RENINE ACT.	ALDOST.	ADH
A1	27,80	3,21	55,50	3,78	0,56	29	226	5,9
A2				4,90	0,69	28	81	9,8
A3				2,12	0,61	23	196	4,9
A4				2,43	0,93	29	427	3,3
A5				1,91	0,78	18	287	5,7
A6	17,90	2,32	41,53	1,45	0,16	28	129	4,8
A7				2,45	0,37	24	147	6,3
A8				2,10	0,79	30	216	8,2
A9	22,10	4,80	77,50	2,08	0,64	23	52	4,7
A10	22,30	5,90	92,80	1,60	0,65	81	362	13,5
A11	14,20	3,80	36,70	1,39	0,75	26	94	5,4
A12	12,70	0,64	64,40	2,07	0,48	27	174	6,2
A13	7,80	1,09	31,30	2,33	0,40	40	233	8,8
A14	14,90	0,64	32,60	2,59	0,16	27	374	4,1
A15	7,20	0,64	43,70	1,02	0,20	29	227	5,7
A16	18,00	0,64	48,40	1,32	0,40	44	348	3,6
A17						24	196	6,0
A18						41	182	5,8
A19						22	162	14,0
T1	5,70	0,82	17,45	1,16	0,16	18	193	6,3
T2	5,10	0,64	13,43	1,40	0,45	40	570	4,3
T3	13,00	0,68	23,20	2,38	0,26	31	507	4,1
T4	5,80	0,64	32,50	1,61	0,19	25	301	4,9
T5	5,90	1,38	26,00	1,66	0,27	18	228	5,5
T6	5,70	1,24	13,90	0,83	0,16	23	268	7,3
T7	3,50	0,64	12,60	0,76	0,16	21	104	4,0
T8	3,80	0,64	18,10	0,89	0,16	26	49	18,0
T9	5,20	0,75	25,00	1,37	0,22	30	233	9,8
T10	4,60	0,64	14,90	1,60	0,36	29	160	6,5
B1				1,92	0,44	42	82	4,2
B2				3,02	0,74	25	120	6,1
B3	27,00	7,70	77,10	1,59	1,09	45	770	4,4
B4	25,00	5,80	75,00	1,64	0,63	17	112	4,8
B5				1,25	0,60	14	206	5,2
B6				1,03	0,63	20	38	4,9
B7				1,46	1,00	13	116	4,5
B8				1,15	0,23	25	203	10,0
B9	22,40	2,13	49,70	1,64	0,39	15	111	5,3
B10	15,00	3,17	54,60	1,29	0,41	25	61	4,9
B11	29,60	4,50	64,70	2,59	0,47	19	93	7,4
B12	13,88	1,73	28,40	3,49	0,81	16	107	6,3
B13				2,63	0,77	22	176	6,6
B14				1,50	1,05	24	146	6,9
B15	9,60	1,39	59,60	1,04	0,21	27	56	6,9
B16	5,80	1,26	32,50	0,48	0,16	15	156	3,4
B17	8,80	1,56	34,80	2,00	0,61	38	99	5,4
B18	16,60	0,66	31,60	3,70	0,16	36	435	5,2
B19	16,20	0,64	41,90	2,46	0,16	25	248	3,3
B20	17,70	2,59	15,44	1,63	0,60	22	97	4,5
B21						5,6	44	5,2
B22						20	25	13,6

Pat.	ANF	Fe Na+	Na+ Sg	Osm Sg	Créat Sg	Clair.créat	Tx ciclo ng/ml	Protides
A1	14,25	0,98	144	300	124	65,5	205	76
A2	12,96	1,73	141	296	134	76,8	131	75
A3	21,60	0,67	140	294	101	72,8	174	71
A4	14,68	0,34	132	274	141	55,6	206	90
A5	15,55	1,44	139	300	141	55,8	108	80
A6	32,40	0,60	140	301	137	58,7	146	64
A7	10,36	0,76	139	291	100	135,2	144	88
A8	25,92	0,59	143	302	125	88,5	147	68
A9	16,63	0,43	140	300	144	72,5	118	72
A10	33,48	1,38	140	296	142	66,0	147	68
A11	15,98	0,79	139	297	141	70,2	100	70
A12	20,73	1,78	142	300	143	62,2	119	73
A13	25,92	2,27	140	296	133	75,2	112	76
A14	23,76	1,64	142	296	132	45,1	118	71
A15	57,24	0,23	139	290	96	88,5	208	70
A16	64,80	0,68	135	284	117	43,9	172	67
A17			145	305	115	69,0	171	75
A18	25,92	0,74	137	288	142	84,8	122	73
A19	22,68	1,86	135	286	113	101,6	145	71
T1	20,73							
T2	12,09							
T3	20,73							
T4	21,16							
T5	33,48							
T6	25,92							
T7	27,00							
T8	19,44							
T9	20,30							
T10	14,04							
B1	27,00	1,24	140	296	119	49,6	131	69
B2	15,50	1,55	140	302	153	74,6	102	81
B3	11,01	0,12	139	292	119	141,6	110	70
B4	8,64	1,64	139	299	131	44,7	139	79
B5	15,12	2,14	143	299	123	59,0	169	76
B6	97,20	0,53	140	295	105	84,3	135	74
B7	20,73	1,45	141	300	119	91,0	184	76
B8	11,01	0,78	143	302	139	81,5	107	76
B9	21,60	0,56	135	281	105	60,1	112	70
B10	71,28	0,67	139	297	142	52,3	142	78
B11	10,80	0,91	140	298	126	79,1	215	74
B12	36,72	1,57	142	301	145	48,9	181	76
B13	14,68	1,87	138	290	111	93,3	148	78
B14	25,92	1,46	138	294	145	82,7	120	74
B15	27,00	2,01	142	300	115	81,7	215	68
B16	50,76	0,67	137	286	80	68,7	176	67
B17	58,32	1,18	136	284	107	189,8	145	68
B18	19,00	0,94	140	294	128	74,2	92	73
B19	17,71	0,63	143	309	140	42,7	148	76
B20	18,57	1,05	139	292	94	86,3	146	66
B21	32,40	1,13	136	288	134	58,6	129	72
B22	6,48	0,43	141	293	112	55,5	92	69

