

ANNEE: 2012

THESE N°: 79

**TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS
EN TRANSPLANTATION RENALE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Martine LOKOMBE BABOLA
Né le 26 Avril 1986 à Mbandaka (R.D.Congo)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Transplantation rénale – Immunosuppression – Inhibiteurs de la calcineurine –
Inhibiteurs de mTOR – Mycophénolate mofétil

JURY

| | |
|--|-----------------------|
| Mme. R. BAYAHIA Professeur de Néphrologie | PRESIDENT |
| Mme. M. ESSAKALLI Professeur d'Immunologie | RAPPORTEUR |
| M. Y. CHERRAH Professeur de Pharmacologie | } JUGES |
| Mme. H. RHOU Professeur de Néphrologie | |
| M. A. NAYA Professeur d'immunologie | Membre Associé |



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSAID Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
athologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor*
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

| | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 48. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

| | |
|------------------------------------|--------------------------|
| 49. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 50. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 53. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 54. Pr. CHKOFF Rachid | Urologie |
| 55. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 56. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 57. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 58. Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 59. Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

| | |
|--|--|
| 60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 61. Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 62. Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 67. Pr. BENSOUDA Yahia | Pharmacie galénique |
| 68. Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 69. Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 70. Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 71. Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 72. Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 73. Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 74. Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 76. Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 77. Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 78. Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 80. Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

Décembre 1992

- | | |
|---|-------------------------|
| 81. Pr. AHALLAT Mohamed | Chirurgie Générale |
| 82. Pr. BENOUDA Amina | Microbiologie |
| 83. Pr. BENSOUADA Adil | Anesthésie Réanimation |
| 84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib | Radiologie |
| 85. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie |
| 86. Pr. CHRAIBI Chafiq | Gynécologie Obstétrique |
| 87. Pr. DAOUDI Rajae | Ophthalmologie |
| 88. Pr. DEHAYNI Mohamed* | Gynécologie Obstétrique |
| 89. Pr. EL HADDOURY Mohamed | Anesthésie Réanimation |
| 90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad | Neurochirurgie |
| 91. Pr. FELLAT Rokaya | Cardiologie |
| 92. Pr. GHAFIR Driss* | Médecine Interne |
| 93. Pr. JIDDANE Mohamed | Anatomie |
| 94. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 95. Pr. TAGHY Ahmed | Chirurgie Générale |
| 96. Pr. ZOUHDI Mimoun | Microbiologie |

Mars 1994

- | | |
|--|---|
| 97. Pr. AGNAOU Lahcen | Ophthalmologie |
| 98. Pr. AL BAROUDI Saad | Chirurgie Générale |
| 99. Pr. BENCHERIFA Fatiha | Ophthalmologie |
| 100. Pr. BENJAAFAR Nouredine | Radiothérapie |
| 101. Pr. BENJELLOUN Samir | Chirurgie Générale |
| 102. Pr. BEN RAIS Nozha | Biophysique |
| 103. Pr. CAOUI Malika | Biophysique |
| 104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT | Gynécologie Obstétrique |
| 106. Pr. EL AOUAD Rajae | Immunologie |
| 107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed | Traumato-Orthopédie |
| 108. Pr. EL HASSANI My Rachid | Radiologie |
| 109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne |
| 110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid* | Chirurgie Cardio- Vasculaire |
| 111. Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 112. Pr. ESSAKALI Malika | Immunologie |
| 113. Pr. ETTAYEBI Fouad | Chirurgie Pédiatrique |
| 114. Pr. HADRI Larbi* | Médecine Interne |
| 115. Pr. HASSAM Badredine | Dermatologie |
| 116. Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |
| 117. Pr. JELTHI Ahmed | Anatomie Pathologique |
| 118. Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie – Orthopédie |
| 119. Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 120. Pr. OULBACHA Said | Chirurgie Générale |
| 121. Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie –Obstétrique |
| 122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 123. Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

- | | |
|--------------------------------|----------------------------|
| 124. Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
| 125. Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie – Pédiatrique |
| 126. Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |
| 127. Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |
| 128. Pr. BENTAHILA Abdelali | Pédiatrie |
| 129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali | Gynécologie – Obstétrique |
| 130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh | Traumatologie – Orthopédie |

