



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2000

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 119



THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

INSALACO Paolo

Le 20 octobre 2000

LES COMPLICATIONS RHUMATOLOGIQUES DE LA TRANSPLANTATION RENALE. Etude rétrospective de 570 patients.

Examineurs de la thèse :

M.	Jacques POUREL	Professeur		Président
Mme.	Michèle KESSLER	Professeur	}	
M	Pierre GILLET	Professeur	}	Juges
M.	Francis GUILLEMIN	Professeur	}	
M.	Patrice PÉRÉ	Docteur en Médecine	}	

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D 007 184117 6



23 OCT. 2000

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

INSALACO Paolo

Le 20 octobre 2000

LES COMPLICATIONS RHUMATOLOGIQUES DE LA TRANSPLANTATION RENALE. Etude rétrospective de 570 patients.

Examineurs de la thèse :

M.	Jacques POUREL	Professeur		Président
Mme.	Michèle KESSLER	Professeur	}	
M	Pierre GILLET	Professeur	}	Juges
M.	Francis GUILLEMIN	Professeur	}	
M.	Patrice PÉRÉ	Docteur en Médecine	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (Anatomie)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (Histologie, Embryologie, Cytogénétique)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (Biophysique et traitement de l'image)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Jean-Claude HOFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Francine NABET

Professeur Jean-Louis GUEANT

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPT - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*)

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)

Professeur René-Jean ROYER - Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur Michel MERLE - Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Nicolas DANCHIN - Professeur Yves JUILIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Pierre GAUCHER - Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Jacques LECLERE - Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Gilbert ALIN
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER – Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC – Professeur Michel WAYOFF

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Paul MICHELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	
Professeur Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>	
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Jacques POUREL
Professeur de Rhumatologie

Nous vous remercions vivement du grand honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Nous avons pu apprécier et bénéficier de la richesse et de la qualité de votre enseignement tout au long de nos stages passés dans votre service.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous témoigner l'expression de notre profond respect et l'assurance de notre sincère reconnaissance.

A notre Maître et Juge

Madame le Professeur Michèle KESSLER

Professeur de Néphrologie

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Nous sommes extrêmement honorés et heureux de vous compter parmi nos juges.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez témoignée en nous confiant le sujet de cette thèse.

L'étendue de vos connaissances, la qualité et la rigueur de votre enseignement nous ont toujours impressionnés.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profonde gratitude.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Pierre GILLET

Professeur de Pharmacologie Fondamentale, Pharmacologie Clinique

Nous sommes très honorés par votre présence et sensibles à la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Nous avons apprécié l'étendue de vos connaissances tant sur le plan clinique que dans le domaine expérimental.

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

:

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur d'Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail et nous y sommes très sensibles.

Nous avons apprécié votre disponibilité et vos précieux conseils qui ont grandement contribué à l'élaboration de ce travail et qui nous ont initiés à l'épidémiologie et à l'analyse statistique.

Soyez assuré de notre profonde considération et de notre sincère reconnaissance.

A notre Juge

Monsieur le Docteur Patrice PÉRÉ
Praticien Hospitalier du Service de Rhumatologie

Nous avons l'honneur et le plaisir de vous compter parmi nos juges.

Nous vous remercions de votre disponibilité et de votre importante participation à ce travail ayant permis de le mener à bien.

Nous avons toujours apprécié vos qualités d'enseignant au lit du malade et vos grandes compétences en Imagerie ostéo-articulaire qui ont beaucoup contribué à notre formation rhumatologique.

Nous tenons à vous exprimer notre respectueuse gratitude et notre sincère amitié.

A Monsieur le Professeur Alain GAUCHER

Nous avons eu l'honneur et le plaisir d'avoir débuté notre formation rhumatologique durant vos six derniers mois d'exercice.

Que ce travail soit le modeste témoignage de notre profonde reconnaissance.

A Madame le Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE

Nous vous remercions vivement pour votre disponibilité et pour votre enseignement dont nous avons pu bénéficier au cours de notre cursus en Rhumatologie.

Permettez-nous de vous exprimer notre amicale reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Damien LOEUILLE

Nous vous remercions pour votre écoute et votre soutien pendant notre Internat. Nous avons apprécié vos connaissances en Imagerie de l'appareil locomoteur et vos grands talents de photographe.

Nous vous exprimons notre sincère amitié.

A Messieurs les Docteurs Jean-Noé TAMISIER et Philippe THOMAS

Nous avons grandement apprécié votre gentillesse et votre accueil chaleureux lors de notre passage dans votre service.

A Madame le Docteur Edith RENOULT

Nous vous remercions pour votre disponibilité et vos conseils qui ont aidé à l'élaboration de ce travail.

A nos quatre Assistants, les Docteurs François DELLESTABLE, Anna LUDIG, David PERARD et Remy TISSERANT

Pour notre formation au plus près des patients.

A Monsieur le Professeur Michel DUC

J'ai eu le bonheur et la chance de pouvoir bénéficier de votre enseignement et de votre savoir lors de ma préparation au concours de l'Internat.

Permettez-moi de vous exprimer ma vive reconnaissance et ma profonde amitié.

A Monsieur le Professeur Frédéric FLOCARD

Pour votre important soutien et notre sincère amitié.

A Madame le Docteur Dominique LEJEUNE

Pour la confiance que vous m'avez témoignée à l'occasion de mes premiers remplacements en médecine libérale et pour notre amitié.

A tous mes collègues Internes

A toute l'équipe de Rhumatologie

A toute l'équipe de Néphrologie

A Christine

Avec tout mon amour et mes remerciements pour tout l'aide, la patience et le soutien que tu m'as porté tout au long de mes années d'études.

A mon père

Tu nous as quittés si cruellement.

Je te dédie tout particulièrement ce travail. Qu'il soit le témoignage de mon éternelle affection et de ma profonde reconnaissance.

A mes beaux-parents

Pour votre aide, vos encouragements, votre soutien et votre gentillesse constants.

Que ce travail soit pour moi l'occasion de vous exprimer toute ma plus grande affection et mes remerciements.

A mon frère Salvatore et ma belle-sœur Rachel

Pour votre soutien et votre aide.

Que ce travail soit le témoignage de toute mon affection.

A mon neveu Johan et ma nièce Célia

Pour leur innocence et leur joie de vivre.

A toute ma famille.

A tous mes amis.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIERES



Liste des abréviations	22
INTRODUCTION	23
DONNEES DE LA LITTERATURE	25
I. L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE ET TERMINALE : DEFINITIONS	26
II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	26
A. L'IRC	26
B. L'IRC terminale	26
C. La dialyse	27
D. La transplantation rénale	27
III. LES ETIOLOGIES DE L'IRC TERMINALE	28
IV. LES TECHNIQUES DE DIALYSE	29
A. Hémodialyse	29
B. Dialyse péritonéale	30
C. Choix de la méthode d'épuration	31
D. Moment du début de l'EER	31
V. LES COMPLICATIONS RHUMATOLOGIQUES DE L'IRC AVANT ET LORS DE LA DIALYSE	32
A. L'ostéodystrophie rénale	32
a) L'hyperparathyroïdie secondaire	32
1. Eléments de physiopathologie	32
2. Signes cliniques	35
3. Signes biologiques	35
4. Signes radiologiques	35
b) L'ostéopathie aluminique	36
1. Eléments de physiopathologie	36
2. Signes cliniques	37
3. Signes biologiques	37
4. Signes radiologiques	37
c) Les autres formes d'ostéomalacie	38
1. Les ostéomalacies hypovitaminiques	38
2. Les ostéomalacies hypophosphorémiques et par intoxication fluorée	38
d) Les ostéopathies adynamiques non aluminiques	38
e) L'ostéoporose	39
f) Prévention et traitement de l'ostéodystrophie rénale	39

B. L'arthropathie du dialysé	40
a) Les arthralgies	41
b) Les syndromes canaux	41
c) Les destructions osseuses	42
1. Les destructions osseuses juxta-articulaires	42
2. Les destructions osseuses vertébrales	43
d) Physiopathologie	44
e) Traitement de l'arthropathie du dialysé	46
1. Préventif	46
2. Curatif	46
C. Les arthrites microcristallines	47
a) Les cristaux d'apatite	47
b) La chondrocalcinose articulaire	48
c) Les cristaux d'oxalate de calcium	48
d) La goutte	49
D. Les infections ostéo-articulaires	49
E. Les ostéonécroses aseptiques	49
F. La pathologie tendineuse	50
G. Les bursites	51
H. L'hyperostose vertébrale ankylosante	51

VI. LA TRANSPLANTATION RENALE

A. Généralités	52
a) Possibilités thérapeutiques au stade d'IRC terminale	52
b) Historique et essor de la TR	52
c) Modalités pratiques de la TR	53
d) Le traitement immunosuppresseur	53
e) Résultats et coût de la TR	58
B. Les transplantations rénales à Nancy	59

VII. LES COMPLICATIONS DE LA TRANSPLANTATION RENALE

A. Les complications extra-rhumatologiques	62
a) Les complications chirurgicales	62
b) La nécrose tubulaire aiguë post-ischémique du greffon	62
c) Le rejet	62
d) Les complications infectieuses	63
e) Les complications cardio-vasculaires	63
f) Les cancers	63
g) La récurrence de la néphropathie initiale	63
h) Les complications iatrogènes	63
B. Les complications rhumatologiques après TR	63
a) Devenir de l'ostéodystrophie rénale	64
b) Devenir de l'arthropathie du dialysé	65
c) Les ostéonécroses aseptiques	66
d) Les infarctus osseux	71

e) Les fractures par insuffisance osseuse axiales et périphériques.....	72
1. Perte osseuse avant TR.....	72
2. Perte osseuse après TR.....	72
3. Fractures par insuffisance osseuse après TR.....	75
f) Les tendinites et ruptures tendineuses.....	75
g) Les syndromes algiques polyarticulaires.....	77
h) La pathologie micro-cristalline.....	79
1. Hyperuricémie et goutte.....	79
2. Chondrocalcinose articulaire.....	80
3. Arthrite à microcristaux d'apatite.....	80
i) Les arthrites septiques.....	80
j) Arthropathies diverses et myopathies.....	80
k) Algodystrophie.....	81

ETUDE PERSONNELLE.....82

I. PRESENTATION.....83

A. Objectif.....	83
B. Patients et méthodes.....	83
a) Recrutement et sélection des patients.....	83
b) Méthodes.....	84
C. Limites de l'étude.....	86
D. Analyse statistique.....	87

II. RESULTATS ET DISCUSSION.....88

A. Les caractéristiques de la population étudiée.....	88
a) Résultats.....	88
b) Discussion.....	94
B. Les ostéonécroses aseptiques.....	96
a) Résultats.....	96
b) Discussion.....	110
C. Les infarctus osseux.....	120
a) Résultats.....	120
b) Discussion.....	122
D. Les fractures par insuffisance osseuse périphériques et pelviennes.....	126
a) Résultats.....	126
b) Discussion.....	132
E. Les tendinites et ruptures tendineuses.....	137
a) Résultats.....	137
b) Discussion.....	145
F. SAPPIC.....	151
a) Résultats.....	151
b) Discussion.....	158
G. SAPPIT.....	167
a) Résultats.....	167
b) Discussion.....	169
H. Proposition d'un protocole de surveillance rhumatologique d'une TR.....	172



CONCLUSION 174

ANNEXES..... 177

BIBLIOGRAPHIE..... 183

TABLEAUX :

Tableau 1 : Complications de la corticothérapie au long cours à fortes doses 55

Tableau 2 : Caractéristiques générales des patients : néphropathie initiale –
IRC avant le stade de dialyse 89

Tableau 3 : Caractéristiques générales des patients : dialyse avant la première TR 90

Tableau 4 : Caractéristiques générales des patients : transplantation rénale..... 91

Tableau 5 : Caractéristiques générales des patients : protocole d’immunosuppression... 91

Tableau 6 : Caractéristiques générales des patients : rejets aigus après la dernière TR... 92

Tableau 7 : Caractéristiques générales des patients : parathyroïdectomie 93

Tableau 8 : Caractéristiques des 15 patients atteints d’ONA 97-99

Tableau 9 : Nombre de localisations par patient et sites anatomiques des ONA 100

Tableau 10 : Nombre de localisations par patient et sites anatomiques des FO..... 127

Tableau 11 : Paramètres biologiques des patients présentant un SAPPIC 155

Tableau 12 : Confrontation des données cliniques et paracliniques des SAPPIC..... 157

FIGURES :

Figures 1 et 2 : Imageries d’ostéonécroses aseptiques 118-119

Figures 3, 4, 5 et 6 : Imageries d’infarctus osseux 124-125

Figure 7 : Imageries de fractures par insuffisance osseuse 136

Figure 8 : Imageries d’une tendinopathie achilléenne..... 150

Figures 9, 10 et 11 : Imageries d’un SAPPIC..... 166

Figure 12 : Imageries d’un SAPPIT 171



LISTE DES ABREVIATIONS

AZA : azathioprine
β2-M : β2-microglobuline
CRP : protéine C réactive
DS : déviation standard
EER : épuration extra-rénale
FO : fracture par insuffisance osseuse
HPT : hyperparathyroïdie
HTA : hypertension artérielle
IRC : insuffisance rénale chronique
IRM : imagerie par résonance magnétique
MMF : mycophénolate mofétil
NS : non significatif
OKT3 : anticorps monoclonaux antirécepteurs CD3
ONA : ostéonécrose aseptique
P : probabilité
PAL : phosphatases alcalines
PTH : parathormone
PTX : parathyroïdectomie
RT : rupture tendineuse
S : significatif
SAL : sérum antilymphocytaire
SAPPIC : syndrome algique polyarticulaire probablement induit par la ciclosporine
SAPPIT : syndrome algique polyarticulaire probablement induit par le tacrolimus
SCC : syndrome du canal carpien
TD : tendinite
TR : transplantation rénale

INTRODUCTION



Le développement des transplantations d'organes au cours de ces dernières années a permis de prolonger considérablement la survie de patients atteints de maladies irréversibles.

La transplantation rénale est devenue un traitement efficace de l'insuffisance rénale chronique terminale chez des patients sélectionnés dont l'âge peut actuellement atteindre 70 ans. Cependant la morbidité de la transplantation rénale est loin d'être négligeable, les complications rhumatologiques y intervenant pour une grande part.

Même si les atteintes rhumatologiques n'engagent pas le pronostic vital, elles peuvent avoir des conséquences considérables sur le pronostic fonctionnel et sur les possibilités de réhabilitation socioprofessionnelle des transplantés rénaux, qui actuellement est largement permise grâce aux progrès des traitements immunosuppresseurs, réduisant ainsi leur qualité de vie. Elles surviennent chez des patients dont l'appareil locomoteur a déjà subi d'importants remaniements en rapport avec la période d'insuffisance rénale chronique et de dialyse, et sont pour la plupart d'entre elles favorisées par les traitements immunosuppresseurs.

Dans notre travail, nous rappellerons dans un premier temps les complications ostéo-articulaires de l'insuffisance rénale chronique, de la dialyse chronique et de la transplantation rénale selon les données de la littérature. Puis à partir de l'analyse rétrospective de dossiers de 570 patients transplantés rénaux, nous nous proposons d'étudier les principales manifestations rhumatologiques survenant au cours de la transplantation rénale, d'en évaluer la fréquence et les caractéristiques et si possible de dégager certains facteurs favorisants. Nous avons choisi de centrer notre étude sur les complications suivantes : les ostéonécroses aseptiques, les infarctus osseux, les tendinites et ruptures tendineuses, les fractures par insuffisance osseuse périphériques et pelviennes, et les syndromes algiques polyarticulaires dont nous rapportons deux cas secondaires à la prise de tacrolimus.

DONNEES DE LA LITTERATURE

I. L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE ET TERMINALE : DEFINITIONS

L'IRC résulte d'une diminution prolongée et définitive des fonctions rénales secondaire à des lésions anatomiques irréversibles du parenchyme rénal dont le stade ultime est l'insuffisance rénale terminale, laquelle nécessite de recourir à un traitement de suppléance : l'EER par hémodialyse ou par dialyse péritonéale, ou la transplantation rénale. Elle est définie par une créatininémie $>$ à 200 $\mu\text{mol/l}$ (en France) ou $>$ à 300 $\mu\text{mol/l}$ (en Grande-Bretagne) ne régressant pas pendant 3 mois, la différenciant ainsi de l'insuffisance rénale aiguë (148,183).

En pratique clinique, l'IRC se définit par une diminution de la clairance de la créatinine en dessous de 90 ml/min/1,73 m² (147). Elle est qualifiée de (147) :

- débutante pour une clairance de la créatinine entre 50 et 90 ml/min/1,73 m² ;
- sévère pour une clairance de la créatinine entre 10 et 50 ml/min/1,73 m² ;
- terminale pour une clairance de la créatinine $<$ 10 ml/min/1,73 m².

II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

A. L'IRC

Le nombre de patients présentant une IRC est difficile à estimer car celui-ci est en continuelle augmentation. En France, l'incidence et la prévalence précises sont inconnues.

Deux études épidémiologiques, en France et en Angleterre, permettent d'estimer l'incidence annuelle de l'IRC à environ 200 patients par million d'habitants (138,148, 149). En France, en 1995, dans l'étude prospective menée en Ile-de-France par JUNGERS, l'incidence a été chiffrée à 260 patients par million d'habitants (139). L'IRC est 2 à 3 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme (139).

B. L'IRC terminale

Les données concernant l'IRC terminale, stade ultime de l'évolution d'une IRC nécessitant le recours à un traitement de suppléance par dialyse ou TR, paraissent plus faciles à obtenir et plus fiables. Pourtant le nombre d'insuffisants rénaux terminaux recevant en

France un traitement de suppléance n'est pas connu précisément. Il s'élève à environ 35 000, dont environ 2/3 de patients dialysés et 1/3 de patients vivant avec un greffon rénal fonctionnel (26, 77, 158).

L'incidence de l'IRC terminale traitée augmente de 5 % par an environ. Or, la survie des patients s'améliore, ce qui entraîne une progression du nombre total de malades traités, c'est-à-dire de la prévalence, qui est de 8 % par an (117). En 1995, 70 % des centres de dialyse et de transplantation français ont participé au recueil des données du registre de l'European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA - EDTA) ; il a été estimé qu'en France, la prévalence de l'IRC terminale était de 580 par million d'habitants et l'incidence de 112 par million d'habitants soit environ 6 500 nouveaux cas par an (26).

C. La dialyse

En France, entre 20 000 et 22 000 patients insuffisants rénaux chroniques bénéficient actuellement d'un traitement par EER, hémodialyse ou dialyse péritonéale ; leur nombre est en constante augmentation du fait que le nombre de TR stagne depuis 1994. Environ 4 000 à 4 500 nouveaux patients sont mis en dialyse chaque année, 20 % d'entre eux n'ayant jamais eu de prise en charge néphrologique auparavant (128, 148, 158, 159). Selon VALDERRABANO (265), en Europe, en 1995, parmi les patients ayant recours à un traitement de suppléance, 58,5 % d'entre eux bénéficient d'une hémodialyse, 9,8 % d'une dialyse péritonéale et 31,7 % d'une transplantation rénale. Les techniques de dialyse seront décrites dans un prochain chapitre.

D. La transplantation rénale

Le nombre de TR réalisées chaque année a diminué entre 1991 et 1994 ; il est passé de 1972 à 1627. Il stagne depuis, atteignant seulement 1688 en 1997, soit une incidence de TR de 28,6 par an et par million d'habitants (128). Donc, environ 1 700 TR sont effectuées chaque année en France pour une liste d'attente qui dépasse 4 500 patients depuis plusieurs années (24, 266).

La durée moyenne d'attente augmente progressivement, de 17 à 47 mois selon les groupes sanguins et l'immunisation des receveurs. Pourtant, la situation de pénurie paraît injustifiée (266).

En 1997, 1667 personnes en état de mort cérébrale ont été recensées soit 28 personnes par million d'habitants. Cependant, actuellement le taux annuel des prélèvements est de 15 par million d'habitants et par an, comparable à celui de plusieurs pays d'Europe mais inférieur à celui des Etats-Unis, où le taux des prélèvements est de 21 par million d'habitants et surtout à celui de l'Espagne qui est d'environ 30 par million d'habitants (266).

En doublant le nombre de TR, il faudrait 5 ans pour résorber la liste d'attente, en sachant qu'à peine 25 % des patients insuffisants rénaux chroniques dialysés y sont inscrits, alors que 50 % d'entre eux pourraient devenir candidats à la greffe (266).

En France, en 1997, sur 33 713 patients traités pour une IRC terminale, 33 % vivaient avec un greffon fonctionnel soit environ 11 000 patients (26).

III. LES ETIOLOGIES DE L'IRC TERMINALE

La plupart des néphropathies chroniques et certaines néphropathies aiguës ou subaiguës peuvent évoluer vers l'IRC. La fréquence relative des causes d'IRC varie en fonction de l'âge, du sexe, de la race, de la situation géographique des patients et de l'année où ont été faites les études.

Classiquement, les néphropathies primitives, non associées à une maladie générale, représentent 80 % des étiologies de l'IRC terminale. Globalement, les glomérulopathies représentent 30 à 35 % des IRC (dont la moitié de néphropathies à dépôts d'IgA et près du quart de néphropathies diabétiques); les néphropathies interstitielles chroniques, plus fréquentes chez la femme, 15 à 20 %; les néphropathies vasculaires environ 15 %; les néphropathies congénitales et/ou héréditaires 10 à 15 % (dont la polykystose rénale responsable de 6 à 10 % des IRC terminales) et les néphropathies de cause indéterminée ou inconnue 15 à 20 % (84, 147).

IV. LES TECHNIQUES DE DIALYSE

Les traitements de suppléance par dialyse sont lourds et contraignants. Ils ont un retentissement important sur la vie quotidienne des patients et de leur entourage ainsi que sur leur environnement socioprofessionnel. L'EER se fait au travers d'une membrane semi-perméable (artificielle en hémodialyse et séreuse péritonéale en dialyse péritonéale) (111, 148).

A. Hémodialyse (34, 147, 229)

Elle est basée sur des échanges entre le sang du patient et un liquide de dialyse dont la composition est proche de celle du milieu extracellulaire à travers une membrane semi-perméable de nature cellulosique ou synthétique. Deux phénomènes physico-chimiques permettent l'épuration du sang :

- la diffusion passive sous la dépendance d'un gradient de concentration ;
- l'ultrafiltration sous la dépendance d'un gradient de pression hypertonique ou hydrostatique.

Le premier rein artificiel a été mis au point par KOLFF en 1943. L'hémodialyse chronique a été rendue possible en 1960 par l'apparition du shunt artério-veineux de SCRIBNER, permettant d'accroître considérablement l'espérance de vie des insuffisants rénaux chroniques. La fistule artério-veineuse décrite en 1996 par BRESCIA et CIMINO constitue le meilleur abord vasculaire pour l'hémodialyse chronique et permet l'amélioration du confort de vie des patients. Idéalement cette fistule doit être mise en place plusieurs mois avant le début de la dialyse et délivrer un débit sanguin de 250 à 400 ml/min. L'hémodialyse est mise en œuvre grâce à un hémodialyseur à plaques ou à fibres creuses, de membrane et de surface variables. Des lignes connectent le dialyseur au circuit sanguin et au circuit du dialysat dont la fabrication est assurée par un générateur, à partir d'eau préalablement traitée et d'une solution concentrée.

L'hémodialyse, le plus souvent, à raison de 3 séances de 4 heures par semaine, peut s'effectuer selon les modalités suivantes :

- dans un centre ambulatoire implanté dans un établissement hospitalier privé ou public ;
- dans un centre lourd comportant un service de réanimation continue et de soins lourds ;
- en dehors d'une structure de soins (le lieu de traitement est alors le domicile du patient ou une unité d'autodialyse, considérée comme substitut du domicile). Le patient doit avoir préalablement bénéficié d'un apprentissage et exécuter lui-même son traitement, aidé par une personne elle-même formée à la technique.

B. Dialyse péritonéale (74, 147, 248, 270)

Il s'agit de la méthode d'EER la plus ancienne dans le traitement de l'IRC terminale. Elle repose sur des échanges de solutés par diffusion passive et par ultrafiltration sous la dépendance d'un gradient de pression osmotique, à travers une membrane semi-perméable naturelle qui est le péritoine.

C'est en 1972, grâce au cathéter de TENCKHOFF, que cette méthode s'est diffusée. Il s'agit d'un cathéter souple, siliconé, mis en place chirurgicalement et laissé à demeure. Les poches de dialysat proche de la composition du plasma, sont introduites dans la cavité abdominale, puis drainées et jetées.

Dans l'IRC, le patient peut être dialysé selon deux modalités :

- par dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) : elle consiste à faire conserver en permanence par le malade 2 litres de dialysat dans le péritoine, renouvelables quatre fois par jour (4 échanges quotidiens, 7 jours/7) ;
- par dialyse péritonéale automatisée en régime intermittent ou continu : la différence avec la technique précédente réside dans le rythme et le moment des échanges qui sont, ici, effectués par une machine de type cycleur.

C. Choix de la méthode d'épuration

Une prise en charge néphrologique précoce de l'IRC permet de préciser au patient les bénéfices, les risques et les limites de chaque technique : hémodialyse et dialyse péritonéale, et de leurs modalités de mise en œuvre : en centre lourd, à domicile, en autodialyse. Le patient peut ainsi participer au choix du type d'EER le plus adapté en terme de critères médicaux et non médicaux (géographiques, socioculturels, qualité de vie).

Un abord vasculaire de qualité doit être réalisé chez tout patient ayant choisi l'hémodialyse comme premier traitement, la fistule artério-veineuse radiale étant dans ce cas la solution idéale. La possibilité éventuelle d'une TR sera également abordée (147, 148).

Quelles que soient la technique et la modalité choisies, une vaccination contre l'hépatite B doit être réalisée le plus tôt possible pour obtenir un taux de réponse vaccinale optimale.

Dans un contexte d'urgence, le choix habituel est l'hémodialyse avec nécessité de mise en place d'un cathéter veineux central ayant comme principales complications les infections, les hémothorax et les pneumothorax (140).

D. Moment du début de l'EER

L'état des patients se dégrade progressivement avant la mise en dialyse et la récupération sera lente une fois l'EER commencée. La tendance actuelle est de débiter tôt la dialyse pour éviter cette dégradation et permettre aux patients insuffisants rénaux chroniques une stabilisation de la situation clinique. Pour éviter l'apparition des manifestations cliniques liées à l'urémie, il semble nécessaire d'initier la dialyse dès que la clairance de la créatinine est comprise entre 9 et 14 ml/min/1,73m² (101, 102).

Elle sera entreprise plus tôt en cas de complications telles que : HTA, surcharge hydrique et œdème aigu du poumon ne répondant pas aux traitements habituels ; encéphalopathie et neuropathie urémique avancées ; troubles digestifs sévères compliqués de dénutrition ; péricardite urémique ; saignements incontrôlables (147).

V. LES COMPLICATIONS RHUMATOLOGIQUES DE L'IRC AVANT ET LORS DE LA DIALYSE

L'amélioration constante de la prise en charge de l'IRC, et notamment des techniques d'épuration extra-rénale, a permis d'allonger considérablement la survie des patients. En contrepartie certaines pathologies continuent d'évoluer, en particulier les complications rhumatologiques qui s'observent surtout chez les insuffisants rénaux dialysés et qui sont de plus en plus fréquentes au fur et à mesure que la durée de survie en dialyse s'allonge (21). Leur prise en charge reste difficile (63).

A. L'ostéodystrophie rénale (16, 17, 81, 89, 186)

Elle apparaît très précocement au cours de l'IRC bien avant la mise en dialyse. Elle regroupe l'ensemble des anomalies squelettiques et des perturbations du métabolisme phospho-calcique consécutives à l'altération des fonctions rénales ou à certaines thérapeutiques iatrogènes, essentiellement représentées par l'hyperparathyroïdie secondaire et plus rarement par l'ostéomalacie carentielle ou secondaire à une intoxication aluminique.

a) L'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire

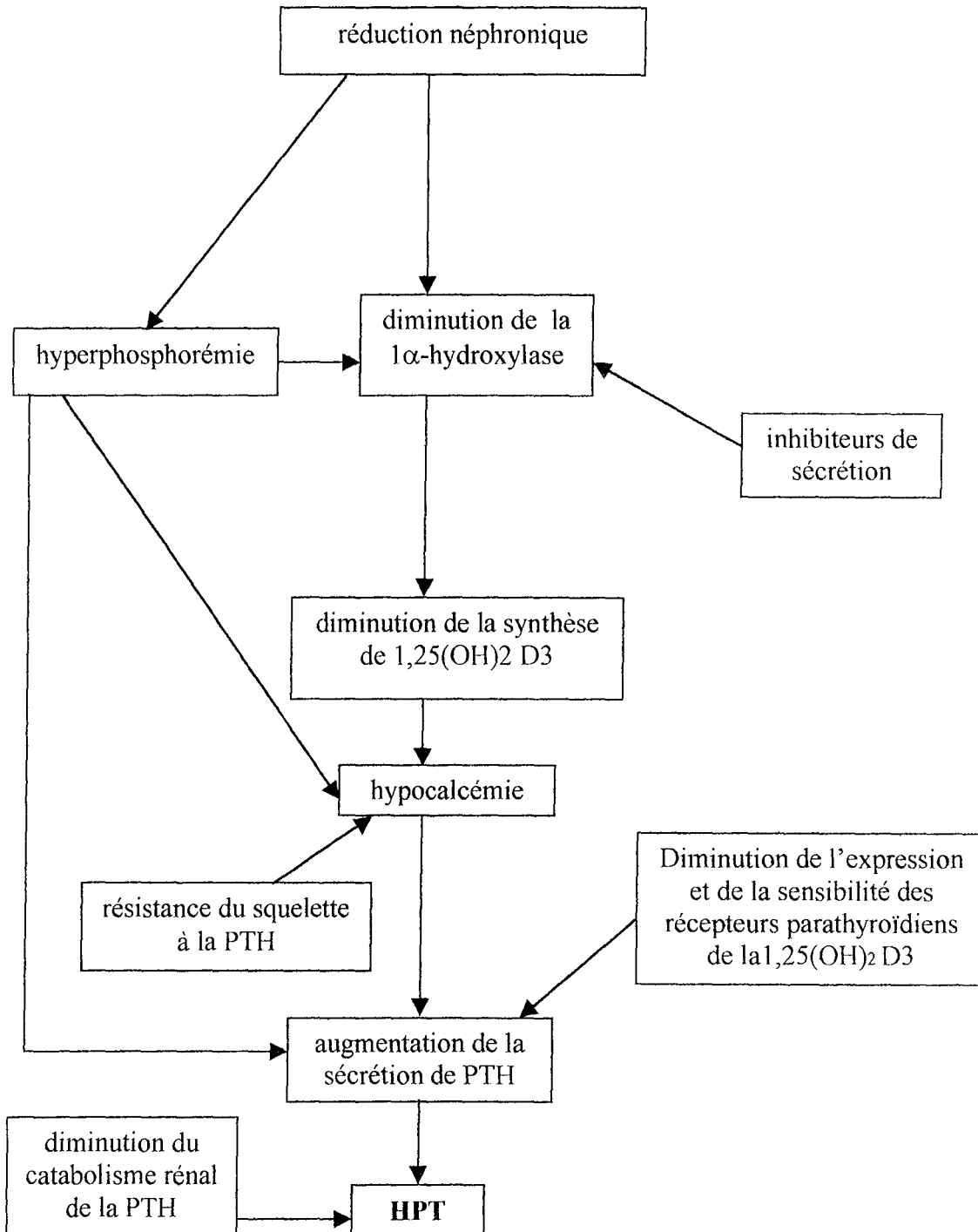
1. Eléments de physiopathologie

Le rein intervient dans le métabolisme des ions phosphore et calcium, d'une part en régulant leur excrétion rénale et, d'autre part en transformant la vitamine D3 en son métabolite actif la 1,25 dihydroxyvitamine D3. Le taux sérique de parathormone (PTH) intacte augmente très tôt dans l'évolution d'une IRC, dès que la filtration glomérulaire est réduite à 60 à 80 ml/min/1,73m². Plusieurs facteurs étiologiques sont à l'origine de cette hypersécrétion :

- l'hyperphosphorémie : au cours de l'IRC, la réduction néphrogénique induit une baisse de l'excrétion urinaire du phosphore ; l'hyperphosphorémie qui en résulte a pour conséquence de diminuer la calcémie par précipitation du calcium sous forme de

dépôts tissulaires de phosphate de calcium et par réduction de la synthèse de 1,25 dihydroxyvitamine D3 consécutive à la réduction de l'hydroxylation en 1α de la 25 hydroxyvitamine D3. L'hypocalcémie qui en résulte stimule la sécrétion de PTH. Certains travaux suggèrent que l'hyperphosphorémie puisse stimuler directement la sécrétion de la PTH ;

- la baisse du taux circulant de 1,25 dihydroxyvitamine D3 secondaire à la réduction de l'hydroxylation en 1α de la 25 hydroxyvitamine D3 causée par la réduction néphrogénique, par la rétention phosphorée et par la présence dans les sérums urémiques d'inhibiteurs de sécrétion de la 1α hydroxylase. Elle est responsable d'une diminution de l'absorption intestinale du calcium autre source d'hypocalcémie et donc de stimulation de la sécrétion de PTH. La 1,25 dihydroxyvitamine D3 a un effet direct sur les glandes parathyroïdes en freinant leur sécrétion de PTH. Sa diminution favorise donc directement l'hypersécrétion de PTH, et ce d'autant que l'expression et la sensibilité des récepteurs de la 1,25 dihydroxyvitamine D3 dans les parathyroïdes paraissent diminuées chez l'insuffisant rénal ;
- la résistance du squelette à l'effet de la PTH qui contribue à la pérennisation de son hypersécrétion, par diminution de la réponse hypercalcémiant à cette hormone. Elle semble être en rapport avec la diminution de la production de 1,25 dihydroxyvitamine D3 et avec l'exposition chronique du squelette à un excès de PTH qui pourrait diminuer le nombre de ses récepteurs osseux ;
- l'augmentation de la durée de vie de la PTH par diminution de son catabolisme rénal secondaire à la réduction néphrogénique. Par ailleurs, la PTH n'est pas éliminée par l'hémodialyse.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HPT SECONDAIRE

2. Signes cliniques

L'HPT est le plus souvent latente cliniquement. A un stade très évolué, elle entraîne des douleurs osseuses et articulaires diffuses ou prédominant aux genoux et aux talons, parfois des déformations osseuses, rarement des fractures pathologiques, des arthropathies érosives (247), des myalgies et des atteintes indirectes liées aux dépôts dans les tissus mous de phosphate de calcium. Il peut s'agir d'un prurit en cas de dépôts sous-cutanés. Les calcifications périarticulaires sont le plus souvent latentes. Elles sont parfois responsables d'accès inflammatoires périarticulaires, de ruptures tendineuses ou de limitation articulaire lorsqu'elles sont volumineuses. Des arthrites pseudo-goutteuses peuvent s'observer en cas de dépôts intra-articulaires.

3. Signes biologiques

La calcémie est variable en fonction du degré d'autonomisation de la sécrétion de PTH. En l'absence de traitement, la phosphorémie, les phosphatases alcalines (qui reflètent fidèlement le niveau d'hypersécrétion de PTH) et l'ostéocalcine sériques sont élevées. Le taux de PTH intacte s'élève pouvant atteindre 10 à 20 fois la normale. La 1,25 dihydroxyvitamine D3 est diminuée.

4. Signes radiologiques

L'HPT se manifeste surtout sous la forme de résorption osseuse sous-périostée, intracorticale, endostale, trabéculaire, sous-chondrale et sous-ligamentaire. Les mains sont particulièrement touchées : atteinte des houpes phalangiennes avec résorption corticale responsable d'un effacement puis d'encoches corticales en timbre-poste voire d'une acro-ostéolyse ; résorption sous-périostée très caractéristique particulièrement sur le bord radial des 2^e phalanges des 2^e et 3^e doigts (190, 259). La résorption endostale est responsable d'érosions festonnées de la limite interne de la corticale, aboutissant à un élargissement de la cavité médullaire. Les métaphyses internes des tibias et des humérus peuvent être le siège d'érosions sous-périostées de même que les bords supérieurs et inférieurs des côtes et la lamina dura. A un stade évolué, la conjonction de la résorption sous-périostée et endostale rend les corticales amincies, très fines. La résorption de l'os trabéculaire aboutit à un aspect granité. Au crâne, elle s'associe à des micro-lacunes des tables externe et interne réalisant l'aspect en « pierre

ponce » ou en « poivre et sel ». La résorption osseuse sous-chondrale s'observe surtout sur le squelette axial (rachis, symphyse pubienne, articulations sacro-iliaques, sterno-claviculaires et acromio-claviculaires), mais également périphérique. Les érosions des zones d'insertion tendineuse (résorption sous ligamentaire) se voient notamment à la face inférieure du calcaneum, du petit et grand trochanter et de la tubérosité ischiatique. Elles peuvent s'associer à des calcifications tendineuses (18, 191). Au rachis, l'aspect typique « en maillot de joueur de rugby » ou des vertèbres dites « en sandwich » est dû à l'association d'une ostéosclérose en bandes sous les plateaux vertébraux et d'une ostéopénie du centre de la vertèbre. L'ostéosclérose peut atteindre également le reste du squelette axial (bassin, côtes, crâne) et les régions métaphysaires et épiphysaires des os longs. Parfois, on observe une hypertransparence diffuse du rachis avec incurvation des plateaux vertébraux. Cependant, les tassements vertébraux sont rares. Des micro-géodes, des cavités kystiques et des lacunes à l'emporte-pièce, appelées tumeurs brunes, observées surtout sur la face, le bassin, les côtes et les fémurs, souflant la corticale, peuvent s'observer. Elles doivent être distinguées des lacunes amyloïdes qui intéressent les zones d'insertion capsulo-ligamentaire. L'augmentation du produit phospho-calcique peut entraîner des calcifications métastatiques au niveau des tissus mous. Ainsi sont observées des calcifications périarticulaires, d'apatite ou d'oxalate de calcium, parfois très volumineuses réalisant une calcinose pseudo-tumorale. Des aspects de chondrocalcinose articulaire et des calcifications des parois artérielles sont fréquents.

b) L'ostéopathie aluminique

1. Eléments de physiopathologie

Initialement, la source d'intoxication aluminique était l'eau des bains de dialyse. Celle-ci a quasiment totalement disparu depuis que la concentration en aluminium des bains de dialyse est maintenue inférieure à 10 µg/l. Actuellement, l'utilisation de gels d'alumine, destinés à diminuer l'absorption intestinale du phosphore alimentaire, représente la principale source d'intoxication aluminique. En fait, cette pathologie devient rare car les gels d'alumine sont beaucoup moins prescrits. La toxicité de l'aluminium concerne la formation et la minéralisation osseuse. L'aluminium ralentit le remodelage osseux, en inhibant directement les ostéoblastes, et la formation osseuse, en abaissant la sécrétion de PTH, par son accumulation dans les glandes parathyroïdes. Les patients présentant une HPT secondaire paraissent protégés de l'ostéopathie aluminique alors que la parathyroïdectomie aggrave les

dépôts osseux d'aluminium (8, 55, 253). Deux formes d'ostéopathie aluminique se distinguent histologiquement. Elles ont en commun des dépôts colorables d'aluminium à la jonction os calcifié - os ostéoïde, une diminution importante des ostéoblastes bordant l'os et de la vitesse de minéralisation osseuse. L'ostéomalacie aluminique est caractérisée par une augmentation de l'épaisseur ostéoïde. Par contre, l'ostéopathie adynamique ou aplastique ne comporte pas d'augmentation d'épaisseur de l'os (122, 218) ostéoïde. En fait, des biopsies osseuses successives peuvent montrer le passage de la forme aplastique à la forme ostéomalacique, où la surcharge aluminique paraît plus importante.

2. Signes cliniques

Ils sont identiques dans les deux formes d'ostéopathie aluminique, mais l'ostéopathie aplastique est le plus souvent latente. Il s'agit de douleurs osseuses prédominant au rachis, notamment lombaire, et aux ceintures. L'impotence fonctionnelle est souvent majeure. Des fractures pathologiques (vertébrales, costales, cols fémoraux, bassin, omoplates) peuvent survenir, ainsi qu'un tableau de myopathie proximale.

3. Signes biologiques

Une hypercalcémie, soit spontanée, soit favorisée par l'immobilisation, la prise de calcium, l'enrichissement du bain de dialyse en calcium ou par la prescription d'un dérivé de la vitamine D peut révéler une ostéopathie aluminique. La phosphorémie est augmentée ou normale en cas de prescription de gels d'alumine. Les PAL sériques sont normales, reflétant la diminution du nombre et de l'activité des ostéoblastes. Le taux sérique de PTH intacte est le plus souvent normal voire abaissé par accumulation parathyroïdienne de l'aluminium. L'aluminémie est élevée, habituellement supérieure à 100 µg/l.

4. Signes radiologiques

L'ostéopathie aluminique se manifeste par une déminéralisation osseuse diffuse aspécifique et par des fractures axiales ou périphériques. Des érosions sous-chondrales, comparables à celle de l'HPT, sont possibles.

c) Les autres formes d'ostéomalacie

1. Les ostéomalacies hypovitaminiques

La baisse du taux circulant de la 1,25 dihydroxyvitamine D3 est habituelle dans l'IRC terminale. Histologiquement, les lésions d'ostéomalacie sont fréquentes. Cependant, les ostéomalacies hypovitaminiques symptomatiques sont très rares et ne s'observent que chez les patients insuffisamment supplémentés en dérivé 1 α -hydroxylé de la vitamine D. Sur le plan radiologique, on peut observer une raréfaction osseuse, des stries de LOOSER-MILKMAN aux sites habituels, une déformation du bassin en cœur de carte à jouer et des vertèbres biconcaves.

2. Ostéomalacies hypophosphorémiques et par intoxication fluorée

Des ostéomalacies hypophosphorémiques dues à une déplétion excessive en phosphore et des ostéomalacies par intoxication fluorée secondaires à la diminution de l'excrétion urinaire du fluor ont été rapportées.

d) Les ostéopathies adynamiques non aluminiques

Les ostéopathies aluminiques ont nettement diminué depuis le contrôle de la concentration en aluminium des bains de dialyse et l'abandon presque total de la prescription des gels d'alumine. Cependant, des lésions identiques à l'ostéopathie adynamique aluminique en l'absence de dépôts osseux d'aluminium ont été observées. Biologiquement, les PAL sériques sont normales, la PTH circulante est le plus souvent normale et on observe une tendance à l'hypercalcémie en cas de traitement par carbonate de calcium et par dérivés vitaminiques D. Les rôles d'une surcharge en fer, du diabète, de l'hypogonadisme sont inconstants. L'excès de traitement de l'HPT paraît responsable de la majorité de ces ostéopathies adynamiques non aluminiques. Il est recommandé de maintenir le taux plasmatique de PTH intacte entre 2 et 3 fois sa valeur normale, afin de les prévenir.

e) L'ostéoporose

Elle se définit comme une diminution de la masse osseuse. Ses facteurs sont multiples au cours de l'IRC : l'HPT secondaire, la carence en calcium, une éventuelle corticothérapie et indépendamment de la fonction rénale, l'activité physique, l'âge et l'hérédité. Elle ne devient symptomatique qu'en cas de fractures par insuffisance osseuses périphériques ou pelviennes ou de tassements vertébraux. Les radiographies montrent une déminéralisation osseuse diffuse avec aspect peigné des vertèbres. Les corticales sont amincies.

f) Prévention et traitement de l'ostéodystrophie rénale

La prise en charge précoce de l'IRC avant la mise en dialyse a pour but de ralentir l'évolution vers l'IRC terminale et de prévenir les complications de l'IRC, afin d'amener le malade à l'EER et/ou à la TR dans le meilleur état osseux, vasculaire, nutritionnel et psychologique possible (140). Une conférence de consensus réalisée par le National Institute of Health (NIH) a insisté sur la nécessité d'une intervention précoce sur les complications engendrées par l'IRC (anémie, HTA, maladies cardio-vasculaires, dénutrition et ostéodystrophie rénale) qui peuvent influencer la morbidité et la mortalité des patients après mise en route de la dialyse (119, 124, 210, 215).

Plusieurs mesures permettent de diminuer la fréquence et l'intensité des lésions d'ostéodystrophie rénale. Le but est de ramener la calcémie supérieure à 2,2 mmol/l et la phosphorémie inférieure à 1,5 mmol/l par adaptation de l'apport alimentaire en calcium et en phosphore, par supplémentation calcique des bains de dialyse et par la prescription de carbonate de calcium à fortes doses (3 à 9 g/j) (147, 148). Les dérivés 1 α -hydroxylés de la vitamine D3 (1 α -hydroxyvitamine D3 ou alfacalcidol ; 1,25 dihydroxyvitamine D3 ou calcitriol) ne seront utilisés qu'en cas d'HPT secondaire avérée (taux de PTH supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale) ou lorsque la calcémie reste basse malgré l'utilisation de carbonate de calcium. Lorsqu'un traitement est instauré, il faut surveiller régulièrement l'absence d'apparition d'une hypercalcémie et veiller à ce qu'un certain degré d'hyperparathyroïdie persiste, un freinage trop poussé de la PTH (inférieure à 2 fois la normale) pouvant être la source d'une ostéopathie aluminique (132). Les gels d'alumine, agents chélateurs des phosphates intestinaux, utilisés en cas de persistance de l'hyperphosphorémie, sont actuellement quasiment abandonnés en raison du risque

d'encéphalopathie et d'ostéopathie aluminique. La purification des eaux de bains de dialyse permet également de réduire le nombre d'ostéopathie aluminique. Lorsqu'une intoxication aluminique est présente, elle pourra faire l'objet de traitement par perfusions de déféroxamine associées à l'arrêt de cette intoxication (43, 179).

La parathyroïdectomie garde des indications. Lorsque l'HPT secondaire s'accompagne d'une hypercalcémie, soit spontanée, soit sous traitement vitaminique D, de dépôts calciques extra-squelettiques surtout en cas de prurit rebelle, ou encore lorsque les signes radiologiques d'une HPT sont très importants, une parathyroïdectomie subtotale ou totale avec réimplantation de fragments à l'avant-bras est généralement proposée (62, 82). Avant d'indiquer une parathyroïdectomie, il faut toujours avoir recherché une intoxication aluminique, car elle peut aggraver une ostéopathie aluminique. L'efficacité de l'intervention se traduit par une baisse rapide de la calcémie, de la phosphorémie et de la PTH et par l'augmentation transitoire des PAL sériques. Les signes radiologiques d'HPT s'améliorent en quelques mois. Les calcifications périarticulaires ne s'estompent qu'inconstamment. Les échecs ou les récives sont habituellement dus à l'existence de glandes parathyroïdiennes surnuméraires ou de localisation atypique. La réimplantation au bras ou l'essaimage cellulaire lors de l'intervention chirurgicale sont également parfois incriminés (10).

En fait, seule la TR représente la thérapeutique théoriquement idéale de l'ostéodystrophie rénale (81).

B. L'arthropathie du dialysé

Parmi les complications ostéo-articulaires rencontrées chez l'insuffisant rénal chronique dialysé, une nouvelle entité clinique et radiologique a été individualisée : l'arthropathie du dialysé (88, 89). Elle regroupe de façon variable des arthralgies, des syndromes canaux et des destructions osseuses, articulaires et vertébrales, d'un type particulier. Elle ne peut pas être dissociée des complications squelettiques liées à l'IRC avant la mise en route de l'EER : ostéodystrophie rénale, arthropathies érosives azotémiques et calcifications articulaires et périarticulaires ; ces lésions, dont l'évolution peut être modifiée par la dialyse, font le lit de l'arthropathie du dialysé qui apparaît plusieurs années après le début de l'EER (88, 89, 90).

a) Les arthralgies

Elles sont extrêmement fréquentes et leur prévalence augmente avec la durée de la dialyse. Elles concerneraient 25 % des patients dialysés en moyenne depuis 5 ans (237) et plus de 50 % des patients après 10 ans de dialyse (17, 20, 115, 145, 237).

Les articulations les plus souvent touchées sont les épaules dans 37 % des cas d'après KESSLER (145), suivies par les mains, les poignets, les genoux et les hanches (20, 115, 145, 274).

Les douleurs sont habituellement bilatérales, d'installation progressive, avec recrudescence nocturne et lors des séances de dialyse. Elles sont d'abord calmées par la mobilisation et les antalgiques mais deviennent rapidement rebelles. La mobilité articulaire, normale au début, tend le plus souvent à se réduire au cours de l'évolution, notamment aux épaules, aux poignets et aux doigts. Une tuméfaction articulaire, liée à un épanchement parfois abondant et persistant, peut se rencontrer, ainsi que la survenue de kystes poplités. L'impotence fonctionnelle peut être majeure (20, 21, 88, 89, 145, 204). Des douleurs vertébrales sont également possibles. Le plus souvent, il s'agit de cervicalgies avec irradiations radiculaires fréquentes : algies brachiales, névralgies d'Arnold. Des lombalgies, parfois associées à des douleurs sciatiques ou crurales, peuvent survenir. Les dorsalgies sont par contre très rares (88, 89, 144). Une atteinte médullaire est exceptionnelle (17).

b) Les syndromes canaux

Ils s'observent assez souvent chez le dialysé et peuvent concerner le nerf cubital au poignet et au coude (33) mais surtout le nerf médian au poignet réalisant un syndrome du canal carpien (SCC) qui représente la complication rhumatologique la plus fréquente de l'hémodialyse chronique.