Groupe A : HTA traités

Pat.	(29)NATREMIE	(50)Ca+ Sg	(36)PROTIDE	(51)Hb(g/dl)	(37)HEMATOC.	(38)PROTEINUR. g/12 ^m
A1	144	2.43	76	13.7	39	0.220
A2	141	2.36	75	14.4	41.2	0.100
A3	140	2.42	71	15.1	43.9	1.620
A4	132	2.55	90	13.6	39.6	0.102
A5	139	2.43	80	12.1	34.9	0.165
A6	140	2.44	64	12.5	35.9	0.053
A7	139	2.43	88	17.9	52.3	0.032
A8	143	2.44	68	14.9	43.7	0.923
A9	140	2.37	72	11.2	31.6	0.104
A10	140		68	17.8	52.0	0.011
A11	139	2.57	70	12.7	36.8	0.026
A12	142	2.44	73	16.9	49.4	0.063
A13	140	2.42	76	15.4	46.1	0.030
A14	142	2.34	71	15.3	44.2	0.620
A15	139	2.37	70	12.7	36.1	0.080
A16	135	2.54	67	10.7	30.2	0.113
A17	145	2.31	75	12.7	36.8	0.113
A18	137	2.70	73	13.9	40.1	0.077
A19	135	2.39	71	16.5	49.0	0.760

Groupe B : Norme TA

Pat.	(29)NATREMIE	(50)Ca+ 3g	(36)PROTIDE	(51)Hb(g/dl)	(37)HEMATOC.	(38)PROTEINUR.
B1	140	2.28	69	13.0	37.6	0.021
B2	140	2.28	81	13.0	38.4	0.080
B3	139	2.39	70	15.0	42.8	0.025
B4	139	2.52	79	13.4	39.2	0.030
B5	143	2.81	76	11.8	34.0	0.050
B6	140		74	9.5	27.3	0.080
B7	141		76	12.6	36.0	0.054
B8	143	2.44	76	13.2	37.5	0.119
B9	135		70	11.9	33.5	0.060
B10	139	2.90	78	15.5	44.8	0.020
B11	140	2.52	74	14.2	41.5	0.099
B12	142	2.86	76	16.2	47.7	0.189
B13	138	2.52	78	11.9	34.7	0.072
B14	138	2.37	74	11.4	32.5	0.360
B15	142	2.38	68	11.9	33.7	0.288
B16	137	2.41	67	11.0	31.0	0.006
B17	136	2.48	68	13.9	39.9	0.045
B18	140	2.34	73	11.9	33.4	0.019
B19	143	2.36	76	12.5	36.2	0.012
B20	139		66	11.9	33.7	0.056
B21	136	2.59	72	13.5	38.5	0.019
B22	141	2.31	69	11.9	34.0	0.012

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - **ARDAILLOU E., DUSSAULE J.C**
Facteur natriurétique auriculaire : place dans la physiopathologie des maladies cardiaques et rénales.
Presse méd., 1990, 19 : 76-82.

- 2 - **BACHY C., ALEXANDRE G.P.T., Van YPERSELE de STRIHOU G.**
Hypertension after renal transplantation.
Brit. med. J., 1976, 2 : 1287-1289.

- 3 - **BANTLE J.P., NATH K.A., SUTHERLAND D.E.R., NAJARIAN J.S., FERRIS T.F.**
Effects of Cyclosporine on the renin-angiotensin-aldosterone system and potassium excretion in renal transplant recipients.
Arch. intern. Med., 1985, 145 : 505-508.

