

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Relation entre les immunosuppresseurs et les infections virales opportunistes chez les greffés rénaux du service de Néphrologie du CHU Tlemcen.

Présenté par :

Mlle YAICHI Nedjwa

Mme ZERGUIT Loubna

Soutenu le 17 octobre 2021

Le Jury

Président :

- Dr. R.GRARI Maitre de conférences A en Néphrologie CHU Tlemcen

Membres :

- Dr. N.ABOUREJAL Maitre de conférences A en Toxicologie CHU Tlemcen
- Dr. S.SELAADJI Maitre assistante en Bactériologie CHU Tlemcen

Encadrant :

- Pr. L.KARA-HADJ SAFI Professeur en Néphrologie CHU Tlemcen

Remerciements

Au nom d'ALLAH, le plus grand merci lui revient de nous avoir guidé vers le droit chemin, de nous avoir aidé tout au long de nos années d'études.

Merci de nous avoir octroyé un si bonne sagesse, une volonté titanesque, et qui nous a aidées dans un parcours acharné envers le savoir scientifique.

Merci ALLAH de nous avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever nos mains vers le ciel et de demander ton aide.

Mercie ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la force et la capacité d'effectuer ce travail.

Nous voulons exprimer par ces quelques lignes de remerciements notre gratitude envers tous ceux en qui par leurs présences, leurs soutiens, leurs disponibilités et leurs conseils, nous avons eu courage d'accomplir ce travail.

A notre encadrant,

Pr KARA-HADJ SAFI Lamia,

Vous nous avez fait l'honneur de diriger notre travail et vous nous avez permis, grâce à vos compétences, de le mener à terme.

Nous espérons vous satisfaire.

A notre président de jury,

Dr GRARI Riad Maître de conférences A en Néphrologie

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse, nous vous en remercions et vous témoignons notre profonde et respectueuse reconnaissance.

Aux membres de notre jury,

Dr ABOUREJAL Nesrine

Dr SELADJI Sofia

Vous avez accepté de siéger parmi nos juges

SOYEZ ASSURES DE NOTRE RESPECTUEUSE CONSIDERATION.

A Dr HENAOUI

Maitre de conférences A en épidémiologie.

*Pour votre disponibilité, votre accueil toujours aussi chaleureux, pour le temps que vous nous
avez consacré pour votre aide précieuse.*

Dédicaces

Au nom de Dieu le Miséricordieux

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie ce travail... ..

A mon très cher père :

De tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme .En témoignage de brut d'années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières. Pourriez-vous trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et tous de vos efforts.

A ma très chère mère :

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Allah, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

*A mon frère unique **ILYES**, mes adorables petites sœurs **FARAH** et **NERMINE**,*

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous

Protège et vous garde.

*A mon Marie **SEIF EL ISLAM**, qui n'a pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de la réalisation de ce travail et qui compte déjà énormément pour moi. Que dieu le protège et leur offre la chance et le bonheur.*

*Ainsi qu'a **ma belle famille.***

À la mémoire de **mes grands-pères** qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite

A **mes grands-mères**, que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessés de formuler dans vos prières Que dieu vous donne une longue et joyeuse vie.

À **mes oncles, mes tantesspécialement NADJIMA, YAKOUT et ZAKIA** et tous les membres des deux familles **ZERGIT et SOUALI** petits et grands.

Pour la sœur d'âme, à ma chère **OUSLIM IMEN** je souhaite que l'amitié que nous a réunie persiste pour toujours et je te remercie pour ton amitié chère à mon cœur, ta fidélité, et je te souhaite tout le bonheur du monde.

À la meilleure sœur et binôme **YAICHI Nedjwa**,

Je crois qu'on ne remercie pas assez nos copines qui sont toujours là quand ça ne va pas.

Une amie et sœur comme on ne peut trouver nulle par ailleurs, aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments d'amour et d'attachement que j'éprouve à ton égard.

Je n'oublierai jamais ces merveilleux moments passés ensemble.

Trouvez ici l'assurance de mon fidèle attachement. Je te souhaite tout le bonheur du monde .

À mes amies de la faculté de médecine de Tlemcen spécialement mes chères **Fatima, Halima, Khawla, Nafissa, Zineb, Rima, Yasmina, Djihad, Imen.I, Saliha et Amaria**

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des soeurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous uni je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie plein de santé et de bonheur.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

....**Loubna**

D'abord, Je remercie Dieu ALLAH le Tout-Puissant de m'avoir donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour effectuer et accomplir ce travail.

*Je dédie ce travail à celui qui m'a tout donné, et qui n'a épargné aucun effort, et aucune énergie pour me pousser, m'encourager, et m'inciter à avancer afin de réaliser mes rêves qui sont les siens aussi. A ce grand homme qui m'a appris à prononcer les lettres et les mots à mon enfance, et qui veille jusqu'à ce jour pour me faire apprendre, à ma première école dans la vie, **mon cher Père YAICHI ABDELJALIL.***

*A celle qui m'a élevé avec toute sa délicatesse et sa tendresse, à ma première et ma dernière adresse, à celle qui a été patiente nourrir mon âme et mon cerveau, à celle qui m'a suivi pas à pas dans ma scolarité et mes études, à celle qui je me repose et je me reconforte à chaque fois que je me rappelle de son sourire tracé sur son beau visage, à la source de l'affection, **ma chère mère DALI KHEIRA** celle à qui je me suis toujours fière, Et tu es une mère, meilleure que je ne puisse rêver.*

*Mes chers parents, je leur dédie ce travail, espérant d'apporter dans leur cœur quelque chose de bonheur. **Je vous aime** et j'implore le tout-puissant pour qu'il vous accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.*

Sans vous, tout cela n'aurait pas été possible, merci !!!!

*A ma très chère **FATIMA** (ma deuxième mère) pour son amour inestimable sa tendresse ses sacrifices son encouragement son soutien tout au long de mes études, je te souhaite beaucoup de bonheur et une vie longue et heureuse .*

*A mes chers frères et sœurs ma grande **Saliha**, mon âme sœur l'adorable **Soumia**, **Abdenaceur**, **Mohamed El mahdi** et mon **petit Mouh** avec lesquels j'ai partagés plus meilleurs moments d'enfance, et le fardeau de la vie. je leurs souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.*

*A mes neveux **Outhmane** et **Ismail** vous avez apporté beaucoup de bonheur à notre famille. Je vous aime.*

*A mes chers **grands parents** qui m'ont toujours soutenus et poussés à continuer mes études. Ce présent travail a pu voir le jour grâce à leur soutien.*

*A toute ma famille, mes chères **Tantes** et mes chères **Oncles** de la famille **YAICHI** ainsi que de la famille **DALI**, Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.*

*À mes âme sœurs et mes meilleures amies **NAIMA, IKRAM, WAFAA, ZAHRA, SARRA** et **NACERA**, pour leur soutien moral leur tendresse, leur gentillesse et pour leur présence dans les moments difficiles et les excellents moments que j'ai passés avec eux tout au long du notre cursus, que dieu les donne du bonheur, santé et réussite.*

*A ma partenaire de mémoire, ma binôme, mon amie **LOUBNA**, avec laquelle j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler. Je tiens à te remercier pour ton aide pratique, ton soutien morale et ton encouragement dans les moments difficiles au cour de ces quatre années partagées. Je te souhaite une longue et joyeuse vie.*

*A ma chère enseignante **WARDA** et tous mes enseignants du primaire, Cem, lycée et université pour leur patience et leur enseignement.*

Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements et ma reconnaissance à tous ceux qui, de près ou de loin m'ont aidé à accomplir et à terminer ce travail.

Remercions Dieu de sa bienveillance et de sa réconciliation et de sa gratitude. Nous voyons que Dieu seul n'a pas de partenaire.

...NEDJWA YAI

Table de matières

REMERCIEMENTS	I
DEDICACES	III
TABLE DE MATIERES	VIII
LISTE DES ABREVIATIONS	XI
LISTE DES TABLEAUX	XIII
LISTE DES FIGURES	XIV
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : REVUE DE LA LITTERATURE	3
1 TRANSPLANTATION RENALE.....	4
1.1 Indications et bénéfices :.....	4
1.1.1 Indications :.....	4
1.1.2 Bénéfices :.....	5
1.2 Bilan pré transplantation :.....	5
1.3 La procédure de transplantation :.....	6
2 PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DU PATIENT TRANSPLANTE RENAL.....	7
2.1 Immunologie de la greffe.....	7
2.2 Immunosuppresseurs :	8
2.2.1 Classification :.....	8
2.2.1.1 Les anticalcineurines (ICN):.....	8
2.2.1.2 Les corticoïdes :	9
2.2.1.3 Les antimétabolites :	10
2.2.1.4 Les inhibiteurs de la M-TOR :.....	11
2.2.1.5 Anticorps monoclonaux :.....	12
2.2.1.6 Anticorps polyclonaux :.....	12
2.3 Protocoles et stratégies :.....	12
2.3.1 Traitement d'induction :.....	13
2.3.2 Traitement d'entretien :.....	13
3 LES COMPLICATIONS POST GREFFE :	14
3.1 Les complications chirurgicales :.....	14
3.2 Les complications urinaires :	14
3.3 Les complications vasculaires :	15
3.4 Les complications métaboliques :.....	15
3.5 Les complications infectieuses :	16
3.5.1 Les infections bactériennes :	16
3.5.2 Les infections virales :.....	17
3.5.2.1 Infection à CMV :	17
3.5.2.2 Infection à BK virus :.....	20
4 LIEN ENTRE IMMUNOSUPPESSEURS ET INFECTIONS VIRALES OPPORTUNISTES.....	21

Table des Matières

4.1	Immunosuppresseurs et BK virus :	21
4.1.1	Traitement d'entretien et BK virus :	22
4.1.2	Traitement d'induction et BK virus :	23
4.2	Immunosuppresseurs et CMV :	23
4.2.1	CMV et traitement d'entretien :	23
4.2.2	CMV et Traitement d'induction:	24
CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODES.		25
1	OBJECTIFS DE L'ETUDE :	26
1.1	Objectif primaire :	26
1.2	Objectif secondaire :	26
2	TYPE, LIEU ET CALENDRIER DE L'ETUDE :	26
3	POPULATION DE L'ETUDE :	26
3.1	Critères d'inclusion :	26
3.2	Les critères d'exclusion :	26
4	RECUEIL DES DONNEES :	27
4.1	Définitions des maladies virales :	27
5	ETHIQUE :	28
6	L'ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS :	29
CHAPITRE 3 : RESULTATS.....		30
1	CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION :	31
1.1	L'âge des greffés rénaux:	31
1.2	Sexe des greffés rénaux:	31
1.3	Lieu de résidence des greffés rénaux :	32
1.4	La date de greffe :	33
1.5	Lieu de la greffe :	33
1.6	Lien des donneurs avec les receveurs :	34
1.7	Compatibilité HLA avec les donneurs :	35
1.8	Immunisation transfusionnelle avant la greffe :	36
1.9	Immunisation par la grossesse avant la greffe :	36
1.10	Anticorps anti HLA avant la greffe :	37
2	RESULTATS EN POST GREFFE :	38
2.1	Immunisation en post greffe :	38
2.1.1	Anticorps anti HLA après la greffe :	38
2.1.2	Le délai de dosage des anticorps anti HLA en post greffe :	39
2.1.3	Le résultat du dosage des anticorps anti HLA après greffe:	39
2.1.4	Nature des anticorps anti HLA trouvés :	40
2.2	Induction :	41
2.3	Le traitement d'entretien :	42
2.4	Prophylaxie anti infectieuse :	43
2.5	Durée du traitement anti CMV:	43
2.6	Les complications post greffe :	44
3	MALADIE A CMV.....	45

Table des Matières

3.1	Prévalence	45
3.2	Traitement anti CMV :	45
3.3	Impact de la maladie à CMV sur le greffon :	45
3.4	Relation entre profil sérologique pré greffe et la survenue de la maladie à CMV : 46	
4	NEPHROPATHIE A BK VIRUS :	47
4.1	Prévalence	47
4.2	La stratégie anti BK virus utilisée :	47
4.3	Evolution de la néphropathie à BK virus :	47
5	MALADIE A PARVOVIRUS :	47
6	IMMUNOSUPPRESSEURS ET MALADIE VIRALE :	48
6.1	Relation entre traitement d'induction et maladie à CMV :	48
6.2	Relation entre traitement d'entretien et maladie à CMV :	48
6.3	Relation entre traitement d'induction et la néphropathie à BK virus :	49
6.4	Relation entre traitement d'entretien et la néphropathie à BK virus.....	49
CHAPITRE 4 :DISCUSSION		51
CONCLUSION.....		56
ANNEXES.....		58
BIBLIOGRAPHIE		67

Liste des abréviations

AC : anticorps	HTA : Hypertension Artérielle
AND : acide désoxyribonucléique	ICN : inhibiteur de la calcineurine
ARN : acide ribonucléique	IgG : Immunoglobulines G
ATG : globuline anti-thymocyte	IL-2R :Récepteur de l'interleukine2
AZA : Azathioprine	IFNγ : Interféron gamma
BKV : BK virus	IRC : Insuffisance Rénale Chronique
CD : Cluster de Différenciation	IRT : Insuffisance Rénale Terminale
CMH : complexe d'histocompatibilité	KDIGO : Kidney disease: improving global outcomes.
CMV : Cytomégalovirus	LT : lymphocyte T
CTC corticoïde	MFI : Nuclear Factor 1
CTL :cytotoxique T lymphocyte	MMF : Mycophénolate Mofétil
Cyclo : Cyclosporine	6-MP : 6-mercaptopurine
D+ : donneur positif	MTOR : mammalian target of rapamycin
D- : donneur négatif	NFAT : facteur nucléaire des lymphocytes T
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire	ORL : Oto-rhino-laryngologie
DSA :Donor Specific Antigène	PCR : polymérase chain reaction
EBV : Virus d'Epstein-Barr	PRA : panel reactive anti body
F : femme	PSA : Antigène prostatique spécifique
Gamma-GT :gammaglutamyl-transférase	R+ : receveur positif
H : homme	R- : receveur négatif
HGPRT :Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase	Tacro : Tacrolimus
HLA : antigènes leucocytaires humains	Thymo : Thymoglobuline

Liste des abréviations

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VLDL : very low density lipoprotein
(lipoprotéine de très basse densité).

BKVN : néphropathie à BK virus

Liste des tableaux

Tableau 1: Répartition des femmes greffées en fonction des grossesses avant la greffe.....	36
Tableau 2: Répartition de la population selon la nature d'Anticorps anti HLA avant la greffe.	37
Tableau 3: Relation entre traitement d'induction et maladie à CMV	48
Tableau 4: Relation entre traitement d'entretien et maladie à CMV	48
Tableau 5: Relation entre traitement d'induction et néphropathie à BK virus	49
Tableau 6: Relation entre traitement d'entretien et néphropathie à BK virus	49

Liste des figures

Figure 1: Représentation des différentes étapes de l'activation lymphocytaire T.(4).....	8
Figure 2: Schéma du cytomégalovirus humain(24)	17
Figure 3: Répartition de la population des greffés selon les tranches d'âge.	31
Figure 4: Répartition de la population des greffés selon le sexe.....	31
Figure 5: Répartition de la population des greffés selon le lieu de résidence.	32
Figure 6 : Répartition de la population des greffés selon la date de la greffe.	33
Figure 7: Répartition des patients selon le lieu de la greffe.	33
Figure 8: Répartition de la population selon le lien des donneurs avec les receveurs.	34
Figure 9: Répartition de la population selon la compatibilité HLA des receveurs avec les donneurs.	35
Figure 10 : Répartition des greffés selon le profil transfusionnel.	36
Figure 11: Répartition de la population selon la réalisation ou non d'un dosage immunologique après la greffe.....	38
Figure 12: Répartition de la population selon le délai de dosage des anticorps anti HLA.	39
Figure 13: Répartition de la population selon le résultat de dosage des anticorps anti HLA. .	39
Figure 14: Répartition de la population selon la nature des anticorps anti HLA trouvés.	40
Figure 15: Répartition de la population selon le traitement d'induction.	41
Figure 16: Répartition de la population selon le traitement d'entretien.	42
Figure 17: Répartition de la population selon la durée du traitement anti infectieux.	43
Figure 18: Répartition de la population selon les complications post greffe.	44
Figure 19: Prévalence de la maladie à CMV chez les greffés rénaux.....	45
Figure 20: Prévalence de la néphropathie à BK virus.....	47

Introduction

Introduction

L'insuffisance rénale chronique est caractérisée par une perte progressive de la capacité des reins à filtrer le sang avec pour conséquences une accumulation sanguine de toxines urémiques et l'apparition de troubles hydro électrolytiques. Elle est accompagnée par une perte de certaines fonctions hormonales, apparition de troubles phosphocalciques et d'une anémie. Les causes d'insuffisance rénale chronique sont multiples, mais les complications communes : anémie, œdèmes, ostéopathie, augmentation du risque de mortalité, notamment d'origine infectieuse et cardiovasculaire. Au stade d'insuffisance rénale terminale, deux traitements de suppléance sont disponibles : l'épuration extrarénale, encore appelée dialyse, et/ou la transplantation rénale.

