

*Original Article*

## **Acute vascular rejection after kidney transplantation outcome and effect of different therapeutic modalities**

Ehab Wahba Wafa, M.D., Mohamed Ashraf Fouda, M.D., Mahmoud El Baz, M.D., Amany Moustafa, M.D. and Mohamed A. Ghoneim, M.D., M.D. (Hon.)

Urology and Nephrology Center, Mansoura University, Egypt

### **Abstract**

#### *Background*

Steroid resistant acute vascular rejection (AVR) is great obstacle in successful renal transplantation (KTx). The aim of this work was to evaluate the outcome of histologically confirmed acute vascular rejection which occurred in severe aggressive form in 39 patients following kidney transplantation as well as to study the outcome of therapy. These cases were chosen from 1000 renal allograft recipients who underwent kidney transplantation in the period between March, 1976 and April 1997 in Urology-Nephrology Center, Mansoura, Egypt.

#### *Methods*

Statistical analysis of risk factors leading to AVR was carried out. The outcome of different rescue therapies used for AVR as well as graft survival functions were also analyzed.

#### *Results*

Survival analysis for grafts with AVR revealed 60%, 53%, 30 %, 0% graft survival at 1,2,5,10 ys respectively after Tx.

A statistically significant difference was found in comparison to patients who only experienced acute

cellular rejection (90 %, 84 %, 71 %, 46 % graft survival at 1,2,5,10 years post- K.Tx respectively) or patients who passed without rejection in their post-transplantation follow up (95 %, 91.3 %, 83.3% 65.5% graft survival at 1,2,5,10 ys respectively).

No statistically significant difference on the overall graft survival between the different modalities of therapy was noted. Steroid pulses +plasma exchange were given for 14 patients with AVR, whereas ATG. MAB ± plasma exchange were added to steroid resistant cases (25 patients).

Logistic regression analysis of these data showed that prior blood transfusion, donor-recipient consanguinity, retransplantation are the most significant variables related to occurrence of AVR after kidney transplantation.

At last follow up, 14 patients (35.9 %) were living with functioning grafts, 16 patients (41 %) were living on dialysis, 5 patients died with functioning grafts (12.8%) and 4 patients (10.25%) died with failed grafts.

*In conclusion:* AVR remains a major obstacle for renal transplantation as it markedly impaired graft survival and responded poorly to therapy. Prior blood transfusion decreased the incidence of AVR whereas retransplantation and unrelated donation account significantly to the occurrence of AVR after renal Tx.

**Key words:** Acute vascular rejection; ATG; kidney transplantation; MAB; plasma exchange

## Introduction

Early steroid resistant predominantly vascular acute rejection is a barrier to successful kidney transplantation (KTx) [1,2].

This despite the sophisticated use of immunosuppressive drugs and improved understanding of cellular and humoral host responses in transplanted organs during recent years. Several reports considered early vascular rejection, occurring within 3 months after renal Tx, as one of the most important predicting variable for both early and late graft loss [3,4]. The incidence of acute vascular rejection (AVR) after K Tx was reported in one series to be as high as 26 % [5] and that the risk of developing vascular rejection decreased in patients using Ciclosporin (Cs), (as compared with Azathioprine), those having less HLA-DR mismatches and short duration of cold ischaemia [3]. It was also reported that previous transplantation possibly increase the incidence and severity of AVR [3]. Living unrelated transplantation was found to be attended with severe irreversible AVR, poor graft outcome as well as several medical and surgical complications [6,7]. Acute cellular rejection (ACR) usually responds well to steroids but the proper treatment of AVR is still a problem. In general, the success of treatment of vascular rejection is still poor [8].

Several therapeutic trials were conducted to evaluate the efficacy of antithymocyte polyclonal antibodies (ATG) in steroid resistant rejection (SRR) in patients treated with prednisolone and azathioprine and also in patients with (Cs) [9,10]. Successful use of ATG was reported in 70 % of SRR on treatment with triple immunosuppression [11].

OKT3 (monoclonal antibodies) was found to successfully reverse acute rejection in most patients who have failed to respond to prolonged courses of high doses of steroids [12] and in many instances to ATG as well. The monoclonal antibodies (MAB) are specifically directed to the CD3 molecules on lymphocytes and consequently is expected to be a rescue therapy for AVR [13,14].

Plasma exchange (PE) was recognized as an important approach to therapy of SRR predominantly AVR which is refractory to conventional immunosuppression by removal of lymphocytotoxic antibodies [15]. PE has been used with success either alone [16] or in combination with ATG, steroid, OKT3 to reverse AVR [17,18].

The aim of the present study was to evaluate the impact of AVR on graft survival as well as to evaluate the efficacy of different therapeutic modalities to treat biopsy proven AVR following kidney transplantation.

## Materials and methods

In the period from 1976 to 1997, 1000 consecutive kidney transplantations were carried out in our Center. All received their grafts from living donors. Of these, 39 patients had suffered episodes of histologically-proven acute vascular rejection (AVR). They were 10 females, and 29 male patients with a mean age of  $30.4 \pm 10.9$  years. Patient characteristics and the original kidney disease are summarized in tables 1,2 respectively.

**Table 1.** Patients demographics

Characteristics	Vasculitic group (n=39 patients)		Non vasculitic group (n=961 patients)		P
	no	%	no	%	
1- Recipient age					
< 10	1	(2.6)	22	(2.3)	0.81
10-20	7	(17.9)	138	(14.4)	
21-30	12	(30.8)	355	(36.9)	
31-40	11	(28.2)	304	(31.6)	
41-50	8	(20.5)	127	(13.5)	
51-60	0	(00.0)	14	(1.5)	
2-Sex of recipients :					
a- Male	29	(74.4)	703	(73.2)	0.86
b- Female	10	(25.6)	258	(26.8)	
3- Age of donor					
21-30	19	(48.8)	423	(44.0)	0.57
31-40	13	(33.3)	295	(30.7)	
41-50	5	(12.8)	174	(18.1)	
51-60	1	(2.6)	63	(6.6)	
>60	1	(2.6)	6	(0.6)	
4- Sex of donor					
a- Male	25	(64.1)	481	(50.1)	0.08
b- Female	14	(35.9)	480	(49.9)	