La fréquence anormalement élevée de SCC chez les patients insuffisants rénaux traités par hémodialyse est rapportée pour la première fois par WARREN en 1975 (272) puis par de nombreux autres auteurs (3, 114, 227). Elle augmente avec la durée de la dialyse : de 32 % dans l'étude de KESSLER (144) à 65 % dans l'étude de BARDIN (20) parmi les patients dialysés depuis plus de 10 ans, elle atteindrait 100 % des patients lorsque la dialyse est

maintenue depuis plus de 20 ans (89). Le SCC touche aussi souvent l'homme que la femme et est très souvent bilatéral (17, 21, 88, 89, 144). Cliniquement, la symptomatologie du SCC reste en général classique avec des fourmillements et des sensations d'engourdissements localisés aux 4 premiers doigts avec une recrudescence nocturne. La plupart des auteurs signalent une aggravation des douleurs au cours des séances de dialyse (3, 4, 25, 89). Le diagnostic de SCC doit être porté précocement cliniquement et confirmé par l'électromyographie avant l'apparition des signes déficitaires sensitifs et moteurs qui ne régressent pas complètement après décompensation chirurgicale, qui représente le seul traitement du SCC chez le dialysé. Des ténosynovites des fléchisseurs sont souvent associées au SCC de l'hémodialysé et sont responsables de doigts à ressaut, de vives douleurs à la mobilisation et une limitation de l'extension et de la flexion des doigts (4, 12, 21, 25, 89). En dehors des arthralgies, les autres lésions possibles associées au SCC sont : un syndrome du canal de GUYON (261), une neuropathie urémique (4, 261), un syndrome de RAYNAUD avec parfois ulcérations digitales et une périarthrite scapulo-humérale (3).

Dans sa thèse, MARLIN-SCHERTZ (182) isole deux types de canaux carpiens chez le dialysé. Le premier, amyloïde, sans prédominance féminine, lié à la durée de dialyse, associé à des ténosynovites des fléchisseurs, des arthralgies et à des géodes osseuses ; le deuxième, non amyloïde, qui présente les caractéristiques du SCC idiopathique. Ainsi seuls les canaux carpiens amyloïdes s'intègrent dans le cadre d'une arthropathie du dialysé. En l'absence de présence d'amylose prouvée histologiquement, le SCC ne semble pas constitué à lui seul un critère d'arthropathie du dialysé (182).

c) Les destructions osseuses

Les destructions osseuses, juxta-articulaires et/ou vertébrales, sont fréquentes chez les dialysés chroniques. Elles sont souvent asymptomatiques et découvertes sur des radiographies systématiques (17, 20, 89, 115, 144, 145, 154, 267).

1. Les destructions osseuses juxta-articulaires

Le remplacement de l'os sous-chondral par des dépôts d'amylose peut être responsable de géodes ou d'érosions sous-chondrales dont la fréquence augmente avec la durée de dialyse (17, 20). Ces géodes et érosions amyloïdes sont rencontrées chez 50 à 60 %

des patients dialysés depuis plus de 10 ans (20, 115, 145, 267). Elles sont habituellement multiples et grossièrement symétriques. Leurs principales caractéristiques sémiologiques sont de toucher l'os sous-chondral au voisinage d'articulations synoviales et de siéger aux zones d'insertions capsulo-ligamentaires et de réflexion synoviale (17, 89). Les lésions peuvent être uniquement lytiques ou être ornées d'un fin liseré d'ostéocondensation. Elles sont souvent évolutives et des radiographies successives peuvent montrer une augmentation de leur taille et de leur nombre (17). Les articulations le plus souvent touchées sont les poignets, les épaules, les hanches et les genoux, mais n'importe quelle articulation synoviale peut être intéressée (12, 17, 88, 89).

Afin de distinguer les lésions radiologiques consécutives à l'hyperparathyroïdie et à l'arthrose, VAN YPERSELE DE STRIHOU (267) propose les aspects radiologiques suivants comme évocateurs d'amylose : les lésions géodiques touchent au moins deux articulations et sont localisées aux sites d'insertions capsulo-ligamentaires et de réflexion synoviale, en dehors des zones portantes ; la taille des géodes est supérieure à 5 mm pour le carpe et à 10 mm pour les épaules et les hanches ; l'absence de pincement articulaire initialement ; la croissance rapide des lésions (30 % par an). Ainsi définies, les lésions géodiques osseuses semblent un bon marqueur des dépôts amyloïdes.

Les méthodes d'imagerie moderne telles que la scanographie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent de mieux étudier ces géodes et montrent qu'elles sont bien limitées et communiquent habituellement avec la cavité articulaire voisine et que leur contenu est hétérogène (48). Les géodes peuvent en progressant être à l'origine de fractures pathologiques, en particulier du col fémoral ou du scaphoïde carpien (17), et de détériorations articulaires importantes (88, 89).

2. Les destructions osseuses vertébrales

Les localisations vertébrales ont été rapportées par KUNTZ et BARDIN en 1984 sous le terme de spondylarthropathies destructrices (154). De 10 à 50 % des patients dialysés présenteraient des lésions destructrices discovertébrales (20, 27). Elles se caractérisent par un affaissement de l'espace discal et par des érosions et géodes des plateaux vertébraux adjacents sans ostéophytose d'accompagnement. Le rachis cervical est le plus souvent touché, mais tous les étages peuvent être atteints y compris la charnière cervico-occipitale (27). Les lésions peuvent conduire à un effondrement d'une partie des corps vertébraux avec angulation et subluxation (89). Aux lésions discovertébrales, peut s'associer une atteinte des arcs

postérieurs avec parfois spondylolisthésis responsable de la plupart des compressions radiculaires et exceptionnellement médullaires (17).

L'aspect radiologique des lésions destructrices discovertébrales et la rapidité de leur développement peuvent faire évoquer à tort le diagnostic de spondylodiscite infectieuse (89, 154), qui sera écarté par le scanner et surtout l'IRM, notamment par l'absence d'abcès et d'hypersignal discal en pondération T2 (17, 21).

d) Physiopathologie

La majorité des manifestations articulaires chroniques des dialysés sont associées à des dépôts d'une substance amyloïde (17, 18, 88, 89). Les dépôts siègent surtout dans les synoviales, les tissus capsulo-ligamentaires et tendineux, les cartilages, les disques intervertébraux et les géodes osseuses (88, 89).

L'amylose des dialysés est essentiellement faite de β 2-microglobuline (β 2-M) (89), dont l'accumulation est due à l'IRC, qui prive l'organisme de la principale voie de dégradation de la molécule, et à l'absence d'élimination en quantité suffisante de la protéine par les diverses méthodes de dialyse. La fréquence des dépôts d'amylose et des arthropathies augmente avec la durée de dialyse (4, 20). La localisation prédominante des dépôts dans les structures articulaires suggère une affinité de la β 2-M pour le collagène ou les glycosaminoglycanes articulaires (277). Plusieurs travaux ont montré que la β 2-M intervient dans le remodelage osseux en jouant le rôle de facteur de croissance osseuse et de résorption osseuse. Les dépôts de β 2-M modifiée par glycation irréversible entraînent une accumulation et une stimulation des macrophages et d'autres cellules inflammatoires supposés responsables du développement des lésions osseuses (277). L'accumulation de β 2-M stimule la production locale de cytokines pro-inflammatoires, notamment d'interleukine IL 1 et IL 6, qui induisent une prolifération synoviale pouvant être la cause, avec les dépôts amyloïdes, du SCC (89).

Les diverses techniques de dialyse pourraient modifier l'incidence des dépôts de β 2-M (268). Cependant, aucune méthode d'épuration actuellement utilisable en routine ne permet une élimination suffisante de la β 2-M pour mettre les patients à l'abri de cette complication (181, 267). A noter également que des manifestations d'arthropathie amyloïde β 2-microglobulinique ont été décrites chez des IRC avant mise en dialyse chronique (88, 143).

La grande fréquence des dépôts de $\beta 2$ -M dans les structures articulaires et abarticulaires chez le dialysé et la similitude des lésions observées avec celles rencontrées au cours de l'amylose de type AL plaident en faveur du rôle prépondérant des dépôts d'amylose dans le développement de l'arthropathie du dialysé. Cependant, l'amylose $\beta 2$ -M n'est pas l'agent exclusif de l'arthropathie du dialysé, et de nombreux autres facteurs étiologiques interviennent :

- l'HPT secondaire a été souvent incriminée dans la survenue d'arthropathies érosives et de spondylarthropathies destructrices chez des IRC avant même la mise en dialyse (17, 88, 247). Certaines des arthropathies destructrices des membres survenant chez le dialysé sont secondaires, au moins en partie, à l'hyperparathyroïdisme, notamment celles des mains rapportées par FLIPO, sans que l'amylose n'intervienne dans leur développement (80). De même, pour les spondylarthropathies destructrices, le rôle de l'HPT est toujours souligné même lorsque des dépôts amyloïdes sont mis en évidence (17, 88, 89) ;
- les dépôts de cristaux d'apatite et plus rarement de pyrophosphate de calcium dihydraté, générés en grande partie par l'HPT, peuvent participer aux destructions ostéo-articulaires et discovertébrales chez le dialysé. Les amas microcristallins et les dépôts amyloïdes peuvent coexister au sein d'une même lésion (89, 154) ;
- l'aluminium, le silicium et le fer peuvent participer aux destructions articulaires et rachidiennes (213, 214). L'aluminium s'accumule dans les tissus articulaires du dialysé et de plus fortes concentrations tissulaires en aluminium sont constatées chez les dialysés atteints d'amylose $\beta 2$ -M (212). L'injection intra-articulaire de cristaux d'aluminium provoque des lésions synoviales chez l'animal (44). Des cristaux d'aluminosilicates ont été détectés dans le liquide synovial de dialysés souffrant d'arthropathies (214). Par ailleurs, des dépôts d'hémossidérine mêlés aux dépôts amyloïdes ont été relevés dans certaines arthropathies du dialysé (88) ;
- l'âge est un facteur étiologique important. Plusieurs études ont montré qu'à durée égale de dialyse, les patients présentant une arthropathie sont significativement plus âgés (87, 267) ;

- les facteurs mécaniques ne sont pas négligeables. Les atteintes articulaires ou vertébrales chez le dialysé semblent être favorisées par le vieillissement prématuré des tissus. En effet, leurs localisations sont superposables à celles de l'arthrose, c'est-à-dire au niveau des articulations ou des segments rachidiens supportant les contraintes les plus importantes (89).

En conclusion, l'amylose β 2-M n'explique pas à elle seule l'arthropathie du dialysé. D'autres facteurs, notamment l'HPT, interviennent soit directement en lésant les tissus, soit indirectement en favorisant la formation et le dépôt de l'amylose β 2-M. Les manifestations cliniques et radiologiques de l'arthropathie du dialysé ne sont donc pas la pure et simple expression de l'amylose du dialysé.

e) Traitement de l'arthropathie du dialysé

1. Préventif

L'apparition de l'amylose est retardée par l'utilisation de membranes de dialyse biocompatibles et hautement perméables (90, 267, 277). La parathyroïdectomie peut stabiliser ou même faire régresser certaines spondylarthropathies destructrices. L'accumulation d'aluminium est évitable par une surveillance stricte des bains de dialyse et l'absence de prescription de gels d'alumine. La surcharge en fer peut être réduite par l'utilisation d'érythropoïétine recombinante humaine (89).

2. Curatif

Les antalgiques et les AINS, utilisés avec prudence compte tenu du risque de complications gastro-duodénales chez ces patients fragiles, sont largement utilisés pour lutter contre les arthralgies. La colchicine est employée en cas d'accès aigus microcristallins. Les injections cortisoniques d'efficacité souvent transitoire comportent sur ce terrain un risque important de complications infectieuses (22, 89). Les synoviorthèses peuvent être utilisées en cas d'épanchement articulaire persistant (22). Des faibles doses de corticoïdes par voie orale (0,1 mg/kg/j) améliorent souvent spectaculairement les douleurs, mais les risques cardiovasculaires ne sont pas négligeables (89). Le recours à la chirurgie est nécessaire en cas

d'arthralgies rebelles ou d'arthropathies ou de spondylarthropathies destructrices avec risque neurologique. La décompression chirurgicale précoce apparaît être le traitement le plus approprié du SCC du dialysé. Lorsqu'elle est réalisable, la TR est le seul véritable traitement, permettant une stabilisation des lésions et surtout une amélioration de la symptomatologie douloureuse (146).

C. Les arthrites microcristallines

La survenue d'une arthrite aiguë d'allure microcristalline est fréquente chez les patients insuffisants rénaux chroniques, notamment lors de la dialyse.

a) Les cristaux d'apatite

Des calcifications principalement périarticulaires, parfois intra-articulaires sont fréquemment observées, retrouvées chez 15 % des IRC avant la dialyse et chez 20 à 50 % des patients après 10 ans de dialyse (17, 89, 92).

Il s'agit le plus souvent de simples calcifications tendineuses, radio-opaques, habituellement homogènes, arrondies ou ovalaires au pourtour des épaules, des poignets, des articulations interphalangiennes des doigts, des hanches et des chevilles. Les calcifications sont le plus souvent asymptomatiques. Elles sont parfois à l'origine d'accès inflammatoires aigus périarticulaires et/ou articulaires avec épanchement synovial riche en polynucléaires (17, 21, 89, 92). Elles peuvent être responsables d'arthralgies chroniques chez le dialysé, notamment en cas d'arthropathies destructrices où leur rôle a déjà été évoqué.

Parfois les dépôts calciques sont multiples et très volumineux, réalisant de véritables calcinoses pseudo-tumorales, observées chez 0,5 à 1,2 % des patients dialysés (17, 89, 168). On peut observer une limitation de la mobilité articulaire, des épisodes inflammatoires locaux, une compression nerveuse ou veineuse notamment dans le creux poplité et une fistulisation cutanée qui peut se surinfecter (168). Les mécanismes physiopathologiques de ces calcinoses sont mal connus. Leur développement est classiquement favorisé par l'hyperphosphorémie avec augmentation du produit phosphocalcique et par l'hyperparathyroïdie. L'intoxication aluminique et à la vitamine D, l'hypermagnésémie et l'alcalose post-dialyse sont généralement évoquées (17, 168).

Le traitement de ces calcinose repose d'abord sur la correction des troubles métaboliques (intensification des séances de dialyse, traitement d'une éventuelle intoxication aluminique par déféroxamine, parathyroïdectomie indiquée uniquement en cas d'hyperparathyroïdie sévère non contrôlée par le traitement médical). Une résection chirurgicale de ces calcinose est parfois nécessaire, mais les récurrences sont fréquentes (17, 168).

La mise en évidence des cristaux d'apatite dans le liquide articulaire est difficile et nécessite une coloration par le rouge d'alizarine en microscopie optique ou le recours à des techniques en microscopie électronique (21, 92).

b) La chondrocalcinose articulaire

La chondrocalcinose articulaire est favorisée par l'hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale. Cependant, elle est rare chez l'hémodialysé (17). Les dépôts cristallins de pyrophosphate de calcium se révèlent par une incrustation calcique des cartilages de revêtement, des fibrocartilages des genoux, des hanches, des poignets, des épaules, de la symphyse pubienne, des disques intervertébraux et des structures capsulo-ligamentaires et tendineuses. Ces dépôts peuvent être responsables d'arthrite aiguë. L'étude du liquide de ponction retrouve des cristaux courts, rectangulaires, à bout carré, faiblement biréfringents en lumière polarisée.

c) Les cristaux d'oxalate de calcium

L'image radiologique, précédemment décrite dans la chondrocalcinose, peut être, au cours de l'IRC, due à une incrustation des cartilages par des cristaux d'oxalate de calcium. L'IRC peut conduire à des dépôts d'oxalate de calcium dans divers tissus notamment dans la membrane synoviale, le cartilage, les structures périarticulaires et même dans les tissus sous-cutanés de patients hémodialysés (17, 21, 89). Cette oxalose secondaire est favorisée par la supplémentation en vitamine C, dont le catabolisme conduit à la production d'oxalate. Elle peut engendrer des arthrites aiguës, des épanchements articulaires chroniques paucicellulaires, des ténosynovites des fléchisseurs avec rétraction en flexion des doigts et des calcifications périarticulaires pseudo-tumorales (17, 21). La recherche des cristaux d'oxalate

de calcium peut nécessiter des études cristallographiques, mais leur présence peut être évoquée dès l'étude en lumière polarisée devant une biréfringence positive.

d) La goutte

Bien que l'hyperuricémie soit classique chez l'insuffisant rénal chronique, l'arthrite aiguë uratique est peu fréquente, les tophus et les arthropathies chroniques exceptionnels (17, 21, 274). Ceci s'explique probablement par la baisse des facultés de phagocytose des polynucléaires chez l'urémique. L'étude du liquide de ponction montre la présence de cristaux en forme de fines baguettes à bouts pointus, longs, faiblement biréfringents en lumière polarisée et dissous par l'uricase. Lors de la mise en dialyse, les accès goutteux tendent à diminuer probablement du fait d'une épuration de l'acide urique suffisante pour empêcher l'accumulation articulaire d'urate de sodium (17, 21).

D. Les infections ostéo-articulaires

Les arthrites infectieuses ne sont pas rares et représentent une cause de décès fréquente chez le dialysé. Elles siègent notamment aux mains, aux poignets, aux articulations sacro-iliaques, acromio-claviculaires et sterno-claviculaires. Des ostéomyélites sont possibles, atteignant particulièrement les phalanges, les vertèbres et les côtes. Le *staphylococcus aureus* est le germe le plus souvent en cause. L'atteinte est souvent polyarticulaire. La porte d'entrée microbienne est souvent la fistule artério-veineuse, mais l'infection peut aussi compliquer une injection intra-articulaire qu'il faut donc éviter sur ce terrain. La diminution des défenses immunitaires du dialysé chronique favorise les infections. Ces infections nécessitent une ponction articulaire et la mise en place d'un traitement antibiotique adapté en urgence, afin de préserver le pronostic vital et l'intégrité des articulations touchées (17, 21).

E. Les ostéonécroses aseptiques

Les ostéonécroses aseptiques, notamment des têtes fémorales, sont rares chez l'IRC dialysé ou non, en dehors de toute corticothérapie. Il s'agit d'une complication classique de la TR dont la fréquence tend à diminuer depuis l'utilisation de plus faibles doses de corticoïdes grâce à l'avènement notamment de la ciclosporine. Certains auteurs ont incriminé

l'hyperparathyroïdie et la composante malacique de l'ostéodystrophie rénale (258), l'intoxication aluminique (213), l'amylose (120).

F. La pathologie tendineuse

De nombreux travaux signalent l'incidence accrue des tendinopathies voire des ruptures tendineuses chez l'insuffisant rénal chronique, avant ou pendant la période de dialyse (137, 173, 191, 195, 207, 238). Les cas rapportés de ruptures tendineuses concernant essentiellement l'appareil extenseur du genou (tendon quadricipital et rotulien) et les tendons des extenseurs des doigts. Les cas de ruptures du tendon d'Achille sont plus rares (17, 23, 31, 173, 191, 195, 238). La fréquence de ces ruptures est variable selon les auteurs : 3,6 % dans une série de 169 dialysés pour MENEGHELLO (191), environ 15 % pour LOTEM (173) et MOREIN (195), alors que BORDERIE ne note que 2 cas de rupture du tendon rotulien sur une série de 412 insuffisants rénaux chroniques (31).

Plusieurs facteurs pathogéniques peuvent être retenus dans la survenue de pathologie tendineuse chez l'insuffisant rénal chronique (avant ou pendant la période de dialyse) :

- l'hyperparathyroïdie secondaire est responsable d'une résorption osseuse sous-périostée qui fragilise la jonction fibro-cartilagineuse tendino-osseuse. Elle favorise la survenue de calcifications tendineuses périarticulaires, faites essentiellement de microcristaux d'apatite, qui peuvent être également un facteur de fragilisation des tendons (47, 173, 191) ;
- l'acidose métabolique chronique modifie les caractères d'élasticité des tendons (32, 60, 173) et l'urémie perturbe la maturation des fibres de collagène et modifie la structures des tendons (47, 173, 191). Un long passé d'IRC et une période de dialyse prolongée augmente le risque de pathologie tendineuse (173, 195) ;
- les dépôts amyloïdes sont également source de pathologie tendineuse (12, 20, 40, 195) ;
- l'artériopathie chronique fréquente chez l'IRC fragilise les tendons qui, sont très sensibles à l'ischémie artérielle (31) ;

- les causes iatrogènes ne sont pas négligeables. Les corticoïdes, indépendamment de l'existence d'une insuffisance rénale, fragilisent les tendons et favorisent les ruptures (60, 95, 113, 206). Ils allongent le délai de maturation des fibroblastes, diminuent la vascularisation et l'élasticité tendineuses et inhibent les processus de guérison des lésions tendineuses (95, 206). Les fluoroquinolones ont été de nombreuses fois impliquées dans des cas de tendinopathies ou de ruptures tendineuses (32, 45, 83, 226, 242) ;
- le vieillissement représente également un facteur de fragilisation tendineuse, notamment par la réduction de la vascularisation qu'il entraîne (206).

G. Les bursites

Les bursites, essentiellement olécrâniennes, sont fréquentes chez l'hémodialysé. Elles se situent le plus souvent du côté de la fistule, à la suite notamment de microtraumatismes répétés liés à la position du coude lors des séances de dialyse (17). La ponction est nécessaire afin d'éliminer une localisation septique.

H. L'hyperostose vertébrale ankylosante

La fréquence de l'hyperostose vertébrale ankylosante pourrait être augmentée chez les insuffisants rénaux chroniques traités par dialyse. FARDELLONE, dans sa série de 268 patients hémodialysés depuis plus de 10 ans, trouve que cette affection touche 14,5 % d'entre eux. Des images d'enthésopathies ossifiantes étaient fréquentes (75).

VI. LA TRANSPLANTATION RENALE

A. Généralités

a) Possibilités thérapeutiques au stade d'IRC terminale

Grâce aux techniques de suppléance, dialyse et TR, l'IRC terminale n'est plus une affection constamment mortelle. Compte tenu de la pénurie relative d'organes à l'heure actuelle, qui allonge considérablement le délai d'attente d'une TR et la survenue toujours possible de complications qui exposent à la perte du greffon, il convient d'intégrer le programme de TR à celui de la dialyse.

b) Historique et essor de la TR (199)

La première TR en France était celle d'un rein maternel à un jeune homme néphrectomisé à la suite d'un traumatisme rénal alors qu'il n'avait qu'un seul rein ; le manque de traitement immunosuppresseur efficace (la préparation ayant consisté en l'administration de cortisone et en une irradiation corporelle totale) fut à l'origine de l'échec (J. Hamburger, 1952). La première TR réussie, entre jumeaux identiques, a eu lieu aux Etats-Unis en 1955 (J.P. Merrill). Les premières TR réussies entre jumeaux non identiques furent pratiquées en 1959 par J. Hamburger en France et J.P. Merrill aux Etats-Unis.

C'est à la fin des années 60 que le nombre de TR a nettement augmenté, grâce aux progrès de l'immunologie et notamment dans le développement de thérapeutiques immunosuppressives, telle que l'azathioprine. C'est surtout l'avènement de la ciclosporine au début des années 80 qui, en augmentant significativement la durée de survie des greffons et donc des greffés, a permis l'essor de la TR. Depuis de nombreuses autres molécules immunosuppressives ont été développées.

c) Modalités pratiques de la TR (147)

La TR peut se faire à partir d'un donneur vivant apparenté (père ou mère, frère ou sœur) bien informé et volontaire et dans ce cas la greffe pourra être réalisée avant même que la dialyse ne soit nécessaire. Actuellement en France, la majorité des TR sont effectuées à partir d'un donneur en état de mort encéphalique n'ayant pas fait connaître de refus de prélèvement d'organes de son vivant.

Les greffons sont attribués aux patients inscrits sur une liste nationale d'attente, dont la gestion revient à l'Etablissement français des greffes, selon des critères de compatibilité ABO et HLA et liés aux conditions du donneur et du receveur (âge, durée d'attente, immunisation anti-HLA). A caractéristique commune, on choisira le patient ayant le plus d'anticorps anti-HLA ou le plus ancien inscrit sur la liste.

L'inscription sur la liste d'attente n'est effectuée qu'après réalisation d'une évaluation médicale et chirurgicale visant à apprécier l'état cardio-vasculaire et des voies urinaires, l'absence de foyer infectieux patent ou latent, de tumeur évolutive ou d'infection ancienne comme la tuberculose susceptible de réévoluer sous traitement immunosuppresseur. Un bilan immunologique est également réalisé visant à déterminer le groupe HLA, à rechercher la présence et la quantité d'anticorps anti-HLA et à connaître le nombre de grossesses et de transfusions sanguines.

Ce n'est qu'au terme de ce bilan pré-transplantation et après discussion avec les différents membres de l'équipe de transplantation que le patient est inscrit sur la liste d'attente, bien entendu s'il est volontaire. En l'absence de contre-indications, la greffe rénale est possible jusqu'à 65 voire 70 ans. Dès qu'ils ont atteint un poids de 5 kg ou l'âge de 6 mois, les enfants en IRC terminale peuvent bénéficier d'une transplantation.

d) Le traitement immunosuppresseur (56, 129, 198, 199)

Le problème essentiel après la greffe est celui du rejet, qui suite à une cascade de phénomènes immunologiques va aboutir à la destruction du greffon. Le but du traitement immunosuppresseur est de prévenir ou de traiter les rejets. Le drainage du canal thoracique, l'irradiation corporelle totale, l'irradiation du greffon, la splénectomie et la thymectomie ont été anciennement utilisés pour déprimer l'immunité du receveur.

Par la suite, les moyens pharmacologiques se sont largement développés :

1. L'azathioprine

L'azathioprine, dérivé de la 6-mercaptopurine, est utilisée depuis 1961 uniquement comme traitement préventif du rejet. Elle appartient au groupe des antimétabolites et agit principalement sur les lymphocytes T. Elle est administrée par voie orale ou intraveineuse. La posologie initiale est de 2 à 3 mg/kg/jour puis réduite à 1 à 1,5 mg/kg/jour, en une prise, en traitement d'entretien.

Ses effets secondaires sont une toxicité hématologique (leucopénie) et hépatique.

2. Le cyclophosphamide

Il s'agit d'un antimétabolite ayant été transitoirement utilisé en transplantation rénale au moment de son avènement. Il représentait une alternative à l'azathioprine en cas de maladie hépatique sévère ou dans certaines néphropathies.

Les effets secondaires sont une leucopénie, une toxicité pour les gonades, une alopecie et une cystite hémorragique.

3. Les corticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés depuis 1960 dans le traitement et depuis 1963 dans la prévention du rejet. Ils inhibent la prolifération des cellules T et l'expression des gènes codant pour certaines cytokines, intervenant ainsi dans les différentes étapes de la réponse immunitaire. Ils sont utilisés par voie orale en prophylaxie du rejet à la posologie initiale de 1 à 2 mg/kg/jour et diminués progressivement pour atteindre une posologie entre 5 et 20 mg/jour. La prise quotidienne est unique. Ils représentent le traitement de première intention des crises de rejet, sous la forme de bolus intraveineux de méthylprednisolone : la posologie initiale est habituellement de 0,5 à 1 g/jour sur une période de 3 jours puis décroissance progressive.

Les effets secondaires des corticoïdes sont importants et bien connus (tableau 1).

Tableau 1 : Complications de la corticothérapie au long cours à fortes doses

INFECTIONS	Bactérienne, virale, fongique
GASTRIQUES	Gastrite, ulcère gastro-duodéal
CARDIO-VASCULAIRES	HTA, athérome, rétention hydro-sodée
TROUBLES METABOLIQUES	Hypokaliémie, hyperlipidémie, diabète
PEAU ET PHANERES	Vergetures, acné, hirsutisme, retard à la cicatrisation
OPHTALMOLOGIQUES	Cataracte, glaucome
OSSEUSES ET MUSCULO-TENDINEUSES	Ostéoporose, ostéonécrose aseptique, infarctus osseux, retard de croissance chez l'enfant, fragilisation tendineuse, amyotrophie, myopathie
DIVERSES	Fragilité capillaire, troubles psychiatriques

4. La ciclosporine A

La ciclosporine A a été introduite comme traitement immunosuppresseur en transplantation rénale depuis 1978 (56). Elle est commercialisée depuis 1983 en Suisse. En France, c'est en 1984 que l'autorisation de mise sur le marché pour les transplantations rénales est obtenue avec agrément aux collectivités en août 1984.

La ciclosporine agit principalement sur les lymphocytes T auxiliaires [helper (Th)] (200). Elle se fixe à un récepteur intracellulaire cytoplasmique, la cyclophiline. Le couple cyclophiline-ciclosporine inhibe l'activité phosphatasique de la calcineurine, dont l'un des substrats est le NFAT (Nuclear Factor of Activated T cells). Le rôle du NFAT est d'activer la transcription des gènes codant pour les cytokines de la réponse immunitaire (94). Le principal effet de la ciclosporine est d'inhiber la production par les cellules Th de l'interleukine 2. Ceci bloque la phase primaire d'activation des lymphocytes T, diminue la prolifération et la différenciation des lymphocytes B et inhibe les capacités cytotoxiques des cellules NK, des

cellules T CD 8+ (cytotoxiques) et des monocytes. La ciclosporine inhibe aussi la production d'autres cytokines, en particulier l'IL3, l'IL5, l'interféron γ , le TNF α (198, 200).

La ciclosporine n'est utilisée que dans la prévention du rejet et est introduite d'emblée au moment de la transplantation ou dans les jours suivants. La posologie administrée par voie orale est 2 à 3 fois celle administrée par voie parentérale. Initialement, elle est de 2 à 3 mg/kg/jour en intraveineux et de 5 à 7 mg/kg/jour per os. Au long cours, la posologie est en moyenne de 4 mg/kg/jour, afin d'obtenir un taux résiduel de ciclosporine de l'ordre de 150 ng/ml dans les suites immédiates de la greffe et de l'ordre de 100 ng/ml la première année. Elle est administrée par voie orale en deux prises par jour et par voie intraveineuse à la seringue électrique en continu. Elle présente un métabolisme hépatique responsable des nombreuses interactions médicamenteuses.

Les effets indésirables sont nombreux, le principal étant la toxicité rénale. Les autres sont une HTA, une toxicité hépatique, une anémie, une hypertrophie gingivale, une hypertrichose, des troubles métaboliques (hyperuricémie, hyperkaliémie), des tremblements fins des extrémités. Comme toute thérapeutique immunosuppressive, elle augmente le risque de pathologie néoplasique, en particulier lymphomateuse.

5. Le tacrolimus (FK506)

Le tacrolimus est un macrolide dont la structure chimique est différente de celle de la ciclosporine, alors que son mode d'action est similaire, puisqu'il bloque également l'activité phosphatasique de la calcineurine (198). Il a reçu l'agrément aux collectivités en mars 1996.

En prévention du rejet, la posologie initiale, administrée per os, est de 0,3 mg/kg/jour en 2 prises quotidiennes (ou de 0,2 mg/kg/jour chez les patients recevant une induction par anticorps anti-lymphocytaires), puis réduite progressivement afin d'obtenir un taux résiduel de tacrolimus inférieur à 15 ng/ml en traitement d'entretien. La voie intraveineuse n'est utilisée qu'en cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale.

Les effets indésirables sont nombreux et comme pour la ciclosporine les principaux sont : toxicité rénale et hépatique, hypertension artérielle, troubles métaboliques et

hématologiques, hypertrophie gingivale, hypertrichose, tremblements. On note également une augmentation de la sensibilité aux infections et de syndromes lymphoprolifératifs (198).

6. Le mycophénolate mofétil (MMF)

Le mycophénolate mofétil est un puissant inhibiteur sélectif de l'inosine monophosphate deshydrogénase. Il inhibe donc la synthèse de novo des purines, dont dépend la prolifération des lymphocytes B et T. Il a reçu l'agrément aux collectivités en novembre 1996.

Il est indiqué, en association aux autres traitements immunosuppresseurs, dans la prévention du rejet. La posologie usuelle est de 1g deux fois/jour, par voie orale.

Les effets indésirables sont également nombreux, les principaux étant : une HTA, une toxicité rénale et hépatique.

7. Les agents antilymphocytaires

Les agents antilymphocytaires sont utilisés initialement pendant les premiers jours suivants la greffe associés aux corticoïdes, à l'azathioprine et à la ciclosporine, à titre « prophylactique ». Ils sont aussi utilisés à titre curatif lors des rejets cortico-résistants. On distingue :

- Le sérum antilymphocytaire polyclonal (SAL)

Il s'agit d'anticorps prélevés chez le lapin ou le cheval. Il est utilisé depuis 1967. Il est administré par voie intraveineuse en traitement préventif ou curatif du rejet.

Les effets secondaires observés sont de la fièvre et des frissons durant la perfusion, des réactions anaphylactoïdes, une thrombopénie et une maladie sérique. La maladie sérique associe de façon variable de la fièvre, des arthralgies, des myalgies, une éruption cutanée, une leuco-thrombopénie.

- Les anticorps monoclonaux antirécepteurs CD3 (ou OKT3)

Ils agissent en se fixant sur le récepteur membranaire CD3 du lymphocyte T, à l'origine du rejet. Ils sont utilisés depuis 1981 et administrés par voie intraveineuse dans le traitement préventif et surtout curatif du rejet.

Les effets indésirables les plus fréquents sont de la fièvre, des frissons, des troubles respiratoires, des troubles digestifs, une hypotension voire un collapsus.

L'utilisation des traitements immunosuppresseurs varie selon les centres de transplantation et il existe de nombreux protocoles. Le traitement d'induction consiste en une bi, tri ou quadruple thérapie, parfois séquentielle et le traitement d'entretien, maintenu à vie, en une bi ou tri-thérapie le plus souvent, associant un médicament de chaque classe (56).

e) Résultats et coût de la TR

La probabilité de garder un greffon rénal fonctionnel est de 90 % à 1 an, de 73 % à 5 ans, et d'environ 60 % à 10 ans. La survie d'un greffé rénal est de 96 % à 1 an et de 89 % à 5 ans, en tenant compte du retour en dialyse en cas de perte de fonction du greffon rénal (24, 129).

Les résultats en terme de survie du greffon sont quasiment identiques chez les patients traités préalablement par hémodialyse ou dialyse péritonéale. La survie du greffon à 3 ans est de 84 % pour les patients préalablement traités par dialyse péritonéale et de 79 % pour ceux traités par hémodialyse (248).

L'objectif principal de la TR est d'améliorer la qualité de vie. Parmi les malades dont le greffon est fonctionnel, 70 % reprennent une vie professionnelle satisfaisante, alors que seulement 40 % des dialysés chroniques peuvent travailler. La grossesse et la naissance d'un enfant confirment par ailleurs la remarquable réhabilitation apportée par la greffe (24, 129). Malgré les complications engendrées par la greffe, le confort de vie d'un transplanté est incontestablement meilleur qu'un dialysé chronique (58). Chez l'enfant, la TR permet d'éviter le retard de croissance et favorise l'insertion scolaire et sociale (129).

Le coût du traitement de l'IRC terminale a été estimé à 10 milliards de francs soit environ 1 % du budget de l'assurance maladie en 1995 (159). Le coût moyen de la dialyse (350 000 francs par an) est très supérieur à celui de la TR (350 000 francs la première année, 50 000 francs par an ensuite). Le coût de la TR est donc, sauf la première année, inférieur à celui de la dialyse (24, 159).

Une meilleure qualité de vie et un moindre coût font de la TR un traitement de choix de l'IRC terminale.

B. Les transplantations rénales à Nancy

La première TR, réalisée à Nancy, date du 9 octobre 1970. les TR sont réalisées dans le service d'Urologie. Quelques patients, suivis à Nancy, ont été greffés et suivis initialement dans un autre centre.

Sur le plan médical, les patients bénéficient d'une surveillance régulière post-transplantation dans le service de Néphrologie de Madame le Professeur KESSLER.

Dans le cadre de la surveillance rhumatologique, depuis le début des années 70 et jusqu'en 1997-1998, une grande majorité des patients ont bénéficié de façon systématique d'une scintigraphie osseuse en sortie de greffe habituellement entre le 1^{er} et le 3^{ème} mois, puis de façon annuelle. Est également réalisé chez la majorité des patients un bilan radiographique ostéo-articulaire (crâne de profil, épaules de face, mains et poignets de face, bassin de face, genoux de profil, rachis cervico-dorso-lombaire de profil) en sortie de greffe puis à la demande.

Comme dans les autres centres, les protocoles d'immunosuppression ont variés avec le temps :

- Traitement préventif des crises de rejet (= traitement d'induction + d'entretien)
 - au début des années 70, le protocole utilisé dérivait de celui de l'hôpital FOCH (Pr. LEGRAIN) : il associait du SAL, de l'azathioprine (AZA), du cyclophosphamide et une corticothérapie à base de dexaméthasone (2 à 8 mg/j

pendant quelques jours) et de la prednisone (soit d'emblée, soit en relais de la dexaméthasone) à des doses initiales importantes de 30 à 60 mg/j. La posologie de prednisone était très lentement dégressive, avec des valeurs quotidiennes moyennes de 30mg/j au 6^{ème} mois et de 20mg/j au 12^{ème} mois.

- à partir des années 75-76, l'usage du cyclophosphamide est abandonné et la méthylprednisolone supprime la dexaméthasone. La prednisone prend le relais de la méthylprednisolone après quelques jours, et sa posologie est plus rapidement dégressive : la posologie moyenne de prednisone est de 20 à 25 mg/j au 6^{ème} mois et de 10 à 15 mg/j au 12^{ème} mois. Habituellement, par la suite, la dose d'entretien se situe à environ 10 mg/j.
- puis à partir d'août 1984, la ciclosporine est introduite dans les protocoles d'immunosuppression. A partir de cette date plus de 90 % des patients bénéficient d'un traitement initial associant du SAL et de la méthylprednisolone à 40 mg/j pendant une dizaine de jours. La ciclosporine est introduite lorsque la fonction rénale après la greffe s'est améliorée, c'est à dire vers le 5^{ème} ou le 6^{ème} jour habituellement. De la prednisone est entreprise en relais de la méthylprednisolone à la dose de 1 mg/kg/j puis ensuite rapidement dégressive pour arriver à 10 mg/j en une quinzaine de jours, dose maintenue pendant un mois. Ensuite elle est diminuée de 1 mg/j jusqu'à une dose de 0,1 mg/kg/j qui est maintenue au long cours chez la grande majorité des patients. Par ailleurs de l'AZA peut être associée à la ciclosporine.
- dans les années qui ont suivi sont apparus d'autres traitements immunosuppresseurs (tacrolimus [FK 506], mycophénolate mofétil [MMF]), différents schémas étant alors possibles : en association à la corticothérapie pratiquée selon le protocole utilisé depuis août 1984, est entreprise une bithérapie (ciclosporine + azathioprine ou FK 506 + AZA ou ciclosporine + MMF ou FK 506 + MMF) ou une monothérapie (ciclosporine ou AZA ou FK 506).

- Traitement curatif des crises de rejet : il repose constamment sur un renforcement de la corticothérapie, classiquement sous la forme de bolus de méthylprednisolone en première intention à partir des années 75-76.
- au début des années 70, le traitement fait appel à un renforcement du traitement par cyclophosphamide (pendant une dizaine de jours), associé à des doses massives de corticoïdes : prednisone à des posologies de 70 à 150 mg/j en attaque puis diminution très progressive des doses.
 - à partir des années 75-76, le traitement des crises de rejet repose sur des bolus de méthylprednisolone habituellement à la posologie de 1g par jour pendant 3 à 4 jours, suivis d'un relais par prednisone à des doses initialement élevées (70 à 100 mg/j, voire 150 mg/j), puis dégressives.
 - puis à partir de 1984 :
 - dans la grande majorité des cas, le traitement des rejets repose sur des bolus de méthylprednisolone à raison de 5 mg/kg le 1^{er} et le 2^{ème} jour, de 4 mg/kg le 3^{ème} jour, de 3 mg/kg le 4^{ème} jour puis de 2 mg/kg le 5^{ème} jour. Au 6^{ème} jour le relais est pris par prednisone à une dose équivalente de 1 mg/kg de méthylprednisolone, puis la posologie de prednisone est très rapidement dégressive de 10 mg/j chaque jour jusqu'au retour à la posologie antérieure dont bénéficiait le patient.
 - en cas d'échec du protocole précédent ou en cas de situation de rejet sévère (tels un rejet vasculaire, une anurie), deux protocoles sont utilisés :
 - SAL pendant 8 à 10 jours en association à de la méthylprednisolone à 40 mg/j pendant la même durée, puis relais par de la prednisone à une posologie équivalente à 40 mg de méthylprednisolone puis dégression très rapide de 10 mg/j jusqu'à la posologie antérieure dont bénéficiait le patient.
 - OKT3 pendant 8 à 10 jours associé à un bolus de méthylprednisolone à 500 mg le 1^{er} jour uniquement puis relais par prednisone à 0,25 mg/kg/j pendant la durée du traitement par OKT3 puis retour à la posologie antérieure de prednisone dont bénéficiait le patient.

VII. LES COMPLICATIONS DE LA TRANSPLANTATION RENALE

A. Les complications extra-rhumatologiques

a) Les complications chirurgicales surviennent soit à court terme : infection du site de la transplantation, thrombose de l'artère ou de la veine du greffon, fistules urinaires, lymphocèle ; soit plus tardivement : sténose de l'artère du greffon, sténose de l'uretère. La rupture de l'artère du transplant est plus rare.

b) La nécrose tubulaire aiguë post-ischémique du greffon est fréquente (30 à 60 % des cas) mais réversible. Elle est liée aux conditions de prélèvements, à la durée d'ischémie froide et aux facteurs péri-opératoires. La récupération fonctionnelle survient en quelques jours à quelques semaines. Elle oblige à réutiliser temporairement la dialyse.

c) Le rejet est une réaction immunologique de l'organisme du receveur vis-à-vis de l'organe greffé. Il existe deux types de rejets :

- Le rejet aigu est fréquent et survient le plus souvent dans le premier trimestre de la transplantation. L'utilisation des thérapeutiques immunosuppressives va permettre de prévenir ou de traiter ce type de rejet. Il se manifeste par une fièvre, un greffon douloureux et augmenté de volume, une prise de poids avec oligo-anurie, une HTA, une protéinurie et une élévation de la créatininémie. Le diagnostic est histologique : œdème et infiltration du tissu rénal par des cellules mononuclées. Le traitement comporte une intensification temporaire du traitement immunosuppresseur.
- Le rejet chronique survient au-delà du troisième mois et correspond à une destruction progressive du greffon. Il se traduit par une augmentation progressive de la créatininémie associée à l'apparition d'une HTA et d'une protéinurie. L'histologie montre des lésions de fibrose, d'atrophie et des lésions inflammatoires des vaisseaux. Le rejet chronique n'est pas accessible à une intensification du traitement immunosuppresseur.

d) Les complications infectieuses sont favorisées par l'immunosuppression. Elles sont bactériennes, mycosiques et surtout virales (notamment l'herpès virus, le cytomégalovirus et le virus varicelle-zona).

e) Les complications cardio-vasculaires représentent la première cause de décès chez les transplantés rénaux. Les patients développent une athérosclérose favorisée par l'HTA et les troubles lipidiques induits par le traitement immunosuppresseur.

f) L'accroissement de la fréquence des cancers, et en particulier celle des lymphomes et des cancers cutanés, favorisé par l'immunosuppression, pose un problème majeur chez les transplantés rénaux.

g) La récurrence de la néphropathie initiale se voit surtout chez les patients dont la maladie initiale est une hyalinose segmentaire et focale et peut aboutir à une perte du greffon. D'autres maladies peuvent récidiver comme la maladie de Berger, les glomérulonéphrites membrano-prolifératives, les glomérulonéphrites des maladies de système.

h) Les complications iatrogènes dues aux traitements immunosuppresseurs ont déjà été décrites dans le chapitre consacré aux traitements immunosuppresseurs.

B. Les complications rhumatologiques après TR

Les complications rhumatologiques sont très diverses et responsables d'une morbidité importante chez les transplantés rénaux. Elles peuvent avoir des conséquences importantes sur le pronostic fonctionnel et sur les possibilités de réhabilitation socioprofessionnelle des patients, altérant ainsi leur qualité de vie. Certaines résultent uniquement de la résolution incomplète des anomalies ostéo-articulaires liées à l'insuffisance rénale chronique et au traitement par épuration extra-rénale (ostéodystrophie rénale, arthropathie du dialysé). D'autres apparaissent préférentiellement ou uniquement après la transplantation. Elles sont habituellement la conséquence des traitements utilisés en prophylaxie des rejets et peuvent être favorisées par l'état pathologique musculo-squelettique qui a précédé la transplantation.

a) Devenir de l'ostéodystrophie rénale

Après TR, les calcifications périarticulaires diminuent et peuvent disparaître. Leur délitement peut être à l'origine de crises aiguës microcristallines (171).

La récupération d'une fonction rénale normale par le greffon permet généralement la guérison de l'ostéopathie aluminique (171, 233), devenue rare avec l'amélioration des techniques de dialyse.

La TR réussie peut permettre de corriger l'HPT secondaire des insuffisants rénaux (16), que ce soit sur le plan clinique avec régression des douleurs ostéo-articulaires (57), biologique avec normalisation des paramètres du métabolisme phospho-calcique (en particulier les PAL, l'ostéocalcine et la PTH plasmatiques) (51) ou même radiologique, certains auteurs ayant signalé une régression des stigmates radiographiques d'HPT, en particulier les signes de résorption osseuse et les aspects d'ostéosclérose (105, 112). En effet, la TR permet de normaliser la phosphorémie et de restaurer les capacités rénales d'hydroxylation en 1α de la vitamine D, agissant ainsi sur les principales causes de l'HPT (16, 81). Les PAL décroissent rapidement au cours du mois suivant la TR, à la fois en raison de la correction de l'HPT et de l'inhibition de l'activité ostéoblastique par les fortes doses de corticoïdes ; aussi réaugmentent-elles secondairement lors de la diminution des doses de celles-ci (81). Cependant, l'hyperplasie glandulaire parathyroïdienne peut mettre plusieurs mois à régresser (habituellement entre 6 et 24 mois) ou même ne plus être freinable, ce qui correspond alors à une autonomisation (263). Cette HPT dite tertiaire doit alors être traitée chirurgicalement par parathyroïdectomie notamment si elle s'accompagne d'une hypercalcémie sévère persistante (104, 137, 241, 263).

En fait de nombreuses études montrent qu'un haut niveau de remodelage osseux ainsi qu'un hyperparathyroïdisme sont habituels après TR, y compris chez des patients normocalciques ayant une bonne fonction rénale et une production satisfaisante de calcitriol (66, 137, 192, 231, 240) ; DUMOULIN (66) suggère qu'ils persistent des années après la greffe et ne tendent pas à régresser spontanément. Ce turn-over osseux élevé des sujets transplantés rénaux concerne à la fois l'activité ostéoblastique et ostéoclastique et la

ciclosporine ne semble pas contribuer de façon substantielle à ces anomalies (67). Par ailleurs, la sécrétion de PTH chez les patients transplantés rénaux est inappropriée à la calcémie (66).

Les PAL sériques, produites par les ostéoblastes, représentent un bon marqueur de la formation osseuse notamment au cours des pathologies à haut niveau de remodelage telle que l'hyperparathyroïdisme (50, 103). L'ostéocalcine plasmatique, également synthétisée par les ostéoblastes, apparaît comme un marqueur spécifique de la formation osseuse, en particulier lorsqu'il existe un découplage entre la résorption et la formation (6, 50, 231). Les glucocorticoïdes, utilisés au cours de la TR, diminuent la concentration de l'ostéocalcine et des PAL en inhibant leur synthèse par les ostéoclastes, et inversement une augmentation de l'ostéocalcine plasmatique est habituelle dans les états d'hyperparathyroïdisme (6, 66). La concentration d'ostéocalcine est même considérée comme un index sensible de l'effet de la PTH sur le remodelage osseux, en particulier chez les patients transplantés rénaux (66).

De nombreuses études ont montré que les taux de PTH, de PAL et d'ostéocalcine sont positivement corrélés entre eux en période post-tranplantation rénale (6, 29, 30, 66, 73, 103, 231). Le fait que la PTH soit corrélée significativement à l'ostéocalcine et aux PAL, malgré l'effet inhibiteur des corticoïdes sur leur synthèse, suggère que l'hyperparathyroïdisme des patients transplantés rénaux contribue de façon prépondérante à l'augmentation du turn-over osseux. Ceci plaide également en faveur du rôle important de l'hyperparathyroïdisme persistant dans l'évolution de la maladie osseuse des sujets transplantés, à côté de celui bien établi de la corticothérapie (49, 66, 108, 137, 276).

b) Devenir de l'arthropathie du dialysé

La TR prévient l'apparition de lésions ostéo-articulaires en rapport avec des dépôts de β 2-M, ou, si elles sont déjà présentes, elle stoppe leur progression (42). L'amélioration clinique est spectaculaire et s'effectue très rapidement après la TR (42, 115, 130). Malgré la restauration de la fonction rénale, il n'y a cependant pas de régression significative des lésions radiologiques, dues aux dépôts amyloïdes, déjà formées (19, 42, 115, 145, 146). Les arthropathies destructrices peuvent même progresser malgré la TR (19).

Le contraste entre l'amélioration des douleurs et la persistance des signes radiologiques en rapport avec les dépôts d'amylose pourrait être rapporté pour certains au traitement immunosuppresseur et en particulier à la corticothérapie nécessaire au maintien de la greffe (19, 130).

c) Les ostéonécroses aseptiques

L'ostéonécrose aseptique (ONA) représente indiscutablement la complication la plus invalidante après TR. Dans ce travail, le terme d'ONA sera consacré aux nécroses épiphysaires ; les nécroses métaphysaires et diaphysaires seront classiquement dénommées infarctus osseux.

L'ONA se définit comme la mort cellulaire des composants de l'os : moelle hématopoïétique et graisseuse et trabécules osseuses (88).