La transplantation rénale améliore la qualité et l'espérance de vie des patients, et elle est le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale(1) car elle offre aux patients une excellente qualité de vie et elle joue un rôle économique non négligeable puisque, après la première année, l'hémodialyse est dix fois moins économique qu'une transplantation rénale. (2) Dans la phase terminal de la maladie rénale, la transplantation rénale est la meilleure thérapie par ce qu'elle offre une très bonne survie à long terme des allogreffes rénales à condition qu'il y ait une immunosuppression adéquate.(3)

Les médecins utilisent les immunosuppresseurs pour induire une tolérance vis-à-vis l'allogreffe. Ils visent une immunosuppression forte initiale, efficace pour la prévention des rejets aigus, relayée par une immunosuppression de maintenance.(4)

Mais malgré que les immunosuppresseurs ont réduit les risques de rejet après une greffe, ils sont responsables d'infections, qui sont particulièrement fréquentes l'année qui suit la transplantation, et les infections opportunistes ont davantage évolué ces dernières années.(5) tels que les infections opportunistes à court terme, principalement virales (c'est-à-dire les infections à CMV, virus BK). (3)

En transplantation rénale, les infections sont la première cause de mortalité, et sont responsables d'une morbidité élevée, incluant hospitalisations et dégradation de la fonction rénale ou perte de greffon. L'évolution des traitements immunosuppresseurs, des prophylaxies anti-infectieuses, et surtout des caractéristiques des patients transplantés ont conduit à une modification de l'épidémiologie des infections ces dernières décennies. (5)

Plusieurs études sur l'épidémiologie des infections virales opportunistes ont été réalisées. Cependant peu de ces travaux se sont intéressés à l'impact des immunosuppresseurs

Introduction

sur la survenue de ces infections .Ce qui nous a motivé à mener une étude rétrospective descriptive dont l'objectif principal est de déterminer la prévalence des infections virales opportunistes chez les greffés rénaux du centre Hospitalo-universitaire-Tlemcen (CHU-Tlemcen) afin de minimiser les infections virales opportunistes les plus fréquentes (CMV, virus BK) chez cette population.

Chapitre 1 : Revue de la littérature

1 Transplantation rénale

1.1 Indications et bénéfices :

1.1.1 Indications :

La transplantation rénale peut être pratiquée chez tous les patients présentant une insuffisance rénale chronique au stade 5, qu'ils bénéficient déjà d'une dialyse ou que celle-ci soit imminente (la greffe préemptive).

Certaines conditions sont toutefois requises : il faut que le patient exprime la volonté envers l'opération, que le rapport bénéfice/risque soit nettement élevé et qu'il n'y ait pas de contre-indication.

La seule contre-indication absolue est l'existence d'un cancer métastasé.

Les contre-indications temporaires sont les infections non guéries et les antécédents de cancer. L'existence d'une sérologie positive pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ne constitue plus, depuis peu, un obstacle car les résultats observés, en particulier en France, sont excellents. Il reste néanmoins quelques contre-indications relatives : l'insuffisance cardiaque sévère, une coronaropathie ou une maladie psychiatrique non stabilisée.(6)

Critères d'exclusion pour le don d'organe à partir de donneur vivant :

Contre-indications absolues :

- Âge < 18 ans
- HTA non contrôlée
- Diabète
- Protéinurie > 300 mg/j
- IRC (DFG estimé < 60 ml /min/1,73 m²)
- Hématurie microscopique
- Maladie chronique d'organe

Contre-indications relatives :

- Infection chronique active
- Obésité
- Troubles psychiatriques(7)

1.1.2 Bénéfices :

La transplantation rénale améliore la survie et la qualité de vie du patient lorsqu'il arrive à un stade d'insuffisance rénale terminale. Le risque relatif de mortalité à 12 mois de la transplantation est de 0,32 comparativement aux patients restés sur liste d'attente avec une sur-mortalité dans la période postopératoire (risque relatif 3,2). Les infections sont majoritairement la cause des décès précoces. L'amélioration de la qualité de vie du patient transplanté par rapport au patient hémodialysé est d'autant plus évidente que la transplantation ne présente pas de problème intercurrent. (7)

La transplantation rénale est le traitement préféré de l'insuffisance rénale terminale (IRT) chez les enfants et elle confère une amélioration de la survie, de la croissance du squelette, de la qualité de vie liée à la santé et du développement neuropsychologique par rapport à la dialyse. (8)

1.2 Bilan pré transplantation :

La mise en place d'un programme de transplantation chez un patient nécessite un bilan biologique, morphologique approfondi, pour rechercher les contre-indications absolues ou relatives au geste, et pour évaluer le risque de récurrence de la maladie sur le greffon, bilan cardiovasculaire exhaustif notamment chez les patients diabétiques, recherche d'infections virales ou bactériennes latentes, recherche de néoplasies, évaluation du risque immunologique et enfin recherche d'anomalies de l'arbre urinaire chez les patients à risque (malformations congénitales ou acquises). (7)

Cardiovasculaire : Échographie cardiaque

- Scintigraphie myocardique si diabète ou âge > 55 ans
- Échographie Doppler de l'aorte et des membres inférieurs
- Échographie des troncs supra-aortiques si diabète ou âge > 55 ans

Infections : Recherche de foyers infectieux (ORL, stomatologique) Hépatite B, Hépatite C, VIH, CMV, EBV, Syphilis, Tuberculose.

Néoplasies : Femme : examen gynécologique, mammographie et frottis cervico-Vaginal.

- Homme : PSA

- Cytologie urinaire si possible

Immunologique : Groupe sanguin

- Phénotype HLA
- Transfusions, grossesses
- Transplantations antérieures
- Anticorps anti-HLA

Anomalies de l'arbre urinaire : Cystographie rétrograde non systématique(7)

1.3 La procédure de transplantation :

Le traitement immunosuppresseur est commencé avant la chirurgie avec une antibiothérapie prophylactique.

La transplantation rénale est effectuée par limitation du temps d'ischémie froide. Dans le même temps, le greffon est conservé dans la majorité des cas au froid après avoir été perfusé par un liquide de conservation ou par des machines à perfusion pulsatile.

Dans le cas du donneur vivant, le rein est prélevé immédiatement avant la transplantation, par voie classique ou cœlio chirurgie. Il ne subit qu'une ischémie tiède. Et il est implanté dans la fosse iliaque droite dans la plupart des cas. Les anastomoses vasculaires sont effectuées sur les vaisseaux iliaques, et l'uretère est réimplanté sur la vessie ou sur l'uretère du receveur.

Après le patient reçoit un remplissage vasculaire abondant couplé à une injection de Furosémide au moment du déclampage, pour favoriser une reprise rapide de la diurèse.(6)

2 Prise en charge médicamenteuse du patient transplanté rénal

2.1 Immunologie de la greffe

L'introduction d'un greffon génétiquement différent peut provoquer son rejet par l'organisme du receveur par une réaction immunitaire protectrice vis-à-vis les antigènes du donneurs, dans les pires cas, cela peut évoluer vers la destruction totale du greffon.(9)

La réponse allo-immune fait intervenir la prolifération des lymphocytes T activés.

Il y'a 3 signaux pour activer les lymphocytes T naïf :

- Le premier signal naît de la reconnaissance d'un déterminant antigénique du donneur, porté par une cellule présentatrice d'antigène du donneur (présentation directe) ou du receveur (présentation indirecte), par le récepteur T (TCR) du lymphocyte T naïf. Ce signal est responsable par différentes voies de signalisation de l'activation des facteurs nucléaires de transcriptions.
- Le deuxième signal est défini par l'engagement des molécules de co-signal CD40-L et CD28 provoquant le renforcement du premier signal. Si ce signal n'a pas lieu, l'activation du lymphocyte ne serait pas complète et aboutit à un état d'anergie pouvant être favorable à la tolérance du greffon. Ce deuxième signal aboutit à la synthèse d'interleukine 2 (IL-2) par le lymphocyte.
- Le troisième signal naît de la liaison de l'IL-2 à son récepteur (IL-2R) conduisant à la prolifération cellulaire des lymphocytes, à l'expression des gènes anti apoptotiques et à la sécrétion des cytokines et chimiokines. L'expression de molécules d'adressage tel le S-1-P permet au lymphocyte T de quitter le ganglion où il est produit pour rejoindre le tissu cible. (10)

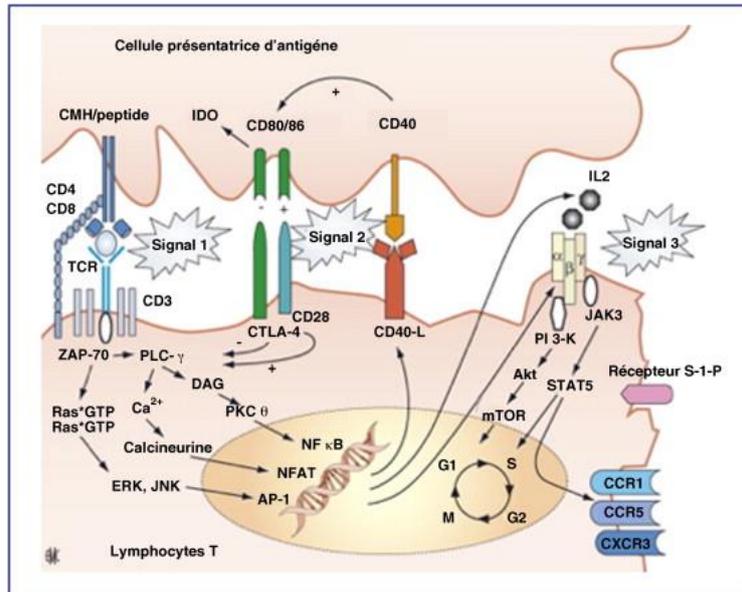


Figure 1: Représentation des différentes étapes de l'activation lymphocytaire T.(4)

2.2 Immunosuppresseurs :

Le traitement immunosuppresseur doit être efficace, et donc puissant, à la période initiale. Cette puissance permet une meilleure prévention des rejets aigus et la prévention et/ou le traitement des rejets sévères, en particulier ceux dont les mécanismes sont en relation avec l'immunité humorale. A plus long terme, il est important de définir pour chaque patient une immunosuppression de maintenance, dont le rapport bénéfice/risque est le meilleur possible. Il convient alors de mieux individualiser le traitement pour contenir la part immunologique de la néphropathie d'allogreffe, mais aussi améliorer la tolérance et donc l'observance de ces traitements .(11)

2.2.1 Classification :

2.2.1.1 Les anticalcineurines (ICN):

2.2.1.1.1 Indications :

La Ciclosporine est le chef de file des immunosuppresseurs. Elle peut être prescrite dans différentes transplantations d'organes et dans la greffe de moelle osseuse. Elle s'utilise en prévention et dans le traitement du rejet du greffon.

Le Tacrolimus est indiqué, de même que l'évérolimus, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil, chez l'adulte et l'enfant, dans la prévention du rejet de greffe rénale, hépatique et cardiaque, même dans le traitement du rejet de greffe résistant à un traitement par d'autres immunosuppresseurs.(12)

2.2.1.1.2 Mode d'action :

La ciclosporine et le Tacrolimus empêchent la prolifération de lymphocytes T par blocage de son passage à la phase G1 du cycle cellulaire. Sur le plan moléculaire, la reconnaissance antigènes/anticorps augmente la concentration de calcium intracellulaire induisant l'activation de la calcineurine. Cette dernière, qui est une phosphatase, favorise alors la déphosphorylation du facteur de transcription NFAT qui ne sera pas transloqué dans le noyau, par la suite empêchant la transcription du gène codant pour l'IL-2, c'est à dire la prolifération des lymphocytes T. (12)

2.2.1.1.3 Effets secondaires :

Les principaux effets secondaires rencontrés avec la ciclosporine sont : l'insuffisance rénale, HTA, un déséquilibre du bilan hépatique (augmentation de la bilirubine, des phosphatases alcalines et des γ GT), une crise de goutte (hyper uricémie), l'hirsutisme, une hypomagnésémie, une hypertrophie gingivale, des tremblements, une paresthésie, des œdèmes et des lymphomes lors d'une utilisation chronique. Plus rarement, des crampes, des convulsions, une hyperkaliémie et des effets digestifs (nausées, vomissements) sont rapportés.

Pour le tacrolimus, les principaux effets indésirables sont l'insuffisance rénale, des tremblements, un déséquilibre du métabolisme glucidique aboutissant à des hyperglycémies (40 % des patients) pouvant induire un diabète, une HTA, une perte de l'acuité visuelle invalidante et un risque de lymphome .(12)

2.2.1.2 Les Corticoïdes :

Les corticoïdes, connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, peuvent également être indiqués dans la prévention du rejet de greffe .A cause de leur capacité à moduler la transcription de gènes codant pour des cytokines impliquées dans la réponse immunitaire.(12)

2.2.1.2.1 Indications :

Les corticoïdes peuvent être utilisés dans le traitement d'attaque après transplantation et sont aussi utilisés pour le traitement curatif des épisodes de rejet aigu prouvé. Dans la majorité des cas, les protocoles associent de fortes doses par voie intraveineuse pendant quelques jours, par la suite augmentation transitoire de la posologie orale des corticoïdes. (11)

2.2.1.2.2 Mode d'action :

Les glucocorticoïdes sont des immunosuppresseurs à fortes doses. Ces molécules sont capables d'inhiber la transcription des gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoire impliquées dans la réponse immunitaire (l'IL-1, l'IL-2 et l'IL-6 ou le tumor necrosis factor alpha). La diminution de ces médiateurs physiologiques, permet le retard de la présentation des antigènes du greffon aux lymphocytes T du receveur, limitant ainsi le risque de rejet. En parallèle, les corticoïdes sont capables d'inhiber la prolifération et l'activation des lymphocytes T.(12)

2.2.1.3 Les antimétabolites :

2.2.1.3.1 Mode d'action :

L'Azathioprine et Mycophénolate mofétil agissent en aval de la réaction immunitaire par empêchement de l'entrée en mitose des lymphocytes T, bloquant ainsi leur multiplication. L'azathioprine (pro-drogue de la 6-mercaptopurine, analogue des bases puriques) indiquée comme immunosuppresseur mais également comme anticancéreux. Son activité repose sur son analogie aux bases puriques. L'azathioprine libère en présence de glutathion, la 6-mercaptopurine et un dérivé méthyl-nitro-imidazole qui serait à l'origine de réactions radicalaires responsable de l'altération de l'acide désoxyribonucléique (ADN). La 6-MP est convertie intracellulairement en thio-analogues de la purine grâce à HGPRT. À ce temps, les nucléotides physiologiques sont remplacés par des nucléotides dérivés de la 6-MP, ce qui aboutit à la synthèse d'ADN et d'acide ribonucléique (ARN) anormaux et à l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T.(12)

2.2.1.3.2 Les effets secondaires :

Les effets secondaires majoritairement décrits sont liés à la toxicité hématologique (leucopénie, thrombopénie, anémie, hypoplasie médullaire...). Ils sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement. Des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhées), des hypersensibilités (fièvre, vertige, arthralgie, éruption cutanée...), une cholestase et une alopecie réversibles, ainsi qu'un risque augmenté d'hémopathie maligne sont également décrits.

Les effets indésirables remarquables avec le Mycophénolate mofétil sont moins importants par rapport à l'Azathioprine, cela justifie son utilisation plus fréquente. (12)

2.2.1.4 Les inhibiteurs de la M-TOR :

2.2.1.4.1 Mode d'action :

Sirolimus et Evérolimus sont des dérivés des macrolides peuvent cibler la protéine intracytoplasmique M-TOR impliquée dans le contrôle de la prolifération et la survie cellulaire. La protéine M-TOR activée par différents signaux intracellulaires permet une stimulation du cycle cellulaire et une prolifération augmentée des lymphocytes T. L'utilisation d'inhibiteurs de M-TOR s'oppose au passage, par les lymphocytes T, de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire, empêchant ainsi leur prolifération et facilitant leur apoptose. (12)

2.2.1.4.2 Les effets secondaires :

Les effets indésirables les plus remarquables sont une toxicité sanguine (thrombopénie, anémie), une hypokaliémie, une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie, des infections urinaires, des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales et diarrhées), des arthralgies, des œdèmes et de l'acné.

Aussi des cas de pneumopathies interstitielles ont été révélés, et une potentialisation d'une néphro-toxicité en cas d'association avec d'autres molécules toxiques pour le rein. Enfin, des mucites et stomatites importantes, parfois douloureuses, peuvent apparaître. (12)

2.2.1.4.3 Indications :

Ces molécules ont un pouvoir antiprolifératif, et un effet préventif sur la survenue du rejet aigu. À plus long terme, ils ont un effet bénéfique sur la néphropathie chronique d'allogreffe, et les proliférations tumorales. (10)

2.2.1.5 Anticorps monoclonaux :

2.2.1.5.1 Les anticorps anti récepteurs de l'interleukine2 (Ac anti-CD-25) :

Le basiliximab, Ac monoclonal chimérique, et le daclizumab Ac monoclonal humanisé, tous deux dirigés contre le récepteur de l'IL-2, sont utilisés en traitement d'induction ; entraînant une diminution de 30 à 40% du risque relatif de rejet aigu à six mois. Egalement, ils permettent la réduction des doses nécessaires des autres immunosuppresseurs et donc de minimiser les effets secondaires. (10)

2.2.1.6 Anticorps polyclonaux :

2.2.1.6.1 Les immunoglobulines antilymphocytaires

Les anticorps polyclonaux sont produits par l'immunisation d'animaux contre des antigènes lymphocytaires humains.

Ils sont utilisés comme molécule d'induction pendant trois à dix jours pour produire une profonde lymphopénie, pouvant durer plus d'un an.

La lymphopénie, la thrombocytopénie transitoire, un syndrome de libération des cytokines et la maladie sérique sont les plus importants effets secondaires remarqués par cette classe. (10)

2.3 Protocoles et stratégies :

Le traitement immunosuppresseur a pour but de prévenir le rejet aigu à la phase initiale, prévenir le rejet pendant la phase de maintien et traiter les rejets aigus s'ils surviennent. Dans la littérature y'a une multitude de protocoles immunosuppresseurs en transplantation rénale, ils sont différenciés selon l'âge du receveur, le degré d'immunisation, les équipes, la survenue ou non de rejet aigu.

Selon le KDIGO les patients qui présentent une absence d'identité HLA ou qu'ils sont dans une situation de : receveur jeune-donneur âgé, patient immunisé (PRA positif), présence de DSA, incompatibilité ABO, ischémie froide de plus de 24 h, retard de reprise de la fonction du greffon, prennent une immunosuppression plus agressive. (13)

La stratégie classique inclue une phase initiale « induction » avec une immunosuppression plus forte puis une phase d'entretien, celle-ci se poursuit durant toute la vie du greffé, et l'immunosuppression à cette phase étant adaptée au cas par cas, associe le plus souvent un, deux ou trois médicaments immunosuppresseurs voire quatre. (14)

2.3.1 Traitement d'induction :

Dans le traitement d'induction on utilise un Ac monoclonaux non déliants dirigés contre l'IL2R ou polyclonaux déliants (ATG) avant l'implantation du greffon, pour diminuer la réponse immunitaire du receveur et l'incidence du rejet aigu.