- | | |
|---------------------------------|-------------------------|
| 131. Pr. CHAMI Ilham | Radiologie |
| 132. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophtalmologie |
| 133. Pr. EL ABBADI Najia | Neurochirurgie |
| 134. Pr. HANINE Ahmed* | Radiologie |
| 135. Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale |
| 136. Pr. LAKHDAR Amina | Gynécologie Obstétrique |
| 137. Pr. MOUANE Nezha | Pédiatrie |

Mars 1995

- | | |
|--|--|
| 138. Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 139. Pr. AMRAOUI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 140. Pr. BAIDADA Abdelaziz | Gynécologie Obstétrique |
| 141. Pr. BARGACH Samir | Gynécologie Obstétrique |
| 142. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane* | Urologie |
| 143. Pr. BENAZZOZ Mustapha | Gastro-Entérologie |
| 144. Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |
| 145. Pr. DIMOU M'barek* | Anesthésie Réanimation |
| 146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation |
| 147. Pr. EL MESNAOUI Abbas | Chirurgie Générale |
| 148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 149. Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 150. Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 151. Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed | Urologie |
| 153. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophtalmologie |
| 154. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 155. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia | Ophtalmologie |
| 156. Pr. RZIN Abdelkader* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 157. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre 1996

- | | |
|--|------------------------------------|
| 159. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
| 160. Pr. BELKACEM Rachid | Chirurgie Pédiatrie |
| 161. Pr. BELMAHI Amin | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 162. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophtalmologie |
| 163. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| 164. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |
| 165. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 166. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 167. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 168. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 169. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 170. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 171. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 172. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

| | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 173. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 174. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 175. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 176. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 177. Pr. BOULAICH Mohamed | O.RL. |
| 178. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 179. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 180. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 181. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 182. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 183. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 184. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 185. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 186. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 187. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 188. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 189. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 190. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 191. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 192. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

| | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 193. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 194. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 195. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 196. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 197. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 198. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 199. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 200. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 201. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

| | |
|---------------------------|-----------------------|
| 202. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| 203. Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |
| 204. Pr. LABRAIMI Ahmed* | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

| | |
|---|--------------------|
| 205. Pr. ABID Ahmed* | Pneumophtisiologie |
| 206. Pr. AIT OUMAR Hassan | Pédiatrie |
| 207. Pr. BENCHERIF My Zahid | Ophtalmologie |
| 208. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd | Pédiatrie |

| | |
|---|--------------------------|
| 209. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine | Pneumo-phtisiologie |
| 210. Pr. CHAOUI Zineb | Ophtalmologie |
| 211. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale |
| 212. Pr. ECHARRAB El Mahjoub | Chirurgie Générale |
| 213. Pr. EL FTOUH Mustapha | Pneumo-phtisiologie |
| 214. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* | Neurochirurgie |
| 215. Pr. EL OTMANY Azzedine | Chirurgie Générale |
| 216. Pr. GHANNAM Rachid | Cardiologie |
| 217. Pr. HAMMANI Lahcen | Radiologie |
| 218. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim | Anesthésie-Réanimation |
| 219. Pr. ISMAILI Hassane* | Traumatologie Orthopédie |
| 220. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss | Gastro-Entérologie |
| 221. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* | Anesthésie-Réanimation |
| 222. Pr. TACHINANTE Rajae | Anesthésie-Réanimation |
| 223. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida | Médecine Interne |

Novembre 2000

| | |
|--------------------------------------|---|
| 224. Pr. AIDI Saadia | Neurologie |
| 225. Pr. AIT OURHROUI Mohamed | Dermatologie |
| 226. Pr. AJANA Fatima Zohra | Gastro-Entérologie |
| 227. Pr. BENAMR Said | Chirurgie Générale |
| 228. Pr. BENCHEKROUN Nabih | Ophtalmologie |
| 229. Pr. CHERTI Mohammed | Cardiologie |
| 230. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma | Anesthésie-Réanimation |
| 231. Pr. EL HASSANI Amine | Pédiatrie |
| 232. Pr. EL IDGHIRI Hassan | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 233. Pr. EL KHADER Khalid | Urologie |
| 234. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* | Rhumatologie |
| 235. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 236. Pr. HSSAIDA Rachid* | Anesthésie-Réanimation |
| 237. Pr. LACHKAR Azzouz | Urologie |
| 238. Pr. LAHLOU Abdou | Traumatologie Orthopédie |
| 239. Pr. MAFTAH Mohamed* | Neurochirurgie |
| 240. Pr. MAHASSINI Najat | Anatomie Pathologique |
| 241. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae | Pédiatrie |
| 242. Pr. NASSIH Mohamed* | Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 243. Pr. ROUIMI Abdelhadi | Neurologie |

