

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEN



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

DÉPARTEMENT DE MEDECINE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Thème

**LA MALADIE A CYTOMEGALOVIRUS CHEZ LES GREFFES
RENAUX DU SERVICE DE NEPHROLOGIE DU CHU-
TLEMCEN**

Présenté par :

BRAHIMI NESRINE

AZZOUZ HAFSSA

Encadrant

Pr L. KARA HADJ SAFI

Professeure en Néphrologie

Année universitaire 2021/2022

REMERCIEMENTS

*Nous remercions **ALLAH** le tout puissant de nous avoir aidé et donner le courage et la volonté de mener ce présent travail.*

Ce travail n'aurait pu être effectué sans le soutien et l'aide de plusieurs personnes

A Pr. Kara Hadj Safi

Professeur en Néphrologie au CHU Tlemcen, nous vous remercions infiniment de l'honneur que vous nous faites en acceptant d'encadrer et de guider notre projet,

Trouvez dans ce modeste travail l'expression de nos sincères remerciements et de notre profonde considération.

A Pr. Sari Hamidou

Chef service de néphrologie au CHU Tlemcen, nous tenons à vous remercier pour l'hospitalité et la liberté que vous nous avez accordées pour mener à bien notre travail.

A Dr. Manaa

Assistant en épidémiologie au niveau de service d'épidémiologie CHU Tlemcen.

Nous vous remercions vivement pour votre collaboration, votre disponibilité et vos conseils avisés,

Veillez trouver ici l'expression de notre grande reconnaissance.

A Dr. Benghebrit

Médecin résidente au service de néphrologie CHU Tlemcen, pour sa disponibilité et son aide.

Veillez accepter tous nos respects et haute considération, MERCI.

Au terme de ce travail nous tenons à exprimer notre gratitude et nos remerciements pour toutes les personnes qui ont contribué à sa réalisation

DEDICACE

Je dédie ce travail

A ma très chère mère NAIMA

Qui a souffert sans me laisse souffrir, quoi que je fasse ou que je dis, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon très cher père ABDEL HAK

L'homme de ma vie, mon exemple éternel, aucune dédicace ne saurait exprimer mon grand respect et ma reconnaissance pour les sacrifices que t'as consentis pour mon éducation, ta présence à mes cotés pour me soutenir et m'encourager. J'implore dieu le tout puissant de vous accorder bonne santé et longue vie.

A mes chers frères ADLANE et ABDEL ILLAH

Pour leur confiance et croyance en moi, puisse dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite.

A mes chères âmes sœurs ABIR et AMEL

Tout au long de mon parcours, vous m'avez entouré, soutenu et encouragé, vous m'avez toujours donné le meilleur de vous-même.

MERCI

A la mémoire de mes grands-parents BOUMEDIEN et RABIAA

Que dieu leur accueille dans son vaste paradis

A mes grands-parents HACHEMI et FATIMA

A Mes chères cousines : NASSIMA, HIDEYET et CHAHIDA

A mes chères tantes

A mes chères amies

Je vous dédie du fond du cœur ce modeste travail

A mon amie, collègue et binôme HAFSSA

Avec qui j'ai partagé mon cursus et un bon bout de chemin. Merci c'est un mot trop simple, ce que je souhaiterai exprimer est au-dessus de la. J'ai toujours pu compter sur toi et sans toi cela n'aurait pas être possible.

A tous les greffés

Puisse dieu vous garder très longtemps en bonne santé.

Nesrine

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail

A mon cher papa MOHAMMED

L'homme de ma vie ceci est ma profonde gratitude pour l'éternel amour le soutien les encouragements les douaas qu'il m'a prodigué tout au long de mon cursus.

A ma très chère maman YAMINA

Ma reine et mon bonheur, personne ne peut compenser le soutien et les sacrifices que tu as consentis pour me pousser m'encourager m'aider et me supporter pour me voir réussir.

A mes chers frères et sœurs WAFAA, ABDENOUR, FATIMA ZOHRA et YASSINE

Ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion de mes années d'études Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours. Ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité, je vous aime.

A ma chère cousine et amie MARWA

Qui m'a soutenu et m'a encouragé je suis très reconnaissante pour ta présence dans ma vie.

A ma chère amie et binôme NESRINE

Celle qui a partagé avec moi les moments les plus remarquables et les plus difficiles du cursus au nom de l'amitié qui nous réunit, au nom des souvenirs inoubliables je te dis MERCI.

A tous les membres de ma famille et les amis qui m'aiment et à toute personne qui a participé à ma réussite.

Hafssa

ملخص

تعد الإصابة بفيروس المضخم للخلايا (CMV) أحد المضاعفات المعدية الشائعة لدى متلقي زراعة الكلى على الرغم من توفر وسائل التشخيص الدقيقة) القياس الكمي للحمض النووي الفيروسي (PCR) وبرتوكولات العلاج المثبط للمناعة مُحسنة وفعالة.

الهدف:

الهدف من عملنا هو تحديد مدى انتشار مرض CMV لدى متلقي زراعة الكلى في مستشفى جامعة تلمسان ودراسة عوامل الخطر المرتبطة به لدى هذه الفئة من المرضى.

المواد والطرق:

الدراسة رجعية وصفية وتشمل 150 مريضا متلقي لزراعة الكلى، تم زرعهم ومتابعتهم في قسم أمراض الكلى بالمستشفى الاستشفائي الجامعي بتلمسان في الفترة ما بين 2007 و2022.

تم جمع البيانات بشكل سلبي استنادا على ملفات المرضى وتم تحليل البيانات باستخدام برنامج SPSS الإصدار 21

النتائج:

نسبة انتشار مرض CMV هي 6 ٪. متوسط عمر المرضى الذين يعانون من مرض CMV هو 32.8 سنة، ونسبة الجنس M / F هي 3.5. من بين مرضانا الذين أصيبوا بهذا المرض، كان 89٪ تلقوا التيموغلوبين، و67٪ تلقوا بروتوكول "تاكروليميس + ميكوفينولات موفيتيل + كورتيكويد". معظم المتلقين لزراعة الكلى (87.5٪) كان لهم خلفية مناعية خاصة بالأجسام المضادة لفيروس CMV قبل الزرع. R + D + تم ملاحظة نقص الكريات البيض لدى 30 ٪ من مرضانا، و25 ٪ اظهروا أعراض خاصة بالجهاز الهضمي و20 ٪ عانوا من نقص الصفائح. أكثر من نصف المرضى (المصابين 56٪) لم يتلقوا علاجا وقائيا ضد CMV و44.4٪ من المرضى الذين لم يتلقوا الوقاية، أصيبوا بالمرض في الشهر الأول بعد الزرع. كما أن العلاج المتخصص أظهر تطورا إيجابيا لدى جميع المرضى.

الخاتمة:

لدى متلقي زراعة الكلى، تؤدي العدوى الفيروسية CMV إلى ارتفاع معدلات المراضة ومخاطر الوفاة، ولذلك يجب توسيع نطاق استخدام العلاج الوقائي لدى هذه الفئة المعرضة للخطر.

الكلمات المفتاحية: زراعة الكلى، مثبطات المناعة، مرض فيروس المضخم للخلايا، الوقاية المضادة لفيروس المضخم للخلايا.

Résumé

Les infections à cytomégalovirus (CMV) constituent une complication infectieuse fréquente chez les greffés rénaux, et ce en dépit de l'existence d'outils diagnostiques très performants (quantification de l'ADN viral par PCR en temps réel), de protocoles d'immunosuppression optimisés et de molécules antivirales efficaces.

Objectifs

Le but de notre travail est de déterminer la prévalence de la maladie à CMV chez les greffés rénaux du CHU Tlemcen et d'étudier les facteurs de risque qui lui sont associés dans cette population

Patients et méthodes

L'étude est rétrospective descriptive. Elle porte sur 150 patients greffés rénaux, transplantés et suivis au service de néphrologie du CHU Tlemcen de 2007 à 2022

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

La prévalence de la maladie à CMV est de 6%. L'âge moyen des patients ayant présenté une maladie à CMV est de 32,8 ans, sexe ratio H/F à 3,5. Parmi nos patients qui ont développé cette maladie, 89% étaient sous Thymoglobuline, et 67% étaient sous protocole « Tacrolimus+ MMF +Corticoïdes ». Presque la totalité des greffés infectés (87,5%) présentaient un profil sérologique du CMV avant greffe de R+D+. La leucopénie a été retrouvée chez 30% de nos patients, 25% ont présenté une atteinte gastro intestinale et 20% une thrombopénie. Plus de la moitié (56%) des patients infectés n'avaient pas reçu de prophylaxie antiCMV et 44,4% des patients qui n'avaient pas reçu de prophylaxie, ont développé la maladie dans le premier mois post greffe. L'évolution après traitement curatif a été favorable chez tous les patients

Conclusion

Chez les transplantés rénaux, les infections virales à CMV entraînent une morbidité élevée et des risques de décès notables d'où la nécessité d'élargir l'utilisation de traitement préventif chez cette population à risque

Mots clés : greffe rénale, immunosuppresseurs, maladie virale à CMV, prophylaxie antiCMV

Abstract

CMV infection is considered the most common opportunistic infection in kidney transplantation, despite the existence of high-performance diagnostic tools (PCR tests), and immunosuppression therapy protocols and effective antiviral molecules.

Objective

The goal of our work is to determine the prevalence of CMV disease in kidney transplant recipients at CHU Tlemcen and to study the risk factors associated with it in this population.

Patients and methods

This is a descriptive retrospective study. It concerns 150 kidney transplant recipients who received surgery and followed in the nephrology department of the CHU Tlemcen from 2007 to 2022.

Data collection was done passively from patient records. Data were analyzed using SPSS Version 21 software.

Results

The prevalence of CMV disease is 6%. The mean age of patients with CMV disease is 32.8 years, sex ratio is M/F 3.5. Among our patients who developed this disease, 89% were on Thymoglobuline, and 67% were on the "Tacrolimus + MMF + Corticosteroids" protocol. Almost all of the infected transplant recipients (87.5%) had an R+D+ CMV serological profile before transplantation. Leucopenia was found in 30% of our patients, 25% presented gastrointestinal symptoms and 20% with thrombocytopenia. More than half (56%) of infected patients had not received anti-CMV prophylaxis and 44.4% of them developed the disease within the first month after transplantation. The evolution after curative treatment was favorable in all patients

Conclusion

In kidney transplant recipients, CMV viral infections lead to high morbidity and significant risk of death, hence the need to expand the use of preventive treatment in this at-risk population.

Key words: renal transplantation, immunosuppressants, CMV viral disease, anti-CMV prophylaxis

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction.....1

Partie bibliographique

Chapitre 01 : Transplantation rénale

1	Définitions	5
2	Historique	6
3	Indication et contre-indication de la transplantation	7
3.1	Indication	7
3.2	Contre-indication	7
4	PRINCIPES DE CHOIX DANS LA SÉLECTION DU COUPLE DONNEUR-RECEVEUR	8
4.1	Compatibilité ABO	8
4.2	Compatibilité HLA	9
5	Différents types de donneurs	9
5.1	Donneurs décédés	10
5.1.1	Donneurs en mort encéphalique :	10
5.1.2	Donneurs décédés après arrêt circulatoire	11
5.2	Donneur vivant.....	13
6	Préparation du receveur	14
6.1	Information du patient.....	14
6.2	Étude du dossier médical	15
7	Bilan prégreffe	16
8	Traitement immunosuppresseur	18
9	Transplantation : aspects chirurgicaux	20
9.1	Préparation du greffon	20
9.2	Implantation du greffon	21

Chapitre 02 : Complications et suivi

1	COMPLICATIONS PRÉCOCES.....	24
1.1	Les complications chirurgicales.....	24
1.2	Insuffisance rénale aigue du greffon.....	26
1.3	Complications infectieuses	28
2	COMPLICATIONS TARDIVES	28
2.1	Complications infectieuses	29
2.2	Complications néoplasiques.....	30
2.3	Récidive de la néphropathie initiale.....	30
2.4	Rejet chronique et néphropathie chronique du transplant.....	31
2.5	Complications cardiovasculaires	32
2.6	Complications métaboliques	32
2.7	Autres complications	33
3	Surveillance du patient transplanté et des complications de l'immunosuppression.....	34
3.1	Suivi du patient transplanté.....	34
3.2	Suivi du traitement immunosuppresseur.....	34
3.3	Suivi des complications de l'immunosuppression.....	35
3.4	Calendrier du suivi.....	35

Chapitre 03 : Le cytomegalovirus (CMV)

1	Généralités.....	38
2	Morphologie, structure	38
3	Réplication.....	39
3.1	Réplication in vitro	39
3.2	Réplication in vivo.....	40
3.3	Latence et réactivation	40
4	Transmission du CMV.....	41
5	Symptômes de la maladie à CMV	43
6	Prélèvements.....	44
7	Diagnostic.....	44
7.1	Examens cytologiques	44
7.2	Sérodiagnostic.....	46
7.3	PCR – gène cible :.....	47
7.4	Culture cellulaire :.....	47
8	Infection congénital et grossesse (Cas particuliers)	48
9	Prévention et traitement des infections à cytomegalovirus	48

9.1	Prévention	48
9.2	Traitement curatif.....	49
9.3	Traitement prophylactique	50
9.4	Traitement préemptif	50
10	Infection CMV et transplantation rénale	50

Partie pratique

1	PROBLEMATIQUE	55
2	OBJECTIFS	55
3	MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	55
3.1	Population de l'étude :	55
3.2	Type d'étude	55
3.3	Recrutement	55
4	Méthodologie.....	56
4.1	Analyse statistique	56
5	RESULTAT.....	57
5.1	Prévalence de la maladie à CMV	57
5.2	Données descriptives démographiques des patients atteints d'une maladie à CMV ...	57
5.2.1	Le sexe	57
5.2.2	L'âge	58
5.2.3	Situation familiale.....	58
5.2.4	Origine	59
5.3	Données descriptives générales de la population atteinte de la maladie à CMV.....	60
5.3.1	Année de la greffe.....	60
5.3.2	Type de dialyse	60
5.3.3	Durée de dialyse	61
5.3.4	Comorbidités	61
5.3.5	Consommation des toxiques	62
5.4	Données cliniques	63
5.4.1	Transfusions avant greffe	63
5.4.2	Anticorps Anti HLA type DSA	63
5.4.3	Délais d'apparition de la maladie CMV après la greffe	65
5.4.4	Signes cliniques et biologiques de la maladie CMV	66
5.5	Données thérapeutiques	67
5.5.1	Traitement immunosuppresseur d'induction	67

5.5.2	Traitement immunosuppresseur d'entretien	67
5.5.3	Prophylaxie CMV	68
5.5.4	Traitement de l'infection CMV	69
6	Discussion.....	70
	Conclusion.....	72

REFERENCES

Annexes

Résumé

Liste des figures

- Figure 1.** Schéma du rein transplanté dans la fosse iliaque droite 22
- Figure 2.** Tomodensitométrie avec injection de produit de contraste iodé : fistule urinaire (nécrose urétrale) ; les urine entourent le greffon et diffusent dans le tissu sous-cutané et sous la cicatrice de transplantation. 25
- Figure 3.** Pyélographie antégrade montrant une sténose de l'uretère terminal avec légère dilatation urétéro-pyélo-calicielle. 25
- Figure 4.** Causes de perte de greffon après 6 mois de transplantation chez 408 patients transplantés entre le 01/01/1994 et le 31/12/2000 au CHU Lapeyronie, Montpellier. ... 29
- Figure 5.** Lésion histologique de néphropathies chronique de l'allogreffe chez un patient transplanté depuis 02 ans avec une créatinémie de 270 $\mu\text{mol/l}$: fibrose interstitielle diffuse, atrophie tubulaire ; on note également une hyalinose mésangiale glomérulaire. (Cliché R.-B. Colvin, MGH, Boston) 32
- Figure 6.** Structure du cytomégalovirus en microscopie électronique..... 39
- Figure 7.** Ulcère rectale. 44
- Figure 8.** Des inclusion intranucléaires dans les cellules gliales (HE \times 400) 45
- Figure 9.** a : parenchyme pulmonaire inflammatoire avec présence de grande cellules infectées (HE \times 200) ; 45

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Classification des donneurs à cœur arrêté, dite de "Maastricht"	12
Tableau 2 : Survie du greffon rénal selon l'origine du greffon (2007-2016). Survie du greffon rénal selon l'origine du greffon (2007-2016)	13
Tableau 3 : Mode d'action des principaux immunosuppresseurs	19
Tableau 4 : Profil des principaux effet secondaires des immunosuppresseurs utilisés en traitement d'entretien.....	20
Tableau 5 : Fréquence des récurrences des principales glomérulopathies après transplantation rénale].....	31
Tableau 6 : Proposition de schéma de surveillance du patient transplanté, inspiré des recommandations françaises de la Haute Autorité de Santé de 2007, des Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) de 2010	36
Tableau 7 : Sites de latence du CMV	41
Tableau 8 : Prophylaxie de l'infection à CMV en fonction des statuts sérologique D/R et risque de maladie sans prophylaxie.....	53

Liste des abréviations

ALAT : L'alanine aminotransférase

ATG : anti-thymocyte globulin

ASAT : Aspartate-Amino-Transférase

CID : contre-indication définitive

CIT : contre-indication temporaire

CMV : cyto-mégalo-virus

DFG : débit de filtration glomérulaire

DSA : Donor specific antigens

EBV : Le virus d'Epstein-Barr

ECBU : L'examen cytobactériologique des urines

ECMO : d'oxygénation par membrane extracorporelle

ECP : L'effet cytopathique

EDTA : L'acide éthylènediaminetétraacétique

MENA : Moyen-Orient et Afrique du Nord

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human leukocyte antigen

HTLV : virus T-lymphotrope humain

INR : International Normalized Ratio

IMC : indice de masse corporelle

IRA : insuffisance rénale aigüe

KDIGO : Kidney Disease : Improving Global Outcomes

LBA : lavage broncho-alvéolaire

LCR : le liquide céphalo-rachidien VIH : virus de l'immunodéficience humaine

mTOR : mechanistic target of rapamycin

NIEP : non enveloped infectious particles

NTA : néphropathie tubulaire aigue

PAL : Les phosphatases alcalines

PTH : parathormone

RRF : la reprise de fonction du greffon rénal

SIDA : syndrome de l'immunodéficience acquise

TP : temps de prothrombine

TCA : Temps de céphaline activée

UNOS : américain *United Network for Organ Sharing*

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

Introduction

Introduction

Les complications infectieuses représentent une des trois premières causes de mortalité après transplantation rénale avec les complications cardiovasculaires et le cancer. Il peut s'agir de primo-infection, de réactivations, d'infections liées aux soins ou bien communautaires.

Le risque infectieux évolue avec le temps et augmente avec le poids de l'immunosuppression, la présence de matériel étranger, le diabète, la dénutrition ou le degré d'insuffisance rénale. Les infections urinaires et pulmonaires sont les plus fréquentes, suivies des infections virales opportunistes (cytomégalovirus, virus de la varicelle et du zona, BK virus), et des infections fongiques invasives (pneumocystose, Candida). Chaque agent infectieux a des facteurs de risque qui lui sont propres. La morbidité-mortalité de ces complications infectieuses impose un dépistage des agents pathogènes chez le donneur et le receveur à mettre en œuvre dès le bilan pré-greffe. Le but est de diagnostiquer les infections actives non contrôlées chez le receveur, de déterminer le risque de primo-infection ou de surinfection, et le risque de réactivation chez le receveur.

La prévention des complications infectieuses est déterminante pour minimiser la morbidité-mortalité et les hospitalisations répétées. Elle repose sur la vaccination lors du bilan pré-greffe, la mise en œuvre de traitements prophylactiques en post-greffe immédiat, et/ou des stratégies préemptives mettant en jeu un dépistage régulier de certains virus [1]

La séroprévalence du Cytomégalovirus (CMV) est estimée à 83% dans la population générale, mais dépasse 90 % dans certains pays. Les données épidémiologiques concernant la région du Moyen-Orient et l'Afrique du Nord (MENA)(Middle East and North Africa), reste limitée mais révèle des taux de séroprévalence des IgG anti-CMV allant entre 8,7 % à 99,2 % .

L'infection à CMV est considérée comme l'infection opportuniste la plus courante en transplantation rénale, Sa prévalence est élevée, atteignant des taux de plus de 80%

En 2019(Al Mana et al) regarde le profil épidémiologique du CMV dans la région MENA. Ils ont fait face à un manque marqué des données dans la majorité des pays, sauf pour la Palestine, Iran, Irak, Égypte, Koweït et Oman. En se basant sur les rapports publiés, les receveurs de greffe avaient un taux global d'infection à CMV de 1,22 % à 72 % quel que soit le traitement prophylactique.

De nombreux facteurs prédisposant ont été identifiés dans la littérature pour la transmission des infections à CMV chez les patients transplantés.

Parmi les facteurs de risque les plus prédictifs d'infection à CMV chez les greffés, le statut sérologique du donneur et du receveur joue un rôle crucial dans la transmission et le développement de cette infection.

A ce jour, les données concernant la prévalence des infections à CMV dans la région MENA sont rares, y compris en l'Algérie, où la prévalence du CMV n'a pas encore été évalué. Par conséquent, nous avons besoin d'un programme complet et des études à l'échelle nationale pour déterminer l'épidémiologie et les facteurs de risque de l'infection à CMV en Algérie. De telles études permettraient d'améliorer la prise en charge clinique du CMV et de formuler des mesures prophylactiques efficaces avec de bonnes stratégies diagnostiques et thérapeutiques.[2]

*Synthèse
bibliographique*

Chapitre 01 :
Transplantation rénale

1 Définitions

Une transplantation est l'action de transplanter, enlever d'un endroit et l'installer ou introduire ailleurs.

En botanique, elle est l'action de déterrer une plante de terre pour la replanter ailleurs par repiquage.

Par analogie, la transplantation désigne l'action consistant à détacher une algue benthique pour la fixer dans un autre endroit.

La xénogreffe désigne la transplantation d'un greffon où le donneur est d'une espèce biologique différente de celle du receveur. Elle s'oppose ainsi à l'allogreffe où le greffon vient de la même espèce que le receveur.

En médecine

Transplantation : prélèvement d'un organe vascularisé chez un donneur et implantation à un receveur avec rétablissement de la continuité vasculaire. Elle peut être :

- Orthotopique si l'implantation est en lieu et place de l'organe défaillant (ex. : cœur, poumon, foie, intestin) ;
 - Hétérotopique si le transplant est placé dans un autre site anatomique, l'organe défaillant restant alors en place (ex. : rein, pancréas) ;
 - Une allotransplantation, si le transplant d'un donneur est implanté chez un receveur différent ;
 - Une auto transplantation, si le transplant est réimplanté chez le donneur qui est alors son propre receveur.
- Greffe : prélèvement et implantation de tissus, sans anastomose vasculaire (ex. : cornée, îlots pancréatiques, moelle osseuse). On parle :
- D'autogreffe chez le même individu ;
 - De greffe syngénique, si le donneur et le receveur sont génétiquement identiques (jumeaux homozygotes) ;
 - D'allogreffe, lorsque le donneur et le receveur sont génétiquement différents mais de la même espèce ;

- De xéno greffe lorsqu'ils appartiennent à des espèces différentes.[3]

La transplantation rénale

C'est une des méthodes permettant de pallier l'insuffisance rénale chronique terminale. Celle-ci nécessite au préalable le prélèvement d'un rein, qui peut provenir d'un donneur vivant ou d'un donneur décédé soit après mort encéphalique, soit après arrêt cardiaque.