Les études menées sur le choix du traitement d'induction montrent que les inhibiteurs de l'IL2R sont bien tolérés et spécifiques, avec une posologie de 20 mg avant la transplantation (Jour 0) et 20 mg au jour 4.

Cependant l'ATG est préférée dans des situations à haut risque immunologique et en cas d'ischémie froide prolongée. Sa posologie est de 1 à 2 mg/kg/j et la durée de traitement est de 4 à 5 jours. Le risque avec l'ATG est l'infection à CMV qui se voit dans 30 % des cas. Par conséquent, un traitement d'induction par ATG est toujours accompagné d'un traitement prophylactique contre le CMV, ce qui offre en plus l'avantage de réduire l'incidence du rejet aigu. (14)

2.3.2 Traitement d'entretien :

Le traitement d'entretien comporte cinq classes des médicaments : les anti-inflammatoires stéroïdiens, les inhibiteurs de calcineurine, les inhibiteurs de la multiplication cellulaire, les inhibiteurs de MTOR ainsi que les immunosuppresseurs bloquant le deuxième signal (Betalcept). (15)

Ce traitement se base sur l'association de plusieurs immunosuppresseurs , la majorité des protocoles associent une corticothérapie, un agent antiprolifératif (AZA ou MMF) et les

ICN (14) et le choix de la stratégie se fait selon les caractéristiques des patients et selon leur tolérance aux traitements. (16, 17)

3 Les complications post greffe :

3.1 Les complications chirurgicales :

Elles sont remarquées pendant les premiers jours suivant la transplantation et sont diagnostiquées par l'examen clinique (douleurs locales anormalement sévères, aspect de la cicatrice, volume et aspect des drainages) et par des tests biologiques simples (recherche de déglobulisation, ionogramme du liquide de drainage à la recherche de contamination par de l'urine) ainsi par les examens radiologiques (l'écho-Doppler du greffon et le scanner). (18) Elles concernent les vaisseaux, le tractus urinaire et la paroi abdominale. Mais certaines apparaissent plus tardivement durant la première année.

3.2 Les complications urinaires :

Fistule urinaire : la fistule urinaire représente la complication précoce la plus fréquente (de 2 à 5%) des transplantations (19) et survient dans les premiers jours ou semaines après l'opération. Elle peut siéger dans l'uretère (par nécrose ischémique de la portion terminale ou traumatisme lors du prélèvement), ou plus rarement à la vessie, par fuite sur l'anastomose urétéro-vésicale. (20)

Sténose urétérale : représente 2 à 7,5% des complications post opératoire. L'âge élevé du donneur, le retard de reprise de fonction du greffon, les infections virales (CMV et BK virus) sont des facteurs de risque. (19)

Lithiase : C'est une complication très rare chez les transplantés rénaux, se caractérise par une symptomatologie minime par absence d'innervation du transplant et par un diagnostic fortuit. (21)

Reflux vésico-urétéral : Il est fréquent en cas d'anastomose urétéro-vésicale de type Lich et Gregoir, en particulier si le trajet urétéral sous-muqueux est court. (20)

3.3 Les complications vasculaires :

Leur fréquence est de 3 à 15% , il y'a : des **complications précoces** qui apparaissent dans la première semaine représentées par les thromboses vasculaires (artérielle et veineuse) (22) , ces derniers sont les principales causes d'échec immédiat de la transplantation.(20)**et des complications tardives** représentés par :

- L'hématome de la loge du greffon si utilisation de traitement anticoagulant ou antiagrégant.
- Lymphocèles : par défaut d'hémostase des vaisseaux lymphatiques ; son incidence augmente si utilisation de Sirolimus.
- Sténose de l'artère du greffon :lorsqu'elle est serrée, la sténose est à l'origine d'une hypertension artérielle. (20)

3.4 Les complications métaboliques :

Diabète du transplanté : c'est une complication fréquente et grave après transplantation rénale. Certains traitements immunosuppresseurs (corticoïdes et inhibiteurs de la calcineurine) favorisent son apparition, il représente un facteur de risque de complications immunologiques et infectieuses, et il diminue la survie des patients et la durée de vie des greffons.

Hyperuricémie : l'insuffisance rénale, l'utilisation de diurétiques (thiazidiques et diurétiques de l'anse) et d'anticalcineurines favorisent l'apparition de l'hyperuricémie. On insiste sur les règles hygiéno-diététiques. L'allopurinol peut être aussi utilisé mais par adaptation posologique. Il est formellement contre-indiqué en association avec l'Azathioprine car il inhibe la xanthine oxydase nécessaire au catabolisme de ce dernier et peut être responsable d'une pancytopenie.

Obésité : si c'est possible il faut éviter les corticoïdes chez les transplantés en surpoids ou obèses au moment de la greffe et en cas de prise de poids importante après la transplantation, l'arrêt de la corticothérapie est recommandé.

Hyperlipidémie : le Sirolimus provoque chez la majorité des patients une hypertriglycémie importante avec hypercholestérolémie, principalement par blocage de la

lipoprotéine-lipase et les corticoïdes provoquent une insulino-résistance périphérique avec hyperinsulinisme et augmentation de la synthèse hépatique des VLDL. (20)

3.5 Les complications infectieuses :

Les complications infectieuses sont fréquentes et graves chez cette population. Il est estimé qu'elles surviennent chez 45 à 70 % des transplantés et elles représentent la première ou deuxième cause de mortalité et d'hospitalisation en transplantation rénale.

Dans le premier mois qui suit la transplantation, les infections urinaires hautes, les colites à clostridium, les infections du site opératoire, les infections de cathéter prédominent. Après une année, des infections urinaires hautes et des pneumopathies surviennent principalement, aussi les maladies à CMV tardives, les néphrites à BK virus et la tuberculose sont fréquentes.

Au-delà, les infections communautaires restent majoritaires, mais d'autres infections opportunistes peuvent apparaître, notamment le zona, les infections fongiques invasives, et les mycobactéries atypiques.

L'âge, le sexe féminin (risque augmenté d'infection urinaire), le temps passé en dialyse, le diabète et la survenue de rejet sont des facteurs de risque d'infection. (5)

3.5.1 Les infections bactériennes :

Les infections bactériennes sont très fréquentes dans la phase initiale qui suit la transplantation, puisque les greffés sont exposés aux procédures invasives. On remarque une colonisation à bactéries multi résistantes, cela expliqué par les hospitalisations préalables multiples, l'épuration extrarénale et l'usage fréquent et répété des antibiotiques.

Un premier risque à signaler est celui lié à l'infection du site opératoire, généralement due au *S. aureus*, aux entérocoques et à moindre fréquence aux bacilles Gram négatifs ou des candidoses. Le diabète, l'obésité, l'épuration extrarénale et, aussi les facteurs liés à la chirurgie comme l'hématome postopératoire, les fuites urinaires, les hémorragies per opératoires et les transfusions massives sont des facteurs qui participent à l'élévation de prévalence de l'infection du site opératoire. (23)

3.5.2 Les infections virales :

3.5.2.1 Infection à CMV :

Le cytomégalovirus fait partie de la famille des Herpes virus, il est strictement humain. C'est un virus à enveloppe de 180 à 200 nm de diamètre, il a un ADN double brin linéaire de 250kb et une capsid icosaédrique. Ce virus est présent sous forme libre dans les sécrétions vaginales, oro-pharyngées, dans le sperme et le lait maternel. Il est trouvé sous forme intracellulaire dans la circulation sanguine et tous les organes. La primo infection peut avoir lieu *in utero*, lors de l'accouchement, au cours de l'allaitement ou à l'entrée en collectivité. Plus tard elle apparaît au début de la vie sexuelle. (24)

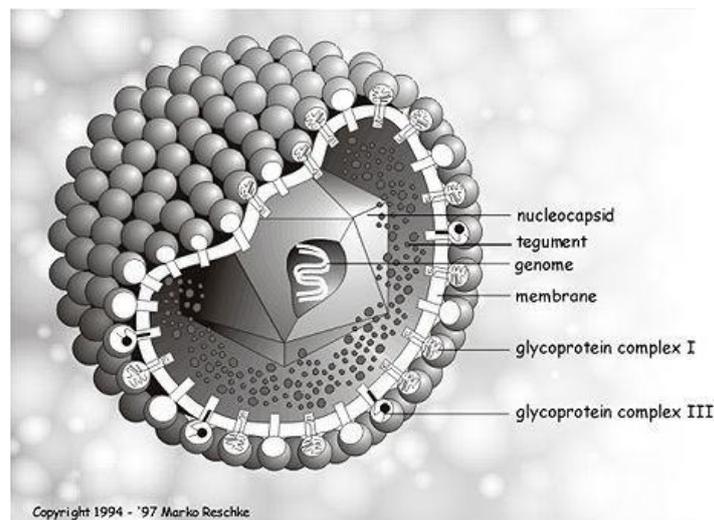


Figure 2: Schéma du cytomégalovirus humain(24)

3.5.2.1.1 Physiopathologie et réponse immunitaire :

Lors de la primo infection ou d'une réinfection le virus se dissémine par voie sanguine et atteint les nombreux organes cibles, il a la capacité à répliquer dans de multiples types cellulaires : cellules endothéliales, épithéliales, dendritiques, monocytes, macrophages, cellules nerveuses, musculaires lisses, hépatocytes, fibroblastes.

Chez les individus immunocompétents l'infection est asymptomatique dans 90% des cas. Le virus entre alors en latence essentiellement dans les cellules endothéliales, dans les cellules souches de la moelle osseuse et dans les monocytes du sang périphérique et les réponses immunitaires innée et adaptative agissent pour contrôler cette infection. La réponse

cellulaire spécifique fait intervenir les lymphocytes T CD4 qui reconnaissent le virus via différents épitopes). Les LT CD4 produisent des cytokines d'activation des LT CD8 cytotoxiques, et des lymphocytes B. En réponse à ces cytokines, les CTLs éliminent spécifiquement les cellules infectées par le CMV en reconnaissant via leur récepteur T certains épitopes viraux présentés en association avec les molécules du CMH de classe I, parmi ces épitopes la protéine virale pp65 est la cible majeure.

La réponse humorale, médiée par les lymphocytes B et les plasmocytes, joue un rôle plus restreint dans le contrôle de l'infection à CMV et les anticorps IgG anti-CMV persistent à vie et signent la séropositivité à CMV. (24)

3.5.2.1.2 Infections à CMV chez les transplantés rénaux :

Il faut distinguer l'infection à CMV, définie par l'isolement du virus ou la détection de ses protéines et ou acides nucléiques dans le sang ou les tissus, de la maladie à CMV qui se traduit par des effets directs et indirects. Ces atteintes surviennent généralement 1 à 4 mois après la greffe.

Les **effets directs** se traduisent par un syndrome proche de celui de la mononucléose et de la grippe : fièvre, asthénie, arthralgie, myalgie, neutropénie, aussi par l'invasion d'organes causant alors des pneumonies interstitielles, hépatites, rétinites, atteinte du tube digestif et pouvant conduire jusqu'au décès.

Les **effets indirects** sont liés aux propriétés immuno modulatrices du virus, qui vont favoriser le dysfonctionnement du greffon et peuvent conduire à sa perte ou à son rejet.

Après transplantation, 75% des receveurs d'organes développent une infection à CMV. Le principal facteur de risque de l'infection à CMV est le statu sérologique du couple donneur/receveur.

Si le statu est D+/R-, le risque de primo infection chez le receveur sera élevé, chez les couples D-/R+, le risque est celui d'une réactivation et chez les couples D+/R+ le risque de surinfections est très présent et dans le cas des couples D-/R- le risque, quel qu'il soit, est faible. (24)

Le cytomégalo virus (CMV) est l'agent pathogène opportuniste le plus commun affectant les transplantés rénaux, surtout dans les premiers mois. Les receveurs de greffe rénale

séropositifs pour le CMV sont exposés à un risque intermédiaire de maladie à CMV, mais le risque est accru chez les CMV R+ recevant un traitement d'induction appauvrissant les cellules, par rapport au CMV R+ recevant une induction non appauvrissant. Dans cette seconde des données en faveur d'une prophylaxie antivirale par le Valganciclovir pour réduire la maladie à CMV est rare parce que l'absence de prophylaxie ne semble pas avoir d'effet délétère pour la maladie à CMV parmi les CMV R+ recevant une induction non déprimante. (25)

3.5.2.1.3 Recommandations :

- 1- Il faut évaluer le statut sérologique du donneur et du receveur pour le CMV pour quantifier le risque d'infection ou de maladie à CMV pour le receveur et de proposer à celui-ci un traitement préventif ou curatif adapté.
- 2- Une surveillance systématique doit être effectuée pendant les trois premiers mois et le poursuivre jusqu'à six mois ou plus en cas de suspicion clinique ou biologique de maladie à CMV.
- 3- La surveillance doit inclure la recherche d'antigènes précoces intra leucocytaires du CMV ou des techniques plus sensibles. Une sérologie peut être effectuée pour rechercher des IgG anti-CMV.
- 4- Pour limiter les risques d'infection, les R- doivent recevoir des produits sanguins CMV- ou déleucocytés.
- 5- Les R- transplantés avec un rein de D+ ou de statut sérologique inconnu doivent bénéficier d'une prophylaxie anti-CMV débutée dès la transplantation.
- 6- Pendant la première année, tous les R+ traités par des anticorps anti lymphocytaires (polyclonaux ou monoclonaux) ou présentant un rejet aigu cortico-résistant doivent avoir une prophylaxie anti-CMV.
- 7- Il faut traiter les greffés rénaux qui ont une maladie à CMV active et aussi ceux qui ont une infections asymptomatique précoce.
- 8- Les infections à CMV peuvent provoquer les rejets, si c'est le cas l'infection ou la maladie à CMV doit d'abord être traitée, avant le traitement du rejet. (26)

3.5.2.2 Infection à BK virus :

Le BK virus est un polyomavirus non enveloppé à capsidie icosaédrique, qui mesure entre 40 et 44 nm de diamètre avec un ADN double brin est circulaire et fait 56kpb. Il est caractérisé par une séroprévalence dans la population générale d'environ 80%. (24)

3.5.2.2.1 Physiopathologie et réponse immunitaire :

La contamination par BK virus se fait surtout par voie respiratoire ou orale, pendant la petite enfance. Le virus se dissémine par voie sanguine et rejoint le tractus urinaire, ou il persiste dans les cellules épithéliales du rein ou de la vessie. Il n'est pas encore clairement défini si le virus demeure à l'état latent ou si l'infection persiste mais avec un très faible taux de réplication.

En ce qui concerne la réponse immunitaire, peu de données existent sur la réponse innée. Les défensines et l'IFN γ jouent un rôle important dans le contrôle de l'infection à BK virus et les lymphocytes T anti BKV jouent un rôle important et efficace dans la réponse adaptative pour le control de la réplication virale. La réponse humorale semble être moins impliquée.

La primo infection est majoritairement asymptomatique ou se traduit par une fièvre et des signes respiratoires et des réactivations inoffensives apparaissent spontanément chez les individus immunocompétents. (24)

3.5.2.2.2 Infection à BK virus chez les transplantés rénaux :

La néphropathie à virus BK est reconnue comme un problème émergent chez les receveurs de transplantation rénale, environ 30 à 50% des patients transplantés rénaux présentent une virurie BK un mois après la transplantation rénale et 5 à 10% développent une néphropathie à virus BK, et parmi eux 50 à 80% développent une insuffisance rénale. L'âge de plus de 50 ans, le sexe masculin, le traitement de rejet, les périodes prolongées d'ischémie froide, l'induction de la déplétion lymphocytaire et l'utilisation d'immunosuppresseurs tels que le tacrolimus / mycophénolate sont des facteurs de risque de développement de cette maladie. (27) Cela peut finalement conduire à la perte d'allogreffe. Et il n'est pas clair si une infection par BK virus post-transplantation est dérivée du donneur ou du receveur.

Pour le statut sérologique du BK virus Abend et coll ont montré que les paires donneur-receveur avec un statut sérologique D + / R- avaient le plus grand risque de virémie du BKV avec un prévalence de 0,004(3)

Chez les transplantés rénaux la réactivation est habituellement asymptomatique : l'excrétion urinaire du BK virus est détectée chez 30 à 50 % des patients. La virurie précède le stade de réplication virale intense et prolongée dans les cellules de l'épithélium tubulaire, favorisant ainsi le passage du virus dans le compartiment sanguin. La prévalence de la BK virémie chez les transplantés rénaux est entre 10,5 et 13 %.

La BK virurie survient typiquement dans les premières semaines post-transplantation, suivie par la BK virémie environ 1 à 3 mois après. Les deux précèdent la néphropathie à BKV, qui apparaît dans les 3/4 des cas lors de la première année post-transplantation, avec une médiane de survenue à 12 semaines après la virurie.

Au début des années 2000, la néphropathie à BKV évoluait vers la perte de fonction du greffon rénal dans environ 50 % des cas. Plus récemment, la méta-analyse menée par Johnston et al. En 2010 rapporte un taux de perte de fonction du greffon égal à 8 sur 100 patients par année.(28)

On sait que les immunoglobulines disponibles dans le commerce (IVIg) contiennent des anticorps neutralisant le virus contre tous les génotypes majeurs de BKV, cependant il n'y a aucune preuve que l'administration d'IgIV dès que la virémie du BKV est détectée puisse prévenir les effets délétères ultérieurs liés au BKV. (3)

4 Lien entre immunosuppresseurs et infections virales opportunistes

4.1 Immunosuppresseurs et BK virus :

La virémie du virus BK et la néphropathie associée au BKV sont devenues une grave complication pour les patients transplantés rénaux, lorsque l'incidence de cette maladie a augmenté de manière significative.