Décembre 2001

| | |
|----------------------------|------------------------|
| 244. Pr. ABABOU Adil | Anesthésie-Réanimation |
| 245. Pr. AOUAD Aicha | Cardiologie |
| 246. Pr. BALKHI Hicham* | Anesthésie-Réanimation |
| 247. Pr. BELMEKKI Mohammed | Ophtalmologie |

| | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 248. Pr. BENABDELJLIL Maria | Neurologie |
| 249. Pr. BENAMAR Loubna | Néphrologie |
| 250. Pr. BENAMOR Jouda | Pneumo-phtisiologie |
| 251. Pr. BENELBARHDADI Imane | Gastro-Entérologie |
| 252. Pr. BENNANI Rajae | Cardiologie |
| 253. Pr. BENOUACHANE Thami | Pédiatrie |
| 254. Pr. BENYOUSSEF Khalil | Dermatologie |
| 255. Pr. BERRADA Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 256. Pr. BEZZA Ahmed* | Rhumatologie |
| 257. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie |
| 258. Pr. BOUHOUCHE Rachida | Cardiologie |
| 259. Pr. BOUMDIN El Hassane* | Radiologie |
| 260. Pr. CHAT Latifa | Radiologie |
| 261. Pr. CHELLAOUI Mounia | Radiologie |
| 262. Pr. DAALI Mustapha* | Chirurgie Générale |
| 263. Pr. DRISSE Sidi Mourad* | Radiologie |
| 264. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 265. Pr. EL HIJRI Ahmed | Anesthésie-Réanimation |
| 266. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid | Neuro-Chirurgie |
| 267. Pr. EL MADHI Tarik | Chirurgie-Pédiatrique |
| 268. Pr. EL MOUSSAIF Hamid | Ophthalmologie |
| 269. Pr. EL OUNANI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 270. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil | Radiologie |
| 271. Pr. ETTAIR Said | Pédiatrie |
| 272. Pr. GAZZAZ Miloudi* | Neuro-Chirurgie |
| 273. Pr. GOURINDA Hassan | Chirurgie-Pédiatrique |
| 274. Pr. HRORA Abdelmalek | Chirurgie Générale |
| 275. Pr. KABBAJ Saad | Anesthésie-Réanimation |
| 276. Pr. KABIRI EL Hassane* | Chirurgie Thoracique |
| 277. Pr. LAMRANI Moulay Omar | Traumatologie Orthopédie |
| 278. Pr. LEKEHAL Brahim | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 279. Pr. MAHASSIN Fattouma* | Médecine Interne |
| 280. Pr. MEDARHRI Jalil | Chirurgie Générale |
| 281. Pr. MIKDAME Mohammed* | Hématologie Clinique |
| 282. Pr. MOHSINE Raouf | Chirurgie Générale |
| 283. Pr. NABIL Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 284. Pr. NOUINI Yassine | Urologie |
| 285. Pr. OUALIM Zouhir* | Néphrologie |
| 286. Pr. SABBAH Farid | Chirurgie Générale |
| 287. Pr. SEFIANI Yasser | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 288. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie |
| 289. Pr. TAZI MOUKHA Karim | Urologie |