2 Historique

La transplantation est une science récente même si l'être humain a fait preuve, au fil des années, de beaucoup d'originalité dans sa recherche de prolonger ou d'améliorer la vie.

L'histoire de la greffe rénale trouve son origine au XXème siècle, ci-dessous un bref historique :

1902 : première auto transplantation avec succès relatif réalisée par Dr EMERICH ULLMANN en transplantant un rein d'un chien au niveau de son cou.

1906 : technique de xénotransplantation rénale humaine réalisée par MATHIEU JABOULAY qui a greffé un rein de porc puis un rein de chèvre au pli du coude de deux femmes atteintes d'insuffisance rénale ce qui a résulté d'un échec avec rejet.

1908 : première auto transplantation rénale parfaitement fonctionnelle sur une chienne réalisée par ALEXIX CARREL avec étude de la composition chimique de l'urine émise par le transplant ainsi que l'étude de l'histologie de rein rejeté.

1930-1940 : réalisation des homogreffes sur des patients humains par le chirurgien soviétique YURI VORONOV et qui ont échoués.

1950 : RICHARD LAWLER greffe avec succès d' un rein de cadavre à une femme atteinte de polykystose

La même année RENE KUSS avec CHARLES DUBOST et MARCEAU SERVELLE mettent au point une technique chirurgicale permettant de placer le greffon dans la fosse iliaque.

1952 : première tentative de greffe rénale à partir d'un donneur vivant : JEAN HAMBURGER et son équipe greffe le rein de Mme RENARD à son fils MARIUS RENARD âgé de 16 ans.

1954 : greffe rénale réussie à partir d'un donneur vivant réalisée par Dr MURRAY, JOHN MERILL et HARRISON entre deux vrais jumeaux.

1959 : premières greffes rénales entre faux jumeaux pratiqué par JEAN HAMBURGER et JOHN MERILL.

1960 : premières greffes hors gémellité réalisés par RENE KUSS et MARCEL LEGRAIN.

3 Indication et contre-indication de la transplantation

3.1 Indication

La transplantation rénale peut être envisagée chez tous les patients présentant une maladie rénale chronique au stade 5, qu'ils bénéficient déjà d'une dialyse ou que celle-ci soit imminente (la greffe est alors dite "préemptive").[4]

3.2 Contre-indication

La décision d'inscrire un patient sur la liste appartient à l'équipe de transplantation. Les contre-indications sont pour la plupart relatives et font l'objet de discussions individuelles au sein des équipes.

Pour ce qui concerne plus particulièrement la transplantation rénale, les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) publiées en 2015 ont listé les situations au cours desquelles il reste justifier de ne pas référer un patient à l'équipe de transplantation :

- Espérance de vie limitée
- Comorbidités : risque anesthésique trop élevé
- Bénéfices de la transplantation en termes d'espérance et de qualité de vie non attendu
- Refus du patient après avoir vérifié que ce refus ne repose pas sur une information inadéquate ou sur une compréhension incomplète ou erronée de l'information
- Cancer ou hémopathie maligne évolutifs, non en rémission

- Comorbidités cardio-vasculaires ou respiratoires sévères rendant incompatibles l'anesthésie générale nécessitée par l'acte chirurgical de transplantation
- Troubles psychiatriques aigus non stabilisés ou maladie psychiatrique chronique non suivie
- Dépendance à l'alcool ou addiction aux drogues dures sans projet de sevrage
- Démence avérée après avis spécialisé
- Obésité définie par un IMC > 50 kg/m²
- Âge supérieur à 85 ans (au-delà de 85 ans, l'orientation doit rester exceptionnelle)
- Patients pour lesquels le choix du traitement conservateur a été fait
- Dans le cas de situations pouvant évoluer favorablement, ces critères de « non orientation justifiée » nécessitent d'être réexaminés annuellement par le néphrologue.

4 PRINCIPES DE CHOIX DANS LA SÉLECTION DU COUPLE DONNEUR-RECEVEUR

L'activité de transplantation ne peut se concevoir uniquement si l'on considère le couple « donneur/receveur ». Le succès de la transplantation repose sur une compatibilité immunologique et l'instauration d'un traitement immunosuppresseur à vie.

4.1 Compatibilité ABO

La compatibilité ABO en transplantation est comparable aux règles de transfusion sanguine :

- le donneur O peut donner ses organes à tous les receveurs : c'est le donneur universel ;
- le donneur A peut donner ses organes aux receveurs A et AB ;
- le donneur B peut donner ses organes aux receveurs B et AB ;
- le donneur AB ne peut donner ses organes qu'aux receveurs AB, mais le receveur AB peut accepter des organes de n'importe quel groupe : c'est le receveur universel.

La transplantation rénale d'un receveur avec un organe d'un donneur de groupe sanguin différent est néanmoins possible dans le cadre de protocole de désensibilisation préalable à la transplantation. Il s'agit alors d'une transplantation rénale ABO incompatible (ABOi).

Les transplantations ABOi se font dans le cadre de donneurs vivants ; le moment de la transplantation est alors connu et défini de façon à désensibiliser le receveur préalablement.

4.2 Compatibilité HLA

Les molécules HLA sont responsables de la reconnaissance du soi et du non-soi et jouent un rôle fondamental dans les transplantations. Les antigènes du donneur présentés par le transplant et reconnus par le système immunitaire du receveur appartiennent au système HLA de classe I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) et de classe II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR).

En clinique, donneurs et receveurs sont identifiés sur les molécules de HLA-A, HLA-B, HLA-DR et HLA-DQ.

Les antigènes HLA constituent l'identité génétique d'un individu mais celui-ci peut aussi présenter des anticorps anti-HLA, conséquence d'immunisations induites (transplantations précédentes, grossesses, transfusions). Le laboratoire d'histocompatibilité surveille régulièrement cette potentielle immunisation induite chez les patients sur liste d'attente de transplantation.

Plus cette immunisation induite est importante, plus il est alors difficile de trouver un transplant HLA-compatible.

Une fois un rein attribué, un test immunologique de compatibilité est réalisé le jour de la transplantation : il s'agit du cross-match. Le sérum du receveur est mélangé aux lymphocytes du donneur et mis en présence d'un complément lié à un fluorochrome. Si le sérum du receveur possède des anticorps dirigés contre les cellules du donneur, ils se fixent, activent le complément et libèrent le fluorochrome. Le cross-match est alors positif et la transplantation n'est pas réalisable.[3]

5 Différents types de donneurs

La transplantation rénale fait intervenir en premier lieu des donneurs, qui peuvent être vivants ou décédés : en état de mort encéphalique ou par arrêt cardiaque.

Les transplants obtenus sont ensuite conditionnés et répartis selon des règles définies à des receveurs.

5.1 Donneurs décédés

5.1.1 Donneurs en mort encéphalique :

La mort encéphalique est définie comme la destruction irréversible de l'ensemble des fonctions cérébrales chez un sujet à cœur battant. La mort encéphalique est la conséquence d'un arrêt complet de la circulation cérébrale. En situation de mort encéphalique, les organes restent fonctionnels à la condition que la réanimation soit adaptée. La destruction encéphalique supprime la commande centrale de la respiration ainsi que la régulation d'homéostasies circulatoire, thermique et endocrinienne.

Les critères de prélèvement évoluent en fonction de l'expérience des diverses équipes de transplantation, ce qui a d'ores et déjà permis d'étendre les prélèvements à des donneurs dits « limites ». Il existe des critères communs contre-indiquant le prélèvement :

- certains sont d'ordre réglementaire pour des objectifs de sécurité sanitaire : encéphalopathie spongiforme bovine, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus de l'hépatite C (VHC) ou B (VHB), tuberculose active ou syphilis.

Diverses dérogations sont actuellement validées ou en cours de discussion, notamment pour VHB et syphilis

- d'autres sont d'ordre médical comme les cancers avérés ou métastasés (certaines tumeurs cérébrales peuvent faire exception). Xiao et ses collègues ont montré, dans une revue de la littérature de 2013 sur 69 études et 104 cas de transmission de cancer par les donneurs, que les cancers les plus fréquemment transmis au receveur étaient les cancers du rein (19 %), suivi des mélanomes (17 %), les lymphomes (14 %) et les cancers du poumon (9 %). Les receveurs avec des cancers du rein transmis avaient la meilleure survie avec plus de 70 % de patients survivants à deux ans post-transplantation.

Globalement, le taux de transmission de cancers par le donneur apparaissait bas.

Dans d'autres cas, le rapport bénéfice/risque doit être évalué au cas par cas (maladies de système, allergies, intoxications, infections bactériennes).

Les examens indispensables pour l'évaluation des reins sont :

- La créatininémie,
- L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU),
- L'étude du sédiment urinaire
- L'imagerie rénale par échographie ou tomodensitométrie.

Dans le cadre d'un diagnostic par angioscanner cérébral, il est recommandé de réaliser en même temps une tomodensitométrie thoraco-abdominale. La biopsie du transplant lors du prélèvement est utilisée par certaines équipes pour confirmer ou non l'indication opératoire.

Ainsi Mueller et son équipe ont montré en 2008 que l'étude du transcriptome à partir de biopsies du transplant reflétait bien mieux la qualité du transplant et la susceptibilité à la *delayed graft function* (DGF) que les scores cliniques et histopathologiques actuellement utilisés.

Les contre-indications au prélèvement rénal sont :

- une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min
- une glomérulo-sclérose supérieure à 50 %
- des lésions athéromateuses majeures.

Une hématurie et une protéinurie modérées, une insuffisance rénale aiguë apparue en réanimation et un arrêt cardiaque de moins de 30 minutes ou une instabilité hémodynamique, même avec des doses élevées de catécholamines, ne contre-indiquent pas le prélèvement. [5]

5.1.2 Donneurs décédés après arrêt circulatoire

La classification de Maastricht définit les différents donneurs décédés après arrêt circulatoire (DDAC). Cette classification permet de différencier d'une part les donneurs non contrôlés (I et II), pour lesquels l'heure de l'arrêt cardiaque, fixant le début de la période d'ischémie chaude, est inopiné et pas toujours précisément connu, d'autre part des donneurs dits contrôlés (III et IV).

Tableau 1 : Classification des donneurs à cœur arrêté, dite de "Maastricht"

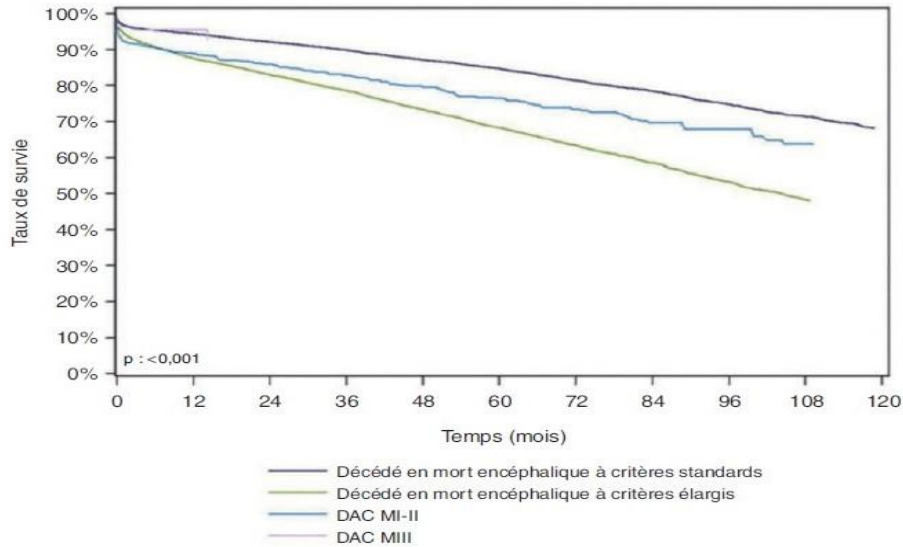
Catégories	Critères
I	Arrêt cardiaque constaté en dehors de tout secours médical ou paramédical et s'avérant immédiatement ou secondairement irréversible
II	Arrêt cardiaque survenu en présence de secours, dont la réanimation après massage cardiaque et respiration artificielle s'avère vouée à l'échec
III	Arrêt cardiaque irréversible survenu après arrêt programmé des soins
IV	Arrêt cardiaque irréversible survenu au cours d'un état de mort encéphalique primitive, pendant sa prise en charge en réanimation
V	Équivalent du groupe II mais survenant en intrahospitalier

Différents critères ont été instaurés pour proposer le prélèvement dans le cadre de ce protocole. Les patients doivent faire partie des catégories I ou II de Maastricht, être âgés de 18 à 55 ans et ne pas avoir d'antécédents de maladie rénale, d'hypertension artérielle (HTA), de diabète, de cancer, de sepsis grave ou de toxicomanie. Sont exclus les patients présentant des hémorragies importantes dans un contexte de polytraumatisme, les décès par homicide et les patients qui ont une indication à une circulation extracorporelle thérapeutique.

Ce protocole nécessite également des délais stricts, concernant la cannulation artérielle, le prélèvement multi-organes et la transplantation rénale. La cannulation sur une machine d'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) est désormais préférée à la cannulation par sonde de Gillot. Enfin, les reins doivent être préservés sur machine de perfusion entre le prélèvement et la transplantation. [5]

Tableau 2 : Survie du greffon rénal selon l'origine du greffon (2007-2016). Survie du greffon rénal selon l'origine du greffon (2007-2016)

Source : agence de la biomédecine - France



5.2 Donneur vivant

La transplantation rénale à partir de donneurs vivants s'est développée de manière importante depuis la révision des lois de bioéthique en 2004 en France.

Les données de la littérature montrent que la survie du transplant rénal issu d'un donneur vivant est meilleure que celle du transplant de donneur décédé. Les données du registre américain *United Network for Organ Sharing* (UNOS) de 2006 rapportent une survie du greffon à cinq ans de 80 % versus 67 % pour le transplant d'origine cadavérique.

Confirmant la volonté du législateur de répondre aux attentes des patients et de leurs familles et de favoriser ce type de greffe, la loi élargit le cercle des donneurs et autorise le don croisé d'organe et prend en considération les liens d'amitié en incluant dans le cercle des donneurs toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur.

Ainsi, lorsque le don n'est pas possible au sein de deux membres de la même famille, le don croisé consiste à réunir deux « couples donneurs-receveurs » présentant une compatibilité entre eux. Désormais, le donneur d'un couple A peut donner son rein au receveur du couple B et vice versa. [5]

L'âge du donneur, en l'absence de comorbidités et d'altération de la fonction rénale, ne doit pas être à lui seul une contre-indication au don. Un candidat au don de plus de 60 ans doit être particulièrement informé du sur risque de complications postopératoires et d'une moins bonne fonction rénale chez le receveur. Le risque de complications péri opératoires est augmenté chez les patients obèses qui présentent plus d'infections de sites opératoires.

Dans la population générale, l'obésité a été identifiée comme un facteur de risque de diabète sucré et pourrait également être un facteur de risque d'insuffisance rénale, en particulier consécutive à une glomérulopathie liée à l'obésité. Un candidat au don obèse doit être informé des risques à long terme de l'obésité, de la nécessité de perte de poids avant le don et du maintien de ce poids après le don. L'objectif de cette évaluation est de minimiser les risques pour le donneur de développer une insuffisance rénale après le don.

Le donneur d'aujourd'hui ne doit pas être le receveur de demain.

6 Préparation du receveur

Une préparation appropriée est indispensable : elle comprend l'information du patient puis l'étude attentive de son dossier médical qui orientera le choix des examens complémentaires nécessaires.

6.1 Information du patient

Elle doit s'efforcer d'être la plus objective possible quant aux différentes possibilités de la transplantation (rein de donneur décédé, donneur vivant apparenté ou non), à leurs avantages (qualité de vie, liberté de se déplacer, de planifier une grossesse, prolongation de la survie) mais sans en occulter les risques généraux (échec possible, complications des traitements immunosuppresseurs à court et long terme), ainsi que les risques plus spécifiques (risque de récurrence de la néphropathie initiale, mortalité et morbidité cardiovasculaires chez les patients les plus âgés).

Puis, en collaboration étroite avec le médecin responsable du suivi en dialyse, il faut apprécier les motivations du patient, son observance thérapeutique actuelle et évaluer avec lui les bénéfices potentiels qu'apportera la transplantation par rapport à la dialyse, notamment en fonction de son âge et de ses conditions de vie.

Le patient sera également averti qu'il pourra être sollicité pour participer à un protocole thérapeutique au moment de la transplantation.

Enfin, les modalités d'attribution des organes seront expliquées, de même que la durée prévisible de l'attente. Il est très important de souligner que cette information concernant les différents types de transplantation doit être délivrée le plus tôt possible dans le cours de la maladie rénale chronique par le néphrologue qui assure le suivi du patient, au même titre que celle concernant les différentes modalités de l'épuration extrarénale.

6.2 Étude du dossier médical

Le dossier médical de chaque patient est étudié soigneusement par l'équipe médicochirurgicale de transplantation pour définir avec précision :

- la nature de la maladie responsable de la maladie rénale chronique qui permet de prévoir le risque éventuel de récurrence sur le futur greffon
- l'état des voies excrétrices urinaires qui conditionne la technique d'implantation de l'uretère du greffon (l'exploration par cystographie rétrograde n'est en revanche plus du tout systématique)
- l'existence d'une coronaropathie
- l'existence et l'extension de l'athérome artériel périphérique, notamment sur les artères iliaques, favorisé par le tabagisme, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et l'insuffisance rénale chronique
- les antécédents de maladie infectieuse, notamment de tuberculose, infection des reins propres
- l'existence d'une hépatite B, C ou E (VHB, VHC ou VHE) dont il faudra évaluer la sévérité par une méthode non invasive ou par une biopsie hépatique, et qui nécessitera éventuellement de débiter un traitement pendant la période de dialyse
- les antécédents psychiatriques éventuels, en raison du risque de rechute ou d'aggravation (et donc de non-compliance) sous l'influence des corticostéroïdes
- les antécédents gynécologiques et chirurgicaux
- les allergies connues à des médicaments, en particulier aux antibiotiques ou au latex.[6]

7 Bilan prégreffe

Le bilan pré transplantation chez le receveur a trois buts principaux :

- s'assurer de la faisabilité de la greffe sur le plan chirurgical, anesthésiologie et immunologique
- s'assurer de l'absence de foyer infectieux latent susceptible de s'exacerber sous traitement immunosuppresseur
- s'assurer de l'absence de tumeur occulte susceptible de s'exacerber sous traitement immunosuppresseur.

Cardiovasculaire :

- ECG, échographie cardiaque
- Scintigraphie myocardique ou échographie-dobutamine
- Coronarographie (indiquée par le cardiologue)
- Échodoppler des axes artériels périphériques
- Tomodensitométrie sans injection des axes iliaques

Phosphocalcique et osseux :

- Calcémie
- Phosphatémie
- phosphatases alcalines
- PTH
- vitamine D

Infectieux :

- Examen ORL et stomatologique
- Sérologies VIH, HTLV, CMV, EBV, VHB, VHC, HHV-8, toxoplasmose, syphilis
- Tuberculose

Urologique :

- Cystographie (non systématique, indiquée par l'urologue)
- PSA chez l'homme de plus de 50 ans

Digestif :

- Fibroscopie gastrique (si indication)
- Coloscopie (même rythme que la population générale)

Immunologique :

- Groupe sanguin ABO et recherche d'agglutinines irrégulières
- Groupe HLA-A, B, DR, DQ
- Recherche d'anticorps anti-HLA par lymphocytotoxicité et Luminex
- Recherche d'anomalie du complément (si contexte évocateur)

Coagulation :

- Recherche d'un facteur de thrombophilie
- Exploration d'un éventuel syndrome des antiphospholipides (si contexte évocateur) [6]

Autre bilans

NFS, plaquettes, TP-INR, TCA, fibrinogène, ASAT, ALAT, bilirubine totale, PAL, gamma GT ; Glycémie à jeun.

Ce bilan est donc mené de manière pluridisciplinaire avec, au minimum, des consultations néphrologique, urologique et anesthésique.

Durant la période d'attente de transplantation, les bilans cliniques, biologiques et radiologiques sont régulièrement mis à jour, la périodicité méritant d'être adaptée aux risques identifiés. En cas d'obstacle à la transplantation, une période de contre-indication temporaire (CIT) peut être prononcée de façon concertée. Elle peut durer de quelques mois à quelques années, le temps d'organiser des avis, bilans, traitements complémentaires (cardiologique, vasculaire, oncologique, psychiatrique, etc.) et d'avoir un recul suffisant, notamment en cas de pathologie oncologique. Prononcer une contre-indication définitive (CID) est rare et lourd de conséquences.

Le bilan prétransplantation comporte une consultation avec un chirurgien urologue qui a pour objectif d'évaluer la faisabilité et les risques chirurgicaux de la transplantation.

Le test du cross-match : Juste avant la greffe

Le test du cross-match réalisé de façon systématique avant la transplantation, identifie dans le sérum du receveur la présence d'anticorps cytotoxiques dirigés contre les antigènes du donneur. Ce test consiste à incuber en présence de complément les lymphocytes du donneur (prélèvement de ganglion) et le sérum du receveur :

- en cas de lyse des cellules, le cross-match est positif et contre indique la transplantation rénale
- en l'absence de lyse cellulaire, le test est négatif, rendant possible la transplantation rénale.

8 Traitement immunosuppresseur

L'immunosuppression est destinée à :

- prévenir le rejet aigu à la phase initiale (traitement d'induction) ;
- prévenir les rejets après la phase initiale (traitement d'entretien) ;
- traiter les rejets aigus (traitement curatif).

Les immunosuppresseurs ont pour principales cibles l'activation et la prolifération lymphocytaire T selon différents niveaux d'action. Dans de rares cas, des immunosuppresseurs ciblant le lymphocyte B y sont associés (rituximab).

En l'absence de traitement immunosuppresseur, le rejet d'un organe allogénique est inéluctable. Toute la difficulté consiste à donner la dose adéquate de façon à prévenir le rejet tout en évitant les complications toxiques, infectieuses et néoplasiques liées à un excès d'immunosuppression.