**Table 2.** Original kidney disease

Diagnosis	Vasculitic group (no=39 patients)		Non-Vasculitic (no=961 patients)	
	no	%	no	%
1- Chronic glomerulonephritis	7	21.9	76	9.7
2- Chronic pyelonephritis	1	3.1	125	16.0
3- Nephrosclerosis	4	12.4	36	4.6
4- Polycystic kidney disease	2	6.3	41	5.2
5- Obstructive uropathy	0	0	13	1.7
6- Hereditary nephritis	3	9.4	24	3.1
7- Amyloidosis	0	0	20	2.6
P value*				
< 0.04				
End stage kidney disease	22	(56.4)	665	(69.2)

\* Significant at  $P \leq 0.05$

### Immunologic variables

The AVR group included 33 patients who had their 1<sup>st</sup> transplant and in six cases it was the second. All patients received their grafts from living donors. A negative T lymphocyte cross match was a

prerequisite for transplantation. Seventeen patients (43.6%) received non-specific blood transfusion prior to transplantation. Twenty-three were living related kidney transplantation whereas 16 patients received their grafts from unrelated or emotionally-related donors (table 3).

**Table 3** Immunological variables

Characteristics	Vasculitic group (n=39 patients)		Non vasculitic group (n=961 patients)		P
	no	%	no	%	
1- Donor/Recipient consanguinity					
a-Related	23	(58.97)	780	(81.2)	0.0006
b-Unrelated	16	(41.02)	181	(10.8)	
2- Blood group					
a-Same	30	(76.9)	826	(86.0)	0.11
b-Different	9	(23.1)	135	(14.0)	
3- HLA match					
Zero match	3	(7.7)	66	(7.0)	
One match	8	(20.5)	147	(15.6)	
Two match	22	(56.4)	553	(57.5)	0.68
Three match	6	(15.4)	156	(16.5)	
Four match	0	(0)	39	(4.1)	
4- DR match					
Zero match	0		13	(1.4)	
One match	36	(92.3)	920	(95.7)	0.18
Two match	3	(7.7)	28	(2.9)	
5-Pretransplant blood transfusion					
Non transfused	22	(56.4)	312	(24.7)	0.001
6-number of blood transfusion:					
1-3 times	9	(52.9)	281	(43.3)	
4-5 times	3	(17.6)	121	(18.6)	0.708
> 5 times	5	(29.4)	247	(38.1)	
7- Graft received:					
first	33	(84.6)	928	(96.6)	0.00016
second	6	(15.4)	33	(3.4)	

### Immunosuppression

Over the years, different protocols of immuno-

suppression were employed. These were previously published [19,20] and are displayed in table 4.

**Table 4.** Post-transplant factors

	Vasculitic group (no=39 patients)		Non-Vasculitic group (no=961 patients)		P
	no	%	no	%	
1-Initial Immunosuppression					
a-Steroids+Immuran	10	(25.6)	289	(30.1)	0.42
b-Steroid+Ciclosporin	5	(12.8)	167	(17.4)	
c-Triple	24	(61.5)	505	(52.5)	
2-Number of acute rejections					
0-1	21	(53.8)	732	(71.6)	0.002
≥ 2	18	(46.1)	229	23.8	

### Diagnosis of rejection

Acute rejection was determined according to commonly accepted clinical, laboratory criteria. Fine needle aspiration cytology and ultrasound guided percutaneous (Pc) needle biopsy were carried out for patients showing deterioration of graft function and whenever acute rejection was suspected. Graft biopsies were revised according to Banff's classification [21] and severe cases of AVR (Banff grade III) were only included in this study. The diagnosis of AVR was made by the following findings: Intimal arteritis (endovasculitis), proliferation and swelling of endothelium with edema of the intima and/or mononuclear cell infiltration and adherence of mononuclear cells to endothelium. Fibrinoid necrosis of small arteries and arterioles, thrombosis of hilar and arcuate arteries. Platelet aggregates and fibrin thrombi in glomerular and peritubular capillaries and interstitial hemorrhage [21].

### Management of AVR

Once diagnosis of AVR was established, cases were initially treated by methyl prednisolone (500 mg, intravenous for 5 consecutive days). In 9 cases this was the only modality used. In 5 cases, additional plasma-exchange was needed.

Cases with unfavourable response to steroids received additional therapies as ATG or MAB. These were given for 25 patients. Nineteen patient out of them required additional plasma exchange as well.

ATG (Fresenius, FDG) was given at a dose of 3-5 mg/kg/day as 4 hours slow infusion for 10-14 days. Alternatively OKT<sub>3</sub> (monoclonal AB) was given as an intravenous bolus of 5mg daily for 10 days. Plasma exchange was carried out on alternate days for 5 sessions. Cyclosporin was withheld, to be reintroduced on the 8<sup>th</sup> day of therapy.

A successful response to ATG, OKT<sub>3</sub> ± plasma exchange was defined as improvement in serum creatinine level or return to prerejection values with

improvement of clinical and biological parameters of acute rejection.

### Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using SPSS package. For uni-variate analysis, student T test, Chi-square test were used. Multivariate analysis was carried out using COX logistic regression. Graft survival was computed using Kaplan-Meier method [22]. Differences were compared using log rank test.

### Results

Patients demographics data are shown in table 1. There was no significant difference, regarding age, sex of the donors or recipients, between patients who developed acute vascular rejection (AVR) and those who did not.

The original kidney diseases are summarized in table 2. There was a statistically significant difference between the above groups on univariate analysis ( $p < 0.04$ ).

The immunological variables are summarized in table 3. Out of these variables, three factors showed statistically significant difference namely: donor/recipient consanguinity, pretransplant blood transfusion, number of grafts received.

AVR was significantly higher in patients who received their grafts from unrelated donors and in retransplanted patients whereas lower incidence was found in patients who received blood transfusion prior to transplantation, however the number of transfusion received did not have an impact.