Sa fréquence est variable selon les différents centres de TR en fonction de l'âge de la population étudiée, de la pathologie médicale associée, des méthodes diagnostiques et des thérapeutiques immunosuppressives employées (137). Celle-ci est en nette diminution depuis l'utilisation de la ciclosporine qui en diminuant le risque de rejet a permis la réduction des doses de corticoïdes nécessaires au maintien de la greffe (137, 160, 161, 162, 220, 222, 225). Ceci sous-entend que les corticoïdes jouent un rôle prépondérant dans la survenue des ONA chez les transplantés rénaux (76, 93).

Certains auteurs ont évoqué également le rôle favorisant de l'ostéodystrophie rénale en particulier de l'HPT (9, 38, 137, 211). L'amylose pourrait aussi intervenir (120, 194).

La pathogénie de l'ostéonécrose cortico-induite reste encore mal élucidée. De nombreuses théories ont été soutenues, suggérant une origine multifactorielle (28, 40, 137, 180, 245). Les corticoïdes peuvent être responsables :

- d'une ostéopénie qui peut favoriser l'apparition de microfractures trabéculaires des zones portantes qui interrompent la vascularisation de l'os sous-chondral et compromettent l'intégrité structurale de l'os. Cependant l'ONA ne semble pas être

une complication de l'ostéoporose post-ménopausique, ce qui confère un rôle mineur à l'ostéopénie ;

- de modifications lipidiques avec embolies graisseuses obstruant les artères terminales des os ;
- d'une hyperplasie et d'une hypertrophie des cellules adipeuses médullaires au sein de l'espace clos que constitue l'os, ce qui engendre une raréfaction du réseau vasculaire sinusoïdal et surtout une hyperpression intra-médullaire qui s'opposent à la perfusion osseuse ;
- d'une atteinte vasculaire secondaire à l'athérosclérose et à l'hyperlipidémie.

L'ONA est généralement plus fréquente chez l'adulte que chez l'enfant (137). Elle se développe préférentiellement sur les os des articulations portantes. Les localisations les plus fréquentes sont la tête fémorale chez l'adulte et le condyle fémoral chez l'enfant (54). Les lésions d'ONA sont souvent multifocales (137, 164). La symptomatologie clinique, l'évolution et l'aspect radiologique sont comparables à ceux des ONA survenant chez les patients non transplantés.

Les moyens diagnostiques sont les radiographies standard, la scintigraphie osseuse et l'IRM, dont nous aborderons les particularités à la tête fémorale :

➤ Les radiographies standard (28, 59, 157)

Le délai d'apparition des signes radiographiques par rapport aux signes cliniques peut être très important, l'aspect radiologique de l'os mort ne se distinguant pas initialement de celui de l'os sain. Ce sont les réactions tissulaires qui apparaissent à la jonction os mort - os sain qui vont permettre l'apparition de signes discrets au début et dont la mise en évidence nécessite une technique radiographique parfaite, notamment aux têtes fémorales : une radiographie du bassin de face et des clichés comparatifs de hanche de face et surtout de profil (notamment un profil urétral) sont indispensables. Des clichés complémentaires réalisés sous compression permettent d'améliorer la détection des lésions. Le cliché de hanche de face à

rayon ascendant de 20-25°, éventuellement avec une légère rotation externe de la hanche se révèle plus sensible que le simple cliché de face pour détecter précocement les fractures sous-chondrales, en général situées dans le quadrant antéro-supérieur. De plus, cette incidence déplace vers le haut la surprojection du cotyle, facilitant l'analyse des petites variations de densité intracéphalique. Certains auteurs proposent la réalisation de clichés en traction qui peuvent accroître la mise en évidence de la fracture sous-chondrale.

Parmi les multiples classifications proposées, la plus utilisée en France reste celle d'ARLET et FICAT, simple et pratique, qui selon l'importance des signes radiographiques de l'ONA de la tête fémorale permet de distinguer quatre stades (28, 59, 78, 157, 187) :

- Stade I : hanche douloureuse à radiographies standard normales (l'IRM et/ou la scintigraphie osseuse sont alors généralement positives).
- Stade II : modifications minimales de la trame osseuse avec contour céphalique parfaitement sphérique. Les anomalies peuvent être une déminéralisation localisée ou diffuse, une sclérose linéaire ou focale, un aspect hétérogène mêlant déminéralisation et condensation, des géodes.
- Stade III : aux modifications précédentes s'ajoute une fracture sous-chondrale, secondaire à l'enfoncement du foyer nécrotique, qui se signale par une perte de la sphéricité de la tête fémorale (dépression en marche d'escalier, méplat, voire aspect « cabossé » de la tête fémorale) ou par une dissection gazeuse sous-chondrale réalisant l'aspect typique dit en « coquille d'œuf ».
- Stade IV : apparition des signes d'arthropathie dégénérative (arthrose secondaire) : pincement de l'interligne articulaire, ostéophytose, géodes et condensation étendues au toit du cotyle.
- Un stade O a été rajouté par la suite pour désigner une hanche asymptomatique à radiographies normales, l'ONA étant alors détectée par l'IRM et/ou la scintigraphie osseuse (187, 221).

➤ La scintigraphie osseuse (59, 157)

Plus précoce que la radiographie, sa sensibilité est d'environ 85 %. Sa place a considérablement décliné depuis l'avènement de l'IRM. Elle montre une zone d'hypofixation à un stade précoce représentant la phase ischémique pure, fugace et rarement rencontrée, puis une hyperfixation polaire supérieure traduisant la réaction hyperémique et reconstructrice de l'os sain, soit centrée par une zone avasculaire hypofixante (aspect en « cocarde », évocateur d'ONA de la tête fémorale), soit homogène et alors aspécifique.

Les faiblesses de la scintigraphie osseuse par rapport à l'IRM sont une moindre sensibilité, une faible spécificité et une mauvaise définition anatomique des lésions. Elle a l'avantage par rapport à l'IRM de rechercher des foyers d'ONA sur l'ensemble du squelette.

➤ L'IRM

C'est actuellement l'examen de référence pour le diagnostic et surtout pour l'établissement du pronostic des ONA de la tête fémorale. Elle combine les meilleures sensibilité (90 à 100 %) et spécificité (≥ 90 %) pour le diagnostic d'ONA (157, 187, 221). Elle est d'un apport précieux pour le diagnostic différentiel, en particulier avec une algodystrophie de hanche (157). Elle permet le meilleur bilan pré-thérapeutique en permettant la visualisation de la topographie des lésions dans les trois plans de l'espace (157). Sa principale faiblesse est la difficulté pour apprécier l'intégrité du contour céphalique, c'est à dire l'absence de fracture sous-chondrale. A cet égard, elle est moins performante que les radiographies qui demeurent donc complémentaires et indispensables (157).

Un des intérêts de l'IRM est aussi de vérifier le caractère souvent bilatéral de l'ONA de la tête fémorale. Elle permet ainsi de détecter une ONA de la tête fémorale asymptomatique et à radiographies normales, controlatérale à une ONA symptomatique (178).

La sémiologie IRM de l'ONA de la tête fémorale est bien décrite (28, 59, 157, 178). Les anomalies observées en IRM sont très variables. Elles dépendent de l'ancienneté des lésions. Celle-ci détermine la sévérité des altérations des adipocytes médullaires et l'importance de l'inflammation et de l'hyperhémie réactionnelle. Le diagnostic de l'ONA de la tête fémorale repose sur trois types d'anomalies :

- Un liseré de démarcation entourant le secteur infarci. Présent dans 80 à 90 % des cas, il est très spécifique (spécificité proche de 100 %). Il correspond à l'interface réactive et isole complètement un secteur de la tête fémorale aussi bien sur les coupes coronales que sagittales. Il se traduit par une ligne en hyposignal en pondération T1, rehaussée par l'injection de GADOLINIUM. En pondération T2, il est également en hyposignal et, dans la moitié des cas, se double par un liseré en hypersignal constituant la classique « double ligne de MITCHELL ». Les corrélations histopathologiques ont montré que ce liseré correspond au tissu conjonctivo-vasculaire qui délimite le foyer de nécrose. A la différence d'une fracture de contrainte épiphysaire, le liseré est raccordé de chaque coté à la plaque sous-chondrale ; il est par ailleurs sinueux et concave vers le haut et non pas parallèle à la surface articulaire.
- La zone nécrotique présente un signal normal à la phase précoce, lorsque les triglycérides des adipocytes sont encore intacts (tissu médullaire graisseux « momifié »). Le plus souvent, la zone nécrotique présente un signal hypo-intense en pondération T1 et T2 et ne se rehausse pas ou faiblement après injection de GADOLINIUM. Cet aspect est en rapport avec une sclérose et/ou des microfractures trabéculaires et la destruction des adipocytes qui s'accompagne d'une dégradation des triglycérides. Dans ce cas, ces modifications de signal peuvent se confondre avec celles du liseré, qui de ce fait n'est plus visible, et l'ONA apparaît alors comme une zone polaire supérieure globalement en hyposignal en pondération T1 et T2. Plus rarement la zone nécrotique apparaît hypo-intense en pondération T1, hyper-intense en pondération T2 et se rehausse après injection de GADOLINIUM. Cette sémiologie IRM est due à la présence d'un tissu mésenchymateux hypervascularisé et d'un œdème interstitiel. Cet aspect est, selon MALDAGUE (178), associé à la présence d'une zone d'os sous-chondral d'épaisseur supérieure ou égale à 6 mm qui reste hypo-intense dans

toutes les séquences et qui signe l'ostéonécrose. Enfin, la présence d'une fracture-séparation sous-chondrale se traduit par une ligne parallèle à la surface osseuse, hyper-intense en pondération T2.

- L'œdème médullaire sous lésionnel est très fréquent mais totalement aspécifique car il se rencontre dans la quasi-totalité des pathologies osseuses ; il se traduit par la présence d'une zone, parfois limitée à la tête mais le plus souvent étendue au col, hypo-intense en pondération T1, hyper-intense en pondération T2, et se rehaussant après injection de GADOLINIUM. Il peut masquer la visibilité du liseré de démarcation. L'œdème médullaire traduit une inflation de la composante hydrique de la moëlle (œdème interstitiel) vraisemblablement lié à l'hyperhémie réactionnelle. Exceptionnellement, une ONA à un stade très précoce peut se manifester par un œdème médullaire isolé.

Les anomalies précédentes peuvent s'associer à un épanchement articulaire aspécifique très fréquent, à des géodes sous-chondrales à contenu essentiellement liquide en cas d'atteinte arthrosique surajouté, voire à une ostéochondromatose secondaire.

d) Les infarctus osseux (118, 156)

Le terme d'infarctus osseux est utilisé pour désigner les nécroses métaphysaires et diaphysaires des os longs. Les infarctus osseux n'ont pas de conséquences aussi fâcheuses que les nécroses épiphysaires. Pour peu qu'il soit volumineux, cependant, le foyer d'infarctus osseux ne se répare pas complètement ; le tissu conjonctivo-vasculaire de remaniement se fibrose et souvent se calcifie, de telle sorte que le foyer nécrotique apparaît radiologiquement comme une plage opaque irrégulière avec parfois des calcifications en son sein. Réputés asymptomatiques, les infarctus osseux peuvent être tout de même à l'origine d'une symptomatologie douloureuse. Les lésions sont souvent multiples et parfois associées à des ostéonécroses épiphysaires. La scintigraphie osseuse et l'IRM permettent de détecter des localisations infra-radiologiques.

Comme pour les ostéonécroses épiphysaires, la corticothérapie est le principal facteur étiologique.

e) Les fractures par insuffisance osseuse axiales et périphériques

L'existence d'une perte osseuse est classique et a été très largement rapportée chez les patients transplantés rénaux, concernant aussi bien le squelette axial que périphérique (os trabéculaire et cortical) (5, 40, 49, 69, 73, 106, 107, 109, 135, 136, 137, 194, 245, 246, 252). Cette ostéopénie est classiquement évaluée par la mesure de la densité minérale osseuse. Elle s'accompagne d'un risque accru de fractures par insuffisance osseuse (spontanées ou faisant suite à un traumatisme minime) qui vont découler de sa sévérité et qui constituent également un bon moyen d'évaluation.

1. Perte osseuse avant TR

Le rôle de la maladie initiale, des périodes d'immobilisation, des traitements corticoïdes antérieurs, de la dysfonction gonadique, de la dénutrition existe dès le stade d'IRC. Quasiment tous les patients insuffisants rénaux au stade pré-dialytique et lors de la dialyse ont une ostéodystrophie rénale, caractérisée par une carence en vitamine D, une hyperparathyroïdie secondaire et une rétention phosphorée. L'amylose β 2-microglobulinique, l'acidose métabolique chronique, l'intoxication aluminique et l'héparinothérapie utilisée lors de l'hémodialyse viennent également modifier l'architecture osseuse. Ainsi, l'état osseux pré-transplantation rénale est altéré et la plupart des patients présentent une ostéopénie avant la greffe (69). L'existence d'un diabète à l'origine de l'IRC est également un facteur de risque supplémentaire à la survenue de la perte osseuse. L'insuline stimule la multiplication des ostéoblastes comme celle des ostéoclastes et la formation du collagène. Ainsi la carence en insuline est responsable d'une ostéopénie, dont la fréquence est de 30 % dans le diabète insulino-dépendant et de 20 % dans le diabète non insulino-dépendant (68).

2. Perte osseuse après TR

L'effet bénéfique principal de la TR est la restauration de la synthèse de calcitriol et de l'élimination rénale du phosphore, permettant la normalisation de la phosphorémie. Ces effets indirects sont de permettre la clairance des dépôts osseux d'alumine et de diminuer, au moins partiellement, l'hyperparathyroïdie secondaire. Les autres effets bénéfiques sont l'augmentation de l'activité physique, l'arrêt de l'intoxication aluminique et l'amélioration de

l'état nutritionnel (5, 245, 246). Cependant, après la TR, de nombreuses études ont montré une perte osseuse rattachée principalement au traitement immunosuppresseur.

La perte osseuse induite par les corticoïdes est sans doute l'élément majeur de l'ostéopénie constatée après transplantation (49, 93), atteignant 33 % la première année avant l'ère de la ciclosporine (73). En effet, des posologies journalières de prednisone de 7,5 mg, donc bien moindres que celles utilisées dans la plupart des protocoles d'immunosuppression, exposent déjà à une perte osseuse significative (131, 176). Les mécanismes de l'ostéoporose cortisonique sont multiples (5, 49, 93, 131, 194). Un effet inhibiteur direct de l'activité ostéoformatrice des ostéoblastes est bien démontré, qui pourrait être aggravé par la freination de la sécrétion des stéroïdes sexuels et des androgènes surrénaliens induite par les glucocorticoïdes. Dans le même temps, les corticoïdes accélèrent la résorption osseuse, soit du fait d'une stimulation directe de l'activité ostéoclastique, soit plutôt par hyperparathyroïdisme secondaire à une réduction de l'absorption intestinale du calcium. De plus, ils diminuent la conversion des cellules immatures en ostéoblastes matures ainsi que la production de procollagène et de l'ostéocalcine.

L'avènement de la ciclosporine ainsi que des autres traitements immunosuppresseurs a permis une diminution de la posologie de la corticothérapie que ce soit à la phase initiale ou au long cours, principalement par la réduction des épisodes de rejets aigus ; ceci a eu pour conséquence de diminuer la perte osseuse chez les patients transplantés rénaux (73, 123, 136, 230).

Cette ostéopénie reste à l'heure actuelle toujours à mettre essentiellement sur le compte du traitement corticoïde en raison de ses caractéristiques histologiques (136), et d'une corrélation retrouvée par plusieurs études entre la perte osseuse et l'intensité de la corticothérapie (109, 189, 230, 276). La densité osseuse de patients transplantés rénaux est significativement plus basse, quel que soit le moment de la mesure après la transplantation, que celle d'une population référence appariée en sexe et en âge (107, 108). Globalement, la plupart des études montrent que la perte osseuse prédomine dans les deux premières années suivant la TR, et surtout dans les 6 premiers mois ; ceci parce que les doses de corticoïdes sont alors plus élevées. C'est ainsi que JULIAN constate une diminution de la densité osseuse trabéculaire de 6,8 % à 6 mois et de 8,8 % à 18 mois après la TR, plus de 50 % des patients se retrouvant en dessous du seuil fracturaire (137). HORBER note une diminution de la densité

osseuse vertébrale de 1,6 % par mois lors des 4 premiers mois (123). Pour GROTZ, la diminution de la densité osseuse est importante durant les deux premières années suivant la TR, puis par la suite, elle devient similaire à celle d'une population appariée, reflétant la perte liée à l'âge (108).

L'impact de la ciclosporine A sur le métabolisme osseux est controversé et les données de la littérature sont contradictoires. Certaines cytokines impliquées dans le remodelage osseux sont la cible de la ciclosporine A (5, 40).

In vitro, des études suggèrent que la ciclosporine A inhibe la résorption osseuse et stimule la synthèse de calcitriol (245, 246). STEWART, dans son étude, montre que la ciclosporine A inhibe la résorption osseuse induite par la PTH, le calcitriol, la prostaglandine E2 et l'osteoclast activating factor (OAF), de façon dose dépendante (256).

A l'inverse, in vivo, MOVSO WITZ montre que la ciclosporine A administrée entre 7,5 et 15 mg/kg/j chez le rat entraîne une perte osseuse trabéculaire à haut niveau de remodelage, dose dépendante, sans modification de la calcémie, de la PTH ou du calcitriol (202). Une autre étude a montré que les traitements par ciclosporine G ou par tacrolimus augmentent la résorption osseuse et réduisent significativement le volume osseux trabéculaire, de façon comparable à la ciclosporine A (53). Cependant, MOVSO WITZ, dans une autre étude, montre que l'administration concomitante de ciclosporine A et d'acétate de cortisone minimise l'effet adverse sur l'os de chaque molécule utilisée séparément (203).

Dans l'étude menée par AUBIA chez des patients transplantés rénaux traités par ciclosporine, l'analyse histomorphométrique montre une diminution du turn-over osseux (13). Plusieurs études ne montrent pas de différence statistiquement significative quant à la diminution de la densité minérale osseuse axiale ou corticale, selon les différents protocoles d'immunosuppression utilisés, incluant ou non de la ciclosporine A (11, 107, 189, 252). GROTZ suggère même que la ciclosporine combinée à de faibles doses de prednisone pourrait avoir un effet protecteur sur la masse osseuse mesurée au col fémoral (107). Egalement, AROLDI démontre, dans son étude, que les patients transplantés rénaux traités par ciclosporine seule ont une densité minérale osseuse mesurée au rachis lombaire (os trabéculaire) significativement plus élevée, 18 mois après la TR (11). Chez des patients transplantés rénaux traités par ciclosporine et prednisone, EZAITOUNI montre que la perte osseuse est maximale les 3 premiers mois et prédomine sur l'os trabéculaire, en rapport avec la corticothérapie faite initialement à fortes doses ; la perte osseuse se stabilise entre le 3^{ème} mois et 2 ans, ceci suggérant non pas un effet osseux délétère de la ciclosporine mais au

contraire bénéfique, à condition que la dose de prednisone ne dépasse pas 10 mg/j ou 0,15 mg/kg/j, sinon l'ostéopénie induite par les corticoïdes prend le dessus (73). Enfin, selon DUMOULIN (67), il n'y aucune différence significative, que ce soit à l'état basal ou après une charge orale en calcium pour les paramètres du métabolisme du calcium et du phosphore, le remodelage osseux et les hormones calcitriopes, entre les patients recevant ou non de la ciclosporine ; par conséquent, les anomalies du métabolisme osseux qui surviennent après TR ne sont probablement pas dues à la ciclosporine sous réserve que la seule mesure d'indices biochimiques ne permet pas d'affirmer avec certitude qu'un traitement prolongé par ciclosporine est dépourvu d'effet néfaste sur le squelette. Au total, l'ensemble des études menées chez l'homme n'est pas en faveur d'un effet délétère de la ciclosporine sur l'os.

Un autre facteur intervient également dans la perte osseuse après TR : il s'agit de la persistance d'un hyperparathyroïdisme qui induit une ostéopénie à haut niveau de remodelage conduisant à une fragilisation osseuse et à un risque accru de fracture (49, 108, 136).

3. Fractures par insuffisance osseuse après TR

L'incidence des fractures par insuffisance osseuse axiales ou périphériques au cours de la TR, dont le facteur le plus important pour leur survenue est la perte de densité minérale osseuse, a été peu étudiée dans la littérature (106). Dans les études longitudinales, aucune fracture périphérique n'était signalée dans la période post-transplantation précoce (123, 136). Plusieurs études transversales ont montré une prévalence accrue des fractures par insuffisance osseuse périphériques, trois fois plus fréquente après la TR qu'au moment de la dialyse. La prévalence des fractures vertébrales est également augmentée (106, 239).

f) Les tendinites et les ruptures tendineuses

Nous l'avons vu, plusieurs facteurs contribuent à la fragilisation des tendons chez l'IRC avant même la transplantation : l'hyperparathyroïdie secondaire, l'acidose métabolique chronique, l'urémie, les dépôts amyloïdes, l'artériopathie chronique et les causes iatrogènes.

Après transplantation rénale, tendinites et ruptures tendineuses sont fréquemment rapportées dans la littérature (1, 31, 32, 60, 95, 121, 165, 166, 206, 243). Le tendon d'Achille est le site le plus fréquemment concerné, avec ici un risque élevé de rupture spontanée. Les tendons des muscles de la coiffe des rotateurs (notamment le tendon du sus-épineux), le tendon du long biceps, l'appareil extenseur du genou et les tendons extenseurs des doigts peuvent également être le siège de tendinopathies.

Le rôle favorisant de la corticothérapie et surtout des traitements par fluoroquinolones dans la survenue de ces tendinopathies a largement été rapporté (31, 60, 65, 95, 113, 142, 165, 166, 177, 194). La ciclosporine peut aggraver des lésions d'artériopathie et a été incriminée dans la survenue d'ischémie artérielle aiguë. Elle participe aussi probablement à la genèse des tendinopathies après TR (31).

Les tendinites se manifestent cliniquement selon la triade classique (153) : douleur à l'insertion ou le long du corps du tendon spontanée et/ou provoquée par la palpation, douleur à la contraction musculaire isométrique et à l'étirement du muscle ; la palpation du tendon d'Achille permet d'apprécier les modifications de sa morphologie et notamment une augmentation de son volume.

Le diagnostic de rupture du tendon d'Achille est fondé sur les éléments cliniques suivants (153) :

- Douleur talonnière postérieure, le plus souvent vive, en coup de fouet avec parfois perception d'un claquement ou d'un craquement, œdème et comblement rétromalléolaire voire ecchymose et souvent impotence fonctionnelle totale immédiate mais régressive.
- Augmentation de la dorsiflexion passive du pied.
- Signe de BRUNET : sur le patient en procubitus, pieds en dehors du plan d'examen, le pied retombe à la verticale du côté de la rupture, celui-ci n'étant plus retenu par le tonus du triceps sural.
- Absence de réponse à la manœuvre de THOMPSON : du côté de la rupture, la pression latéro-latérale du mollet, sur le patient en procubitus, pieds en dehors du plan d'examen, ne provoque plus de flexion plantaire.

Du côté de la rupture il y a impossibilité pour le patient de décoller le talon du sol en appui monopodal, mais ce test est à proscrire compte tenu du risque majeur de rupture au cours de sa réalisation.

L'IRM dans les tendinopathies achilléennes permet de confirmer le diagnostic et surtout d'apprécier l'importance des lésions selon la classification de WEINSTABL (273) qui différencie 4 stades :

- Stade I : épaississement fusiforme du corps tendineux
- Stade II : épaississement tendineux associé à des anomalies du signal intra-tendineux
- Stade III : rupture partielle du corps tendineux
- Stade IV : rupture totale du corps tendineux

Dans la classification de WEINSTABL modifiée par GILLET, les stades III et IV de WEINSTABL définissent le quatrième stade et le stade III est ainsi remplacé par la péri-tendinite achilléenne, originalité des lésions tendineuses observées sous fluoroquinolones (96, 97).

g) Les syndromes algiques polyarticulaires

Certaines complications imputables à la ciclosporine et affectant l'appareil locomoteur et/ou neurologique sont bien connues telles que les crampes, les myalgies, les paresthésies, l'hyperuricémie et la goutte (2, 35, 72, 169, 217).

Depuis l'introduction de la ciclosporine en prophylaxie du rejet de greffe, vers le milieu des années 80, permettant la réduction des doses de corticoïdes utilisées, la survenue des ONA a fortement diminué. Parallèlement est apparu un nouveau syndrome assez stéréotypé fait de douleurs polyépiphysaires, prédominant sur les membres inférieurs. Déjà étudié par de nombreuses équipes, ses circonstances de survenue, son expression clinique, radiologique et scintigraphique ainsi que son évolution sont quasi similaires dans la majorité des cas rapportés.

Cependant ses facteurs étiologiques et ses mécanismes physiopathologiques font l'objet d'hypothèses diverses, ce qui lui vaut des dénominations très variées (35, 36, 39, 64, 72, 98, 99, 100, 131, 133, 141, 163, 174, 175, 197, 205, 209, 232, 235, 236, 255, 257, 262) .

Le plus souvent, on le retrouve sous le terme :

- SAPPIC (syndrome algique polyarticulaire probablement induit par la ciclosporine) : dénomination prudente plutôt descriptive qui revient à BOUTEILLER (36) ;
- Algodystrophie réflexe sympathique due à la ciclosporine ;
- Syndrome des douleurs osseuses épiphysaires ou distales des membres inférieurs chez les transplantés rénaux en rapport avec la ciclosporine ;
- Impactions épiphysaires multiples des transplantés rénaux. Il s'agit d'un tableau clinico-radiologique de description plus récente, caractérisé en IRM par des foyers d'œdème médullaire entourant des images linéaires en hyposignal qui pourraient correspondre à des impactions trabéculaires, présentant de nombreuses analogies avec le tableau clinique nommé SAPPIC (39, 99, 100, 131).

La physiopathologie de ce syndrome douloureux polyarticulaire est donc très discutée et le danger serait de regrouper des observations, cliniquement ressemblantes, mais de mécanismes différents.

La plupart des auteurs accordent à la ciclosporine une responsabilité dans la survenue de ce syndrome et soulignent qu'il était totalement inconnu avant l'utilisation de cette molécule dans les transplantations rénales (35). Un argument supplémentaire pour une origine médicamenteuse est la présence de cette même symptomatologie douloureuse chez les transplantés hépatiques (228, 260) et cardiaques (36, 133). Une symptomatologie douloureuse similaire a même été rapportée au cours d'un traitement par ciclosporine chez un patient non transplanté, et dont l'indication était une maladie de Crohn (127).

Certains auteurs font un amalgame avec des entités de significations différentes, parfois déjà connues de longue date, et sans lien avec la ciclosporine. C'est le cas de BARBOSA (15) qui rapporte des crises douloureuses intenses des membres inférieurs, de

courte durée et non aggravées par la mise en charge, souvent inaugurales d'une ostéonécrose ; ces phénomènes déjà décrits avant l'avènement de la ciclosporine avaient été attribués à l'emploi des corticoïdes, notamment en bolus dans le traitement des rejets (35).

Sont également à exclure de ce syndrome les troubles liés à une hypophosphorémie, les fractures par insuffisance osseuse, les ostéonécroses, les infarctus osseux, les ostéoscléroses épiphysaires ainsi que d'autres manifestations liées à la ciclosporine telles que de simples arthralgies, crampes, myalgies et paresthésies (35).

Les aspects cliniques et radiologiques du SAPPIC seront abordés dans le chapitre « Résultats et discussion ».

Le tacrolimus est un macrolide immunosuppresseur, d'utilisation récente, dont le mécanisme d'action est similaire à celui de la ciclosporine. Une symptomatologie de douleurs polyépiphysaires rappelant le SAPPIC et rapportée à l'utilisation de tacrolimus chez des patients transplantés rénaux a été exceptionnellement décrite dans la littérature (126, 271).

h) La pathologie microcristalline

Dans la littérature, les arthrites microcristallines sont plus documentées pendant la phase d'IRC et de dialyse. Chez le transplanté rénal, les arthropathies microcristallines n'ont pas de caractère particulier et font surtout discuter une arthrite septique, qui au moindre doute doit être éliminée par l'étude bactériologique du liquide articulaire. Leur diagnostic repose sur l'identification des microcristaux dans le liquide synovial. Le traitement de ces arthrites microcristallines n'a rien de spécifique chez le transplanté rénal.

1. Hyperuricémie et goutte

Plusieurs études insistent sur la fréquence de l'hyperuricémie chez les transplantés rénaux traités par ciclosporine, majorée par l'utilisation conjointe de diurétique. Sa fréquence varie entre 45 et 84 % (2, 169, 217, 275). La ciclosporine, en réduisant la filtration glomérulaire et en perturbant certaines fonctions tubulaires par l'hypomagnésémie qu'elle induit, diminue la clairance des urates (169, 170). Cependant la fréquence des crises de goutte est proportionnellement faible de 3,5 à 28 % des transplantés rénaux traités par ciclosporine. Celle-ci est nettement plus faible en l'absence de traitement par ciclosporine (2, 169, 217).

2. Chondrocalcinose articulaire

Elle est favorisée par l'HPT secondaire en période pré-transplantation. Cependant, les crises microcristallines apparaissent rares en comparaison à la fréquence des incrustations calciques radiologiques, qui peuvent également être dues à la présence de cristaux d'oxalate de calcium.

3. Arthrite à microcristaux d'apatite

Après TR, les calcifications périarticulaires faites de microcristaux d'apatite diminuent voire disparaissent. Leur délitement peut entraîner des arthrites aiguës. Cependant, ces calcifications sont le plus souvent asymptomatiques (92, 171).

i) Les arthrites septiques

Malgré la fréquence des épisodes infectieux extra-articulaires, notamment à bacilles Gram négatif ou à germes opportunistes, chez les transplantés rénaux, les arthrites septiques restent rares touchant 0,1 à 0,8 % des patients (137, 171, 245).

Traitements immunosuppresseurs, infiltration locale de corticoïdes, diabète et ostéonécrose aseptique préexistante représentent les facteurs prédisposants. La corticothérapie peut masquer les signes inflammatoires habituels. L'hyperleucocytose peut manquer ou être déjà présente en raison de la corticothérapie. Le liquide articulaire est inflammatoire.

Tous les germes doivent être recherchés, en particulier les mycobactéries atypiques, les micro-organismes opportunistes (*Nocardia*, *Cryptococcus*, *Serratia*) ou les champignons. Des rechutes voire une dissémination de l'infection peuvent survenir malgré un traitement adapté (245).

j) Arthropathies diverses et myopathies

L'usage répété ou prolongé des fluoroquinolones peut se compliquer d'une atteinte cartilagineuse. Leur toxicité sur le cartilage immature est connue et justifie leur contre-indication de principe chez l'enfant. Chez l'adulte, on peut observer cependant des arthralgies et même des arthrites prédominant sur les grosses articulations en particulier les genoux. Le délai d'apparition après l'introduction du traitement antibiotique est très variable, d'une à plusieurs semaines. Certaines arthralgies ont une origine médicamenteuse autre que les

fluoroquinolones (134, 177, 251). L'administration de sérum antilymphocytaire poly ou monoclonal peut entraîner des arthromyalgies (171). La diminution trop rapide de la corticothérapie générale ou, à l'inverse, les bolus intraveineux de méthylprednisolone pour traiter les rejets aigus peuvent être suivis de douleurs articulaires, de myalgies, voire d'épanchements articulaires transitoires de formule mécanique (137, 171).

Des myo-arthralgies d'accompagnement, plus rarement des arthrites sont rapportées après primo-infection ou infection par réactivation de virus du groupe Herpès, en particulier Cytomégalovirus (CMV) et Epstein-Barr virus (EBV) (171, 194). Les virus de l'hépatite B et C peuvent également être responsables de polyarthralgies.

Plusieurs myopathies acquises sont décrites chez le transplanté rénal. Elles sont pour la plupart médicamenteuses (corticoïdes, ciclosporine, colchicine, fibrates, statines) et réversibles à l'arrêt du médicament incriminé (194). Des myopathies d'origine métabolique sont possibles, en particulier lors d'une hypophosphatémie dont l'origine est multiple chez le transplanté rénal (137).

k) Algodystrophie

Un tableau d'algodystrophie du membre inférieur, directement lié au geste chirurgical et le plus souvent du côté du greffon, a été observé après TR. En effet, il est classique qu'à une chirurgie du petit bassin corresponde une algodystrophie des membres inférieurs. La position du rein greffé dans la fosse iliaque peut créer un syndrome « pseudo-tumoral » et rapproche un tel tableau des algodystrophies des tumeurs malignes (61, 141, 171, 197). Par ailleurs, il est également classique qu'un processus algodystrophique vienne compliquer une pathologie locale telle qu'une fracture osseuse chez le patient transplanté rénal (185).

ETUDE PERSONNELLE

I. PRESENTATION

A. Objectif

L'objectif de notre travail est d'étudier les principales manifestations rhumatologiques survenant chez des patients insuffisants rénaux traités par TR, afin d'en évaluer la fréquence, d'en définir les caractères propres à chacune et d'en dégager si possible certains facteurs associés.

Nous nous proposons de mieux comprendre leur pathogénie et notamment leurs relations avec les événements ayant précédé ou accompagné la greffe rénale et avec les thérapeutiques immunosuppressives utilisées.

Nous essaierons de dégager un protocole de surveillance rhumatologique des patients transplantés rénaux.

B. Patients et méthodes

a) Recrutement et sélection des patients

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 570 patients ayant bénéficié d'une ou de plusieurs TR entre le 5 février 1972 et le 15 janvier 1999 et conservant un greffon fonctionnel. La majorité des interventions ont été réalisées au service d'Urologie du CHU de Nancy. Quelques patients ont été greffés dans un autre centre. Puis les patients sont suivis très régulièrement dans le service de Néphrologie (Professeur KESSLER).

Chaque patient, inclus dans l'étude, a bénéficié d'une consultation au sein du service de Rhumatologie auprès du Dr PERE entre le 4 avril 1995 et le 19 mars 1999 dans le cadre de la surveillance régulière post-transplantation, soit dans un délai moyen de 58,4 mois (1 à 296 mois) (DS = 59,8) après la première greffe. Cette consultation comporte un interrogatoire, un examen clinique orienté vers l'appareil locomoteur et l'analyse des examens paracliniques.

b) Méthodes

➤ Reconstitution de l'anamnèse.

L'étude des données extraites des dossiers médicaux a permis, pour chaque transplanté, de collecter les informations suivantes :

- la date de naissance ;
- le sexe ;
- l'histoire de la néphropathie (étiologie et date de découverte de la néphropathie initiale, date de début de l'insuffisance rénale chronique, date de mise en dialyse et type de dialyse) ; nous avons utilisé la classification USRDS Annual Data Report 1995 (264) pour coder la néphropathie initiale de chaque patient (annexe p 178) ;
- la date et le nombre de TR et d'éventuelles remises en dialyse.

➤ Paramètres thérapeutiques

Pour chaque patient, nous avons noté :

- le protocole d'immunosuppression au moment de la consultation (ciclosporine, tacrolimus, prednisone, azathioprine, mycophénolate mofétil MMF) ;
- la survenue, la date et le traitement des rejets aigus suivant la dernière greffe ;
- la réalisation et la date d'une parathyroïdectomie (PTX) pour hyperparathyroïdie sévère.

➤ Examen clinique orienté vers l'appareil locomoteur comportant :

- un interrogatoire comprenant une étude des antécédents rhumatologiques antérieurs à la greffe et des éventuelles consultations et manifestations rhumatologiques depuis la greffe sous la forme de question ouverte ;
- un examen rhumatologique complet permettant de faire le point sur l'état de l'appareil locomoteur :
 - rachidien (afin d'évaluer la présence ou non de douleur en précisant son caractère mécanique ou inflammatoire et

d'éventuelle irradiation, la présence ou non d'une raideur segmentaire) ;

- et périphérique (afin d'évaluer la présence ou non de douleur en précisant son caractère mécanique ou inflammatoire, la mobilité active et passive des sites articulaires suivants : hanches, genoux, chevilles, épaules et poignets). D'autres signes cliniques sont également recherchés : tuméfactions articulaires aux poignets et aux chevilles, épanchement articulaire aux genoux, signes de tendinopathies achilléennes.

➤ Examens paracliniques

Lors de la consultation, nous disposons :

- d'un bilan biologique, réalisé 1 à 6 semaines plus tôt, comprenant le dosage plasmatique de la créatinine, des protides, du calcium, du phosphore, des phosphatases alcalines, de la parathormone intacte pour tous les patients et de l'ostéocalcine pour 527 patients ;
- d'un examen radiographique standard, réalisé dans un délai moyen de 5,1 mois (0 à 26,5 mois) avant la consultation, du rachis cervico-dorso-lombaire de profil, du crâne de profil, du bassin de face, des genoux de profil, des épaules de face, des mains et des poignets de face, afin d'apprécier entre autres la présence de signes d'ostéonécrose aseptique, d'hyperparathyroïdie, d'arthropathie du dialysé (géodes amyloïdes), de chondrocalcinose articulaire et de dépôts abarticulaires de cristaux d'apatite ;
- d'une scintigraphie osseuse réalisée dans un délai moyen de 11,9 mois (0 à 60 mois) avant la consultation pour 559 patients.

- Le recueil des différentes données a permis d'établir une fiche de consultation rhumatologique pour chaque patient greffé rénal (annexe p 179 à 182).

C. Limites de l'étude

- a) Au terme de ce bilan clinique, biologique, radiologique et scintigraphique, nous nous sommes plus spécifiquement intéressés aux pathologies suivantes :
- Les ostéonécroses aseptiques ;
 - les infarctus osseux ;
 - Les fractures par insuffisance osseuse périphériques et pelviennes ;
 - Les tendinites et les ruptures tendineuses ;
 - Les syndromes algiques polyarticulaires probablement induits par la ciclosporine (SAPPIC) ou par le tacrolimus (SAPPIT).
- b) L'étude de l'ostéopénie et de l'ostéoporose n'est pas réalisée puisque nous ne disposons pas d'une densitométrie osseuse et que leur évaluation radiologique est subjective et non quantitative. Nous n'avons pas pris en compte les fractures rachidiennes : l'évaluation des tassements vertébraux ne peut se faire que si l'on dispose d'un bilan radiologique rachidien systématique juste avant la greffe, ce qui n'est pas le cas ici. En effet, bon nombre de fractures vertébrales sont asymptomatiques à la différence des fractures par insuffisance osseuse périphériques et pelviennes, et il est donc difficile d'en connaître l'ancienneté sur un simple cliché. Nous avons également exclu de notre étude la pathologie micro-cristalline dont l'évaluation n'a reposé essentiellement que sur des critères anamnestiques, ceci étant à l'origine d'une sous-estimation.
- c) Nous n'avons pas exploité les données biologiques (dosage plasmatique de la créatinine, des protides, du calcium, du phosphore, des phosphatases alcalines, de l'ostéocalcine et de la parathormone intacte) ainsi que certaines données radiographiques (signes d'hyperparathyroïdie, géodes amyloïdes, chondrocalcinose articulaire, dépôts abarticulaires de cristaux d'apatite) recueillies au cours de la consultation, en raison d'une part de la trop grande hétérogénéité de la population étudiée (en particulier du fait d'un délai très variable d'un patient à l'autre entre la greffe et la

consultation de rhumatologie), et d'autre part en raison du fait qu'il n'y a pas eu d'étude des données biologiques et radiographiques ostéo-articulaires juste avant la greffe, ce qui ne permet pas un suivi évolutif.

D. Analyse statistique

Les données recueillies au cours de la consultation de rhumatologie ont été saisies sur ordinateur dans un programme ACCESS 97. Afin de préciser les facteurs associés à certaines pathologies ostéo-articulaires auxquelles nous nous sommes intéressées, nous avons comparé les patients ayant présenté ces pathologies à ceux qui en ont été épargnés.

L'analyse statistique a utilisé des tests unilatéraux non-paramétriques. Les calculs statistiques, réalisés avec la bibliothèque de programme SAS, ont utilisé pour les variables qualitatives (exprimées par leur pourcentage observé) le test exact de FISHER et pour les variables quantitatives (exprimées par leur moyenne, assortie de l'écart-type) le test K de KRUSKAL-WALLIS de comparaison des rangs. Les résultats ont été considérés comme significatifs pour les valeurs de $p < 0,05$ (le risque alpha ou risque de première espèce étant fixé à 5 %).

II. RESULTATS ET DISCUSSION

Il faut d'emblée souligner que l'étude porte sur une importante population de patients transplantés rénaux, ayant bénéficié d'une ou de plusieurs TR entre 1972 et 1999. Par le fait, cette population est extrêmement hétérogène compte tenu en particulier d'une prise en charge différente de la période d'IRC et de dialyse suivant les années, de pratiques et d'indications de TR modifiées et d'un délai très variable entre la consultation de rhumatologie et la TR.

A. Caractéristiques générales de la population étudiée

a) Résultats

- Sexe et âge

La population étudiée comprend 570 patients transplantés rénaux dont 380 hommes (67,7 %) et 190 femmes (33,3 %).

L'âge moyen des patients au moment de la consultation de rhumatologie est de 46 ans (extrêmes de 19,6 à 74,3 ans).

- Néphropathie initiale – IRC avant le stade de dialyse (tableau 2)

La néphropathie initiale est une glomérulonéphrite chronique primitive ou secondaire dans 222 cas (39 %), une néphropathie tubulo-interstitielle chronique dans 31 cas (5,4 %), une néphropathie d'origine vasculaire dans 30 cas (5,3 %), une néphropathie constitutionnelle héréditaire ou non dans 173 cas (30,3 %). Les 114 cas restant (soit 20 %) sont des néphropathies soit non étiquetées, soit secondaires à un diabète de type II, soit post-transplantation cardiaque.

L'âge moyen de découverte de la néphropathie, connu pour 565 patients, est de 30,2 ans (extrêmes de 0 à 70 ans).

L'âge moyen de début de l'IRC, connu pour 369 patients, est de 34,1 ans (extrêmes de 0 à 70 ans). Pour ces mêmes patients, le délai moyen entre la date de découverte de la néphropathie et le début de l'IRC est de 3,7 ans (extrêmes de 0 à 34 ans).

Tableau 2 : Caractéristiques générales des patients : néphropathie initiale – IRC avant le stade de dialyse

Caractéristiques des 570 patients		Nombre de patients	Moyenne (valeurs extrêmes)	%
néphropathie	GNPC	222		39
	GNPC primitive	131		23
	GNPC secondaire	91		16
	NTIC	31		5,4
	VASC	30		5,3
	NP constitutionnelle héréditaire ou non	173		30,3
	AUTRES	114		20
	NP non étiquetée post-tranplantation cardiaque			
	NP 2 nd à diabète type II			
Age de découverte (ans)		565 patients renseignés	30,2 (0 à 70)	
Age de début (ans) de l'IRC		369 patients renseignés	34,1 (0 à 70)	
Délai entre IRC et date de découverte de la néphropathie (ans)		369 patients renseignés	3,7 (0 à 34)	

GNPC = glomérulonéphrite chronique ; NP = néphropathie

NTIC = néphropathie tubulo-interstitielle chronique ; VASC = néphropathie d'origine vasculaire

- Dialyse (tableau 3)

Parmi les 570 patients de l'étude, 525 (92,1 %) ont bénéficié d'une hémodialyse et 19 (3,3 %) d'une dialyse péritonéale avant leur première TR ; 26 patients (4,6 %) n'ont pas été dialysés et ont été greffés d'emblée.

L'âge moyen au début de la dialyse, précisé pour les 544 patients ayant bénéficié d'une dialyse pré-greffe, est de 38,6 ans (extrêmes de 5,6 à 69,5 ans).

La durée moyenne de dialyse avant la première greffe est de 33,1 mois (extrêmes de 0,4 à 240,2 mois).

Le délai moyen entre la date de découverte de la néphropathie et la mise en dialyse, connu pour 539 patients, est de 8 ans (extrêmes de 0 à 40 ans).

Le délai moyen entre le début de l'IRC et la mise en dialyse, connu pour 350 patients, est de 5,2 ans (extrêmes de 0 à 38 ans).

Tableau 3 : Caractéristiques générales des patients : dialyse avant la première TR

Caractéristiques des 570 patients			Nombre de patients	Moyenne (valeurs extrêmes)	%
dialyse	oui	hémodialyse	525		92,1
		dialyse péritonéale	19		3,3
	Pas de dialyse		26		4,6
	Age au début de la dialyse (ans)		544	38,6 (5,6 à 69,5)	
	Durée de dialyse avant la 1 ^{ère} greffe (mois)		544	33,1 (0,4 à 240,2)	
	Délai entre date de découverte de la néphropathie et mise en dialyse (ans)		539 patients renseignés	8 (0 à 40)	
	Délai entre début de l'IRC et mise en dialyse (ans)		350 patients renseignés	5,2 (0 à 38)	

- Transplantation rénale (tableau 4)

60 patients ont bénéficié de leur première greffe avant août 1984 (avènement de la ciclosporine dans les protocoles d'immunosuppression à Nancy) et donc 510 après cette date.

Parmi les 570 patients de l'étude, 508 (89,1 %) ont été greffé une fois, 57 (10 %) deux fois, 5 (0,9 %) trois fois.

L'âge moyen lors de la première greffe est de 41,1 ans (extrêmes de 9,8 à 70,8 ans).

Le délai entre la date de découverte de la néphropathie et la première greffe, connu pour 565 patients, est de 10,9 ans (extrêmes de 0 à 43 ans).

Pour les patients greffés plusieurs fois, les délais entre les greffes et d'éventuelles remises préalables en dialyse sont précisés dans le tableau 4. Huit patients ont été greffés une seconde fois sans avoir été remis en dialyse préalablement.

Tableau 4 : Caractéristiques générales des patients : transplantation rénale

Caractéristiques des 570 patients			Nombre de patients	Moyenne (valeurs extrêmes)	%
Transplantation	Nombre de greffe	1	508		89,1
		2	57		10
		3	5		0,9
	Age lors de la 1 ^{ère} greffe (ans)		570	41,1 (9,8 à 70,8)	
	Délai entre date de découverte de la néphropathie et 1 ^{ère} greffe (ans)		565	10,9 (0 à 43)	
	Délai entre 1 ^{ère} greffe et remise en dialyse (mois)		54	37,7 (0,3 à 275)	
	Délai entre 1 ^{ère} greffe et 2 ^{ème} greffe (mois)		62	87,4 (3,2 à 290,1)	
	Délai entre 2 ^{ème} greffe et remise en dialyse (mois)		5	37,6 (10,6 à 66,3)	
	Délai entre 2 ^{ème} greffe et 3 ^{ème} greffe (mois)		5	85,8 (57 à 125,7)	

Le protocole d’immunosuppression, nécessaire au maintien de la greffe, est précisé pour chaque patient au moment de l’étude (c’est à dire lors de la consultation de rhumatologie). Les résultats sont consignés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques générales des patients : protocole d’immunosuppression

Caractéristiques des 570 patients		Nombre de patients	Posologie en mg/j (valeurs extrêmes)	%
Protocole d’immunosuppression lors de l’étude	ciclosporine	478	256,1 (100 à 650)	83,9
	tacrolimus	63	9,8 (2 à 20)	11,1
	prednisone	541	7,6 (3 à 40)	94,9
	azathioprine	267	76,5 (25 à 200)	46,8
	MMF	30	1,8 (1 à 2)	5,3

Seuls le nombre et le traitement des rejets aigus survenant après la dernière greffe ont été étudiés. Parmi les 570 patients, 184 (32,3 %) ont présenté un ou plusieurs rejets aigus après la dernière greffe : 151 ont présenté un seul rejet, 26 ont présenté deux rejets et 7 ont présenté trois rejets. Le traitement des rejets aigus repose constamment sur des bolus intraveineux de méthylprednisolone auxquels peuvent être associés des anticorps monoclonaux antirécepteurs CD3 (OKT 3) ou du sérum antilymphocytaire polyclonal (SAL). Les résultats sont consignés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Caractéristiques générales des patients : rejets aigus après la dernière TR

Caractéristiques des 570 patients			Nombre de patients		%
Rejets aigus après la dernière greffe	1 seul rejet		151		26,5
	2 rejets		26		4,6
	3 rejets		7		1,2
	total		184		32,3
Traitements des rejets	Rejet 1	Corticoïdes	184	184	100
		OKT 3		18	9,8
		SAL		5	2,7
	Rejet 2	Corticoïdes	33	33	100
		OKT 3		19	57,6
		SAL		2	6,1
	Rejet 3	Corticoïdes	7	7	100
		OKT 3		2	28,6
		SAL		3	42,9

- Parathyroïdectomie (PTX) (Tableau 7)

69 patients ont bénéficié d'une PTX pour hyperparathyroïdie (HPT) sévère à un moment ou à un autre de leur maladie rénale (soit 12,1 % des patients de l'étude).

Pour une patiente, la PTX a été réalisée au moment de la découverte de la néphropathie et 18 ans avant le début de l'IRC, en raison d'une HPT primaire.

Le délai moyen entre la date de découverte de la néphropathie et la PTX est de 13,2 ans (extrêmes de 0 à 39 ans).

La PTX a été réalisée de 18 ans avant à 33 ans après le début de l'IRC soit un délai moyen de 9,9 ans.

Le délai entre la PTX et la première greffe rénale est très variable. La PTX a été réalisée de 33,3 ans avant la première greffe à 15 ans après, le délai moyen étant de 0,8 ans. La PTX a

été dans certains cas réalisée à proximité d’une seconde voire d’une troisième greffe, expliquant la grande variation de ce délai.