Décembre 2002

| | |
|---|---|
| 290. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique |
| 291. Pr. AMEUR Ahmed * | Urologie |
| 292. Pr. AMRI Rachida | Cardiologie |
| 293. Pr. AOURARH Aziz* | Gastro-Entérologie |
| 294. Pr. BAMOU Youssef * | Biochimie-Chimie |
| 295. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 296. Pr. BENBOUAZZA Karima | Rhumatologie |
| 297. Pr. BENZEKRI Laila | Dermatologie |
| 298. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* | Gastro-Entérologie |
| 299. Pr. BERNOUSSI Zakiya | Anatomie Pathologique |
| 300. Pr. BICHA Mohamed Zakariya | Psychiatrie |
| 301. Pr. CHOHO Abdelkrim * | Chirurgie Générale |
| 302. Pr. CHKIRATE Bouchra | Pédiatrie |
| 303. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique |
| 304. Pr. EL ALJ Haj Ahmed | Urologie |
| 305. Pr. EL BARNOUSSI Leila | Gynécologie Obstétrique |
| 306. Pr. EL HAOURI Mohamed * | Dermatologie |
| 307. Pr. EL MANSARI Omar* | Chirurgie Générale |
| 308. Pr. ES-SADEL Abdelhamid | Chirurgie Générale |
| 309. Pr. FILALI ADIB Abdelhai | Gynécologie Obstétrique |
| 310. Pr. HADDOUR Leila | Cardiologie |
| 311. Pr. HAJJI Zakia | Ophtalmologie |
| 312. Pr. IKEN Ali | Urologie |
| 313. Pr. ISMAEL Farid | Traumatologie Orthopédie |
| 314. Pr. JAAFAR Abdeloihab* | Traumatologie Orthopédie |
| 315. Pr. KRIOULE Yamina | Pédiatrie |
| 316. Pr. LAGHMARI Mina | Ophtalmologie |
| 317. Pr. MABROUK Hfid* | Traumatologie Orthopédie |
| 318. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* | Gynécologie Obstétrique |
| 319. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* | Cardiologie |
| 320. Pr. MOUSTAINE My Rachid | Traumatologie Orthopédie |
| 321. Pr. NAITLHO Abdelhamid* | Médecine Interne |
| 322. Pr. OUJILAL Abdelilah | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 323. Pr. RACHID Khalid * | Traumatologie Orthopédie |
| 324. Pr. RAISS Mohamed | Chirurgie Générale |
| 325. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumophtisiologie |
| 326. Pr. RHOU Hakima | Néphrologie |
| 327. Pr. SIAH Samir * | Anesthésie Réanimation |
| 328. Pr. THIMOU Amal | Pédiatrie |
| 329. Pr. ZENTAR Aziz* | Chirurgie Générale |
| 330. Pr. ZRARA Ibtisam* | Anatomie Pathologique |

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

| | |
|----------------------------------|---|
| 331. Pr. ABDELLAH El Hassan | Ophtalmologie |
| 332. Pr. AMRANI Mariam | Anatomie Pathologique |
| 333. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 334. Pr. BENKIRANE Ahmed* | Gastro-Entérologie |
| 335. Pr. BENRAMDANE Larbi* | Chimie Analytique |
| 336. Pr. BOUGHALEM Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 337. Pr. BOULAADAS Malik | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 338. Pr. BOURAZZA Ahmed* | Neurologie |
| 339. Pr. CHAGAR Belkacem* | Traumatologie Orthopédie |
| 340. Pr. CHERRADI Nadia | Anatomie Pathologique |
| 341. Pr. EL FENNI Jamal* | Radiologie |
| 342. Pr. EL HANCI ZAKI | Gynécologie Obstétrique |
| 343. Pr. EL KHORASSANI Mohamed | Pédiatrie |
| 344. Pr. EL YOUNASSI Badreddine* | Cardiologie |
| 345. Pr. HACHI Hafid | Chirurgie Générale |
| 346. Pr. JABOUIRIK Fatima | Pédiatrie |
| 347. Pr. KARMANE Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 348. Pr. KHABOUZE Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 349. Pr. KHARMAZ Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 350. Pr. LEZREK Mohammed* | Urologie |
| 351. Pr. MOUGHIL Said | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 352. Pr. NAOUMI Asmae* | Ophtalmologie |
| 353. Pr. SAADI Nozha | Gynécologie Obstétrique |
| 354. Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie |
| 355. Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique |
| 356. Pr. TIJAMI Fouad | Chirurgie Générale |
| 357. Pr. ZARZUR Jamila | Cardiologie |