The initial immunosuppression regimens as well as the number of acute rejection episodes encountered are outlined in table 4. The initial immunosuppression did not have an impact on the incidence of AVR, moreover it could be observed that the frequency of acute rejection and eventual development of chronic rejection was higher significantly in patients who developed AVR (table 4,5).

The multivariate analysis (table 6) indicated that only three factors act independently namely prior blood transfusion, donor-recipient consanguinity and retransplantation. So, unrelated transplantation, retransplantation were found to predispose to AVR ( $P < 0.01$ ,  $< 0.001$  respectively.)

Graft survival among patients who did not developed any rejection, patients with acute cellular

rejection and patients with acute vascular rejection is illustrated in figure 1. Differences are statistically significant ( $P < 0.001$ ). Patients who did not have rejection have 5 years graft survival of  $83.27\% \pm 2.44$  and patients who develop acute cellular rejection had survival of  $71.78\% \pm 2.04$  whereas patients with AVR have survival of  $30.88\% \pm 9.23$  at 5 years.

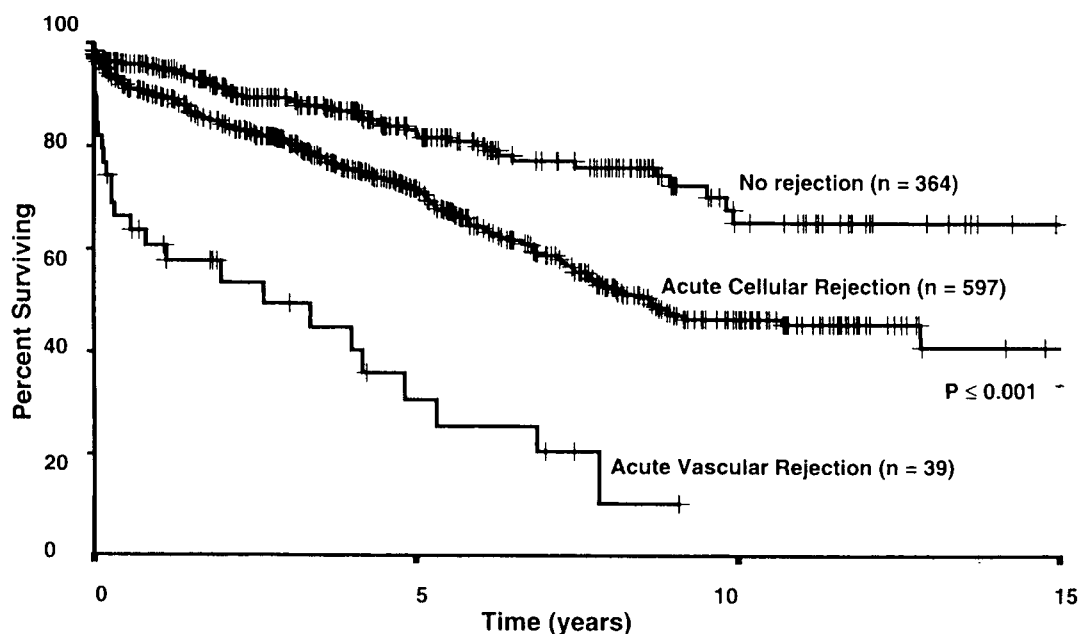


Fig. 1. Kaplan-Meier curves for graft survival of patients who developed acute vascular rejection compared to patients who had acute cellular rejection and to patients who did not experience acute rejection crises.

Graft survival at 2,5 years post - transplantation were correlated with treatment modalities adopted. No clear advantage of any specific regimen is evident ( $P > 0.05$ ) (table 7).

At last follow up, 14 patients (35.9 %) were living with functioning grafts with a mean serum creatinine of  $1.75 \pm 1.58$  mg/dl, 16 patients (41%)

were on dialysis due to graft failure secondary to chronic rejection or failure of antirejection therapy. Five patients (12.8 %) died with functioning grafts due to cardiovascular (4 patients), pulmonary complications (one patient). Four patients died with failed grafts (table 5).

Table 5. Condition at last follow up

	Vasculitic group (no=39 patients)		Non vasculitic group (no=961 patients)	
	no	%	no	%
Living with functioning grafts.	14	(35.9)	690	(71.8)
Living on dialysis	16*	(41.0)	110	(11.4)
Died with functioning grafts.	5	(12.8)	82	(8.5)
Died with failed grafts.	4*	(10.3)	79	(8.2)
Probabilities $P < 0.001$				

\* Graft failure was due to chronic rejection (11 patients) or lack of response to therapy.

**Table 6.** Logistic regression analysis of data in vasculitic group

<i>Relevant variables</i>	<i>Regression estimate (B)</i>	<i>Standard error (SE)</i>	<i>Probabilities</i>
1- Prior blood transfusion			
Yes	0.000	0.000	
No	1.0567	0.3459	0.002
2- Consanguinity			
Related	0.000	0.000	
Unrelated	1.840	0.3483	0.015
3- Transplant received			
1 <sup>st</sup> graft	0.000	0.000	
2 <sup>nd</sup> graft	1.7009	0.5127	0.0009

**Table 7.** Impact of adjuvant drug therapies on graft survival

<i>Drugs</i>	<i>survival proportion at 2 years</i>	<i>survival at 5 years</i>
1- steroid pulses	7/ 9	3/ 9
2- steroid pulses +PE	3/ 5	3/ 5
3- steroid pulses + ATG or MAB	2/ 6	2/ 6
4- steroid pulses + ATG or MAB +PE	11/19	2/19
Probabilities *	0.398	0.1198

\* Significant at  $P \leq 0.05$

## Discussion

Acute vascular rejection (AVR) as an early complication of renal transplantation is not usually amenable to conventional antirejection therapy. The question has been raised as to whether in grafts with severe rejection, treatment should even be attempted. Few randomized studies were conducted on this subject [1,23].

In the present study, 39 patients with severe AVR were studied. The criteria of diagnosis and stratification of AVR were as described by Solez et al., 1993 [21]. It was shown that dividing rejection into either vascular or interstitial had an important prognostic significance on both graft survival and response to therapy [3].