- 4 - **BANTLE J.P., BOUDREAU R.J., FERRIS T.F.**
Suppression of plasma renin activity by cyclosporine.
Amer. J. Med., 1987, 83 : 59-64.

- 5 - **BARJON P., RIBSTEIN J.**
Epidémiologie. HTA essentielle.
In : Paul Barjon, Néphrologie, éd. Ellipses, 1991 : 435-463.

- 6 - **BARTTER F.C.**
Vasopressin and blood pressure.
New Engl. J. Med., 1981, 304 : 1097-1098.

- 7 - **BELLET M., CABROL C., SASSANO P., LEGER P., CORVOL P., MENARD J.**
Systemic hypertension after cardiac transplantation : effect of cyclosporine on the renin-angiotensin-aldosterone system.
Amer. J. Cardiol., 1985, 56 : 927-931.

- 8 - **BEN HMIDA M., DERAY G., BRILLET G., BEAUFILS H., JACOBS C.**
Toxicité rénale de la Cyclosporine.
E.M.C., Instantanés Médicaux, 1991, 5 : 9-11.

- 9 - **BENNETT W.M., Mc DONALD W.J., LAWSON R.K., PORTER G.A.**
Post-tranplant hypertension : studies of cortical blood flow and
the renal pressor system.
Kidney Int., 1974, 6 : 99-108.
- 9' - **BENNETT W.M., PORTER G.A.**
Cyclosporine-associated hypertension.
Amer. J. Med., 1988, 85 : 131-133.
- 10 - **BOREL J.F.**
La Ciclosporine pour toujours ?
Néphrologie, 1987, 8 : 109-110.
- 11 - **BRAUN W.E.**
Long-term complications of renal transplantation.
Kidney Int., 1990, 37 : 1363-1378.
- 12 - **CAMERON J.S.**
Effect of the recipient's disease on the results of transplantation
(others than diabetes mellitus).
Kidney Int., 1983, 23 (suppl. 14) : S24-S33.
- 13 - **CARRIER M., PELLETIER C.R., PELLETIER L.C.**
Effect of direct injection of Cyclosporine on the arterial vessels
of the isolated hind limb in the dog.
Canad. J. Cardiol., 1991, 7 : 91-95.
- 14 - **CHAIGNON M., BELLET M., LUCSKO M., RAPOUD C., GUEDON J.**
Natriuretic and renal hemodynamic effects of nicardipine in
essential hypertension.
Kidney Int., 1988, 34 (suppl. 25) : S184-S186.
- 15 - **CIRESI D.L., LLOYD M.A., SANDBERG S.M., HEUBLEIN D.M., EDWARDS B.S.**
The sodium retaining effects of cyclosporine.
Kidney Int., 1992, 41 : 1599-1605.

- 16 - **COHEN S.L.**
Hypertension in renal transplant recipients : role of bilateral nephrectomy.
Brit. med. J., 1973, 3 : 78-81.
- 17 - **CRUM R., FAIRCHILD R., BRONSTHER O., DOMINIC W., WARD D., FERNANDEZ R., BROWN M.R.**
Neuroendocrinology of chronic renal failure and renal transplantation.
Transplantation, 1991, 52 : 818-823.
- 18 - **CUCHE J.L.**
Noradrénaline plasmatique. Signification et intérêt pratique de son dosage.
Presse méd., 1989, 18 : 1701-1705.
- 19 - **CURTIS J.J., LUKE R.G., DUSTAN H.P., KASHGARIAN M., WHELCHER J.D., JONES P., DIETHELM A.G.**
Remission of essential hypertension after renal transplantation
New Engl. J. Med., 1983, 309 : 1009-1015.
- 20 - **CURTIS J.J., LUKE R.G., JONES P., DIETHELM A.G., WHELCHER J.D.**
Hypertension after successful renal transplantation.
Amer. J. Med., 1985, 79 : 193-200.
- 21 - **CURTIS J.J., LUKE R.G., DIETHELM A.G., WHELCHER J.D., JONES P.**
Benefits of removal of native kidneys in hypertension after renal transplantation.
Lancet, 1985, 2 : 739-742.
- 22 - **CURTIS J.J.**
Hypertension and kidney transplantation.
Amer. J. Kidney Dis., 1986, 7 : 181-196.