Janvier 2005

| | |
|--------------------------------|---|
| 358. Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 359. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| 360. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid | Microbiologie |
| 361. Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| 362. Pr. AMAR Yamama | Néphrologie |
| 363. Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophtalmologie |
| 364. Pr. AZIZ Nouredine* | Radiologie |
| 365. Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |
| 366. Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |
| 367. Pr. BENHALIMA Hanane | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 368. Pr. BENHARBIT Mohamed | Ophtalmologie |
| 369. Pr. BENYASS Aatif | Cardiologie |
| 370. Pr. BERNOUSSI Abdelghani | Ophtalmologie |
| 371. Pr. BOUKLATA Salwa | Radiologie |

| | |
|-------------------------------------|---------------------------------|
| 372. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie |
| 373. Pr. DOUDOUH Abderrahim* | Biophysique |
| 374. Pr. EL HAMZAoui Sakina | Microbiologie |
| 375. Pr. HAJJI Leila | Cardiologie |
| 376. Pr. HESSISSEN Leila | Pédiatrie |
| 377. Pr. JIDAL Mohamed* | Radiologie |
| 378. Pr. KARIM Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 379. Pr. KENDOoussi Mohamed* | Cardiologie |
| 380. Pr. LAARoussi Mohamed | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 381. Pr. LYAGouBI Mohammed | Parasitologie |
| 382. Pr. NIAMANE Radouane* | Rhumatologie |
| 383. Pr. RAGALA Abdelhak | Gynécologie Obstétrique |
| 384. Pr. SBIHI Souad | Histo-Embryologie Cytogénétique |
| 385. Pr. TNACHERI OUazzani Btissam | Ophtalmologie |
| 386. Pr. ZERAIDI Najia | Gynécologie Obstétrique |

AVRIL 2006

| | |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| 423. Pr. ACHEMLAL Lahsen* | Rhumatologie |
| 424. Pr. AFIFI Yasser | Dermatologie |
| 425. Pr. AKJOUJ Said* | Radiologie |
| 426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra | Dermatologie |
| 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader* | Hématologie |
| 428. Pr. BENCHEIKH Razika | O.R.L |
| 429. Pr. BIYI Abdelhamid* | Biophysique |
| 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine | Chirurgie - Pédiatrique |
| 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif* | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 432. Pr. CHEIKHAoui Younes | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas | Gynécologie Obstétrique |
| 434. Pr. DOGHMI Nawal | Cardiologie |
| 435. Pr. ESSAMRI Wafaa | Gastro-entérologie |
| 436. Pr. FELLAT Ibtissam | Cardiologie |
| 437. Pr. FARouDY Mamoun | Anesthésie Réanimation |
| 438. Pr. GHADouANE Mohammed* | Urologie |
| 439. Pr. HARMouCHE Hicham | Médecine Interne |
| 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 441. Pr. IDRISS LAHLOU Amine | Microbiologie |
| 442. Pr. JROUNDI Laila | Radiologie |
| 443. Pr. KARMOUNI Tariq | Urologie |
| 444. Pr. KILI Amina | Pédiatrie |
| 445. Pr. KISRA Hassan | Psychiatrie |
| 446. Pr. KISRA Mounir | Chirurgie – Pédiatrique |
| 447. Pr. KHARCHAFI Aziz* | Médecine Interne |
| 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader* | Pharmacie Galénique |
| 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine* | Parasitologie |

| | |
|------------------------------|-----------------------|
| 450. Pr. MANSOURI Hamid* | Radiothérapie |
| 451. Pr. NAZIH Naoual | O.R.L |
| 452. Pr. OUANASS Abderrazzak | Psychiatrie |
| 453. Pr. SAFI Soumaya* | Endocrinologie |
| 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra | Psychiatrie |
| 455. Pr. SEFIANI Sana | Anatomie Pathologique |
| 456. Pr. SOUALHI Mouna | Pneumo – Phtisiologie |
| 457. Pr. TELLAL Saida* | Biochimie |
| 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida | Pneumo – Phtisiologie |