Tableau 7 : Caractéristiques générales des patients : parathyroïdectomie

Caractéristiques des 570 patients		Nombre de patients	Moyenne (valeurs extrêmes)	%
Parathyroïdectomie (PTX)	Nombre de PTX	69		12,1
	Délai entre date de découverte de la néphropathie et PTX (ans)	69	13,2 (0 à 39)	
	Délai entre début de l’IRC et PTX (ans)	46	9,9 (- 18 à 33)	
	Délai entre PTX et 1 ^{ère} greffe (ans)	69	0,8 (- 33,3 à 15)	

- Comparaison de l’âge lors du diagnostic de néphropathie, lors du début de l’IRC, lors de la mise en dialyse et lors de la première greffe entre les patients ayant bénéficié de cette dernière avant août 1984 et ceux greffés après cette date

- Age lors du diagnostic de néphropathie

	Patients greffés avant août 1984 (N = 59)	Patients greffés après août 1984 (N = 506)
Age moyen (DS) (ans)	24,1 (12,4)	30 (14,3)

Test K de Kruskal-Wallis P = 0,0005 S

- Age lors du début de l’IRC

	Patients greffés avant août 1984 (N = 36)	Patients greffés après août 1984 (N = 333)
Age moyen (DS) (ans)	24,8 (11,4)	35,2 (13,7)

Test K de Kruskal-Wallis P < 10⁻⁵ S

- Age lors de la mise en dialyse avant la première greffe

	Patients greffés avant août 1984 (N = 60)	Patients greffés après août 1984 (N = 484)
Age moyen (DS) (ans)	28 (10,5)	40 (12,6)

Test K de Kruskal-Wallis $P < 10^{-5}$ S

- Age lors de la première greffe

	Patients greffés avant août 1984 (N = 60)	Patients greffés après août 1984 (N = 510)
Age moyen (DS) (ans)	31,1 (10,3)	42,3 (12,5)

Test K de Kruskal-Wallis $P < 10^{-5}$ S

Au total, l'âge des patients greffés avant août 1984 est statistiquement significativement plus faible que celui des patients greffés après cette date, quelle que soit la variable de l'âge étudiée.

- Complications rhumatologiques après TR rencontrées dans la population étudiée : généralités

Le diagnostic d'ONA a été porté chez 15 patients, d'infarctus osseux chez 4 patients, de tendinites et/ou de ruptures tendineuses chez 13 patients, de FO chez 10 patients et de syndromes algiques polyarticulaires chez 7 patients (5 secondaires à la ciclosporine et 2 secondaires au tacrolimus). Nous n'avons pas observé d'arthrite septique.

b) Discussion

En ce qui concerne l'âge, le sexe, la néphropathie initiale, les méthodes de dialyse, et les caractéristiques de la TR, les 570 patients de notre étude sont comparables à la population

générale des transplantés rénaux (26, 129, 158, 167). Notre population apparaît assez représentative de l'ensemble des greffés rénaux en France.

Dans notre étude, l'âge du début de l'IRC et de la mise en dialyse est significativement plus bas chez les patients greffés avant août 1984 que ceux greffés après cette date : ceci tient au fait d'une part en raison d'un âge de découverte de la néphropathie plus faible chez les patients greffés avant août 1984 et d'autre part probablement à l'amélioration de la prise en charge médicale globale de la maladie rénale au fil des années permettant de retarder au maximum la survenue de l'IRC et la nécessité de recourir à la dialyse.

Egalement, les patients greffés avant août 1984 ont un âge de première TR significativement plus bas que ceux greffés après cette date : ceci tient en grande partie au fait que grâce à l'amélioration des traitements immunosuppresseurs et de la prise en charge médicale des patients transplantés rénaux, des patients de plus en plus âgés peuvent bénéficier d'une transplantation rénale (147).

B. Les ostéonécroses aseptiques

a) Résultats

Pour un délai entre la première greffe et la consultation de rhumatologie de 58,4 mois (1 à 296 mois) (DS = 59,8), le diagnostic d'ostéonécrose aseptique (ONA) a été porté chez 15 patients:

- soit par rapport à l'ensemble des transplantés (570) : une fréquence de 2,6 %
- soit par rapport à l'ensemble des transplantations (637) : une fréquence de 2,4 %

L'incidence annuelle de première ONA après greffe rénale parmi les 570 patients de l'étude est de 0,56 pour cent personne/année.

Les ONA sont survenues après la première greffe chez 12 patients et après une seconde greffe chez 3 patients. Avant la première greffe, 13 patients ont bénéficié d'une hémodialyse et 1 patient d'une dialyse péritonéale. Un seul patient n'a pas été dialysé. 3 patients ont été parathyroïdectomisés. Les ONA ont concerné 6 patients greffés avant août 1984 (dont 4 ont bénéficié d'une seconde greffe) et 9 patients greffés après cette date.

La néphropathie initiale était : néphropathie à IgA (3), glomérulonéphrite non étiquetée (1), nécrose corticale (1), néphropathie non étiquetée (2), glomérulonéphrite post-streptococcique (1), uropathie complexe (1), glomérulonéphrite membrano-proliférative (1), dysplasie/hypoplasie rénale (2), hyalinose segmentaire et focale (1), polykystose rénale (1), néphropathie avec reflux vésico-urétéral (1). La néphropathie n'était jamais secondaire à un diabète ou à un lupus erythémateux disséminé.

Nous rapportons les 15 observations sous la forme d'un tableau récapitulatif (tableau 8) précisant les dates et le nombre de TR, les localisations des ONA et leur moment de survenue (soit après la 1^{ère} TR ou la 2^{ème} TR) et le délai de découverte des premiers signes d'ONA cliniques, radiologiques et/ou scintigraphiques par rapport à la 1^{ère} et/ou à la 2^{ème} TR. Il est précisé le stade radiologique d'ONA en cas de localisation à la tête fémorale, l'aspect scintigraphique, et également le protocole d'immunosuppression dont bénéficie le patient au moment de l'étude.

Tableau 8 : Caractéristiques des 15 patients atteints d'ONA (dates de TR, localisations des ONA, délai de découverte des 1^{er} signes d'ONA, protocole d'immunosuppression)

Patients n° Date de TR	Localisation de la ou des ONA	Délai de découverte des 1 ^{er} signes d'ONA			Protocole d'immunosuppression au moment de l'étude
		clinique	radiologique	Scintigraphie osseuse	
n° 1 TR1 : 09/08/82 TR2 : 17/01/93	tête fémorale D (après TR1)	D1 = 11 mois	D1 = 11 mois (stade III)	D1 = 11 mois (hyperfixation)	CICL = 350 mg/j AZA = 100 mg/j
	tête fémorale G (après TR1)	D1 = 19 mois	D1 = 11 mois (stade III)	D1 = 11 mois (hyperfixation)	
n° 2 TR1 : 22/06/73 TR2 : 17/01/93	tête fémorale G (après TR1)	D1 = 12 mois	D1 = 11 mois (stade III)	D1 = 11 mois (hyperfixation)	CICL = 200 mg/j AZA = 100 mg/j
	tête fémorale D (après TR1)	D1 = 19 mois	D1 = 17 mois (stade III)	D1 = 17 mois (hyperfixation)	
n° 3 TR1 : 28/03/91	condyle fém ext G	asymptomatique	non visible	D1 = 45,5 mois (hyperfixation)	CICL = 150 mg/j PRED = 6 mg/j
n° 4 TR1 : 14/05/87 Greffe non réalisée à Nancy	tête fémorale D	asymptomatique	D1 = 123,5 mois (stade II)	pas d'anomalie	CICL = 300 mg/j PRED = 5 mg/j AZA = 100 mg/j
	tête fémorale G	asymptomatique	D1 = 123,5 mois (stade II)	pas d'anomalie	
	tête humérale D	asymptomatique	D1 = 123,5 mois	pas d'anomalie	
	tête humérale G	asymptomatique	D1 = 123,5 mois	pas d'anomalie	
n° 5 TR1 : 25/05/80	tête fémorale D	D1 = 68 mois	D1 = 68 mois (stade II)	D1 = 68 mois (hyperfixation)	PRED = 10 mg/j AZA = 100 mg/j

TR1 = date de 1^{ère} TR ; TR2 = date de 2^{ème} TR ; condyle fém ext = condyle fémoral externe ; D = droit ; G = gauche ;
D1 = délai de découverte par rapport à la 1^{ère} TR ; D2 = délai de découverte par rapport à la 2^{ème} TR (quand l'ONA apparaît après la 2^{ème} TR) ;
CICL = ciclosporine ; AZA = azathioprine ; PRED = prednisone.

Tableau 8 (suite)

n° 6 TR1 : 05/02/72	condyle fém ext G	D1 = 18 mois	D1 = 18 mois	D1 = 18 mois (hyperfixation)	AZA = 100 mg/j PRED = 10 mg/j
	condyle fém ext D	D1 = 18 mois	D1 = 18 mois	D1 = 18 mois (hyperfixation)	
	scaphoïde carpien D	asymptomatique	D1 = 33 mois	D1 = 33 mois (hyperfixation)	
n° 7 TR1 : 15/06/86 TR2 : 25/12/95	tête fémorale D (après TR2)	D1 = 126,5 mois D2 = 12,5 mois	D1 = 126,5 mois D2 = 12,5 mois (stade II)	D1 = 117 mois D2 = 3 mois (hypofixation centrale)	CICL = 300 mg/j PRED = 6 mg/j
	tête fémorale G (après TR2)	D1 = 128,5 mois D2 = 14,5 mois	D1 = 126,5 mois D2 = 12,5 mois (stade II)	D1 = 117 mois D2 = 3 mois (hypofixation centrale)	
n° 8 TR1 : 15/10/80 TR2 : 21/03/91	tête fémorale D (après TR1)	D1 = 22 mois	D1 = 22 mois (stade II)	D1 = 22 mois (hyperfixation)	CICL = 200 mg/j PRED = 4 mg/j
	tête fémorale G (après TR1)	D1 = 46 mois	D1 = 22 mois (stade II)	D1 = 22 mois (hyperfixation)	
	épaule D (après TR1)	D1 = 34 mois	D1 = 34 mois	D1 = 34 mois (hyperfixation)	
	épaule G (après TR1)	D1 = 34 mois	D1 = 34 mois	D1 = 34 mois (hyperfixation)	
n° 9 TR1 : 02/03/88	tête fémorale D	D1 = 94,2 mois	D1 = 94,2 mois (stade II)	non réalisée au moment du diagnostic	CICL = 225 mg/j PRED = 5 mg/j AZA = 100 mg/j
n° 10 TR1 : 15/09/78 TR2 : 21/06/88	tête fémorale D (après TR2)	D1 = 142 mois D2 = 25 mois	D1 = 142 mois D2 = 25 mois (stade II)	non réalisée au moment du diagnostic	CICL = 150 mg/j PRED = 5 mg/j
	tête fémorale G (après TR2)	D1 = 142 mois D2 = 25 mois	D1 = 142 mois D2 = 25 mois (stade II)	non réalisée au moment du diagnostic	

Tableau 8 (suite)

n° 11 TR1 : 23/08/94	semi-lunaire G	asymptomatique	D1 = 6 mois	non réalisée au moment du diagnostic	CICL = 200 mg/j PRED = 6 mg/j
n° 12 TR1 : 01/11/92	tête fémorale G	D1 = 10,5 mois	D1 = 10,5 mois (stade II)	D1 = 10,5 mois (hypofixation centrale)	CICL = 300 mg/j AZA = 100 mg/j
	tête fémorale D	D1 = 10,5 mois	D1 = 10,5 mois (stade II)	D1 = 10,5 mois (hypofixation centrale)	
n° 13 TR1 : 06/06/90 TR2 : 11/09/90	tête fémorale D (après TR2)	D1 = 13 mois D2 = 10 mois	D1 = 13 mois D2 = 10 mois (stade II)	non réalisée au moment du diagnostic	CICL = 350 mg/j AZA = 25 mg/j
	tête fémorale G (après TR2)	asymptomatique	D1 = 13 mois D2 = 10 mois (stade II)	non réalisée au moment du diagnostic	
n° 14 TR1 : 20/09/89 TR2 : 01/08/97	condyle fém ext D (après TR1)	D1 = 26 mois	D1 = 26 mois	D1 = 26 mois (hyperfixation)	FK 506 = 2 mg/j PRED = 8 mg/j MMF = 2 mg/j
	condyle fém ext G (après TR1)	asymptomatique	D1 = 93 mois	D1 = 93 mois (hyperfixation)	
	astragale G (après TR1)	D1 = 93 mois	D1 = 93 mois	D1 = 93 mois (hyperfixation)	
n° 15 TR1 : 13/03/98	astragale G	asymptomatique	non visible	D1 = 2 mois (hyperfixation)	FK 506 = 12 mg/j PRED = 5 mg/j

Il apparaît que les formes multifocales sont prédominantes : 10 des 15 patients (66,6 %) ont des foyers multiples d'ONA. Le nombre total d'ONA parmi les 15 patients est de 31, soit une moyenne de 2,1 localisations par patient. La fréquence des localisations d'ONA est de 5,4 % parmi les transplantés (31/570), et de 4,9 % par rapport à l'ensemble des transplantations (31/637).

Le nombre de localisations d'ONA par patients et les sites anatomiques atteints sont rapportés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Nombre de localisations par patient et sites anatomiques des ONA

Nombre de localisations de ONA : 31	
1 localisation ONA	: 5 patients
2 localisations ONA	: 6 patients
3 localisations ONA	: 2 patients
4 localisations ONA	: 2 patients
Sites anatomiques	
Tête fémorale	: 18 (58,1 %)
Condyle fémoral	: 5 (16,1 %)
Tête humérale	: 4 (12,9 %)
Astragale	: 2 (6,5 %)
Scaphoïde carpien	: 1 (3,2 %)
Semi-lunaire	: 1 (3,2 %)

Le site anatomique de prédilection des ONA est la tête fémorale (18 localisations d'ONA de la tête fémorale sur 31 ONA soit 58,1 %). L'ONA de la tête fémorale atteint 10 des 15 patients. Elle est unilatérale chez 2 patients, bilatérale d'emblée chez 6 patients et se bilatéralise ultérieurement chez 2 patients en 7 et 8 mois (patients n° 2 et n° 1). Parmi les 18 ONA de la tête fémorale, 3 sont restées asymptomatiques (avec un recul par rapport à la première greffe de 61 mois chez le patient n° 13, et de 118 mois chez le patient n° 4 présentant une atteinte bilatérale). Aucune n'est restée sans traduction radiologique.

Le délai moyen de diagnostic (clinique et/ou paraclinique) de première ONA par rapport à la première greffe est de 47,3 mois (extrêmes de 2 à 142 mois) (DS = 46,8). Le délai moyen de diagnostic de première ONA par rapport à la greffe à laquelle cette ONA est consécutive est de 31,7 mois (extrêmes de 2 à 142 mois).

L'âge moyen lors du diagnostic de première ONA est de 34 ans (extrêmes de 20,2 à 59,1 ans) (DS = 9,2).

Parmi les 31 localisations d'ONA, les modalités de diagnostic sont les suivantes :

- 16 étaient asymptomatiques au moment du diagnostic :
 - 9 têtes fémorales : 2 ont été diagnostiquées à l'occasion de l'étude par la réalisation systématique de radiographies standard (patient n° 4), 2 ont été diagnostiquées par la réalisation systématique d'une scintigraphie osseuse (patient n° 7), 1 a été dépistée par la réalisation systématique d'une scintigraphie osseuse et confirmée par des radiographies standard (patient n° 2), 1 a été diagnostiquée par des radiographies réalisées à l'occasion d'une forme controlatérale symptomatique (patient n° 13), 2 ont été diagnostiquées par des radiographies et une scintigraphie osseuse réalisées à l'occasion d'une forme controlatérale symptomatique (patients n° 1 et n° 8) et 1 a été diagnostiquée par des radiographies et une scintigraphie osseuse réalisées six mois après le diagnostic d'une forme controlatérale (patient n° 2) ;
 - 2 têtes humérales : diagnostiquées à l'occasion de l'étude par la réalisation systématique de radiographies standard (patient n° 4) ;
 - 2 condyles fémoraux : 1 a été diagnostiquée par la réalisation systématique d'une scintigraphie osseuse (patient n° 3) et 1 par radiographies et scintigraphie osseuse réalisées à l'occasion d'une autre localisation symptomatique chez un patient qui avait déjà présenté 67 mois plus tôt une ONA (patient n° 14) ;
 - 1 astragale : diagnostiquée par la réalisation systématique d'une scintigraphie osseuse (patient n° 15) ;
 - 1 scaphoïde carpien : diagnostiquée par la réalisation systématique d'une scintigraphie osseuse chez un patient ayant présenté deux ONA 15 mois auparavant (patient n° 6) ;

- 1 semi-lunaire : diagnostiquée à l'occasion du bilan radiographique ostéo-articulaire systématique réalisé en sortie de greffe, de façon un peu retardé, au 6^{ème} mois post-TR (patient n° 11) ;

Dix localisations d'ONA (3 têtes fémorales, 2 condyles fémoraux, 2 têtes humérales, 1 astragale, 1 scaphoïde carpien, 1 semi-lunaire) (chez 7 patients) sont restées asymptomatiques tout au long de l'évolution avec un recul moyen par rapport à la première greffe de 98 mois (extrêmes de 4 à 280 mois) et avec un recul moyen par rapport à la greffe à laquelle l'ONA est consécutive de 97,7 mois (extrêmes de 4 à 280 mois).

- 15 étaient symptomatiques au moment du diagnostic qui par ailleurs était confirmé par les examens paracliniques (radiographies et/ou scintigraphie osseuse).

Au total 21 localisations d'ONA se sont révélées symptomatiques d'emblée ou secondairement. Pour celles-ci, le délai moyen d'apparition des douleurs par rapport à la première greffe est de 51,7 mois (extrêmes de 10,5 à 142 mois). Ce délai par rapport à la greffe à laquelle l'ONA est consécutive est de 29,6 mois (extrêmes de 10 à 142 mois).

La douleur était constamment de rythme mécanique sauf chez le patient n° 8 qui présentait des scapulalgies avec recrudescence nocturne (ONA des têtes humérales).

Chez le patient n° 8 présentant une forme multiple d'ONA, ont également été mis en évidence des infarctus osseux multiples ; il s'agissait du seul patient avec ONA où une alcoolisation importante était notée.

Lorsqu'ils sont présents, les signes radiographiques des ONA de nos patients sont superposables aux descriptions classiques des ONA survenant chez des patients non transplantés (28).

Au moment du diagnostic, les radiographies standard des 18 ONA de la tête fémorale objectivent les stades suivants (selon la classification d'ARLET et FICAT) : stade 0 dans 2 cas (patient n° 7), stade II dans 12 cas, stade III dans 4 cas. Aucune ONA de la tête fémorale ne présentait un stade I ou IV au moment du diagnostic. Pour les 2 cas d'ONA de la tête fémorale de stade 0 (hanche indolore à radiographie initialement normale) et dont le diagnostic avait été porté par la scintigraphie osseuse (patient n° 7), les douleurs sont

survenues 9,5 mois et 11,5 mois après le diagnostic, avec alors sur la radiographie du bassin une ONA de stade II bilatérale.

Les 4 ONA de la tête humérale, 3 des 5 ONA du condyle fémoral, 1 des 2 ONA de l'astragale, l'ONA du scaphoïde carpien et l'ONA du semi-lunaire avaient une traduction radiographique au moment du diagnostic. 1 ONA d'un condyle fémoral (patient n° 3) et 1 ONA d'un astragale (patient n° 15) n'ont pas eu de traduction radiographique sur des clichés successifs ; ces localisations sont d'ailleurs restées asymptomatiques.

La scintigraphie osseuse a été pratiquée chez 11 patients, représentant 25 localisations d'ONA. Elle n'était positive que dans 21 d'entre elles soit une sensibilité de 84 % ; dans 17 cas il s'agissait d'une hyperfixation et dans 4 cas (ONA de la tête fémorale) d'une hypofixation centrale cernée d'une hyperfixation (patients n° 7 et n° 12). 2 ONA de la tête fémorale et 2 ONA de la tête humérale, toutes asymptomatiques, étaient méconnues à la scintigraphie osseuse mais diagnostiquées grâce aux radiographies au stade de séquelles, réalisées 123,5 mois après la TR, ceci expliquant la négativité de la scintigraphie ; il s'agissait en fait d'un seul et même patient non transplanté à Nancy (patient n° 4) pour qui nous ne disposons pas de la totalité du dossier, ce qui rend incertain le délai diagnostique de ces ONA puisque les modalités de suivi rhumatologique des patients transplantés rénaux sont différentes selon les centres de greffe.

L'IRM a été réalisée chez 4 patients dont 1 pour ONA du condyle fémoral (patient n° 14) et 3 pour ONA de ou des têtes fémorales (patients n° 7, n° 9 et n° 12). Celle-ci était constamment positive et spécifique, et le stade IRM des ONA de la tête fémorale était toujours identique au stade radiographique :

- chez le patient n° 14, l'ONA du condyle fémoral externe droit était déjà symptomatique et avait une traduction radiographique et scintigraphique ;
- chez le patient n° 7, l'IRM a été réalisée alors que le diagnostic d'ONA des têtes fémorales avait déjà été porté par la scintigraphie osseuse et les radiographies (stade II bilatéral) et le patient était symptomatique du côté droit ; les douleurs se sont bilatéralisées deux semaines après la réalisation de l'IRM ;
- chez le patient n° 9, l'ONA de la tête fémorale droite était symptomatique et visible sur les radiographies (stade II) ; il n'a pas été réalisé de scintigraphie osseuse ;

- chez le patient n° 12, les ONA des têtes fémorales étaient également symptomatiques et avaient une traduction radiographique (stade II bilatéral) et scintigraphique ;

Dans tous les cas, les aspects IRM de ces ONA n'avaient aucune particularité par rapport aux descriptions classiques (28).

L'évolution des ONA s'établit de la façon suivante :

- L'ONA du scaphoïde carpien et l'ONA du semi-lunaire sont restées asymptomatiques.
- Parmi les 5 ONA du condyle fémoral : 2 sont restées asymptomatiques tout au long du suivi, 2 ont bien répondu à un traitement conservateur avec des douleurs séquellaires modérées et 1 a nécessité la mise en place d'une prothèse totale de genou 15 ans plus tard.
- Parmi les 4 ONA de la tête humérale : 2 sont restées asymptomatiques et 2 se sont compliquées d'importantes douleurs et d'enraidissement n'ayant cependant pas conduit à la mise en place de prothèse.
- Parmi les 2 ONA de l'astragale : 1 est restée asymptomatique et 1 occasionne des douleurs mécaniques intermittentes.
- Parmi les 18 ONA de la tête fémorale :
 - 3 sont restées asymptomatiques.
 - 6 autres ont bénéficié d'un traitement conservateur (mise en décharge relative) qui a permis dans 2 cas avec un recul de 2 mois et 130 mois, un bon résultat fonctionnel (hanche peu douloureuse et peu enraidie) et une stabilité radiographique à un stade II. Dans 4 cas le résultat fonctionnel est moyen (hanche douloureuse et enraidie sans handicap majeur) avec un recul moyen de 90 mois (extrêmes de 30 à 153 mois), et les radiographies montrent des ONA au stade IV alors qu'initialement il s'agissait d'ONA de stade II dans 3 cas et de stade III dans 1 cas.
 - Un forage a été pratiqué (stade II radiographique) dans 1 cas ayant permis de retarder de 9,5 ans la mise en place d'une prothèse totale de hanche.
 - 9 arthroplasties totales de hanche ont été mises en place (soit pour 50 % des ONA de la tête fémorale), dont une après forage. Le délai

moyen entre le diagnostic d'ONA et l'arthroplastie est de 40,4 mois (extrêmes de 3 à 138 mois). Les résultats fonctionnels sont satisfaisants pour 7 des 9 arthroplasties avec un recul moyen de 23 mois (extrêmes de 6 à 57 mois). 2 prothèses totales de hanche ont nécessité chacune 2 reprises.

Parmi les 7 patients présentant des localisations d'ONA restant asymptomatiques tout au long du suivi, 4 seulement n'ont pas développé par ailleurs de localisations d'ONA symptomatiques (patients n° 3, n° 4, n° 11, n° 15), soit 0,7 % de la totalité de nos patients transplantés (4/570). Nous avons déjà vu que chez le patient n° 4 le diagnostic d'ONA des 2 têtes fémorales et des 2 têtes humérales avait été porté tardivement sur des radiographies systématiques faites à l'occasion de l'étude, 123,5 mois après la TR, alors que la scintigraphie osseuse était négative, mais que ce délai diagnostique était incertain puisque nous ne disposons pas de la totalité du dossier de ce patient greffé ailleurs qu'à Nancy. Chez le patient n° 15, c'est la scintigraphie osseuse réalisée en sortie de greffe, 2 mois après la TR, qui a permis le diagnostic d'ONA asymptomatique de l'astragale gauche alors que la radiographie est normale. Chez le patient n° 11, c'est le bilan radiographique systématique de sortie de greffe, réalisé 6 mois après la TR qui a permis le diagnostic d'ONA asymptomatique du semi-lunaire gauche. Chez le patient n° 3, seule la scintigraphie osseuse systématique réalisée 45,5 mois après la TR a permis de porter le diagnostic d'ONA asymptomatique du condyle fémoral externe gauche alors qu'il n'y a pas d'anomalie radiologique.

Concernant le traitement immunosuppresseur au moment de l'étude des patients ayant présenté une ou plusieurs ONA, il apparaît que :

- chez les deux patients greffés avant 1984 et non regreffés (patients n° 5 et n° 6), le traitement associe de l'azathioprine et de la prednisone à 10 mg/j, c'est-à-dire selon le protocole habituel dont bénéficiaient les patients greffés avant 1984 (= absence de substitution par un traitement plus moderne) ;
- chez les trois patients greffés avant 1984, dont la ou les ONA sont survenues au décours de cette greffe, et regreffés après 1984 (patients n° 1, n° 2, n° 8), le traitement comporte de la ciclosporine dans tous les cas, de l'azathioprine dans 2 cas et de la prednisone seulement dans 1 cas à une faible dose de 4 mg/j (patient n° 8) ;

- chez les autres patients présentant une ou plusieurs ONA survenues après une 1^{ère} TR ou une 2^{ème} TR réalisée après 1984, le traitement comporte pour 8 d’entre eux de la ciclosporine, pour 2 du tacrolimus et pour 1 du MMF. Les posologies journalières de prednisone sont variables : de 5 à 8 mg/j dans 8 cas (dose équivalente à environ 0,1 mg/kg/j, ce qui correspond à la dose habituellement utilisée dans les protocoles dont bénéficient les patients greffés après 1984) et pas de prednisone dans 2 cas.

Analyse statistique

Nous avons trouvé une différence significative entre les patients avec et sans ONA pour les différents facteurs associés étudiés suivants :

- Influence de l’âge lors de la découverte de la néphropathie (connu pour 565 patients)

	Patients sans ONA (N = 550)	Patients avec ONA (N = 15)
Age moyen (DS) (ans)	30,4 (14,3)	23,1 (8,5)

Test K de Kruskal-Wallis P = 0,0419 S

- Influence de l’âge lors du début de la dialyse (connu pour les 544 patients dialysés)

	Patients sans ONA (N = 530)	Patients avec ONA (N = 14)
Age moyen (DS) (ans)	38,8 (13)	28,9 (8,5)

Test K de Kruskal-Wallis P = 0,0036 S

- Influence de l’âge lors de la transplantation

	Patients sans ONA (N = 555)	Patients avec ONA (N = 15)
Age moyen (DS) (ans)	41,4 (12,7)	30 (8,6)

Test K de Kruskal-Wallis P = 0,0005 S

- Influence du délai entre la première greffe et la date de la consultation de rhumatologie

	Patients sans ONA (N = 555)	Patients avec ONA (N = 15)
Délai moyen (DS) (mois)	56,6 (58,1)	124,6 (84,8)

Test K de Kruskal-Wallis P = 0,0007 S

- Influence de l'avènement de la ciclosporine puis des autres immunosuppresseurs (tacrolimus, mycophénolate mofétil)

	Patients sans ONA	Patients avec ONA	Total
Patients greffés la première fois avant août 1984	54 (90 %)	6 (10 %)	60
Patients greffés la première fois depuis août 1984	501 (98,2 %)	9 (1,8 %)	510
Total	555	15	570

Test exact de Fisher P = 0,0025 S

10 % des patients greffés avant août 1984 ont présenté une ONA contre seulement 1,8 % de ceux greffés depuis cette date, soit un risque relatif de 5,7. Cette différence est statistiquement hautement significative.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les patients avec et sans ONA pour les différents facteurs associés étudiés suivants :

- Influence du sexe

	Patients sans ONA	Patients avec ONA	Total
Hommes	369 (97,1 %)	11 (2,9 %)	380
Femmes	186 (97,9 %)	4 (2,1 %)	190
Total	555	15	570

Test exact de Fisher P = 0,783 NS

2,9 % des hommes ont présenté une ONA contre 2,1 % des femmes, soit un risque relatif de 1,38. Cependant cette différence n'est pas statistiquement significative.

- Influence de l'âge lors de l'étude

	Patients sans ONA (N = 555)	Patients avec ONA (N = 15)
Age moyen (DS) (ans)	46,2 (12,2)	40,4 (10,6)

Test K de Kruskal-Wallis P = 0,0725 NS

- Influence du nombre de transplantations rénales (TR) (en ne prenant en compte que les TR antérieures à la survenue de l’ONA)

	Patients sans ONA	Patients avec ONA	Total
≥ 2 TR	55 (94,8 %)	3 (5,2 %)	58
Une seule TR	500 (97,7 %)	12 (2,3 %)	512
Total	555	15	570

4 patients avec ONA ont bénéficié d’une seconde greffe après la survenue d’une première ONA (soit 62 – 4 = 58)
Test exact de Fisher P = 0,189 NS

- Influence du délai entre la découverte de la néphropathie et début de l’IRC (connu pour 369 patients)

	Patients sans ONA (N = 364)	Patients avec ONA (N = 5)
Délai moyen (DS) (ans)	3,7 (6,8)	2,2 (2,3)

Test K de Kruskal-Wallis P = 0,625 NS

- Influence de l’âge lors du début de l’IRC (connu pour 369 patients)

	Patients sans ONA (N = 364)	Patients avec ONA (N = 5)
Age moyen (DS) (ans)	34,3 (13,8)	26,4 (10,6)

Test K de Kruskal-Wallis P = 0,202 NS

- Influence de la durée d’évolution de l’IRC avant la mise en dialyse (connue pour 350 patients)

	Patients sans ONA (N = 345)	Patients avec ONA (N = 5)
Durée moyenne (DS) (ans)	5,2 (6,4)	3,8 (3,3)

Test K de Kruskal-Wallis P = 0,966 NS

- Influence de la durée d’évolution entre la date de découverte de la néphropathie et la mise en dialyse (connue pour 539 patients)

	Patients sans ONA (N = 525)	Patients avec ONA (N = 14)
Durée moyenne (DS) (ans)	8,1 (8,9)	5,4 (5,1)

Test K de Kruskal-Wallis P = 0,431 NS

- Influence d’une dialyse avant la première greffe et de son type

	Patients sans ONA	Patients avec ONA	Total
Pas de dialyse	25 (96,2 %)	1 (3,8 %)	26
HD	512 (97,5 %)	13 (2,5 %)	525
DP	18 (94,7 %)	1 (5,3 %)	19
Total	555	15	570

Test exact de Fisher P = 0,335 NS

- Influence de la durée de dialyse avant la première greffe (connue pour 544 patients)

	Patients sans ONA (N = 530)	Patients avec ONA (N = 14)
Durée moyenne (DS) (mois)	33,3 (39,9)	23,1 (26,3)

Test K de Kruskal-Wallis P = 0,358 NS

- Influence des rejets aigus (étudiés chez chaque patient uniquement pour la dernière greffe).

	Patients sans ONA survenue après la dernière greffe	Patients avec ONA survenue après la dernière greffe	Total
≥ 1 rejet survenant après la dernière greffe et avant le diagnostic d’ONA	177 (98,3 %)	3 (1,7 %)	180
Pas de rejet	382 (97,9 %)	8 (2,1 %)	390
Total	559	11	570

Test exact de Fisher P = 0,729 NS

- Influence d’une parathyroïdectomie

	Patients sans ONA	Patients avec ONA	Total
Patients avec PTX	66 (95,7 %)	3 (4,3 %)	69
Patients sans PTX	489 (97,6 %)	12 (2,4 %)	501
Total	555	15	570

Test exact de Fisher P = 0,409 NS

4,3 % des patients ayant subi une PTX ont présenté une ONA contre seulement 2,4 % de ceux non parathyroïdectomisés, soit un risque relatif de 1,8. Cependant cette différence n’est pas statistiquement significative.

Conclusion

Les formes multifocales d’ONA sont prédominantes. L’ONA de la tête fémorale est la localisation la plus fréquente et aussi la plus grave, puisque dans notre série elle aboutit à la

mise en place d'une arthroplastie dans 50 % des cas. La fréquence des ONA est très significativement plus faible chez les patients greffés depuis août 1984 (avènement de la ciclosporine à Nancy) que ceux greffés avant cette date. Les ONA surviennent chez des patients significativement plus jeunes lors de la TR.

b) Discussion

Rapportée dès 1964 par STARZL (254), l'ONA reste indiscutablement une complication classique et grave de la TR, du fait de son retentissement fonctionnel, altérant la qualité de vie des patients transplantés rénaux et leur possibilité de réhabilitation socioprofessionnelle.

Sa fréquence est diversement appréciée dans la littérature. Dans notre étude, 15 patients ont présenté une ONA, soit une fréquence de 2,6 % (15/570). L'incidence annuelle de première ONA après greffe parmi les 570 patients de l'étude est de 0,56 pour cent personne/année. Dans les séries de TR antérieures à 1980, l'ONA concernait environ 15 % des receveurs dans les trois ans qui suivaient la greffe (137, 245, 246). Depuis 1983, date d'introduction de la ciclosporine, sa fréquence a considérablement diminué. FRYER (85), sur une population de 748 transplantés rénaux adultes suivis au moins un an après la greffe et traités par ciclosporine et prednisone, estime la fréquence des ONA à 5,5 %. Dans l'étude de LAUSTEN (162), 19 des 376 patients transplantés rénaux bénéficiant d'un traitement par ciclosporine et corticothérapie présentent une ONA, soit 5,1 %. Pour d'autres auteurs (86, 160, 201, 246), la fréquence des ONA est encore plus faible de 1,5 à 3 %. En fait, la fréquence est variable selon les différents centres de TR en fonction de l'âge de la population étudiée, de la pathologie médicale associée, des thérapeutiques immunosuppressives utilisées et également des méthodes diagnostiques employées, en particulier la scintigraphie osseuse et l'IRM qui, si elles étaient pratiquées de façon systématique, permettraient de préciser la fréquence réelle des ONA chez ces patients transplantés rénaux. Dans le cadre de la surveillance rhumatologique, depuis le début des années 1970 et jusqu'en 1997-1998, la grande majorité de nos patients ont bénéficié de façon systématique d'une scintigraphie osseuse en sortie de greffe habituellement entre le 1^{er} et le 3^{ème} mois puis de façon annuelle, ainsi que d'un bilan radiographique ostéo-articulaire en sortie de greffe puis à la demande. Cela suppose que, dans notre étude, la fréquence des patients présentant une ONA est relativement fiable. Quoi qu'il en soit, l'ensemble des auteurs (137, 160, 161, 162, 164, 220,

222, 225) constate une baisse importante et significative de la fréquence des ONA depuis l'utilisation de la ciclosporine (puis des autres immunosuppresseurs : tacrolimus, mycophénolate mofétil) qui en diminuant le risque d'épisode de rejet a permis la réduction des doses de corticoïdes nécessaires au maintien de la greffe. Notre étude le démontre de façon certaine, puisque 10 % des patients greffés avant août 1984 et conservant un greffon fonctionnel ont présenté une ONA, contre seulement 1,8 % de ceux greffés après cette date, cette différence étant statistiquement hautement significative ($P = 0,0025$).

Ceci confirme le rôle prépondérant des corticoïdes dans la genèse des ONA chez nos patients transplantés rénaux (93, 125). La majorité des études retrouvent une corrélation positive entre la dose cumulée de corticoïdes et la fréquence des ONA, surtout lorsqu'ils sont prescrits par voie orale (52, 76, 137, 162, 220, 221, 222, 225). Dans la littérature, les résultats concernant l'influence des bolus intraveineux de méthylprednisolone (utilisés dans le traitement des épisodes de rejet aigu) sur la survenue des ONA sont discordants. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative pour la survenue de rejet aigu entre les patients avec et sans ONA. Certains auteurs (52, 116, 151, 162, 208, 222, 249) trouvent une relation entre le nombre de rejet aigu et la survenue d'une ONA chez les transplantés rénaux, d'autres non (71, 211, 220). Dans une méta-analyse de 22 articles concernant des patients recevant une corticothérapie pour TR ou pour d'autres pathologies, FELSON (76) montre que la survenue d'ONA est corrélée à la corticothérapie orale mais pas au traitement par bolus de corticoïdes.

Au total, il semble que l'élément déterminant dans la genèse des ONA chez les transplantés rénaux soit la corticothérapie orale ; FRYER (85) montre d'autre part que la durée d'exposition à celle-ci est également corrélée à la fréquence des ONA chez les transplantés rénaux.

Chez nos patients l'âge moyen lors du diagnostic de première ONA (clinique ou grâce aux moyens d'imagerie : radiographie et/ou scintigraphie osseuse) est de 34 ans (extrêmes de 20,2 à 59,1 ans). Dans la littérature, il n'est pas retrouvé de différence significative pour l'âge entre les patients avec ONA et les patients sans ONA (71, 137, 151, 208). Dans notre étude, les patients avec ONA ont un âge lors de la transplantation significativement plus faible que les patients sans ONA (30 ans contre 41,4 ans). Cela s'explique par le fait que les patients de l'étude greffés avant août 1984 (et qui proportionnellement représentent une partie importante des patients avec ONA, puisque 10 % d'entre eux ont présenté cette complication) ont un âge

de transplantation significativement plus bas que ceux greffés après août 1984 (voir dans caractéristiques générales de la population). Ceci tient au fait qu'au fil des années la greffe rénale a pu être pratiquée chez des patients de plus en plus âgés (actuellement jusqu'à 65 voire 70 ans) (147). De même, l'âge lors de la découverte de la néphropathie, lors du début de l'IRC et lors du début de la dialyse est significativement plus faible chez les patients greffés avant août 1984, expliquant les différences observées entre les patients avec et sans ONA dans notre étude.

Dans notre série, il existe une prédominance masculine (2,9 % des hommes présentent une ONA contre 2,1 % des femmes) mais elle n'est pas statistiquement significative. Les données de la littérature sont similaires (71, 137, 160, 208, 211, 216, 220).

Dans notre étude, le délai moyen de diagnostic (clinique et/ou paraclinique) de première ONA par rapport à la 1^{ère} greffe est de 47,3 mois (extrêmes de 2 à 142 mois). Ce délai de diagnostic de première ONA par rapport à la greffe à laquelle cette ONA est consécutive est de 31,7 mois (extrêmes de 2 à 142 mois). Le délai moyen d'apparition des douleurs par rapport à la première greffe pour les 21 localisations symptomatiques, est de 51,7 mois (extrêmes de 10,5 à 142 mois) et de 29,6 mois (extrêmes de 10 à 142 mois) par rapport à la greffe à laquelle l'ONA est consécutive. Ces délais sont extrêmement variables dans la littérature en fonction de la période à laquelle ont été greffés les patients, des protocoles d'immunosuppression utilisés, du recul par rapport à la transplantation rénale, des localisations d'ONA retenues et surtout des moyens diagnostiques employés (71, 116, 137, 160, 162, 211, 220).

Dans notre étude, les ONA symptomatiques se traduisent par une douleur de rythme mécanique, parfois associée à une limitation articulaire. Un seul patient présentait des scapulalgies avec recrudescence nocturne en rapport avec une ONA des têtes humérales. Sur 31 localisations d'ONA, 10 (dont 3 concernant la tête fémorale) sont restées asymptomatiques tout au long de l'évolution avec un recul moyen par rapport à la première greffe de 98 mois (extrêmes de 4 à 280 mois) et avec un recul moyen par rapport à la greffe à laquelle l'ONA est consécutive de 97,7 mois (extrêmes de 4 à 280 mois). Les caractéristiques cliniques des ONA des patients de notre étude n'ont aucune particularité par rapport aux données de la littérature que celles-ci concernent les ONA des patients transplantés rénaux ou non (28, 137). Les ONA des transplantés rénaux se distinguent par leur caractère le plus souvent multifocal

(66,6 % de nos patients) et par leur localisation prépondérante sur la tête fémorale (58,1 % des ONA de notre étude concernant la tête fémorale) (40, 137, 162, 211, 220, 246). Chez 6 patients de notre étude, l'ONA de la tête fémorale était bilatérale d'emblée au moment du diagnostic et chez 2 autres se bilatéralisait en un délai de 7 à 8 mois. LAUSTEN (161) note que l'intervalle de temps entre la bilatéralisation de l'ONA de la tête fémorale excède rarement 1 an ; parmi 29 patients avec ONA de la tête fémorale, il dénombre 14 patients avec ONA bilatérale d'emblée, 8 avec bilatéralisation dans les 6 mois et 4 avec bilatéralisation entre 6 et 12 mois après la TR.

Les signes radiographiques des ONA après TR sont ceux de toutes ONA, ce qui est le cas dans notre étude (28, 137, 246). ANDRESEN (7) souligne que les signes radiographiques d'ONA peuvent rester absents sur des clichés successifs. Cela a été le cas dans notre étude pour 1 ONA d'un condyle fémoral et 1 ONA d'un astragale ; cependant aucune des ONA de la tête fémorale n'est restée sans traduction radiographique.

Dans notre étude, la scintigraphie osseuse a été réalisée chez 11 patients, avec une sensibilité de 84 %, montrant soit une hyperfixation aspécifique, soit une hypofixation centrale cernée d'une hyperfixation dans 4 cas d'ONA de la tête fémorale. Ceci est superposable aux données de la littérature (59, 157). Malgré une sensibilité et une spécificité moindre que l'IRM, la scintigraphie osseuse garde un intérêt puisqu'elle permet la recherche de foyer d'ONA sur l'ensemble du squelette (157, 187, 221).

L'IRM combine les meilleurs sensibilité et spécificité pour le diagnostic d'ONA. Une IRM a été réalisée chez 4 patients de l'étude (1 ONA du condyle fémoral et 3 ONA d'une ou des têtes fémorales). Celle-ci était constamment positive et spécifique. Chez un patient présentant une ONA symptomatique de la tête fémorale, elle a permis de détecter une localisation controlatérale latente également visible en radiographie. Dans notre étude les stades IRM et radiographiques des ONA de la tête fémorale sont superposables. L'un des intérêts de l'IRM est d'autoriser un diagnostic précoce, ce qui permet de proposer au patient un traitement conservateur le plus rapidement possible afin d'éventuellement favoriser une évolution satisfaisante, bien qu'aucun traitement médical, pas même la mise en décharge prolongée, ne semble avoir d'effet sur l'évolution naturelle des ONA, en particulier des têtes fémorales (157, 187, 188, 221). La mise en décharge classiquement proposé dans les ONA des membres inférieurs ne paraît d'aucune utilité autre qu'antalgique (188).

Plusieurs études ont souligné l'intérêt que pourrait avoir l'IRM dans le dépistage systématique de l'ONA de la tête fémorale, qui représente la localisation la plus grave sur le plan fonctionnel chez les patients transplantés rénaux. KOPECKY (152) a suivi de façon prospective 104 transplantés rénaux ayant reçu de fortes doses de glucocorticoïdes dans le premier mois ; une IRM de hanche de départ puis des IRM à 1, 3, 4, 6, 12, 18 et 24 mois ont été réalisées : une ONA de hanche a été diagnostiquée chez 14 patients (soit 13,4 %) dont 11 formes bilatérales (soit 79 %) soit au total 25 ONA de hanche. L'IRM se positivait dans un délai moyen de 4,5 mois (extrêmes de 1 à 12 mois) après TR alors que tous les patients étaient asymptomatiques. 22 des 25 localisations d'ONA (soit 88 %) ont été diagnostiquées en IRM dans les 4 premiers mois. L'apparition des douleurs était toujours retardée d'au moins 3 mois (extrêmes de 3 à 10 mois) par rapport au diagnostic IRM. Aucun des 55 patients ayant eu une IRM négative au 6^{ème} mois n'a développé une ONA sur l'IRM à 1 an. Dans l'étude prospective de FINK (79) portant sur 43 patients transplantés rénaux, les IRM de hanches réalisées 3 mois après TR ont permis de diagnostiquer une ONA de hanche chez 4 patients (soit 6,3 %) dont 2 formes bilatérales. Les IRM réalisées 12 mois après TR n'ont pas révélé de nouvelles ONA. SAKAMOTO (250) a fait des constatations similaires chez 48 patients ayant reçu de fortes doses de corticoïdes pour des maladies auto-immunes ; les IRM de hanche successives ont montré une ONA chez 32 % des patients dans un délai moyen de 3,6 mois (extrêmes de 2,5 à 6 mois) ; parmi les 32 patients présentant une IRM normale au 6^{ème} mois, aucun ne présentera d'anomalies sur l'IRM de contrôle faite à long terme (recul moyen : 31 mois, extrêmes de 24 à 69 mois).

A partir de ces études (152, 250), on peut considérer que la grande majorité des ONA de hanche survenant chez les patients sous fortes doses de corticoïdes (dont les patients transplantés rénaux) deviennent visibles en IRM avant le 6^{ème} mois, et la quasi totalité avant le 12^{ème} mois. Ces résultats inciteraient donc à réaliser, dans le cadre d'un dépistage systématique de l'ONA de hanche chez le transplanté rénal, une seule IRM entre le 6^{ème} et le 12^{ème} mois post-TR, qui permettrait de diagnostiquer la quasi-totalité des ONA de hanche (221).

Aucun de nos patients présentant une ONA, n'avait de néphropathie initiale secondaire à un diabète ou à un lupus érythémateux disséminé qui classiquement sont des facteurs favorisant des ONA (28). Dans la littérature, la néphropathie causale semble sans influence sur la survenue d'une ONA (38, 71, 220). Cependant, KINNAERT (151) note dans son étude

des différences proches du seuil significatif avec une fréquence de diabète de 11 % chez les patients sans ONA contre 23 % chez les patients avec ONA.

Nous n'avons pas retrouvé de relation significative entre le nombre de TR antérieure et la survenue d'une ONA chez nos patients transplantés rénaux. Certaines études (116, 220), mais pas d'autres (71, 193), trouvent une relation entre la survenue d'une ONA chez les patients transplantés rénaux et l'existence d'une TR antérieure.

Comme dans la littérature (137, 211, 220, 222, 245), nous ne trouvons pas de différence significative pour la durée d'IRC avant mise en dialyse et pour la durée de dialyse entre les patients avec et sans ONA.

Dans notre étude, 4,3 % des patients ayant bénéficié d'une parathyroïdectomie ont présenté une ONA contre seulement 2,4 % de ceux non parathyroïdectomisés, cette différence n'étant cependant pas statistiquement significative. Dans la littérature, les résultats sont divergents avec pour certains auteurs (211) un rôle favorisant de l'hyperparathyroïdie sur la survenue d'une ONA après TR et pour d'autres non (52, 208, 222).

Dans notre étude, le délai entre la première greffe et la date de la consultation de rhumatologie apparaît significativement plus élevé chez les patients avec ONA (124,6 mois) que chez les patients sans ONA (56,6 mois). Ceci tient au fait que 4 des 6 patients greffés avant août 1984 et présentant une ONA ont bénéficié d'une seconde greffe rénale, ce qui allonge le délai entre la première greffe et la consultation de rhumatologie, l'étude, nous le rappelons, n'ayant concerné que les patients transplantés rénaux conservant un greffon fonctionnel. Par ailleurs, ce délai est de 56,6 mois chez les patients sans ONA alors que le délai moyen de diagnostic de première ONA par rapport à la première greffe est, tous patients confondus (ONA survenant après la première ou la seconde greffe) de 47,3 mois.

Dans notre étude, le traitement des ONA a été tout à fait conventionnel comportant l'application de mesures conservatrices et la mise en place d'arthroplastie (ONA de la tête fémorale) en cas d'échec de ces dernières (28, 137). Ainsi 50 % des ONA de la tête fémorale ont abouti à la mise en place d'une arthroplastie avec globalement un bon résultat fonctionnel. Ceci est superposable aux données de la littérature (151, 211). CHENG (46) note

que les résultats de l'arthroplastie de hanche chez les patients transplantés sont comparables aux patients de même âge non transplantés.

En fait, le problème essentiel est d'évaluer l'intérêt d'un dépistage systématique des formes asymptomatiques d'ONA après TR et donc de déterminer le schéma de surveillance à proposer. Seulement 0,7 % des patients de notre étude présentent des ONA restant asymptomatiques tout au long du suivi et non associées à des localisations symptomatiques d'ONA. D'autre part, si l'on exclut le patient n° 4 non greffé à Nancy chez qui le diagnostic d'ONA a été porté tardivement par des radiographies standard faites à l'occasion de l'étude, la surveillance scintigraphique annuelle, telle qu'elle a été pratiquée chez nos patients, a un rendement extrêmement faible puisque, parmi les patients n'ayant jamais présenté de localisations symptomatiques d'ONA, elle n'a permis de dépister que dans un cas une ONA asymptomatique de survenue tardive (45,5 mois après la TR) et restant asymptomatique au cours du suivi (patients n° 3) ; il s'agissait de plus d'une localisation peu menaçante sur le plan fonctionnel (condyle fémoral).

Il nous semble donc que le protocole de surveillance rhumatologique à la recherche d'ONA asymptomatique peut être allégé.