De nombreuses hypothèses ont été posées sur les raisons pour lesquelles ce phénomène s'est développé, ils ont conclu qu'une immunosuppression plus puissante est au cœur du problème.(29)

La baisse de l'immunosuppression est la seule mesure qui ait réellement fait preuve de son efficacité concernant la survenue de la néphropathie à BK virus. Tandis qu'il est difficile de poser un protocole standard de baisse de l'immunosuppression chez les patients ayant développé une infection à BK virus avec réplication virale. Trois stratégies peuvent être retenues, issues des résultats des études les mieux menées : (28)

1). La diminution de la dose des inhibiteurs de la calcineurine de 25 à 50 % et si toujours y'aura les mêmes résultats il faut diminuer de 50 % les anti-métabolites, puis à les suspendre si la réponse sur la virémie est encore insuffisante. Cette démarche a permis d'obtenir une clairance virale chez 92 % des patients lors d'un essai prospectif mené entre 2005 et 2008 sur 206 sujets, parmi lesquels 38 avaient une virémie.(30)

2). La diminution de 50 % de la dose des anti-métabolites avant de diminuer la dose des inhibiteurs de la calcineurine de 25 à 50 %, et de suspendre les anti-métabolites si nécessaire par la suite.(31-33)

3). Une baisse concomitante du MMF et de l'inhibiteur de la calcineurine de 30 à 50 % a révélé une baisse moyenne de 98 % de la virémie à 1 an chez 28 patients ayant une BK virémie supérieure à 104 /ml.(34)

4.1.1 Traitement d'entretien et BK virus :

Une étude prospective randomisée a démontré qu'une combinaison comportant tacrolimus, mycophénolate et corticoïdes augmente plus le risque d'une infection BK par rapport une combinaison comportant la ciclosporine mycophénolate et corticoïdes.

Des concentrations élevées de tacrolimus (> 8 ng/ml) ou de mycophénolate sont responsables d'une plus forte prévalence de réplication du BKV et de la néphropathie à BK virus.

Inversement, une diminution des concentrations de tacrolimus de 9 ng/ml à 6 ng/ml et une réduction du mycophénolate à 1 g/jour ont conduit à une amélioration de la néphropathie à BK virus dans 9 cas sur 10.

L'absence de corticoïdes ou leur arrêt précoce peuvent réduire l'incidence de la néphropathie à BK virus.

Les antécédents de rejet traité par bolus de corticoïdes augmentent le risque de néphropathie à BK virus.(26)

4.1.2 Traitement d'induction et BK virus :

Un traitement d'induction par sérum antilymphocytaire n'est pas associé à une augmentation du risque de néphropathie à BK virus. Par contre, ce traitement utilisé comme traitement des rejets corticorésistants est associé à une augmentation de la réplication du BKV. (26)

4.2 Immunosuppresseurs et CMV :

La réponse des lymphocytes T spécifiques du CMV après transplantation est principalement déterminée par le type, la durée et la posologie de l'immunosuppression utilisée ainsi que par la présence ou l'absence d'immunité préexistante chez le receveur.

Dans ce contexte, l'effet spécifique sur la fonction des lymphocytes T spécifiques du virus n'a pas été clairement défini. Par conséquent, l'impact relatif des agents immunosuppresseurs spécifiques sur les réponses des lymphocytes T spécifiques au CMV est largement inconnu et difficile à évaluer in vivo, car les receveurs de transplantation prennent des combinaisons d'immunosuppresseurs et plusieurs autres cofacteurs peuvent influencer la réactivité des lymphocytes T. (35)

4.2.1 CMV et traitement d'entretien :

Dans une étude qui a comparé l'incidence de l'infection ou la maladie à CMV chez les greffés rénaux sans prophylaxie pharmacologique contre le CMV, le tacrolimus à dose réduite était associés à une réduction significative de l'incidence de l'infection et de la maladie à CMV par rapport à la dose standard de tacrolimus. (36)

Les résultats à 1 an du plus grand essai contrôlé randomisé sur 2037 greffés rénaux de novo qui a comparé les patients recevant en association avec un traitement d'induction et des corticostéroïdes, de l'évérolimus plus une exposition réduite aux anticalcineurine (bras évérolimus) à des patients recevant des anti métabolites avec une exposition standard aux anticalcineurine (bras antimétabolites), suggèrent fortement la nécessité de donner aux patients à faible risque immunologique un traitement immunosuppresseur qui combine une faible exposition au anticalcineurine avec une faible dose d'évérolimus peu de temps après la

transplantation rénale, au lieu d'une exposition complète au anticalcineurine + les anti métabolites. Cela est traduit par une bonne fonction rénale, un faible pourcentage de DSA de novo et moins d'incidences d'infections à CMV et BK virus.

En conclusion, cette approche est sûre et efficace, et pourrait en effet minimiser les infections virales les plus fréquentes (CMV, BK virus) auxquelles nous devons faire face dans la première année après la transplantation rénale. (3)

4.2.2 CMV et Traitement d'induction:

L'ATG est associé à un délai prolongé jusqu'à la récupération de la numération lymphocytaire absolue (ALC), qui a été impliquée comme facteur de risque de la maladie à CMV. (37, 38)

Une étude récente faite en 2021 conclue que l'induction par une dose unique d'ATG à 3 mg/Kg a été associée à une réduction significative de l'incidence du rejet aigue sans augmentation de risque d'infection à CMV ; quel que soit le statu sérologique du CMV avant la transplantation rénale. (39)

Chapitre 2 : Matériels et Méthodes.

1 Objectifs de l'étude :

Cette étude a pour objectifs :

1.1 Objectif primaire :

Déterminer la prévalence des maladies virales opportunistes (CMV et BK virus) chez les greffés rénaux au niveau du centre Hospitalo-universitaire-Tlemcen (CHU-Tlemcen).

1.2 Objectif secondaire :

Déterminer la relation entre les immunosuppresseurs et l'apparition des maladies virales opportunistes chez la population des greffés rénaux.

2 Type, lieu et calendrier de l'étude :

L'étude est de type rétrospective descriptive, elle s'est déroulée au niveau du service de néphrologie du centre hospitalo-universitaire Dr.Tidjani Damardji Tlemcen sur une période de 5 mois de décembre 2020 jusqu'au mois de juin de l'année 2021.

3 Population de l'étude :

Elle est constituée de 119 patients greffés rénaux, qui sont suivis au service de néphrologie du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen.

3.1 Critères d'inclusion :

Sont inclus dans l'étude, tous les patients transplantés et suivis au CHU Tlemcen et les patients suivis au service de néphrologie du CHU Tlemcen après une transplantation rénale faite ailleurs, quel que soit leur date et leur lieu de greffe.

3.2 Les critères d'exclusion :

Les patients avec des dossiers incomplets.

4 Recueil des données :

Le recueil des données a été faite d'une manière passive à partir des dossiers des malades à l'aide d'un questionnaire (annexe 8).

Pour chaque patient, on a relevé des données d'ordre :

- **Informations générales :**
- Nom, prénom, âge, sexe et adresse
- Lieu et date du greffe
- Lien du donneur avec le receveur
- Compatibilité HLA
- Immunisation en pré greffe.
- **Informations en post greffe :**
- Immunisation en post greffe.
- Traitements immunosuppresseurs (d'induction et d'entretien).
- Complications post greffe.
- Infections virales après la greffe (CMV, BK virus et Parvovirus).

4.1 Définitions des maladies virales :

Maladie à CMV

L'infection à CMV est définie par la détection d'une répllication virale en l'absence de signes cliniques.

La maladie à CMV est une infection à CMV accompagnée de signes cliniques et/ou biologiques. Le tableau le plus fréquent est celui d'une fièvre pseudo grippale avec leuco-thrombopénie et cytolyse hépatique. Il peut s'y associer des atteintes plus sévères (formes invasives) telles que pneumopathie, pancréatite, atteinte gastro-intestinale (ulcérations et hémorragies digestives), chorio-rétinite ou beaucoup plus rarement méningo-encéphalite et myocardite

Le diagnostic virologique repose essentiellement sur la détection du virus par anti-génémie pp65 et/ou par PCR plasmatique.(40)

- L'antigénémie CMV pp65 est une technique d'immunofluorescence semi-quantitative qui correspond au dénombrement des polynucléaires neutrophiles

porteurs de la protéine virale pp65 (codée par le gène UL83) dans leur noyau.

Toutefois cette technique, est subjective du fait de la lecture au microscope.

- Actuellement, la quantification du génome viral par PCR en temps réel est devenue la méthode de référence (41) , la PCR est facile à automatiser (extraction et amplification). Elle reste positive, même chez des patients en aplasie sévère chez lesquels l'Ag-pp65 se révèle souvent ininterprétable.(42)

Néphropathie à BK virus

Chez le transplanté rénal, la néphropathie à BK. virus se traduit par une dégradation souvent rapide de la fonction rénale.

La détection de l'ADN viral par PCR dans le sang a une sensibilité et une spécificité importante, l'intensité de la virémie étant plus forte en cas de néphropathie.

L'analyse histologique reste nécessaire pour affirmer le diagnostic. La lésion la plus caractéristique est l'existence d'inclusions nucléaires dans les cellules tubulaires avec desquamation de ces cellules et mise à nu de la membrane basale tubulaire. Il s'y associe un infiltrat interstitiel mononuclé avec, dans les formes évoluées, une tubulite. Les lésions sont cependant souvent focales et une biopsie négative n'exclue pas le diagnostic.(40)

Le diagnostic précoce est fait par le suivie régulier de la virémie BK l'année qui suit la transplantation et le diagnostic de certitude se fait par la biopsie du greffon rénale.(5)

Maladie à Parvovirus :

La maladie à Parvovirus se définit plus fréquemment par des symptômes hématologiques avec une anémie profonde, parfois complétée d'une pancytopenie et aussi un syndrome d'activation macrophagique peut survenir.

Le diagnostic repose sur le statut sérologique pré et post transplantation alors que le suivi chez le patient immunodéprimé repose sur la mesure de la charge virale par PCR dans le sang.(43)

5 Ethique :

L'étude a été réalisée selon le consentement des greffés.

6 L'analyse statistique des résultats :

- Les données ont été analysées statistiquement à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 21.
- Les résultats sont exprimés en moyennes \pm l'écart-types pour les variables quantitatives, et en pourcentages pour les variables qualitatives
- L'étude de l'association entre les infections virales et les différentes thérapeutiques est faite par le test de khi deux, si effectifs théoriques inférieures à 5, le test exact de Fisher sera utilisé, avec un degré de signification à 5%.
- Les représentations graphiques des résultats ont été faites par le logiciel Microsoft Office Excel 2007.

Chapitre 3 : Résultats

1 Caractéristiques générales de la population :

1.1 L'âge des greffés rénaux:

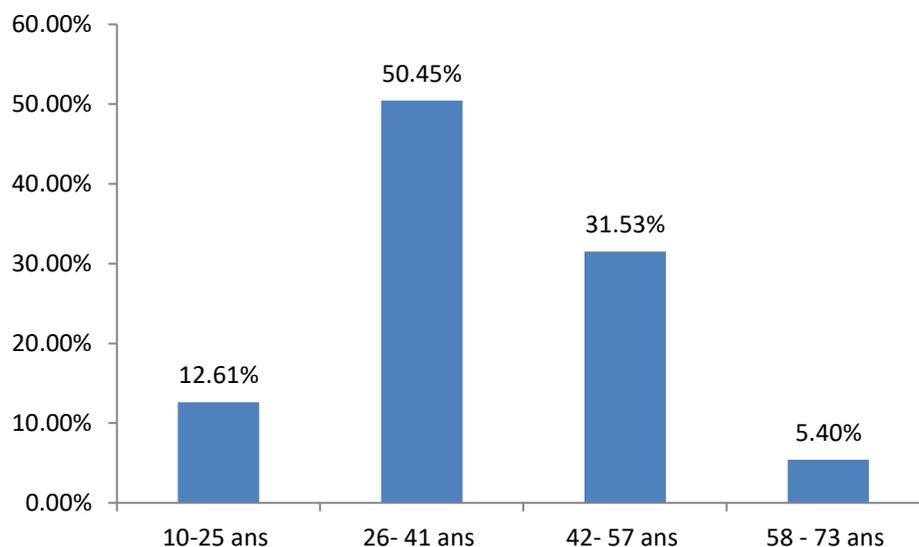


Figure 3: Répartition de la population des greffés selon les tranches d'âge.

La tranche d'âge allant de 26 à 41 ans est la plus importante avec une fréquence de 50,45 %. L'âge moyen de la population est de $38.25 \pm 11,871$ ans avec des extrêmes d'âge de 14 ans à 73 ans.

1.2 Sexe des greffés rénaux:

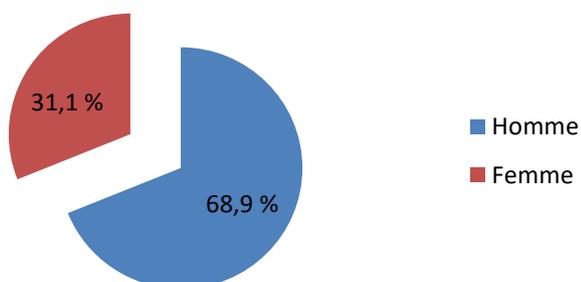


Figure 4: Répartition de la population des greffés selon le sexe

Dans l'étude la prédominance était masculine (68,9% des hommes contre 31,1% des femmes) avec un sexe ratio H/F de 2,22.

1.3 Lieu de résidence des greffés rénaux :

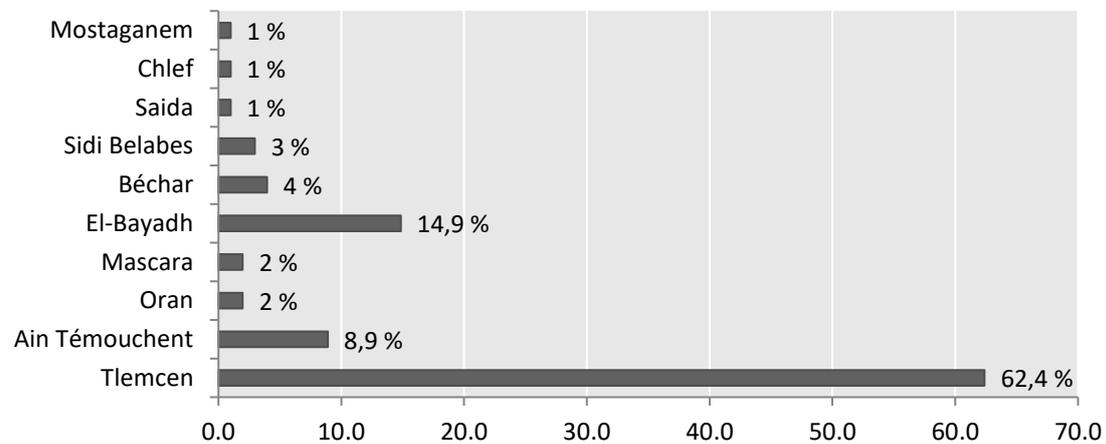


Figure 5: Répartition de la population des greffés selon le lieu de résidence.

Plus de 50 % des transplantés sont originaires de la wilaya de Tlemcen, près de 20% sont originaires du sud-ouest et les autres viennent de l'ouest algérien.

1.4 La date de greffe :

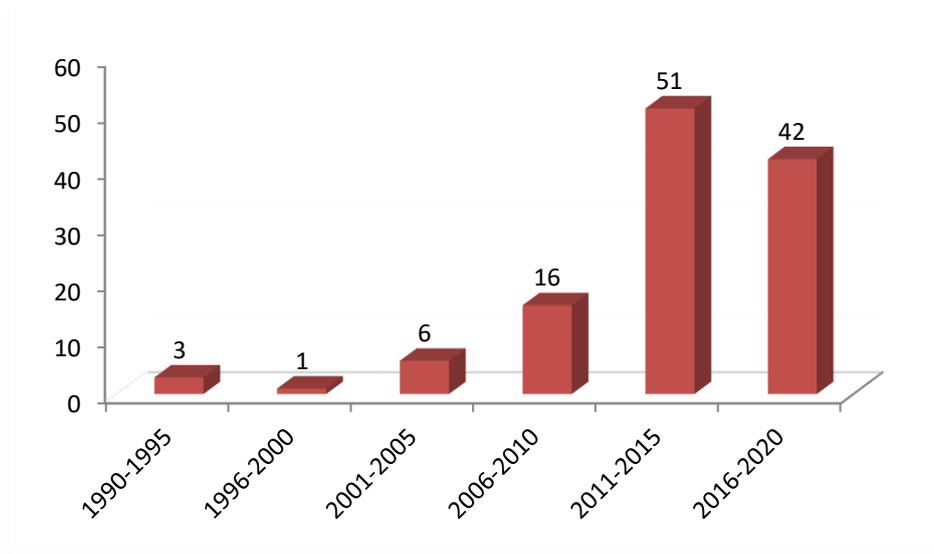


Figure 6 : Répartition de la population des greffés selon la date de la greffe.

La première greffe réalisée à Tlemcen s'est faite en 2007.

1.5 Lieu de la greffe :

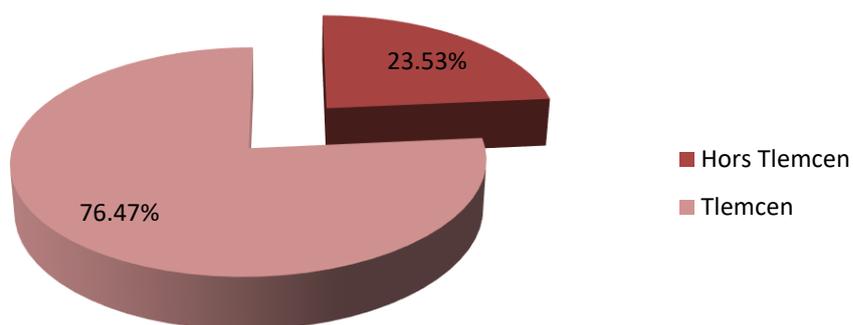


Figure 7: Répartition des patients selon le lieu de la greffe.