Octobre 2007

| | |
|----------------------------------|---|
| 458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila | Anatomie pathologique |
| 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid | Anesthésie réanimation |
| 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid | Anesthésier réanimation |
| 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar * | Anesthésie réanimation |
| 462. Pr. BAITE Abdelouahed * | Anesthésie réanimation |
| 463. Pr. TOUATI Zakia | Cardiologie |
| 464. Pr. OUZZIF Ez zohra * | Biochimie |
| 465. Pr. BALOUCH Lhousaine * | Biochimie |
| 466. Pr. SELKANE Chakir * | Chirurgie cardio vasculaire |
| 467. Pr. EL BEKKALI Youssef * | Chirurgie cardio vasculaire |
| 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi * | Chirurgie cardio vasculaire |
| 469. Pr. EL ABSI Mohamed | Chirurgie générale |
| 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader * | Chirurgie générale |
| 471. Pr. ACHOUR Abdessamad * | Chirurgie générale |
| 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq* | Chirurgie générale |
| 473. Pr. GHARIB Nouredine | Chirurgie plastique |
| 474. Pr. TABERKANET Mustafa * | Chirurgie vasculaire périphérique |
| 475. Pr. ISMAILI Nadia | Dermatologie |
| 476. Pr. MASRAR Azlarab | Hématologie biologique |
| 477. Pr. RABHI Monsef * | Médecine interne |
| 478. Pr. MRABET Mustapha * | Médecine préventive santé publique et hygiène |
| 479. Pr. SEKHSOKH Yessine * | Microbiologie |
| 480. Pr. SEFFAR Myriame | Microbiologie |
| 481. Pr. LOUZI Lhoussain * | Microbiologie |
| 482. Pr. MRANI Saad * | Virologie |
| 483. Pr. GANA Rachid | Neuro chirurgie |
| 484. Pr. ICHOU Mohamed * | Oncologie médicale |
| 485. Pr. TACHFOUTI Samira | Ophtalmologie |
| 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine | Ophtalmologie |
| 487. Pr. MELLAL Zakaria | Ophtalmologie |
| 488. Pr. AMMAR Haddou * | ORL |
| 489. Pr. AOUI Sarra | Parasitologie |
| 490. Pr. TLIGUI Houssain | Parasitologie |

| | |
|-----------------------------|--------------------------|
| 491. Pr. MOUTAJ Redouane * | Parasitologie |
| 492. Pr. ACHACHI Leila | Pneumo phtisiologie |
| 493. Pr. MARC Karima | Pneumo phtisiologie |
| 494. Pr. BENZIANE Hamid * | Pharmacie clinique |
| 495. Pr. CHERKAOUI Naoual * | Pharmacie galénique |
| 496. Pr. EL OMARI Fatima | Psychiatrie |
| 497. Pr. MAHI Mohamed * | Radiologie |
| 498. Pr. RADOUANE Bouchaib* | Radiologie |
| 499. Pr. KEBDANI Tayeb | Radiothérapie |
| 500. Pr. SIFAT Hassan * | Radiothérapie |
| 501. Pr. HADADI Khalid * | Radiothérapie |
| 502. Pr. ABIDI Khalid | Réanimation médicale |
| 503. Pr. MADANI Naoufel | Réanimation médicale |
| 504. Pr. TANANE Mansour * | Traumatologie orthopédie |
| 505. Pr. AMHAJJI Larbi * | Traumatologie orthopédie |

Mars 2009

| | |
|------------------------------|-----------------------------------|
| Pr. BJJOU Younes | Anatomie |
| Pr. AZENDOUR Hicham * | Anesthésie Réanimation |
| Pr. BELYAMANI Lahcen * | Anesthésie Réanimation |
| Pr. BOUHSAIN Sanae * | Biochimie |
| Pr. OUKERRAJ Latifa | Cardiologie |
| Pr. LAMSAOURI Jamal * | Chimie Thérapeutique |
| Pr. MARMADÉ Lahcen | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| Pr. AMAHZOUNE Brahim * | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| Pr. AIT ALI Abdelmounaim * | Chirurgie Générale |
| Pr. BOUNAIM Ahmed * | Chirurgie Générale |
| Pr. EL MALKI Hadj Omar | Chirurgie Générale |
| Pr. MSSROURI Rahal | Chirurgie Générale |
| Pr. CHTATA Hassan Toufik * | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| Pr. BOUI Mohammed * | Dermatologie |
| Pr. KABBAJ Nawal | Gastro-entérologie |
| Pr. FATHI Khalid | Gynécologie obstétrique |
| Pr. MESSAOUDI Nezha * | Hématologie biologique |
| Pr. CHAKOUR Mohammed * | Hématologie biologique |
| Pr. DOGHMI Kamal * | Hématologie clinique |
| Pr. ABOUZAHIR Ali* | Médecine interne |
| Pr. ENNIBI Khalid * | Médecine interne |
| Pr. EL OUENNASS Mostapha | Microbiologie |
| Pr. ZOUHAIR Said* | Microbiologie |
| Pr. L'kassimi Hachemi* | Microbiologie |
| Pr. AKHADDAR Ali * | Neuro-chirurgie |
| Pr. AIT BENHADDOU El hachmia | Neurologie |
| Pr. AGADR Aomar * | Pédiatrie |