Nous proposons que dans les 2 à 3 mois qui suivent la TR, le patient bénéficie d'un bilan radiologique ostéo-articulaire et d'une scintigraphie osseuse qui peuvent permettre de découvrir des ONA de survenue précoce (comme chez les patients n° 7 et n° 15) et qui servent d'examen de référence en cas de complications ultérieures. En l'absence d'anomalie, il n'apparaît pas rentable de réaliser une scintigraphie osseuse de façon annuelle, à la recherche d'ONA asymptomatique, compte-tenu du très faible rendement. Il convient cependant d'assurer une surveillance clinique régulière et, en cas d'apparition de douleurs ostéo-articulaires, de faire réaliser un nouveau bilan radiologique et/ou scintigraphique. Par ailleurs, nous proposons que les patients en attente d'une retransplantation rénale bénéficient d'un nouveau bilan radiologique et scintigraphique osseuse qui permettrait éventuellement de diagnostiquer une ONA asymptomatique méconnue et ainsi d'adapter au mieux le traitement immunosuppresseur d'entretien pour la nouvelle greffe à venir, qui dans la mesure du possible évitera l'utilisation de prednisone.

Certaines études inciteraient à réaliser, dans le cadre d'un dépistage systématique de l'ONA de hanche chez le transplanté rénal, une IRM entre le 6^{ème} et le 12^{ème} mois post-TR, qui permettrait de diagnostiquer la quasi-totalité des ONA de hanche (221). Cela semble

cependant coûteux et d'intérêt modeste puisque le dépistage ne se fait qu'au niveau des têtes fémorales à la différence de la scintigraphie osseuse. Par ailleurs, de façon plus générale, on peut s'interroger sur l'intérêt réel d'un dépistage précoce des ONA, puisqu'il semble qu'aucun traitement médical n'a montré d'effet sur l'évolution naturelle des ONA, en particulier des têtes fémorales, même au stade pré-symptomatique (157, 187, 188, 221).

1 a



1 b



1 c

Figure 1 : Radiographies d'un même patient présentant des ONA multiples.

Fig.1 a : Radiographie du bassin de face montrant une ONA bilatérale de hanche, de stade II à gauche (modification de la trame osseuse, contour céphalique conservé), et de stade IV à droite (arthrose secondaire) ; opacités à contours flous et irréguliers des cols fémoraux et des régions inter-trochantériennes témoignant d'infarctus osseux associés.

Fig. 1 b et 1 c : Radiographies des épaules de face montrant des ONA très évoluées.

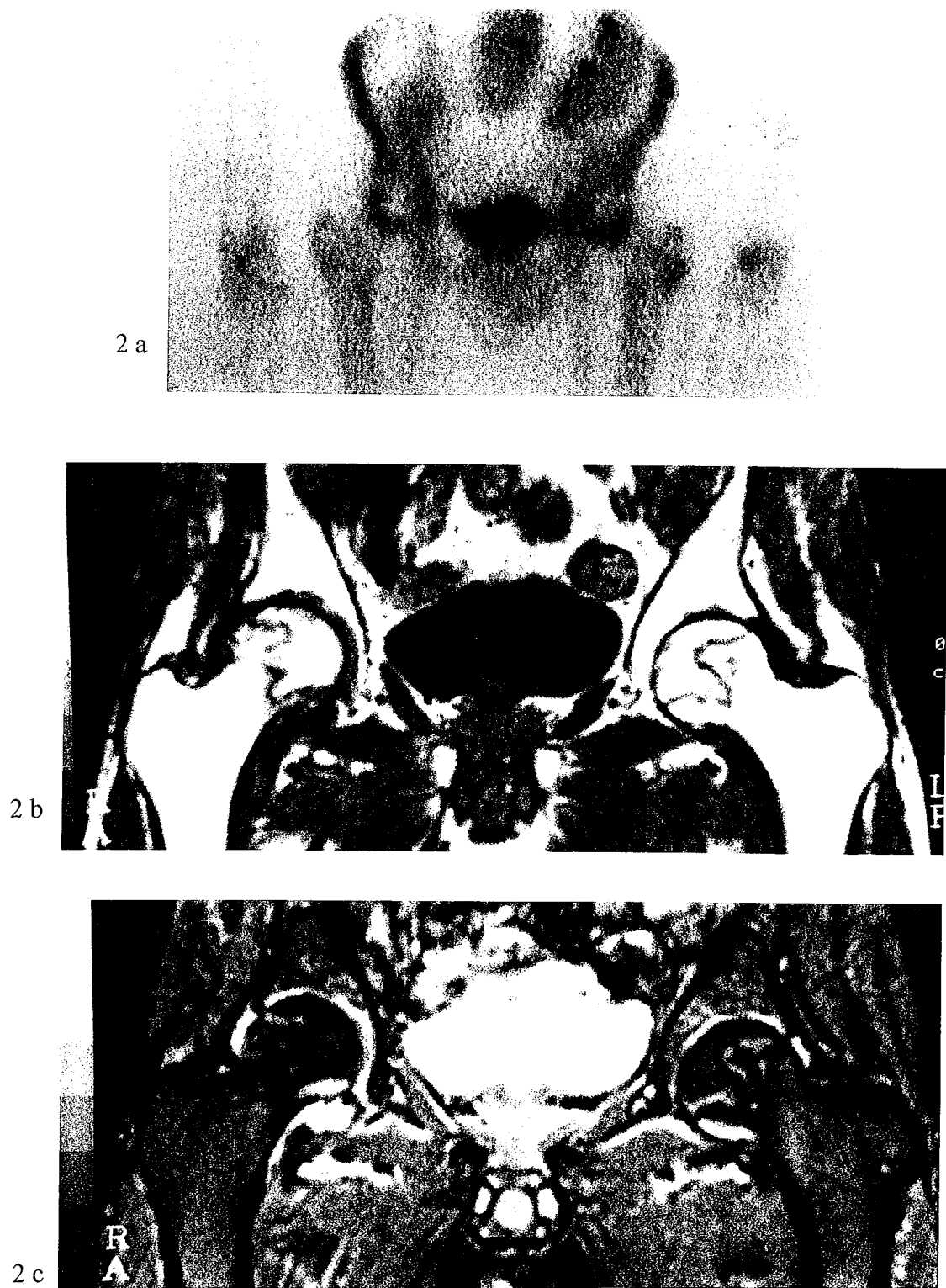


Figure 2 : Patient présentant des ONA des têtes fémorales.

Fig. 2 a : Scintigraphie osseuse montrant une hypofixation centrale des têtes fémorales cernée par une hyperfixation.

Fig. 2 b et 2 c : IRM des hanches en coupes coronales en séquence pondérée en T1 (Fig. 2 b) et T2 (Fig. 2 c) : liseré de démarcation hypo-intense en T1 et T2, doublé d'une ligne hyper-intense en T2, raccordé au contour céphalique à ses deux extrémités, délimitant la zone nécrotique de signal hétérogène, de chaque côté ; contours céphaliques respectés (ONA bilatérale de stade II) ; épanchement articulaire bilatéral sous la forme d'un hypersignal en T2.

C. Les infarctus osseux

a) résultats

Des infarctus osseux ont été diagnostiqués seulement chez 4 patients, soit 0,7 % de notre population. Nous en rapportons les observations.

Observation n°1

Un homme âgé de 33 ans bénéficie, après 10 ans d'hémodialyse, d'une TR. L'IRC terminale était secondaire à une néphropathie avec reflux vésico-urétéral. Le patient présente un rejet aigu précoce traité par méthylprednisolone. Deux ans après la greffe, il présente des douleurs de hanche droite associées quelques mois plus tard à des douleurs mécaniques des genoux et de rythme mixte des épaules. La hanche gauche deviendra douloureuse beaucoup plus tardivement. Le bilan radiographique montre des ONA des têtes fémorales et humérales associées à des opacités à contours irréguliers et flous, des cols fémoraux et des régions intertrochantériennes, ainsi que des opacités de densité calcique, à limites mieux définies, polylobées de l'extrémité inférieure des fémurs et supérieure du tibia droit ; ces aspects correspondent à des infarctus osseux métaphyso-diaphysaires. Sur la scintigraphie osseuse alors réalisée, en dehors des lésions d'ONA, il apparaît des hyperfixations en regard des zones d'infarctus osseux. Outre la corticothérapie nécessaire au maintien de la greffe, les autres facteurs de risque retrouvés sont une alcoolisation transitoire, une hyperuricémie et un rejet aigu précoce traité par bolus de méthylprednisolone. Les gonalgies régresseront en quelques mois, alors que les douleurs des hanches en rapport surtout avec les ONA évolueront, nécessitant la mise en place d'une prothèse à droite.

Observation n°2

Une femme âgée de 39 ans bénéficie, après 2,5 ans d'hémodialyse, d'une TR. L'IRC était secondaire à une néphropathie à lésions glomérulaires minimales pour laquelle une corticothérapie avait été entreprise pendant 2 ans. Un rejet aigu survenu 4 semaines après la TR était complètement résolutif après bolus de méthylprednisolone. Deux mois après la greffe, la patiente décrit des douleurs mécaniques des genoux et la cheville gauche nettement majorées par les efforts. Les radiographies réalisées 2 mois plus tard montrent des images en

« volute de fumée » métaphyso-diaphysaires distales des fémurs et proximales des tibias ainsi que de l'extrémité inférieure du tibia gauche. Il s'associe par endroit des appositions périostées. La scintigraphie osseuse objective des hyperfixations non homogènes en regard de ces lésions d'infarctus osseux, témoignant de leur caractère relativement récent. Sur l'IRM du genou et de la cheville gauches, chaque lésion se traduit par une zone centrale de signal variable plutôt iso ou hypointense, cerclée par un liseré de bas signal en pondération T1. Ce liseré périphérique reste en hyposignal en pondération T2 et se double d'une bande contiguë en hypersignal réalisant un aspect de « double liseré ». L'image centrale est par endroit ponctuée d'îlots en hypersignal en pondération T2. Les facteurs de risque retrouvés sont une corticothérapie avant la greffe, une hyperuricémie majeure, une hypertriglycémie secondaire à une surcharge pondérale et un rejet aigu précoce. Les douleurs régresseront spontanément en 6 mois.

Observation n°3

Découverte de façon fortuite chez une patiente de 55 ans lors d'un bilan radiographique systématique d'un infarctus osseux de la diaphyse humérale droite sous la forme d'une opacité bien limitée de tonalité calcique, 7 ans après une deuxième greffe. La néphropathie initiale n'a pas été étiquetée. L'infarctus osseux n'a jamais eu de traduction clinique. La scintigraphie osseuse est normale au moment du diagnostic. Il n'y a pas de facteur de risque particulier en dehors de la corticothérapie nécessaire au maintien de la greffe.

Observation n°4

Découverte de façon fortuite chez un patient de 51 ans au cours d'un bilan radiographique systématique d'un infarctus osseux réalisant une opacité en « volute de fumée » de la métaphyse proximale de l'humérus gauche, 1 an après la TR. La lésion est hyperfixante en scintigraphie osseuse. Elle reste totalement asymptomatique. La néphropathie initiale était une glomérulonéphrite à IgA qui n'a pas nécessité le recours à une corticothérapie. Le seul facteur de risque retrouvé est la corticothérapie prescrite à visée immunosuppressive.

Analyse des 4 observations

Parmi ces 4 patients, le nombre de localisations d'infarctus osseux est de 12 (col fémoral + région intertrochantérienne : 2 ; extrémité inférieure du fémur : 4 ; extrémité supérieure du tibia : 3 ; extrémité inférieure du tibia : 1 ; humérus : 2). 83,3 % des infarctus osseux se situent sur les membres inférieurs.

b) Discussion

Dans notre étude, les infarctus osseux apparaissent rares (0,7 % des patients). Dans la littérature, nous n'avons pas retrouvé d'étude concernant spécifiquement les infarctus osseux chez le transplanté rénal, hormis l'analyse déjà ancienne de PAOLAGGI (219), qui retrouvait parmi 22 transplantés rénaux l'existence de 72 lésions radiographiques évocatrices de nécroses osseuses, dont 74 % de siège métaphysaire ou diaphysaire ; cette étude avait été menée avant l'ère de la ciclosporine.

Dans notre étude, les infarctus osseux sont symptomatiques chez 50 % des patients. Cependant, les infarctus osseux sont le plus souvent asymptomatiques et leur fréquence serait certainement plus élevée en cas d'études radiographiques systématiques comportant des clichés des os longs dans leur totalité. Dans les formes symptomatiques, les douleurs sont habituellement de rythme mécanique (110), ce qui est le cas dans notre étude (observations n°1 et n°2).

Les infarctus osseux prédominent classiquement aux membres inférieurs, surtout autour des genoux et tout particulièrement aux extrémités inférieures des fémurs (156), ce que nous trouvons dans notre étude. Les localisations multiples ne sont pas rares (observations n°1 et n°2) (118). Comme dans l'observation n°1, les infarctus osseux peuvent s'associer à des ONA épiphysaires, les douleurs alors exprimées pouvant être davantage reliées aux ONA épiphysaires (156).

Les aspects radiographiques des infarctus osseux chez les transplantés rénaux n'ont rien de particulier et sont superposables, comme chez nos patients, aux descriptions

classiques (110, 118). La lésion radiographique, une fois constituée, ne se modifie pas et n'augmente ni ne diminue de volume.

L'apport de la scintigraphie osseuse est faible pour le diagnostic d'infarctus osseux : elle n'est pas spécifique et permettrait seulement de dépister les infarctus osseux relativement récents (118, 156). Pour LAFFORGUE (156), l'hyperfixation est franche dans seulement 14 % des cas. Elle est négative dans 46 % des cas et peu significative dans 40 % des cas. Cette négativité relative laisse supposer une fréquence importante de lésions anciennes, inertes.

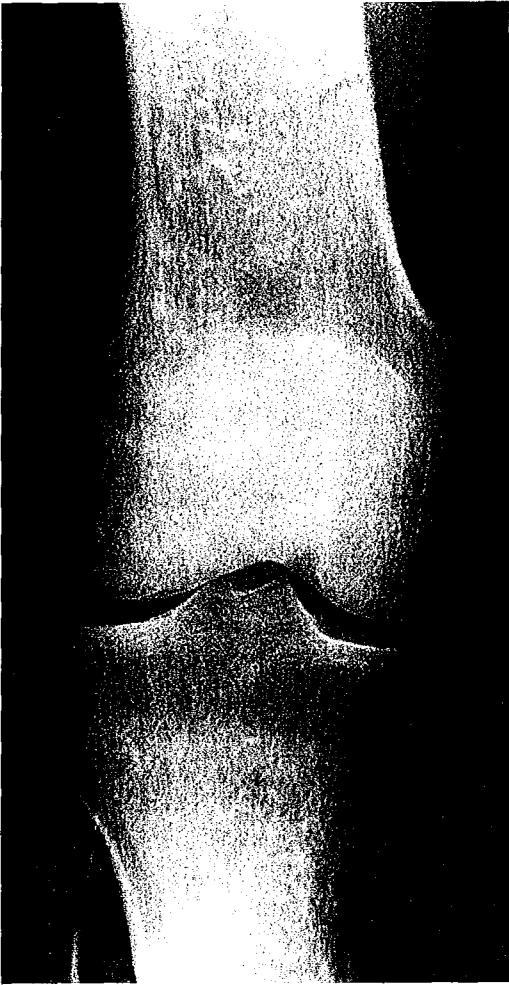
En IRM, les différents signaux des infarctus osseux sont très proches de ceux réalisés par les ONA épiphysaires. Les aspects IRM des infarctus osseux rapportés dans l'observation n°2 se superposent aux descriptions habituelles (118, 156) ; la spécificité de l'image en IRM est telle qu'elle peut être considérée comme pathognomonique (70). Le principal intérêt de l'IRM est surtout de dépister des infarctus osseux qui restent muets radiographiquement ; LAFFORGUE (156) trouve que sur un total de 49 lésions observées, 22 sont absentes sur les radiographies standard.

Sur le plan étiologique, les infarctus osseux chez le transplanté rénal sont essentiellement secondaires à la corticothérapie (per os ou en bolus pour le traitement des rejets aigus) nécessaire au maintien de la greffe. Comme dans nos observations d'autres facteurs de risque associés sont à rechercher : corticothérapie en raison de la néphropathie causale, hyperuricémie, hypertriglycémie parfois secondaire à une alcoolisation ou à une surcharge pondérale (118).

Les douleurs en rapport avec des infarctus osseux sont habituellement régressives spontanément (118), comme chez nos patients. Dans l'observation n°1, la persistance de douleurs de hanche semble plutôt essentiellement liée aux ONA épiphysaires associées.

Le principal risque évolutif des infarctus osseux, en terme de gravité, est représenté par une transformation maligne (fibrosarcome, histiocytofibrome malin, ostéosarcome) (118, 224). Ce danger réel quoique très rare, justifie d'une surveillance au moins clinique, l'attention devant être retenue en cas de résurgence de douleurs osseuses (118).

3 a



3 b

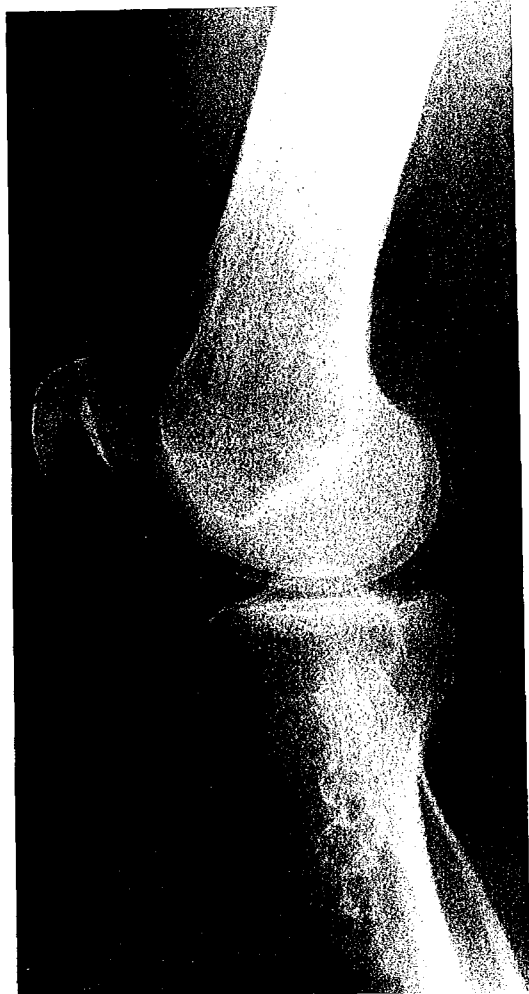


Figure 3 : Radiographies de genou de face (Fig. 3 a) et de profil (Fig; 3 b) montrant des opacités à contours flous et irréguliers, en «volute de fumée», correspondant à des infarctus osseux de localisation métaphyso-diaphysaire.

G

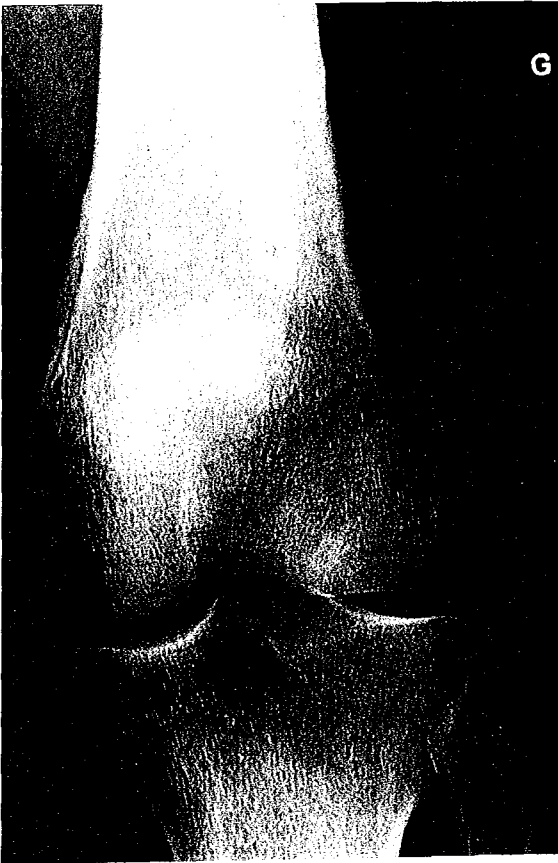


Figure 4 : Radiographie de genou de face montrant de fines opacités irrégulières au sein de l'extrémité distale du fémur associées à des appositions périostées témoignant de la présence d'infarctus osseux.

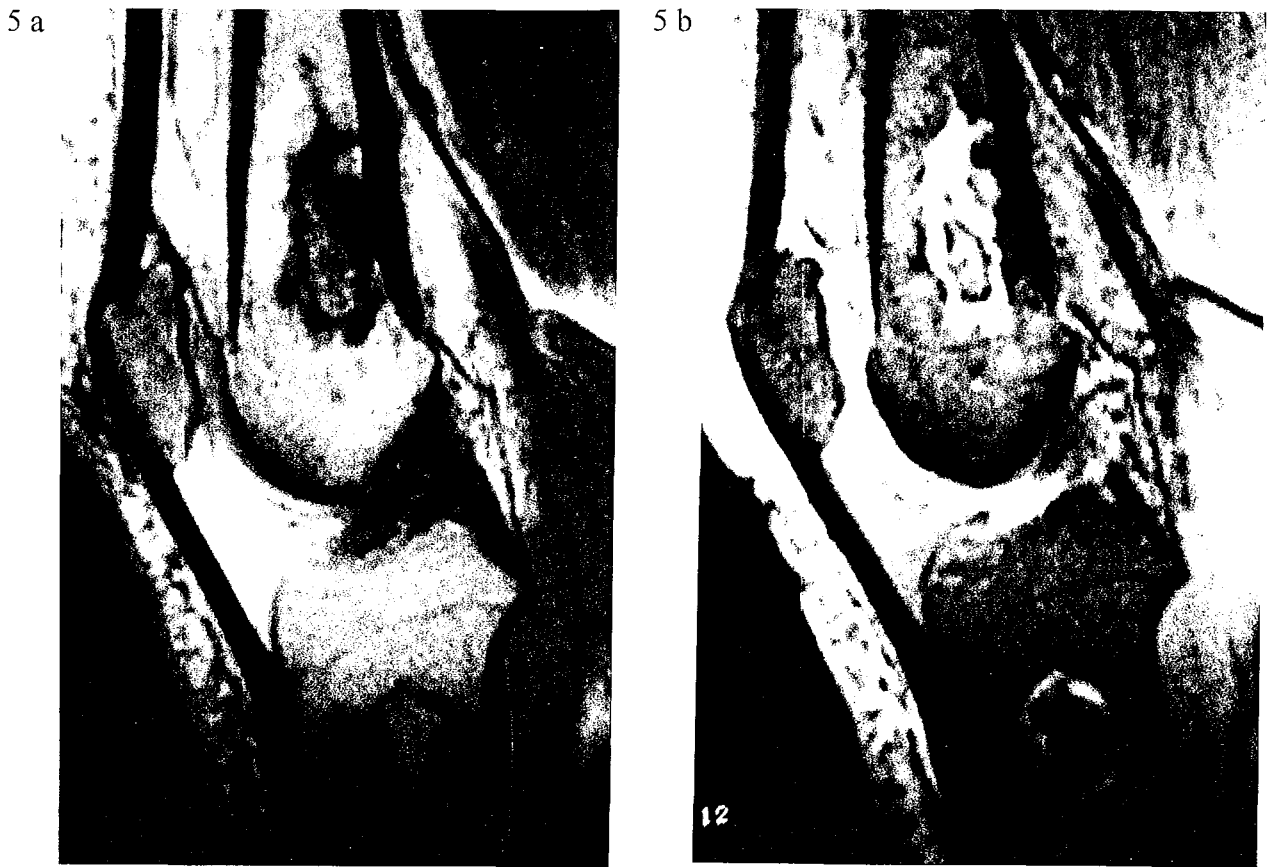


Figure 5 : Infarctus osseux métaphyso-diaphysaires de l'extrémité distale du fémur et proximale du tibia. Aspect en IRM, en séquence pondérée en T1 (Fig. 5 a) et T2 (Fig. 5 b).

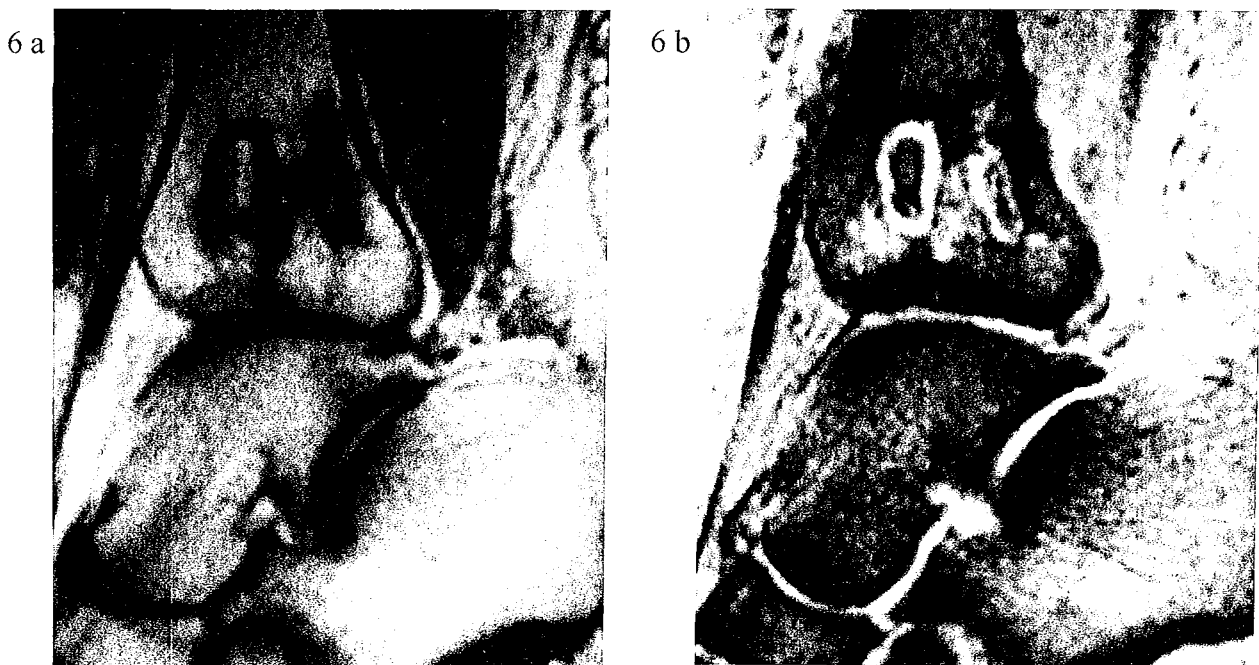


Figure 6 : Infarctus osseux métaphysaires de l'extrémité distale du tibia. Aspect IRM, en séquence pondérée en T1 (Fig. 6 a) et T2 (Fig. 6 b).

D. Les fractures par insuffisance osseuse périphériques et pelviennes

a) Résultats

Pour un délai entre la première greffe et la consultation de rhumatologie de 58,4 mois (1 à 296 mois) (DS = 59,8), le diagnostic de fracture par insuffisance osseuse (FO) périphérique et pelvienne a été porté chez 10 patients:

- soit par rapport à l'ensemble des transplantés (570) : une fréquence de 1,8 %
- soit par rapport à l'ensemble des transplantations (637) : une fréquence de 1,6 %

L'incidence annuelle de première FO périphérique ou pelvienne après greffe rénale parmi les 570 patients est de 0,34 pour cent personne/année.

La néphropathie initiale était : glomérulonéphrite extra-membraneuse (2), nécrose corticale (2), glomérulonéphrite membrano-proliférative (1), hyalinose segmentaire et focale (1), néphropathie à IgA (1), polykystose rénale (1), dysplasie/hypoplasie rénale (1), néphropathie non étiquetée (1). La néphropathie n'était jamais secondaire à un diabète ou à une amylose.

Les 10 patients présentant une FO n'ont été greffés qu'une seule fois et ont été tous hémodialysés avant la greffe. Aucun patient présentant une FO n'a eu de parathyroïdectomie.

4 patients présentent des FO multiples. Le nombre total de FO parmi les 10 patients est de 23, soit une moyenne de 2,3 localisations par patient. La fréquence des localisations de FO est de 4 % parmi les transplantés (23/570) et de 3,6 % par rapport à l'ensemble des transplantations (23/637).

Le nombre de localisations de FO par patient et les sites anatomiques atteints sont rapportés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Nombre de localisations par patient et sites anatomiques des FO

Nombre de localisations de FO : 23	
1 localisation de FO	: 5 patients
2 localisations de FO	: 1 patient
3 localisations de FO	: 2 patients
4 localisations de FO	: 1 patient
6 localisations de FO	: 1 patient
Sites anatomiques	
Condyle fémoral	: 4
Région médio-tarsienne	: 4
Calcanéum	: 3
Côtes	: 3
Aileron sacré	: 2
Plateau tibial	: 2
Extrémité inférieure du tibia	: 1
Astragale	: 1
Région sus-acétabulaire	: 1
Extrémité inférieure du péroné	: 1
Diaphyse humérale	: 1

Le délai moyen de diagnostic de première FO après TR est de 69 mois (extrêmes de 1,8 à 276 mois) (DS =108).

L'âge moyen lors du diagnostic de première FO est de 51,5 ans (extrêmes de 25,8 à 64,1 ans) (DS = 13,3).

Parmi les 23 localisations de FO :

- 5 étaient asymptomatiques au moment du diagnostic qui a été permis par la réalisation systématique de scintigraphies osseuses (3 côtes, 1 condyle fémoral, 1 calcanéum).
- Les 18 FO symptomatiques se sont toutes révélées par des douleurs spontanées, parfois aggravées par la palpation et/ou associées à une tuméfaction locale, voire une limitation articulaire au cours des atteintes du squelette périphérique.

Dans 1 cas, la FO (extrémité inférieure du péroné) s'est compliquée d'une réaction algodystrophique du pied et de la cheville.

Le délai moyen d'apparition des douleurs par rapport à la greffe (pour les 18 FO symptomatiques) est de 21,7 mois (1,8 mois à 276 mois).

Au moment du diagnostic : 21 localisations de FO n'avaient pas de traduction radiologique ; seules 1 FO d'un calcanéum et 1 FO d'un condyle fémoral se manifestaient sous la forme d'une ligne d'ostéocondensation.

La scintigraphie osseuse a été pratiquée chez tous les patients et a été constamment positive sous la forme d'une hyperfixation. 1 seule localisation de FO n'a pas fait l'objet d'une scintigraphie osseuse : il s'agissait d'un patient ayant présenté 4 FO à quelques semaines d'intervalle et dont la dernière (condyle fémoral) a été explorée et diagnostiquée grâce à une IRM.

3 FO (2 ailerons sacrés et 1 calcanéum) ont été explorées par scanographie qui constamment était positive sous la forme d'un trait de condensation cicatriciel.

2 FO (1 condyle fémoral et 1 calcanéum) ont été confirmées par IRM qui montrent un signal osseux hypo-intense en pondération T1 et hyper-intense en pondération T2. Ces anomalies de signal osseux cernent une ligne hypo-intense sur toutes les séquences correspondant au trait fracturaire, uniquement dans la lésion calcanéenne. L'IRM a permis d'éliminer une ONA.

L'évolution des FO s'établit de la façon suivante :

- Dans les formes symptomatiques, les douleurs ont constamment régressé, après décharge complète ou relative pour les FO des membres inférieurs ou du bassin ou après mise au repos pour la localisation à la diaphyse humérale, dans un délai moyen de 3,6 mois (1 à 8 mois) après le diagnostic.
- Les 5 localisations initialement asymptomatiques (3 côtes, 1 condyle fémoral, 1 calcanéum) le sont restées avec un recul de 3,5 mois pour la lésion calcanéenne, de 4,5 mois pour la FO du condyle fémoral et de 10 ans pour les 3 FO costales.

Analyse statistique

Nous n’avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre les patients avec et sans FO pour les différents facteurs associés étudiés suivants :

- Influence du sexe

	Patients sans FO	Patients avec FO	Total
Hommes	373 (98,2 %)	7 (1,8 %)	380
Femmes	187 (98,4%)	3 (1,6 %)	190
Total	560	10	570

Test exact de Fisher P = 1,00 NS
1,8 % des hommes ont présenté une FO contre 1,6 % des femmes, soit un risque relatif de 1,17. Cette différence n’est pas statistiquement significative.

- Influence de l’âge lors de la transplantation

	Patients sans FO (N = 560)	Patients avec FO (N = 10)
Age moyen (DS) (ans)	41 (12,7)	45,8 (16,9)

Test K de Kruskal-Wallis P = 0,248 NS

- Influence de l’âge lors de l’étude

	Patients sans FO (N = 560)	Patients avec FO (N = 10)
Age moyen (DS) (ans)	45,9 (12,1)	52,1 (13,5)

Test K de Kruskal-Wallis P = 0,096 NS

- Influence de l’âge lors de la découverte de la néphropathie (connu pour 565 patients)

	Patients sans FO (N = 555)	Patients avec FO (N = 10)
Age moyen (DS) (ans)	30,1 (14,2)	39,3 (15,2)

Test K de Kruskal-Wallis P = 0,054 NS

- Influence du délai entre la découverte de la néphropathie et début de l’IRC (connu pour 369 patients)

	Patients sans FO (N = 363)	Patients avec FO (N = 6)
Délai moyen (DS) (ans)	3,7 (6,8)	0,2 (0,4)
Test K de Kruskal-Wallis	P = 0,185 NS	

- Influence de l’âge lors du début de l’IRC (connu pour 369 patients)

	Patients sans FO (N = 363)	Patients avec FO (N = 6)
Age moyen (DS) (ans)	34,1 (13,7)	38,3 (18,8)
Test K de Kruskal-Wallis	P = 0,51 NS	

- Influence de l’âge lors du début de la dialyse (connu pour les 544 patients dialysés)

	Patients sans FO (N = 534)	Patients avec FO (N = 10)
Age moyen (DS) (ans)	38,5 (12,9)	44,1 (17,2)
Test K de Kruskal-Wallis	P = 0,196 NS	

- Influence de la durée d’évolution de l’IRC avant la mise en dialyse (connue pour 350 patients)

	Patients sans FO (N = 344)	Patients avec FO (N = 6)
Durée moyenne (DS) (ans)	5,2 (6,3)	3,2(4,9)
Test K de Kruskal-Wallis	P = 0,334 NS	

- Influence de la durée d’évolution entre la date de découverte de la néphropathie et la mise en dialyse (connue pour 539 patients)

	Patients sans FO (N = 529)	Patients avec FO (N = 10)
Durée moyenne (DS) (ans)	8,1 (8,8)	4,6 (5,3)
Test K de Kruskal-Wallis	P = 0,346 NS	

- Influence d’une dialyse avant la première greffe et de son type

	Patients sans FO	Patients avec FO	Total
Pas de dialyse	26 (100 %)	0	26
HD	515 (98,1 %)	10 (1,9 %)	525
DP	19 (100 %)	0	19
Total	560	10	570

Test exact de Fisher P = 1,00 NS

- Influence de la durée de dialyse avant la première greffe (connue pour 544 patients)

	Patients sans FO (N = 534)	Patients avec FO (N = 10)
Durée moyenne (DS) (mois)	33,3 (39,9)	19,6 (11,6)

Test K de Kruskal-Wallis P = 0,701 NS

- Influence du délai entre la première greffe et la date de la consultation de rhumatologie

	Patients sans FO (N = 560)	Patients avec FO (N = 10)
Délai moyen (DS) (mois)	58,1 (58,6)	76,3 (110,5)

Test K de Kruskal-Wallis P = 0,936 NS

- Influence de l’avènement de la ciclosporine puis des autres immunosuppresseurs (tacrolimus, mycophénolate mofétil)

	Patients sans FO	Patients avec FO	Total
Patients greffés la première fois avant août 1984	58 (96,7 %)	2 (3,3 %)	60
Patients greffés la première fois depuis août 1984	502 (98,4 %)	8 (1,6 %)	510
Total	560	10	570

Test exact de Fisher P = 0,284 NS

3,3 % des patients greffés avant août 1984 ont présenté une FO contre seulement 1,6 % de ceux greffés depuis cette date, soit un risque relatif de 2,13. Cette différence n’est cependant pas statistiquement significative.

- Influence des rejets aigus (étudiés chez chaque patient uniquement pour la dernière greffe).

	Patients sans FO	Patients avec FO	Total
≥ 1 rejet survenant après la dernière greffe et avant le diagnostic de FO	178 (98,9 %)	2 (1,1 %)	180
Pas de rejet	382 (97,9 %)	8 (2,1 %)	390
Total	560	10	570

Test exact de Fisher P = 0,87 NS

Conclusion

Les FO périphériques concernent préférentiellement les membres inférieurs. Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre les patients avec et sans FO pour les différents facteurs associés étudiés.

b) Discussion

Une augmentation du risque de FO axiales ou périphériques après TR est largement rapportée dans la littérature (49, 69, 106, 216, 239, 245, 260, 269). De nombreux facteurs y concourent, en particulier l'ostéodystrophie rénale modifiant l'architecture osseuse pré-transplantation (69) et surtout la corticothérapie nécessaire au maintien de la greffe qui représente l'élément majeur de l'ostéopénie post-transplantation rénale (49,93).

Dans notre étude, qui n'a retenu que les FO périphériques et pelviennes, 10 patients ont présenté cette complication soit 1,8 % (10/570). L'incidence annuelle de première FO périphérique ou pelvienne après greffe rénale parmi les 570 patients est de 0,34 pour cent personne/année. 5 patients ont présenté plus d'une FO. La fréquence des localisations de FO est de 4 % dans notre population (23/570). Ces fréquences sont très probablement sous-estimées, car certaines FO sont passées inaperçues dans cette étude rétrospective, compte tenu de leur caractère parfois asymptomatique ou peu symptomatique, n'ayant alors pas fait l'objet d'investigation complémentaire, et infra-radiographique. Dans la littérature, la fréquence des FO est extrêmement variable. Dans l'étude de RAMSEY-GOLDMAN (239), sur

432 transplantés rénaux entre janvier 1992 et novembre 1996 et suivis en moyenne depuis 2 ans, 33 patients ont présenté une FO axiale ou périphérique symptomatique soit 7,6 % (5 FO axiales, 28 FO périphériques). GROTZ (106) dans son étude transversale de 100 transplantés rénaux depuis en moyenne 63 ± 53 mois a montré que l'incidence des FO était multipliée par trois après la TR par rapport à la période de dialyse ; la localisation des FO était périphérique chez 11/100 patients, et ces FO survenaient dans un délai moyen de 103 mois après la TR ; les FO vertébrales étaient notées chez 3/100 patients dans un délai de 57 mois après la TR. NISBETH (216), sur une population de 193 transplantés rénaux vus de 6 mois à 23 ans après la greffe trouve un taux de FO axiales et périphériques de 17 %. Certaines lésions reconnues comme des FO dans certains articles, seraient peut-être des SAPPIC, ce qui explique en partie la variabilité des fréquences de FO chez les transplantés rénaux.

Comme RAMSEY-GOLDMAN (239), les FO périphériques prédominent aux membres inférieurs dans notre étude.

L'âge moyen lors de la survenue d'une première FO est de 51,5 ans chez nos patients. Dans l'étude de RAMSEY-GOLDMAN (239), celui-ci était de 42 ans, pour les FO axiales et périphériques. Comme GROTZ (106), nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les patients avec ou sans FO, que ce soit pour l'âge lors de la transplantation, lors de la découverte de la néphropathie ou lors du début de l'IRC. Ceci est à rapprocher au fait que certains auteurs constatent que la perte de densité minérale osseuse n'est pas corrélée à l'âge des patients (quels que soient les paramètres d'âge considérés) (109, 276).

Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les groupes avec et sans FO pour le sexe. Cependant, l'influence du sexe est diversement appréciée dans la littérature. RAMSEY-GOLDMAN (239) montre que les femmes présentent significativement plus de FO (surtout quand elles sont ménopausées) que les hommes, de même que NISBETH (216). WOLPAW (276), dans une analyse multivariée, et AROLDI (11) trouvent que le sexe féminin et le statut post-ménopausique sont corrélés significativement à la perte de densité minérale osseuse vertébrale. Au contraire, GROTZ (108, 109) et PICHETTE (230) ne retrouvent pas une telle corrélation que ce soit pour la densité minérale

osseuse vertébrale ou au col fémoral. Pour GROTZ (106), même si les femmes ménopausées présentent plus de FO que les femmes non ménopausées, cette différence n'apparaît pas significative.

Dans notre étude, le délai moyen de diagnostic, de première FO périphérique ou pelvienne après la première greffe est de 69 mois (extrêmes de 1,8 à 276 mois). Ce délai est de $19,7 \pm 14,1$ mois pour RAMSEY-GOLDMAN (239) (FO axiales et périphériques), et de 103 mois pour GROTZ (106) (FO périphériques).

Les FO périphériques ou pelviennes chez nos patients transplantés rénaux n'ont aucune particularité clinique, radiologique ou scintigraphique par rapport aux fractures par insuffisance osseuse survenant chez les patients non transplantés rénaux.

Pour aucun de nos patients présentant une FO, la néphropathie initiale était secondaire à un diabète. Cependant, pour certains auteurs le risque de FO paraît d'autant plus fréquent que l'IRC ayant motivé la TR était secondaire à un diabète (137, 216). Les FO sont alors le plus souvent multiples et prédominant sur le squelette périphérique (216).

Dans notre étude, aucun des patients présentant une FO n'a eu plusieurs TR. Dans la littérature, il n'est pas mentionné que le nombre de TR soit un facteur favorisant pour la survenue de FO.

Dans notre étude, il n'y a pas de différence significative entre les patients avec et sans FO pour la durée de dialyse avant la première greffe, son type et son âge de début. Il en est de même dans la littérature que ce soit pour la fréquence des FO (106), ou pour le degré de perte de densité minérale osseuse axiale et/ou périphérique (108, 109, 184, 276). Une seule étude trouve une corrélation positive entre la perte de densité minérale osseuse et la durée de dialyse (11).

L'hyperparathyroïdisme est un facteur reconnu de fragilisation osseuse (16, 17, 81, 89). Parmi les 10 patients de l'étude présentant une FO, aucun n'a subi de parathyroïdectomie pour hyperparathyroïdie sévère. Les données de la littérature sont contradictoires quant au rôle de l'hyperparathyroïdisme dans la survenue de FO. GROTZ (106) constate que le taux de FO chez les patients transplantés rénaux est corrélé positivement aux antécédents de

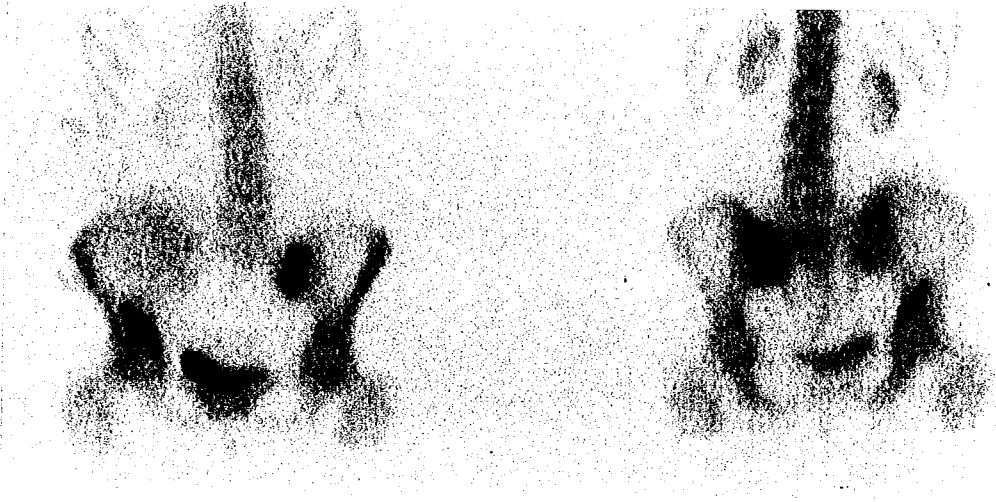
parathyroïdectomie. CAGLAR (41) signale que la perte de densité minérale osseuse est corrélée significativement avec un taux élevé de PTH plasmatique, ce que ne retrouvent pas la majorité des autres auteurs (108, 137, 150, 184, 230).

La corticothérapie représente certainement l'élément majeur de la perte osseuse après TR (49, 93). L'avènement de la ciclosporine puis des autres immunosuppresseurs a permis de réduire considérablement la posologie de celle-ci. Cependant, dans notre étude, si 3,3 % des patients greffés avant août 1984 présentent une FO contre 1,6 % de ceux greffés après cette date (soit un risque relatif de 2,1), cette différence n'apparaît pas statistiquement significative. Ceci s'explique probablement par le fait que dès des posologies journalières de prednisone de 7,5 mg, donc bien moindre que celle utilisées dans la plupart des protocoles actuels d'immunosuppression, la perte osseuse est significative et le risque de FO important (131, 176). Nous n'avons pas non plus retrouvé de différence significative entre les patients avec ou sans FO pour les épisodes de rejet aigu. Dans la littérature, l'effet de la corticothérapie (per os et/ou en bolus) n'a été étudié principalement que sur la densité minérale osseuse axiale et/ou périphérique, les résultats étant contradictoires, avec pour certains (41, 107, 109, 189, 230, 252, 276) une corrélation entre l'intensité de la corticothérapie et la perte de densité osseuse et pour d'autres (5, 11, 137, 150, 184) absence de corrélation. Le fait que de faibles doses journalières de prednisone sont suffisantes pour induire une perte osseuse significative et donc un risque fracturaire, il convient dans tous les cas d'assurer une supplémentation vitamino-calcique à laquelle un traitement préventif ou curatif par biphosphonate sera adjoint si nécessaire. Les patientes transplantées rénales ménopausées devraient bénéficier d'un traitement hormonal substitutif en l'absence de contre-indication.

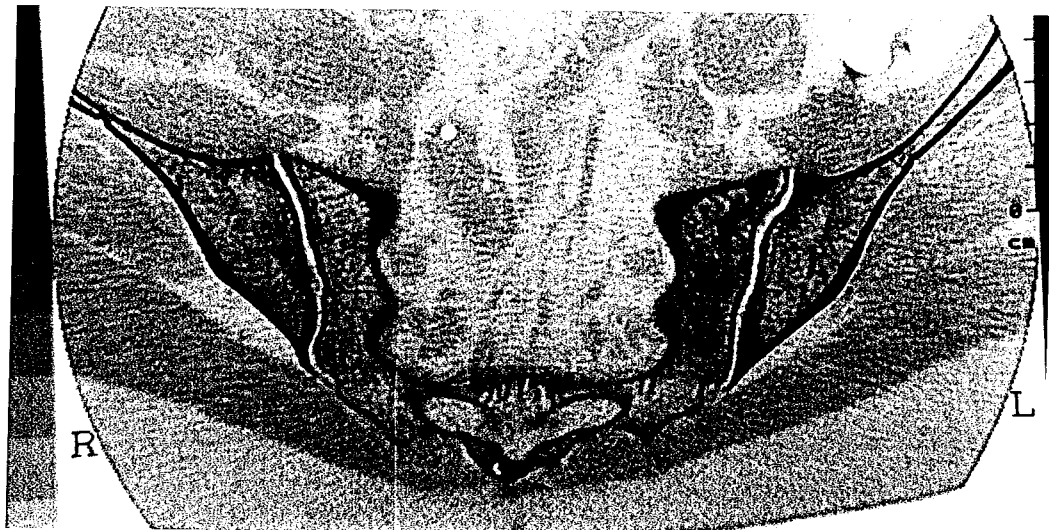
Dans notre étude, il n'y a pas de différence significative entre les patients avec et sans FO pour le délai entre la première greffe et la date de consultation de rhumatologie (délai de TR), ce que retrouvent la plupart des études analysant la perte de densité osseuse (184, 230, 276).

Le traitement et l'évolution des FO chez nos patients transplantés rénaux sont ceux de toutes fractures par insuffisance osseuse.

7 a



7 b



7 c

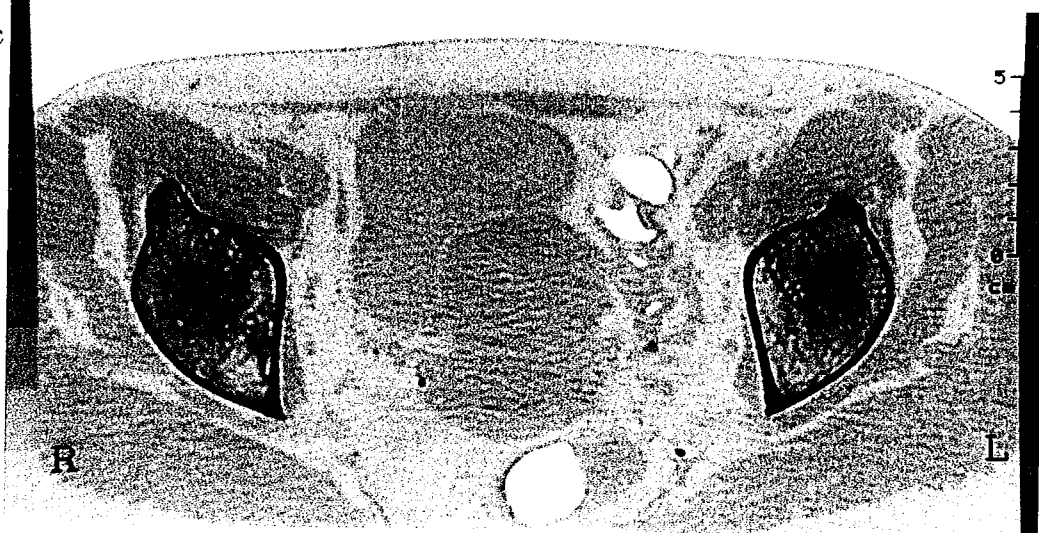


Figure 7 : Patientte présentant des fractures par insuffisance osseuse sus-acétabulaire droite et de l'aileron sacré gauche infra-radiologiques. Celles-ci se traduisent par des hyperfixations en scintigraphie osseuse (Fig. 7 a), et par des zones de condensation au scanner du bassin en fenêtre osseuse (Fig. 7 b et 7 c) correspondant aux cals fracturaires.