- 23 - **CURTIS J.J., LUKE R.G., DUBOVSKY E., DIETHELM A.G., WHELCHER J.D., JONES P.**
Cyclosporine in therapeutic doses increases renal allograft vascular resistance.
Lancet, 1986, 2 : 477-479.
- 24 - **CURTIS J.J., LUKE R.G., JONES P., DIETHELM A.G.**
Hypertension in cyclosporine-treated renal transplant recipients is sodium dependent.
Amer. J. Med., 1988, 85 : 134-138.
- 25 - **CURTIS J.J.**
Hypertension after renal transplantation : cyclosporine increases the diagnostic and therapeutic considerations.
Amer. J. Kidney Dis., 1989, 13 (suppl. 1) : 28-32.
- 26 - **DAHL L.K., HEINE M.**
Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure levels in rats.
Circulat. Res., 1975, 36 : 692-696.
- 27 - **DARWISH R., ELIAS A.N., VAZIRI N.D., PAHL M., POWERS D., STOKES J.D.**
Plasma and urinary catecholamines and their metabolites in chronic renal failure.
Arch. intern. Med., 1984, 144 : 69-71.
- 28 - **De PLAEN J.F., FERRANT A., MICHAUX J.L., Van YPERSELE de STRIHOU C.**
Hypertension in bone marrow transplanted patients.
Acta. clin. belg., 1989, 44 : 295-302.
- 29 - **DERAY G., LE HOANG P., CACOUB P., HORNYCH A., LEGRAND S., AUPETIT B., ZOGBI F., LANDAULT C., CARAYON A., BAUMELOU A., JACOBS C.**
Effects of ciclosporin on plasma renin activity, catecholamines and prostaglandins in patients with idiopathic uveitis.
Amer. J. Nephrol., 1988, 8 : 298-304.

- 30 - DERAY G., MAISTRE G., LE HOANG P., EURIN J., BAUMELOU B.,
MASSON F., BARTHELEMY C., LEGRAND J.C., JACOBS C.
Effect of cyclosporine on atrial natriuretic factor in patients
with uveitis.
New Engl. J. Med., 1990, 322 : 336.
- 31 - DIEDERICH D., YANG Z., LUSCHER T.F
Chronic cyclosporine therapy impairs endothelium - dependent
relaxation in the renal artery of the rat.
J. amer. Soc. Nephrol., 1992, 2 : 1291-1297.
- 32 - DUPONT E.
Effets in vitro de 3 drogues immunosuppressives. Comparaisons de
l'action de la cyclosporine A, de la méthylprednisolone et de la
6-mercaptopurine.
Néphrologie, 1987, 8 : 123-126.
- 33 - DURUIBE V.A., OKONMAH A., PANTON L., BLYDEN G.T.
Effect of cyclosporin A on rat kidney catecholamines.
Life Sci., 1990, 47 : 255-261.
- 34 - EID A., PERKINS J.D., RAKELA J., KROM R.A.
Conversion from standard cyclosporine to low-dose cyclosporine in
liver transplant recipients : effect on nephrotoxicity and
hypertension beyond one year.
Transplant. Proc., 1989, 21 : 2238-2239.
- 35 - FORSTERMANN U., KUHN K., VESTERQVIST O., GREEN K., FREI U.,
BRUNKHORST R., HAAS J., KOCH K.M., FROLICH J.C.
An increase in the ratio of thromboxane A2 to protacyclin in
association with increased blood pressure in patients on
cyclosporine A.
Prostaglandins, 1989, 37 : 567-575.

- 36 - **GARR M.D., PALLER M.S.**
Cyclosporine augments the renal vasoconstrictor response to norepinephrine (NE).
Kidney Int., 1988, 33 : 442. Abstract.
- 37 - **GERKENS J.F.**
Cyclosporine treatment of normal rats produces a rise in blood pressure and endothelium-dependent dilators.
J. Pharmacol. exp. Ther., 1989, 250 : 1105-1112.
- 38 - **GOLUB M.S., LUSTIG S., BERGER M.E., LEE D.B.**
Altered vascular responses in cyclosporine-treated rats.
Transplantation, 1989, 48 : 116-118.
- 39 - **GUIDI E., BIANCHI G., RIVOLTA E., PONTICELLI C., QUARTO di PALO P. MINETTI L., POLLI E.**
Hypertension in man with a kidney transplant : role of familial versus other factors.
Nephron, 1985, 41 : 14-21.
- 40 - **GUILLAND J.C., KLEPPING J.**
Le dosage des catécholamines plasmatiques en biologie clinique.
Ann. Biol. clin., 1986, 44 : 587-605.
- 40' - **GUTKOWSKA J., THIBAUT G., JANUSZEWICZ P., CANTIN M., GENEST J.**
Direct radioimmunoassay of atrial natriuretic factor.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1984, 122 : 593-596.
- 41 - **HANNEDOUCHE T., NATOV S., GAREV L., MARQUES L.P., BOITARD C., LACOUR B., ASSAN R., BACH J.F., GRUNFELD J.P.**
Hypertension induite par la cyclosporine A chez les sujets diabétiques insulinodépendants. Suivi à un an.
Arch. Mal. Coeur, 1990, 83 : 1347-1350.