| | |
|----------------------------------|----------------------------|
| Pr. KARBOUBI Lamya | Pédiatrie |
| Pr. MESKINI Toufik | Pédiatrie |
| Pr. KABIRI Meryem | Pédiatrie |
| Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani * | Pneumo-phtisiologie |
| Pr. BASSOU Driss * | Radiologie |
| Pr. ALLALI Nazik | Radiologie |
| Pr. NASSAR Ittimade | Radiologie |
| Pr. HASSIKOU Hasna * | Rhumatologie |
| Pr. AMINE Bouchra | Rhumatologie |
| Pr. BOUSSOUGA Mostapha * | Traumatologie orthopédique |
| Pr. KADI Said * | Traumatologie orthopédique |

Octobre 2010

| | |
|-----------------------------|------------------------------------|
| Pr. AMEZIANE Taoufiq* | Médecine interne |
| Pr. ERRABIH Ikram | Gastro entérologie |
| Pr. CHERRADI Ghizlan | Cardiologie |
| Pr. MOSADIK Ahlam | Anesthésie Réanimation |
| Pr. ALILOU Mustapha | Anesthésie réanimation |
| Pr. KANOUNI Lamya | Radiothérapie |
| Pr. EL KHARRAS Abdennasser* | Radiologie |
| Pr. DARBI Abdellatif* | Radiologie |
| Pr. EL HAFIDI Naima | Pédiatrie |
| Pr. MALIH Mohamed* | Pédiatrie |
| Pr. BOUSSIF Mohamed* | Médecine aérologique |
| Pr. EL MAZOUZ Samir | Chirurgie plastique et réparatrice |
| Pr. DENDANE Mohammed Anouar | Chirurgie pédiatrique |
| Pr. EL SAYEGH Hachem | Urologie |
| Pr. MOUJAHID Mountassir* | Chirurgie générale |
| Pr. RAISSOUNI Zakaria* | Traumatologie orthopédie |
| Pr. BOUAITY Brahim* | ORL |
| Pr. LEZREK Mounir | Ophtalmologie |
| Pr. NAZIH Mouna* | Hématologie |
| Pr. LAMALMI Najat | Anatomie pathologique |
| Pr. ZOUAIDIA Fouad | Anatomie pathologique |
| Pr. BELAGUID Abdelaziz | Physiologie |
| Pr. DAMI Abdellah* | Biochimie chimie |
| Pr. CHADLI Mariama* | Microbiologie |

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

| | |
|------------------------------------|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootéchnie |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

* *Enseignants Militaires*

Dédicaces



Je dédie cette thèse :

- ❖ **A Mon Dieu :** Mon sauveur et fidèle ami, le roc sur qui j'ai fondé ma vie, miséricordieux, qui me comble chaque jour de ses grâces et qui n'a cessé de veiller sur moi en tout temps et en tout lieu. Mon espérance repose sur sa parole.

- ❖ **Mes parents : Therèse lobota et Wabi-mpey.** A qui je dois tout. Vous m'avez toujours aidé et encouragé tout au long de mes études. Vous êtes et vous serez toujours pour moi le symbole de l'honnêteté, de la gentillesse, de la serviabilité et de la simplicité. L'amour dont vous m'avez entouré et vos tendres encouragements m'ont été d'un grand soutien. Que ce modeste travail soit pour vous le gage de ma reconnaissance et de mon affection. Que Dieu tout puissant, vous protège et vous assure une bonne santé et longue vie.

- ❖ **A mes frères et sœurs : Jack, Kelvin, Calvin, Nuaresse, Carlos, Phostine, Zidane et Benedicte.** Pour votre soutien, vos encouragements, votre volonté exemplaire, que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous. Merci.

- ❖ **A tous mes oncles et tantes et Mme Chantal.** Avec l'expression de tout mon attachement. Merci pour vos encouragements et vos conseils.

- ❖ **A mes cousins et cousines.** Votre présence constitue une grande force pour moi. Affection profonde.