E. Les tendinites et ruptures tendineuses

a) Résultats

Pour un délai entre la première greffe et la consultation de rhumatologie de 58,4 mois (1 à 296 mois) (DS = 59,8), le diagnostic de tendinite (TD) et/ou de rupture tendineuse (RT) a été porté chez 13 patients:

- soit par rapport à l'ensemble des transplantés (570) : une fréquence de 2,3 %
- soit par rapport à l'ensemble des transplantations (637) : une fréquence de 2 %

L'incidence annuelle de première tendinopathie après greffe rénale parmi les 570 patients est de 0,48 pour cent personne/année.

La néphropathie initiale était : néphropathie à IgA (3), polykystose (2), néphropathie tubulo-interstitielle immuno-allergique (1), glomérulonéphrite membrano-proliférative (1), glomérulonéphrite endo et extra-capillaire (1), glomérulonéphrite non étiquetée (2), néphropathie non étiquetée (3). La néphropathie n'était jamais secondaire à un diabète ou à une amylose.

Parmi ces 13 patients, la TD et/ou la RT est survenue après une première greffe dans 12 cas et après une seconde greffe dans un cas. 12 patients ont été hémodialysés avant la première greffe. Un seul patient n'a pas été dialysé. 3 patients ont été parathyroïdectomisés.

Le délai moyen de diagnostic par rapport à la première greffe est de 27,3 mois (extrêmes de 18 jours à 190 mois) (DS = 55,7 mois).

L'âge moyen lors du diagnostic est de 47,4 ans (extrêmes de 29,8 à 63 ans) (DS = 9,5).

Chez 1 patient, la tendinopathie est survenue après la deuxième greffe et il s'agissait d'une rupture spontanée concomitante des deux tendons quadricipitaux, sans notion de prise de fluoroquinolones, se révélant par des douleurs, une impotence fonctionnelle relative et un déficit d'extension des genoux. Les radiographies standard des genoux étaient sans particularité.

Chez 12 patients, la tendinopathie est survenue après la première greffe et concerne constamment le ou les tendons d'Achille. Pour ces 12 patients, le délai moyen de diagnostic après la première greffe est de 13,8 mois (extrêmes de 18 jours à 79,5 mois).

Parmi ces 12 patients présentant une tendinopathie achilléenne [soit 2,1 % des transplantés rénaux (12/570)], sont survenues 7 tendinites bilatérales, 4 tendinites unilatérales, 2 ruptures bilatérales précédées d'un tableau clinique de tendinite et 1 rupture bilatérale d'emblée. Concernant les 2 cas de rupture bilatérale faisant suite à des tendinites, dans 1 cas les ruptures sont survenues de façon concomitante 5 jours après le début des tendinites et dans l'autre cas les ruptures sont survenues de façon décalée, 2 mois et 3 mois après le début des tendinites. Dans le cas de rupture bilatérale d'emblée, les ruptures sont survenues de façon concomitante. 3 patients ont donc présenté une rupture achilléenne bilatérale, soit 0,53 % des transplantés rénaux (3/570).

Au total, on dénombre donc 18 tendinites et 6 ruptures tendineuses achilléennes. La fréquence des tendinites achilléennes par rapport à l'ensemble des transplantés est de 3,2 % (18/570) et de 2,8 % par rapport à l'ensemble des transplantations (18/637). La fréquence des ruptures achilléennes par rapport à l'ensemble des transplantés est de 1,1 % (6/570), et de 0,9 % par rapport à l'ensemble des transplantations (6/637).

Les tendinites et/ou ruptures tendineuses achilléennes sont survenues de façon spontanée, sauf dans 1 cas de tendinite bilatérale survenue après une course de 2 km chez 1 patient non entraîné.

Parmi les 12 patients présentant une tendinopathie achilléenne, 1 patient a présenté une tendinite épitrochléenne spontanée, 9 mois après la greffe et 1 patient a présenté une rupture du tendon de la longue portion du biceps brachial après un effort de soulèvement, 13 mois après la greffe.

Si l'on tient compte de toutes les manifestations tendineuses (18 tendinites achilléennes, 6 ruptures tendineuses achilléennes, 2 ruptures tendineuses quadricipitales, 1 tendinite épitrochléenne et 1 rupture du tendon de la longue portion du biceps brachial), la fréquence des tendinites est de 3,3 % par rapport à l'ensemble des transplantés et de 3 % par rapport à l'ensemble des transplantations et celle des ruptures est de 1,6 % par rapport à l'ensemble des transplantés et de 1,4 % par rapport à l'ensemble des transplantations.

Les tendinites et ruptures tendineuses présentent des caractéristiques cliniques classiques, hormis l'absence de douleur syncopale au cours des ruptures achilléennes habituellement décrites dans les formes des sportifs.

Parmi les 12 patients présentant une tendinopathie achilléenne, dans aucun cas les radiographies standard n'ont révélé d'enthésopathie érosive du calcaneum ou de calcification tendineuse. L'échographie réalisée chez un patient a confirmé une rupture achilléenne bilatérale dont le diagnostic avait été porté cliniquement.

Une IRM a été réalisée chez 5 patients :

- Dans 4 tendinites bilatérales, elle montre une tendinopathie de stade II bilatérale dans 3 cas et une tendinopathie de stade I bilatérale dans 1 cas.
- Dans le cas de rupture bilatérale survenant de façon décalée, 2 mois et 3 mois après le début des tendinites, les IRM montrent une tendinopathie de stade IV avec rupture complète de chaque côté.

Parmi les 12 patients présentant une tendinopathie achilléenne :

- 9 ont eu un traitement antibiotique récent par fluoroquinolones (soit 75 %) : pour septicémie à *Staphylococcus epidermidis* dans 1 cas, pour infection urinaire basse chez le donneur dans 1 cas et pour infection urinaire basse chez le patient dans 7 cas. Chez 6 patients, la tendinopathie est survenue au cours du traitement par fluoroquinolones et chez les 3 autres la tendinopathie est survenue dans un délai de 5, 6 et 12 jours après l'arrêt de celui-ci.
- 1 a bénéficié d'un traitement par fluoroquinolones de façon prolongée en raison d'une prostatite chronique, 2 ans avant la survenue de la tendinopathie.

Les fluoroquinolones en cause sont : la norfloxacin 4 fois ; la péfloxacin 3 fois ; l'ofloxacin 2 fois ; la ciprofloxacine 1 fois.

L'évolution des tendinopathies s'établit de la façon suivante :

- les 2 ruptures tendineuses quadricipitales ont fait l'objet de réparations chirurgicales avec un bon résultat fonctionnel ; sur le plan histologique, la recherche d'amylose s'est révélée négative.

- la rupture du tendon de la longue portion du biceps brachial a été d'évolution favorable après traitement fonctionnel.
- la tendinite épitrochléenne a régressé en 2 semaines après traitement fonctionnel.
- parmi les 18 tendinites achilléennes :
 - 16 ont eu un traitement fonctionnel comportant soit une mise en décharge complète, soit un repos avec mise en décharge relative associé à une surélévation talonnière par talonnette. L'évolution a été favorable avec disparition de la symptomatologie clinique et absence d'évolution vers la rupture pour 14 d'entre elles dans un délai moyen de 5 semaines (extrêmes de 2 à 11,1 semaines). 2 ont évolué vers une rupture tendineuse dans un délai de 2 et 3 mois, ceci au cours du sevrage progressif des cannes anglaises (il s'agissait d'une seule et même patiente).
 - 2 d'entre elles n'ont pas fait l'objet d'un traitement fonctionnel immédiat et ont évolué vers une rupture dans un délai de 5 jours (il s'agissait d'un seul et même patient).
- les 6 ruptures tendineuses achilléennes ont été traitées de manière orthopédique : immobilisation par botte plâtrée du pied en équin pendant 3 à 4 semaines, puis pied à 90° pendant 3 à 4 semaines puis reprise progressive de la marche avec décharge relative initiale et port de talonnette avec chaussage ferme pendant 2 à 3 mois. L'évolution a été très favorable pour 4 ruptures avec disparition des douleurs et récupération d'une bonne continuité tendineuse. Pour 2 ruptures, le traitement orthopédique n'a pas permis une bonne cicatrisation tendineuse ce qui conduit à la réalisation de plasties tendineuses selon la technique de BOSWORTH avec un bon résultat.
- dans tous les cas où la tendinopathie est survenue au cours d'un traitement par fluoroquinolones, celui-ci a été immédiatement interrompu.

Analyse statistique

Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre les patients avec et sans TD et/ou RT pour les différents facteurs associés étudiés suivants :

- Influence du sexe

	Patients sans TD et/ou RT	Patients avec TD et/ou RT	Total
Hommes	371 (97,6 %)	9 (2,4 %)	380
Femmes	186 (97,9 %)	4 (2,1 %)	190
Total	557	13	570

Test exact de Fisher P = 1,00 NS
2,4% des hommes ont présenté une TD et/ou RT contre 2,1 % des femmes, soit un risque relatif de 1,125. Cette différence n'est pas statistiquement significative.

- Influence de l'âge lors de la transplantation

	Patients sans TD et/ou RT (N = 557)	Patients avec TD et/ou RT (N = 13)
Age moyen (DS) (ans)	41 (12,8)	45,1 (12,2)

Test K de Kruskal-Wallis P = 0,216 NS

- Influence de l'âge lors de l'étude

	Patients sans TD et/ou RT (N = 557)	Patients avec TD et/ou RT (N = 13)
Age moyen (DS) (ans)	46 (12,2)	49,6 (10,4)

Test K de Kruskal-Wallis P = 0,313 NS

- Influence du nombre de transplantations rénales (TR) (en ne prenant en compte que les TR antérieures à la survenue de la TD et/ou RT)

	Patients sans TD et/ou RT	Patients avec TD et/ou RT	Total
≥ 2 TR	61 (98,4 %)	1 (1,6 %)	62
Une seule TR	496 (97,7 %)	12 (2,4 %)	508
Total	557	13	570

Test exact de Fisher P = 0,78 NS

- Influence de l'âge lors de la découverte de la néphropathie (connu pour 565 patients)

	Patients sans TD et/ou RT (N = 552)	Patients avec TD et/ou RT (N = 13)
Age moyen (DS) (ans)	30,2 (14,3)	32,8 (11)
Test K de Kruskal-Wallis P = 0,428 NS		

- Influence du délai entre la découverte de la néphropathie et début de l'IRC (connu pour 369 patients)

	Patients sans TD et/ou RT (N = 361)	Patients avec TD et/ou RT (N = 8)
Délai moyen (DS) (ans)	3,6 (6,7)	6,4 (10,3)
Test K de Kruskal-Wallis P = 0,426 NS		

- Influence de l'âge lors du début de l'IRC (connu pour 369 patients)

	Patients sans TD et/ou RT (N = 361)	Patients avec TD et/ou RT (N = 8)
Age moyen (DS) (ans)	34 (13,8)	41,2 (11)
Test K de Kruskal-Wallis P = 0,123 NS		

- Influence de l'âge lors du début de la dialyse (connu pour les 544 patients dialysés)

	Patients sans TD et/ou RT (N = 532)	Patients avec TD et/ou RT (N = 12)
Age moyen (DS) (ans)	38,6 (13)	40,8 (13)
Test K de Kruskal-Wallis P = 0,467 NS		

- Influence de la durée d'évolution de l'IRC avant la mise en dialyse (connue pour 350 patients)

	Patients sans TD et/ou RT (N = 347)	Patients avec TD et/ou RT (N = 7)
Durée moyenne (DS) (ans)	5,2 (6,4)	4,7 (3,6)
Test K de Kruskal-Wallis P = 0,563 NS		

- Influence de la durée d'évolution entre la date de découverte de la néphropathie et la mise en dialyse (connue pour 539 patients)

	Patients sans TD et/ou RT (N = 527)	Patients avec TD et/ou RT (N = 12)
Durée moyenne (DS) (ans)	8 (8,8)	9 (10,3)
Test K de Kruskal-Wallis P = 0,827 NS		

- Influence d'une dialyse avant la première greffe et de son type

	Patients sans TD et/ou RT	Patients avec TD et/ou RT	Total
Pas de dialyse	25 (96,2 %)	1 (3,8 %)	26
HD	513 (97,7 %)	12 (2,3 %)	525
DP	19 (100 %)	0	19
Total	557	13	570
Test exact de Fisher P = 0,661 NS			

- Influence de la durée de dialyse avant la première greffe (connue pour 544 patients)

	Patients sans TD et/ou RT (N = 532)	Patients avec TD et/ou RT (N = 12)
Durée moyenne (DS) (mois)	32,8 (39,5)	45,1 (44)
Test K de Kruskal-Wallis P = 0,195 NS		

- Influence du délai entre la première greffe et la date de la consultation de rhumatologie

	Patients sans TD et/ou RT (N = 557)	Patients avec TD et/ou RT (N = 13)
Délai moyen (DS) (mois)	58,5 (59,6)	53,7 (71,1)
Test K de Kruskal-Wallis P = 0,648 NS		

- Influence de l'avènement de la ciclosporine puis des autres immunosuppresseurs (tacrolimus, mycophénolate mofétil)

	Patients sans TD et/ou RT	Patients avec TD et/ou RT	Total
Patients greffés la première fois avant août 1984	59 (98,3 %)	1 (1,7 %)	60
Patients greffés la première fois depuis août 1984	498 (97,7 %)	12 (2,3 %)	510
Total	557	13	570

Test exact de Fisher P = 1,00 NS

2,3 % des patients greffés après août 1984 ont présenté une TD et/ou RT contre 1,7 % de ceux greffés avant cette date, soit un risque relatif de 1,4. Cette différence n'est pas statistiquement significative.

- Influence des rejets aigus (étudiés chez chaque patient uniquement pour la dernière greffe).

	Patients sans TD et/ou RT survenue après la dernière greffe	Patients avec TD et/ou RT survenue après la dernière greffe	Total
≥ 1 rejet survenant après la dernière greffe et avant le diagnostic de TD et/ou RT	183 (99,5 %)	1 (0,5 %)	184
Pas de rejet	375 (97,2 %)	11 (2,8 %)	386
Total	558	12	570

Test exact de Fisher P = 0,115 NS

- Influence d'une parathyroïdectomie

	Patients sans TD et/ou RT	Patients avec TD et/ou RT	Total
Patients avec PTX	66 (95,7 %)	3 (4,3 %)	69
Patients sans PTX	491 (98 %)	10 (2 %)	501
Total	557	13	570

Test exact de Fisher P = 0,2 NS

Conclusion

A la vue de ces résultats, il apparaît que le facteur vraiment déterminant dans la genèse des tendinopathies chez le transplanté rénal est la prise de fluoroquinolones. Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les patients avec et sans tendinopathie pour notamment le sexe, l'âge lors de la première transplantation rénale, la durée d'évolution de l'IRC avant mise en dialyse, le type et la durée de dialyse, les antécédents de parathyroïdectomie, la survenue de rejet aigu après la dernière greffe, l'avènement de la ciclosporine et des autres immunosuppresseurs.

b) Discussion

Les tendinites et les ruptures tendineuses sont bien connues pour avoir une incidence accrue chez l'insuffisant rénal chronique, avant ou pendant la dialyse (137, 173, 191, 195, 207, 238). De nombreuses études les rapportent également après TR (1, 22, 31, 37, 60, 95, 121, 165, 166, 206, 234, 243). Cependant, elles sont de description plus récente et notamment les tendinopathies achilléennes, reconnues que depuis 1984 dans les suites de TR (37, 234).

La fréquence de ces tendinopathies, ruptures incluses, est très diversement appréciée dans la littérature, variant de 1,7 % à 20 % des patients selon les études (1, 31, 60, 121, 206, 243). Dans notre série de 570 transplantés rénaux, 13 patients ont développé une tendinite et/ou une rupture tendineuse soit 2,3 % ; l'incidence annuelle de première tendinopathie après greffe rénale est de 0,48 pour cent personne/année.

Dans notre étude, le site électivement concerné est le tendon d'Achille, ce qui est superposable aux données de la littérature ; la tendinopathie achilléenne concerne 2,1 % de nos patients, et la rupture achilléenne 0,53 %. Une rupture achilléenne survient chez 2,35 % des transplantés rénaux pour MURISON (206), 2,18 % pour BORDERIE (31) et 2,4 % pour AGARWAL (1), alors que l'incidence est estimée à 0,01 % dans la population générale. Ces études concernent des séries déjà un peu anciennes, à une période où les fluoroquinolones étaient souvent prescrites en post-opératoire chez les transplantés rénaux, ce qui explique probablement les fréquences plus élevées que dans notre population.

De façon plus rare, nous avons observé des tendinopathies de siège non achilléen : tendon quadricipital, tendon de la longue portion du biceps brachial, tendons épitrochléens. Dans la littérature, les tendinopathies non achilléennes après TR sont rares également (1, 31, 206, 243) : tendon quadricipital, rotulien, du sus-épineux, du long extenseur de l'hallux, du triceps brachial, de la longue portion du biceps brachial, des extenseurs des doigts.

L'âge moyen lors de la survenue d'une première tendinopathie est de 47,4 ans chez nos patients ; ceci est comparable à la littérature : 50 ans dans l'étude de RIBAUD (243), 40,4 ans pour les tendinites et 49 ans pour les ruptures dans l'étude d'AGARWAL (1). Pour RIBAUD (243) et LERAY (166), l'âge des patients souffrant de tendinopathie est significativement plus élevé que celui des patients sans tendinopathie ; cependant, comme AGARWAL (1), nous n'avons pas retrouvé une telle différence, que ce soit pour l'âge lors de la transplantation, lors de la découverte de la néphropathie, lors du début de l'IRC ou lors de l'étude, bien qu'ils apparaissent plus élevés dans le groupe avec tendinopathie.

De même pour le sexe, comme AGARWAL (1) et RIBAUD (243), nous n'avons pas de différence significative entre le groupe avec tendinopathie et le groupe sans tendinopathie.

Le délai moyen de diagnostic de première tendinopathie après la première greffe est de 27,3 mois (extrêmes de 18 jours à 190 mois) dans notre population et de 13,8 mois (extrêmes de 18 jours à 79,5 mois) en ne tenant compte que des localisations achilléennes. Pour AGARWAL (1), ce délai est de 7,6 mois (extrêmes de 2 à 18 mois) pour les tendinites achilléennes ou du sus-épineux et de 20,7 mois (extrêmes de 1 à 60 mois) pour les ruptures achilléennes. Pour MURISON (206), le pic de fréquence des tendinopathies achilléennes ou du sus-épineux se situe 10 mois après la greffe, les ruptures achilléennes survenant de 7 jours à 72 mois après celle-ci.

Ce qui caractérise les tendinites et/ou les ruptures tendineuses chez nos patients transplantés rénaux est leur survenue spontanée, atraumatique, notamment au tendon d'Achille, c'est-à-dire à la faveur d'activités banales de la vie journalière telles que le lever du lit, la montée ou la descente d'escaliers ou de rebords de trottoirs, une marche ou une course un peu prolongée. Ces données concordent avec celles de la littérature (1, 31, 37, 96, 166, 206, 234, 243). L'atteinte tendineuse est volontiers bilatérale dans notre étude qu'il s'agisse de tendinite achilléenne simple ou de rupture tendineuse quadricipitale ou achilléenne

d'emblée ou précédée d'un tableau de tendinite. Cette fréquence des formes bilatérales et l'existence de ruptures tendineuses d'emblée sont retrouvées par la plupart des auteurs (1, 31, 166, 206, 243). Sur le plan clinique, les tendinopathies n'ont pas de particularité chez les transplantés rénaux, hormis l'absence de douleur syncopale rencontrée dans les ruptures achilléennes des sportifs (243).

Comme BORDERIE (31), les radiographies standard, réalisées chez nos 12 patients présentant une tendinopathie achilléenne, n'ont pas montré d'enthésopathie érosive du calcaneum ou de calcification tendineuse. Dans l'étude de RIBAUD (243), les radiographies des pieds révèlent des signes d'hyperparathyroïdisme dans 50 % des cas, lorsqu'il s'agit de rupture tendineuse achilléenne. Une échographie a été réalisée chez un patient confirmant une rupture achilléenne bilatérale dont le diagnostic avait été clinique ; les images échographiques n'ont aucune spécificité propre aux transplantés rénaux (243).

L'IRM paraît surtout intéressante afin de quantifier le diastasis entre les extrémités tendineuses en cas de rupture et d'orienter ainsi la prise en charge thérapeutique, l'indication chirurgicale devant être retenue sur des critères lésionnels précis (172).

Pour aucun de nos patients présentant une tendinopathie, la néphropathie initiale était secondaire à un diabète ou à une amylose. AGARWAL (1) ne trouve pas de différence significative pour la pathologie rénale initiale entre les groupes avec et sans tendinopathie ; dans l'étude de RIBAUD (243), il n'y a pas de différence significative entre ces deux groupes pour l'existence de pathologies associées (diabète, amylose, HTA, athérome, hyperuricémie et/ou goutte, polyneuropathie des membres inférieurs, syndrome du canal carpien).

Nous n'avons pas non plus retrouvé de différence statistiquement significative entre ces deux groupes pour le nombre de TR antérieures à la survenue de la tendinopathie, de façon comparable à la littérature (1, 206).

Certains auteurs (206, 243) observent que la durée de dialyse est significativement plus élevée chez les patients avec tendinopathie, d'autres non (1). Dans notre étude, la durée de dialyse avant la première TR et l'âge lors du début de la dialyse sont plus élevés dans le groupe avec tendinopathie que dans le groupe sans tendinopathie, mais ces différences n'apparaissent pas statistiquement significatives. Contrairement à RIBAUD (243), nous ne

trouvons pas de différence significative pour la durée d'IRC avant mise en dialyse entre les deux groupes.

L'hyperparathyroïdie secondaire, par l'intermédiaire d'une enthésopathie érosive, fragilise la jonction tendon-os (47, 173, 191). RIBAUD (243) observe que 67 % des patients souffrant de tendinopathie présente une hyperparathyroïdie secondaire contre 20 % des patients asymptomatique, cette différence apparaissant statistiquement significative. Cependant, comme BORDERIE (31), nous n'avons pas retrouvé d'érosion calcanéenne dans nos observations ; d'autre part si 4,3 % de nos patients ayant subi une parathyroïdectomie pour une hyperparathyroïdie sévère présentent une tendinopathie contre 2 % de patients n'ayant pas été parathyroïdectomisés, cette différence n'apparaît pas statistiquement significative.

Les corticoïdes fragilisent les tendons et favorisent les ruptures surtout en cas de prise de longue durée (243). Les données de la littérature sont contradictoires : contrairement à AGARWAL (1), MURISON (206) observe une dose cumulée de corticoïdes (per os et bolus intraveineux de méthylprednisolone) significativement plus élevée chez les patients avec tendinopathie ; dans l'étude de RIBAUD (243), en ce qui concerne la corticothérapie à forte dose en bolus nécessitée par des épisodes de rejet, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les patients avec ou sans tendinopathie. Dans notre population, nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne les rejets aigus. Dans notre étude, sur les 13 patient présentant une tendinopathie, 12 ont été greffé après août 1984 (avènement de la ciclosporine puis des autres immunosuppresseurs), ceci tenant surtout au fait que l'utilisation des fluoroquinolones s'est largement développée au début des années 80.

Le premier cas de tendinopathie compliquant un traitement par fluoroquinolones a été décrit en 1983 par BAILEY (14). Ensuite de nombreuses publications sont venues conforter la responsabilité des fluoroquinolones dans la genèse de tendinopathies (45, 65, 83, 142, 177, 226, 242). Le rôle favorisant des fluoroquinolones dans la survenue de tendinopathies chez les patients transplantés rénaux est très largement rapporté dans la littérature (1, 31, 32, 60, 95, 121, 165, 166, 206, 243). DONCK (60) montre que la fréquence de tendinopathie chez le transplanté rénal est significativement plus élevée en cas de traitement par fluoroquinolones (12,2 %) qu'en l'absence d'un tel traitement (3,6 %). Dans l'étude de RIBAUD (243), 67 % des transplantés rénaux atteints de tendinopathie d'Achille ont eu un traitement par

fluoroquinolones contre 30 % des transplantés rénaux sans tendinopathie, cette différence étant statistiquement significative. Dans notre étude, parmi les 12 patients présentant une tendinopathie achilléenne, celle-ci est survenue pour 9 d'entre eux au cours d'un traitement par fluoroquinolones ou dans un délai maximal de 12 jours après l'arrêt de celui-ci. Le délai d'apparition de la tendinopathie après prescription de fluoroquinolones dans notre série est comparable aux données de la littérature (31, 60, 121, 243). Chez un de nos patient, une tendinopathie achilléenne est survenue 2 ans après un traitement prolongé par fluoroquinolones, dont la responsabilité n'est probablement pas à retenir. Comme dans notre série, toutes les fluoroquinolones ont été impliquées dans la survenue de tendinopathie au cours de la TR ; il s'agit d'un effet indésirable de classe (31, 60, 121, 243). La toxicité tendineuse des fluoroquinolones reste mal élucidée : toxicité directe sur les fibres de collagène et des fibroblastes avec évolution progressive vers des foyers de fibrose, mécanisme de nécrose ischémique (31, 243). La prise concomitante de ciclosporine, qui favorise les phénomènes ischémiques, a été incriminée de majorer les lésions tendineuses secondaires aux fluoroquinolones. Ceci pourrait expliquer en partie le rôle plus fréquemment pathogène des fluoroquinolones chez les transplantés rénaux que dans la population générale. Dans la littérature, le rôle de l'alitement post-opératoire et le gain d'autonomie après TR, facteur de surmenage tendineux, sont également évoqués dans la genèse des tendinopathies (31, 243).

Le traitement et l'évolution des tendinopathies chez les patients de notre série se superposent aux données de la littérature (31, 243). Leur mise en évidence entraînera l'arrêt immédiat des fluoroquinolones si le patient bénéficie d'un tel traitement et la mise au repos du tendon, afin de diminuer le risque de rupture(31).

La prise de fluoroquinolones apparaît le principal facteur déterminant dans la genèse des tendinopathies chez le transplanté rénal, notamment de siège achilléen, plus important encore que les antécédents d'IRC, de dialyse ou d'hyperparathyroïdisme. Ceci doit en faire limiter au maximum la prescription après avoir évalué le rapport bénéfice/risque (31, 243).

8 a



8 b



Figure 8 : IRM du tendon d'Achille en séquence pondérée en T1 (Fig. 8 a) et T2 (Fig. 8 b) montrant un épaissement fusiforme associé à des anomalies linéaires du signal intra-tendineux hyper-intenses, bien visibles en pondération T2, attestant d'une tendinopathie achilléenne de stade II, chez un patient transplanté rénal traité par fluoroquinolones.

F. Les syndromes algiques polyarticulaires probablement induits par la ciclosporine (SAPPIC)

a) Résultats

Parmi les 478 patients dont le traitement par ciclosporine a pu être maintenu au moment de l'étude, 5 d'entre eux ont présenté un SAPPIC, soit 1,1 %. Parmi les 92 autres patients de l'étude, si certains ont eu à un moment ou à un autre de la ciclosporine, cette thérapeutique n'a jamais été interrompue pour un SAPPIC.

Nous rapportons les 5 observations de patients ayant présenté un syndrome algique polyarticulaire probablement induit par la ciclosporine.

Observation n°1

Une femme âgée de 42 ans bénéficie, après 17 mois d'hémodialyse, d'une TR pour laquelle le traitement immunosuppresseur associe de la ciclosporine et des corticoïdes. La néphropathie initiale était une néphrocalcinose dans un contexte d'acidose tubulaire distale. Elle développe progressivement, 4 semaines après la TR, alors que la posologie de la ciclosporine est de 300 mg/j et le taux sanguin de 166 ng/ml (valeur thérapeutique de 100 à 300 ng/ml), des douleurs polyépiphysaires, mécaniques, touchant de façon symétrique les genoux, les pieds et les chevilles. L'impotence fonctionnelle est marquée à la marche avec boiterie. La palpation des segments osseux et la mobilisation articulaire passive et active sont douloureuses. Il n'y a pas de limitation articulaire. Les genoux, les pieds et les chevilles sont le siège d'une tuméfaction périarticulaire modérée non inflammatoire. Il n'existe pas d'épanchement articulaire aux genoux. La scintigraphie osseuse, réalisée quelques jours plus tard, révèle la présence de multiples foyers d'hyperfixation : condyles fémoraux, plateaux tibiaux, chevilles, régions médio-tarsiennes, jonction métatarso-phalangienne droite, têtes fémorales surtout droite et même têtes humérales. Les radiographies des articulations douloureuses pratiquées 10 jours après le début de la symptomatologie sont normales, de même que les radiographies des hanches et des épaules asymptomatiques. Une IRM de la hanche droite réalisée suite à la scintigraphie montre un épanchement articulaire sans qu'il y ait d'anomalie de signal osseux, de fissure intra-capitale, d'ostéonécrose ou de synovite. La patiente a également bénéficié d'une IRM des genoux : présence d'anomalies du signal osseux des plateaux tibiaux internes sous la forme d'hyposignal en pondération T1 et

d'hypersignal en pondération T2 dans les régions sous-chondrales témoignant d'un processus œdémateux médullaire, avec au sein de ces images des liserés sous-chondraux de bas signal en pondération T1 et T2 évocateurs de lignes de fractures trabéculaires par impaction. Les antalgiques usuels sont inefficaces. La réduction posologique de la ciclosporine à 250 mg/j permet une amélioration partielle, puis à 200 mg/j entraîne la régression totale et définitive des douleurs en 5 semaines. Au total, les douleurs ont évolué pendant 5,5 mois. Les radiographies ostéo-articulaires et la scintigraphie osseuse réalisées 11 mois plus tard sont normales.

Observation n°2

Une femme âgée de 56 ans bénéficie, après 87 mois d'hémodialyse, d'une TR pour laquelle le traitement immunosuppresseur associe de la ciclosporine et des corticoïdes. La néphropathie initiale était une polykystose rénale. Elle développe progressivement, 3 semaines après la TR, alors que la posologie de la ciclosporine est de 200 mg/j et le taux sanguin de 150 ng/ml, des douleurs typiquement mécaniques, touchant de façon quasi-symétrique les genoux, les pieds et les chevilles, responsables d'une impotence fonctionnelle à la marche. Les pieds et les chevilles présentent une tuméfaction périarticulaire non inflammatoire. La palpation et la mobilisation des articulations sont douloureuses. Il n'y a pas de limitation ou d'épanchement articulaire. Les radiographies des articulations douloureuses réalisées un mois après le début de la symptomatologie sont normales. La scintigraphie osseuse, 3 mois après le début des douleurs, montre de multiples foyers d'hyperfixation : chevilles, genoux, régions médio-tarsiennes, et également têtes fémorales. L'IRM et les radiographies standard des hanches se révèlent par contre normales. L'augmentation transitoire de la posologie journalière de ciclosporine pour raison d'immunosuppression s'est accompagnée d'une nette aggravation des douleurs et de l'impotence fonctionnelle. Une diminution progressive est entreprise par la suite et ce n'est qu'à 150 mg/j de ciclosporine que la symptomatologie régressera de façon totale et définitive en 4 semaines, alors que les antalgiques usuels étaient restés inefficaces. Au total, les douleurs ont évolué pendant 3,5 mois.

Observation n°3

Un homme âgé de 41 ans bénéficie, après 33 mois d'hémodialyse, d'une TR pour laquelle le traitement immunosuppresseur associe de la ciclosporine et des corticoïdes. La

néphropathie initiale était d'origine non déterminée. Il développe progressivement, 3 semaines après la TR, alors que la posologie de la ciclosporine est de 450 mg/j et le taux sanguin de 189 ng/ml, des douleurs mécaniques, atteignant de façon symétrique les pieds et les chevilles, responsables d'une impotence fonctionnelle à la marche. La mobilisation articulaire n'est pas limitée mais douloureuse, ainsi que la palpation des segments osseux. On note une tuméfaction périarticulaire non inflammatoire. La scintigraphie osseuse réalisée une semaine après le début des douleurs objective une importante hyperfixation des chevilles et des régions médio-tarsiennes. Les radiographies des articulations douloureuses, pratiquées 6 semaines après le début de la symptomatologie, sont normales hormis une très discrète déminéralisation homogène des médio-tarses. Les douleurs résistent aux traitements antalgiques usuels. Parallèlement aux manifestations rhumatologiques, le patient décrit des acro-paresthésies des mains. La réduction posologique de la ciclosporine à 350 mg/j entraîne la régression totale des douleurs en 11 semaines. Au total, les douleurs ont évolué pendant 3,5 mois. Le patient a bénéficié 8 mois plus tard d'une scintigraphie osseuse en raison de dorsalgie post-traumatique : elle révèle la présence d'une hyperfixation dorsale témoignant d'un tassement vertébral récent alors qu'il n'y a plus d'anomalie de fixation aux membres inférieurs.

Observation n°4

Un homme âgé de 36 ans bénéficie, après 20 mois d'hémodialyse, d'une TR pour laquelle le traitement immunosuppresseur associe de la ciclosporine et des corticoïdes. La néphropathie initiale était une glomérulonéphrite non étiquetée. Un rejet aigu est survenu 8 semaines après la TR résolutif après bolus de méthylprednisolone. Il développe progressivement, 13 semaines après la TR, alors que la posologie de la ciclosporine est de 350 mg/j et le taux sanguin de 181 ng/ml, des douleurs mécaniques touchant de façon symétrique les genoux, les pieds et les chevilles, responsables d'une impotence fonctionnelle modérée. Il n'existe pas d'épanchement articulaire. La mobilisation articulaire est normale mais douloureuse ainsi que la palpation locale. Les pieds et les chevilles présentent une tuméfaction périarticulaire non inflammatoire. Il n'y a pas eu de radiographies standard ou de scintigraphie osseuse au moment des douleurs, celles-ci étant normales au décours immédiat de la greffe. Après réduction de la posologie de la ciclosporine à 300 mg/j, les douleurs régressent totalement et définitivement en 1 mois, alors que les antalgiques usuels restaient sans effet. Au total, les douleurs ont évolué pendant 1,5 mois.

Observation n°5

Une femme âgée de 45 ans bénéficie d'une TR en raison d'une insuffisance rénale chronique terminale en rapport avec une néphropathie à IgA, sans avoir recouru préalablement à une dialyse. Le traitement immunosuppresseur associe de la ciclosporine et des corticoïdes. La patiente développe progressivement, 11 semaines après la TR, alors que la posologie de la ciclosporine est de 250 mg/j et le taux sanguin de 134 ng/ml, des douleurs mécaniques des chevilles avec tuméfaction périarticulaire prédominant en fin de journée. Après une sédation partielle spontanée des douleurs, la patiente présente de nouvelles poussées 2 puis 4 mois plus tard avec extension des douleurs aux pieds, aux genoux, aux poignets et aux épaules, toujours mécaniques, associées à une impotence fonctionnelle à la marche. Les genoux, les pieds et les chevilles sont le siège d'une tuméfaction périarticulaire non inflammatoire. La mobilisation articulaire est normale. Il n'y a pas d'épanchement articulaire. La palpation locale est douloureuse. Par ailleurs, la patiente décrit des acroparesthésies des mains. La scintigraphie osseuse réalisée 2 mois après le début des douleurs montre des hyperfixations des chevilles, des régions médio-tarsiennes, des condyles fémoraux et des plateaux tibiaux ; il n'y a cependant pas d'hyperfixation aux poignets et aux épaules. Il n'y a pas eu de radiographies standard ostéo-articulaires au moment des douleurs, mais celles réalisées juste après la greffe étaient normales. Les antalgiques usuels ne soulagent pas la patiente. La réduction posologique de la ciclosporine à 200 mg/j entraîne la régression définitive des douleurs en 1 mois. Au total, les douleurs ont évolué pendant 11 mois.

Analyse des 5 observations

Nous rapportons 5 observations de SAPPIC (3 femmes, 2 hommes).

L'âge moyen des patients présentant un SAPPIC est de 44 ans (extrêmes de 36 à 56 ans). Chaque patient n'a été greffé qu'une seule fois. 4 patients ont été hémodialysés avant la greffe pendant une durée moyenne de 39,2 mois (extrêmes de 17 à 87 mois).

Les douleurs débutent en moyenne 6,8 semaines après la TR (extrêmes de 3 à 13 semaines) sont de caractère mécanique et atteignent électivement les membres inférieurs, de façon bilatérale et quasi-symétrique. Elles touchent essentiellement les pieds (100 %) en

particulier les régions médio-tarsiennes, les chevilles (100 %) et les genoux (80 %). Chez une patiente, les membres supérieurs sont atteints (poignets, épaules). Les douleurs évoluent sur un mode chronique sauf chez une patiente (observation n°5), où elles évoluent par poussées. Une impotence fonctionnelle d'importance variable mais souvent marquée est constante. La palpation des extrémités osseuses reproduit les douleurs. Une tuméfaction périarticulaire non inflammatoire principalement aux pieds et aux chevilles, est notée chez tous les patients. La mobilité articulaire est normale mais douloureuse. Nous n'avons pas trouvé d'épanchement articulaire. Parallèlement à la symptomatologie rhumatologique, 2 patients présentent des signes cliniques de toxicité à la ciclosporine (acro-paresthésies des mains).

Les valeurs des paramètres biologiques (dosage plasmatique de la créatinine, des protides, du calcium, du phosphore, des phosphatases alcalines, de l'ostéocalcine, de la parathormone intacte, de la protéine C réactive) sont rapportées dans le tableau 11.

Tableau 11 : Paramètres biologiques des patients présentant un SAPPIC

	créatinine (mg/l) (< 15)	protide (g/l) (60-75)	calcium (mg/l) (85-105)	phosphore (mg/l) (22-39)	PAL (UI/l) (70-260)	Ostéo- calcine (ng/ml) (10-25)	PTH (pg/ml) (15-65)	CRP (mg/l) (<5)
Obs. n°1	16	60	89	30	277	/	69	< 5
Obs. n°2	8	69	104	10	188	/	127	< 5
Obs. n°3	17	75	119	20	534	35	140	< 5
Obs. n°4	17	74	103	32	329	13	65	< 5
Obs. n°5	14	58	91	35	95	24	37	6

Le groupage tissulaire révèle la présence d'une antigène HLA B35 chez 2 patients (observations n°3 et n°4).

Au moment de la symptomatologie douloureuse, la posologie journalière moyenne de la ciclosporine est de 328 mg/j (extrêmes de 200 à 450 mg/j) et le taux sanguin moyen de 164 ng/ml (extrêmes de 150 à 189 ng/ml).

La confrontation entre le siège des articulations douloureuses et les aspects scintigraphiques, radiologiques et IRM est rapportée dans le tableau 12.

Toutes les articulations douloureuses des membres inférieurs sont hyperfixantes en scintigraphie osseuse lorsqu'elle est réalisée. Seules les articulations douloureuses des membres supérieurs n'ont pas de traduction scintigraphique (observation n°5). A noter également que des articulations asymptomatiques présentent une hyperfixation scintigraphique (têtes fémorales et humérales dans l'observation n°1, têtes fémorales dans l'observation n°2).

Dans les cas où nous disposons de radiographies standard des articulations douloureuses ou asymptomatiques mais hyperfixantes en scintigraphie osseuse, celles-ci se révèlent normales sauf chez une patiente où les régions médio-tarsiennes apparaissent discrètement déminéralisées (observation n°3).

Deux localisations douloureuses ont fait l'objet d'un examen IRM (genoux : observation n°1) : les anomalies sont évocatrices de microfractures trabéculaires par impaction avec œdème réactionnel périlésionnel, au niveau des plateaux tibiaux internes. Chez deux patients, les têtes fémorales présentent une hyperfixation scintigraphique, alors que les articulations coxo-fémorales sont indolores : chez un patient, l'IRM des hanches est normale (observation n°2) ; dans l'observation n°1, l'IRM de la hanche droite montre un épanchement articulaire, sans aspect de synovite, d'ostéonécrose ou de fissure osseuse intra-capitale.

Les thérapeutiques antalgiques usuelles sont inefficaces. Seule la réduction posologique de la ciclosporine permet la régression totale et définitive des douleurs dans un délai moyen de 5,8 semaines (extrêmes de 4 à 11 semaines). Dans 1 cas (observation n°2), les douleurs et l'impotence fonctionnelle se sont majorées à l'augmentation transitoire de la posologie journalière de la ciclosporine.

Au total, les douleurs ont évolué pendant une durée moyenne de 5 mois (extrêmes de 1,5 à 11 mois).

Deux patients ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse quelques mois après la fin des douleurs, où l'on note la régression complète des anomalies initialement constatées (observations n°1 et n°3). Chez un patient, les radiographies standard ostéo-articulaires réalisées 11 mois après la fin de la symptomatologie douloureuse restent normales. Deux

patients ont bénéficié d'un bilan radiographique ostéo-articulaire et un patient d'une scintigraphie osseuse entre la greffe et le début des douleurs qui se sont révélés sans particularité.

Tableau 12 : Confrontation des données cliniques et paracliniques des SAPPIC

	Sièges des douleurs	Hyperfixation scintigraphique	Radiographies au moment du diagnostic	IRM	Divers
Obs. n°1	genoux pieds chevilles	Oui Oui Oui + têtes humérales + têtes fémorales	normales normales normales normales normales	genoux : œdème médullaire des plateaux tibiaux internes avec lignes fracturaires hanche droite : épanchement articulaire ; pas d'anomalie du signal osseux	Radiographies et scintigraphie osseuse 11 mois après la fin des douleurs : normales
Obs. n°2	genoux pieds chevilles	Oui Oui Oui + têtes fémorales	normales normales normales normales	hanches : normales	/
Obs. n°3	Pieds chevilles	Oui Oui	discrète démminéralisation des régions médio-tarsiennes normales	/	Scintigraphie osseuse 8 mois après la fin des douleurs : absence d'hyperfixation articulaire
Obs. n°4	genoux pieds chevilles	/	/	/	Radiographies et scintigraphie osseuse normales quelques semaines avant le début des douleurs
Obs. n°5	genoux pieds chevilles épaules poignets	Oui Oui Oui Non Non	/	/	Radiographies normales quelques semaines avant le début des douleurs

b) Discussion

Parallèlement à l'introduction de la ciclosporine vers le milieu des années 80 dans les protocoles d'immunosuppression des TR, un nouveau syndrome assez stéréotypé est apparu fait de douleurs polyarticulaires prédominant sur les membres inférieurs.

BOUTEILLER (36) fut le premier à le rapporter en 1989 sous le terme de SAPPIC « syndrome algique polyarticulaire probablement induit par la ciclosporine » ; il s'agissait de 4 patients : 3 greffés rénaux et 1 greffé cardiaque ; la responsabilité de la ciclosporine était alors évoquée puisque dans un cas l'arrêt de la ciclosporine a entraîné la disparition complète des douleurs et dans un autre cas la diminution des doses de celle-ci a fait diminuer l'intensité des douleurs alors qu'une nouvelle augmentation les a accentuées.

Peu de temps après, LUCAS (174, 175) décrivait 28 observations comparables chez des patients transplantés rénaux sous le terme de douleurs osseuses épiphysaires rapportées à la ciclosporine A ; la symptomatologie apparaissait toujours chez des patients traités par la ciclosporine et surtout dans la période de conversion bi-thérapie corticoïdes-azathioprine en monothérapie ciclosporine ; la responsabilité étiologique de la ciclosporine avait pu être établie sur les critères d'imputabilité des centres français de pharmaco-vigilance.

Par la suite, de nombreux auteurs (39, 64, 72, 98, 99, 100, 131, 133, 141, 163, 197, 205, 209, 232, 235, 236, 255, 257, 262) ont rapporté des observations similaires sous des dénominations très diverses, déjà énumérées dans le chapitre « données de la littérature », en raison de mécanismes physiopathologiques à ce jour toujours inconnus.

Sont à exclure des syndromes algiques polyarticulaires : les crises douloureuses des membres inférieurs de courte durée, souvent inaugurales d'une ostéonécrose et attribuées à l'emploi des corticoïdes en bolus intraveineux ; les troubles liés à une hypophosphorémie ; les ostéoscléroses épiphysaires ; les ostéonécroses ; les fractures par insuffisance osseuse ; les infarctus osseux ; les simples arthralgies dues à la ciclosporine.

Dans notre étude, la fréquence du SAPPIC est de 1,1 %. Celle-ci est diversement appréciée dans la littérature de 1 % pour STEVENS (255) à 14 % pour LUCAS (174, 175). Sur près de 1300 transplantés rénaux rassemblés à partir des publications pertinentes, BOUTEILLER (35) estime la fréquence du SAPPIC à 5 %. Plusieurs raisons peuvent expliquer sa fréquence relativement faible dans notre étude : au début de l'introduction de la

ciclosporine dans les protocoles d'immunosuppression le syndrome algique polyarticulaire a pu être ignoré car méconnu ; ensuite la connaissance par les néphrologues de ce syndrome a fait certainement réduire plus rapidement, autant que possible, les doses de ciclosporine dès qu'apparaissaient des douleurs épiphysaires évitant ainsi l'installation d'un tableau typique.

L'âge moyen des patients de notre étude présentant un SAPPIC est de 44 ans (extrêmes de 36 à 56 ans). Ceci est superposable aux données de la littérature avec un âge moyen de 40,4 ans (extrêmes de 32 à 59 ans) dans l'étude de GOFFIN (99) et de 41,6 ans ($\pm 10,4$ ans) dans l'étude de LUCAS (174). Ce dernier note un âge moyen plus élevé chez les patients présentant un SAPPIC que chez les patients asymptomatiques, mais les protocoles d'immunosuppression n'étaient pas identiques (au total 4 protocoles différents, dont 1 sans ciclosporine).

Dans la littérature, certaines publications font état d'une prédominance féminine ; dans l'étude de LUCAS (174) portant sur 28 patients transplantés rénaux présentant un SAPPIC, le sex-ratio femme/homme est de 1,7 ; STEVENS (255) rapporte 4 cas de SAPPIC, parmi 386 transplantés rénaux, tous féminins ; GOFFIN (99) rapporte 9 cas de SAPPIC sur 86 transplantés rénaux, 5 femmes et 4 hommes. Cependant, dans d'autres articles c'est l'inverse avec une prédominance masculine : MUNOZ-GOMEZ (205) décrit 7 observations de SAPPIC, dont 5 concernant des hommes. Parmi les 3 patients transplantés rénaux présentant un SAPPIC rapportés par BOUTEILLER (36), 2 étaient masculins. Dans notre étude, il s'agit de 3 femmes et 2 hommes.

Nos patients ont été dialysés en moyenne 39,2 mois (extrêmes de 17 à 87 mois) avant la TR. LUCAS (174) et GOFFIN (99) n'ont pas noté de différence statistiquement significative pour la durée de dialyse entre les patients présentant un SAPPIC et les patients asymptomatiques.

Dans notre étude, la symptomatologie douloureuse a débuté dans un délai moyen de 6,8 semaines après la TR (extrêmes de 3 à 13 semaines). Ceci est conforme aux données de la littérature où le délai d'apparition des douleurs est habituellement de 2 à 5 mois après la TR (35, 36, 99, 133, 174, 205, 209, 255).

Le tableau clinique, relativement stéréotypé, présenté par nos patients est tout à fait similaire aux descriptions qui en sont faites dans la littérature (35, 36, 99, 209). Il s'agit de douleurs polyépiphysaires de rythme mécanique, aggravées par la mise en charge, affectant préférentiellement les membres inférieurs, de façon bilatérale et quasi-symétrique. Habituellement une tuméfaction périarticulaire non inflammatoire accompagne les douleurs, le plus souvent visible aux pieds et aux chevilles, ce que nous avons constaté chez nos patients. Dans notre étude, les douleurs siègent préférentiellement sur les pieds, les chevilles et les genoux, de façon conforme à la littérature (35, 36, 99, 174, 205). L'atteinte des hanches paraît beaucoup moins fréquente et concernerait environ 18 % des patients (35) ; aucun de nos patients ne présente de douleur de hanches, bien que celles-ci apparaissent hyperfixantes en scintigraphie osseuse dans 2 cas (observations n°1 et n°2). L'atteinte des membres supérieurs est moins citée dans la littérature (64, 72, 133, 174, 205) peut-être parce que vraisemblablement moins bruyante que celle des membres inférieurs (35) ; elle n'a été notée que dans une seule de nos observations et concernait les épaules et les poignets (observation n°5). Presque tous les auteurs (35, 36, 99, 174, 205, 209) soulignent l'importance et la fréquence de l'impotence fonctionnelle des membres inférieurs avec des difficultés à la marche, une boiterie parfois sévère pouvant mener à la nécessité de recourir à des cannes anglaises voire à un fauteuil roulant. Une impotence fonctionnelle d'importance variable mais le plus souvent marquée est constamment observée chez nos patients. Les douleurs évoluent sur un mode chronique, sauf chez une patiente de notre étude qui présente des poussées successives. Dans la littérature, ces deux modes d'évolution sont également décrits (35, 36, 64, 133, 174, 205). Chez nos patients, la mobilité articulaire passive et active est normale mais douloureuse et la palpation des extrémités osseuses reproduit les douleurs, ce qui est aussi communément rapporté dans la littérature (35, 36, 174). De façon plus rare, des épanchements articulaires, de petit volume et de nature mécanique sont notés en particulier aux genoux (35, 36, 99, 174, 205) ; nous n'en avons pas constaté.

Parallèlement à la symptomatologie rhumatologique, 2 patients de notre étude présentent des signes cliniques de toxicité à la ciclosporine sous la forme d'acro-paresthésies des mains. LUCAS (174) signale que ces signes cliniques de toxicité (gingivite, hirsutisme, tremblements, acro-paresthésies) seraient plus fréquents chez les patients présentant un SAPPIC.