76,47% des greffés ont été opérés dans le CHU de Tlemcen.

1.6 Lien des donneurs avec les receveurs :

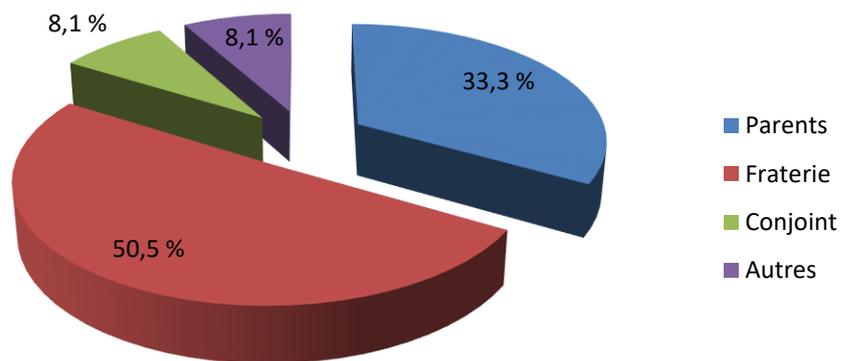


Figure 8: Répartition de la population selon le lien des donneurs avec les receveurs.

Une nette prédominance est constatée pour la greffe des reins transplantés à partir des frères et sœurs.

1.7 Compatibilité HLA avec les donneurs :

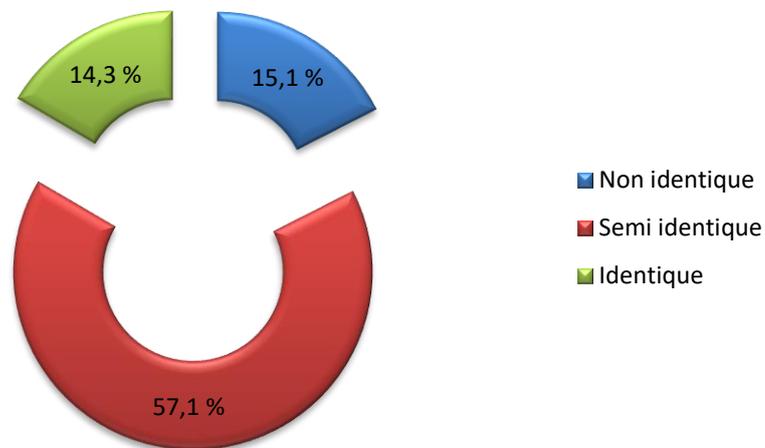


Figure 9: Répartition de la population selon la compatibilité HLA des receveurs avec les donneurs.

Dans l'étude 57,1% des greffes sont faites à partir des donneurs d'HLA semi identique avec les receveurs.

1.8 Immunisation transfusionnelle avant la greffe :

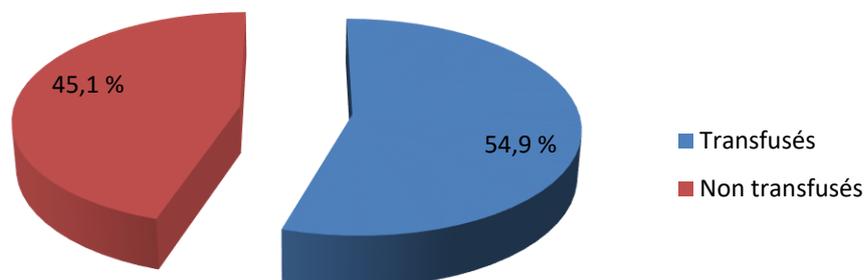


Figure 10 : Répartition des greffés selon le profil transfusionnel.

Pour la population des greffés, 54,9% ont bénéficié de 1 ou plusieurs culots globulaires avant la greffe.

1.9 Immunisation par la grossesse avant la greffe :

Tableau 1: Répartition des femmes greffées en fonction des grossesses avant la greffe.

Grossesse avant la greffe :	Nombre
Oui	15
Non	22

Parmi 37 femmes greffées, 15 femmes ont eu des enfants avant la greffe.

1.10 Anticorps anti HLA avant la greffe :

Le dosage des anticorps anti HLA avant la greffe était négatif chez 82,35% et positif chez 17,65 % (21 malades) de la population étudiée.

Tableau 2: Répartition de la population selon la nature d'Anticorps anti HLA avant la greffe.

nature anti HLA		
n patients		
anti HLA 1	anti HLA 2	anti HLA 1 et anti HLA 2
7	11	3

Parmi ceux qui avaient un test positif, une seule patiente avait des anticorps anti HLA de type DSA.

2 Résultats en post greffe :

2.1 Immunisation en post greffe :

2.1.1 Anticorps anti HLA après la greffe :

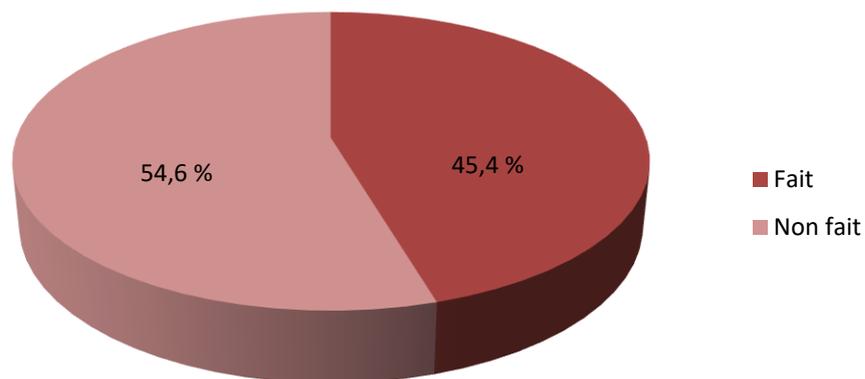


Figure 11: Répartition de la population selon la réalisation ou non d'un dosage immunologique après la greffe.

Le dosage des anticorps anti HLA a été fait systématiquement pour 54 greffés (45.4%) de la population des greffés.

2.1.2 Le délai de dosage des anticorps anti HLA en post greffe :

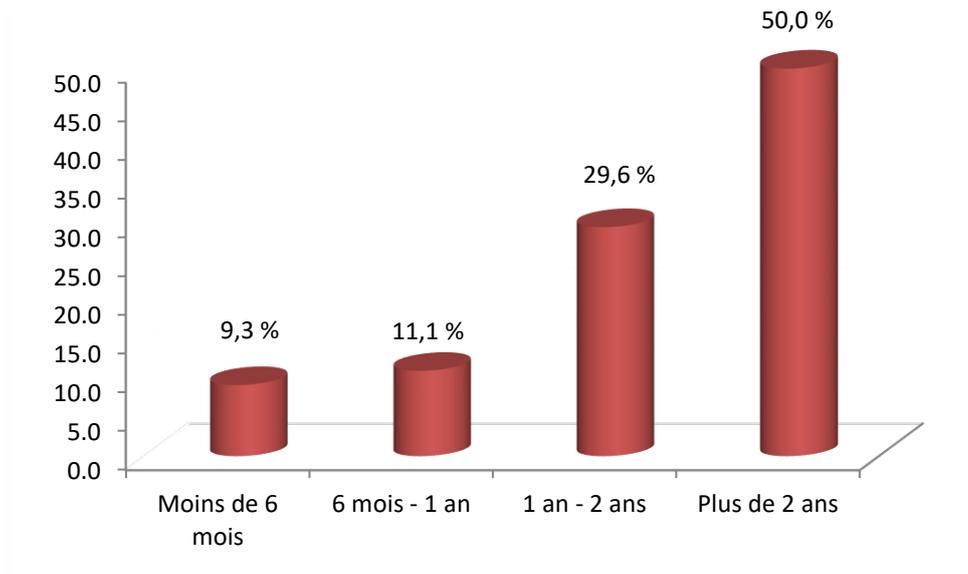


Figure 12: Répartition de la population selon le délai de dosage des anticorps anti HLA.

Le dosage des anticorps anti HLA a été réalisé pour 50% (27 greffés) après 2 ans de greffe, alors qu'entre la 1ère et 2ème année de la greffe, il a été effectué chez 29.6% des patients.

2.1.3 Le résultat du dosage des anticorps anti HLA après greffe:

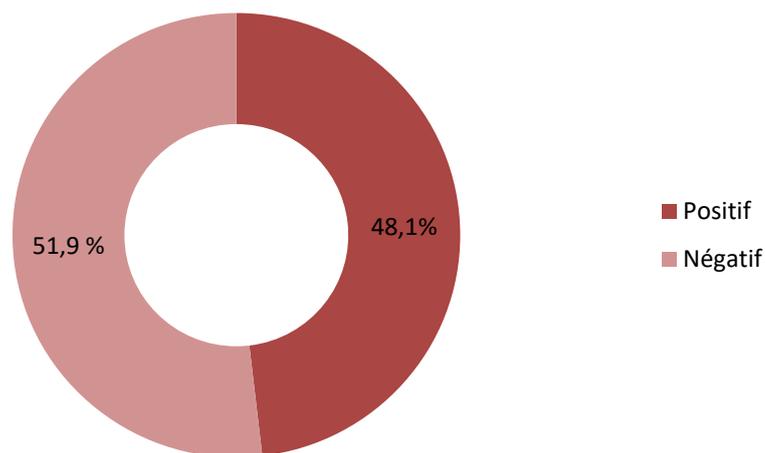


Figure 13: Répartition de la population selon le résultat de dosage des anticorps anti HLA.

Parmi ceux qui ont bénéficié d'un dosage des Anticorps anti HLA, 48.1% (26 greffés) avaient un résultat positif.

2.1.4 Nature des anticorps anti HLA trouvés :

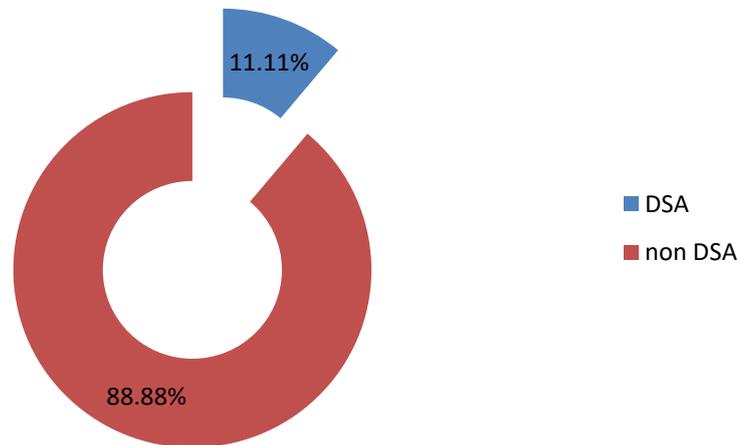


Figure 14: Répartition de la population selon la nature des anticorps anti HLA trouvés.

Parmi les greffés qui ont été bénéficiés d'un dosage des anticorps anti HLA après greffe, 11.11% (6 greffés) avaient des anticorps anti HLA de type DSA.

2.2 Induction :

On note une méconnaissance du traitement d'induction chez les 28 patients transplantés en dehors de la wilaya de Tlemcen.

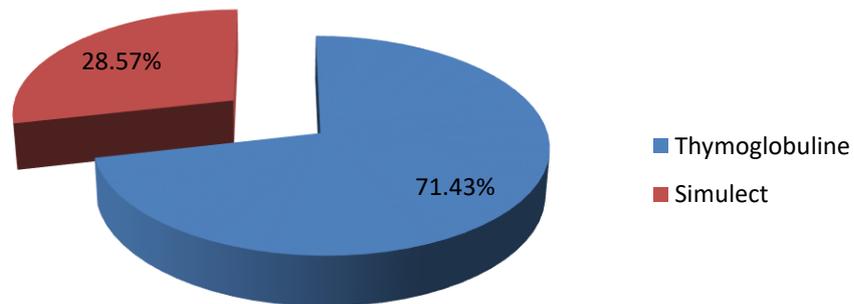


Figure 15: Répartition de la population selon le traitement d'induction.

Le traitement d'induction majoritairement utilisé était la Thymoglobuline avec une fréquence de 71,43%.

2.3 Le traitement d'entretien :

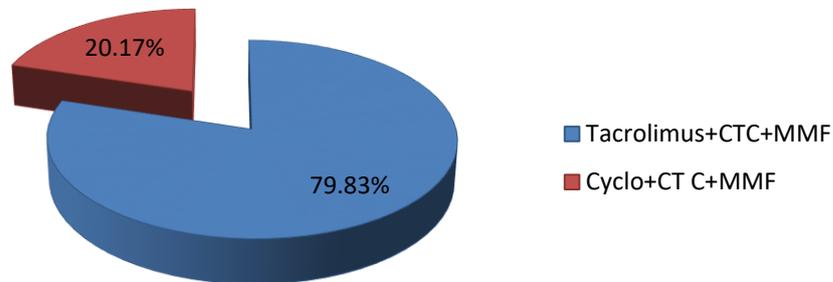


Figure 16: Répartition de la population selon le traitement d'entretien.

Le traitement d'entretien majoritairement utilisé était : Corticoïdes + MMF + Tacrolimus avec une fréquence de 79,83%.

2.4 Prophylaxie anti infectieuse :

Tous les patients greffés au CHU Tlemcen ont bénéficié d'une prophylaxie antivirale anti CMV par du Valganciclovir.

2.5 Durée du traitement anti CMV:

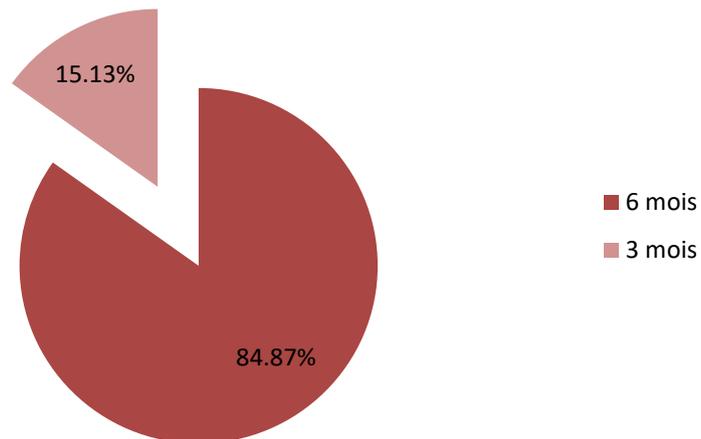


Figure 17: Répartition de la population selon la durée du traitement anti infectieux.

Parmi les 91 patients greffés au CHU Tlemcen, et qui ont reçu le Valganciclovir comme prophylaxie anti CMV, 84,87% l'ont pris pendant 6 mois après la greffe.

2.6 Les complications post greffe :

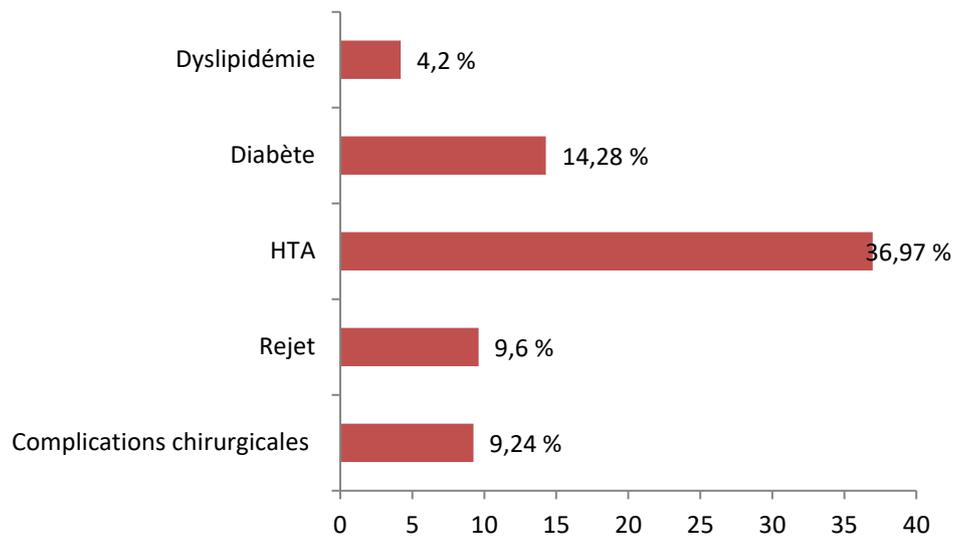


Figure 18: Répartition de la population selon les complications post greffe.

L'HTA était la complication la plus fréquemment retrouvée chez la population des greffés, à une fréquence de 36,97 % (n=44), le diabète était présent chez 14,28% (n=17) des patients et les complications chirurgicales étaient présentes chez 9,24 % (n=11).

3 Maladie à CMV

3.1 Prévalence

La maladie à CMV, déjà définie par une symptomatologie faite de : cytolyse hépatique, leucopénie, thrombopénie, diarrhée, fièvre associée à une PCR CMV positif a été retrouvé chez 7,56% des patients.

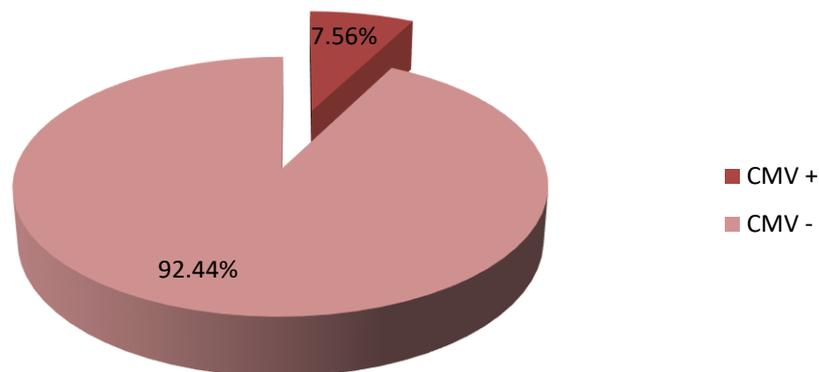


Figure 19: Prévalence de la maladie à CMV chez les greffés rénaux.