Tableau 3 : Mode d'action des principaux immunosuppresseurs[7]

Mécanismes d'action	Classe thérapeutique	Molécules
Agents déplétants	Déplétion T	Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires
Inhibiteurs de l'activation lymphocytaire	Inhibiteurs du signal 1	Inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus)
	Inhibiteurs du signal 2	Belatacept
Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire	Inhibiteurs du signal 3 (entrée dans le cycle cellulaire)	Anticorps dirigés contre la chaîne CD25 du récepteur de l'IL-2 (basiliximab)
	Inhibiteurs des bases puriques	Inhibiteurs de mTOR (sirolimus, éverolimus) azathioprine, acide mycophénolique
Anti-inflammatoire et immunosuppresseur		Corticostéroïdes

Certaines règles doivent être observées :

- ❖ ne jamais arrêter le traitement immunosuppresseur ;
- ❖ utiliser un monitoring pharmacologique pour les immunosuppresseurs à marge thérapeutique étroite pour les maintenir dans la fourchette thérapeutique : dosage de la concentration sanguine résiduelle (C0) ou de la concentration 2 heures après la prise (C2) pour la ciclosporine, C0 pour le tacrolimus et les inhibiteurs de mTOR, aire sous la courbe (AUC) pour l'acide mycophénolique
- ❖ prendre en compte les interférences médicamenteuses, en particulier avec les inhibiteurs et les inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 3A4

Les protocoles d'immunosuppression sont très variés et sont adaptés au risque immunologique, à l'âge du receveur, à la qualité du greffon, au risque infectieux...[7]

Tableau 4 : Profil des principaux effet secondaires des immunosuppresseurs utilisés en traitement d'entretien[7]

	Corticoïdes	Ciclosporine	Tacrolimus	Acide myco-phénolique	Inhibiteurs de mTOR	Bélatacept
HTA	+	++	+	-	-	-
Diabète	++	+	++	-	+	-
Dyslipidémie	+	++	+	-	++	-
Diarrhée	-	-	+	++	±	-
Néphrotoxicité	-	++	+	-	-	-
Toxicité hématologique	-	-	-	Neutropénie Anémie	Anémie, Thrombopénie	
Tremblement	-	+	++	-	-	-

9 Transplantation : aspects chirurgicaux

Le prelevement des greffons renaux et leur transplantation ne peuvent être effectués que dans des établissements habilités par le ministère de la Santé (agences régionales de santé), par des équipes chirurgicales spécialisées et coordonnées.

9.1 Préparation du greffon

Lorsque le prélèvement est effectué chez un donneur en état de mort encéphalique, il s'intègre généralement dans le cadre d'un prélèvement multi-organes.

Le rein, une fois prélevé, est soit immédiatement stocké, et c'est le cas le plus fréquent.

Lorsqu'il s'agit d'un donneur vivant, soit une équipe chirurgicale prélève le rein tandis qu'une autre équipe prépare le receveur, soit le même chirurgien assure successivement le prélèvement puis la transplantation. Le délai d'ischémie du greffon est ainsi en règle très court (inférieur à trois heures), si bien que la reprise de diurèse et celle de fonction du greffon sont immédiates et les complications réduites au minimum.

La première phase de la transplantation est réalisée *ex vivo* et représente la préparation du greffon. Elle se fait stérilement au bloc opératoire dans le site greffeur juste avant la greffe. Elle peut contre-indiquer la greffe si elle révèle des anomalies incompatibles avec une greffe de qualité.

Le premier temps consiste à « reperfuser » le greffon par du produit de préservation à 4 °C dans l'artère rénale puis la préparation consiste à retirer toute la graisse périrénale. Le pédicule est ensuite disséqué, et la veine et l'artère principales sont libérées.

La dernière partie consiste à libérer l'uretère en épargnant le tissu péri-urétéral et toute la graisse autour du bassinnet pour en préserver la vascularisation.

Une fois préparé, le rein est prêt à être greffé. Il peut être souhaitable de vérifier la qualité du tissu rénal par une biopsie effectuée au pôle inférieur dans la partie corticale.

9.2 Implantation du greffon

Les paramètres à considérer pour décider des modalités d'implantation du greffon sont à la fois ceux en rapport avec le patient (nombre de greffes préalables, conformation du patient, antécédents et état cardiovasculaires, existence d'une uropathie malformative) et ceux en rapport avec le greffon (taille du greffon, longueur veineuse, reconstruction artérielle, qualité du patch aortique).

En cas de première greffe, on choisit le plus souvent une implantation en fosse iliaque droite.

Après vérification de l'étanchéité des anastomoses, les clamps sont lâchés, et le rein se vascularise. Sont notées la qualité et l'homogénéité de la revascularisation et la fermeté du greffon.

La technique de réimplantation de l'uretère du greffon est variée, Le plus souvent, l'uretère est réimplanté dans la vessie grâce à un montage anti reflux.

Le traitement immunosuppresseur est débuté avant la transplantation, par voie intraveineuse. Dès que les anastomoses vasculaires sont effectuées, le patient reçoit un remplissage vasculaire abondant (< 10 % du poids sec) associé à une injection de furosémide au moment du déclampage en cas de transplantation avec le rein d'un donneur décédé, de manière à favoriser une reprise rapide de la diurèse. La durée d'intervention est de deux à trois heures. Une antibiothérapie prophylactique est administrée avant l'incision de la peau : cette mesure a permis de réduire considérablement les complications postopératoires liées aux infections de paroi.[6]

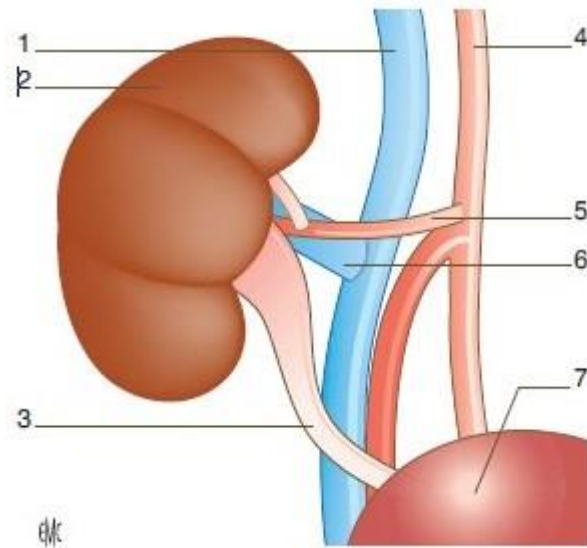


Figure 1. Schéma du rein transplanté dans la fosse iliaque droite

1. Veine iliaque primitive ; 2. greffon ; 3. uretère du greffon ; 4. Artère iliaque primitive ; 5. artère du greffon ; 6. veine du greffon ; 7. vessie.[6]

Chapitre 02 :
Complications et suivi

La transplantation rénale est une intervention source de complications nombreuses. Malgré les nombreux progrès de ces dernières années, l'immunosuppression utilisée pour prévenir le phénomène du rejet augmente le risque et la sévérité des complications liées à l'intervention chirurgicale.

Il est classique de séparer le suivi des transplantés rénaux en deux périodes :

1 COMPLICATIONS PRÉCOCES

La période postopératoire précoce couvre la première année qui suit la transplantation. Les complications y sont surtout immunologiques (dominées par le rejet aigu de l'allogreffe), infectieuses (liées à une immunosuppression maximale en début de transplantation) et parfois chirurgicales. Les résultats de la période précoce se sont très nettement améliorés durant la dernière décennie : grâce aux nouveaux traitements immunosuppresseurs, l'incidence du rejet aigu a diminué aux alentours de 10 %, les rejets récidivants ont quasiment disparu et la survie actuarielle des greffons est de 90 à 95 % à 1 an dans la majorité des centres.[8]

1.1 Les complications chirurgicales

Elles concernent les vaisseaux, le tractus urinaire et la paroi abdominale. La majorité des complications chirurgicales sont observées durant les premières semaines postopératoires, mais certaines apparaissent plus tardivement durant la première année. Elles sont diagnostiquées par l'examen clinique (douleurs locales sévères, volume et aspect des drainages anormaux), des tests biologiques (ionogramme du liquide de drainage à la recherche d'une contamination par l'urine, recherche d'une déglobulisation) et par des examens radiologiques (écho-doppler et scanner).

Les thromboses vasculaires (artérielles ou veineuses) représentent actuellement une des principales causes d'échec immédiat de la transplantation. Elles se manifestent par une reprise retardée de fonction ou par l'installation brutale d'une anurie si la diurèse avait repris. Sa fréquence varie de 0,5 à 6 % des transplantations.

Les fistules urinaires deviennent redoutables si l'urinome est infecté.

La lymphocèle peut rester totalement asymptomatique ou au contraire entraîner une symptomatologie due à la compression des organes de voisinage : insuffisance rénale

obstructive par compression urétérale, ténesme par compression rectale, dysurie par compression vésicale, oedème du membre inférieur par compression veineuse.

D'autres complications peuvent se voir tel un saignement post opératoire, une obstruction urétérale, une infection de la paroi et du site opératoire, une éventration etc.

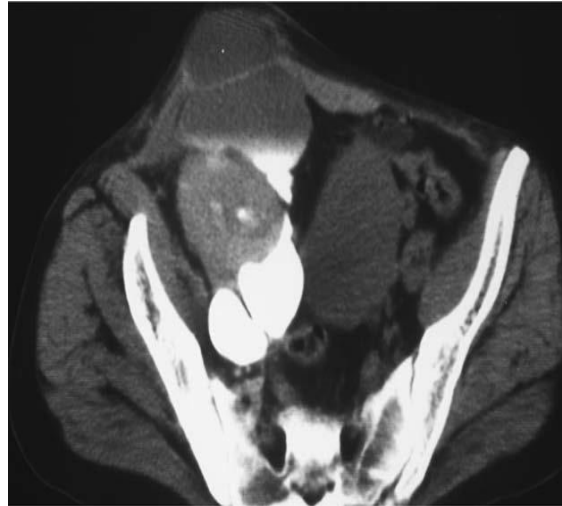


Figure 2. Tomodensitométrie avec injection de produit de contraste iodé : fistule urinaire (nécrose urétrale) ; les urine entourent le greffon et diffusent dans le tissu sous-cutané et sous la cicatrice de transplantation.[8]



Figure 3. Pyélographie antégrade montrant une sténose de l'uretère terminal avec légère dilatation urétéro-pyélo-calicielle.[8]

Les Troubles de la reprise de fonction du greffon rénal (RRF)

La reprise de fonction est généralement précoce dans les minutes ou les heures qui suivent la transplantation. Cependant, dans environ 20 à 30 % des cas, cette reprise de fonction est retardée (de quelques jours jusqu'à 3 ou 4 semaines). Dans la majorité des cas, la RRF est due à une néphropathie ischémique avec un tableau clinique de nécrose tubulaire aiguë (NTA). En effet, toutes les étapes de la transplantation rénale sont autant de circonstances comportant un stress ischémique avec risque de développer une NTA. L'incidence de cette dernière augmente avec plusieurs facteurs liés au donneur, aux caractéristiques de la réanimation (inotropes positives à doses croissantes, périodes de collapsus, d'oligurie, voire d'arrêt cardiaque), à la période de conservation, aux lésions d'ischémie-reperfusion, au receveur etc.

L'évolution de la RRF est en général favorable, avec reprise de la diurèse et amélioration de la fonction rénale en quelques jours ou 2 à 3 semaines.

La RRF est un facteur qui influence négativement la durée de survie du greffon surtout si un rejet aigu survient de façon concomitante.

1.2 Insuffisance rénale aiguë du greffon

Comme chez le non transplanté, elle doit être analysée selon le schéma habituel de toute IRA ;

- ✓ recherche prioritaire et correction d'une cause fonctionnelle ;
- ✓ recherche et traitement immédiat d'une cause obstructive sur rein unique ;
- ✓ recherche enfin d'une origine parenchymateuse, dont la cause possible peut être non spécifique (infectieuse, médicamenteuse) ou spécifique du transplanté (rejet aigu).

➤ *Cause infectieuse*

Il s'agit le plus souvent d'une pyélonéphrite aiguë du greffon. D'autres infections comme les diarrhées ou les pneumopathies peuvent également provoquer une IRA. Une IRA du greffon peut également être liée à une néphropathie associée au polyomavirus (virus BK). Celle-ci affecte de 1 à 8 % des patients et conduit à la perte du greffon chez 45 à 80 % des sujets infectés.

➤ *Cause iatrogène*

Outre les classiques anti-inflammatoires non stéroïdiens ou l'injection de produits de contraste iodés, une néphrotoxicité aiguë des anticalcineurines peut être observée, diagnostiquée devant une augmentation brutale de la créatininémie coïncidant avec une concentration élevée de l'anticalcineurine. La réduction des doses de l'anticalcineurine s'accompagne d'une normalisation de la fonction rénale. Ces épisodes de néphrotoxicité aiguë sont dus principalement à des interactions médicamenteuses.

➤ *Cause immunologique*

le rejet concerne aujourd'hui moins de 10 % des patients transplantés, en raison des progrès des médicaments immunosuppresseurs.

Le rejet est diagnostiqué par la biopsie du greffon, pratiquée devant une IRA du greffon, après avoir rapidement éliminé une cause obstructive, fonctionnelle ou toxique. La biopsie permet de caractériser le type de rejet humoral ou cellulaire.

Le rejet aigu humoral est dû à l'agression de l'endothélium du greffon par un anticorps reconnaissant spécifiquement un antigène du donneur.

Le rejet hyper aigu survient dans les minutes ou les heures qui suivent la transplantation. Il est lié le plus souvent à l'existence de DSA préformés (présents avant la greffe) chez des receveurs dits « immunisés ». La détransplantation est la seule issue. Ce type de rejet est devenu exceptionnel depuis la pratique systématique du cross match avant la greffe.

Le rejet aigu humoral se produit typiquement entre la première et la troisième semaine après la transplantation, mais peut également survenir de façon plus tardive. Il correspond typiquement à la réapparition de DSA. La biopsie révèle des lésions histologiques d'inflammation de la microcirculation intra rénale et une positivité éventuelle du marquage par le C4d sur les capillaires péri-tubulaires.

Le rejet aigu cellulaire représente 90 % de rejet aigu. Il est lié à une invasion du greffon par les lymphocytes du receveur et correspond à une immunisation cellulaire du receveur. Le tableau clinique actuel est celui d'une IRA biologique isolée. Le diagnostic

est histologique révélé par une infiltration interstitielle de cellules mononuclées et des lésions de tubulites.

Le rejet peut survenir à tout moment dans la vie du transplanté. Lorsqu'un rejet aigu a lieu durant la première année qui suit la greffe, c'est en général parce que le traitement immunosuppresseur n'est pas totalement adapté.

Au-delà de cette période, la survenue d'un rejet s'explique le plus souvent par une mauvaise observance au traitement immunosuppresseur.

1.3 Complications infectieuses

Lorsqu'elles sont de survenue précoce, ces infections sont essentiellement nosocomiales : pneumopathies postintubation, bactériémie ou septicémie sur cathéter, infections urinaires sur sonde double J. Elles sont prévenues par l'antibioprophylaxie peropératoire et les mesures d'asepsie rigoureuse.[9]

2 COMPLICATIONS TARDIVES

La période tardive commence après la première année. Le risque de rejet aigu y est faible et l'immunosuppression allégée. Les complications sont surtout cardiovasculaires, néoplasiques, métaboliques, osseuses. Elles sont pour la plupart provoquées ou aggravées par le traitement immunosuppresseur au long cours. En dépit de l'amélioration du taux de survie des greffons à 1 an, la demi-vie des greffons de cadavre (délai au bout duquel la moitié des greffons ayant survécu au-delà de la première année sont perdus) n'a augmenté que de 4 ans entre 1988 et 1996 (de 7,9 à 11,6 ans).² Les deux principales causes de perte de greffon à long terme sont le décès du patient avec un greffon fonctionnel et la dysfonction chronique de l'allogreffe.[8]

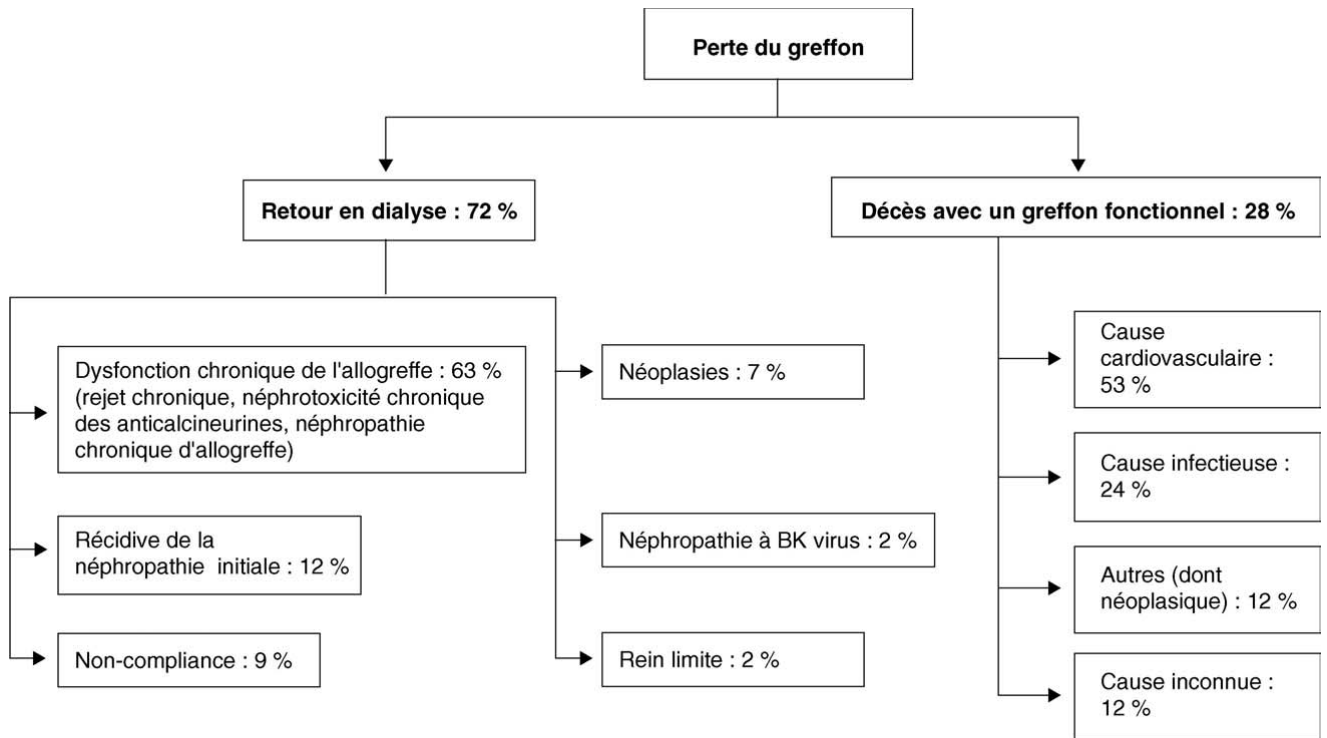


Figure 4. Causes de perte de greffon après 6 mois de transplantation chez 408 patients transplantés entre le 01/01/1994 et le 31/12/2000 au CHU Lapeyronie, Montpellier. [8]

2.1 Complications infectieuses

Les complications infectieuses représentent une cause majeure de morbi-mortalité, 80 % des transplantés présentent au moins un épisode infectieux. Elles sont la conséquence du traitement immunosuppresseur donné au long cours. Le traitement prophylactique et l'amélioration de l'antibiothérapie ont permis une diminution de leur incidence et de leurs sévérités. Elles constituent cependant la deuxième cause de mortalité après les complications cardiovasculaires. Leur symptomatologie peut être modifiée par l'immunosuppression, qui participe à masquer certains symptômes. Une des particularités chez les patients transplantés est une incidence plus élevée des infections à germes intracellulaires (mycobactérie atypique, tuberculose, listériose et nocardiose...).

Cependant, tous les types d'infections peuvent se manifester chez le patient transplanté, à côté des infections bactériennes classiques (pulmonaires et urinaires), on retiendra particulièrement trois infections opportunistes : infection à CMV (**chapitre 4**), infection à pneumocystis carinii et infection à BK virus. La fièvre chez une personne transplantée doit donc toujours être considérée comme le témoin d'une infection potentiellement grave nécessitant un diagnostic et un traitement rapides.

2.2 Complications néoplasiques

Les cancers sont l'une des principales causes de mortalité après transplantation, soit 16 % des décès avec un greffon fonctionnel. Le risque de néoplasie est multiplié par 3 à 5 par rapport à la population générale surtout en raison de la grande fréquence des cancers cutanés et des syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation.

Les principales causes de ces cancers sont, l'intensité du traitement immunosuppresseur et l'infection chronique par des virus oncogènes : carcinomes cutanés liés aux papillomavirus, syndromes lymphoprolifératifs à l'Epstein- Barr virus et maladie de Kaposi à l'Herpès virus humain 8 (HHV-8). La surveillance systématique des virémies chez les receveurs négatifs de donneurs positifs devrait permettre de prévenir des cancers viro-induits. Les règles générales de prévention anticancéreuse (arrêt du tabac, protection du soleil), une surveillance systématique (dermatologique, gynécologique, digestive, etc.) et une diminution ou un changement d'immunosuppression devant l'apparition d'une tumeur sont fortement recommandées chez les transplantés.

2.3 Récidive de la néphropathie initiale

La récurrence de la néphropathie initiale après trans-plantation rénale serait la troisième cause de perte de greffon à long terme, après la néphropathie chronique d'allogreffe et le décès du patient avec greffon fonctionnel. Les glomérulonéphrites sont à l'origine de près de 80 % de ces récurrences. La maladie récidive rarement de façon précoce et aiguë, ces récurrences sont cependant plus précoces dans certaines formes de syndrome hémolytique et urémique dit atypique et la hyalinose segmentaire et focale, elles peuvent entraîner une perte du greffon.

Le plus souvent, la récurrence se fait de façon chronique et insidieuse. Le diagnostic de récurrence est suspecté devant l'apparition d'une protéinurie et confirmé par la biopsie du greffon.

Tableau 5 :Fréquence des récurrences des principales glomérulopathies après transplantation rénale [8]

Néphropathie initiale	Récidive histologique	Récidive Clinique	Perte du greffon
Hyalinose segmentaire et focale	30-50 %	30-50 %	40-50 %
Glomérulonéphrite membranoproliférative type I	30-60 %	20-40 %	30-40 %
Glomérulonéphrite membranoproliférative type II	80-100 %	5-10 %	10-20 %
Syndrome hémolytique et urémique		30-50 %	50-100 %
Glomérulonéphrite extramembraneuse		10-25 %	20-50 %
Néphropathie à immunoglobulines A	50-60 %	10-20 %	5-10 %
Syndrome de Goodpasture	50-100 %	5 %	< 1 %
Diabète sucré	100%	100 %	5-10 %
Amylose	20-40 %	10-20 %	
Purpura rhumatoïde	30-50 %	15-20 %	
Lupus érythémateux disséminé		5-10 %	

2.4 Rejet chronique et néphropathie chronique du transplant

L'incidence du rejet aigu a beaucoup diminuée les 15 dernières années alors que l'incidence du rejet chronique n'a pas reculé et il reste une des causes principales de perte de greffon au long cours. Il s'accompagne d'une lente dégradation de la fonction du greffon et s'intègre dans une entité plus large nommée néphropathie chronique du greffon dans la mesure où la perte de fonction est très souvent multifactorielle : agressions immunologiques (rejet aigu, chronique), agressions non immunologiques (néphrotoxicité des anticalcineurines, HTA, dyslipidémie , diabète , virus (CMV , EBV) , obésité , tabac).