Sur le plan biologique, la calcémie, la phosphorémie, la créatininémie, l'uricémie, les PAL sériques, la PTH plasmatique ont des taux très variables dans la littérature (35, 36, 99,

133, 174, 255), sans spécificité évidente pour le SAPPIC (133, 174). GOFFIN (99) signale toutefois que les PAL sériques seraient plus élevées chez les patients sous ciclosporine présentant un SAPPIC, notamment au début de l'évolution, par rapport aux patients asymptomatiques, lui faisant suggérer le diagnostic d'impactions épiphysaires compte tenu, par ailleurs, des données de l'imagerie (principalement de l'IRM). Dans les urines, calciurie et phosphaturie ne paraissent pas différentes des valeurs rencontrées chez les transplantés asymptomatiques (99). Chez nos patients, les paramètres biologiques apparaissent très variables ; dans aucun cas il n'y a de syndrome inflammatoire.

Si certains auteurs (133, 209) rapportent que la survenue des douleurs et leur durée sont favorisées par de forte posologie ou des taux de ciclosporinémie élevés, la plupart des publications signalent que la posologie journalière ou la dose cumulée de ciclosporine et les taux de ciclosporinémie ne sont significativement pas différents entre les patients présentant un SAPPIC et les patients asymptomatiques (99, 174, 205). Chez nos patients, au moment de la symptomatologie douloureuse, alors que la posologie journalière moyenne de la ciclosporine est de 328 mg/j (extrêmes de 200 à 450 mg/j), le taux sanguin moyen est de 164 ng/ml avec des extrêmes allant de 150 à 189 ng/ml, c'est à dire dans des valeurs thérapeutiques.

LUCAS (174) trouve une forte prévalence de l'antigène HLA B35 chez les patients présentant un SAPPIC par rapport aux patients asymptomatiques (39,3 % contre 15,9 %, avec un risque relatif de 5,5). Dans notre étude, 2 des 5 patients présentant un SAPPIC sont porteurs de l'antigène HLA B35 soit 40 %. D'autres études sont nécessaires pour éventuellement confirmer la réalité de cette association.

Dans notre étude, toutes les articulations douloureuses des membres inférieurs sont hyperfixantes en scintigraphie osseuse lorsqu'elle a été réalisée ; seules les articulations douloureuses des membres supérieurs n'ont pas de traduction scintigraphique (observation n°5) ; par ailleurs, chez nos patients, certaines articulations asymptomatiques présentent aussi une hyperfixation scintigraphique. La majorité des auteurs constatent également qu'il n'y a pas de concordance exacte entre les sites douloureux et les hyperfixations scintigraphiques (36, 99, 133, 174). BOUTEILLER dans une revue de la littérature (35), estime que la scintigraphie osseuse montre une hyperfixation articulaire chez 87 % des patients et que 81 % des articulations douloureuses hyperfixent.

Chez nos patients, les radiographies standard des articulations douloureuses ou asymptomatiques mais hyperfixantes en scintigraphie osseuse se révèlent normales sauf dans l'observation n°3 où les régions médio-tarsiennes présentent une discrète déminéralisation homogène. Les signes radiographiques sont diversement appréciés selon les auteurs. Pour GAUDIN (91), les radiographies seraient le plus souvent normales. GOFFIN (99) retrouve des anomalies dans 30 % des articulations symptomatiques, alors que d'autres auteurs signalent des anomalies chez 44 % des patients en moyenne avec des extrêmes allant de 18 % à 100 % (35, 36, 174, 196, 205, 209, 255). Cet éparpillement des pourcentages dépend vraisemblablement du moment où sont réalisés les clichés (205). Les anomalies se caractérisent par une déminéralisation périarticulaire, diffuse ou inhomogène donnant un aspect tacheté, prédominant dans les zones sous-chondrales, l'espace articulaire restant constamment préservé (35). Dans deux publications est signalée la possibilité de réactions périostées métaphysaires (99, 236).

Dans notre étude, 2 localisations douloureuses (genoux : observation n°1) ont fait l'objet d'une exploration par IRM : on note des anomalies du signal osseux des plateaux tibiaux internes sous la forme d'hyposignal en pondération T1 et d'hypersignal en pondération T2 dans les régions sous-chondrales, témoignant d'un œdème médullaire, avec en son sein des images linéaires de bas signal en pondération T1 et T2 évocatrices de microfractures trabéculaires par impaction. 3 localisations asymptomatiques (têtes fémorales) mais hyperfixantes en scintigraphie osseuse ont également été explorées par IRM : 2 sont sans particularité et dans 1 cas on note un discret épanchement articulaire isolé sans anomalie du signal osseux ou de la membrane synoviale. Dans la littérature, les résultats concernant l'IRM sont divers (36, 39, 99, 100, 174) : celle-ci peut être normale dans les localisations douloureuses, mais le plus souvent elle montre des foyers d'œdème médullaire, prédominant aux zones sous-chondrales, avec en leur sein des images linéaires suggestives de bandes d'impaction trabéculaire (35, 39, 64, 99, 100, 131), comme nous l'avons observé dans l'observation n°1. Dans la littérature, il n'est pas rapporté d'anomalie de la membrane synoviale. GOFFIN (99) rapporte également des anomalies IRM du signal osseux de certaines articulations asymptomatiques mais hyperfixantes en scintigraphie osseuse.

Les thérapeutiques antalgiques usuelles (antalgiques et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens) sont restées inefficaces chez nos patients. De nombreux auteurs (35, 36, 64, 99, 205, 209) rapportent l'inefficacité sur la symptomatologie clinique des antalgiques classiques

et des anti-inflammatoires non stéroïdiens mais également de la calcitonine, de la supplémentation calcique et en dérivés de la vitamine D, de la colchicine, des bêta-bloquants, de la majoration de la corticothérapie, de la correction d'une éventuelle hypophosphorémie et des biphosphonates en perfusion intraveineuse. Toutefois, quelques améliorations sont rapportées sous calcitonine (196, 236) et griséofulvine (175). Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes apparaissent inefficaces (35, 36), sauf pour DUBOST (64) qui signale tout de même une amélioration rapide des douleurs après infiltrations.

Si dans quelques cas la symptomatologie douloureuse a régressé spontanément sans modification de la posologie journalière de la ciclosporine (255), la grande majorité des auteurs (36, 174, 205, 209) décrivent que seule la réduction posologique ou l'arrêt de la ciclosporine permet de hâter la guérison avec disparition totale des symptômes, sans récurrence ultérieure, habituellement en 2 à 8 semaines. Chez nos patients également, seule la réduction de la ciclosporine a permis une régression totale et définitive des douleurs dans un délai moyen de 5,8 semaines (extrêmes de 4 à 11 semaines).

Comme certains auteurs (36, 174), nous avons constaté une accentuation des douleurs à l'augmentation transitoire de la posologie journalière de la ciclosporine (observation n°2). Dans l'étude de LUCAS (174), la ciclosporine a été réintroduite chez un patient à l'occasion d'une seconde greffe et s'est accompagnée d'une réapparition de la symptomatologie douloureuse.

Chez nos patients, les douleurs ont évolué au total pendant une période moyenne de 5 mois (extrêmes de 1,5 à 11 mois), ce qui est conforme aux données de la littérature (35, 99, 133, 174, 205, 209, 255).

Dans notre étude, 2 patients ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse quelques mois après la fin des douleurs ; les anomalies initialement notées ont complètement disparu. Dans la littérature, la plupart des auteurs (36, 39, 99, 100, 209) constatent également la régression des anomalies radiographiques, scintigraphiques et IRM, quelques mois après la fin des douleurs, chez la majorité des patients, ceci étant certainement variable en fonction du moment où sont réalisés ces examens de contrôle.

Les mécanismes physiopathologiques du SAPPIC chez les transplantés rénaux restent actuellement méconnus et font l'objet d'hypothèses diverses. La responsabilité de la ciclosporine semble tout de même bien établie dans la genèse de ce syndrome :

- celui-ci était totalement inconnu avant l'utilisation de la ciclosporine dans les greffes d'organes ;
- LUCAS (174) rapporte que la responsabilité étiologique de cette molécule a pu être établie sur des critères d'imputabilité des centres français de pharmaco-vigilance ;
- ce syndrome est surtout observé chez les patients transplantés rénaux mais il se rencontre également chez les patients transplantés cardiaques et hépatiques (36, 133, 228, 260) ; un cas de SAPPIC a également été rapporté chez un patient non transplanté où l'indication du traitement par ciclosporine était une maladie de Crohn (127) ;
- si quelques cas de SAPPIC ont régressé sans modification de la posologie journalière de ciclosporine, dans la majorité des cas, seule la réduction de celle-ci permet la guérison ; par ailleurs, l'augmentation des doses de ciclosporine est parfois responsable d'une aggravation de la symptomatologie douloureuse ; sa réintroduction peut s'accompagner d'une réapparition des douleurs sur le même mode (36, 174).

Des microfractures trabéculaires par impaction épiphysaire ainsi qu'une algodystrophie sont souvent évoquées, les deux mécanismes étant probablement intriqués. En effet, si des fractures trabéculaires des membres peuvent se compliquer d'une algodystrophie, l'algodystrophie de par la déminéralisation loco-régionale qu'elle engendre, peut se compliquer de fractures trabéculaires (185).

Trois patients de l'étude de BOUTEILLER (36) ont eu une biopsie du tibia, en pleine zone hyperfixante en scintigraphie osseuse, qui montrait des anomalies histologiques (signes de stase, voire d'hémorragie, de fibrose de la moelle osseuse, de résorption ou d'apposition osseuse) proches de celles décrites dans l'algodystrophie.

Certains considèrent que la sémiologie des douleurs épiphysaires chez les greffés rénaux aussi bien clinique que radiologique, scintigraphique, IRM et histologique ainsi que le mode évolutif clinico-radiologique sont compatibles avec une algodystrophie, la plupart des patients remplissant les critères diagnostiques (35, 64, 185). Cependant, les signes d'examen sont bien différents : il n'y a pas l'aspect pseudo-fluxionnaire ni les troubles vasomoteurs

classiquement observés dans l'algodystrophie. La plupart des patients sont traités par corticoïdes ce qui peut modifier la présentation clinique mais également radiologique, les corticoïdes étant un traitement efficace de l'algodystrophie, fréquemment utilisés par les auteurs anglo-saxons (64). Ainsi la sémiologie clinique la plus riche et la plus évocatrice d'algodystrophie est décrite chez les patients de MUNOZ-GOMEZ (205) qui n'ont pas de corticoïdes. La topographie du SAPPIC est également inhabituelle pour un processus algodystrophique. L'atteinte est polyarticulaire et quasi-symétrique. C'est aussi le cas des algodystrophies médicamenteuses à l'isoniazide ou au phénobarbital mais elles affectent alors davantage les membres supérieurs. Dans le SAPPIC, la prédominance de l'atteinte aux membres inférieurs résulte probablement de contraintes mécaniques associées plus importantes (64).

Ainsi, parmi les différentes hypothèses avancées, un syndrome algodystrophique peut peut-être être retenu, mais des microfractures sont souvent associées et il est difficile de savoir si elles sont à l'origine de réactions algodystrophiques ou bien secondaires à la déminéralisation engendrée par l'algodystrophie.

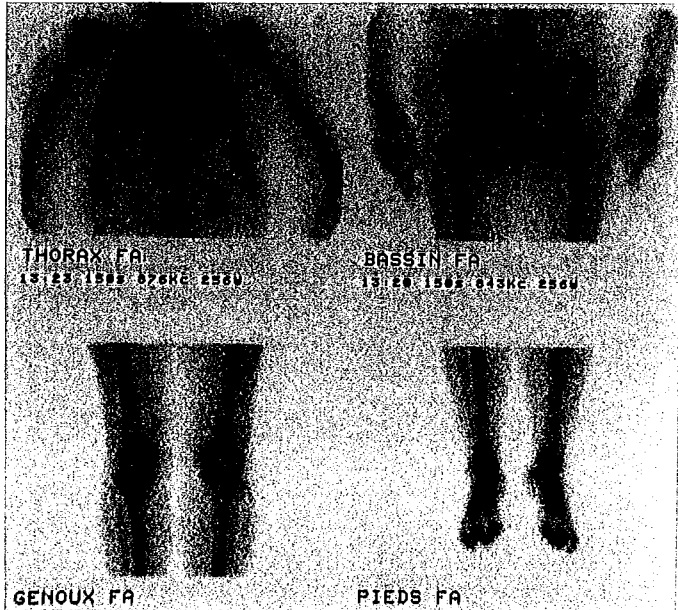


Figure 9 : Scintigraphie osseuse chez un patient présentant un SAPPIC : multiples foyers d'hyperfixation : têtes humérales et fémorales, plateaux tibiaux, chevilles et médio-tarses.

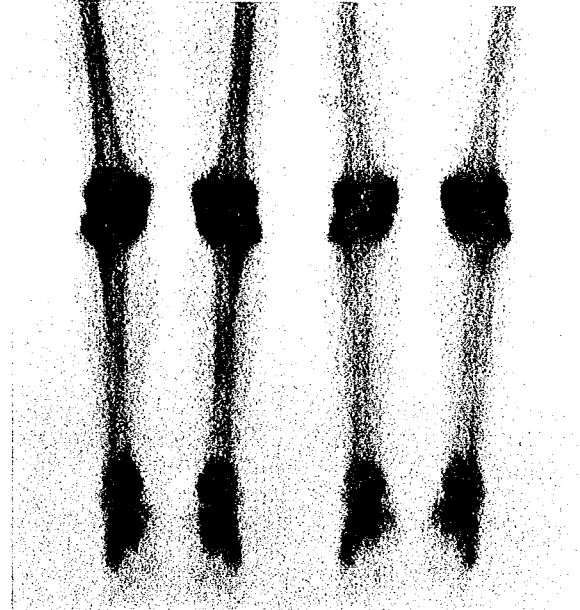


Figure 10 : Scintigraphie osseuse chez un autre patient atteint d'un SAPPIC : hyperfixation des condyles fémoraux, des plateaux tibiaux, des chevilles et des médio-tarses.



11 a



11 b

Figure 11 : IRM de genou en séquence pondérée en T2 de face (Fig. 11 a) et de profil (Fig. 11 b) d'un patient présentant un SAPPIC avec douleurs et hyperfixation scintigraphique des genoux : anomalies du signal osseux de la région sous-chondrale du plateau tibial interne, sous la forme d'un hypersignal témoignant d'un œdème médullaire avec en son sein une ligne en hyposignal évocatrice d'une microfracture trabéculaire.

G. Les syndromes algiques polyarticulaires probablement induits par le tacrolimus (SAPPIT)

a) Résultats

Parmi les 570 patients de l'étude, un a présenté un syndrome algique polyarticulaire probablement induit par le tacrolimus (observation n°1). Après cette étude, au cours du suivi rhumatologique systématique des patients transplantés rénaux nous en avons eu un second cas (observation n°2) que nous décrirons également. Nous avons déjà rapporté ces observations dans un travail antérieur (126).

Observation n°1

Un homme âgé de 43 ans bénéficie, après 48 mois d'hémodialyse, d'une TR pour laquelle le traitement immunosuppresseur associe du tacrolimus et des corticoïdes. L'IRC terminale était secondaire à une néphropathie goutteuse. Le patient décrit progressivement, 6 semaines après la TR, alors que la posologie de tacrolimus est de 16 mg/j et le taux sanguin de 9 ng/ml (valeur thérapeutique de 5 à 15), des douleurs mécaniques et symétriques des genoux, des chevilles et des tarses, qui sont le siège de tuméfactions périarticulaires modérées. L'impotence fonctionnelle est peu marquée. Les articulations ne sont pas enraidies mais douloureuses à la mobilisation et à la palpation. Il n'y a pas d'épanchement articulaire. Les valeurs des paramètres biologiques sont les suivantes : créatininémie = 18 mg/l, protidémie = 68 g/l, calcémie = 99 mg/l, phosphorémie = 24 mg/l, PAL sériques = 340 UI/l, PTH plasmatique = 180 pg/ml, ostéocalcine plasmatique = 72 ng/ml, CRP = 6 mg/l. Le groupage tissulaire révèle la présence d'un antigène HLA B35. Les radiographies des articulations douloureuses réalisées 6 semaines après le début des douleurs sont normales hormis l'existence de calcifications périarticulaires en regard des genoux. Une scintigraphie osseuse est alors réalisée révélant la présence de foyers d'hyperfixation diffus : condyles fémoraux, plateaux tibiaux internes et externes, chevilles et régions médio-tarsiennes. Les douleurs résistent aux antalgiques usuels et à des bolus de méthylprednisolone réalisés en raison d'un rejet aigu de greffe. Les douleurs sont totalement et définitivement régressives en 15 semaines, après réduction du tacrolimus à 12 mg/j. Au total, les douleurs ont évolué pendant 4,5 mois.

Observation n°2

Une femme âgée de 52 ans bénéficie, après 28 mois d'hémodialyse, d'une TR pour laquelle le traitement immunosuppresseur associe du tacrolimus et des corticoïdes. La néphropathie initiale était une polykystose hépato-rénale. La patiente développe progressivement, 21 semaines après la TR, alors que la posologie du tacrolimus est de 10 mg/j et le taux sanguin de 6 ng/ml, des douleurs mécaniques atteignant de façon symétrique les genoux, les chevilles, les pieds, les hanches et les épaules. L'impotence fonctionnelle est marquée obligeant la patiente à utiliser deux cannes anglaises pour se mouvoir. La palpation des extrémités osseuses reproduit les douleurs et la mobilisation articulaire passive et active est douloureuse mais non limitée. Les genoux et les chevilles sont le siège d'une tuméfaction périarticulaire modérée non inflammatoire. On note un épanchement articulaire du genou gauche. Les valeurs des paramètres biologiques sont les suivantes : créatininémie = 10 mg/l, protidémie = 65 g/l, calcémie = 97 mg/l, phosphorémie = 27 mg/l, PAL sériques = 357 UI/l, PTH plasmatique = 61 pg/ml, CRP = 8 mg/l. Le liquide de ponction du genou gauche est de nature mécanique (globules blancs = 350/mm³, protides = 16 g/l), et il n'y a pas de micro-cristaux. La patiente n'est pas HLA B35. Les radiographies des articulations douloureuses réalisées 3 mois après le début de la symptomatologie sont normales. La scintigraphie osseuse faite dans le même délai montre de multiples foyers d'hyperfixation : têtes fémorales et humérales, plateaux tibiaux externes, régions médio-tarsiennes. Il existe également plusieurs foyers d'hyperfixation scintigraphique costaux et pelviens en rapport avec des fissures osseuses transitoirement symptomatiques. L'IRM des hanches réalisée quelques jours plus tard montre des épanchements articulaires ainsi qu'un rehaussement du signal de la membrane synoviale en pondération T1 après injection intraveineuse de GADOLINIUM, bien visible à droite, témoignant d'une réaction synoviale ; il n'y a pas d'anomalie du signal osseux, d'aspect d'ONA ou de fissure osseuse intra-capitale. Les antalgiques usuels et la calcitonine sont inefficaces. La posologie du tacrolimus va alors être diminuée à 8 mg/j puis à 6 mg/j sans résultat probant. Les douleurs et l'impotence fonctionnelle seront totalement régressives en 4 semaines, une fois la posologie réduite à 2 mg/j. Au total, les douleurs ont évolué pendant 5 mois. 2,5 mois après la fin des douleurs, celles-ci ont récidivé sur le même mode à l'augmentation à visée immunosuppressive des doses de tacrolimus à 6 mg/j. Elles régresseront à nouveau totalement en 10 jours au retour à une posologie de 2 mg/j.

b) Discussion

Le tacrolimus, d'utilisation récente dans les transplantations d'organes, est un macrolide immunosuppresseur qui, comme la ciclosporine, bloque l'activité phosphatasique de la calcineurine (194, 198).

Nous rapportons deux observations, tout à fait originales, de patients traités par tacrolimus après TR, qui présentent une symptomatologie clinique similaire à celle décrite par de nombreux auteurs chez des patients transplantés traités par ciclosporine (35). Il s'agit de douleurs mécaniques polyarticulaires prédominant aux membres inférieurs, avec dans un cas une impotence fonctionnelle marquée. Chez une patiente (observation n°2), les douleurs atteignent les membres supérieurs (épaules). La mobilisation articulaire est normale mais douloureuse. La palpation des extrémités osseuses reproduit les douleurs. Dans un cas (observation n°2), on note un discret épanchement de genou. Le délai d'apparition des douleurs par rapport à la greffe est inférieur à 5 mois.

Les valeurs des paramètres biologiques sont variables et surtout on note l'absence de syndrome inflammatoire. Dans l'observation n°2, le liquide de ponction du genou gauche est de nature mécanique. Un patient (observation n°1) est porteur de l'antigène HLA B35. Au moment des douleurs, les taux sanguins du tacrolimus se situent dans les 2 cas dans des valeurs thérapeutiques.

Les radiographies des articulations douloureuses sont normales, hormis la présence de calcifications périarticulaires en regard des genoux, certainement anciennes dans l'observation n°1.

Constamment, les articulations douloureuses sont le siège d'une hyperfixation scintigraphique.

L'IRM des hanches pratiquée dans l'observation n°2 montre des épanchements articulaires associés à une réaction synoviale bien visible à droite, alors qu'il n'y a pas d'anomalie du signal osseux.

Les traitements antalgiques usuels, la calcitonine dans un cas et des bolus de méthylprednisolone réalisés en raison d'un rejet aigu dans l'autre cas restent sans efficacité. Seule la réduction posologique du tacrolimus permet la régression totale des douleurs en 4 et 15 semaines.

Au total, les douleurs ont évolué en moyenne pendant 4,75 mois (4,5 et 5 mois). Dans un cas (observation n°2), les douleurs ont récidivé sur le même mode à l'augmentation transitoire à visée immunosuppressive des doses de tacrolimus ; elles régresseront à nouveau lors du retour à la posologie antérieure.

Les caractéristiques cliniques, radiologiques et IRM ainsi que le mode évolutif des douleurs polyarticulaires présentées par nos patients rappellent ceux des SAPPIC (35). Par analogie, nous proposons le terme de SAPPIT, syndrome algique polyarticulaire probablement induit par le tacrolimus (126).

Dans la littérature, nous n'avons retrouvé qu'une seule autre observation de douleurs attribuées au tacrolimus ayant débuté deux mois après une TR (271), dont les signes cliniques et scintigraphiques sont identiques à ceux de nos deux cas, mais où les radiographies montrent une raréfaction osseuse pommelée des épiphyses articulaires ; la symptomatologie clinique est également totalement et définitivement régressive après réduction de la posologie journalière du tacrolimus ; les auteurs constatent une normalisation des radiographies standard quelques mois après la fin des douleurs.

Dans nos observations ainsi que dans celle de VILLAYERDE (271), le faible délai de survenue de la symptomatologie après l'administration de tacrolimus (moins de 5 mois) et l'amélioration clinique à la réduction de sa posologie font suspecter sa responsabilité dans la genèse des douleurs. La meilleure preuve en est probablement la récurrence des douleurs à la majoration des doses de tacrolimus, comme dans l'observation n°2.

L'aspect clinico-radiologique et le mode évolutif du SAPPIT sont superposables à ceux du SAPPIC, partageant la même incertitude pathogénique.

12 a



12 b



12 c

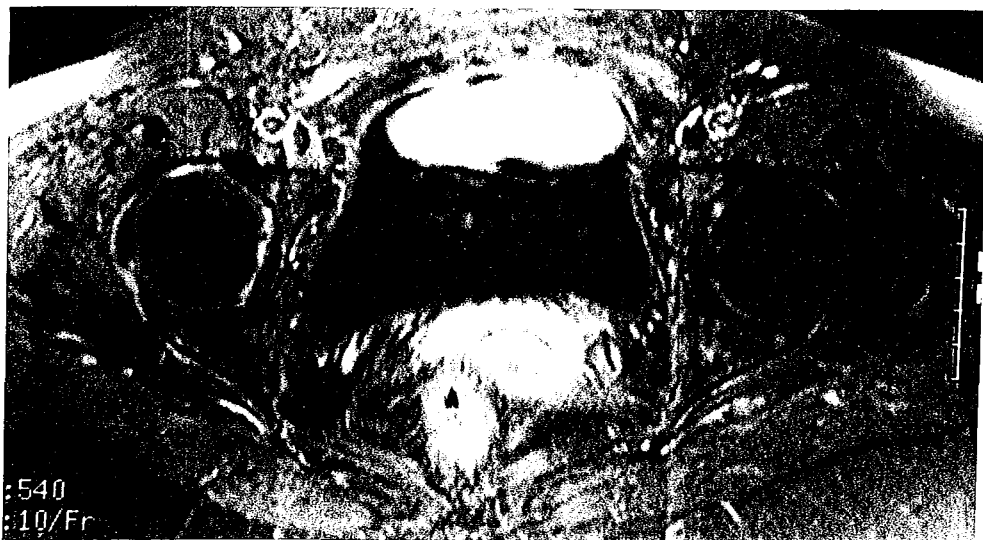


Figure 12 : IRM des têtes fémorales d'une patiente présentant un SAPPIT avec douleurs et hyperfixation scintigraphique des hanches.

Fig. 12 a et 12 b : Coupes coronales en séquence pondérée en T1 (Fig. 12 a) et T2 (Fig. 12 b) : épanchement articulaire bilatéral, sous la forme d'un hypersignal en T2 ; absence d'anomalie du signal osseux éliminant une ONA ou une fissure intra-capitale.

Fig. 12 c : Coupe axiale en séquence pondérée en T1 après injection intraveineuse de GADOLINIUM : rehaussement du signal de la membrane synoviale, bien visible à droite.

H. Proposition d'un protocole de surveillance rhumatologique d'une TR

De notre travail, il apparaît que la fréquence des complications rhumatologiques spécifiques de la TR que nous avons choisi d'étudier (ONA, infarctus osseux, FO périphériques et pelviennes, tendinopathies, syndromes algiques polyarticulaires) est relativement faible. Celle-ci est vraisemblablement sous-estimée compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude. Mais si de telles complications n'ont pas été retenues chez certains patients, c'est qu'elles n'ont pas eu de retentissement clinique assez important pour attirer l'attention et conduire à la réalisation d'examens paracliniques. Par ailleurs, le rendement du dépistage des formes d'ONA restant asymptomatiques, par la réalisation annuelle d'une scintigraphie osseuse, apparaît extrêmement faible. Ainsi la surveillance scintigraphique annuelle systématique jusqu'alors réalisée chez les patients transplantés rénaux, complétée éventuellement par des radiographies standard, ne nous semble plus indispensable. Nous proposons que dans les deux à trois mois qui suivent la TR le patient bénéficie d'un bilan radiologique ostéo-articulaire et d'une scintigraphie osseuse. Le rhumatologue l'examinera muni de ces examens. Si aucun signe clinique n'attire l'attention, il ne nous paraît pas nécessaire de demander d'autres examens complémentaires dans le cadre de la surveillance rhumatologique. En revanche, devant tout signe d'alerte, l'avis du rhumatologue sera sollicité, et en fonction des doléances, il fera réaliser un nouveau bilan radiologique ou une scintigraphie osseuse voire une IRM. Cela semble moins astreignant pour le patient, moins coûteux et probablement plus efficace qu'un bilan annuel scintigraphique systématique.

Dans notre étude, les patients n'ont pas bénéficié de façon systématique d'une densitométrie osseuse. Cependant, il nous paraît nécessaire, compte tenu de la perte osseuse liée à la TR, que les patients en attente de greffe rénale puissent bénéficier le plus tôt possible de cet examen ainsi que d'un bilan biologique explorant le métabolisme phospho-calcique et les différents paramètres biochimiques l'influençant. Ainsi, comme le suggère RODINO (244), le traitement d'une éventuelle ostéoporose, d'une masse osseuse basse et d'un trouble biologique réversible responsable d'une perte osseuse, devrait être instauré dès la période d'attente de greffe. Chez les patients ayant une densité osseuse pré-transplantation normale, le traitement préventif de la perte osseuse liée à la greffe, qui devrait comporter un traitement par biphosphonate, serait à entreprendre immédiatement après la réalisation de celle-ci. Une

nouvelle densitométrie osseuse, environ trois mois après la TR, pourrait être proposée afin de quantifier la perte osseuse liée à la greffe.

L'intérêt de la réalisation d'une IRM entre le 6^{ème} et le 12^{ème} mois post-TR, dans le cadre du dépistage systématique de l'ONA de hanche chez le transplanté rénal reste à définir.



CONCLUSION

La TR représente actuellement le traitement idéal de l'insuffisance rénale chronique terminale.

Selon les données de la littérature, elle permet de corriger, au moins en partie, la symptomatologie clinique liée à l'ostéodystrophie rénale et à l'arthropathie du dialysé.

Cependant, la TR engendre des complications rhumatologiques autres qui, sans mettre en jeu le pronostic vital, peuvent avoir des conséquences fonctionnelles altérant parfois la qualité de vie des patients.

Dans notre étude rétrospective de 570 patients transplantés rénaux, les complications rhumatologiques spécifiques de la TR que nous avons choisi d'étudier apparaissent tout de même peu fréquentes.

De façon conforme aux données de la littérature, notre étude confirme la nette diminution de la fréquence des ONA chez les transplantés rénaux depuis l'utilisation de la ciclosporine (puis des autres immunosuppresseurs : tacrolimus et mycophénolate mofétil) et donc le rôle prépondérant des corticoïdes dans leur genèse.

Les infarctus osseux sont rares et n'ont pas les conséquences fâcheuses des ONA.

Les fractures périphériques et pelviennes par insuffisance osseuse n'ont pas de caractère particulier chez les transplantés rénaux, hormis leur fréquence accrue. La corticothérapie, même à faible dose, nécessaire au maintien de la greffe, représente l'élément le plus délétère pour l'os et entraîne inévitablement une perte osseuse qu'il convient de prévenir et de traiter le cas échéant.

Alors que les tendinopathies représentaient une complication rare de la TR, le développement de l'utilisation des fluoroquinolones en a très nettement augmenté la fréquence. Leur diagnostic clinique doit être extrêmement précoce compte tenu du risque de rupture, surtout lorsqu'elles concernent le tendon d'Achille qui représente la localisation élective de ces tendinopathies iatrogènes. La prévention de cette complication repose sur une limitation de la prescription des fluoroquinolones après en avoir évalué le rapport bénéfice/risque pour chaque patient.

Dans les premiers mois qui suivent la TR, les greffés rénaux peuvent présenter un syndrome algique polyarticulaire prédominant aux membres inférieurs, très probablement imputable à la ciclosporine, mais dont la physiopathologie reste discutée ; il s'agit du SAPPIC. Nous avons isolé deux observations de syndrome algique polyarticulaire probablement secondaire à la prise de tacrolimus dont la symptomatologie rappelle les SAPPIC. Ces observations sont très originales, car, à notre connaissance, il n'y a qu'un seul cas de douleurs attribuées au tacrolimus chez une patiente transplantée rénale rapporté dans la littérature (126). Par analogie, nous proposons le terme de SAPPIT, syndrome algique polyarticulaire probablement induit par le tacrolimus.

A partir de notre travail, il nous semble que le protocole de surveillance rhumatologique jusqu'alors réalisé chez le patient transplanté rénal peut être allégé. Nous proposons que dans les deux à trois mois qui suivent la TR le patient bénéficie d'un bilan radiologique ostéo-articulaire et d'une scintigraphie osseuse. Le rhumatologue l'examinera muni de ces examens. Si aucun signe clinique n'attire l'attention, il ne nous paraît pas nécessaire de demander d'autres examens complémentaires dans le cadre de la surveillance rhumatologique. En revanche, devant tout signe d'alerte, l'avis du rhumatologue sera sollicité, et en fonction des doléances, il fera réaliser un nouveau bilan radiologique ou une scintigraphie osseuse voire une IRM. Il nous paraît également nécessaire, compte tenu de la perte osseuse liée à la TR, que le patient en attente de greffe rénale puissent bénéficier le plus tôt possible d'une densitométrie osseuse ainsi que d'un bilan biologique explorant le métabolisme phospho-calcique et les différents paramètres biochimiques l'influençant, afin d'adapter au mieux l'attitude thérapeutique. Une nouvelle densitométrie osseuse pourrait être réalisée, environ trois mois après la TR, afin d'évaluer la perte osseuse.

L'amélioration des connaissances des facteurs associés et de la physiopathologie des complications rhumatologiques de la TR devrait permettre d'en diminuer encore la fréquence et d'en améliorer la prise en charge thérapeutique.

ANNEXES

CODES UTILISES POUR LA NEPHROPATHIE INITIALE

(selon la classification USRDS Annual Data Report, 1995)

- Néphropathie glomérulaire primitive	1
- Néphropathie glomérulaire secondaire	
▪ Diabète	2
▪ Amylose	3
▪ Lupus	4
▪ Autre	5
- Néphropathie tubulo-interstitielle chronique	
▪ Infectieuse	6
▪ Obstructive lithiasique	7
▪ Toxique et immuno-allergique	8
▪ Métabolique	9
▪ Autre	10
- Néphropathie d'origine vasculaire	
▪ Néphroangiosclérose	11
▪ Micro-angiopathie thrombotique	12
▪ Nécrose corticale	13
▪ Périartérite noueuse	14
▪ Autre vascularite	15
▪ Thrombose des veines rénales	16
▪ Thrombose de l'artère rénale sur rein unique	28
- Néphropathie constitutionnelle héréditaire ou non	
▪ Polykystose	17
▪ Dysplasie/hypoplasie rénale	18
▪ Néphropathie avec reflux vésico-urétéral	19
▪ Néphropathie familiale hématurique (plus ou moins surdité)	20
▪ Néphropathie familiale non hématurique	21
▪ Néphropathie métabolique	22
▪ Hydronéphrose	23
▪ Uropathie complexe	24
- Néphropathie non étiquetée	25
- Insuffisance rénale post-transplantation cardiaque	26
- Néphropathie secondaire à un diabète de type II	27

FICHE DE CONSULTATION RHUMATOLOGIQUE DES GREFFES RENALES

OBSERVATION N° :

SEXE :

NOM :

PRENOM :

DATE DE NAISSANCE :

NEPHROPATHIE :

Etiologie :

Date de découverte :

Date de début de l'IRC :

Dialyse avant la première greffe rénale : - oui / non

- date de début :

- type : hémodialyse / dialyse péritonéale

PARATHYROÏDECTOMIE :

Oui / non

Date :

GREFFE RENALE :

1^{ère} greffe : - date :

- remise en dialyse : - oui / non

- date :

2^{ème} greffe : - date :

- remise en dialyse : - oui / non

- date :

3^{ème} greffe : - date :

- remise en dialyse : - oui / non

- date :

PROTOCOLE D'IMMUNOSUPPRESSION LORS DE L'ETUDE

Ciclosporine : - oui / non

- posologie / jour :

Tacrolimus : - oui / non

- posologie / jour :

Prednisone : - oui / non

- posologie / jour :

Azathioprine : - oui / non

- posologie / jour :

MMF : - oui / non

- posologie / jour :

REJETS AIGUS APRES DERNIERE TR

- 1^{er} rejet : - oui / non
 - date :
 - traitement : bolus de méthylprednisolone / OKT3 / SAL
- 2^{ème} rejet : - oui / non
 - date :
 - traitement : bolus de méthylprednisolone / OKT3 / SAL
- 3^{ème} rejet : - oui / non
 - date :
 - traitement : bolus de méthylprednisolone / OKT3 / SAL

CONSULTATION DE RHUMATOLOGIE

Clinique :

- date :
- rachis cervical : normal / anormal / particularité
- rachis dorsal : normal / anormal / particularité
- rachis lombaire : normal / anormal / particularité
- hanches : normal / anormal / particularité
- genoux : normal / anormal / particularité
- pieds : normal / anormal / particularité
- chevilles : normal / anormal / particularité
- talons : normal / anormal / particularité
- épaules : normal / anormal / particularité
- poignets : normal / anormal / particularité

Radiographie :

- date :
- rachis cervical de profil : normal / anormal / particularité
- rachis dorsal de profil : normal / anormal / particularité
- rachis lombaire de profil : normal / anormal / particularité
- crâne de profil : normal / anormal / particularité
- bassin de face : normal / anormal / particularité
- genoux de profil : normal / anormal / particularité
- épaules de face : normal / anormal / particularité
- mains + poignets de face : normal / anormal / particularité

Scintigraphie osseuse :

- date :
- résultat :

BIOLOGIE

Date :
Créatininémie :
Protidémie :
Calcémie :
Phosphorémie :
Phosphatases alcalines sériques :
Parathormone plasmatique :
Ostéocalcine plasmatique :

MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES PENDANT LA PERIODE D'IRC

Goutte :

- oui / non
- nombre de crises par an :
- localisation des crises :

Arthrite septique :

- oui / non / date :
- localisation :

Tendinopathie :

- oui / non / date :
- localisation :
- prise de fluoroquinolones :
- prise de corticoïdes :

Hyperparathyroïdie : - oui / non

Ostéonécrose :

- oui / non / date :
- localisation :

Autres :

Goutte :
- oui / non
- nombre de crises par an :
- localisation des crises :

Arthrite septique :
- oui / non / date :
- localisation :

Tendinopathie :
- oui / non / date :
- localisation :
- prise de fluoroquinolones :
- prise de corticoïdes :

Hyperparathyroïdie : - oui / non

Ostéonécrose :
- oui / non / date :
- localisation :

Autres :

Goutte : - oui / non
- nombre de crises par an :
- localisation des crises :

Arthrite septique : - oui / non / date :
- localisation :

Tendinopathie : - oui / non / date :
- localisation :
- prise de fluoroquinolones :
- prise de corticoïdes :

Hyperparathyroïdie : - oui / non

Ostéonécrose : - oui / non / date :
- localisation :

SAPPIC ou SAPPIT :- oui / non
- clinique :
- signes radiographiques :
- signes scintigraphiques :
- signes IRM :
- amélioration après baisse de la dose de la molécule en cause :

oui / non

Autres :

BIBLIOGRAPHIE



1. AGARWAL S, OWEN R. Tendinitis and tendon ruptures in successful renal transplant recipient. Clin Orthop, 1990, 252, 270-275.
2. AHN K, LEE HC, HUH KB. Cyclosporine-induced hyperuricemia after renal transplant : clinical characteristics and mechanisms. Transplant Proc, 1992, 24, 1391-1392.
3. ALLIEU Y, ASECIO G, MAILHE D, BALDET P, MION C. Syndrome du canal carpien chez l'hémodialysé chronique. Approche étiopathogénique. Apropos de 31 cas opérés. Rev Chir Orthop, 1983, 69, 233-238.
4. ALLIEU Y, CHAMMAS M, IDOUX O, HIXSON M, MION C. Le syndrome du canal carpien et les téno-synovites amyloïdes chez l'hémodialysé chronique. Evaluation et traitement à propos de 130 cas. Ann Chir Main Memb Sup, 1994, 13, 113-121.
5. ALMOND MK, KWAN JTC, EVANS K, CUNNINGHAM J. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. Nephron, 1994, 66, 52-57.
6. AMADO JA, RIANCHO JA, DE FRANCISCO ALM, COTORRUELO JG, FEIJANES J, ARIAS M, NAPAL J, GONZALEZ-MACIAS J. Hyperparathyroidism is responsible for the increased levels of osteocalcin in patients with normally kidney grafts. Nephron, 1989, 52, 209-215.
7. ANDRESEN J, NIELSEN HE. Osteonecrosis in renal transplant recipients. Acta Orthop Scand, 1981, 52, 475-479.
8. ANDRESS DL, OTT SM, MALONEY NA, SHERRAD DJ. Effect of parathyroidectomy on bone aluminum accumulation in chronic renal failure. N Engl J Med, 1985, 312, 468-473.
9. ARFI S, MOREAU F, HEUCLIN C, KREIS H, PAOLAGGI JB, AUQUIER L. L'ostéonécrose de la transplantation rénale. A propos de 29 cas. Rev Rhum, 1975, 42, 167-176.
10. ARNOLD A, BROWN MF, URENA P and Al. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. J Clin Invest, 1995, 95, 2047-2053.
11. AROLDI A, TARANTINO A, MONTAGNINO G, CESANA B, COCUCCI C, PONTICELLI C. Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients. Transplantation, 1997, 63, 380-386.
12. ASECIO G, RIGOUT C, RAMPEREZ P, BRANGER B, OULES R, BERTIN R, MEGY B, LEONARDI C. La main de l'hémodialysé. Rev Rhum [Ed Fr], 1995, 62, 243-251.
13. AUBIA J, MASRAMON J, SERANNO S, LLOVEROS J, MARINOSO L. Bone histology in renal transplant patients receiving cyclosporine. Lancet, 1988, 1, 1048-1049.

14. BAILEY RS, KIRK JA, PEDDIE BA. Norfloxacin induced rheumatic disease. *N Engl J Med*, 1983, 96, 590.
15. BARBOSA LM, GAUTHIER VJ, DAVIS CL. Bone pain that responds to calcium channel blockers. *Transplantation*, 1995, 44, 541-544.
16. BARDIN T, COHEN-SOLAL M. Ostéodystrophie rénale. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Appareil locomoteur*, 14-027-L-10, 1996, 8 p.
17. BARDIN T, KUNTZ D, LAREDO JD, BARD M. Manifestations articulaires chez le dialysé. In : *Pathologie Ostéo-articulaire, GETROA*, Sauramps Médical, 1989, 53-66.
18. BARDIN T, LAREDO JD. Les complications ostéo-articulaires de l'hémodialyse. *Rev Im Méd*, 1991, 3, 223-230.
19. BARDIN T, LEBAIL- DARNE JL, ZINGRAFF J, LAREDO JD, VOISIN MC, KREIS H, KUNTZ D. Dialysis arthropathy : outcome after renal transplantation. *Am J Med*, 1995, 99, 243-248.
20. BARDIN T, VASSEUR M, DE VERNEJOUL MC, RAYMOND P, LAFFORGUE B, JUDITH C, ZINGRAFF J, KUNTZ D. Etude prospective de l'atteinte articulaire des malades hémodialysés depuis plus de 10 ans. *Rev Rhum Mal Ostéoartic*, 1988, 55, 131-133.
21. BARDIN T. Manifestations rhumatologiques des insuffisants rénaux. *Rhum Europe*, 1997, 26, 105-107.
22. BEN TAARIT Ch, EL YOUNSI F, TURKI S, CHAABOUNI L, BEN MAIZ H. Les manifestations ostéo-articulaires des hémodialysés : études de 10 cas et revue de la littérature. *Rhumatologie*, 1999, 51, 18-21.
23. BEN TAARIT Ch, TURKI S, EL YOUNSI F, BEN MAIZ H. Rupture spontanée du tendon quadricipital chez une insuffisante rénale chronique hémodialysée : une nouvelle observation. *Rhumatologie*, 1997, 49, 249-250.
24. BENOIT G. La greffe rénale. *Presse Méd*, 1995, 24, 1509-1510.
25. BENOIT J, GUIZIOU B, GODINGER JJ, DELONS S, GOT C. Le syndrome du canal carpien chez l'hémodialysé. *Rev Chir Orthop*, 1988, 74, 162-166.
26. BERTHOUX F. Epidemiological data of treated end stage renal failure in the European community during the year 1995 : report of the EDTA Registry and national registries. In : *Annual report on management of renal failure in Europe XXVIII*, 1997, Part I. Londres, 1-20.
27. BINDI P, CHANARD J. Destructive spondylarthropathy in dialysis patients : an overview. *Nephron*, 1990, 55, 104-109.
28. BLUM A, BRESLER F, DENEUVILLE M, PERE P, CHARY-VALCKENAERE I, GRIGNON B, REGENT D. Ostéonécroses épiphysaires de l'adulte. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Radiodiagnostic – Neuroradiologie – Appareil locomoteur*, 1996, 31-361-A-10, 16 p.

29. BOISKIN I, EPSTEIN S, ISMAIL F, THOMAS B, RAJA R. Serum osteocalcin and bone mineral metabolism following successful renal transplantation. *Clin Nephrol*, 1989, 31, 316-322.
30. BONNIN MR, GONZALEZ MT, HUGUET J, GUILLEN E, NAVARRO MA. Serum osteocalcin levels in patients after kidney transplantation. *Clin Nephrol*, 1990, 3, 255.
31. BORDERIE P, MARCELLI C, LERAY H, MOURAD G, HERISSON C, MION C, SIMON L. Rôle des fluoroquinolones dans la survenue des ruptures du tendon d'Achille après transplantation rénale. In : Gaucher A, Netter P, Pourel J, Régent D, Mainard D, Gilet P, eds. *Actualités en Physiopathologie et Pharmacologie Articulaires*. Paris, Masson, 1993, 68-72.
32. BORDERIE P, MARCELLI C, LERAY H, MOURAD G, HERISSON C, MION C, SIMON L. Ruptures spontanées du tendon d'Achille après transplantation rénale : rôle favorisant des fluoroquinolones. *Rev Rhum*, 1992, 10, 652.
33. BORGATTI PP, LUSENTI T, FRANCO V, ANELLI A, BRANCACCIO D. Guyon's syndrome in a long-term haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*, 1991, 6, 734-735.
34. BOURQUELOT P. Abords vasculaires pour l'hémodialyse : fistules et pontages artérioveineux. *Méd Thér*, 1998, 4, 567-577.
35. BOUTEILLER G, CARRIE D, LE PARC JM, DURAND D. Le SAPPIC : une complication ostéo-articulaire propre à la transplantation d'organe. In : Hérisson Ch, Enjalbert M, Chantraine A, eds. *Greffes, Transplantations et Médecine de Réadaptation*, Paris, Masson, 1997, 16-23.
36. BOUTEILLER G, LLOVERAS JJ, CONDOURET J, DURROUX R, DURAND D. Syndrome algique polyarticulaire probablement induit par la ciclosporine (SAPPIC) chez trois transplantés rénaux et un transplanté cardiaque. *Rev Rhum*, 1989, 56, 753-755.
37. BRADLOW A, THOMPSON JF, MORRIS PJ, WATSON NA. Multiple spontaneous ruptures of tendons in renal transplant recipients. *British Med Journal*, 1984, 288, 364-365.
38. BRIGGS WA, HAMPERS C, MERRILL JP, HAGER EB, WILSON RE, BIRTCH AG, MURRAY JE. Aseptic necrosis in the femur after renal transplantation. *Ann Surg*, 1972, 175, 282-287.
39. BRUNO C VANDE BERG, MALGHEM J, GOFFIN E, DUPREZ TP, MALDAGUE B. Transient epiphyseal lesions in renal transplant recipients : presumed insufficiency stress fractures. *Radiology*, 1994, 191, 403-407.
40. BUTTERLY DW, QUARLES LD. Osseous complications of renal transplantation. *Seminars in Dialysis*, 1996, 9, 353-359.
41. CAGLAR M, ADEERA L. Factors affecting bone mineral density in renal transplant patients. *Ann Nucl Med*, 1999, 13, 141-145.

42. CAMPISTOL JM, MUNOZ-GOMEZ J, OPPENHEIMER F, RICARD MJ, VILARDELL J, ANDREU J. Renal transplantation for dialysis arthropathy. *Lancet*, 1988, 2, 900.
43. CHARHON SA, CHAVASSIEUX MC, CHAPUY MC et Al. Traitement par la desferrioxamine de l'ostéomalacie par intoxication à l'aluminium. *Presse Méd*, 1986, 15, 55-59.
44. CHARY-VALCKENAERE I, FENER P, JOUZEAU J, NETTER P, PAYAN E, FLOQUET J, BURNEL D, KESSLER M, POUREL J, GAUCHER A. Experimental articular toxicity of aluminium compounds in vivo. *J Rheumatol*, 1994, 21, 1542-1547.
45. CHASLERIE A, BANNWARTH B, LANDREAU JM, YVER L, BEGAUD B. Ruptures tendineuses et fluoroquinolones : un effet indésirable de classe. *Rev Rhum Mal Ostéoartic*, 1992, 59, 297-298.
46. CHENG EY, KLIBANOFF JE, ROBINSON HJ, BRADFORD DS. Total hip arthroplasty with cement after renal transplantation. Long-term results. *J Bone Joint Surg Am*, 1995, 77, 1535-1542.
47. CIRINCIONE RJ, BAKER BE. Tendon ruptures with secondary hyperparathyroidism. *J Bone Joint Surg*, 1975, 57A, 852.
48. CLAUDON M, REGENT D, GAUCHER A, KESSLER M, FABRE JL, GRIGNON B, NETTER P. MR patterns of dialysis arthropathy. *J Comput Assist Tomogr*, 1990, 14, 968-974.
49. COEN G. Fracturing osteoporosis after kidney transplantation. What are the options ? *Nephrol Dial Transplant*, 1996, 11, 567-569.
50. COHEN-SOLAL ME, DE VERNEJOUL MC. Les nouveaux marqueurs du remodelage osseux. *Actual Rhumatol*, 1997, 209-216.
51. CONCEICAO SC, WILCONSON R, FEEST TG, OWEN JP, DEWAR J, KEER DNS. Hypercalcemia following renal transplantation : causes and consequences. *Clin Nephrol*, 1981, 16, 235-244.
52. COTORRUELO JG, DE FRANCISCO A, CANGA A and al. The influence of immunosuppression on the prevalence of aseptic bone necrosis after renal transplantation. *Transplant Proc*, 1991, 23, 2199-2200.
53. CVETKOVIC M, MANN GN, ROMERO DR, LIANG XG, MA Y, JEE WSS, EPSTEIN S. The deleterious effects of long-term cyclosporine A, cyclosporine G, and FK 506 on bone mineral metabolism in vivo. *Transplantation*, 1994, 57, 1231-1237.
54. DAVIDSON JK, TSAKIRIS D, BRIGGS JD and al. Osteonecrosis and fractures following renal transplantation. *Clin Radiol*, 1985, 36, 27-35.
55. DE VERNEJOUL MC, BELENGUER R, HALKIDON H, BUISINE A, BIELAKOFF J, MIRAVET L. Histomorphometric evidence of deleterious effect of aluminium on osteoblasts. *Bone*, 1985, 6, 15-20.