- 42 - **HERLITZ H., AHLMEN J., AURELL M., BLOHME I., BRYNGER H., DELIN K., LARSSON O.**
Captopril in hypertension after renal transplantation.
Lancet, 1983, 2 : 1366-1367.
- 43 - **HILL M.N., GROSSMAN R.A., FELDMAN H.I., HURWITZ S., DAFOE D.C.**
Changes in causes of death after renal transplantation,
1966 to 1987.
Amer. J. Kidney Dis., 1991, 17 : 512-518.
- 44 - **HORVARTH J.S., BAXTER C., FURBY F., HOOD V., JOHNSON J.,
Mc GRATH B., TILLER D.J.**
Plasma renin activity, plasma angiotensin II and extra-cellular
fluid volume in patients after renal transplantation.
Clin. Sci. Mol. med., 1976, 51 : 227s-230s.
- 45 - **HUANG H.C., REGO A., VARGAS R., FOEGH M.L., RAMWELL P.W.**
Nitroprusside-induced vascular relaxation is attenuated in organ-
transplanted animals treated with cyclosporine.
Transplant. Proc., 1987, 19 (4 suppl. 5) : 126-130.
- 46 - **HUYSMANS F.T.M., HOITSMA A.J., KOENE R.A.P.**
Factors determining the prevalence of hypertension after renal
transplantation.
Nephrol. Dial. Transplant., 1987, 2 : 34-38.
- 47 - **JACQUOT C., IDATTE J.M., BEDROSSIAN J., WEISS Y., SAFAR M.,
BARIETY J.**
Long-term blood pressure changes in renal homotransplantation.
Arch. intern. Med., 1978, 138 : 233-236.
- 48 - **JOSS D.V., BARRETT A.J., KENDRA J.R., LUCAS C.F., DESAI S.**
Hypertension and convulsions in children receiving cyclosporin A.
Lancet, 1982, 1 : 906.

- 49 - JULIEN J., FARGE D., GUILLEMAIN R., AMREIN C., DREYFUS G.,
PLOUIN P.F., CARPENTIER A., CORVOL P.
Hypertension artérielle chez le transplanté cardiaque.
Presse méd., 1990, 19 : 26-29.
- 50 - KAHAN B.D.
Cyclosporine.
New Engl. J. Med., 1989, 321 : 1725-1738.
- 51 - KALBFLEISCH J.H., HEBERT L.A., LEMANN J., PIERING W.F., BERES J.A.
Habitual excessive dietary salt intake and blood pressure levels in
renal transplant recipients.
Amer. J. Med., 1982, 73 : 205-209.
- 52 - KIBERD B.A.
Cyclosporine-induced renal dysfunction in human renal allograft
recipients.
Transplantation, 1989, 48 : 965-969.
- 53 - KORNERUP H.J.
The significance of body sodium content in hypertension following
renal transplantation : exchangeable sodium and plasma renin
concentration before and after renal transplantation.
Scand. J. clin. Lab. Invest., 1977, 37 : 295-301.
- 54 - KURTZ A., DELLA BRUNA R., KUHN K.
Cyclosporine A enhances renin secretion and production in isolated
juxtaglomerular cells.
Kidney Int., 1988, 33 : 947-953.
- 55 - LACHATRE G., NICOT G., MAGNET C., ROCCA J.L., MERLE L.,
VALETTE J.P.
Determination of plasma norepinephrine and epinephrine by high
performance liquid chromatography using a two column system and an
electrochemical detector.
J. Liquid. Chromatogr., 1982, 5 : 1947-1965.

- 56 - **LAEDERACH K., WEIDMANN P.**
Plasma and urinary catecholamines as related to renal function in man.
Kidney Int., 1987, 31 : 107-111.
- 57 - **LAMB F.S., WEBB R.C.**
Cyclosporine augments reactivity of isolated blood vessels.
Life Sci., 1987, 40 : 2571-2578.
- 58 - **LE BIGOT J.F., LAVENE D., KIECHEL J.R.,**
Pharmacocinétique et métabolisme de la Ciclosporine : interactions médicamenteuses.
Néphrologie, 1987, 8 : 135-141.
- 59 - **LEVITAN D., MASSRY S.G., ROMOFF M., CAMPESE V.M.**
Plasma catecholamines and autonomic nervous system function in patients with early renal insufficiency and hypertension : effect of clonidine.
Nephron, 1984, 36 : 24-29.
- 60 - **LINAS S.L., MILLER P.D., Mc DONALD K., STABLES D.P., KATZ F., WEIL R., SCHRIER R.W.**
Role of the renin-angiotensin system in post-transplantation hypertension in patients with multiple kidneys.
New Engl. J. Med., 1978, 298 : 1440-1444.
- 61 - **LUKE R.G., CURTIS J.J., JONES P., WHELCHER J.D., DIETHELM A.G.**
Mechanisms of post-transplant hypertension.
Amer. J. Kidney Dis., 1985, 5 : A79-A84.
- 62 - **LUKE R.G.**
Nephrology forum : hypertension in renal transplant recipients.
Kidney Int., 1987, 31 : 1024-1037.