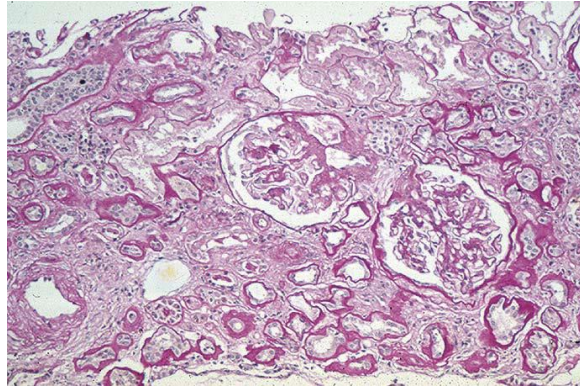


Figure 5. Lésion histologique de néphropathies chronique de l'allogreffe chez un patient transplanté depuis 02 ans avec une créatinémie de 270 $\mu\text{mol/l}$: fibrose interstitielle diffuse, atrophie tubulaire ; on note également une hyalinose mésangiale glomérulaire. (Cliché R.-B. Colvin, MGH, Boston)[8]

2.5 Complications cardiovasculaires

Le risque cardiovasculaire est 5 fois plus élevé chez le transplanté rénal par rapport à la population générale. Les complications cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez le greffé. Les principaux facteurs qui participent à la maladie cardiovasculaire du transplanté sont : les facteurs de risque traditionnels (tabac, diabète, sédentarité, dyslipidémie, HTA) ; les facteurs de risque spécifiques (diabète de novo, protéinurie, polyglobulie, dysfonction chronique du greffon) ; et le traitement corticoïde et immunosuppresseur pris au long cours. Le transplanté doit être considéré comme un sujet à haut risque cardiovasculaire. Un suivi cardiologique annuel qui comportera la réalisation d'une consultation, d'un électrocardiogramme et d'une échocardiographie est recommandé chez cette population à haut risque, éventuellement associé à la recherche d'une ischémie

2.6 Complications métaboliques

Le diabète sucré de novo est une complication fréquente et grave après greffe rénale. Sa survenue est liée à certains traitements immunosuppresseurs (corticoïdes et inhibiteurs de la calcineurine). C'est non seulement un facteur de risque cardiovasculaire majeur, mais, c'est aussi un facteur de risque de complications immunologiques et infectieuses, diminuant ainsi la durée de vie des patients et des greffons.

Le risque diabétogène du tacrolimus est cinq fois supérieur à celui de la ciclosporine. Les facteurs de risque de développer un diabète après transplantation (obésité, syndrome métabolique, histoire familiale de diabète sucré, intolérance au glucose...) doivent être rigoureusement évalués avant la transplantation afin d'adapter l'immunosuppression en utilisant des protocoles sans corticoïdes ou sans tacrolimus. Le dépistage du diabète doit être régulier après la transplantation et la stratégie immunosuppressive reconsidérée en cas d'apparition d'un diabète de novo.

La dyslipidémie est une complication très fréquente chez le transplanté, favorisée par l'immunosuppression (corticoïdes, inhibiteurs de mTOR, ciclosporine), l'obésité, les habitudes diététiques, les facteurs génétiques, une fonction rénale altérée, l'existence d'un diabète sucré. La prévention et le traitement reposent sur des modifications diététiques et dans certains cas l'utilisation de statines est indispensable.

2.7 Autres complications

Les hépatites virales (Surtout les hépatites B et C contractées avant la greffe) évoluent plus rapidement après la greffe. Elles sont fréquemment associées à une hépatite chronique qui évolue plus souvent vers la cirrhose avec le risque de survenue d'hépatocarcinome, Ceci nécessite une surveillance spécialisée régulière, et des traitements antiviraux appropriés.

Les complications osseuses

sont source d'une morbidité non négligeable après greffe rénale. Il existe une perte osseuse rapide et précoce durant les 6 premiers mois post-transplantation. Une stabilisation, voire une amélioration, de la masse osseuse est constatée au-delà de 1 an après la transplantation puis la perte osseuse se poursuit à long terme de façon plus lente. La perte osseuse des transplantés est multifactorielle mais le rôle de la corticothérapie est majeur.

L'ostéopénie accroît le risque de fractures pathologiques. La prévention de l'ostéopénie passe par la réduction des doses de corticoïdes, la surveillance de la densité osseuse par ostéodensitométrie et la supplémentation vitaminocalcique chez les patients non hypercalcémiques.

Hyperparathyroïdie persistante dite tertiaire

L'hyper-parathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale chronique est en règle générale largement améliorée par la transplantation. La survenue d'une hypercalcémie après la transplantation fait évoquer une hyperparathyroïdie tertiaire qui peut conduire à la nécessité d'une parathyroïdectomie.[9]

3 Surveillance du patient transplanté et des complications de l'immunosuppression

Outre le suivi du greffon (analyse morphologique du greffon par des examens radiologiques), le suivi posttransplantation repose sur le suivi médical global du patient et le suivi des complications de l'immunosuppression.

3.1 Suivi du patient transplanté

Une partie importante de la surveillance porte sur le suivi des comorbidités du patient transplanté (insuffisance coronarienne, artériopathie oblitérante, complications micro- et macrovasculaires du diabète, suivi d'une hépatopathie chronique, complications extrarénales d'une maladie génétique, etc.) et des conséquences de l'insuffisance rénale chronique. À ce titre, le rôle du médecin référent sera d'orchestrer cette prise en charge multidisciplinaire.

3.2 Suivi du traitement immunosuppresseur

Les protocoles d'immunosuppression varient en fonction du risque immunologique, du statut du donneur (âge, donneur à cœur non battant), du statut du patient (âge, comorbidités), d'éventuels effets secondaires, des choix spécifiques de l'équipe de greffe.

Le suivi pharmacologique tient une place importante au cours des premiers mois post-transplantation. Il est requis pour les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) et pour les inhibiteurs de mTOR (sirolimus et évérolimus) caractérisés par une fenêtre thérapeutique étroite et par une forte variabilité interindividuelle du métabolisme.

Le suivi des concentrations de ces molécules est recommandé systématiquement à chaque consultation, et également en cas de changement de posologie ou en cas

d'introduction ou d'arrêt de traitements susceptibles de modifier leur concentration sanguine.

3.3 Suivi des complications de l'immunosuppression

Le suivi post-transplantation s'attachera à prévenir et dépister les complications de l'immunosuppression que constituent les infections et le surrisque de cancers, en particulier viro-induits. Dans le contexte du risque infectieux du transplanté, les recommandations imposent le suivi de quatre affections virales : le CMV, le virus BK, les hépatites virales et l'EBV.

3.4 Calendrier du suivi

La fréquence des consultations est hebdomadaire pendant les trois premiers mois de transplantation. Au-delà, les recommandations de la HAS font état de :

- une fois toutes les deux semaines du quatrième au sixième mois post-transplantation
- puis une fois par mois du septième au 12e mois posttransplantation
- puis tous les un à quatre mois après la première année post-transplantation, une consultation annuelle au minimum devant avoir lieu systématiquement dans le centre référent de transplantation.[6]

Tableau 6 : Proposition de schéma de surveillance du patient transplanté, inspiré des recommandations françaises de la Haute Autorité de Santé de 2007, des Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) de 2010 [6]

Suivi	4 à 6 premiers mois	7 à 12 mois	Au-delà de 1 an
<i>Surveillance clinique</i>			
Examen clinique, pression artérielle, indice de masse corporelle, effets indésirables et observance des immunosuppresseurs	1 fois/1-2 semaines	1 fois/mois	1 fois/1-4 mois
Mesure de la taille	1 fois/an		
Examen cutanéomuqueux	1 fois/an en l'absence d'antécédent néoplasique cutané Tous les 3 à 6 mois en cas d'antécédent néoplasique cutané		
Suivi cardiologique (incluant ECG et échocardiographie)	Annuellement (la nécessité et la fréquence d'examen complémentaires-test d'effort, Doppler de l'aorte, des troncs supra-aortiques et des artères des membres inférieurs-seront appréciées par le cardiologue)		
<i>Surveillance biologique</i>			
NFS, ionogramme sanguin, glycémie à jeun, calcémie, phosphatémie, bilan hépatique, créatininémie et estimation du DFG, protéinurie, bandelette urinaire et ECBU si positif	1 fois/1 à 2 semaines	1 fois/mois	1 fois/1 à 4 mois
Suivi pharmacologique des immunosuppresseurs	1 fois/1 à 2 semaines	1 fois/mois	1 fois/1 à 4 mois
HbA1c	En cas d'adaptation posologique, de risque d'interaction ou de dégradation de fonction du greffon À j0, 3 mois puis annuellement ou 4 fois/an chez le diabétique		
Bilan lipidique	Tous les 6 mois		
Uricémie	1 fois/an		
Magnésémie	En cas de symptômes cliniques ou signes biologiques évocateurs		
Dosage de la vitamine 25(OH)D et PTH	À 3 mois	À 12 mois	1 fois/an
Anticorps anti-HLA	Fréquence à adapter au degré de dysfonction rénale 1 fois/an, en cas de rejet, après le traitement d'un rejet aigu humoral, en cas de diminution de l'immunosuppression ou d'évènement immunisant		
PCR CMV	En cas de signes cliniques et biologiques évocateurs ou pour le suivi du traitement curatif d'une maladie à CMV		
PCR virus BK sanguine	1 fois/mois	Tous les 3 mois	1 fois/an pendant 2 ans (?)
PCR EBV	1 fois/3 mois chez les D+/R-		
Anticorps anti-Hbs	1 fois/an		
PCR VHB	Tous les 3 mois en cas d'hépatite chronique B traitée		
TP, alfa-fœtoprotéine	1 fois/an en cas d'hépatite chronique B ou C		
<i>Surveillance histologique</i>			
Biopsie du greffon	En cas d'altération inexplicquée de la fonction rénale ou d'apparition ou d'aggravation de protéinurie		
<i>Suivi radiologique</i>			
Échographie et Doppler du greffon	En cas de dégradation de la fonction rénale ou d'apparition d'une hypertension artérielle		
Échographie de l'appareil urinaire (reins natifs et greffon)	1 fois/an, et en cas d'hématurie micro- ou macroscopique (dans ce cas couplé à d'autres examens : scanner, cystoscopie, etc.)		
Ostéodensitométrie	Avant la transplantation et 6 mois après ; si ce dernier est normal, l'examen densitométrique est répété tous les 2 ans, sinon, ou en cas de corticothérapie à fortes doses, il est répété tous les ans		
Échographie du foie	1 fois/an en cas d'hépatite chronique B ou C		
Scanner du thorax « basse intensité »	1 fois/an en cas de tabagisme		

Chapitre 03 :

Le cytomégalovirus

(CMV)

1 Généralités

Le cytomégalovirus appartient à la famille des Herpesviridae qui sont des virus à acide désoxyribonucléique (ADN), à capsidie icosaédrique (162 capsomères) et enveloppés. Il fait partie de la sous-famille des Beta-herpesvirinae qui se caractérise entre autres par un cycle répliatif long et une répliation *in vitro* limitée à un nombre très restreint de cellules permissives. Le cytomégalovirus humain appartient au genre Cytomégalovirus et il est le cinquième (Human herpes virus 5) des huit herpes virus humains identifiés à ce jour.

Le cytomégalovirus (CMV) est un herpes virus ubiquitaire endémique, transmis par la salive, les urines, les sécrétions génitales, les cellules mononucléées du sang et les tissus greffés. C'est une infection commune, le plus souvent asymptomatique ou peu symptomatique chez l'individu immunocompétent mais qui peut être grave chez l'immunodéprimé et pour le fœtus.

2 Morphologie, structure

Le CMV présente la structure générale des Herpesviridae : le génome à ADN est pelotonné à l'intérieur d'une capsidie isosaédrique. Cette capsidie est recouverte par une couche protéique qui représente le tégument (parfois aussi appelé matrice). La particule est recouverte par une enveloppe formée d'un double feuillet lipidique dans lequel sont insérées des glycoprotéines formant des spicules.

Le génome est constitué par un ADN bicaténaire linéaire renfermant environ 240 000 paires de bases.

La capsidie, d'un diamètre d'environ 130 nm, a une structure isosaédrique et est constituée par 150 hexons et 12 pentons. Elle est formée par au moins quatre protéines : la protéine majeure de capsidie (MCP : major capsid protein, pUL86) de 154 kDa, une protéine mineure de 35 kDa (mCP, minor capsid protein, pUL85), une protéine de 33 kDa qui se lie à cette dernière (mCP-binding protein, pUL46) et une petite protéine de 8,5 kDa (smallest capsid protein : SCP, pUL48/49).

Le tégument est constitué de plusieurs phosphoprotéines (pp).

L'enveloppe est constituée par un double feuillet lipidique provenant des membranes de la cellule infectée. Les glycoprotéines insérées dans cette enveloppe sont encodées par le génome viral.

Au cours de la réplication du virus *in vitro* on peut observer la production de particules incomplètes. Les corps denses, dépourvus de nucléocapside, sont constitués par des protéines du tégument formant une structure amorphe insérée dans une enveloppe ; la pp65 (UL83) est la protéine la plus abondante des corps denses. Les particules enveloppées non infectieuses (non envelopped infectious particles, NIEP) résultent de l'enveloppement de capsides immatures ; on retrouve dans ces particules une protéine d'assemblage (ppUL80.5) qui ne se retrouve plus dans les virions infectieux.[10]

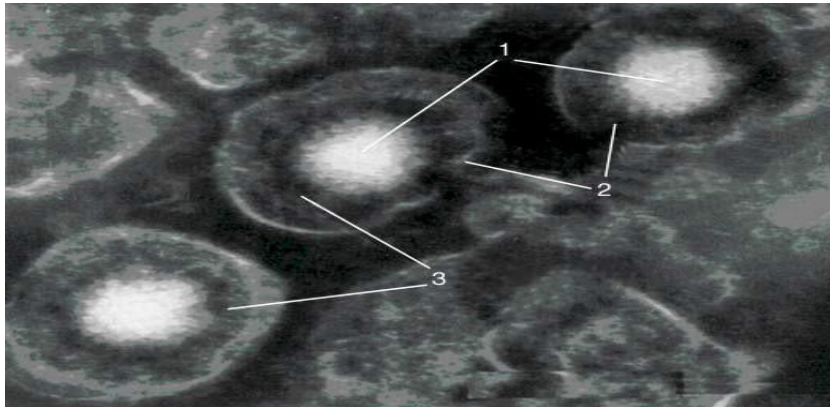


Figure 6. Structure du cytomégalovirus en microscopie électronique

1. Nucléocapside ; 2. enveloppe ; 3. tégument.[10]

3 Réplication

3.1 Réplication *in vitro*

In vitro, la réplication du CMV est limitée aux fibroblastes humains (cellules MRC-5).

Le CMV est caractérisé par un cycle long : *in vitro*, un cycle de réplication demande environ 4 jours qui peut être subdivisé en trois étapes principales :

- la phase précoce immédiate (IE : immediate early).
- la phase précoce (E : early).
- la phase tardive (L : late).

Après l'assemblage et la mise en place des enveloppes, les particules vont être excrétées dans le milieu extérieur ou transmises de cellule à cellule. La production de virus débute vers le 4^e jour de l'infection cellulaire. La cellule infectée devient alors très vacuolisée et elle meurt par éclatement 5 à 7 jours après l'infection.

3.2 Réplication in vivo

In vivo, la réplication du CMV a été mise en évidence dans divers types cellulaires : cellules épithéliales, cellules endothéliales, macrophages, cellules dendritiques. Le virus infecte sans paraître s'y répliquer les polynucléaires et les monocytes mais la différenciation du monocyte en macrophage permet la réplication virale. Il peut également infecter sans s'y répliquer une faible proportion de lymphocytes ; il a été montré in vivo que l'activation des lymphocytes pouvait s'accompagner d'une réplication virale.

Lors de la primo-infection, on peut mettre en évidence une virémie associée à la fraction leucocytaire du sang. Cette virémie résulte essentiellement de la réplication du virus dans les cellules endothéliales. À partir des cellules endothéliales, le virus est transmis aux monocytes et aux polynucléaires. Ces cellules qui passent aisément dans les tissus à partir du compartiment sanguin véhiculent le virus dans tout l'organisme entraînant la dissémination de l'infection. Cette infection généralisée se traduit par une excrétion du virus dans les différentes sécrétions : salive, urines, larmes, sécrétions respiratoires, génitales, lait. Lors d'une infection à CMV en cours de grossesse, à partir du compartiment sanguin, le virus peut infecter les cellules trophoblastiques dans lesquelles il se réplique ; l'infection peut ainsi atteindre le fœtus.

3.3 Latence et réactivation

Suite à la primo-infection, le virus persiste à l'état latent dans l'organisme pendant toute la vie de l'individu. Le génome viral à l'état latent a été mis en évidence dans différents types cellulaires de divers organes. À partir de ce réservoir de virus latent, il peut y avoir une réplication virale, mais celle-ci est contrôlée par la réponse immunitaire. Chez les sujets immunocompétents, ces épisodes de réactivation ne se traduisent que par une réplication localisée du virus (glandes salivaires, tractus uro-génital, etc.) avec excrétion virale mais on ne met pas en évidence de virémie témoignant d'une infection généralisée. En revanche, chez les sujets fortement immunodéprimés, l'absence de

contrôle des réactivations par le système immunitaire peut conduire à une infection disséminée avec virémie et excrétion massive de virus.[10]

Tableau 7 :Sites de latence du CMV [10]

Organes	Cellules
Rate	Lymphocytes T
	Macrophages
	Fibroblastes
	Cellules endothéliales
Poumon	Macrophages
	Fibroblastes
	Cellules épithéliales
	Cellules endothéliales
Rein	Cellules épithéliales
	Cellules endothéliales
	Capsule de Bowmann
Foie	Hépatocytes
	Cellules de Kupffer
	Cellules endothéliales
Cerveau	Astrocytes
	Cellules endothéliales

4 Transmission du CMV

Le CMV est un virus strictement humain. En raison de sa fragilité dans le milieu extérieur, la transmission interhumaine nécessite un contact étroit entre individus. Le virus étant présent dans le sang et les organes sous forme intracellulaire (leucocytes) et, sous forme libre et intracellulaire dans diverses sécrétions, les modes principaux de transmission sont représentés par l'exposition au sang (transfusion sanguine, accidents d'exposition), la transplantation d'organe, la transmission salivaire, la transmission sexuelle et la transmission de la mère à l'enfant.

Le risque de transmission transfusionnelle du CMV est à l'heure actuelle à peu près nulle. La première mesure a consisté à utiliser du sang issu de donneurs séronégatifs pour les patients séronégatifs à risque d'infection grave. Actuellement, la déleucocytation systématique du sang a permis de pratiquement éliminer le risque de transmission transfusionnelle du CMV.

Dans le cas des transplantations d'organe solide ou de moelle osseuse, les receveurs séronégatifs pour le CMV transplantés avec un organe ou la moelle osseuse d'un donneur séropositif développent une primo-infection dans la majorité des cas. La détermination du statut immunitaire du donneur et du receveur vis-à-vis du CMV permet, lorsque cela est matériellement possible, d'apparier les receveurs et les donneurs négatifs afin d'éviter ce risque de primo-infection post-transplantation. Chez les receveurs séropositifs avant transplantation, la survenue d'infections secondaires est très fréquente, quel que soit le statut sérologique du donneur.

L'excrétion salivaire du CMV est un facteur important de la transmission interhumaine du virus. La transmission par l'intermédiaire de la salive est très fréquente dans les collectivités d'enfants.

La transmission sexuelle du CMV est la voie de transmission prédominante chez les adultes. Le virus peut être fréquemment retrouvé au niveau du col utérin, des sécrétions cervicovaginales et du sperme.

En ce qui concerne la femme enceinte, une transmission maternofoetale survient dans environ 0,5 % des grossesses. La transmission résulte d'un passage transplacentaire du virus au cours de la phase de virémie. Cette phase de virémie s'observe essentiellement au cours des primo-infections.

Il existe aussi un risque de transmission post-natal de la mère à l'enfant par l'intermédiaire de la salive et surtout par l'allaitement maternel.[10]

5 Symptômes de la maladie à CMV

La plupart des personnes infectées par le cytomégalovirus sont asymptomatiques.

Certaines ressentent un malaise et ont de la fièvre.

L'infection à CMV, comme celle par le virus d'Epstein-Barr (EBV, herpèsvirus de type 4), peut provoquer un type de mononucléose infectieuse chez les adolescents et les jeunes adultes. La mononucléose à CMV et EBV provoque fièvre et fatigue. Mais l'EBV provoque également des maux de gorge sévères. Ce n'est pas le cas du CMV. Une personne non infectée recevant une transfusion de sang contenant le CMV et contractant l'infection peut présenter de la fièvre, et parfois une inflammation du foie se développe 2 à 4 semaines plus tard.

Chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli, le CMV peut provoquer une maladie grave, voire le décès.

Chez les personnes atteintes du SIDA : l'infection à CMV est une complication virale fréquente. Le virus peut infecter :

- Les yeux au niveau de la rétine. Cette infection (rétinite à CMV) peut conduire à la cécité.
- Le cerveau donnant une encéphalite
- Les poumons donnant une pneumonie
- Le tube digestif : des ulcères douloureux au niveau de l'intestin ou de l'œsophage peuvent également se développer.

Une femme enceinte : peut transmettre le CMV au fœtus, il peut se produire :

- Fausse couche
- Mort in utero
- Décès du nouveau-né

Chez les nouveau-nés : l'infection à CMV peut entraîner une atteinte hépatique ou cérébrale très importante. Les nouveau-nés qui survivent peuvent être atteints d'une perte de l'audition et d'un déficit intellectuel.