In our work, the overall survival analysis of patients with AVR showed statistically significant reduction of graft survival compared to patients with acute cellular rejection (ACR) and to patients who didn't develop post-transplantation acute rejection ( $P < 0.001$ ). This confirms previously published reports by other investigators, who had also found that early vascular rejection after K.Tx is strongly related to development of chronic rejection and graft loss at 2,5 years after K.Tx [3,24,25].

Although some possible risk factors for vascular rejection were identified, the pathogenesis of AVR is not well understood. Humoral immunity may be of major importance in the pathogenesis of vascular rejection after K.Tx. Three endothelial - associated antigen systems are known against which antibodies can be directed. The oldest known system that is associated with rejection is the HLA system. A second system was identified in patients with AVR by detection of antibodies against endothelial cells

and monocytes. Recently, a third system with allospecific antibodies against human umbilical vein endothelial cells was demonstrated and was associated with both occurrence of AVR and poor graft survival. These data suggest that in AVR, alloantibodies may be present and directed against a non - HLA polymorphic alloantigen system present on endothelial cells and platelets [3].

The hypothesis that humoral immunity plays a major role in vascular rejection is supported by occasional successful treatment of vascular rejection with polyclonal, monoclonal antibodies [26,28] or removal of antibodies by plasma exchange [3]. It was previously reported that monitoring of antibody derived cell mediated cytotoxicity (ADCC) could predict rejection as early as 15 days in advance of any clinical or biochemical signs of rejection [29,30]. However our own previously published observations did not confirm these conclusions [31].

In this study, we attempted to identify the possible risk factors which are associated with increased incidence of AVR. The initial univariate analysis had identified the following factors as significant: original kidney disease, donor - recipient consanguinity, pretransplant blood transfusion and the number of grafts received. Nevertheless, multivariate analysis using COX - regression model had identified the following factors as significant and acting independently namely: Pretransplant blood transfusion, donor - recipient consanguinity and the number of grafts received. So this work suggest that transplantation from unrelated donors, retransplantation significantly increased the incidence of AVR after KTx. On the contrary, prior nonspecific blood transfusion regardless of its frequency, improved graft survival significantly and patients

were less prone to AVR after K.T<sub>x</sub>. These results were approved by other investigators [3,6,7,32], although some denied the role of prior blood transfusion [33]. It was also noted that patients who had AVR were more prone for repeated acute rejection episodes and eventually the development of higher incidence of chronic rejection.

All patients enrolled in this study had received steroid pulses initially for the treatment of their AVR. Subsequently in view of lack of response to this therapy different additional modalities were employed: ATG, MAB ± plasma exchange (PE). We could not clearly identify the superiority of any specific regimen and a decrease in graft survival at 2.5 years was found. It must be noted that in recent data [5,34,35], utilization of Tacrolimus was reported as a potent agent which can reverse AVR in 65% of cases.

In this work, the 5 years graft survival in patients with AVR was 30.8 %. This reflects a poor prognosis of AVR. Our results did not support other reports illustrating the beneficial effect of ATG/ or MAB on the outcome of AVR [26,27].

So, on the basis of the study of the potential risk factors, it is clearly evident that such patients who are more prone for AVR should receive initially more potent immunosuppression. Furthermore ATG or MAB should be administered prophylactically rather than salvage therapy.