9 greffés sur 119 ont développé une maladie à CMV.

3.2 Traitement anti CMV :

Pour les 9 greffés rénaux qui ont développé une maladie à CMV après la greffe, 3 ont été traités par Valganciclovir orale, et les 06 autres par Ganciclovir inj

3.3 Impact de la maladie à CMV sur le greffon :

Pour les 9 greffés qui ont développé une maladie à CMV, aucune dégradation de la fonction rénale n'a été notée.

3.4 Relation entre profil sérologique pré greffe et la survenue de la maladie à CMV :

Tous les patients qui ont développés une maladie à CMV, avaient une sérologie CMV positive avant greffe.

4 Néphropathie à BK virus :

4.1 Prévalence

La néphropathie à BK virus, déjà définie par une insuffisance rénale associée à une PCR BK virus positif, et pour quelques patients des signes histologiques de néphropathie BK virus sur la biopsie du greffon, a été retrouvée chez 5,88% de la population.

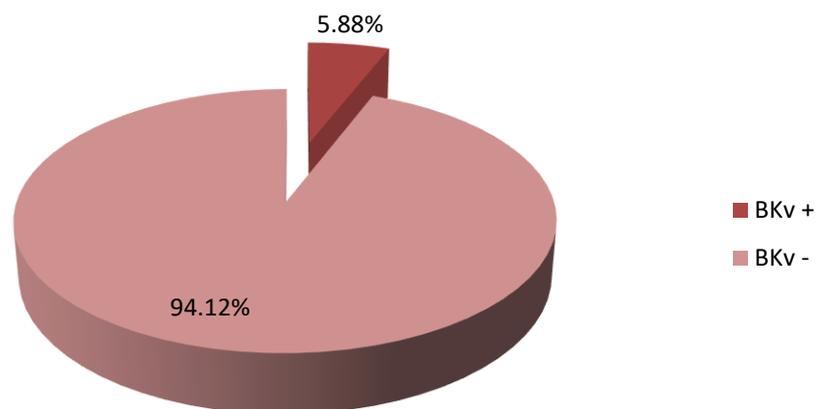


Figure 20: Prévalence de la néphropathie à BK virus.

7 greffés ont développés une néphropathie à BK virus.

4.2 La stratégie anti BK virus utilisée :

Tous les greffés rénaux qui ont développés une néphropathie à BK virus ont subi une réduction de Tacrolimus et un arrêt de MMF.

4.3 Evolution de la néphropathie à BK virus :

Un patient a perdu son greffon après un délai de 02 ans, pour les autres la dégradation de la fonction rénale est toujours stable.

5 Maladie à Parvovirus :

Dans notre population, deux cas de Parvovirus ont été enregistré, présentant une anémie

comme symptôme clinique associé à une PCR Parvovirus positive.

6 Immunosuppresseurs et maladie virale :

Sur 119 greffés rénaux étudiés, le traitement d'induction n'était connu que chez 91 parmi eux, donc l'étude de la relation entre le traitement immunosuppresseur et l'apparition de la maladie à CMV et la néphropathie à BK virus n'a concerné que 91 patients.

6.1 Relation entre traitement d'induction et maladie à CMV :

Tableau 3: Relation entre traitement d'induction et maladie à CMV

	Malade	Non malade	P
	N=9	N=82	
	n%	n%	
Traitement d'induction			
-Thymoglobuline	8(88,9)	57(69,5)	0,437
-Simulect	1(11,1)	25(30,5)	

Parmi les patients qui ont développés une maladie à CMV, 88,9% étaient sous Thymoglobuline, et 11,1% étaient sous Simulect.

L'étude de l'association entre la prise de traitement d'induction par Thymoglobuline ou Simulect et la survenue de la maladie à CMV ne montre aucune relation (P=0,437).

6.2 Relation entre traitement d'entretien et maladie à CMV :

Tableau 4: Relation entre traitement d'entretien et maladie à CMV

	Malade	Non malade	P
	N=9	N=82	
	n%	n%	
Traitement d'entretien			
-Tacrolimus	9(100)	86(78,2)	0,201
-Cyclosporine	0(0)	24(21,8)	

Parmi les patients qui ont développés une maladie à CMV, 100% étaient sous Tacrolimus, et

aucun malade n'était sous Cyclosporine.

L'étude de l'association entre la prise de traitement d'entretien par le Tacrolimus ou Cyclosporine et la survenue de la maladie à CMV ne montre aucune relation ($P=0,201$).

6.3 Relation entre traitement d'induction et la néphropathie à BK virus :

Tableau 5: Relation entre traitement d'induction et néphropathie à BK virus

	Malade N=7	Non malade N=84	P
	n%	n%	
Traitement d'induction			
-Thymoglobuline	4(57,1)	61(72,6)	0,403
-Simulect	3(42,9)	23(27,4)	

Parmi les patients qui ont développés une maladie à BK virus, 57,1% étaient sous Thymoglobuline, et 42,9% étaient sous Simulect. L'étude de l'association entre la prise de traitement d'induction par Thymoglobuline ou Simulect et la survenue de la néphropathie à BK virus ne montre aucune relation ($P=0,403$).

6.4 Relation entre traitement d'entretien et la néphropathie à BK virus

Tableau 6: Relation entre traitement d'entretien et néphropathie à BK virus

	Malade N=7	Non malade N=84	P
	n%	n%	
Traitement d'entretien			
-Tacrolimus	7(100)	88(78,6)	0,342
-Cyclosporine	0(0)	24(21,4)	

Parmi les patients qui ont développés une maladie à BK virus, 100% étaient sous Tacrolimus, et aucun patient n'était sous Cyclosporine. L'étude de l'association entre la prise de traitement d'entretien par le Tacrolimus ou Cyclosporine et la survenue de la néphropathie à BK virus ne

montre aucune relation ($P=0,342$).

Chapitre 4 : Discussion

L'âge moyen de notre population était de 38.25 ans et presque 50% avaient un âge entre 26 et 41 ans. Dans l'étude de Schiavelli, menée en Argentine sur 382 greffés rénaux, l'âge moyen de la population était de 46,33 ans. (44)

On note une nette prédominance masculine dans notre échantillon de greffés (sexe ratio H/F de 2.22). Ce chiffre est comparable à celui trouvé dans l'étude de Schiavelli. (44)

La transfusion par 1 ou plusieurs culots globulaires avant la greffe rénale est toujours constatée à nos jours (concernant plus de 50% de notre population), alors que l'érythropoïétine et le fer injectable sont actuellement disponibles dans tous les centres et devraient remplacer totalement les transfusions qui sont très immunogènes.

Le bilan immunologique doit se poursuivre en aval de la transplantation car il permet de prédire ou de diagnostiquer un rejet. En effet, selon les dernières recommandations(45), le dosage des anticorps anti HLA doit se faire systématiquement après la greffe. Or seuls 45,4% de nos patients ont bénéficié de ce dosage, du fait des pénuries régulières des réactifs.

La Thymoglobuline utilisée en induction, dans les premiers jours suivant la transplantation rénale, est aujourd'hui largement utilisée chez les greffés rénaux car elle réduit considérablement le risque de rejet(46). En effet, elle a été administrée à 71.43% de nos patients.

Une trithérapie à base de MMF, Corticoïdes et anticalcineurines est recommandée pour une meilleure prévention du rejet d'allogreffe, ce protocole largement utilisé dans notre population (79,83%) était pris par 69% de la population de l'étude Symphony. (47)

Plus des 2/3 de notre population (soit 79,83%) bénéficiait d'un protocole d'entretien fait de Tacrolimus comme anticalcineurine comparé à la Ciclosporine (20,17%), puisqu'il entraîne une meilleure prévention de rejet du greffon et moins d'effets indésirables, cela concorde avec les études de Margreiter et Mayer(48, 49).

Dans une étude multicentrique comparant les deux anticalcineurines, les résultats ont révélé une diminution du rejet aigu du greffon dans le groupe Tacrolimus (taux de rejet de 25.9%) par rapport au groupe ciclosporine ou le taux de rejet était de 45.7%. (50)

Une autre étude a démontré qu'après 6 mois de la greffe, le rejet et la résistance aux corticoïdes étaient plus faibles dans le groupe qui avait pris le Tacrolimus. (51)

La complication la plus fréquente dans le suivi post greffe était l'HTA, observée chez 36,97% de notre population, ce pourcentage est comparable à celui retrouvé dans l'étude sur la prévalence de l'HTA chez les greffés rénaux (44,28%)(52). Le diabète a été retrouvé chez 14,28 % de la population, de même dans l'étude sur l'incidence de diabète de novo, portant sur 367 greffés, 10,35% ont développé un diabète après une greffe rénale(53). Cette complication est fréquente après transplantation rénale à cause de l'utilisation de fortes doses de corticoïdes, le Tacrolimus semble être incriminé aussi. (53)

Maladie à CMV:

Dans notre étude, la prévalence de la maladie à CMV est de 7,56%. Elle a beaucoup baissé ces dernières années grâce à l'utilisation précoce en post greffe immédiat et systématique d'une prophylaxie anti CMV chez les patients à risque. En effet l'utilisation du Valganciclovir pour une prophylaxie anti-CMV a concerné 84,87% de nos greffés qui ont pris ce traitement pendant 6 mois suivant la greffe. Avant l'arrivée des médicaments antiviraux, la fréquence globale de l'infection à CMV après transplantation rénale était de 50 à 80 % et la fréquence de la maladie de 30 à 60 %.(54)

Dans une étude rétrospective menée sur 340 greffés rénaux, une incidence d'infection à CMV de 14,8% a été retrouvée(55). Une autre étude faite sur 592 transplantés rénaux a trouvé des incidences globales d'infection à CMV et de maladie à CMV de 12,8 % et 3,9% respectivement. (56)

Une autre étude menée en Iran et publiée en mai 2014 portant sur 427 receveurs de greffe rénale, 16,6% ont développés une infection à CMV. (57).

Le signe biologique retrouvé chez tous nos patients infectés par le CMV était la leucopénie, la cytolysé hépatique n'a pas été retrouvée chez nos patients et un tiers d'entre eux avaient présenté une diarrhée.

Tous les patients infectés avaient une sérologie CMV positive avant greffe, et leur infection a pu être la conséquence soit d'une réactivation soit d'une surinfection par une autre souche virale.

Il est admis que l'infection à CMV favorise la survenue de rejets aigus (26), ce qui n'a pas été observé chez nos patients.

Parmi nos patients qui ont développés une maladie à CMV, 88,9% étaient sous Thymoglobuline, et 11,1% étaient sous Simulect. Cependant, l'étude de l'association entre le type de traitement d'induction et la survenue de la maladie à CMV ne montre aucune corrélation ($P=0,437$). Cela ne concorde pas avec les résultats de certaines études(37, 38). D'autre part, De Paul et al, ont pu conclure dans une étude récente faite en 2021 que la réduction des doses de l'antiglobuline a un effet positif sur la diminution de la survenue de la maladie à CMV. (39)

Une autre étude menée sur 120 greffés rénaux recevant le Tacrolimus et les corticoïdes, comportait deux bras, l'un recevait l'ATG et l'autre le Basilixumab, a pu conclure que la maladie à CMV était plus fréquente dans le groupe ATG (22% contre 5%). (58)

Parmi nos patients qui ont développés une maladie à CMV, 100% étaient sous Tacrolimus, et aucun patient n'était sous Cyclosporine. Cependant l'étude de l'association entre le type de traitement d'entretien et la survenue de la maladie à CMV n'a montré aucune corrélation ($P=0,201$).

Néphropathie à BK virus:

La prévalence de la néphropathie à BK virus dans notre population est de 5,88%. Malheureusement, elle est peut conduire à la perte du greffon dans 40 à 50% des cas (59) d'où l'intérêt de prévenir son installation par la surveillance régulière de la virurie et de la virémie BK virus, qui en cas de positivité doit conduire à la baisse précoce de l'immunosuppression ; seule mesure actuellement efficace pour réduire le risque d'apparition de la néphropathie. Cela concorde avec une étude faite en Allemagne qui a démontré des taux de prévalence compris entre 1% et 9%.(60) L'étude française de Gallais a rapporté aussi que la néphropathie par BK virus peut toucher jusqu'à 10% de la population des greffés rénaux.(61) Une autre étude française (59) a retrouvé un taux de prévalence de néphropathies BK de 1 à 10 % chez les transplantés rénaux .

Dans une étude menée sur 382 greffés rénaux en Argentine ,une néphropathie du greffon lié au BK virus a été retrouvée dans 5 % des cas et jusqu'à 45% d'entre eux perdent le greffon(62) .

Dans une autre étude rétrospective faite à l'université de Kentucky sur 549 greffés de rein, 122 patients avaient une virémie BK virus positive (prévalence de 19%) (63). Aussi une

prévalence de 23% de virémie BK a été retrouvée dans une étude récente faite en 2020 sur 74 greffés rénaux à l'hôpital Ibn Sina. (64)

Parmi les patients qui ont développés une néphropathie à BK virus, 57,1% étaient sous Thymoglobuline, et 42,9% étaient sous Simulect. Cependant l'étude de l'association entre le type du traitement d'induction et la survenue de la néphropathie à BK virus n'a montré aucune corrélation ($P=0,403$).

Nos résultats ne concordent pas avec l'étude prospective faite sur 120 receveurs d'allogreffe rénale et qui a rapporté que l'induction par la Thymoglobuline était un facteur de risque pour la réplication du BK virus. (65)

Une autre étude a pu conclure aussi que la réduction des immunosuppresseurs a un effet positif pour traiter l'infection à BK virus .(66)

Parmi les patients qui ont développés une néphropathie à BK virus, 100% étaient sous Tacrolimus, et aucun patient n'était sous Cyclosporine. Cependant l'étude de l'association entre le type du traitement d'entretien et la survenue de la néphropathie à BK virus ne montre aucune corrélation ($P=0,342$). Cela ne concorde pas avec les résultats d'une étude prospective randomisée qui a démontré qu'un protocole comportant Tacrolimus, Mycophénolate et corticoïdes augmente plus le risque d'une infection à BK virus par rapport à un protocole comportant la ciclosporine ,Mycophénolate et corticoïdes.(26)

Au terme de cette étude, on constate qu'aucune association entre les infections virales à CMV et à BK virus avec un médicament immunosuppresseur spécifique n'a été observée ,ce qui rejoint les résultats de l'étude Argentine ,menée sur 382 greffés rénaux(62)

Conclusion

Conclusion

A la lumière de cette étude rétrospective descriptive ayant concerné 119 patients greffés rénaux sous immunosuppresseurs, on peut conclure que la prévalence de la maladie à CMV chez la population des greffés rénaux du CHU Tlemcen est de 7,56%, a beaucoup baissé ces dernières années grâce à l'utilisation précoce et systématique d'une prophylaxie anti CMV chez les patients à risque.

La prévalence de la néphropathie à BK virus est de 5,88%. Elle peut entraîner la perte du greffon dans 40 à 50% des cas, d'où l'intérêt d'une surveillance régulière de la virémie BK virus.

La relation entre l'immunosuppression et l'apparition des infections virales opportunistes chez cette population n'a montré aucune relation significative et ceci est probablement lié à la taille réduite de notre échantillon.

La durée courte de l'étude, le caractère rétrospectif ainsi la pandémie de COVID19 constituent la limite de ce travail.

Nous souhaitons que cette étude soit poursuivie et complétée par des études plus approfondies et par d'autres recherches à grande échelle pour établir les meilleures stratégies d'immunosuppression pour à la fois prévenir le rejet du greffon et éviter l'apparition des infections virales opportunistes qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital et rénal du patient.