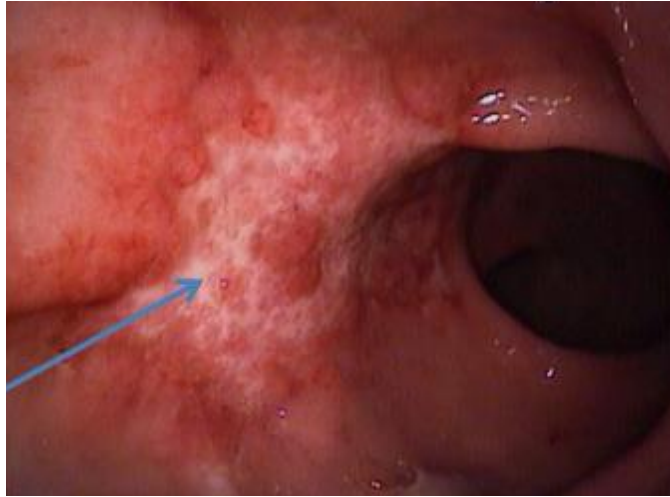


Figure 7. Ulcère rectale.[11]

6 Prélèvements

Le virus entier, son génome ou ses antigènes sont recherchés principalement dans le sang (héparine pour la culture, EDTA/sang pour la recherche d'acides nucléiques) mais aussi dans divers échantillons tels que les urines, la salive, les liquides de lavage broncho-alvéolaire (LBA), le liquide céphalo-rachidien (LCR), les biopsies, le liquide amniotique (à partir de la 21^{ème} SA et au moins 6 semaines après la primo-infection), les tissus fœtaux

Sérum (tube sec) pour les recherches sérologiques

7 Diagnostic

7.1 Examens cytologiques

L'examen cytologique peut être effectué à partir de coupes de biopsies, de frottis, ou après cyto-centrifugation ou étalement sur lame de liquides biologiques tels les lavages broncho-alvéolaires (LBA) ou le liquide amniotique.

Les cellules infectées *in vivo* sont de grande taille et possèdent des inclusions intranucléaires et intra-cytoplasmiques.

L'aspect le plus caractéristique est "l'inclusion en œil de hibou", qui est une volumineuse inclusion intranucléaire séparée de la membrane nucléaire par un halo clair.

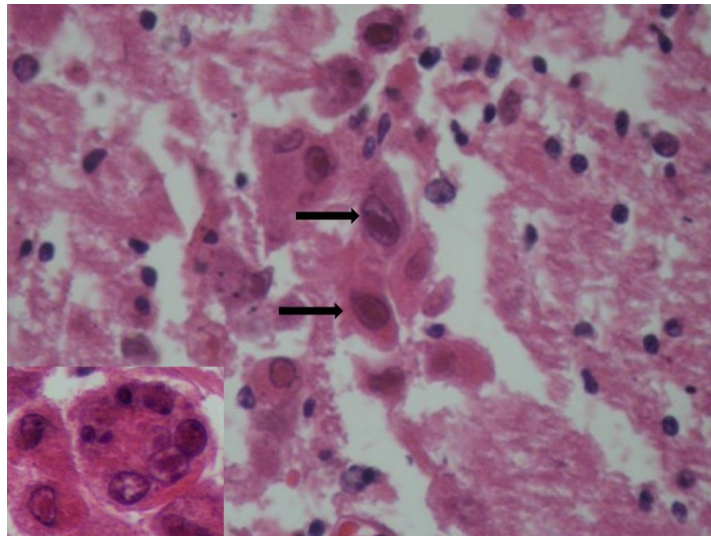


Figure 8. Des inclusion intranucléaires dans les cellules gliales (HE \times 400)[12]

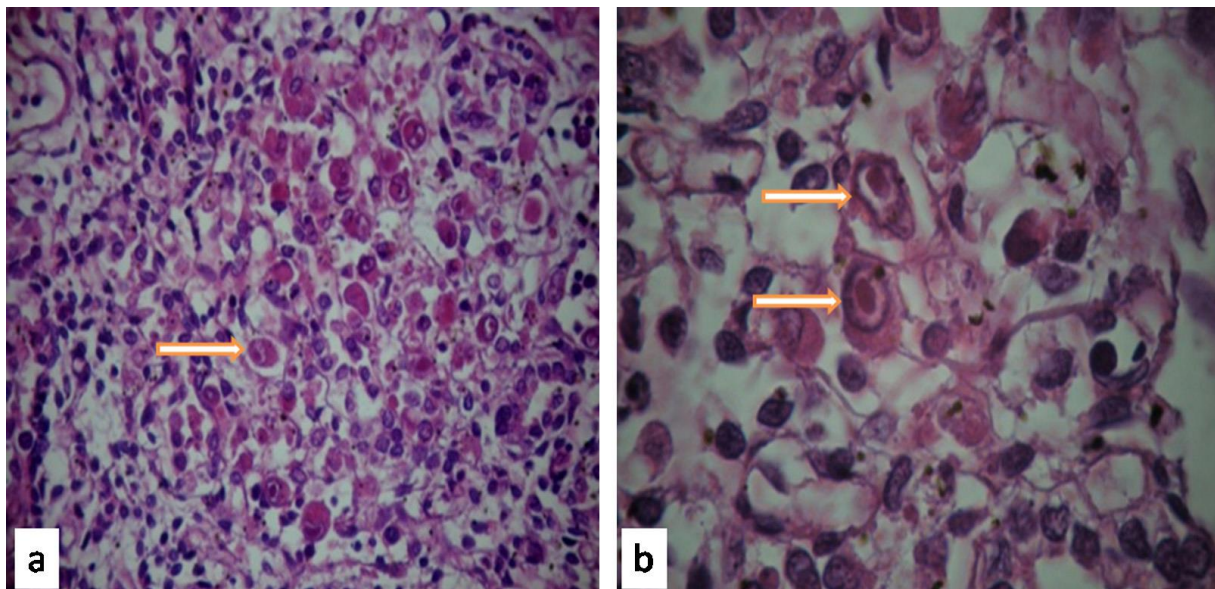


Figure 9. a : parenchyme pulmonaire inflammatoire avec présence de grande cellules infectées (HE \times 200) ;

b : présence d'inclusion intranucléaires dans les cellules infectées repérées correspondant à des pneumocytes et des cellules macrophagiques (HE \times 400)[12]

7.2 Sérodiagnostic

Le sérodiagnostic des infections à CMV repose habituellement sur la détection des IgG et des IgM spécifiques par des techniques immuno-enzymatiques de type ELISA ou des techniques équivalentes (les techniques d'immunocapture sont à privilégier car elles limitent le risque de réactions faussement positives liées à la présence de facteur rhumatoïde).

Lors de la détection d'IgM spécifiques du CMV (après une période d'incubation de 28 à 60 jours (40 jours en moyenne)), il faut prendre en compte la difficulté d'interprétation de ce résultat (n'indique pas toujours une primo-infection récente à CMV). Elle peut en effet :

- Être détectée pendant une infection secondaire (réactivation ou réinfection)
- Être observée du fait d'une stimulation polyclonale du système immunitaire
- Résulter de la persistance de traces d'IgM plusieurs mois voire années après la primo-infection
- Résulter d'une réaction croisée avec les IgM d'autres herpes virus, en particulier le virus Epstein-Barr (EBV)

Interprétation des tests sérologiques (Test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV)

La mesure de l'indice d'avidité des IgG anti-CMV permet de différencier une primo-infection récente d'une infection ancienne.

1. Une faible avidité → primo-infection récente
2. Une forte avidité → infection plus ancienne / infection secondaire

NB : L'interprétation des index d'avidité est délicate et nécessite une très bonne connaissance des tests.

a. Cas 1 : IgM-CMV positif et IgG-CMV négatif

Peut correspondre à une primo-infection ou à une réaction faussement positive. Dans le cas d'une primo-infection, un deuxième sérum prélevé à quelques jours d'intervalle doit démontrer une séroconversion au niveau des IgG (avec un indice de l'avidité très faible).

L'absence de séroconversion IgG permettant d'écartier l'éventualité d'une primo-infection CMV.

b. Cas 2: IgM-CMV positif et IgG-CMV positif

- Le diagnostic de primo-infection à CMV peut être porté sur la présence d'IgM associée à une faible avidité des IgG. Un contrôle sérologique ultérieur, montrant une ascension du taux des IgG, apporte un élément supplémentaire de confirmation
- La présence d'IgM anti-CMV avec une forte avidité des IgG peut résulter lors d'une réactivation ou réinfection récente, d'une réaction sérologique croisée ou d'une activation polyclonale des IgM expliquée par le contexte infectieux.

7.3 PCR – gène cible :

Les tests basés sur la PCR en temps réel pour le CMV permettent une détection rapide et spécifique avant l'apparition de symptômes cliniques, afin d'améliorer le pronostic, ce qui est particulièrement important chez les patients receveurs d'allogreffes d'organes ou de moelle osseuse et les patients atteints du VIH/sida.

Le gène cible pour CMV est le gène codant pour la protéine ppUL83

7.4 Culture cellulaire :

Cette technique permet d'isoler et conserver les souches virales. Néanmoins, elle n'est plus utilisée pour le diagnostic courant de l'infection en raison de son délai de rendu, de sa lourdeur de réalisation et de sa sensibilité inférieure à celle des techniques de biologie moléculaire.

Les cellules de choix sont les fibroblastes embryonnaires humains de poumon (cellules MRC-5) en monocouches confluentes d'au moins 48 heures. L'effet cytopathique caractéristique (ECP) du CMV, observé en microscopie inversée, est constitué de foyers ovalaires de cellules augmentées de volume et réfringentes, qui progressent lentement selon le grand axe des fibroblastes.

Un délai de 8 à 20 jours est nécessaire pour observer les premiers foyers mais il peut aller jusqu'à 6 semaine.

La Culture orientée (culture rapide) associe une centrifugation des prélèvements sur les fibroblastes, et la détection par immunocytochimie, après 24 à 48 heures d'incubation, des antigènes très précoces (l'antigène immediate-early (IE)) synthétisés au cours du premier cycle de réplication virale. Cette méthode est plus sensible que la culture non orientée pour les prélèvements contenant du virus libre (urine par exemple) et réalisable plus rapidement. Néanmoins, sa mise en œuvre reste assez lourde. Elle ne permet pas l'isolement de la souche.

8 Infection congénital et grossesse (Cas particuliers)

- Un diagnostic anténatal peut être demandé lorsqu'il y a un diagnostic (ou une suspicion) d'infection maternelle récente à CMV (surtout survenue pendant la 1^{ère} moitié de grossesse), et/ou une suspicion d'infection fœtale du fait de l'existence de signes échographiques compatibles avec une infection à CMV

Ce diagnostic est basé sur une amniocentèse, réalisée au moins 6-8 semaines après la primo-infection et après la 21^{ème} semaine de grossesse, qui permet la réalisation d'un prélèvement de liquide amniotique à partir duquel rechercher la présence du virus par culture rapide ou PCR

9 Prévention et traitement des infections à cytomégalovirus

9.1 Prévention

La prévention des infections à CMV chez les sujets non immuns ou la prévention des maladies à CMV chez les sujets infectés font appel à des stratégies variées.

La prévention de la transmission transfusionnelle repose actuellement sur la déleucocytation des produits sanguins labiles, l'infectiosité du sang étant associée à la fraction leucocytaire.

La transmission par la transplantation repose avant tout sur la détermination du statut immunitaire du donneur, afin d'apparier si possible un receveur séronégatif avec un donneur séronégatif. Chez les receveurs séronégatifs greffés avec un organe provenant d'un donneur séropositif la prévention de la maladie à CMV repose essentiellement sur le traitement prophylactique.

Chez la femme enceinte, la détermination du statut immunitaire en début de grossesse n'est pas recommandée pour le moment.

Les immunoglobulines standards ou anti-CMV n'ont pas montré d'action préventive sur la survenue de l'infection ; elles ont toutefois montré une action sur la prévention de la maladie à CMV, en particulier chez les transplantés rénaux.

Il n'existe pas de vaccin disponible pour prévenir les infections à CMV.[10]

9.2 Traitement curatif

Le ganciclovir et sa prodrogue le valganciclovir sont les antiviraux actifs sur le CMV les plus utilisés.[10]

La stratégie thérapeutique dépend généralement de site de l'infection et le statut immunitaire du patient :

- Pour une rétinite à CMV : médicaments antiviraux
- Pour les personnes infectées par le VIH/atteintes du SIDA : médicaments pour le traitement du VIH

Les infections modérées à cytomégalovirus ne sont généralement pas traitées. Elles guérissent spontanément.

Si l'infection menace la vie du patient ou sa vue, un médicament antiviral (valganciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet ou une association) peut être administré. Ces médicaments peuvent être administrés par voie orale ou par voie intraveineuse. Lorsque la rétinite à CMV est très sévère, les médicaments peuvent également être injectés directement dans l'œil. Ces médicaments ont des effets secondaires graves et ne permettent pas de guérir l'infection. Cependant, un traitement ralentit l'évolution de la maladie et peut préserver la vue.

Les médicaments antiviraux sont utilisés pour traiter d'autres symptômes graves dus au CMV, cependant ils sont moins fiables que lorsqu'ils sont utilisés pour traiter la rétinite.

En cas d'apparition d'une infection à CMV chez des personnes atteintes d'un déficit immunitaire temporaire ou immunodéprimées (suite à une pathologie ou un traitement), l'infection s'atténue quand le système immunitaire redevient normal ou quand le traitement impliqué est arrêté.

Le fait de traiter les personnes atteintes du VIH/SIDA avec des médicaments utilisés pour contrôler le VIH (médicaments antirétroviraux) contribue à la protection contre l'infection à CMV.

9.3 Traitement prophylactique

Le traitement prophylactique est utilisé en transplantation d'organe pour éviter le risque de survenue d'une maladie à CMV. Le valaciclovir est indiqué pour la prévention des infections et maladies à CMV chez les greffés d'organes, en particulier chez les transplantés rénaux, à l'exclusion des transplantations pulmonaires. Il est utilisé à une posologie de 2 g (4 comprimés) 4 fois par jour pendant 90 jours.

9.4 Traitement préemptif

Le traitement anticipé ou traitement préemptif, consiste à instaurer un traitement sur la base de la détection du CMV en l'absence de signes cliniques, afin de prévenir l'apparition d'une maladie à CMV sévère. Ce traitement préemptif est indiqué en greffe de moelle pour prévenir la pneumopathie interstitielle à CMV qui est de très mauvais pronostic dans ce contexte. Il est basé sur l'administration de ganciclovir par voie parentérale dès la positivité de la recherche virale dans le sang ou le LBA et jusqu'au 100e à 120e jour post-greffe.

Chez les transplantés d'organes solides, le traitement préemptif est hors autorisation de mise sur le marché (AMM).[10]

10 Infection CMV et transplantation rénale

Les complications infectieuses en transplantation rénale sont très fréquentes. Leur risque de survenue et leur sévérité sont augmentés du fait de l'immunodépression due aux traitements immunosuppresseurs. Leur morbidité élevée impose une recherche active et un diagnostic précoce dès le bilan pré-greffe et en fait la deuxième cause de mortalité. L'infection la plus rencontrée reste l'infection urinaire à raison de 33,3 %,

majoritairement retrouvée chez les femmes (66,7 % ; p = 0,039), suivie de l'infection au CMV 28,2 %. [13]

Ainsi l'infection à CMV est considérée comme un facteur de risque de survenue de rejet aigu après transplantation rénale. Elle doit être prévenue pour diminuer l'incidence du rejet aigu essentiellement tardif. Par ailleurs, une infection à CMV peut compliquer un rejet aigu traité du fait de l'intensification de l'immunosuppression.[14]

Avant l'arrivée des antiviraux, la fréquence globale de l'infection à CMV après une transplantation rénale était de 50 à 80 % et la fréquence de la maladie de 30 à 60 %.

L'infection est définie par la détection d'une réplication 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 leucocythropénie et cytolysé hépatique (syndrome du CMV). Il peut s'y associer des atteintes plus sévères (formes invasives) telles que pneumopathie, pancréatite, atteinte gastro-intestinale, chorioretinite ou beaucoup plus rarement méningo-encéphalite et myocardite.

A noter que l'atteinte digestive (ulcérations et hémorragies) est très fréquente en cas de maladie à CMV chez le patient transplanté rénal. Le diagnostic virologique repose essentiellement sur la détection du virus par PCR plasmatique quantitative ou par l'antigénémie pp65.

La PCR de recherche du CMV peut être positive dans la moelle osseuse ou le tissu digestif alors qu'elle est indétectable dans le sang.

L'infection à CMV peut être la conséquence soit :

- d'une primo-infection chez un patient CMV-négatif ayant reçu un greffon (ou des transfusions) d'un donneur positif (D+/R-)
- d'une réactivation chez un patient transplanté antérieurement immunisé (D-/R+ ou D+/R+)

- d'une surinfection par une autre souche virale (D+/R+).

La primo-infection survient précocement, en moyenne à la cinquième semaine post-transplantation, alors que la réactivation est un peu plus tardive, entre le troisième et le sixième mois.

- Les facteurs de risque de maladie à CMV sont :
 - l'appariement D+/R- (90 % de risque d'infection et 60 à 80 % de risque de maladie avant l'utilisation des antiviraux)
 - les traitements d'induction par les sérums antilymphocytaires polyclonaux ou monoclonaux (Campath1) et les traitements du rejet aigu.
 - L'utilisation du mycophénolate mofetil à fortes doses et/ou associée au tacrolimus augmenterait le risque de maladie à CMV. En revanche, les inhibiteurs de mTOR (sirolimus, everolimus) semblent avoir des propriétés antivirales comme le montre une récente étude prospective où les patients recevant une association everolimus et faible dose de tacrolimus avaient une diminution significative de l'incidence de l'infection à CMV.
- Autres conséquences de l'infection à CMV :

Le CMV favorise la survenue de rejets aigus parce qu'il augmente la synthèse et l'expression de l'interleukine 2 et de son récepteur, l'expression des molécules d'adhésion et l'expression des Human leukocyte antigens (HLA) de classe II notamment au niveau des cellules endothéliales.

L'association entre CMV et rejet aigu a été confirmée par la plupart des études cliniques.

Par ailleurs, il est admis que dans le cas d'un appariement CMV (D+/R-), la survie des patients et des greffons était diminuée ; la prophylaxie systématique permet une diminution de l'incidence du rejet aigu ainsi qu'une augmentation de la survie des greffons et des patients dans ce groupe.

Dans les autres groupes (D+/R+, D-/R+), la prophylaxie prévient l'infection mais n'aurait pas d'incidence sur ces paramètres.

Enfin, l'infection à CMV par son effet leucopéniant et immunomodulateur diminue l'immunité cellulaire et prédispose aux infections opportunistes.[15]

Tableau 8 : Prophylaxie de l'infection à CMV en fonction des statuts sérologique D/R et risque de maladie sans prophylaxie

Receveur	Donneur	
	Positif	Negatif
Positif	Réactivation ou surinfection ; risque maladie 20–35 % Traitement preventif ou préemptif ? Traitement recommandé si SAL et/ou traitement d'un rejet aigu	Reactivation ; risque maladie < 20 % Traitement preventif ou pre´emptif ? Traitement recommandé si SAL et/ou traitement d'un rejet aigu
Negatif	Primo-infection ; risque maladie : 50–80 % Traitement preventif initial de 100 ou 200 j ; debut des normalisation de la creatininemie ou à j10	Absence de risque de CMV Pas de traitement anti-CMV Utilisation de culots sanguins CMV-negatifs en cas de transfusions

Partie pratique

1 PROBLEMATIQUE

La transplantation rénale est le meilleur traitement de l'insuffisance rénale chronique dans le but d'améliorer l'espérance et la qualité de vie des patients.

Malgré les progrès notables dans la procédure chirurgicale et le traitement immunosuppresseur, l'infection par le CMV après la greffe rénale reste une complication fréquente dont les principaux facteurs de risques sont : le sexe féminin, l'âge, le diabète, les anomalies sous-jacentes des voies urinaires, la sonde urétérale, la sonde vésicale, le traitement immunosuppresseur.

Les conséquences de ces infections sont notables ; aussi bien sur la fonction du greffon que sur la survie des patients.

2 OBJECTIFS

-Déterminer la prévalence de la maladie à CMV chez les transplantés rénaux du CHU Tlemcen

- Etudier les facteurs de risque qui lui sont associés

3 MATÉRIEL ET MÉTHODE

3.1 Population de l'étude :

L'étude a porté sur 150 patients greffés rénaux et suivis au niveau du service de néphrologie du CHU Tlemcen entre Décembre 2007 et Juillet 2022

3.2 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive.

3.3 Recrutement

Tous les patients greffés rénaux ayant présenté une maladie à CMV en post transplantation ont été inclus dans l'étude.

a. Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients transplantés des deux sexes, tout âge confondu, ayant présenté une maladie à CMV confirmée par PCR

b. Critères d'exclusion

Tous les patients transplantés qui n'ont jamais présenté d'infection à CMV

4 Méthodologie

a. Recueil des données

Le recueil des données s'est fait à partir des dossiers médicaux des patients transplantés.

Pour chaque patient une fiche de renseignement a été établie comportant différents paramètres : démographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques, et évolutifs (voir annexe).

b. Définitions utilisées

Il est important d'établir quelques définitions qui vont conditionner l'interprétation des résultats.

- L'infection est définie par la détection d'une réplication 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 leucythrombopénie et cytolysé hépatique (syndrome du CMV). Il peut s'y associer des atteintes plus sévères (formes invasives) telles que pneumopathie, pancréatite, atteinte gastro-intestinale, chorioretinite ou beaucoup plus rarement méningo-encéphalite et myocardite.
- Le diagnostic virologique repose essentiellement sur la détection du virus par PCR plasmatique quantitative

C. Tous nos patients avaient bénéficié d'une sérologie CMV(IgM,IgG antiCMV) avant greffe par technique ELISA et d'une recherche de l'ADN CMV par PCR en cas de suspicion d'infection par le CMV en post greffe

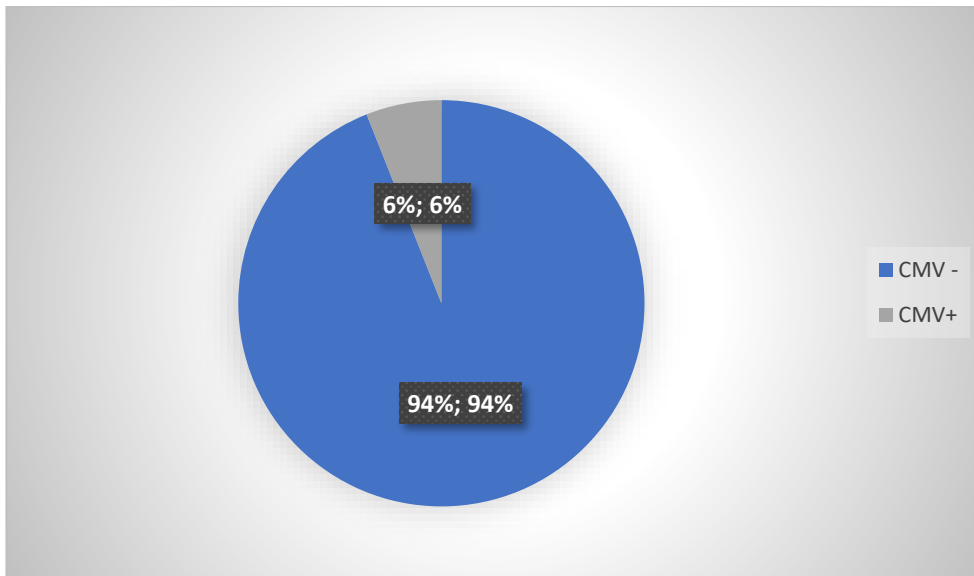
4.1 Analyse statistique

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel « IBM SPSS statistiques 21 »

Des statistiques descriptives comprenant la fréquence, la moyenne et l'écart type ont été prises en compte pour toutes les variables.