## References

- Salmella KT, Von-willebrand EO, Kyllönen LEJ, Eklund BII, Höckerstedt KAV, Isoniemi HM, Krogerus L, Taskinen E and Ahonen PJ: Acute vascular rejection in renal transplantation - Diagnosis and Outcome. *Transplantation* 1992; 54: 858-862.
- DeLancy Vb, Campbell WG, Nasr SA, Mc Cue PA, Warsaw B, and Whelchel JD: Efficacy of OKT<sub>3</sub> monoclonal antibody therapy in steroid resistant, predominantly vascular acute rejection. A report of 3 cases with morphologic and immunophenotypic evaluation. *Transplantation* 1988; 45 (4): 743-748.
- Van Saase JI,CM, Van Der Woude FJ, Thorogood J, Hollander AMJ, van ES LA, Weening JJ, V.Bockel JII and Bruijn JA: The relation between acute vascular and interstitial renal allograft rejection and subsequent chronic rejection. *Transplantation* 1995; 59 (9): 1280-1285.
- Tanabe K, Takahashi K, Toma H: Causes of long term graft failure in renal transplantation. *World J Urol* 1996; 14: 230-235.
- Jordan ML, Shapiro R, Vivas A, Scantlebury II, Gristich HIA, Ellis D, Gilboa N and starzl TE: The use of tacrolimus in renal transplantation. *World J Urol* 1996; 14: 239-242.
- Sever MS, Eeder T, Aydın E, Türkmen A, Kihçaslan I, Uysal V, Eraksoy H, çalangu S, Carin M, Eldeger U: Living unrelated (Paid) Kidney transplantation in third-world countries: NDT 1994; 9: 350-354.
- Colakoglu M, Akpolat T, Arik N, Utas C, Arinoy T, Sindel S, Sungur C, Yasavul ü, Turgan Ç and Çaglar S: Outcome of renal transplantation from foreign unrelated living donors in Turkey. *Nephron* 1995;71: 244-245.
- Schroeder TJ, Weiss MA, Smith RD, Stephens GW, First MR: The efficacy of OKT<sub>3</sub> in vascular rejection. *Transplantation* 1991; 51 (2): 312 - 315
- Cosimi AB: Antilymphocyte globulin and monoclonal antibodies. In "Morris PJ" (ed) kidney transplantation. principles and practice. 3<sup>rd</sup> ed. 1988: Saunders, Philadelphia PP 343-369.
- Cosimi AB: Antilymphocyte globulin - a final (?) look. In : Morris PJ, Timey NL (eds) : Progress in transplantation. Churchill livingstone, Edinburg 1985; PP 167-188.
- Matas AJ, Tellis VA, Quinn T, Glichlick D, Soberman R, Weiss R, Karwa G and Veith FJ : ALG treatment of steroid-resistant rejection in patients receiving cyclosporine. *transplantation* 1986; 41 (5) : 579-582.
- Tesi RJ, Elkhammas EA, Henry ML and Ferguson RM: OKT<sub>3</sub> for primary therapy of the first rejection episode in kidney transplants. *Transplantation* 1993; 55,1023-1029.
- Norman DJ, Barry JM, Funnell B, Henell K, and Goldstein G: OKT<sub>3</sub> for treatment of acute and steroid and ATG - resistant acute rejection in renal allograft transplantation. *Transplantation proceedings* 1985; XVII (6), PP 2744 -2747.
- Jagose JT, Bailey RR, Lynn KL, Robson RA and Wells JE: OKT<sub>3</sub> for treatment of steroid-resistant acute renal allograft rejection. *Nephron* 1997; 77: 298-303.
- Langley J, Vergne -Marini P, Dickerman R, Long D, Nesser, D, and Velez R: Treatment of renal allograft rejection by plasmapheresis. *transplantation proceedings* 1985, XVII (6), 2773 - 2776.
- Eismann - R, Konert -J, Langkopf B: Experiences with plasmapheresis in the treatment of vascular rejection following kidney transplantation. *Z Urol-Nephrol* 1990; 83 (1) :9-12.
- Fassbinder, W, Scheuermann E.H, Hanke P.B, Bechstein, W, Ernst, Stutte HJ and Schoeppe W: Improved graft prognosis by treatment of steroid resistant rejections with rabbit Antithymocyte globulin and/or plasmapheresis. *Transplantation Proceedings* 1985; XVII; 2769-2772.
- Haberal M., Bulut O., Surt S. , Glay H., Arslan Gngen Y. , hamaloglu E. , Altunkan S. , Bilgin N. : Treatment of steroid resistant renal allograft rejection with OKT<sub>3</sub> and plasmapheresis. *Ren Fail* 1991;13 (1), 43-47.
- Ghoncim MA, Sobh MA, Shokeir AA, Bakr A, El sherif A and Foda MA: Prospective randomized study of tripple Vs conventional immunosuppression in living donor kidney transplantation. *Transplantation Proceeding* 1993; 25 (3). P 2243-2245.
- Ghoncim MA, Sobh MA, Shokeir AA, Bakr MA, El sherif A and Foda MA: Prospective randomized study of Azathioprine versus cyclosporine in live-donor kidney transplantation. *Am.J Nephrol*, 1993; 13: 347-441.
- Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kid. Int.* 1993; 44: 411 - 422.
- Kaplan EL, Meier P: Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
- Gilbert R, Campistol JM, Bru C, Vilardell J, Bianchi L, Andreu J: Utility of pulsed Doppler in the diagnosis and follow-up of acute vascular graft rejection treated with OKT<sub>3</sub> monoclonal antibody or antilymphocyte serum. *Transplantation* 1991; 51: 614-618.
- Almond PS, Matas A, Gillingham JS, Dunn DL, Paryne WD, Gores P, Gruessner R, najarian JS: Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55: 752-757.
- Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ: Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993; 55; 993 - 995.
- Cosimi AB: Antilymphocyte globulin and monoclonal antibodies. In: Morris PJ (ed) kidney transplantation. Principles and practice, 3<sup>rd</sup> edn Saunders Philadelphia 1988: P 343-369.
- Richardson AJ, Higgins RM, Liddington M, Murie J, Ting A and Morris PJ: Antithymocyte globulin for steroid resistant rejection in renal transplant recipients immunosuppressed with tripple therapy. *Transplant Int.* 1989; 2: 27-32.

28. Petrie JJ, Rigby RJ, Hawley CM, Suranyi MG, Whitby M, Wall D and Hardie IR: Effect of OKT3 in steroid-resistant renal transplant rejection. *Transplantation* 1995; 59 (3): 347 - 352.
29. Yard B, Spruyt-Cerritse M, Claas F, Thorogood J, Bruizn JA, Paape ME, Stein SY, Van ESLA, Van Bockel JH, Kooymans-Coutinho M, Daha MR and Van Der Woude FJ: The clinical significance of allospecific antibodies against endothelial cells detected with an antibody-dependent cellular cytotoxicity assay for vascular rejection and graft loss after renal Transplantation. *Transplantation* 1993; 55 (6): 1287-1293.
30. Attallah AM, Abdelghaffar H, Fawzy A, Alghraoui F., Aligani MR, Ghoneim MA and helfrich G.B.: Early immunological prediction of renal allograft rejection. *Int arch allerg appl immunol* 1987; 83: 83 - 87.
31. Bakr MA, Moustafa A, El diasty T., Moustafa F, Ghoneim MA: Post-renal transplant monitoring: The value of biological assays. *Transpl. Proc.* 1997; 29: 1778-2780.
32. Terasaki. PI, Himaya NS, Cecka M, Cicciarelli J, Cook DJ, Ito T, Iwaki Y, Mickey MR, Takiff H, Tiwari JL and Toyotome A. In "Clinical transplants" (PI Terasaki, Ed.) UCLA Tissue typing Laboratory, Los Angeles 1986. 367 - 392.
33. Oplez G., for the collaborative transplant study: Improved kidney graft survival in non transfused recipients. *Transplant. Proc.* 1987; 19: 149-152.
34. Jordan ML, Shapiro R, Vivas A, Scantlebury VP, Rhandhawa P, Carrieri G, Mc Cauley J, Demetris AJ, Tzakis A, Fung JJ, Starzl TE: FK 506 "rescue" for resistant rejection of renal allografts under primary cyclosporine immunosuppression. *Transplantation* 1994; 57: 860 - 865.
35. Mathew A, Talbot D, Minford EJ: Reversal of steroid-resistant in renal allograft recipients using FK 506. *Transplantation* 1995; 60 (10): 1182 - 1184.