- 63 - LUSTIG S., STERN N., LEE D.B.N., BERGER M.E., EGGENA P.,
BALABANIAN M., GOLUB M.S.
Mechanims of cyclosporine A hypertension.
Transplant. Proc., 1987, 19 : 1262-1264.
- 64 - MARK A.L.
Cyclosporine, sympathetic activity and hypertension.
New Engl. J. Med., 1990, 323 : 748-750.
- 65 - MEYER-LEHNERT H., SCHRIER R.W.
Potential mechanism for cyclosporin (Cs A)-induced hypertension :
enhancement of vasopressin (AVP) - stimulated Ca^{++} mobilization and
cell contraction in vascular smooth muscle cells (VSMC).
Kidney Int., 1987, 31 : 464. Abstract.
- 66 - MILLER L.W., PENNINGTON D.G., Mc BRIDE L.R.
Long-term effects of cyclosporine in cardiac transplantation.
Transplant. Proc., 1990, 22 (3 suppl. 1) : 15-20.
- 67 - MIMRAN A., MOURAD G., RIBSTEIN J.
Apports de la transplantation rénale dans la connaissance de
l'hypertension artérielle.
In : Actualités néphrologiques, Necker, Paris, Ed. : Flammarion
Médecine Sciences, 1989 : 53-68.
- 68 - MORGAN B.J., SCHERRER U., PRYOR S.L., KIM C., VICTOR R.G.
Cyclosporine reflexly increases arterial pressure in rats.
FASEB J., 1989, 3 : A1145. Abstract.
- 69 - MOSS N.G., POWELL S.L., FALK R.J.
Intravenous cyclosporine activates afferent and efferent renal
nerves and causes sodium retention in innervated kidneys in rats.
Proc. nat. Acad. Sci., 1985, 82 : 8222-8226.

- 70 - **MURRAY B.M., PALLER M.S., FERRIS T.F.**
Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats.
Kidney Int., 1985, 28 : 767-774.
- 71 - **MURRAY B.M., PALLER M.S.,**
Beneficial effects of renal denervation and prazosin on GFR and renal blood flow after cyclosporine in rats.
Clin. Nephrol., 1986, 25 (suppl. 1) : S37-S39.
- 72 - **OAKS T.E., MYERS J.L., MAGOVERN J.A., DEMERS L.M., WALDHAUSEN J.A.**
The effect of cyclosporine on atrial natriuretic peptide in goats.
Transplant. Proc., 1988, 20 (3 suppl. 3) : 549-550.
- 73 - **PADFIELD P.L., BROWN J.J., LEVER A.F., MORTON J.J., ROBERTSON J.I.S.**
Blood pressure in acute and chronic vasopressin excess.
New Engl. J. Med., 1981, 304 : 1067-1070.
- 74 - **PEDERSEN E.B., DANIELSEN H., KNUDSEN F., NIELSEN A.H., JENSEN T., KORNERUP H.J., MADSEN M.**
Post-transplant hypertension : urine volume, free water clearance and plasma concentrations of arginine vasopressin, angiotensin II and aldosterone before and after oral water loading in hypertensive and normotensive renal transplant recipients.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1986, 46 : 451-458.
- 75 - **PEYRIN L., BOUDET C., CLAUSTRE J.**
La conjugaison des catécholamines : aspects fondamentaux et physiopathologiques.
Ann. Biol. clin., 1986, 44 : 470-485.
- 76 - **PIRSCH J.D., ARMBRUST M.J., KNECHTLE S.J., REED A., D'ALESSANDRO A.M., SOLLINGER H.W., BELZER F.O.**
Effect of steroid withdrawal on hypertension and cholesterol levels in living related recipients.
Transplant. Proc., 1991, 23 : 1363-1364.

- 76' - **RAINE A.E.G.**
Hypertension, blood viscosity and cardiovascular morbidity in renal failure : implications on erythropoietin therapy.
Lancet, 1988, 1 : 97-100.
- 77 - **RAINE A.E.G., ANDERSON J.V., BLOOM S.R., MORRIS P.J.**
Plasma atrial natriuretic factor and graft function in renal transplant recipients.
Transplantation, 1989, 48 : 796-800.
- 78 - **RAO T.K.S., GUPTA S.K., BUTT K.M.H., KOUNTZ S.L., FRIEDMAN E.A**
Relationship of renal transplantation to hypertension in end-stage renal failure.
Arch. intern. Med., 1978, 138 : 1236-1241.
- 79 - **REGO A., VARGAS R., SUAREZ K.R., FOEGH M.L., RAMWELL P.W.**
Mechanism of cyclosporin potentiation of vasoconstriction of the isolated rat mesenteric arterial bed : role of extracellular calcium.
J. Pharmacol. exp. Ther., 1990, 254 : 799-808.
- 80 - **SCHACHTER M.**
Cyclosporine A and hypertension.
J. Hypertension, 1988, 6 : 511-516.
- 80' - **SCHAEFFER R.M., LESCHKE M., STRAUER B.E., HEIDLAND A.**
Blood rheology and hypertension in hemodialysis patients treated with erythropoietin.
Amer. J. Nephrol., 1988, 8 : 449-453.
- 81 - **SCHERRER U., VISSING S.F., MORGAN B.J., ROLLINS J.A., TINDALL R.S., RING S., HANSON P., MOHANTY P.K., VICTOR R.G.**
Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation.
New Engl. J. Med., 1990, 323 : 693-699.