5 RESULTAT

5.1 Prévalence de la maladie à CMV

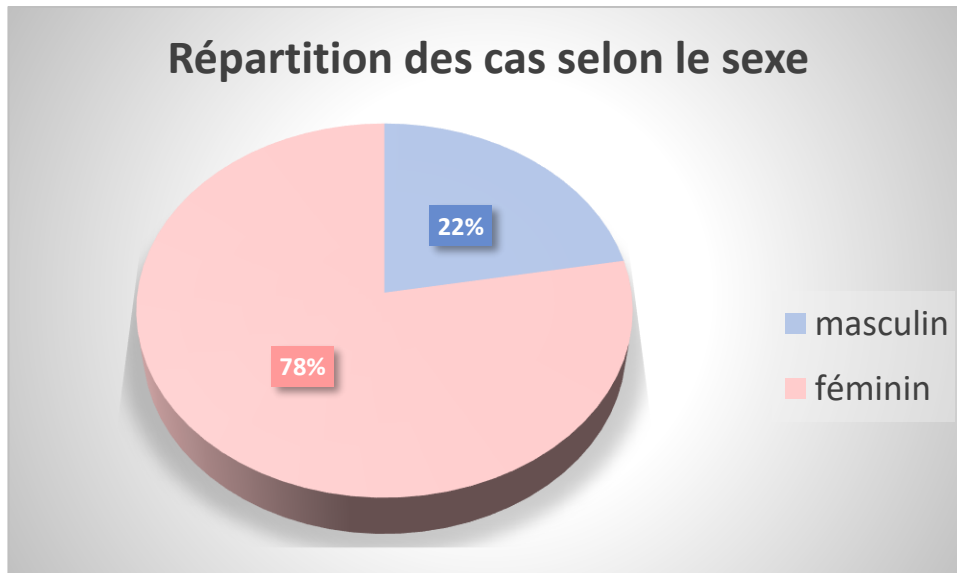


Répartition des patients selon la maladie à CMV

Neuf patients des 150 greffés soit une prévalence de 6% ont présenté une maladie à CMV

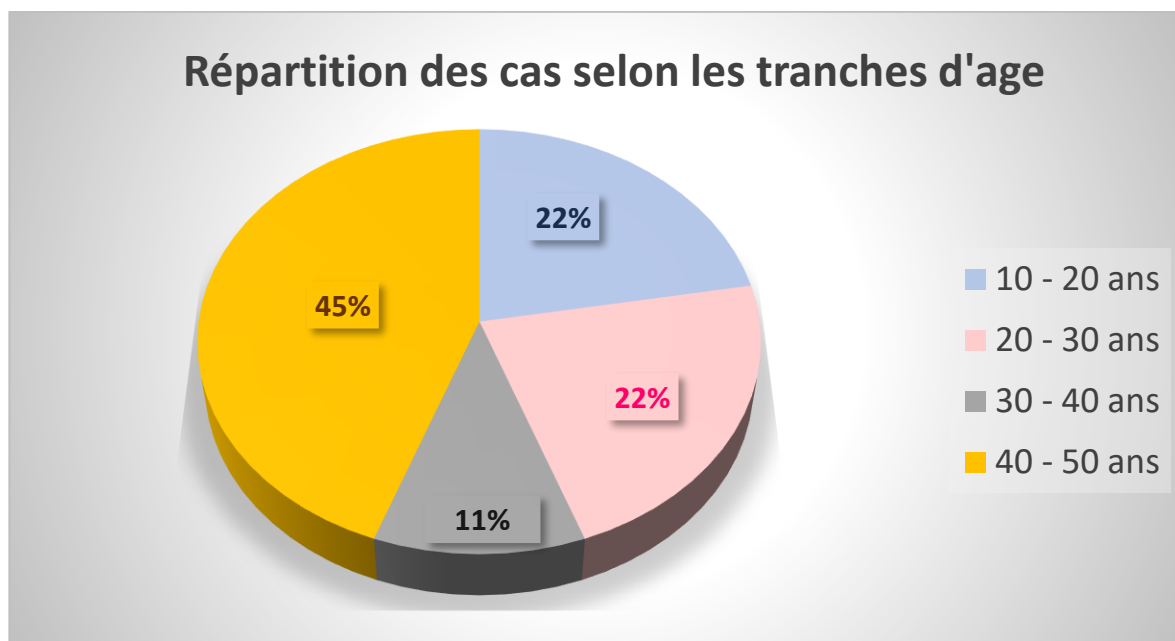
5.2 Données descriptives démographiques des patients atteints d'une maladie à CMV

5.2.1 Le sexe



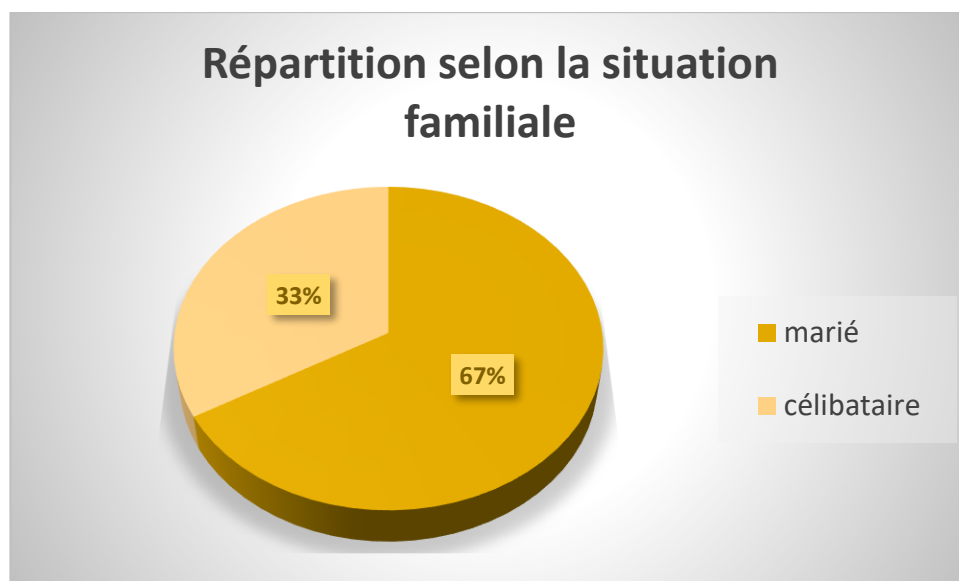
Notre étude comprend 7 femmes et 2 hommes donc un sexe ratio femme / homme à 3,5

5.2.2 L'âge



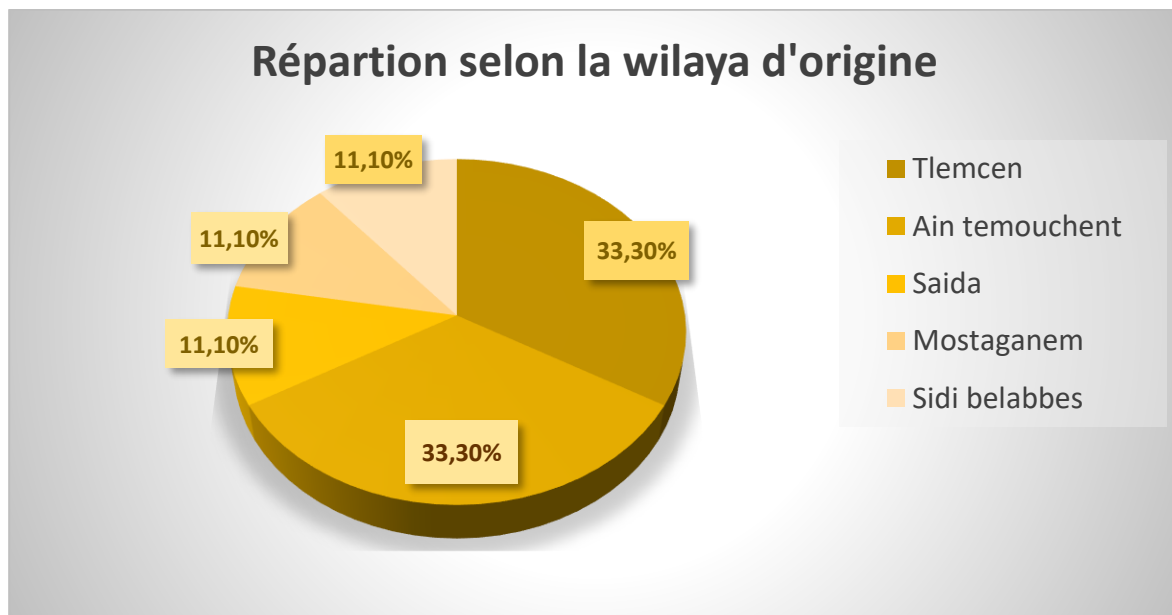
L'Age moyen est de 32.8 ans avec un maximum de 43 ans et un minimum de 19 ans, 45% ont plus de 40ans.

5.2.3 Situation familiale



Parmi les 9 greffés, 6 patients sont mariés et 3 sont célibataires.

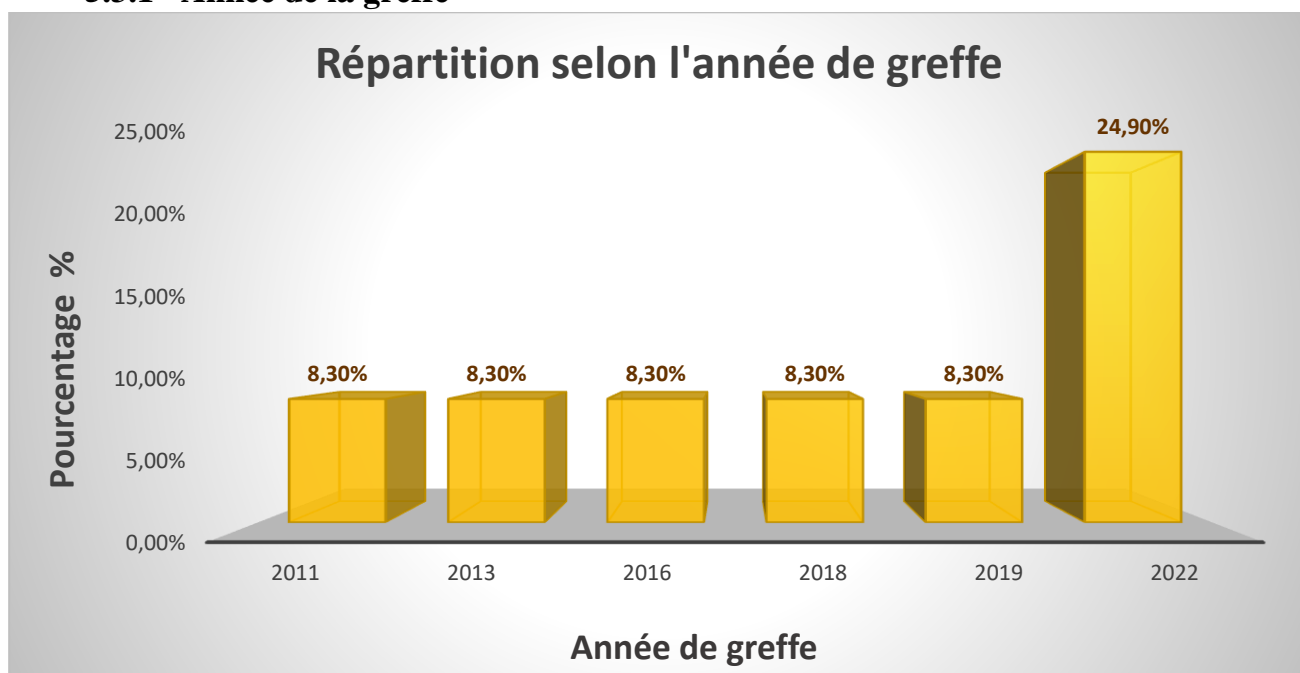
5.2.4 Origine



Parmi les 9 greffés il y a 3 patients originaires de Ain Témouchent, 02 de Tlemcen, 01 patient de Saida, 01 patient de Mostaganem et 01 de sidi Belabbes

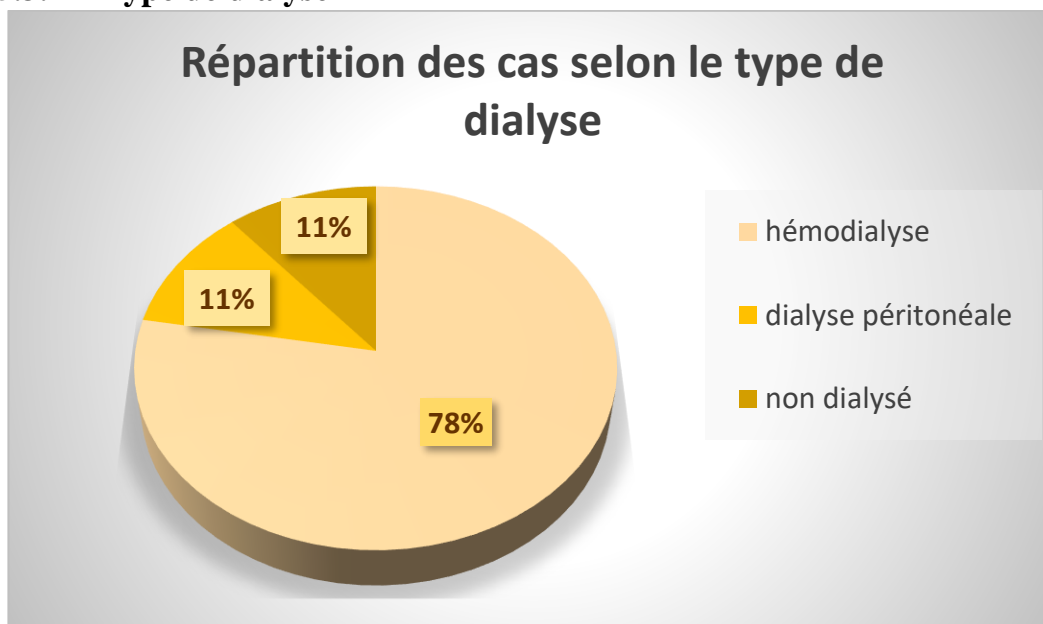
5.3 Données descriptives générales de la population atteinte de la maladie à CMV

5.3.1 Année de la greffe



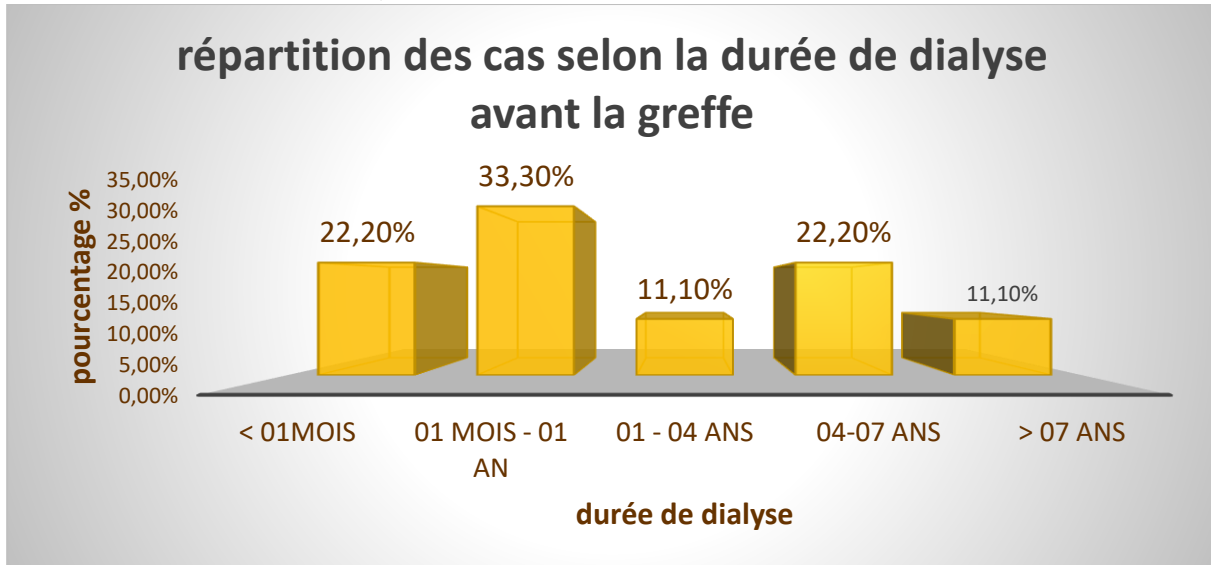
01 patient a été greffé en 2011, 01 en 2013, 01 en 2016, 01 en 2018, 01 en 2019, et 04 (soit 24,9 %) sont des greffés récents de 2022.

5.3.2 Type de dialyse



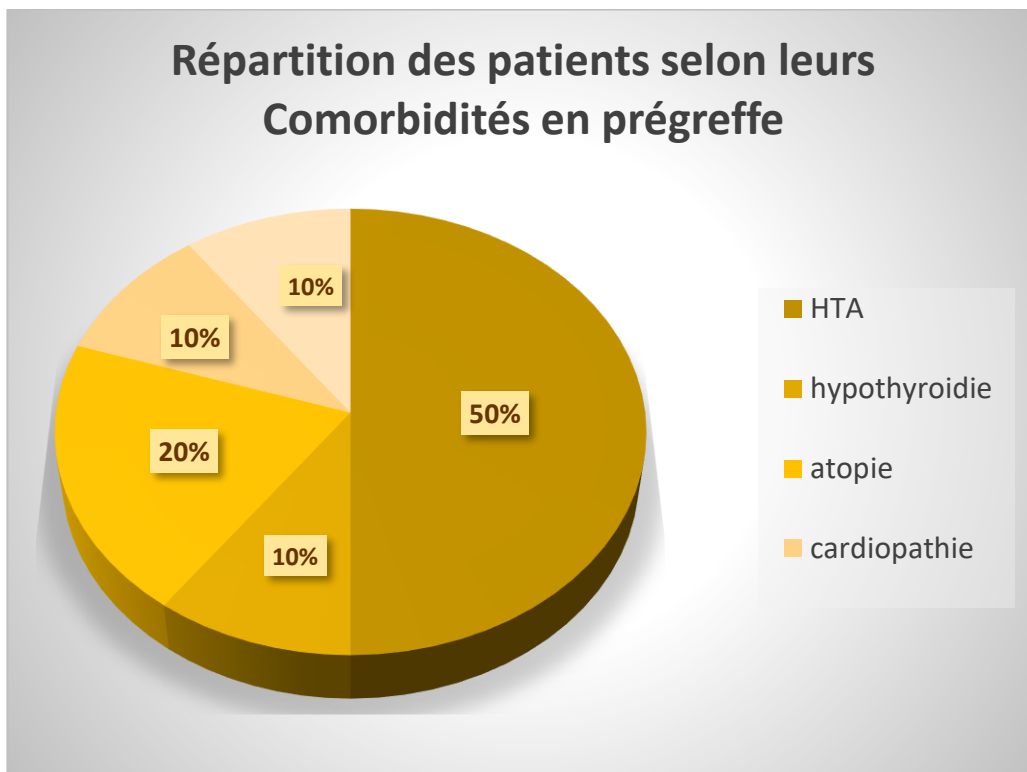
07 patients (soit 78%) ont bénéficié d'hémodialyse, 01 d'une dialyse péritonéale, et 01 qui n'a jamais été dialysé a bénéficié d'une greffe préemptive.

5.3.3 Durée de dialyse



33,3% sont restés moins d'un an en dialyse, et 33,30 % ont dialysé pendant plus de 04 ans.

5.3.4 Comorbidités



La moitié des patients avaient une HTA avant la greffe, 20% avaient des allergies et de l'asthme, 10% avaient une cardiopathie dilatée, 10% une hypothyroïdie et 10% des maladies auto-immunes (LED).

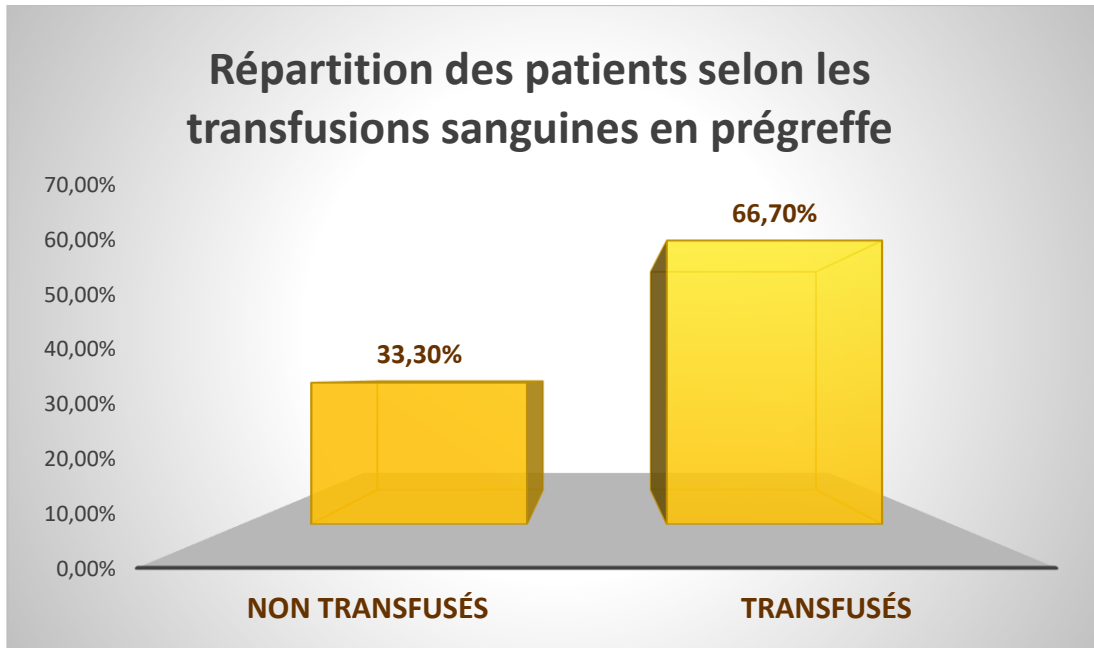
5.3.5 Consommation des toxiques



78% des patients ne consommaient aucun toxique, et 22% étaient tabagiques.