## FRENCH ABSTRACTS

- I. Allèles HLA-DRB1 chez les enfants avec glomérulonéphrite post-streptococcale aiguë.
- II. Le virus de l'hépatite C comme facteur étiologique éventuel du syndrome néphrotique idiopathique chez les patients égyptiens.
- III. Etude des formes cliniques de l'hypertension artérielle dans un service d'urgences médicales à Abidjan.
- IV. Réutilisation du dialyseur, effet sur l'efficacité et la biocompatibilité.
- V. La lipoprotéine (a) chez les transplantés: Un cas d'étude clinique prospective contrôlée.
- VI. Taux de zinc plasmatiques et intracellulaires (plaquettes) chez les patients en insuffisance rénale chronique (IRC) traités de différentes façons.
- VII. Contrôle de l'hyperphosphatémie des patients sous hémodialyse régulière (HDx) par acétate de calcium (AC) versus carbonate de calcium (CC). Une étude prospective en double aveugle croisée.
- VII. Réjet vasculaire aigu après transplantation rénale, évolution et résultats de différentes thérapies.

### Allèles HLA-DRB1 chez les enfants avec glomérulonéphrite post-streptococcalle aiguë

**Résumé:** Pour étudier l'association des allèles HLA-DRB1 et de la glomérulonéphrite aiguë post streptococcalle (GNAPS). 32 enfants avec GNAPS et 380 sujets sains de la même région ont été testé pour les allèles DRB1 en utilisant la méthode de polymérisation de chaîne hybridation réverse.

Les patients ayant une GNAPS avaient une fréquence accrue des deux DRB1\*03011 (46.9 vs. 19.2% chez les contrôles,  $p= 0.00025$ ) et DRB1\*1105 (31.1 vs. 15.6% chez les contrôles,  $p= 0.0097$ ). Cependant après correction des valeurs de  $p$  seule la différence pour DRB1\*03011 reste significative ( $p = 0.025$ ). Leurs risques relatifs sont significativement élevés [3.71, intervalle de confiance (IC) = 1.8-7.8 et 3.57, (IC) = 1.4-8.9 respectivement]. Il n'y avait pas de différence entre les fréquences des deux allèles chez les patients et les degrés d'hypertension, protéinurie et hématurie.

Conclusion: Les allèles DRB1\*03011 et éventuellement 1105 confèrent une susceptibilité à la GNAPS mais la gravité de la maladie n'est pas déterminée par ces deux allèles.

### Le virus de l'hépatite C comme facteur étiologique éventuel du syndrome néphrotique idiopathique chez les patients égyptiens

**Résumé:** L'infection par le virus de l'hépatite C (HCV) est associée à une variété de manifestations extrahépatiques, parmi lesquelles la cryoglobulinémie et la glomérulonéphrite. La glomérulonéphrite du virus de l'hépatite C (HCV) pourrait constituer une maladie glomérulaire primaire.

Notre étude porte sur 50 patients adultes égyptiens diagnostiqués comme ayant un syndrome néphrotique idiopathique (SN). Nous avons décrit les caractéristiques cliniques, pathologiques et immunologiques de ces patients. Une prévalence importante d'infection à HCV a été retrouvée chez ces patients (50%). Les facteurs de risque étudiés ont été la transfusion sanguine (16%), une intervention chirurgicale (24%) et un traitement antibilharzien (76%). Une hépatomégalie a été observée dans 24% des cas.

Le type pathologique le plus fréquemment associée à l'HCV a été la glomérulonéphrite membranoproliférative (MPGN) (48%). Les autres types étaient la glomérulosclérose focale et segmentale (FSGS) dans 32% des cas, la glomérulopathie extramembraneuse dans 8% et la néphrose lipoïdique dans 12%. Les cryoglobulines ont été détectées chez 5.6% des 18 patients avec HCV et SN idiopathique.

Les patients ayant une infection à HCV et une glomérulonéphrite membranoproliférative avaient une hypocomplémentémie et des anticorps anti-nucléaires dans 41.6% des cas.

En vue de l'éventuelle association de l'infection à HCV et de différentes glomérulopathies, un dépistage de routine du HCV doit être pris en considération chez ces patients. Cependant une étude séroépidémiologique étendue à un nombre plus important de patients est nécessaire pour déterminer une éventuelle relation avec une infection par HCV.

### Etude des formes cliniques de L'hypertension artérielle dans un service d'urgences médicales à Abidjan

**Résumé:** Les auteurs étudient les formes clinique de l'hypertension artérielle et le rôle aggravant des chiffres tensionnels supérieurs à 240 mm de Hg pour la systolique et 140 mmHg pour la diastolique appelées Superhypertensions artérielles chez 300 adultes Noirs Africains admis dans le service des urgences médicales à Abidjan.

L'hypertension artérielle qui représente 8.27% des admissions constitue la principale cause de mortalité dans ce service (12.9% Versus 7.2% pour les autres affections).

Les complications suivantes ont été notées: insuffisance cardiaque (29%), accident vasculaire cérébral (21%), encéphalopathie (19%), insuffisance rénale (16%). L'association diabète, hypertension artérielle est notée dans 8.33% des cas. Une mortalité élevée est observée en cas d'accident vasculaire cérébral (25.4%) et d'insuffisance rénale (25%). Le taux de mortalité est fortement lié à l'importance des chiffres tensionnels.

## Réutilisation du dialyseur, effet sur l'efficacité et la biocompatibilité

**Résumé:** Quize patients sur hémodialyse de maintien ont été étudiés avant et après réutilisation des dialyseurs à fibres creuses en cuprophane pour évaluer la biocompatibilité et l'efficacité du dialyseur.

Il y a eu une augmentation statistiquement probante de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine à la fin de la dialyse. Une diminution significative des leucocytes totaux (neutrophiles, eosinophiles) et des plaquettes avec un pic à 15 minutes après le début de la dialyse, puis une augmentation progressive jusqu'à la fin de la dialyse où ils ont atteint les valeurs de pré dialyse.