- 82 - **SCHORN T., FREI U., BRACKMANN H., LORENZ M., VOGT P., WIESE B., PICHLMAYR R., KOCH K.M.**
Cyclosporine-associated post-transplant hypertension incidence and effect on renal transplant function.
Transplant. Proc., 1988, 20 (3 suppl. 3) : 610-614.
- 83 - **SIEGL H., RYFFEL B.**
Effect of cyclosporin on renin-angiotensin-aldosterone system.
Lancet, 1982, 2 : 1274.
- 84 - **SMITH R.S., ALBANO J., REID J.L., WARREN D.J.**
Increased vascular sensitivity to noradrenaline in hypertensive renal transplant recipients.
Transplantation, 1983, 36 : 666-670.
- 85 - **STANEK B., KOVARIK J., RASOUL-ROCKENSCHAUB S., SILBERBAUER K.**
Renin-angiotensin-aldosterone system and vasopressin in cyclosporine-treated renal allograft recipients.
Clin. Nephrol., 1987, 28 : 186-189.
- 86 - **STEIGERWALT S., Mc CURDY R., SMITH S., LOCKETTE W.**
Sympathetic nervous system in cyclosporine hypertension.
Transplant. Proc., 1988, 20 (3 suppl. 3) : 341-345.
- 87 - **TEXTOR S.C., FORMAN S.J., BRAVO E.L., CARLSON J.**
De novo accelerated hypertension during sequential cyclosporine and prednisone therapy in normotensive bone marrow transplant recipients.
Transplant. Proc., 1988, 20 (3 suppl. 3) : 480-486.
- 88 - **THIBONNIER M.**
Vasopressin and blood pressure.
Kidney Int., 1988, 34 (suppl. 25) : S52-S56.

- 89 - **THIEL G., BRUNISHOLZ M.**
Cyclosporin A et transplantation rénale : certitudes et controverses.
Néphrologie, 1983, 4 : 255-257.
- 90 - **WALTZER W.C., TURNER S., FROHNERT P., RAPAPORT F.T.**
Etiology and pathogenesis of hypertension following renal transplantation.
Nephron, 1986, 42 : 102-109.
- 91 - **WEIDLE P.J., VLASSES P.H.**
Systemic hypertension associated with cyclosporine : a review.
Drug. Intell. Clin. Pharm., 1988, 22 : 443-451.
- 92 - **WICKRE C.G, NORMAN D.J., BENNISON A., BARRY J.M., BENNETT W.M.**
Postrenal transplant erythrocytosis : a review of 53 patients.
Kidney Int., 1983, 23 : 731-737.
- 93 - **YARIMIZU S.N., STEWART B.H., SUSAN L.P., MAGNUSSON M.O.,
STRAFFON R.A., NAKAMOTO S.S.**
Mortality and morbidity in pretransplant bilateral nephrectomy.
Urology, 1978, 12 : 55-58.
- 94 - **ZIDEK W., NEUMANN K.H.**
Ca²⁺ release in permeabilized human neutrophils induced by cyclosporin.
Nephron, 1990, 56 : 30-34.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	14
CHAPITRE I : LA CICLOSPIRINE A (CyA)	18
I - Pharmacocinétique et métabolisme	19
II - Action immuno-suppressive	20
III - Efficacité thérapeutique - Avantages	21
IV - Toxicité - Effets indésirables	22
1 - Néphrotoxicité	22
2 - Hypertension artérielle	23
3 - Autres effets secondaires	23
V - Interactions médicamenteuses	25
CHAPITRE II : MECANISMES INVOQUES DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE POST-TRANSPLANTATION AVANT L'INTRODUCTION DE LA CICLOSPORINE A	27
I - Rappel des facteurs généraux de la régulation de la pression artérielle (PA)	28
II - Incidence de l'hypertension artérielle post- transplantation	30
III - Facteurs liés au donneur	31
1 - Source du greffon	31
2 - Rôle des antécédents familiaux d'HTA	31
IV - Facteurs liés au receveur	32
1 - Rôle des reins natifs	32
2 - HTA pré-existante à la transplantation	33
3 - Rôle de la néphropathie originelle	33

V - Episodes de rejet. Rejet chronique	34
VI - Doses de corticothérapie	35
VII - Sténose de l'artère du greffon	35
VIII - Rôle du système rénine-angiotensine. Apport de l'utilisation des IEC	37
IX - Rôle du système nerveux sympathique et des catécholamines	39
X - Rôle des électrolytes	40
1 - Les anomalies du sodium et du volume extra- cellulaire	40
2 - Les anomalies du calcium	42
XI - Autres facteurs	43
XII - Absence d'étiologie ou de facteurs identifiables	43