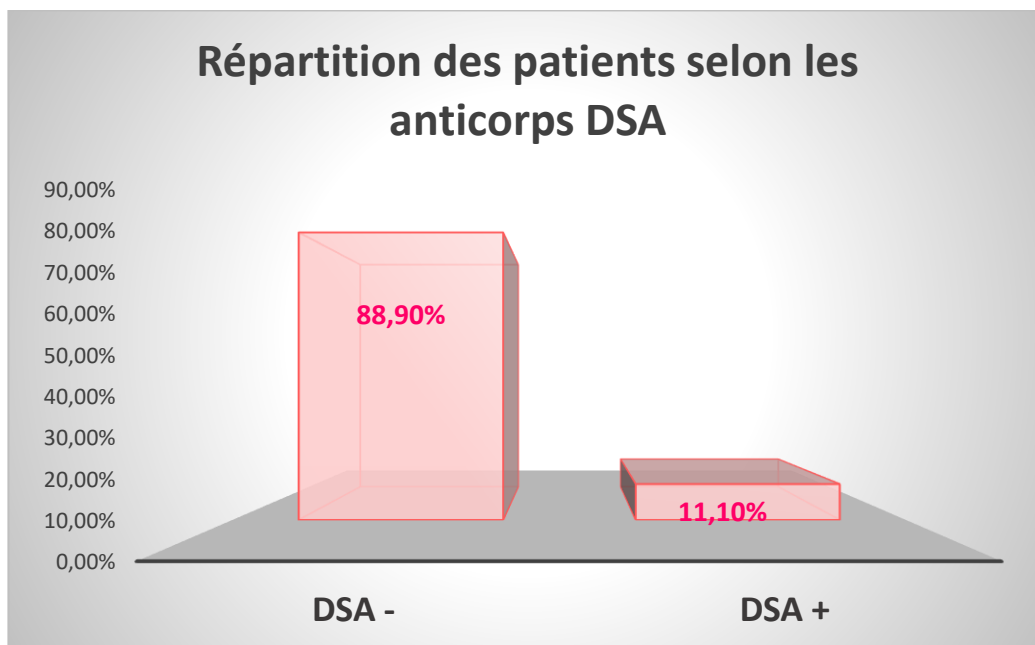
5.4 Données cliniques

5.4.1 Transfusions avant greffe



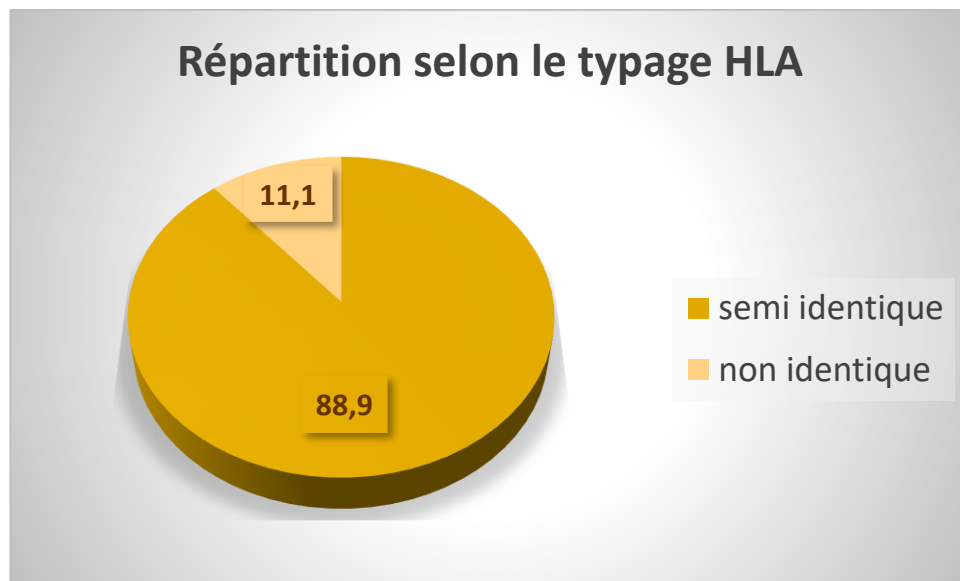
Parmi les 9 patients infectés, 06 ont été transfusés en pré greffe et 3 n'ont pas été transfusés.

5.4.2 Anticorps Anti HLA type DSA



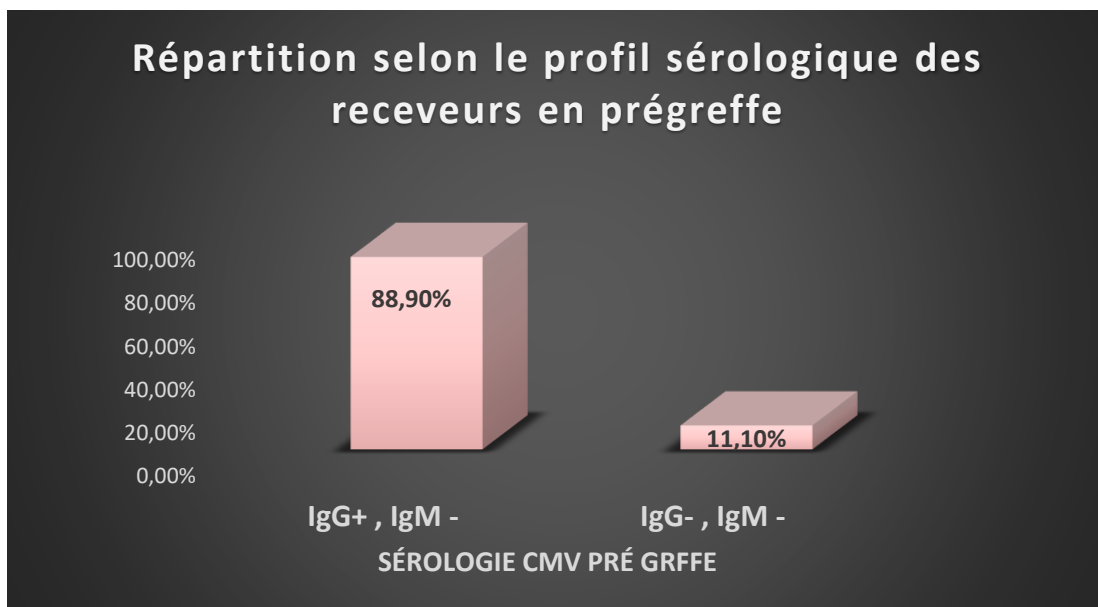
8 patients n'avaient pas d'anticorps et 1 patient avait des anticorps DSA positifs

5.4.2.1 Typage HLA



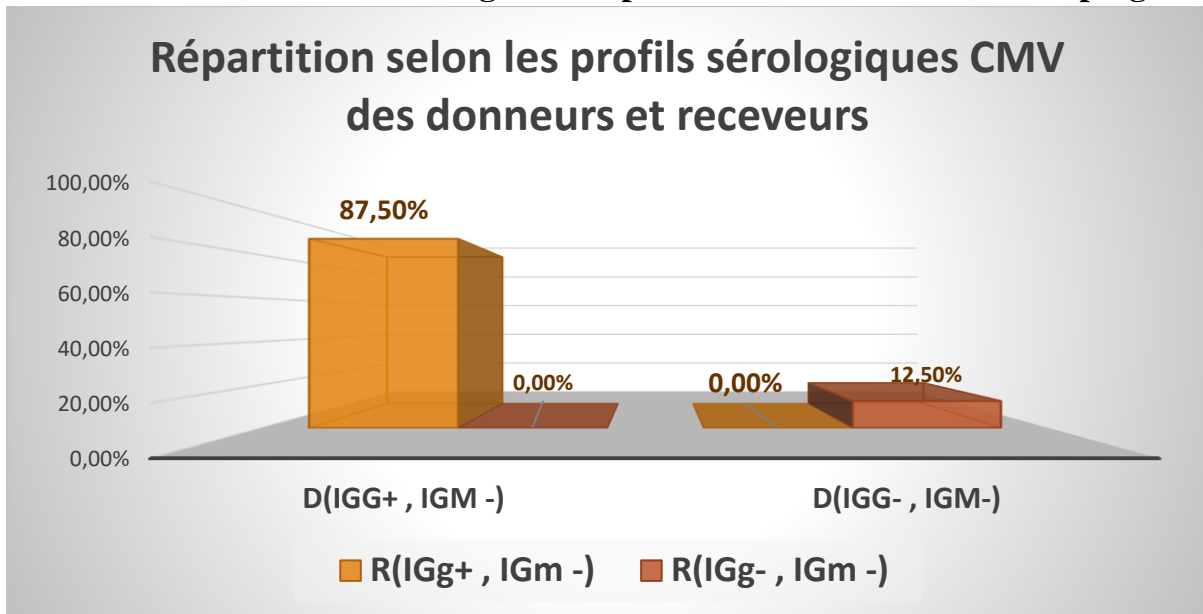
Parmi les 9 patients, 88,9% étaient HLA semi-identique avec leurs receveurs, et 11,1% étaient HLA non identiques.

5.4.2.2 Profil sérologique CMV pré greffe



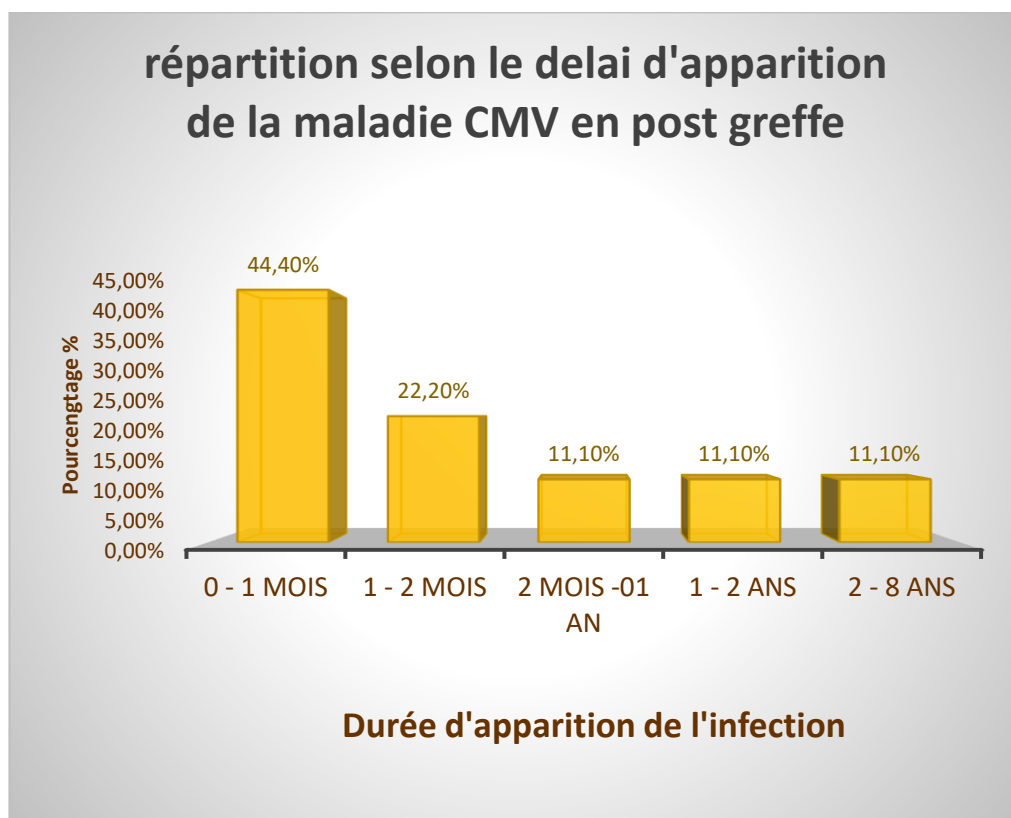
88.9% des receveurs avaient des anticorps anti CMV type IgG+, IgM - et 11.10% avaient une sérologie IgG négative et IgM négative.

5.4.2.3 Sérologie CMV pour donneurs et receveurs en prégreffe



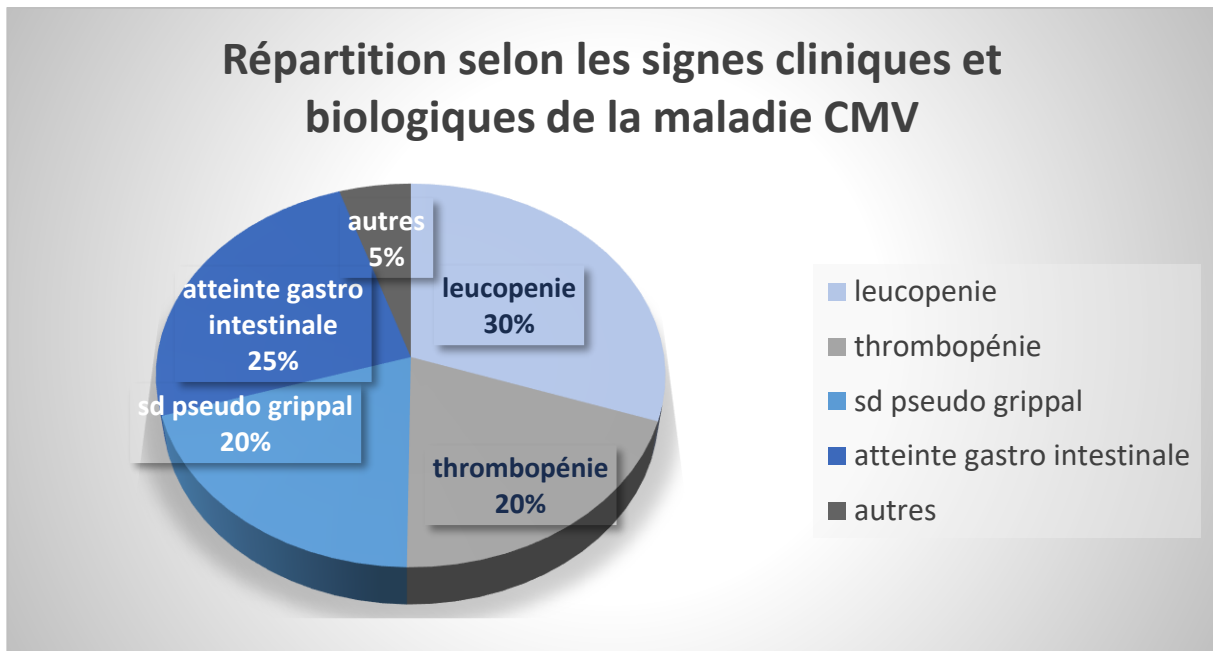
87,5 % des patients qui ont développé la maladie CMV avaient un profil sérologique CMV avec leurs donneurs type D+R+ alors que seuls 12,5% étaient D-R-

5.4.3 Délais d'apparition de la maladie CMV après la greffe



44,44% des patients ont développé l'infection dans le premier mois, 22,22% dans le deuxième mois, 11,11% durant la période de 02 mois à 01 an et 22,2 % après un an.

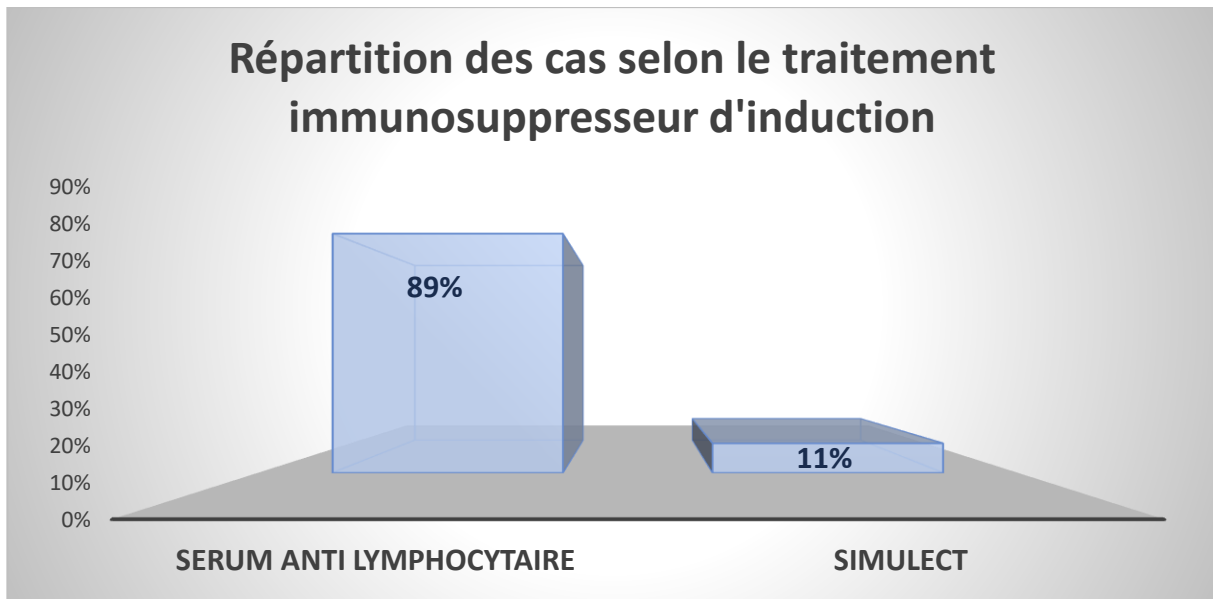
5.4.4 Signes cliniques et biologiques de la maladie CMV



30% des patients avaient une leucopénie, 25% une atteinte gastro intestinale 20% un syndrome pseudo grippal, 20% une thrombopénie, et 05% avaient d'autres symptômes.

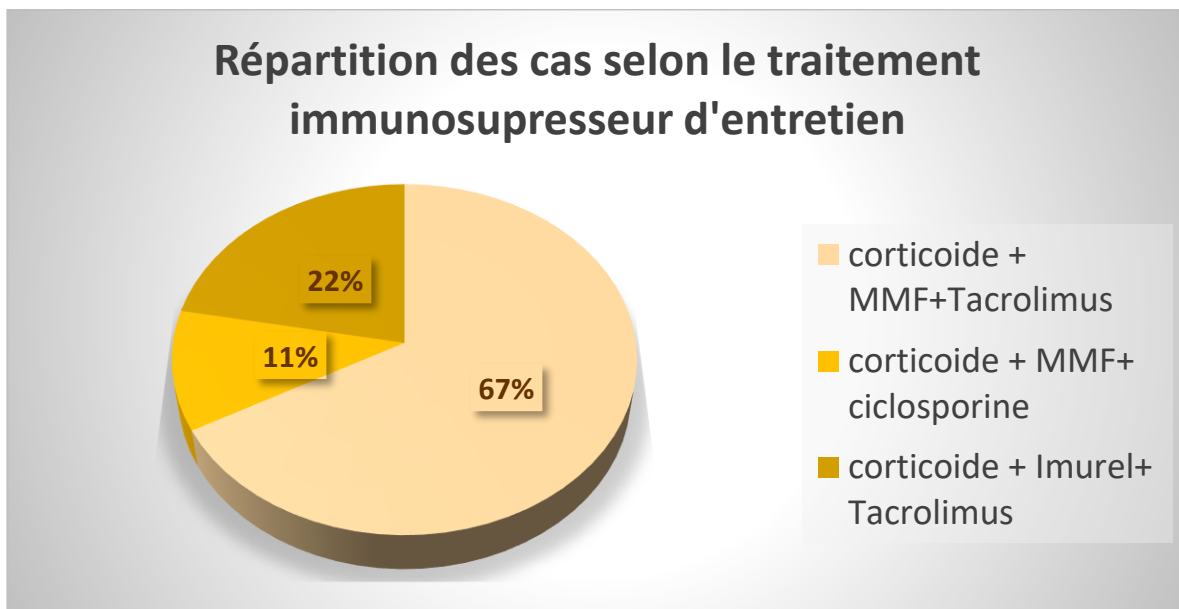
5.5 Données thérapeutiques

5.5.1 Traitement immunosuppresseur d'induction



89 % des patients ont été traité par du sérum anti lymphocytaire (ATG) et 11% ont reçu le Simulect comme traitement immunosuppresseur d'induction.

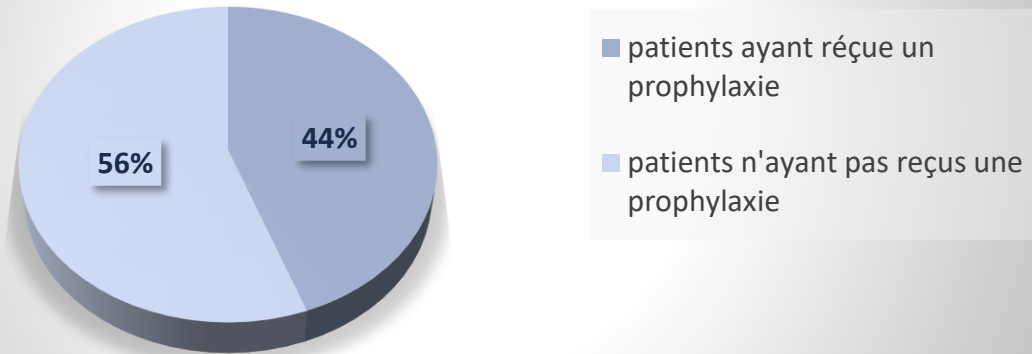
5.5.2 Traitement immunosuppresseur d'entretien



Parmi les 09 patients, 06 ont bénéficié du schéma « corticoïde+MMF+Tacrolimus », 02 patients ont été mis sous le schéma « corticoïde+Imurel+Tacrolimus » et 01 patient était sous le schéma «corticoïde+MMF+Ciclosporine » comme traitement immunosuppresseur d'entretien.