56. DEGLISE-FAVRE A, HIESSE C, CHARPENTIER B. Place de la ciclosporine dans la transplantation rénale. *Rev Prat*, 1993, 43, 737-741.
57. DEMEURE MJ, Mc GEE DC, WILKES W, QUAN-YANG D, CLARK OH. Results of surgical treatment for hyperparathyroidism associated with renal disease. *Am J Surg*, 1990, 160, 337-340.
58. DEW MA and al. Does transplantation produce quality of life benefits ? A quantitative analysis of literature. *Transplantation*, 1997, 64, 1261-1273.
59. DOMENECH B, RAILHAC JJ. Imagerie de l'ostéonécrose de la tête fémorale. *Réflexions Rhumatologiques*, 2000, 4, 13-17.
60. DONCK JB, SEGAERT MF, VANRENTERGHEM YF. Fluoroquinolones and Achilles tendinopathy in renal transplant recipients. *Transplantation*, 1994, 58, 736-737.
61. DOURY P, WENDLING D, PATTIN S, EULRY F, DELMAIRE P, ABOUKRAT P, ROOLAND Y, LELOIRE O. Algodystrophies sévères et extensives et tumeurs malignes. *Rev Rhum*, 1987, 54, 621-626.
62. DRÜEKE T, ZINGRAFF J. The dilemma of parathyroidectomy in chronic renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1994, 3, 386-395.
63. DRUEKE T. Will bone disease still remain one of the most serious complications in dialysis patient ? *Nephrol Dial Transplant*, 1995, 10, 16-19.
64. DUBOST JJ, FOURCADE J, SOUBRIER M, RISTORI JM, SAUVEZIE B, DETEIX P. Douleurs épiphysaires à la ciclosporine chez les transplantés rénaux. *Néphrologie*, 1997, 18, 17-22.
65. DUMOLARD A, GAUDIN P, RAFFARD B, MALLARET M, BOITARD M, PHELIP X. Tendinopathies et fluoroquinolones. *Méd Thé*, 1997, 3, 69-75.
66. DUMOULIN G, HORY B, NGUYEN NU, BRESSON C, FOURNIER V, BOUHADDI M, CHAPOLIN JM, SAINT-HILLIER Y, REGNARD J. No trend toward spontaneous improvement of persistent hyperparathyroidism and high bone turnover in normocalcemic long-term renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 1997, 29, 746-753.
67. DUMOULIN G, HORY B, NGUYEN NU, HENRIET MT, BRESSON C, REGNARD J, SAINT-HILLIER Y. Lack of evidence that cyclosporine treatment impairs calcium-phosphorus homeostasis and bone remodeling in normocalcemic long-term renal transplant recipients. *Transplantation*, 1995, 59, 1690-1694.
68. DUQUESNOY B, FLIPO RM, LEROY R, WEMEAU JP. Ostéopathies endocriniennes. *Encycl Méd Chir (Paris, France), Appareil locomoteur*, 1990, 14-025-A-10, 10 p.
69. DURIEUX S. L'ostéoporose des transplantations d'organes. *La Lettre du Rhumatologue*, 2000, 260, 30-35.

70. EISENBERG B, COATES GG, HOLDER LR. Technetium-99m MDP bone scan and MRI correlation in the detection of occult bone infarction. *Clin Nucl Med*, 1994, 19, 1104-1105.
71. ELMSTEDT E, SVAHN T. Skeletal complications following renal transplantation. *Acta Orthop Scand*, 1981, 52, 279-286.
72. ESCHARD JP, GOVINDARAJU S, BROCHOT P, TOUPANCE O, LAVAUD S, CHANARD J, ETIENNE JC. Manifestations ostéo-articulaires induites par la ciclosporine. Etude prospective d'une série homogène de 18 greffés rénaux. In : Gaucher A, Netter P, Pourel J, Régent D, Mainard D, Gilet P, eds. *Actualités en Physiopathologie et Pharmacologie Articulaires*. Paris, Masson, 1993, 75-82.
73. EZAITOUNI F, WESTEEL PF, FARDELLONE P, MAZOUZ H, BRAZIER M, EL ESPER I, SEBERT JL, PETIT J, WESTEEL A, PRUNA A, FOURNIER A. Stabilité à long terme de la densité minérale osseuse des transplantés rénaux sous ciclosporine et faibles doses de corticoïdes. Rôle protecteur de la ciclosporine ? *Presse Méd*, 1998, 27, 705-712.
74. FALLER B. Nouvelles techniques de dialyse péritonéale et leur évaluation. In : Grünfeld JP, eds. *Actualités Néphrologiques Necker*, Paris : Flammarion, 1997, 35-80.
75. FARDELLONE P. Complications rhumatologiques de l'hémodialyse chronique. Thèse Médecine, Amiens, 1985.
76. FELSON DT, ANDERSON JJ. Across-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. *Lancet*, 1987, 1, 902-906.
77. FENDER P, WEILL A, PAÏTA M. L'insuffisance rénale terminale et le système d'information du Régime général de l'Assurance Maladie. Symposium Gambro, Grenoble, 1999, XX, 20-27 (non publié).
78. FICAT RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone J Surg*, 1985, 67-B, 3-9.
79. FINK B, DEGENHARDT S, PASELK C, SCHNEIDER T, MODDER U, RUTHER W. Early detection of avascular necrosis of the femoral head following renal transplantation. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1997, 116, 151-156.
80. FLIPO RM, LE LOËT X, SIAME JL, BENOIT J, GOUTALLIER D, DUQUESNOY B, BARDIN T. Arthropathies destructrices des mains chez les patients hémodialisés chroniques : 7 cas avec étude anatomopathologie. *Rev Rhum [Ed Fr]*, 1995, 62, 253-259.
81. FOURNIER A, MARIE A, EI ESPER N, YVERNEAU-HARDY P, HUE P, GHAZALI A, BOUZERNIDJ M, ACHARD JM, WESTEEL PF, BOUDAILLIEZ B, MORINIERE Ph. Ostéodystrophie rénale, aspects clinico-radiologiques, physiopathologie et traitement. Editions Techniques. *Encycl Méd Chir (Paris, France)*, Néphrologie-Urologie, 18-043-C-10, 1994, 16 p.

82. FOURNIER A, MORINIERE P, WESTEEL PF et Al. Ostéodystrophie rénale. In : Bardin T, Kuntz D, Thérapeutique Rhumatologique, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1995, 255-268.
83. FRANCK JL, BOUTEILLER G, CHAGNAUD Ph, SAPENE M, GAUTIER D. Rupture des tendons d'Achille chez deux adultes traités par péfloxacin dont un cas bilatéral. Rev Rhum Mal Ostéoartic, 1991, 58, 904.
84. FRIES D, DRUET P. Insuffisance rénale chronique. In : Maladies Rénales. Paris, Hermman, 1992, 401-402.
85. FRYER JP, GRANGER DK, LEVENTHAL JR, GILLINGHAM K, NAJARIAN JS, MATAS AJ. Steroid-related complications in the cyclosporine era. Clin Transplant, 1994, 8, 224-229.
86. GARRIGUE V, MOURAD G. Manifestations ostéo-articulaires après transplantation rénale. In : Hérisson Ch, Enjalbert M, Chantraine A, eds. Greffes, Transplantations et Médecine de Réadaptation, Paris, Masson, 1997, 147-150.
87. GAUCHER A, KESSLER M, NETTER P, AZOULAY E, PERE P, MUR JM. Dialysis arthropathy : the effect of age. J Rheumatol, 1988, 15, 1880-1881.
88. GAUCHER A, KESSLER M, NETTER P. Arthropathie du dialysé et amylose $\beta 2$ M. Rev Rhum [Ed Fr], 1995, 62, 235-237.
89. GAUCHER A, KESSLER M, NETTER P. Complications ostéo-articulaires des hémodialysés. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Appareil locomoteur, 14-276-A-10, 1997, 5 p.
90. GAUCHER A, KESSLER M, NETTER P. Dialysis-associated arthropathy. Can we prevent it ? Can it be treated ? J Rheumatol, 1992, 19, 1659-1662.
91. GAUDIN Ph, JUVIN R, MAURIZI J, VIATEL P, CORDONNIER D, DAL-SOGLIO S, VINCENT F, PHELIP X. Transplantation rénale et algodystrophie. A propos de 7 observations. Rev Rhum, 1991, 58, 685.
92. GERSTER JC. Rhumatisme apatitique. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Appareil locomoteur, 14-271-B10, 1998, 5 p.
93. GEUSENS P, DEQUEKER J. Locomotor side-effects of corticosteroids. Baillière's Clinical Rheumatology, 1991, 5, 99-118.
94. GHOSH P, SICA A, CIPPITELLI M, SUBLESKI J, LAHESMAA LR, YOUNG HA, RICE MR. Activation of nuclear factor of activated T-cells in a cyclosporin A-resistant pathway. J Biol Chem, 1996, 271, 7700-7704.
95. GHYSEN J, PIRSON Y, ROMBOUTS JJ, SQUIFFLET JP, ALEXANDRE GPJ, VAN YPERSELE DE STRIHOUC. Rupture non traumatique de tendon d'Achille après transplantation rénale. Presse Méd, 1985, 14, 1652-1654.

96. GILLET P, BLUM A, HESTIN D, POUREL J, PIERFITTE C, MAINARD D, KESSLER M, NETTER P. Magnetic resonance imaging may be an asset to diagnose and classify fluoroquinolone-associated Achilles tendinitis. *Fundam Clin Pharmacol*, 1995, 9, 52-56.
97. GILLET P, BLUM A, PIERFITTE C, POUREL J, KESSLER M, NETTER P, ROYER RJ, GAUCHER A. Fluoroquinolone-associated Achilles tendinitis : MRI findings. *Arthritis Rheum*, 1993, 39, S163.
98. GOFFIN E, PIRSON Y, VANDE BERG B, VAN YPERSELE DE STRIHOU C. Distal lower limb bone pain after renal transplantation. *Transplantation*, 1996, 1426-1428.
99. GOFFIN E, VANDE BERG B, PIRSON Y, MALGHEM J, MALDAGUE B, VAN YPERSELE DE STRIHOU C. Epiphyseal impaction as a cause of severe osteoarticular pain of lower limbs after renal transplantation. *Kidney Int*, 1993, 44, 98-106.
100. GOFFIN E, VANDE BERG B, PIRSON Y, MALGHEM J, MALDAGUE B, VAN YPERSELE DE STRIHOU C. Epiphyseal microfractures after renal transplantation : a clinical and imaging description of a new syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 1992, 976.
101. GOLPER T, CHURCHILL D, BURKART J, FIRANEK C, GEARY D, GOTCH F, MOORE L, NOLPH K, WARADY B. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy. New-York, National Kidney Foundation, 1997.
102. GOLPER TA. The Rationale for Healthy Start Dialysis. *Blood Purif*, 1999, 17, 1-9.
103. GONZALEZ MT, BONNIN R, CRUZADO JM, GARCIA R, MORESO F, FULLADOSA X, ALSINA J, NAVARRO MA, GRINO JM. Course of three biochemical bone markers after kidney transplantation. *Transplant Proc*, 1995, 27, 2266-2271.
104. GONZALEZ MT, GONZALEZ C, GRINO JM, CASTALAO AM, MARINOSO ML, SERRANO S, BONNIN R, CARRERAS L, ALSINA J. Long-term evolution of renal osteodystrophy after kidney transplantation : comparative study between intact PTH levels and bone biopsy. *Transplant Proc*, 1990, 22, 1407-1411.
105. GRIFFITHS HJ, ENNIS JT, BAILEY G. Skeletal changes following renal transplantation. *Radiology*, 1974, 113, 621-626.
106. GROTZ WH, MUNDINGER FA, GUGEL B, EXNER V, KIRSTE G, SCHOLLMEYER PJ. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 1994, 58, 912-915.
107. GROTZ WH, MUNDINGER FA, GUGEL B, EXNER V, REICHELT A, SCHOLLMEYER PJ. Missing impact of cyclosporine on osteoporosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 1994, 26, 2652-2653.
108. GROTZ WH, MUNDINGER FA, GUGEL B, EXNER VM, KIRSTE G, SCHOLLMEYER PJ. Bone mineral density after kidney transplantation. *Transplantation*, 1995, 59, 982-986.

109. GROTZ WH, MUNDINGER FA, RASENACK J, SPEIDEL L, OLSCHIEWSKI M, EXNER VM, SCHOLLMAYER PJ. Bone loss after kidney transplantation : a longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, 10, 2096-2100.
110. GUERIN C, CYWINER-GOLENZER C, AMOUROUX J. L'infarctus osseux. *Actual Rhumatol*, 1992, 81-87.
111. GUTMAN RA, STAED WW, ROBINSON RR. Physical activity and employment status on maintenance dialysis. *N Engl J Med*, 1991, 304, 309-313.
112. HAAJANEN J, SAARINEN O, LAASONEN N, KUHLBACK B, EDGREN J, SLATIS P. Steroid treatment and aseptic necrosis of the femoral head in renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 1984, 16, 1316-1319.
113. HAINES JF. Bilateral rupture of the Achilles tendon in patients on steroid therapy. *Ann Rheum Dis*, 1983, 42, 652.
114. HALTER S, DE LISA J, STOLOV W. Carpal tunnel syndrome in chronic renal dialysis patients. *Arch Phys Med Rehabil*, 1981, 62, 197-201.
115. HARDOUIN P, FLIPO RM, FOISSAC-GEGOUX P, LECOMTE-HOUCKE M, DUQUESNOY B, DELCAMBRE B. Aspects actuels de la pathologie ostéo-articulaire des hémodialisés. Etude d'une population de 80 patients. *Rev Rhum Mal Ostéoartic*, 1987, 54, 469-473.
116. HARRINGTON KD, MURRAY WR, KOUNTZ SL, BELZER FO. Avascular necrosis of bone after renal transplantation. *N Engl J Med*, 1976, 294, 397.
117. Haut Comité de la Santé Publique. 1997. Avis sur la prévention de l'insuffisance rénale chronique et son diagnostic précoce. Paris : Editions ENSP, 27 p. (coll. Avis et Rapports).
118. HAYEM G. Infarctus osseux. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Appareil locomoteur*, 1996, 14-029-A-40, 4 p.
119. HELD PJ, PAULY MV, DIAMOND L. Survival analysis of patients undergoing dialysis. *JAMA*, 1987, 257, 645-650.
120. HERVE JP, CLEDES J, BOURBIGOT J, GUILLODO MP, PENNEC Y, LEGRAND O, LEROY JP, LEBARS C. Apparition d'une amylose généralisée au cours de l'hémodialyse. A propos d'une observation. *Néphrologie*, 1984, 5, 92-93.
121. HESTIN D, MAINARD D, PERE P and al. Spontaneous bilateral rupture of the Achilles tendon in a renal transplant recipient. *Nephron*, 1993, 65, 491-492.
122. HODSMAN AB, SHERRAD DJ, WONG EG and Al. Vitamin D resistant osteomalacia in hemodialysis patients lacking secondary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med*, 1981, 94, 629-637.

123. HORBER FF, CASEZ JP, STEIGNER U, CZERNIAK A, MONTANDON A, JAEGER P. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Miner Res*, 1994, 9, 1-9.
124. HUTCHINSON TA, THOMAS CD, MAC GIBBON B. Predicting survival in adults with end-stage renal disease : An age equivalent index. *Ann Intern Med*, 1982, 96, 417-423.
125. IBEL LS, ALFREY AC, HUFFER WE, WEIL R. Aseptic necrosis of bone following renal transplantation : experience in 194 transplant recipients and review of the literature. *Medicine*, 1978, 57, 25-45.
126. INSALACO P, PERE P, FRIMAT L, HESTIN D, KESSLER M, POUREL J. Syndrome algique polyarticulaire probablement induit par le tacrolimus (SAPPIT) chez deux patients transplantés rénaux. *Rev Rhum [Ed Fr]*, 2000, 67, 321.
127. ISAACS KL. Severe bone pain as an adverse effect of cyclosporin therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 1998, 4, 95-97.
128. JACQUELINET C, COHEN S, NOËL C, LANDAIS P. Pour une nouvelle stratégie de prélèvement d'organes : une priorité de santé publique. *Méd Thér*, 1998, 4, 589-593.
129. JACQUELINET C, MORNEX JF. Greffe d'organe : indications et principaux résultats en France. *Rev Prat*, 1997, 47, 32-37.
130. JADOUL M, MALDACHE B, PIRSON Y, VAN YPERSELE DE STRIHOU C. Renal transplantation for dialysis arthropathy. *Lancet*, 1988, 2, 849.
131. JAVIER RM, SIBILIA J, KUNTZ JL. Ostéopathies médicamenteuses. *La Lettre du Rhumatologue*, 2000, 262, 21-27.
132. JOLY D, ANGLICHEAU D, OUALIM Z, JUNGERS P. Prise en charge clinique de l'insuffisance rénale chronique. *Méd Thér*, 1998, 4, 543-552.
133. JONES PBB, BERSTEIN RM. Bone pain after organ transplantation. *Arthritis Rheum*, 1994, 37, S273.
134. JORGENSEN C, ANAYA JM, DIDRY C, CANOVAS F, SERRE I, BALDET P, RIBARD P, KAHN MF, SANY J. Arthropathies et tendinopathie achilléenne induites par la péfloxacin. A propos d'une observation. *Rev Rhum*, 1991, 58, 623-625.
135. JULIAN BA, BENFIELD M, QUARLES LD. Bone loss after organ transplantation. *Transplant Rev*, 1993, 7, 82-95.
136. JULIAN BA, LASKOW DA, DUBOVSKY J, DUBOVSKY EV, CURTIS JJ, QUARLES LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med*, 1991, 325, 544-550.
137. JULIAN BA, QUARLES LD, NIEMANN KMW. Musculoskeletal complications after renal transplantation : pathogenesis and treatment. *Am J Kidney Dis*, 1992, 19, 99-120.

138. JUNGERS P, CHAUVEAU D, DESCAMPS-LATSCHA B and Al. Age and gender-related incidence of chronic renal failure in french urbean area : a prospective epidemiologic study. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, 11, 1542-1546.
139. JUNGERS P, GIRAUD E, CHEVEAU P, GEFFRIAUD-RICOUARD C, MAN NK, ALTMAN JJ, JACOBS C, GRÜNFELD JP. Démographie et incidence de l'insuffisance rénale chronique en Ile-de-France. *Néphrologie*, 1996, 17, 429-434.
140. JUNGERS P, SKHIRI H, ZINGRAFF J, MULLER S, FUMERON C, GIATRAS I, TOUAM M, NGUYEN AT, MAN NK, GRÜNFELD JP. Bénéfices de la prise en charge néphrologique précoce de l'insuffisance rénale chronique. *Presse Méd*, 1997, 26, 2-5.
141. JUVIN R, PHELIP X, VIATEL P, TROUSSIER B, DAL-SOGLIO S, CORDONNIER D. Algodystrophie extensive des membres inférieurs chez un transplanté rénal. In : Gaucher A, Pourcel J, Netter P, Kessler M, eds. *Actualités en Physiopathologie et Pharmacologie Articulaires*. Paris, Masson, 1989, 356-360.
142. KAHN MF, HAYEM G. Tendons et fluoroquinolones des problèmes non résolus. *Rev Rhum [Ed Fr]*, 1997, 64, 511-513.
143. KESSLER M, HESTIN D, AYMARD B, MAINARD D, CLAUDON M, NETTER P, GAUCHER A. Carpal tunnel syndrome with β 2-microglobulin amyloid deposits and erosive arthropathy of the wrist and spine in a uraemic patient before chronic haemodialysis [letter]. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, 10, 298-299.
144. KESSLER M, NETTER P, AZOULAY E, MAYEUX D, PERE P, GAUCHER A. Dialysis-associated arthropathy : a multicentre survey of 171 patients receiving haemodialysis for over 10 years. *Br J Rheumatol*, 1992, 31, 157-162.
145. KESSLER M, NETTER P, DELONS S, GRIGNON B, CAO HUU T, CHANLIAU J, PERE P, POIGNET JL, BENOIT J, GAUCHER A. Complications articulaires chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés depuis plus de 10 ans. Quarante cas. *Presse Méd*, 1988, 17, 679-682.
146. KESSLER M, NETTER P, GAUCHER A. Outcome of dialysis-associated arthropathy and dialysis-related β 2-microglobulin amyloidosis after renal transplantation. *Rev Rhum [Engl Ed]*, 1994, 61, 93S-96S.
147. KESSLER M. Insuffisance rénale chronique. *Rev Prat*, 1998, 48, 1457-1463.
148. KESSLER M. Intérêt de la prise en charge précoce du patient en insuffisance rénale chronique. *Presse Méd*, 1997, 26, 1340-1342.
149. KHAN IH, CATO GRD, EDWARD N, MACLEOD AM. Chronic renal failure : factors influencing nephrology referral. *Q J Med*, 1994, 87, 559-564.
150. KIM H, CHANG K, LEE T, KWON J, PARK S. Bone mineral density after renal transplantation. *Transplant Proc*, 1998, 30, 3029-3030.

151. KINNAERT P, HOUBEN JJ, VEREERSTRAETEN P, TOUSSAINT C, VAN GEERTRUYDEN J. Ostéonécrose aseptique après transplantation rénale. *Presse Méd*, 1983, 12, 1971-1975.
152. KOPECKY KK, BRAUNSTEIN EM, BRANDT KD, FILO RS, LEAPMAN SB, CAPELLO WN, KLATTE EC. Apparent avascular necrosis of the hip : appearance and spontaneous resolution of MR findings in renal allograft recipients. *Radiology*, 1991, 179, 523-527.
153. KOUVALCHOUK JF, HASSAN E. Pathologie du tendon d'Achille : tendinopathies – ruptures – plaies. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Appareil locomoteur*, 1999, 14-090-A-10, 12 p.
154. KUNTZ D, NAVEAU B, BARDIN T, DRÜEKE T, TREVES R, DRYLL A. Destructive spondylarthropathy in hemodialyzed patients. *Arthritis Rheum*, 1984, 27, 369-385.
155. KURER M, BAILLOD R, MADGWICK J. Musculoskeletal manifestations of amyloidosis. *J Bone Joint Surg*, 1991, 73B, 271.
156. LAFFORGUE P, SCHIANO A, ACQUAVIVA PC. Les infarctus osseux, ou ostéonécroses aseptiques métaphysaires et diaphysaires « des os longs ». Mise au point et apport de nouvelles imageries. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 1990, 57, 359-366.
157. LAFFORGUE P. Nécrose non-traumatique de la tête fémorale. *Rev Rhum (suppl pédagogique) [Ed Fr]*, 1999, 66, 19SP-29SP.
158. LANDAIS P, STENGEL B, FUMERON C, JACQUELINET C. L'insuffisance rénale terminale traitée en France : épidémiologie et système d'information. *Méd Thér*, 1998, 4, 533-542.
159. LANDAIS P. L'insuffisance rénale terminale : un défi pour la santé publique. *Méd Thér*, 1998, 4, 531-532.
160. LANDMANN J, RENNER N, GÄCHTER A, THIEL G, HARDER F. Cyclosporin A and osteonecrosis of the femoral head. *J Bone J Surg*, 1987, 69A, 1226-1228.
161. LAUSTEN GS, JENSEN PK, OLGAARD K. Necrosis of the femoral head after kidney transplantation. *Acta Orthop Scand*, 1988, 59, 650-654.
162. LAUSTEN GS, LEMSER T, JENSEN PK, EGFJORD M. Necrosis of the femoral head after kidney transplantation. *Clin Transplantation*, 1998, 12, 572-574.
163. LE PARC JM, MONTEIRO I. Syndrome douloureux polyépiphysaire chez les transplantés rénaux traités par ciclosporine. *Rev Rhum [Ed Fr]*, 1995, 62, 728.
164. LEPARC JM, ANDRE T, HELENON O et al. Ostéonécrose de la hanche au cours de la transplantation rénale : évolution de l'état fonctionnel et des aspects en imagerie par résonance magnétique sur trois années (trois cent cinq patients). *Rev Rhum [Ed Fr]*, 1996, 63, 491-500.

165. LERAY H, BORDERIE P, MOURAD G, CANAUD B, MION C. Fluoroquinolones, a risk factor for tendon rupture in older renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 1991, 8, 1043.
166. LERAY H, MOURAD G, CHONG G, MARCELLI C, BORDERIE P, MION C. Ruptures spontanées du tendon d'Achille après transplantation rénale : rôle des fluoroquinolones. *Presse Méd*, 1993, 22, 1834.
167. LEVY M, STENGER B, SIMON P. Epidémiologie des maladies rénales. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Néphrologie-Urologie*, 18025-A-10, 1997, 12 p.
168. LIMBACH FX, JAVIER-MODER RM, MOULIN B, KUNTZ JL. Une grosse épaule douloureuse chez l'hémodialysé : la calcinose pseudo-tumorale. *La Lettre du Rhumatologue*, 1999, 249, 26-29.
169. LIN HY, ROCHER LL, McQUILLAN MA, SCHMALTZ S, PALELA TD, FOX IH. Cyclosporine-included hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*, 1989, 321, 287-292.
170. LIOTE F, BARDIN T. La goutte en 1997. *Actual Rhumatol*, 1997, 21-35.
171. LIOTE F, FARGE D. Complications ostéo-articulaires après transplantation. In : Godeau P, Herson S, Piette JC. *Traité de Médecine*, 3^{ème} édition, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1996, 2843-2846.
172. LOEUILLE D. Apport de l'IRM dans le diagnostic et le suivi des tendinopathies achilléennes induites par les fluoroquinolones. 117 p. Thèse Médecine, Nancy, 1996, 96 NAN 1.1.
173. LOTEM M, BERNHEIM J, CONFORTY B. Spontaneous rupture of tendons. A complication of hemodialyzed patients treated for renal failure. *Nephron*, 1978, 21, 201-208.
174. LUCAS V, HOURMANT M, SOULILLOU JP, ROSSARD A, PROST A. Douleurs osseuses épiphysaires rapportées à la ciclosporine A chez 28 transplantés rénaux. *Rev Rhum*, 1990, 57, 79-84.
175. LUCAS VP, PONGE TD, PROUGASTEL-LUCAS ML, GLEMAIN P, HOURMANT M, SOULILOU JP. Musculoskeletal pain in renal transplant recipients. *N Engl J Med*, 1991, 325, 1449-1450.
176. LUKERT BP, RAISZ LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis : pathogenesis and management. *Ann Intern Med*, 1990, 112, 352-364.
177. M'BAPPE P, HAYEM G, KAHN MF. Effets indésirables des quinolones sur l'appareil locomoteur. *Actual Rhumatol*, 1993, 302-310.
178. MALDAGUE B, VANDE BERG B, LECOUVET F, MALGHEM J. Ostéonécrose, algodystrophie et fractures de contrainte de la tête fémorale : similitudes et différences. *Rev Rhum [Ed Fr]*, 1998, 65, 133S-142S.

179. MALLUCHE HH, SMITH AJ, ABREO K, FAUGERE MC. The use of the desferrioxamine in management of aluminum accumulation in bone in patients with renal failure. *N Engl J Med*, 1984, 311, 140-144.
180. MANKIN HJ. Non traumatic necrosis of bone. *N Engl J Med*, 1992, 326, 1473-1479.
181. MARICHAL J, FALLER B, BRIGNON P. Arthropathies des dialysés. La méthode d'épuration extra-rénale n'est pas en cause. *Presse Méd*, 1988, 17, 1265-1266.
182. MARLIN-SCHERTZ L. Le syndrome du canal carpien chez le dialysé chronique : critère d'amylose β 2-microglobulinique ? Etude rétrospective de 39 canaux carpiens opérés. 148 p. Thèse Médecine, Nancy, 1998, 98 NAN 1.1.
183. MASCHIO G, OLDRIZZI L, RUGINE C. Is there a point of « no return » in progressive renal disease ? *J Am Soc Nephrol*, 1991, 2, 832-840.
184. MASSARI PU, GARAY G, ULLA MR. Bone mineral content in cyclosporine-treated renal transplant patients. *Transplant Proc*, 1994, 26, 2646-2648.
185. MASSON C, AUDRAN M. Algodystrophie. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Appareil locomoteur*, 1999, 14-286-A-10, 13 p.
186. MASSRY J, BLUESTONE R, KLINENBERG J, COBURN J. Abnormalities of the musculoskeletal system in hemodialysis patients. *Semin Arthritis Rheum*, 1975, 4, 321-349.
187. MAZIERES B. Facteurs pronostiques de l'ostéonécrose de la tête fémorale. *Réflexions Rhumatologiques*, 2000, 4, 9-12.
188. MAZIERES B. Ostéonécrose de la tête fémorale. *Rhum Europe*, 1999, 28, 68-72.
189. McINTYRE HD, MENZIES B, RIGBY R, PERRY-KEENE DA, HAWLEY CM, HARDIE IR. Long-term bone loss after renal transplantation : comparison of immunosuppressive regimens. *Clin transplantation*, 1995, 9, 20-24.
190. MEEMA HE, MEEMA S, OREOPOULOS DG. Periosteal resorption of finger phalanges : radial versus ulnar surfaces. *J Can Assoc Radiol*, 1978, 29, 175-178.
191. MENEGHELLO A, BERTOLI M. Tendon disease and adjacent bone erosion in dialysis patients. *Br J Radiol*, 1983, 56, 915-920.
192. MESSA P, SINDICI C, CANNELLA G, MIOTTI V, RISALITI A, GROPUZZO M, DI LORETO PL, BRESADOLA F, MIONI G. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int*, 1998, 54, 1704-1713.
193. METSELAAR HJ, VAN STEENBERGE EJP, BIJNEN AB, JEEKEL JJ, VAN LINGE B, WEIMAR W. Incidence of osteonecrosis after renal transplantation. *Acta Orthop Scand*, 1985, 56, 413-415.
194. MEYS E, DELMAS PD. Complications ostéo-articulaires des transplantations d'organes. *Rev Prat*, 1994, 44, 459-462.

195. MOREIN G, GOLDSCHMIDT Z, PAUKER M, SEELENFREUND M, ROSENFELD JB, FRIED A. Spontaneous tendon ruptures in patients treated by chronic hemodialysis. *Clin Orthop*, 1977, 124, 200-213.
196. MOREL D, POTAU L, LAFAGE MH, SENIUTA P, DE PRECIGOUT V, MERVILLE P, DEHAIS J, APARICIO M. Algodystrophie après transplantation rénale. In : Gaucher A, Pourel J, Netter P, Kessler M, eds. *Actualités en Physiopathologie et Pharmacologie Articulaires*. Paris, Masson, 1989, 360-366.
197. MOREL D, POTAU L, LAFAGE MH, SENUITA P, DE PRECIGOUT V, MERVILLE P, DEHAIS J, APARICIO M. Sympathetic reflex algodystrophy following kidney transplantation. *Clin Transplantation*, 1989, 3, 228-232.
198. MOREL Ph. FK 506 : un nouvel immunosuppresseur en transplantation. *Méd et Hyg*, 1994, 52, 2110-2114.
199. MOSIMANN F. Avènement de la transplantation d'organes. *Rev Méd Suisse Romande*, 1999, 119, 1013-1016.
200. MOTTA I, HEMAR A, DAUTRY-VARSAT A, TRUFFA-BACHI P. Mode d'action de la ciclosporine A : effets sur les réponses immunitaires. *Ann Inst Pasteur*, 1991, 3, 197-204.
201. MOURAD G. Ostéonécroses aseptiques et transplantation rénale. In : Simon L, Pelissier J, Hérisson Ch, eds. *Actualités en Réadaptation Fonctionnelle*. Paris, Masson, 1990, 162-166.
202. MOVSOVITZ C, EPSTEIN S, FALLON M, ISMAIL F, THOMAS S. Ciclosporin A in vivo produces severe osteopenia in the rat : effect of dose and duration of administration. *Endocrinology*, 1988, 123, 2571-2577.
203. MOVSOVITZ C, SCHLOSBERG M, EPSTEIN S, ISMAIL F, FALLON M, THOMAS S. Combined treatment with cyclosporin A and cortisone acetate minimizes the adverse bone effects of either agent alone. *J Orthop Res*, 1990, 8, 635-641.
204. MUNOZ-GOMEZ J, BERGADA-BARADO E, GOMEZ-PEREZ R and Al. Amyloid arthropathy in patients undergoing periodical haemodialysis for chronic renal failure : a new complication. *Ann Rheum Dis*, 1985, 44, 729-733.
205. MUNOZ-GOMEZ J, COLLADO A, GRATACOS J, CAMPISTOL JM, LOMENA F, LLENA J, ANDREU J. Reflex sympathetic dystrophy syndrome of the lower limbs in renal transplant patients treated with cyclosporin A. *Arthritis Rheum*, 1991, 34, 625-630.
206. MURISON MSC, EARDLEY I, SLAPAK M. Tendinitis - A common complication after renal transplantation. *Transplantation*, 1989, 48, 587-589.
207. MURPHY KJ, McPHEE J. Tear of major tendons in chronic acidosis with elastosis. *J Bone Joint Surg*, 1975, 57A, 852.

208. NAIKER IP, GOVENDER S, NAICKER S, DAWOOD S, HAFJEJEE AA, SEEDAT YK. Avascular necrosis of bone following renal transplantation. *S Afr Med J*, 1993, 83, 646-649.
209. NAREDO SANCHEZ E, Balsa Criado A, Sanz Guajardo A, Pantoja Zarza L, Martin Mola E, Gijon Banos J. Leg bone pain syndrome due to cyclosporine in a renal transplant patient. *Clin Exp Rheum*, 1994, 12, 653-656.
210. National institutes of health. Morbidity and mortality of renal dialysis: an NIH Consensus conference statement. *Ann Intern Med*, 1994, 121, 62-70.
211. NEHME D, RONDEAU E, PAILLARD F, MOREAU JF, NUSSAUME O, KANFER A, SRAER JD. Aseptic necrosis of bone following renal transplantation : relation with hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 1989, 4, 123-128.
212. NETTER P, GAUCHER A, DELONS S, BENOIT J, KESSLER M, GILLET P, BURNEL D, GOT C. Aluminum and dialysis arthropathy. *Lancet*, 1988, 1, 886-887.
213. NETTER P, KESSLER M, BURNEL D, HUTIN MF, DELONS S, BENOIT J, GAUCHER A. Aluminum in the joint tissues of chronic renal failure patients treated with regular haemodialysis and aluminum compounds. *J Rheumatol*, 1984, 11, 66-70.
214. NETTER P, STEINMETZ J, GILLET P, KESSLER M, BARDIN T, FENER P, BURNEL D, GAUCHER A, POUREL J, BANNWARTH B. Amorphous aluminosilicates in synovial fluid in dialysis-associated arthropathy. *Lancet*, 1991, 1, 554-555.
215. NICOLUCCI A, CUBASSO D, LABBROZZI D, MARIE D, IMPICCIATORE P, PROCACCINI DA, FORCELLA M, STELLA I, PAPPANI A. Effect of coexistent diseases on survival of patients undergoing dialysis. *ASAIO J*, 1992, 38, 291-295.
216. NISBETH U, LINDH E, LJUNGHALL S, BACKMAN U, FELLSTROM B. Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation*, 1999, 67, 1218-1222.
217. NOORDZIJ TC, LEUNISSEN KML, VAN HOOFF JP. Renal handling of urate and the incidence of gouty arthritis during cyclosporine and diuretic use. *Transplantation*, 1991, 73B, 68-72.
218. NORRIS KC, CROOKS PW, NEBEKER HG and al. Clinical and laboratory features of aluminum related bone disease : differences between sporadic and « epidemic » forms of the syndrome. *Am J Kidney Dis*, 1985, 6, 342-347.
219. PAOLAGGI JB. Ostéonécroses cortisoniques. *Rhumatologie*, 1983, 35, 183-188.
220. PARFREY PS, FARGE D, PARFREY NA, HANLEY JA, GUTTMAN RD. The decreased incidence of aseptic necrosis in renal transplant recipients – A case control study. *Transplantation*, 1986, 41, 182-187.
221. PARLIER-CUAU C, LAREDO JD. -Imagerie de l'ostéonécrose de la tête fémorale : évolution naturelle. *Revue de la littérature. Rev Rhum [Ed Fr]*, 1998, 65, 143S-146S.

222. PATTON PR, PFAFF WW. Aseptic bone necrosis after renal transplantation. *Surgery*, 1988, 103, 63-68.
223. PEIFFER-LABAUGE A, MARCELLI C, MOURAD G, HERISSON C, POULIQUEN M, MION C, SIMON L. Syndrome douloureux des membres inférieurs chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé récemment transplanté. *Rev Rhum*, 1991, 58, 187-191.
224. PERE P, ADOLPHE J, DELGOLFFE C, FROMENT N, GAUCHER A. Ostéonécroses épiphysaires, infarctus osseux multiples et histiocytome fibreux malin. *Rev Rhum Mal Ostéoartic*, 1984, 51, 427-430.
225. PERE P, KESSLER M, PROUTEAU JM, GAUCHER A. Les ostéonécroses des transplantés rénaux. Diminution de fréquence depuis l'utilisation de la ciclosporine. *Presse Méd*, 1989, 18, 896.
226. PERROT S, KAPLAN G, ZIZA JM. Trois cas de tendinite achilléenne sous péfloxaciné dont deux avec rupture. *Rev Rhum Mal Ostéoartic*, 1992, 59, 160.
227. PERTINI F, WAUTERS J, POULENAS I. Carpal tunnel syndrome : a frequent, invalidating, long-term complication of chronic haemodialysis. *Clin Nephrol*, 1984, 21, 98-101.
228. PETIT H, SCHAEVERBEKE T, MALAVIALLE P, MARCE S, ANTOINE JF, JACQ F, WINNOCK S, DEHAIS J. Algodystrophie du pied chez un transplanté hépatique traité par ciclosporine. *Rev Rhum [Ed Fr]*, 1993, 60, 727.
229. PETITCLERC T. Hémodialyse : principes généraux et modalités de traitement. *Méd Thér*, 1998, 4, 557-566.
230. PICHETTE V, BONNARDEAUX A, PRUDHOMME L, GAGNE M, CARDINAL J, OUMET D. Long-term bone loss in kidney transplant recipients : a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis*, 1996, 28, 105-114.
231. PIETSCHMANN P, VYCHTIL A, WOLOSZCZUK W, KOVARIK. Bone metabolism in patients with functioning kidney grafts : increased serum levels of osteocalcin and parathyroid hormone despite normalisation of kidney fonction. *Nephron*, 1991, 59, 533-536.
232. PILMORE H, WALKER R, Mc MILLAN B, PARANJPE D, BERKELEY B. Acute bone pain following renal transplantation : differentiation between benign bone edema and avascular necrosis. *Am J Nephrol*, 1998, 18, 57-60.
233. PIRAINO B, CARPENTER BJ, PUSCHETT JB. Resolution of hypercalcemia and aluminum bone disease after renal transplantation. *Am J Med*, 1988, 85, 728-730.
234. PIRSON Y, GHYSEN J, SQUIFFLET JP, ALEXANDRE GPJ. Multiple spontaneous ruptures of tendons in renal transplant recipients. *British Med Journal*, 1984, 288, 31.

235. PRALLET B, BROYET C, PALLOT-PRADES B, BERTHOUX F, RIFFAT G, ALEXANDRE C. Algodystrophie multiple et récidivante de survenue précoce après transplantation rénale et traitement immunosuppresseur par la ciclosporine. *Rev Rhum Mal Ostéoartic*, 1991, 58, 312.
236. PRENTICE L, THOMAS M, CARROLL G. Post-renal transplant limb pain ; a case control study. *Kidney Int*, 1991, 40, 464.
237. PRINSEAU J, BAGLIN A, BENOIT J, LEPARC JM, GOT C, LOUIS MF, ATTAR B, FRITEL D. β 2-microglobuline et ostéo-arthropathies amyloïdes de l'hémodialysé chronique. *Ann Méd Interne*, 1989, 140, 94-98.
238. RAGNAUD JM, EBRARD A, WONE C. Rupture tendineuse au cours d'une insuffisance rénale chronique. *Presse Méd*, 1984, 13, 1154.
239. RAMSEY-GOLDMAN R, DUNN JE, DUNLOP DD, STUART FP, ABECASSIS MM, KAUFMAN DB, LANGMAN CB, SALINGER MH, SPRAGUE SM. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res*, 1999, 14, 456-463.
240. REINHARDT W, BARTELWORTH H, JOCKENHÖVEL F, SCHMIDT-GAYK H, WITSKE O, WAGNER K, HEEMANN UW, REINWEIN D, PHILIPP T, MANN K. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13, 436-442.
241. RENOULT E, KESSLER M, MATHIEU P. Indications et résultats de la parathyroïdectomie dans le traitement de l'hyperparathyroïdie du dialysé et du transplanté rénal. A propos de 68 observations. *Rev Méd Interne*, 1988, 9, 27-32.
242. RIBARD P, AUDISIO F, DEBANDT M, KAHN MF, PALAZZO E, MEYER O. 5 cas de tendinite d'Achille, dont 2 avec rupture, au cours de traitements par fluoroquinolone. *Rev Rhum Mal Ostéoartic*, 1991, 58, 728.
243. RIBAUD J, LECOCQ J, WOEHLE-JAEGLE ML, VAUTRAVERS P, WOLF P. Tendinopathies d'Achille et transplantation rénale. In : Hérisson Ch, Enjalbert M, Chantraine A, eds. *Greffes, Transplantations et Médecine de Réadaptation*, Paris, Masson, 1997, 150-156.
244. RODINO MA, SHANE E. Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med*, 1998, 104, 459-469.
245. ROZENBERG S, KOEGER AC, BOURGEOIS P. Complications ostéo-articulaires de la transplantation. *Actual Rhumatol*, 1993, 93-102.
246. ROZENBERG S, KOEGER AC, BOURGEOIS P. Manifestations ostéo-articulaires des transplantés. *Encycl Méd Chir (Paris, France), Appareil locomoteur*, 1995, 14-227-A-10, 4 p.
247. RUBIN L, FAM A, RUBENSTEIN J, CAMPBELL J, SAIPHOO C. Erosive azotemic osteoarthropathy. *Arthritis Rheum*, 1984, 27, 1086-1094.

248. RYCKELYNCK JP, LOBBEDEV T, MAZOUZ O, HURAUULT DE LIGNY B. Dialyse péritonéale : principes, modalités techniques et indications. *Méd Thér*, 1998, 4, 578-583.
249. SAISU T, SAKAMOTO K, YAMADA K, KASHIWABARA H, YOKOYAMA T, LIDA S, HARADA Y, IKENOUE S, SAKAMOTO M, MORIYA H. High incidence of osteonecrosis of femoral head in patients receiving more than 2g of intravenous methylprednisolone after renal transplantation. *Transplant Proc*, 1996, 28, 1559-1560.
250. SAKAMOTO M, SHUMIZU K, LIDA S and al. Osteonecrosis of the femoral head : a prospective study with MRI. *J Bone Joint Surg*, 1997, 79, 213-219.
251. SCHWALD N, DEBRAY-MEIGNAN S. Rôle de l'ofloxacine dans la survenue d'un tableau arthromyalgique et polytendineux. *Rev Rhum [Ed Fr]*, 1999, 66, 481-483.
252. SHAIKH SJK, HUTCHINSON AJ, ADAMS JE, GOKAL R. Long-term bone loss in renal transplant recipients on cyclosporine monotherapy. *Kidney Int*, 1997, 52, 1133-1134.
253. SLATOPOLSKY E. The interaction of parathyroid hormone and aluminum in renal osteodystrophy. *Kidney Int*, 1987, 31, 842-854.
254. STARZL TE, MARCHIORO TL, PORTES KA, MOORE CA, RIFKHIND D, WADDELL WC. Renal homotransplantation. Late fonction and complications. *Ann Intern Med*, 1964, 61, 470-497.
255. STEVENS JM, HILSON AJW, SWENY P. Post-renal transplant distal limb bone pain. *Transplantation*, 1995, 305-307.
256. STEWART PJ, GREEN OC, STERN PH. Cyclosporine A inhibits calcemic hormone-induced bone resorption in vitro. *J Bone Min Res*, 1986, 1, 285-291.
257. STONE JH, PETERFY CG, SACK KE. Bone pain in a transplant patient. *Arthritis Rheum*, 1997, 40, 1361-1363.
258. STRAUSS J, MAGNET JL, GUIDET M, PAUL R. Les nécroses osseuses au cours des ostéomalacies. *Rev Rhum*, 1979, 46, 101-109.
259. SUNDARAM M. Renal osteodystrophy. *Skel Radiol*, 1989, 18, 415-426.
260. TAILLANDIER J, ALEMANNI M, SAMUEL D. Complications ostéo-articulaires après transplantation hépatique. *Rev Rhum*, 1991, 58, 361-364.
261. TEITZ C, DE LISA J, HALTER S. Results of carpal tunnel release in renal haemodialysis patients. *Clin Orthop Related Research*, 1985, 198, 197-200.
262. TORREGROSA JV, CAMPISTOL JM. Reflex sympathetic dystrophy syndrome in renal transplant patients. A mysterious and misdiagnosed entity. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14, 1364-1365.

263. UCHIDA H, ANDOH Y, TOMIKAWA S, NISHIMURA Y, NAGANO T and al. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation – report of three cases and comparative study of parathyroid function with secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Transplant Proc*, 1994, 26, 2167-2169.
264. USRDS 1995, Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*, 1995, 26 (suppl 2), 51-68.
265. VALDERRABANO F, JONES E, MALLICK N. Report on management of renal failure in Europe. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, 10, 1S-25S.
266. VALLEE JP. Prélèvement et transplantation d'organes : une mission de santé publique pour les années 2000. *Presse Méd*, 1999, 28, 1296-1301.
267. VAN YPERSELE DE STRIHOU C, JADOUL M, MALGHEIM J, MALDAGUE B, JAMART J. Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. The Working Party on Dialysis Amyloidosis. *Kidney Int*, 1991, 39, 1012-1019.
268. VANDENBROUCKE JM, JADOUL M, MALDAGUE R, HUANO JP, NOEL H, VAN YPERSELE DE STRIHOU C. Possible role of dialysis membrane characteristics in amyloid osteoarthropathy. *Lancet*, 1986, 1, 1210-1211.
269. VEENSTRA DL, BEST JH, HORNBERGER J, SULLIVAN SD, HRICIK DE. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*, 1999, 33, 829-839.
270. VERGER C. La dialyse péritonéale chronique. *Encycl Méd Chir (Paris, France), Rein. Organes génito-urinaires*, 18062 F38, 9-1987, 10 p.
271. VILLAVERDE V, CANTALEJO M, Balsa A, MOLA EM, SANZ A. Leg bone pain syndrome in a kidney transplant patient treated with tacrolimus (FK 506). *Ann Rheum Dis*, 1999, 58, 653-660.
272. WARREN DJ, OTIENO LS. Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent haemodialysis. *Postgrad Med J*, 1975, 51, 450-452.
273. WEINSTABL R, STISKAL M, NEUHOLD A, AAMLID B, HERTZ H. Classifying calcaneal tendon injury according to MRI findings. *J Bone Joint Surg*, 1991, 73B, 683-685.
274. WENDLING D, GUIDET M. Manifestations articulaires et périarticulaires de l'hémodialyse chronique chez l'adulte. *Rev Rhum Mal Ostéoartic*, 1986, 53, 715-721.
275. WEST C, CARPENTER BJ, HAKALA TR. The incidence of gout in renal transplant patients. *Am J Kidney Dis*, 1987, 10, 369-374.
276. WOLPAW T, DEAL CL, FLEMING-BROOKS S, BARTUCCI MR, SCHULAK JA, HRICIK DE. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. *Transplantation*, 1994, 58, 1186-1189.
277. ZINGRAFF J, DRÜEKE T. Can the nephrologist prevent dialysis-related amyloidosis ? *Am J Kidney Dis*, 1991, 18, 1-11.

VU

NANCY, le **05 SEPTEMBRE 2000**

Le Président de Thèse

NANCY, le **19 SEPTEMBRE 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

M le Professeur **J. POUREL**

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **25 SEPTEMBRE 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les complications rhumatologiques de la transplantation rénale sont multiples, n'engagent pas le pronostic vital mais ont parfois des conséquences fonctionnelles importantes qui réduisent la qualité de vie des patients.

Initialement sont rappelés les complications musculo-squelettiques de l'insuffisance rénale chronique, de la dialyse et les aspects médicaux de la transplantation rénale.

Puis à partir d'une étude rétrospective de 570 patients qui ont bénéficié d'une ou de plusieurs transplantations rénales entre février 1972 et janvier 1999 et qui conservent un greffon fonctionnel, sont étudiés la fréquence, les aspects cliniques et paracliniques des complications suivantes : ostéonécroses aseptiques, infarctus osseux, fractures par insuffisance osseuse périphériques et pelviennes, tendinopathies, syndromes algiques polyarticulaires. Une étude statistique est réalisée afin d'évaluer le rôle joué par différents facteurs associés (âge, corticothérapie, dialyse...) pour les ostéonécroses, les fractures par insuffisance osseuse et les tendinopathies. Les résultats sont ensuite confrontés aux données de la littérature.

Cette étude confirme la nette diminution de la fréquence des ostéonécroses aseptiques depuis l'introduction de la ciclosporine, ainsi que des fractures par insuffisance osseuse périphériques et pelviennes. Les tendinopathies semblent liées essentiellement à l'utilisation des fluoroquinolones. Les syndromes algiques polyarticulaires secondaires à la ciclosporine apparaissent peu fréquents et d'évolution constamment favorable. Deux observations de syndrome algique polyarticulaire attribué à la prise de tacrolimus sont rapportées ; celles-ci sont très originales puisque, à notre connaissance, il n'y a actuellement qu'un seul autre cas de décrit dans la littérature.

TITRE EN ANGLAIS

Rheumatologic complications of renal transplantation.

Retrospective study of 570 patients.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2000

MOTS CLÉS :

Transplantation rein - - Complications.

Os, maladies.

Cyclosporine.

FK- 506.

ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 – VANDŒUVRE LES NANCY Cédex