CHAPITRE III : MECANISMES INVOQUES DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE

LIEE A LA CICLOSPORINE A (CyA).....	44
I - Influence de l'utilisation de la CyA sur l'incidence de l'HTA post-transplantation	45
II - Modification de l'hémodynamique rénale	46
III - Etat du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) Réponse au Captopril	47
IV - Modification de l'excrétion sodée et du volume plasmatique	48
V - Etat du système nerveux sympathique et des catécholamines	49
VI - Le facteur natriurétique auriculaire (ANF)	52
VII - L'hormone anti-diurétique (ADH) ou vasopressine	53
VIII - Autres mécanismes	54
1 - Système des prostaglandines	54
2 - Interférence avec l'homéostasie du calcium	54
3 - Action directe sur la réactivité vasculaire	55
4 - Effet dose-dépendant. Rôle de la néphrotoxicité ...	55
5 - Effet potentialisateur des corticoïdes	56
6 - Rôle possible d'une hypomagnésémie modérée	56

CHAPITRE IV : MATERIEL ET METHODE	57
I - Les malades	58
1 - Critères de sélection	58
2 - Caractéristiques cliniques et démographiques des transplantés	59
II - Modalités pratiques et paramètres étudiés	66
1 - Paramètres cliniques	66
2 - Paramètres biologiques	67
3 - Paramètres hormonaux	67
4 - Sujets témoins	68
III - Méthodes de dosage	68
1 - Les catécholamines	68
2 - La rénine active	71
3 - L'aldostérone plasmatique	71
4 - Le facteur natriurétique auriculaire	72
5 - L'hormone anti-diurétique	73
6 - Le taux de Ciclosporine	73
IV - Etudes statistiques	75
CHAPITRE V : RESULTATS	76
I - Paramètres biologiques	77
1 - Taux de Ciclosporine sur sang total	77
2 - Données hématologiques	77
3 - Données biochimiques	78
II - Paramètres cliniques	78
1 - L'index de masse corporelle	78
2 - La fréquence cardiaque	78
3 - Les pressions artérielles	79
4 - Etude de corrélation entre les pressions artérielles et certaines données cliniques et biologiques	79
III - Les hormones vasoactives	82
1 - Les catécholamines	82
2 - La rénine active et l'aldostérone	84

3 - L'hormone anti-diurétique	84
4 - Le facteur natriurétique auriculaire	84
CHAPITRE VI : DISCUSSION	90
I - Analyse des facteurs cliniques et démographiques	92
II - Etat des hormones vasoactives chez le transplanté rénal sous CyA. Hypothèses sur leurs rôles respectifs dans la pathogénie de l'hypertension liée à cette drogue	96
1 - Les catécholamines plasmatiques	96
2 - Le système rénine-angiotensine-aldostérone	98
3 - L'hormone anti-diurétique	99
4 - Le facteur natriurétique auriculaire	100
CONCLUSION	102
ANNEXES	106
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	119

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 66

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

L'effet hypertenseur de la CyA est venu accentuer le problème encore mal résolu de l'HTA post-transplantation rénale (PTR).

Nous avons étudié les hormones vasoactives chez 19 transplantés rénaux hypertendus sous CyA (PAM=112.3±2.2 mmHg), 22 transplantés rénaux normotendus sous CyA (PAM=94.5±2.6 mmHg) et 10 sujets sains (témoins).

Les transplantés hypertendus ont reçu un nombre significativement plus important de bolus de M-Prednisolone à un an de PTR et ont une protéinurie significativement plus élevée. Ceci fait ressortir le rôle favorisant de fortes doses de corticoïdes et d'un possible facteur rénal parenchymateux (atteinte primitive ou secondaire à l'HTA).

Les taux plasmatiques de rénine active, d'aldostérone, d'hormone anti-diurétique et de facteur natriurétique auriculaire ne diffèrent pas entre les 3 groupes. Les 2 groupes de transplantés ont des taux de catécholamines totales et d'adrénaline libre comparables et significativement plus élevés que les témoins. Par contre, seuls les transplantés hypertendus ont un taux de noradrénaline libre significativement plus élevé que les témoins. Ce taux est également plus élevé que celui des transplantés normotendus, bien que de façon non significative. De plus, il existe une corrélation positive significative entre les pressions artérielles diastolique et moyenne en clinostatisme et le taux de cette hormone. Nous estimons donc que le système nerveux sympathique intervient probablement dans la pathogénie multifactorielle de l'HTA liée à la CyA.

=====

MOTS CLES :

- ADH.
- ANF.
- Catécholamines.
- Ciclosporine.
- Hypertension artérielle.
- Rénale (transplantation).
- Rénine active.

=====