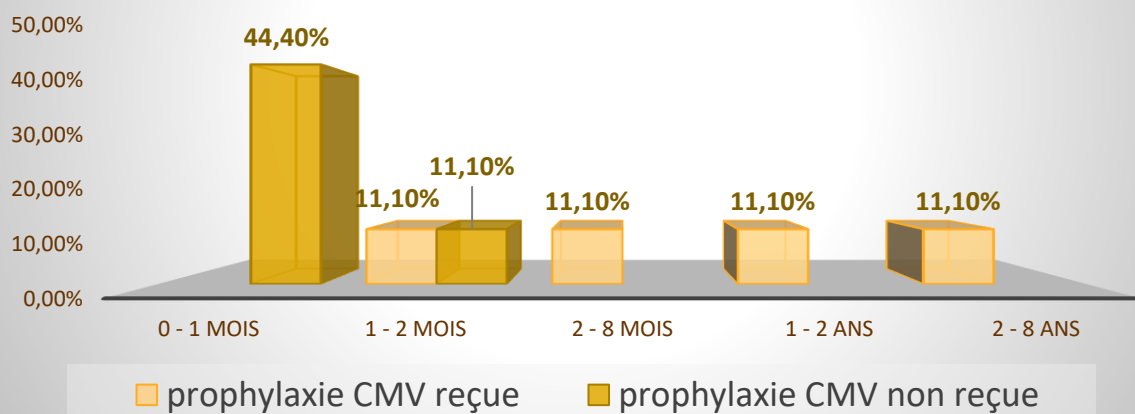
5.5.3 Prophylaxie CMV

Répartition selon la couverture prophylactique antiCMV par le Valganciclovir

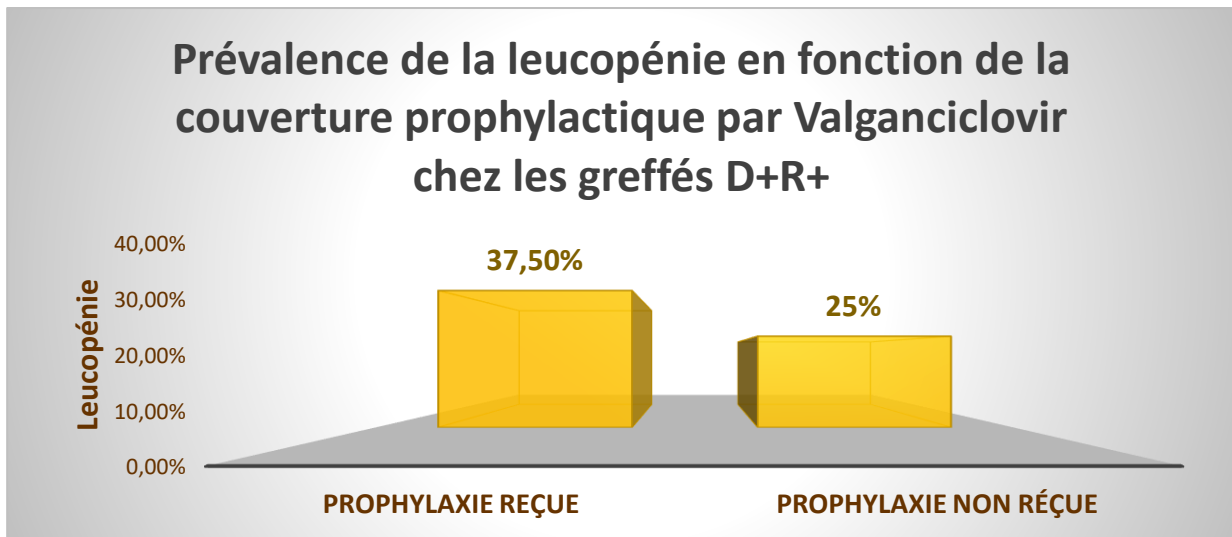


44% des patients ont bénéficié de traitement prophylactique type Valganciclovir (ROVALCYTE), et 56 % n'ont pas reçu de prophylaxie.

Délai d'apparition de l'infection CMV en fonction de la couverture prophylactique par le Valganciclovir

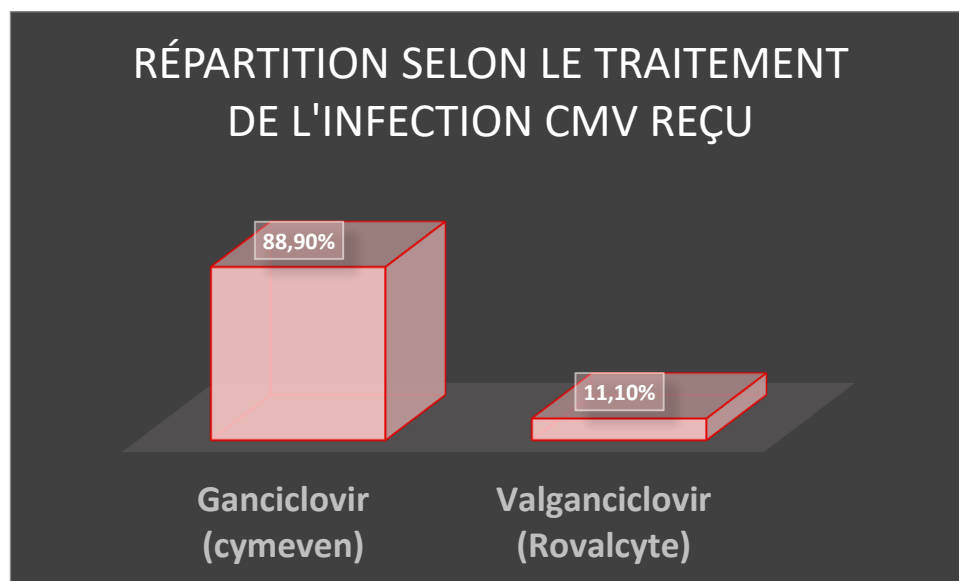


On observe que les patients qui n'ont pas bénéficié du traitement prophylactique ont développé la maladie à CMV dans le premier mois (44,44%) et le 2ème mois (11,1%) Les patients qui ont bénéficié d'une prophylaxie ont développé l'infection au-delà du 2eme mois.



Parmi 08 greffés D+R+, 37,5% qui ont bénéficié de la prophylaxie anti CMV par VALGANCICLOVIR, ont présenté une leucopénie tandis que 25% de ceux qui ne l'ont pas reçu ont présenté une leucopénie.

5.5.4 Traitement de l'infection CMV



88.90% des patients ont été traité par du Ganciclovir (CYMEVAN) et 11.10% par du Valganciclovir (ROVALCYTE).

6 Discussion

Dans notre étude descriptive menée sur 150 patients greffés entre 2007 et 2022 au CHU Tlemcen et qui suivent au niveau du service de néphrologie , unité de greffe rénale du CHU Tlemcen ,9 patients (6%) ont présenté une maladie à CMV symptomatique.En effet vu la pénurie des test PCR CMV qui est un test normalement systématique chez tous les patients greffés, on a pris en compte que les patients qui ont développé une maladie à CMV symptomatique cliniquement ou biologiquement et prouvé par le test PCR CMV .La prévalence de l'infection à CMV qui n'est pas symptomatique et qui est dépistée uniquement par un test PCR CMV n'a pu être évaluée dans notre étude ,étant donné que le test PCR n'a pu être effectué systématiquement à tous les patients vu sa non disponibilité au CHU Tlemcen.

Notre étude montre que la majorité des patients (87.5%) avaient déjà été infectés par le CMV avant la greffe vu leur profil sérologique CMV en prégreffe D+ R+, ce qui peut s'expliquer par la grande propagation du virus CMV dans la population générale.

Cependant l'infection CMV post greffe peut résulter d'une primo-infection chez un receveur (R) séronégatif pour le CMV avant la greffe recevant un greffon d'un donneur (D) séropositif (D+/R-), d'une réactivation d'infection latente chez un receveur séropositif avant la greffe (R+), ou d'une réinfection du receveur séropositif avant la greffe (R+) par une souche virale différente transmise par le greffon du donneur séropositif (D+) selon la publication de Boutolleau et al en 2016.[16] .Ainsi presque tous nos patients infectés (87.5%) étaient séropositifs, et leur infection a pu être la conséquence soit d'une réactivation liée à leur état d'immunodépression, soit d'une surinfection par une autre souche virale transmise par le donneur.

La stratégie d'immunosuppression d'induction comportait pour la majorité des greffés infectés par le CMV (89%) le sérum anti-lymphocytaire (ATG) vu son pouvoir immunosuppresseur supérieur à celui du SIMULECT,

De même le traitement immunosuppresseur d'entretien à base de Tacrolimus et de MMF étaient largement utilisés et consommés par 67% des greffés puisqu'il est admis que le Tacrolimus est plus efficace que la Ciclosporine pour améliorer la survie du greffon et prévenir le rejet aigu après une greffe de rein.

Les traitements d'induction par les sérums anti lymphocytaires et l'utilisation du MMF associé au Tacrolimus augmentent le risque d'infection à CMV[17], or presque tous nos patients infectés avaient bien reçu cette association immunosuppressive

Les recommandations actuelles suggèrent de réaliser une prévention systématique chez tous les receveurs CMV négatifs greffés avec un donneur positif, ainsi que les receveurs CMV positifs chez lesquels des globulines anti lymphocytaires ont été utilisées

[17]. Dans notre centre, en raison des pénuries du valganciclovir, 56% de nos patients infectés n'ont pas reçu de prophylaxie anti CMV, ce qui a dû favoriser leur infection.

Les traitements préventifs permettent de retarder l'apparition de l'infection à CMV, sans toutefois l'éradiquer. En effet dans notre étude, l'apparition de l'infection était plus retardée chez les patients ayant reçu du valganciclovir par rapport à ceux qui ne l'ont pas reçu

La maladie à CMV prédispose aux infections opportunistes, en effet, un de nos patients infectés avait compliqué d'une pneumopathie bactérienne sévère.

Parmi les patients qui avaient reçu une prophylaxie antiCMV, 37,5% présentaient une leucopénie alors que 25% l'ont présentée parmi ceux qui n'ont pas bénéficié, ce qui est comparable avec une étude rétrospective multicentrique qui a inclus les patients CMV R+, greffés dans 6 centres français entre janvier 2012 et avril 2015, publié en 2018, qui a rapporté qu'en l'absence de prophylaxie, les patients font moins de leuco-neutropénies.[18]

On a constaté dans notre étude que les patients du sexe féminin étaient plus susceptibles de développer l'infection à CMV (78%) que les patients du sexe masculin (22%) contrairement à ce qui a été rapporté dans une étude libanaise faite sur 288 patients transplantés rénaux entre 1998 et 2017 avec trois ans de suivi, qui n'a trouvé aucune corrélation entre le sexe et le risque de l'infection CMV en post greffe. [2]

Le traitement curatif par du GANCICLOVIR (CYMEVAN) pendant 01 mois au minimum a prouvé son efficacité par une évolution favorable pour 100% des patients sans développer aucune complication.

Conclusion

La fréquence des infections à CMV est fonction du statut sérologique du CMV en prégreffe du transplanté rénal et du donneur, et de l'immunosuppression utilisée

Les traitements d'induction par les sérums anti lymphocytaires et l'utilisation du MMF associé au Tacrolimus augmentent le risque d'infection à CMV, la grande majorité de nos patients infectés avaient bien reçu cette association immunosuppressive et les recommandations actuelles suggèrent de réaliser une prévention systématique chez les receveurs CMV positifs chez lesquels des globulines anti lymphocytaires ont été utilisées

Malgré ses limites méthodologiques (échantillon réduit), notre étude montre quand même que la prophylaxie par Valganciclovir diminue et retarde l'apparition de la maladie à CMV

Des études futures sont nécessaires pour déterminer la prévalence non pas de la maladie à CMV ,mais de l'infection à CMV qui n'est pas symptomatique et qu'il faut dépister systématiquement et régulièrement chez les patients à haut risque, tels que les greffés rénaux.

Ces études vont servir à améliorer les protocoles de traitement existants et à améliorer la prise en charge des patients concernés.

REFERENCES

1. H. Kaminski, P.M., L. Couzi, *Complications infections de la transplantation renal*. EMC - Néphrologie, 2020: p. 20.
2. Abou-Jaoude, M., et al., *Cytomegalovirus infection in kidney transplant patients: Prevalence, risk factors, and impact on outcome—A local multicentre experience*. *Transplant Immunology*, 2021. 69: p. 101473.
3. Pr Nicolas Barry Delongchamps, H.C., Paris, et al., *Collège d'Urologie R2C, 5e édition 2021*. 5 ed. 2021. 434.
4. Rabiller, J. and S. Faure, *De la maladie rénale chronique à la transplantation rénale*. *Actualités Pharmaceutiques*, 2019. 58(Journal Article): p. 20-25.
5. N. Brichart, F.B., M. Buchler, *Transplantation rénale et complications*. EMC - Urologie 2015, 2015: p. 8.
6. Anglicheau, D., et al., *Transplantation rénale: réalisation et suivi précoce*. *Néphrologie & thérapeutique*, 2019. 15(6): p. 469-484.
7. *COLLÈGE UNIVERSITAIRE*
DES ENSEIGNANTS DE NÉPHROLOGIE 8e-edition_chap26., in *COLLÈGE UNIVERSITAIRE*
DES ENSEIGNANTS DE NÉPHROLOGIE 8e-edition. 2018. p. 24.
8. Mourad, G., et al., *Suivi et complications non immunologiques de la transplantation rénale*. EMC-Néphrologie, 2005. 2(2): p. 61-82.
9. HadjSafi, L.K., et al., *Suivi précoce et tardif du transplanté rénal*.
10. Segondy, M., *Cytomégalovirus humain*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), biologie clinique, 2009.
11. Ledouble, V., et al., *Rectite aiguë à cytomégalovirus chez un patient immunocompétent*.
12. Zribi, M., et al. *Infection fœtale à cytomégalovirus de diagnostic autopsique: à propos d'un cas*. in *Annales de pathologie*. 2013. Elsevier.
13. Manunga, C.K., et al., *Infection en transplantation rénale, incidence et facteurs de risque*. *Néphrologie & thérapeutique*, 2021. 17(5): p. 324.
14. Fattoum, S., et al., *Infection à cytomégalovirus et rejet aigu après transplantation rénale: quelle (s) relation (s)?* *Néphrologie & thérapeutique*, 2021. 17(5): p. 393-394.
15. Mourad, G., et al., *Complications infectieuses et néoplasiques après transplantation rénale*. *Néphrologie & thérapeutique*, 2016. 12(6): p. 468-487.
16. Boutolleau, D. and S. Burrel, *Infections à cytomégalovirus en transplantation : Manifestations cliniques, diagnostic virologique et prise en charge thérapeutique*. *Journal des anti-infectieux*, 2016. 18(2): p. 70-78.
17. Legendre, C., *La transplantation rénale*. 2011: Lavoisier.
18. Boulay, H., et al., *L'absence de prophylaxie anti-CMV n'est pas délétère chez les greffés rénaux immunisés contre le CMV recevant une induction non déplétante : étude rétrospective multicentrique de 372 patients*. *Néphrologie & thérapeutique*, 2018. 14(5): p. 289-289.

ANNEXES

Fiche de collecte des renseignements pour étude rétrospective de l'infection CMV chez le greffé rénal

Dans le cadre de réalisation de mémoire de fin d'études

Réalisé par : Brahimi Nesrine - Azouz hafssa

Encadré par : Pr. Kara

Service de néphrologie – hémodialyse _ CHU Tlemcen

Unité greffe rénale

Coordonnées de receveur :

Nom :

Date de naissance :

Prénom :

Sexe : **H**

F

Origine :

Résidence :

Greffé le :

ATCD :

▪ Familial :

• *Medical:*

• *Chirurgical:*

▪ Personnel:

• *Medical:*

HTA

Diabète

Dyslipidémie

Autres

• *Rénal :*

➤ Diagnostic de néphropathie :

➤ PBR :

➤ Date de début de dialyse :

➤ Type de dialyse :

➤ durée de dialyse:

➤ Néphrectomie :

Oui

Non

➤ Infections Urinaires :

Oui

Non

➤ Diurèse conservée :

Oui

Non

• *Chirurgical :*

• *Toxique :*

- Tabac
- Alcool
- Drogue

Statut immunitaire :

- Groupe sanguin ABO : O A B AB
- Rh : Positif Négatif
- Typage HLA :
 - Identique
 - Semi identique
 - Non identique
- Transfusion antérieure ? Oui Non
- Anticorps anti-HLA : DSA8 Oui Non

Traitement :

Traitement immunosuppresseur :

- Corticoïde Oui Non
- Ciclosporine Oui Non
- Tacrolimus Oui Non
- Sérum anti lymphocytaire Oui Non
- MMF Oui Non
- Simulect Oui Non
- Imurel Oui Non

Prophylaxie CMV : Oui Non

Si oui par :

- VALGANCICLOVIR (Rovalcyte)
- VALACICLOVIR

- Durée de la prophylaxie :

Signes cliniques et biologiques de la maladie à CMV :

- Syndrome pseudo grippal
- Leuco thrombopénie
- Cytolyse hépatique
- Autres :
 - Pancréatite
 - Atteinte gastro-intestinale
 - Chorioretinite
 - Méningo-encéphalite
 - Myocardite

Diagnostic biologique :

Sérologie CMV :

- Prégreffe : **IgG** **IgM**
- Post la greffe : **IgG** **IgM**

Type de prelevement : **sang**

PCR CMV : **Faite** **Non faite**

Charge virale :

Complications post greffes liées à l'infection CMV :

- Rejet aigu
- Infection
- Autres

Traitement :

- GANCICLOVIR (CYMEVAN) dose :
- VALGANCICLOVIR (ROVALCYTE) dose :
- VALACICLOVIR dose :

Evolution :

- Favorable
- Rechute

Coordonnées du donneur :

Nom :

Date de naissance :

Prénom :

Sexe : **H**

F

Origine :

Résidence :

Relation entre donneur et receveur :

ATCD :

- *Medical:*

- *Chirurgical:*

profil sérologique CMV avant la greffe :

IgG

IgM

ملخص

تعد الإصابة بفيروس المضحخ للخلايا (CMV) أحد المضاعفات المعدية الشائعة لدى متلقي زراعة الكلى على الرغم من توفر وسائل التشخيص الدقيقة (القياس الكمي للحمض النووي الفيروسي PCR) وبروتوكولات العلاج المثبط للمناعة مُحسنة وفعالة.

الهدف:

الهدف من عملنا هو تحديد مدى انتشار مرض CMV لدى متلقي زراعة الكلى في مستشفى جامعة تلمسان ودراسة عوامل الخطر المرتبطة به لدى هذه الفئة من المرضى.

المواد والطرق:

الدراسة رجعية وصفية وتشمل 150 مريضا متلقي لزراعة الكلى، تم زرعهم ومتابعهم في قسم أمراض الكلى بالمستشفى الاستشفائي الجامعي بتلمسان في الفترة ما بين 2007 و2022. تم جمع البيانات بشكل سلسلي استنادا على ملفات المرضى وتم تحليل البيانات باستخدام برنامج SPSS الإصدار 21

النتائج:

نسبة انتشار مرض CMV هي 6٪. متوسط عمر المرضى الذين يعانون من مرض CMV هو 32.8 سنة، ونسبة الجنس M / F هي 3.5. من بين مرضانا الذين أصيبوا بهذا المرض، كان 89٪ تلقوا التيموغلوبين، و67٪ تلقوا بروتوكول "تاكروليميس + ميكوفينولات موفيتيل + كورتيكويد". معظم المتلقين لزراعة الكلى (87.5٪) كان لهم خلفية مناعية خاصة بالأجسام المضادة لفيروس CMV قبل الزرع. تم ملاحظة نقص الكريات البيض لدى 30 ٪ من مرضانا، و25 ٪ اظهروا أعراض خاصة بالجهاز الهضمي و20 ٪ عانوا من نقص الصفائح. أكثر من نصف المرضى (المصابين 56٪) لم يتلقوا علاجاً وقائياً ضد CMV و44.4٪ من المرضى الذين لم يتلقوا الوقاية، أصيبوا بالمرض في الشهر الأول بعد الزرع. كما أن العلاج المتخصص أظهر تطوراً إيجابياً لدى جميع المرضى.

الخلاصة:

لدى متلقي زراعة الكلى، تؤدي العدوى الفيروسية CMV إلى ارتفاع معدلات المراضة ومخاطر الوفاة، ولذلك يجب توسيع نطاق استخدام العلاج الوقائي لدى هذه الفئة المعرضة للخطر. **الكلمات المفتاحية:** زراعة الكلى، مثبطات المناعة، مرض فيروس المضحخ للخلايا، الوقاية المضادة لفيروس المضحخ للخلايا.

Résumé

Les infections à cytomégalo virus (CMV) constituent une complication infectieuse fréquente chez les greffés rénaux, et ce en dépit de l'existence d'outils diagnostiques très performants (quantification de l'ADN viral par PCR en temps réel), de protocoles d'immunodépression optimisés et de molécules antivirales efficaces.

Objectifs

Le but de notre travail est de déterminer la prévalence de la maladie à CMV chez les greffés rénaux du CHU Tlemcen et d'étudier les facteurs de risque qui lui sont associés dans cette population

Patients et méthodes

L'étude est rétrospective descriptive. Elle porte sur 150 patients greffés rénaux, transplantés et suivis au service de néphrologie du CHU Tlemcen de 2007 à 2022

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

La prévalence de la maladie à CMV est de 6%. L'âge moyen des patients ayant présenté une maladie à CMV est de 32,8 ans, sexe ratio H/F à 3,5. Parmi nos patients qui ont développé cette maladie, 89% étaient sous Thymoglobuline, et 67% étaient sous protocole « Tacrolimus+ MMF +Corticoides ». Presque la totalité des greffés infectés (87,5%) présentaient un profil sérologique du CMV avant greffe de R+D+. La leucopénie a été retrouvée chez 30% de nos patients, 25% ont présenté une atteinte gastro intestinale et 20% une thrombopénie. Plus de la moitié (56%) des patients infectés n'avaient pas reçu de prophylaxie antiCMV et 44,4% des patients qui n'avaient pas reçu de prophylaxie, ont développé la maladie dans le premier mois post greffe. L'évolution après traitement curatif a été favorable chez tous les patients

Conclusion

Chez les transplantés rénaux, les infections virales à CMV entraînent une morbidité élevée et des risques de décès notables d'où la nécessité d'élargir l'utilisation de traitement préventif chez cette population à risque

Mots clés : greffe rénale, immunosuppresseurs, maladie virale à CMV, prophylaxie antiCMV

Abstract

CMV infection is considered the most common opportunistic infection in kidney transplantation, despite the existence of high-performance diagnostic tools (PCR tests), and immunosuppression therapy protocols and effective antiviral molecules.

Objective

The goal of our work is to determine the prevalence of CMV disease in kidney transplant recipients at CHU Tlemcen and to study the risk factors associated with it in this population.

Patients and methods

This is a descriptive retrospective study. It concerns 150 kidney transplant recipients who received surgery and followed in the nephrology department of the CHU Tlemcen from 2007 to 2022.

Data collection was done passively from patient records. Data were analyzed using SPSS Version 21 software.

Results

The prevalence of CMV disease is 6%. The mean age of patients with CMV disease is 32.8 years, sex ratio is M/F 3.5. Among our patients who developed this disease, 89% were on Thymoglobuline, and 67% were on the "Tacrolimus + MMF + Corticosteroids" protocol. Almost all of the infected transplant recipients (87.5%) had an R+D+ CMV serological profile before transplantation. Leucopenia was found in 30% of our patients, 25% presented gastrointestinal symptoms and 20% with thrombocytopenia. More than half (56%) of infected patients had not received anti-CMV prophylaxis and 44.4% of them developed the disease within the first month after transplantation. The evolution after curative treatment was favorable in all patients

Conclusion

In kidney transplant recipients, CMV viral infections lead to high morbidity and significant risk of death, hence the need to expand the use of preventive treatment in this at-risk population.

Key words: renal transplantation, immunosuppressants, CMV viral disease, anti-CMV prophylaxis.