Annexes

Annexes

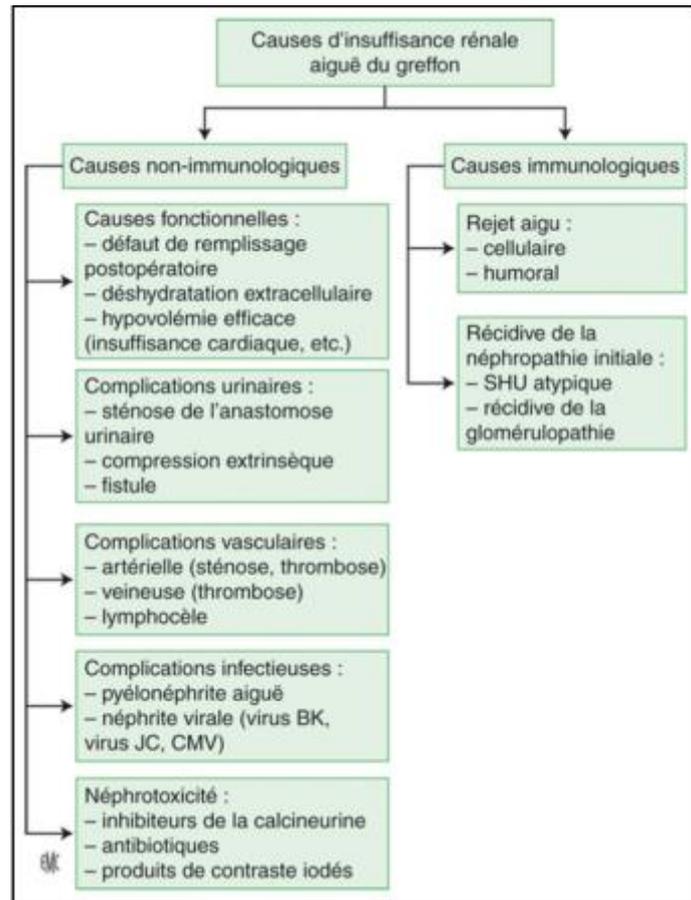
Annexe 1 : principales posologies des différentes molécules à visée immunosuppressive dans la prévention du rejet de greffe rénale. (12)

Famille d'immunosuppresseurs	Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialité	Posologie (transplantation rénale)
Inhibiteurs de la calcineurine	Ciclosporine	Néoral®	Traitement d'initiation : 10 à 15 mg/kg douze heures avant l'intervention chirurgicale, puis pendant une à deux semaines Traitement d'entretien : 2 à 6 mg/kg en deux prises
		Sandimmun®	
	Tacrolimus	Adoport®	Adultes : 0,2 à 0,3 mg/kg/jour (per os) ; 0,05 à 0,1 mg/kg/jour (voie intraveineuse [IV]) Enfants : 0,3 mg/kg/jour (per os) ; 0,075 à 0,1 mg/kg/jour (IV)
		Advagraf®	0,2 à 0,3 mg/kg/jour
		Modigraf®	Adultes : 0,2 à 0,3 mg/kg/jour Enfants : 0,3 mg/kg/jour
Prograf®	Adultes : 0,1 à 0,2 mg/kg/jour Enfants : 0,3 mg/kg/jour		
Inhibiteurs de mTOR	Sirolimus	Rapamune®	Traitement d'initiation : 6 mg en une dose, puis 2 mg/jour Traitement d'entretien : optimisation pour atteindre une concentration résiduelle entre 12 et 20 ng/mL
	Évérolimus	Certican®	1,5 mg/jour
Antimétabolites	Azathioprine	Imurel® Azathioprine® Gé	Adultes et enfants : 1 à 3 mg/kg/jour (maximum 150 mg/jour)
	Mycophénolate mofétil	Cellcept® Mycophénolate mofétil® Gé	Adultes : 2 g/jour Enfants de plus de 2 ans : 600 mg/m ² (maximum 2 g/jour)

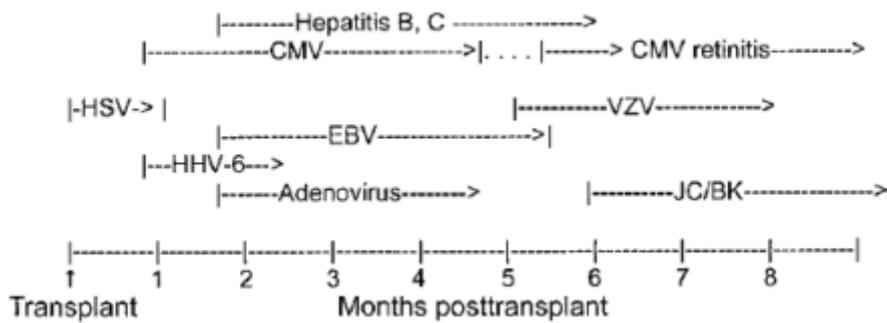
Annexe 2 : principales caractéristiques des anticorps monoclonaux et polyclonaux. (26)

	Basiliximab Simulect®	Daclizumab Zenapax®	OKT3 Orthoclone®	Immunglobulines antithymocytes Thymoglobuline® Immunglobulines antilymphocytes Fresenius®
Source	Ac monoclonal chimérique	Ac monoclonal humanisé	Ac monoclonal de souris	Ac polyclonal de lapin
Lymphopénie	0	0	+	+
Traitement rejet	0	0	+	+
Syndrome de relargage des cytokines	0	0	+	+
Maladie sérique	0	0	+	+

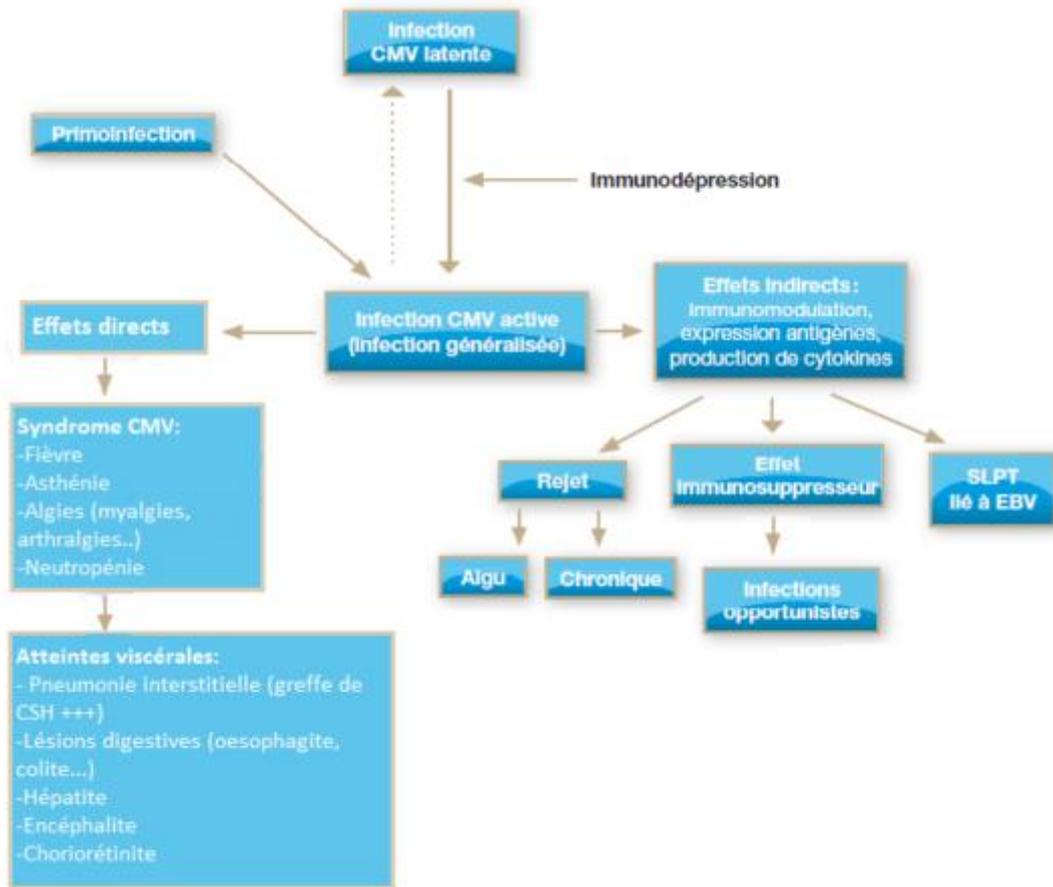
Annexe 3 : causes d'insuffisance rénale aiguë du greffon. (18)



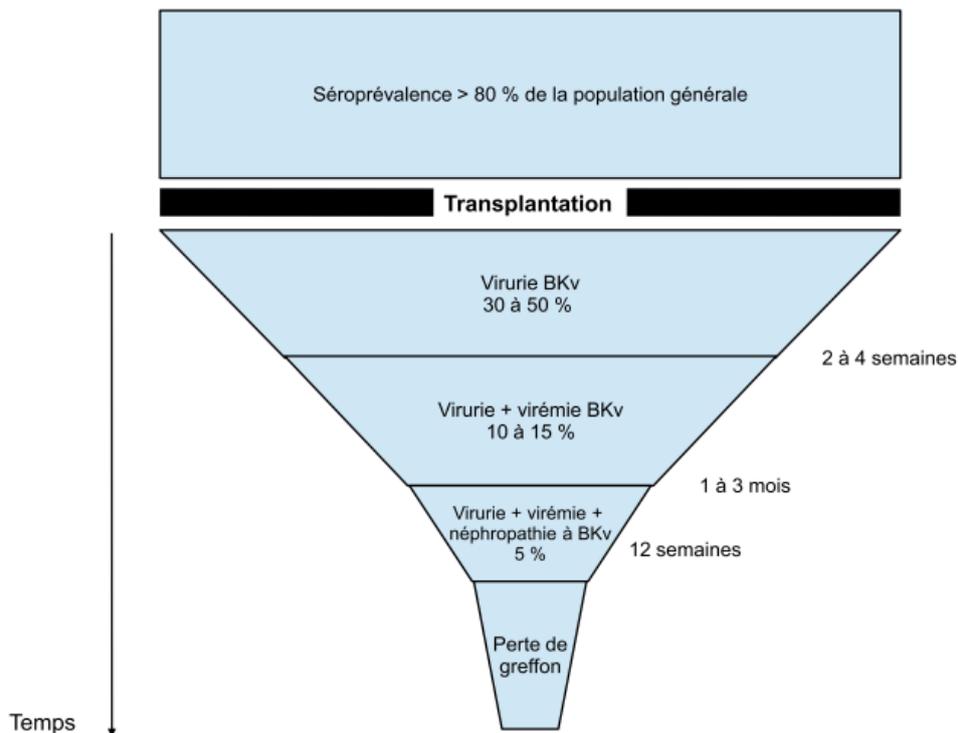
Annexe 4 : évolution dans le temps des infections virales après greffe d'organes. (24)



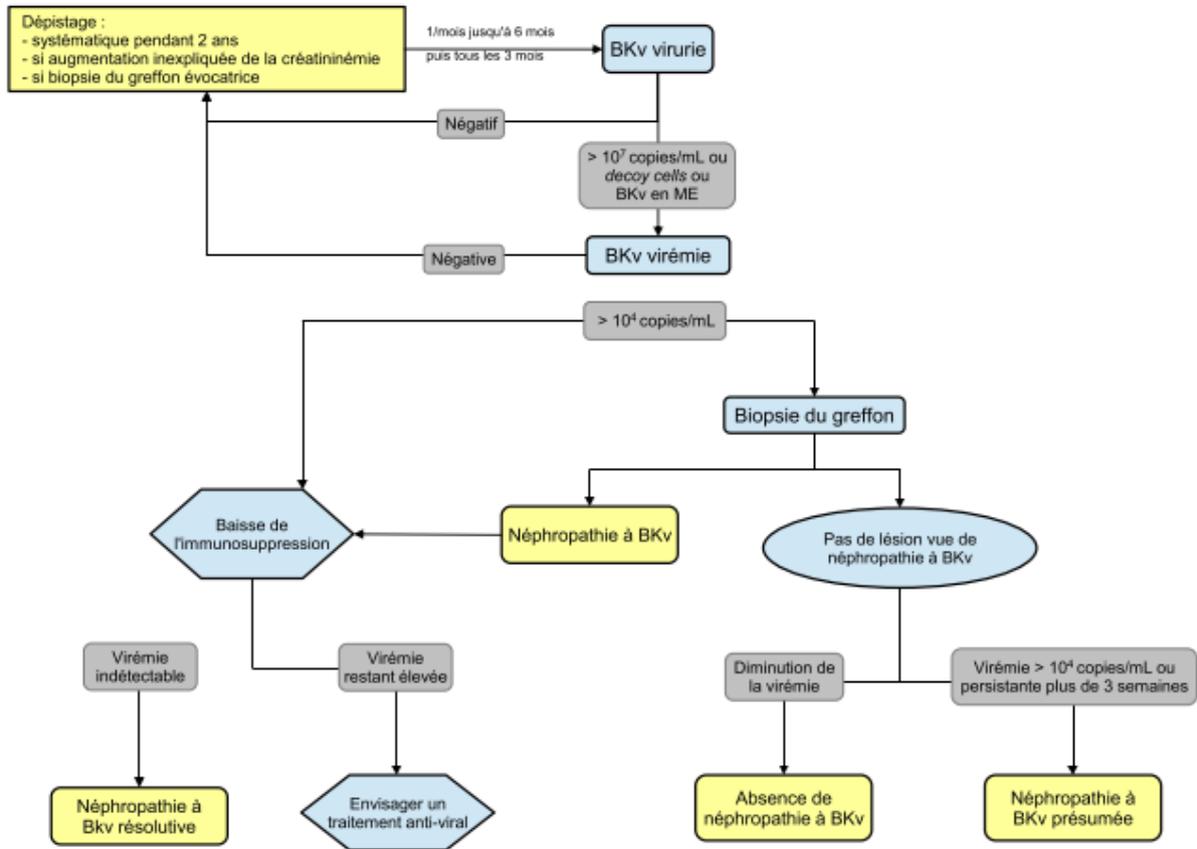
Annexe 5 : évolution des effets de l'infection à CMV chez les sujets transplantés. (24)



Annexe 6 : évolution naturelle de l'infection à BK virus après transplantation rénale. (28)



Annexe 7 : prise en charge de l'infection à BK virus. (28)



Annexe 8 : QUESTIONNAIRE

Partie 1 : Informations générales

Nom : Prénom :

Age : Sexe :

Adresse :

Lieu de greffe :

Date de greffe :

Lien avec le donneur :

- Parents
- Fratrie
- Co fratrie
- Autres

Compatibilité HLA :

- Nom identique
- Semi identique
- Identique

Immunisation en pré greffe :

• Transfusion :

- Oui
- Non

Nombre :

• Grossesse :

- Oui
- Non

Nombre :

Anti corps Anti HLA :

- Oui
- Non
- HLA I
- HLA II

DSA :

- Oui
- Non

MFI :

Partie 2 : information en post greffe.

Immunisation en post greffe :

• Dosage des Anti corps anti HLA :

- Oui
- Non

• Délais de dosage après greffe :

- < 6 MOIS
- 6 mois _ 1 an
- 1 an _ 2 ans
- 2 ans

• Résultat du dosage :

- Positif
- Négatif

• Nature des anticorps trouvés :

- DSA

Non DSA

MFI :

Profil sérologique CMV en pré -greffe :

D+/R+

D+/R-

D-/R+

D-/R-

Profil sérologique EBV en pré -greffe :

D+/R+

D+/R-

D-/R+

D-/R-

Traitement immunosuppresseurs :

• **Induction :**

Thymoglobuline

Simulect

CTC

MMF

Cyclosporine

Tacrolimus

• **Entretien :**

CTC

MMF

Cyclosporine

Tacrolimus

Prophylaxie anti CMV (Rovalcyte) :

Oui

Non

Durée du traitement :

6 mois

3 mois

Complications post greffe :

Oui

Non

1/ Chirurgicale :

Oui

Non

Type :

Amélioration après traitement :

Oui

Non

2 /Rejet :

Oui

Non

Type :

Amélioration après traitement :

Oui

Non

3/ Métabolique :

• **HTA :**

- Oui
 Non

Traitement :

• **Diabète :**

- Oui
 Non

Traitement :

• **Dyslipidémie :**

- Oui
 Non

Traitement :

❖ INFECTIONS :

• CMV :

PCR CMV :

- Positif
 Négatif

Sérologie :

- IgG
 IgM

Clinique :

- Leucopénie
 Thrombopénie
 Fièvre
 Diarrhée

Dégradation de la fonction rénale :

- Oui
 Non

Traitement anti CMV :

- Valganciclovir orale
 Ganciclovir injectable

• BKV :

PCR BK :

- Fait
 Non fait

Virémie :

- Positif
 Négatif

Dégradation de la fonction rénale :

- Oui

Autres manifestation :

- Leucopénie
 Cystite hémorragique
 Autres infections
 Non

Autres manifestations :

- Leucopénie
- Thrombopénie
- Fièvre

❖ **TRAITEMENT APRES L'INFECTION :**

Arrêt MMF :

- Oui
- Non

Réduction Tacrolimus :

- Oui
- Non

Tacrolémie :

Autres :

- Oui
- Non

IgIV :

- Anti CMV
- Anti BKV

❖ **EVOLUTION :**

Réponse

:

- Oui
- Non

Stabilité virale :

- Oui
- Non

Dégradation de la fonction rénale :

- Oui
- Non

3-Maladie à Parvovirus :

Symptômes : (anémie)

- Oui
- Non

PCR Parvovirus :

- positif
- négatif

Bibliographie

Bibliographie

1. Bamoulid J, Carron C, Crépin T, Saas P, Ducloux D. [Clinical consequences of immunosenescence in chronic kidney diseases]. *Medecine sciences : M/S*. 2015;31(5):484-6.
2. Karam G, Maillet F, Braud G, Battisti S, Hétet JF, Glémain P, et al. Complications chirurgicales de la transplantation rénale. *Annales d'Urologie*. 2007;41(6):261-75.
3. Malvezzi P, Jouve T, Rostaing L. Negative Impact of CMV and BKV Infections on Kidney-Allograft Function at 1-Year Post-Transplantation: Can it Be Changed by Modifying Immunosuppression? *EBioMedicine*. 2018;34:2-3.
4. Legendre C, Zuber J, Anglicheau D, Le Quintrec M, Martinez F, Mamzer-Bruneel MF, et al. Immunosuppression en transplantation rénale. *Annales d'Urologie*. 2007;41(6):276-84.
5. Scemla A, Manda V. Épidémiologie des infections en transplantation rénale. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2019;15:S37-S42.
6. Rabiller J, Faure S. De la maladie rénale chronique à la transplantation rénale. *Actualités Pharmaceutiques*. 2019;58(584):20-5.
7. Matignon M, Dahan K, Fruchaud G, Audard V, Grimbert P, Lang P. Transplantation rénale: indications, résultats, limites et perspectives. *La Presse Médicale*. 2007;36(12, Part 2):1829-34.
8. Winterberg PD, Garro R. Long-Term Outcomes of Kidney Transplantation in Children. *Pediatric clinics of North America*. 2019;66(1):269-80.
9. Brick C, Atouf O, Benseffaj N, Essakalli M. Rejet de la greffe rénale : mécanisme et prévention. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2011;7(1):18-26.
10. Balssa L, Bittard H, Kleinclauss F. Immunosuppression en transplantation rénale. *Progrès en Urologie*. 2011;21(4):250-3.
11. Thervet É, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2011;7(7):566-81.
12. Clere N. Les immunosuppresseurs dans la prévention du rejet de greffe rénale. *Actualités Pharmaceutiques*. 2019;58(584):26-30.
13. Chelala DN, Mourani C, Moukarzel M, Azar H. Protocoles D'immunosuppression en Transplantation Rénale: Avec ou sans Induction? *Lebanese Medical Journal*. 2015;103(2280):1-4.
14. LOKOMBE BABOLA M. Traitements immunosuppresseurs en transplantation rénale 2012.