Ces changements ont eu lieu à la première utilisation et au cours des sessions de réutilisation. La diminution des neutrophiles était moindre avec les dialyseurs réutilisés qu'avec les dialyseurs utilisés pour la première fois. Le complément terminal du complexe (CTC) était augmenté de manière probante et a atteint un maximum après 15 minutes, puis il a diminué jusqu'à la fin de la dialyse. Ces changements étaient statistiquement moindres à la réutilisation qu'au premier usage. Il n'y avait pas de relation entre l'altération du CTC et la diminution des différents éléments cellulaires. Il y avait une augmentation du bicarbonate plasmatique et du pH à la fin de la dialyse. Une hypoxie et hypocapnie ont eu lieu peu après le début de la session de dialyse avec dialysat à acétate, mais elles sont revenues aux valeurs pré dialyse à la fin des deux sessions. Cela peut être attribué à la perte de dioxyde de carbone dans le dialysat avec hypoventilation subséquente.

La clairance de l'urée, de la créatinine et du phosphore ont montré une légère différence entre la première utilisation et la réutilisation à 0 et 4 h, avec diminution significative à la fin de la dialyse dans les deux cas. Ceci peut être dû au fait que l'aire de surface du dialyseur réutilisé a été maintenue dans des limites acceptables (80-100%) par rapport au dialyseur de premier usage.

Le dialyseur réutilisé était en quelque sorte plus hémocompatible que celui de premier usage. L'activation du complément ne semble pas être le seul facteur responsable des réactions de biocompatibilité durant la dialyse. La dialyse avec réutilisation peut être une méthode sûre, quand une stérilisation appropriée, un stockage adéquat et un nombre limité de réutilisations ont été adoptés.

## La lipoprotéine (a) chez les transplantés: Un cas d'étude clinique prospective contrôlée

**Résumé:** Cette étude a été conçue pour évaluer l'impact de la transplantation rénale (TX) sur le profil des lipides des patients en insuffisance rénale chronique (IRC). Elle comprend trente sujets normaux (N) de contrôle et cent cas d'IRC traités par TX et répartis sur trois groupes.

Groupe I: Dix patients en IRC vus au cours du bilan préopératoire et suivis à un et six mois post TX.

Groupe II: Trente patients TX suivis en période post-opératoire sur un an.

Groupe III: Soixante transplantés, examinés juste après une TX réussie.

Les paramètres suivants ont été mesurés et suivis selon le plan de chaque groupe: Taux sérique de Lp(a), cholestérol total (CT), triglycérides (TG), HDL, LDL, protéines totales (PT), albumine (Alb) et créatinine. Une étude Duplex des artères carotides a été faite et suivie sur un an chez dix patients du groupe II choisis aléatoirement.

Les taux sériques de Lp(a) ont diminué significativement au cours des douze mois de suivi. Ces taux étaient significativement plus élevés à tout moment en comparaison avec N ( $p < 0.0001$  en tout).

Outre l'effet favorable de Tx sur Lp(a) elle a eu des effets variables sur les autres paramètres des lipides évalués pré et post opération. Alors qu'une diminution des TG a été observée ( $p < 0.001$ ), il y a eu augmentation du CT ( $p < 0.001$ ), HDL ( $p < 0.005$ ) et LDL ( $p < 0.001$ ). Il n'y a pas eu de corrélation significative entre Lp(a) d'une part et d'autre part l'âge, le sexe, la créatinémie, PT, Alb ou les autres paramètres des lipides analysés dans les divers groupes. Aucun des dix patients examinés par Duplex n'a eu un changement dans l'athérosclérose des carotides sur une année de suivi.

Conclusion: TX a un effet favorable sur la concentration sérique d'un facteur de risque athérogène récemment décrit, Lp(a). L'absence de changement de l'athérosclérose carotidienne dans cette étude n'exclut pas le rôle largement admis de l'activité athérogène de Lp(a). L'absence d'effet de Lp(a) est probablement due à l'augmentation significative du cholestérol HDL après TX.

### **Taux de zinc plasmatiques et intracellulaires (plaquettes) chez les patients en insuffisance rénale chronique (IRC) traités de différentes façons**

**Résumé:** Les mécanismes et degrés de déficience en zinc (Zn) au cours de l'urémie restent un sujet de controverse. Les résultats des différents modes de traitements ne sont pas établis. Le Zn plasmatique ne représente qu'une petite partie du Zn corporel total (environ 0.5%). L'évaluation du Zn intracellulaire dans les cellules du sang pourrait être plus fiable. Cette étude a été conçue pour évaluer l'état réel du Zn au cours de l'urémie et déterminer si les modalités de traitement de l'IRC (conservatrice et dialytiques) pourraient influencer l'état du Zn. L'étude devait également étudier l'effet d'une session de dialyse, du type de dialyse et du tampon du dialysat sur l'état du Zn.

Cette étude comprend dix sujets de contrôle sains et quarante patients en IRC répartis en trois sous-groupes selon les modalités de traitement différentes [10 traitement conservateur, 15 en dialyse péritonéale intermittente (DPI) et 15 en hémodialyse (HD)].

Zn a été mesuré par absorption atomique spectrophotométrique du plasma et des plaquettes.

Une diminution statistiquement significative du Zn plasmatique et du Zn des plaquettes a été retrouvée chez les patients en IRC traités par différents moyens comparés aux contrôles ( $p < 0.01$ ), mais il n'y avait pas de différence notable entre les sous-groupes d'urémiques. Il n'y avait pas de différence entre les sous-groupes urémiques et les contrôles quant aux taux des protéines plasmatiques et de l'albumine. De plus le Zn plasmatique était notablement augmenté (cependant toujours plus bas que les contrôles) et le Zn des plaquettes était notablement diminué ( $p < 0.01$ ) après une session de dialyse dans les deux sous-groupes DPI et HD, mais les différences de ces deux paramètres (avant et après dialyse) étaient insignifiantes chez les patients DPI comparés à HD.

Une relation négative significative a été trouvée entre Zn des plaquettes et la clairance de la créatinine dans les trois sous-groupes urémiques ( $r = -0.81$   $p < 0.01$  chez les patients sous traitement conservateur,  $r = -0.72$   $p < 0.01$  dans DPI et  $r = -0.76$   $p < 0.01$  dans HD) mais il n'y avait pas de relation entre la durée de la dialyse et le Zn plasmatique ou celui des plaquettes, ni entre le Zn plasmatique et le Zn des plaquettes, la créatinémie et la clairance. Le Zn plasmatique montrait une élévation transitoire notable chez les patients HD utilisant un tampon de bicarbonate ( $11.6 \pm 1.1$   $\mu\text{mol/L}$ ) comparé à ceux utilisant un tampon acétate ( $9.1 \pm 1.3$   $\mu\text{mol/L}$ ), ( $p < 0.01$ ).

L'on peut conclure que la mesure du Zn intracellulaire (plaquettes) a une valeur de diagnostic et de monitoring de l'état du Zn chez les urémiques. Les différentes modalités de traitement n'influent pas sur l'hémostase du Zn, aucun type de dialyse n'étant supérieur sur ce point. L'effet d'élévation du Zn plasmatique après une séance unique de dialyse et l'utilisation d'un tampon bicarbonate versus acétate n'était que transitoire et dû à l'hémoconcentration et à une meilleure correction de l'acidose au cours de la dialyse.

### **Contrôle de l'hyperphosphatémie des patients sous hémodialyse régulière (HDx) par acétate de calcium (AC) versus carbonate de calcium (CC). Une étude prospective en double aveugle croisée**

**Résumé:** Cette étude comprend quarante patients en insuffisance rénale chronique âgés de 37 à 83 ans (moyenne  $51.3 \pm 7$ ) sur HDx trois fois par semaine depuis entre 4 et 144 mois ( $\text{Kt/V} > 1.2$ ). Un dialysat à acétate avec une concentration de calcium de 3 mEq/L était utilisé. Tous les fixateurs de phosphate ont été interrompus pour un mois.

Les patients ont été répartis sur deux groupes. Groupe I (20 cas) ont reçu du AC alors que Groupe II (20 cas) ont reçu du CC en doses équimolaires (10 m.mol de chaque t.i.d.) pour un mois. Un traitement croisé a été fait pour un autre mois en maintenant les patients sur le même régime alimentaire.

Les taux de calcium sérique (Ca), calcium ionisé (iCa), Phosphore (P), phosphatase alcaline (PA), urée (U), créatinine (Cr), ALT, AST, protéines totales (PT) et albumine (Alb) ont été mesurés au début et à la fin de chaque mois de traitement au AC et CC.

Le Ca sérique et iCa étaient significativement plus bas dans le groupe I après AC comparés aux taux après CC ( $p < 0.01$ ). Des résultats similaires ont été observés dans le groupe II ( $p < 0.05$ ).

Dans le groupe II seul le P sérique était significativement plus bas après AC comparés aux taux après CC ( $p < 0.05$ ).

Il n'y avait pas de différence notable pour PA, U, Cr, ALT, AST, PT, d'emblée et à la fin de chaque mois de traitement par AC et CC ( $p > 0.05$  pour chaque).

Nous avons exclu 12.5% des cas à cause d'une intolérance au AC, aucun des cas n'a montré d'intolérance au CC.

### *Conclusion*

- 1) AC n'est pas meilleur que CC dans le contrôle de l'hyperphosphatémie.
- 2) AC peut être augmenté sans risque d'hypercalcémie.
- 3) La vitamine D active et un dialysat riche en calcium peuvent être utilisés pour freiner l'activité parathyroïdienne plus sûrement avec AC qu'avec CC.
- 4) La tolérance du CC est supérieure.

## **Réjet vasculaire aigu après transplantation rénale, évolution et résultats de différentes thérapies**

### **Résumé:**

#### *Idée de base*

Le rejet vasculaire aigu (RVA) stéroïdo-résistant est considéré comme une barrière au succès de la transplantation rénale (RTx). Cette étude vise à étudier l'évolution des cas de rejets vasculaires aigus prouvés histologiquement qui ont eu lieu de façon agressive et grave chez 39 patients après transplantation rénale et étudier les résultats de la thérapie. Ces cas faisaient partie de 1000 cas de receveurs d'allogreffes rénales au Centre d'Urologie-Néphrologie, Mansoura, Egypte entre mars 1976 et avril 1997.

#### *Méthode*

Une étude statistique poussée des facteurs de risque conduisant au RVA a été faite. Les résultats des différentes thérapies utilisées dans le RVA ainsi que les fonctions du greffon ont été analysés.

#### *Résultats*

L'étude de survie du greffon avec RVA a été de 60%, 53%, 30%, 0% à 1,2.5 et 10 ans respectivement avec une différence statistiquement significative en comparaison avec les patients n'ayant eu qu'un rejet cellulaire aigu (90%, 84%, 71% et 46% de survie du greffon à 1,2.5 et 10 ans post RTx respectivement) ou ceux n'ayant pas eu de rejet en période post-transplantation (95%, 91.3%, 83.3% et 65.5% de survie du greffon à 1,2.5 et 10 ans respectivement).

Il n'y a pas de différence statistique sur la survie du greffon entre les différentes modalités de traitement. Un traitement de stéroïde par injection + échange plasmatique a été utilisé chez 14 patients avec RVA. ATG, MAB + échange plasmatique ont été ajoutés aux cas stéroïdo-résistants (25 cas).

L'analyse de régression des données a montré que la transfusion sanguine, une consanguinité donneur - receveur et une retransplantation étaient les variables les plus significatives reliées au RVA après transplantation rénale.

Au dernier suivi, 14 patients (35.9%) sont vivants avec des greffons fonctionnels, 16 patients (41%) sont vivants sous dialyse, 5 patients sont décédés avec des greffons fonctionnels (12.8%) et 4 patients (10.25%) sont décédés avec des greffons non fonctionnels. Ceci montre bien l'effet néfaste du RVA sur le devenir du greffon.

En conclusion: Le RVA reste un obstacle majeur pour la RTx car il affecte fortement la survie du greffon et répond mal à la thérapie. Une transfusion sanguine pre transplantation diminue l'incidence de RVA alors que la retransplantation et le don d'organes non reliés contribuent de manière significative au RVA post RTx.