Bibliographie

15. Sitruk L, Couchoud C, Hourmant M, Tuppin P, Macher M-A, Legeai C. Description des traitements immunosuppresseurs d'entretien post-greffe rénale à travers le système national de l'Assurance maladie. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2018;14(7):523-30.
16. Perlman RL, Rao PS. Quality of life of older patients undergoing renal transplantation: finding the right immunosuppressive treatment. *Drugs & aging*. 2014;31(2):103-9.
17. Montero N, Pérez-Sáez MJ, Pascual J, Abramowicz D, Budde K, Dudley C, et al. Immunosuppression in the elderly renal allograft recipient: a systematic review. *Transplantation Reviews*. 2016;30(3):144-53.
18. Anglicheau D, Tinel C, Canaud G, Loupy A, Zuber J, Delville M, et al. Transplantation rénale: réalisation et suivi précoce. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2019;15(6):469-84.
19. Culty T, Timsit MO, Neuzillet Y, Badet L, Kleinclauss F. Complications urologiques de la transplantation rénale. *Progrès en Urologie*. 2014;24(12):723-32.
20. Mourad G, Garrigue V, Bismuth J, Szwarc I, Delmas S, Iborra F. Suivi et complications non immunologiques de la transplantation rénale. *EMC - Néphrologie*. 2005;2(2):61-82.
21. Branchereau J, Thuret R, Kleinclauss F, Timsit MO. Lithiase urinaire chez le patient transplanté rénal. *Progrès en Urologie*. 2016;26(15):1083-7.
22. Ardelean A, Mandry D, Claudon M. Complications vasculaires de la transplantation rénale : conduite diagnostique. *Journal de Radiologie*. 2011;92(4):343-57.
23. Zahar J-R. Prévention du risque infectieux chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2019;15:S21-S6.
24. Lagrange M, Moisan A, Plumas J. Immunothérapie des infections CMV, EBV et BKV chez les patients transplantés : génération de lymphocytes T cytotoxiques antiviraux à l'aide d'une lignée de cellules dendritiques plasmacytoïdes 2015.
25. Boulay H, Oger E, Cantarovich D, Gatault P, Thierry A, Le Meur Y, et al. Among CMV-positive renal transplant patients receiving non-T-cell depleting induction, the absence of CMV disease prevention is a safe strategy: a retrospective cohort of 372 patients. *Transplant Infectious Disease*. n/a(n/a):e13541.
26. Haute Autorité de Santé HAS. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine; 2007.
27. Nieto-Ríos JF, Benavides-Henao DA, Aristizabal-Alzate A, Morales-Contreras C, Chacón-Jaimes DC, Zuluaga-Valencia G, et al. BK virus nephropathy in a heart transplant

Bibliographie

- recipient. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2021.
28. Lanot A, Bouvier N, Chatelet V, Dina J, Béchade C, Ficheux M, et al. [BK virus infections in kidney transplantation]. *Nephrol Ther*. 2016;12(2):76-85.
29. Jouve T, Rostaing L, Malvezzi P. Place of mTOR inhibitors in management of BKV infection after kidney transplantation. *Journal of nephropathology*. 2016;5(1):1.
30. Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, Steiger J, Mihatsch MJ, Hopfer H, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(12):2615-23.
31. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, et al. Incidence of BK with Tacrolimus Versus Cyclosporine and Impact of Preemptive Immunosuppression Reduction. *American Journal of Transplantation*. 2005;5(3):582-94.
32. Hirsch HH, Randhawa PS. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019;33(9):e13528.
33. Ramos E, Drachenberg CB, Wali R, Hirsch HH. The Decade of Polyomavirus BK-Associated Nephropathy: State of Affairs. *Transplantation*. 2009;87(5):621-30.
34. Sood P, Senanayake S, Sujeet K, Medipalli R, Zhu YR, Johnson CP, et al. Management and Outcome of BK Viremia in Renal Transplant Recipients: A Prospective Single-Center Study. *Transplantation*. 2012;94(8):814-21.
35. Egli A, Kumar D, Broscheit C, O'Shea D, Humar A. Comparison of the Effect of Standard and Novel Immunosuppressive Drugs on CMV-Specific T-Cell Cytokine Profiling. *Transplantation*. 2013;95(3):448-55.
36. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(10):2655-64.
37. Kennedy L, Cavalier M, Howard D. Relationship of CMV reactivation and rabbit antithymocyte globulin administration in allogeneic stem cell transplant patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(3):S282.
38. Reusing Jr JO, Feitosa EB, Agena F, Pierrotti LC, Azevedo LS, Kotton CN, et al. Cytomegalovirus prophylaxis in seropositive renal transplant recipients receiving

Bibliographie

thymoglobulin induction therapy: outcome and risk factors for late CMV disease. *Transplant Infectious Disease*. 2018;20(5):e12929.

39. de Paula MI, Bowring MG, Shaffer AA, Garonzik-Wang J, Bessa AB, Felipe CR, et al. Decreased incidence of acute rejection without increased incidence of cytomegalovirus (CMV) infection in kidney transplant recipients receiving rabbit anti-thymocyte globulin without CMV prophylaxis—a cohort single-center study. *Transplant International*. 2021;34(2):339-52.
40. Mourad G, Garrigue V, Delmas S, Szwarc I, Deleuze S, Bismuth J, et al. Complications infectieuses et néoplasiques après transplantation rénale. *EMC - Néphrologie*. 2005;2(4):158-81.
41. Boutolleau D, Burrel S. Infections à cytomégalo­virus en transplantation : manifestations cliniques, diagnostic virologique et prise en charge thérapeutique. *Journal des Anti-infectieux*. 2016;18(2):70-8.
42. Marque-Juillet S, Touzard A, Monnier S, Fernand-Laurent C, Therby A, Rigaudeau S, et al. Évaluation de la quantification du cytomégalo­virus dans le sang par le test de PCR en temps réel CMV R-gene®. *Pathologie Biologie*. 2010;58(2):162-5.
43. Brodin-Sartorius A, Mekki Y, Bloquel B, Rabant M, Legendre C. Parvovirus B19 infection after kidney transplantation. *Néphrologie & thérapeutique*. 2011;8(1):5-12.
44. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vítko S, Hugo C, Demirbas A, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *American journal of transplantation*. 2009;9(8):1876-85.
45. Brick C, Atouf O, Essakalli M. Suivi immunologique en transplantation rénale: 13 ans d'expérience d'un laboratoire d'histocompatibilité marocain. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2016;23(2):86-94.
46. Thiyagarajan UM, Ponnuswamy A, Bagul A. Thymoglobulin and Its Use in Renal Transplantation: A Review. *American Journal of Nephrology*. 2013;37(6):586-601.
47. Beck LA. The efficacy and safety of tacrolimus ointment: a clinical review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53(2):S165-S70.
48. Margreiter R, Group ETvCMRTS. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *The lancet*. 2002;359(9308):741-6.
49. Mayer A, editor Four-year follow-up of the European tacrolimus multicenter renal study. *Transplantation proceedings*; 1999.

Bibliographie

50. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet J-P, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al. Multicenter randomized trial comparing Tacrolimus (FK506) and Cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection1: a report of the European Tacrolimus multicenter renal study group. *Transplantation*. 1997;64(3):436-43.
51. Webster AC, Taylor RR, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005(4).
52. Khattabi I, Bourouhou H. Prévalence et facteurs de risque de l'hypertension artérielle chez les patients ayant eu une transplantation rénale. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2015;11(5):408-9.
53. Feriani H, Guesmi R, Feki S, Yaïich S, Mondher M, Charfeddine K, et al. Diabète de novo après transplantation rénale. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2015;11(5):409.
54. Mourad G, Garrigue V, Delmas S, Szwarc I, Deleuze S, Bismuth J, et al. Complications infectieuses et néoplasiques après transplantation rénale. *EMC-Néphrologie*. 2005;2(4):158-81.
55. Kirisri S, Vongsakulyanon A, Kantachuvesiri S, Razonable RR, Bruminhent J. Predictors of CMV Infection in CMV-Seropositive Kidney Transplant Recipients: Impact of Pretransplant CMV-Specific Humoral Immunity. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021;8(6).
56. Giakoustidis D, Antoniadis A, Fouzas I, Sklavos A, Giakoustidis A, Ouzounidis N, et al. Prevalence and Clinical Impact of Cytomegalovirus Infection and Disease in Renal Transplantation: Ten Years of Experience in a Single Center. *Transplantation Proceedings*. 2012;44(9):2715-7.
57. Nafar M, Roshan A, Pour-Reza-Gholi F, Samadian F, Ahmadpoor P, Samavat S, et al. Prevalence and risk factors of recurrent cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. *Iranian journal of kidney diseases*. 2014;8(3):231-5.
58. Ulrich F, Niedzwiecki S, Pascher A, Kohler S, Weiss S, Fikatas P, et al. Long-term outcome of ATG vs. Basiliximab induction. *European journal of clinical investigation*. 2011;41(9):971-8.
59. Hoarau M. Le virus BK en transplantation rénale: étude rétrospective 2005-2009: suivi prospectif premier semestre 2010: UHP-Université Henri Poincaré; 2011.
60. Beimler J. BK Virus-Nephropathie nach Nierentransplantation. *Der Nephrologe*. 2008;3(1):14-21.
61. Gallais F, Benotmane I, Velay A, Solis M, Fafi-Kremer S. Le BK virus en greffe rénale. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2019;2019(515):44-52.

Bibliographie

62. Schiavelli R, Bonaventura R, Rial MC, Petrone H, Pujol GS, Gaité LJ, et al. First Epidemiologic Study in Argentina of the Prevalence of BK Viruria in Kidney Transplant Patients. *Transplantation Proceedings*. 2014;46(9):3010-4.
63. Malik O, Saleh S, Suleiman B, Ashqar B, Maibam A, Yaseen M, et al. Prevalence, Risk Factors, Treatment, and Overall Impact of BK Viremia on Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2019;51(6):1801-9.
64. DRIOUCH L. INFECTION A BK VIRUS EN TRANSPLANTATION RENALE: EXPERIENCE DU CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE IBN SINA DE RABAT. 2020.
65. Dadhania D, Snopkowski C, Ding R, Muthukumar T, Chang C, Aull M, et al. Epidemiology of BK virus in renal allograft recipients: identification of steroid maintenance therapy and rabbit anti-human thymocyte globulin induction as independent risk factors for BKV replication. *Transplantation*. 2008;86(4):521.
66. Esmaili H, Mostafidi E, Ardalan M, Vahedi A, Mahmoodpoor F, Mohajel-Shoja M. BK virus nephropathy is not always alone. *Journal of renal injury prevention*. 2016;5(1):12.

Résumé

Introduction

En transplantation rénale, les infections sont la première cause de mortalité, et sont responsables d'une morbidité élevée, incluant hospitalisations, dégradation de la fonction rénale et perte de greffon. Les immunosuppresseurs utilisés pour induire une tolérance vis-à-vis de l'allogreffe, sont très pourvoyeurs d'infections de toutes sortes.

Objectifs

Le but de notre travail est de déterminer la prévalence des maladies virales opportunistes (CMV et BK virus) chez les greffés rénaux du CHU Tlemcen et d'étudier la relation entre les immunosuppresseurs et les maladies virales opportunistes chez cette population

Patients et méthodes

L'étude est rétrospective descriptive, elle s'est déroulée sur une période de 5 mois (décembre 2020- juin 2021). Elle porte sur 119 patients greffés rénaux, transplantés et suivis au service de néphrologie du CHU Tlemcen

Le recueil des données a été fait d'une manière passive à partir des dossiers des malades. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS Version 21

Résultats

L'âge moyen des patients est de 38.25 ans, sexe ratio H/F à 2,22, hypertendus, et diabétiques dans 36,97% et 14,28 % des cas respectivement.

La prévalence de la maladie à CMV est de 7,56%. Parmi nos patients qui ont développés une maladie à CMV, 88,9% étaient sous Thymoglobuline, et 11,1% étaient sous Simulect, 100% étaient sous Tacrolimus, et aucun patient n'était sous Cyclosporine. Le signe biologique retrouvé chez tous nos patients infectés par le CMV était la leucopénie. Aucune dégradation de la fonction rénale n'a été notée chez les patients infectés par le CMV

La prévalence de la néphropathie à BK virus est de 5,88%. Un patient a perdu son greffon et les autres gardent une dégradation stable de leur fonction rénale. Parmi les patients qui ont développés une néphropathie à BK virus, 57,1% étaient sous Thymoglobuline, et 42,9% étaient sous Simulect, 100% étaient sous Tacrolimus, et aucun patient n'était sous Cyclosporine

Aucune corrélation statistique entre les infections virales à CMV et à BK virus et un médicament immunosuppresseur spécifique n'a été observée

Conclusion

Chez les transplantés rénaux, les infections virales à CMV et BK virus entraînent une morbidité élevée, des risques de décès notables et sont associées à une diminution du taux de survie du transplant d'où la nécessité d'élargir l'utilisation de traitement préventif chez cette population à risque

Mots clés : Greffe rénale, CMV, BK virus, Immunosuppresseurs, Thymoglobuline.

Summary

Introduction :

In kidney transplantation, infections are the leading cause of mortality, and are responsible for high morbidity, including hospitalizations, kidney function degradation and graft loss. Immunosuppressants used to induce tolerance towards allograft, are very providers of infections of all kinds.

Objectives :

The purpose of our work is to determine the prevalence of opportunistic viral diseases (CMV and BK viruses) in CHU Tlemcen kidney transplant patients and to study the relationship between immunosuppressants and opportunistic viral diseases in this population

Patients and methods

The study is retrospective descriptive, it took place over a period of 5 months (December 2020- June 2021). It involves 119 kidney transplant patients, transplanted and followed up in the nephrology department of CHU Tlemcen

The data collection was done in a passive manner from patient records. Data was analyzed using SPSS Version 21 software

Results :

The average age of patients is 38.25 years, sex ratio H/F to 2.22, hypertensive, and diabetic in 36.97% and 14.28% of cases respectively.

The prevalence of CMV disease is 7.56%. Among our patients who developed CMV disease, 88.9% were on Thymoglobulin, and 11.1% were on Simulect, 100% were on Tacrolimus, and no patient was on Cyclosporin. The biological sign found in all of our CMV-infected patients was leukopenia. No renal function degradation was noted in CMV-infected patients

The prevalence of nephropathy to BK virus is 5.88%. One patient has lost his graft and the others are maintaining stable renal function degradation. Among patients who developed BK virus nephropathy, 57.1% were on Thymoglobulin, 42.9% were on Simulect, 100% were on Tacrolimus, and no patients were on Cyclosporine.

No statistical correlation between CMV and BK virus viral infections and a specific immunosuppressive drug was observed

Conclusion :

In kidney transplants, viral CMV and BK virus infections lead to high morbidity, significant risk of death and are associated with a decrease in the survival rate of the transplant, hence the need to expand the use of preventive treatment in this at-risk population

Keywords: Kidney transplant, CMV, BK virus, Immunosuppressants, Thymoglobulin.

ملخص :

مقدمة :

تعتبر العدوى الفيروسية لسبب الأول للوفاة عند زارعي الكلى، حيث تتسبب في مضاعفات خطيرة تؤدي إلى الإقامة في المستشفى وتدهور وظيفة الكلى، وصولاً إلى فقدانها. وتعتبر أدوية نقص المناعة التي تستعمل للحفاظ على العضو المنقول أحد أسباب ظهور هته العدوى الفيروسية .

الأهداف :

الهدف من هذه الدراسة، هو تحديد نسبة ظهور الأمراض الفيروسية (سيتوميغالوفيروس و بيكا فيروس) عند الدين قاموا بزراع الكلى في المستشفى الجامعي لولاية تلمسان و تحديد العلاقة بين استعمال أدوية نقص المناعة و ظهور هذه الأمراض عند هته الفئة.

المرضى والأساليب :

تعتبر هذه الدراسة و صفية بأثر رجعي، أجريت على مدى خمسة أشهر (منديسمبر 2020 إلجوان 2021) في المستشفى الجامعي تلمسان، و قد شملت 119 مريض من مرضى مصلحة زرع الكلى، الذين زرعو أو تابعوا في وحدة زرع الكلى في نفس المستشفى. وتم جمع البيانات من ملفات المرضى و تم تحليلها باستخدام برنامج SPSS 21.

النتائج :

من خلال الدراسة التي قمنا بها وجدنا النتائج التالية: معدل العمر عند هته الفئة قدر ب 38,25% سنة ونسبة الجنس رجل امرأة (2,22) ونسبة ارتفاع ضغط الدم عندهم 36,97%، و نسبة مرض السكري 14,28% و قدرت نسبة ظهور مرض سيتوميغالوفيروس ب 7,56%، من بينهم 88,9% تلقوا العلاج ب تيموغلوبيلين و 11,1% منهم بدواء سيمبلاكت.

100% منهم تلقوا العلاج بتاكروليميس و لا احد منهم تلقى العلاج ب سيكلوسبورين.

العرض البيولوجي الذي وجد عند المرضى هو نقص كريات الدم البيضاء، و لم يسجل اي تدهور لوظيفة الكلى عند من أصيبوا بمرض سيتوميغالوفيروس،

و قد قدرت نسبة ظهور مرض فيروس بيكا ب 5,88%، 57,1% منهم تلقوا العلاج بدواء التيموغلوبيلين و 42,9% منهم بدواء سيمبلاكت و 100% منهم بدواء تاكروليميس، و لا احد بدواء سيكلوسبورين.

لم يتم الوصول إلى أي علاقة نسبية بين استعمال أدوية نقص المناعة و ظهور الأمراض الفيروسية.

الخاتمة :

تتسبب العدوى الفيروسية بسيتوميغالوفيروس وفيروس بيكا في مضاعفات خطيرة لدى زارعي الكلى، و تتمثل في تقليل مدة بقاء العضو الجديد، و قد تصل إلى الوفاة،

و منه لا بد من استعمال أدوية الوقاية على أوسع نطاق لهته الفئة.

الكلمات المفتاحية : زرع الكلى، الفيروس المضخم للخلايا، فيروس BK، مثبطات المناعة، تيموجلوبولين.