- ❖ A ceux que je considère comme des frères et sœurs de l'EEAM, avec qui nous partageons la même foi, nos joies et

nos peines, vous avez été d'une aide et d'un soutien à toute épreuve. Ma profonde reconnaissance.

- ❖ **A mon pasteur Jean-mari KASONGO**, qui pour est un model à suivre.

- ❖ A mes meilleurs amis. Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours.

- ❖ A mon très cher patrice, Aucun mot, aucune dédicace ne sauraient exprimer tout l'amour et toute la reconnaissance que j'ai pour toi.

- ❖ A ma grande amie **Rachel** qui m'a toujours écouté et soutenu. Infiniment merci.

- ❖ **Au Dr M. Zouhdi, A. sentissi, L. Mouhssine** merci de m'avoir accompagné durant mes stages.

- ❖ **A Mes Promotionnaires** : Alphonsine, Bona, Carine, Christiane, Dalmy, Fidelia, Jean, Manthari, Margeurithe, Ramata, Reda, Salam.

- ❖ A la 23^{ème} promotion des pharmaciens Lauréats de la F.M.P.R. L'unité et la gentillesse dont vous avez fait preuve durant toute notre formation m'a été d'un grand bien. Promotion d'excellence.

- ❖ A tous mes maîtres et professeurs de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat/Souissi.

- ❖ A toutes les personnes qui ont contribués, de près ou de loin à l'élaboration de ce travail

Remerciements



J'adresse mes sincères remerciements :

A Notre Maitre et Président de Jury

Professeur Rabia BAYAHIA.

**Chef de service de Néphrologie-Dialyse au C.H.U de rabat. IBN
SINA.**

En acceptant de présider notre Jury de Thèse, vous nous donnez une ultime chance et un grand honneur de bénéficier de vos expériences professionnelles. Votre modestie, jointe à votre compétence seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession. Nous tenons sincèrement à vous remercier de nous avoir reçus si chaleureusement. Nous sommes reconnaissants que vous ayez répondu avec autant de générosité. Veuillez recevoir cher maitre, l'expression de notre considération et de notre profond respect.

Merci, Cher Maitre.

A Notre Maitre et Rapporteur de Thèse

Professeur Malika ESSAKALLI.

**Chef de service de transfusion sanguine et d'hémovigilance
au C.H.U. de Rabat**

En acceptant de nous encadrer pour la préparation de cette thèse, vous nous avez fait honneur. Par votre enseignement, vous nous avez apporté la connaissance. Merci surtout pour votre passion communicative, vos talents de pédagogue, vos encouragements, votre disponibilité sans faille et le temps consacré à l'accomplissement de ce travail. Nous espérons, à l'avenir, faire bon usage de ce que nous avons pu apprendre à vos côtés.

Puisse ce travail être à la hauteur de vos attentes et veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance et admiration.

A notre Maître et Juge de thèse
Professeur Yahia CHERRAH
Chef de département de pharmacologie
Vice-Doyen de la Faculté de médecine et pharmacie de Rabat.

C' est pour nous un grand Honneur de voir juger ce travail de thèse. Les mots ne sauront jamais exprimer le profond respect et toute l'admiration que nous avons à votre égard. Vous nous avez enseignés, formés dans les domaines du métier. Nous avons pu apprécier vos grandes qualités humaines et professionnelles, la richesse et la clarté de vos connaissances qui font de vous un maître estimé par tous.

**A notre Maître et Juge de thèse
Professeur Hakima RHOU
Chef de service de Néphrologie-Dialyse
de l'Hôpital Cheikh Zaid**

Vous nous accordez un immense honneur en acceptant de siéger dans ce Jury. Nous vous en remercions. Vous vous êtes impliqué autant que votre emploi du temps vous le permettait dans ce travail. Vous nous avez reçus avec beaucoup de générosité et de gentillesse. Qu'il nous soit permis de vous adresser nos vifs remerciements et notre profonde gratitude.

A notre maitre et juge de thèse
Mr. Abdellah NAYA
Professeur d'immunologie de la Faculté des Sciences
Aïn- Chock de Casablanca

Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre disponibilité et Nous vous remercions pour le privilège que vous nous avez accordé en siégeant parmi ce jury. Veuillez croire en nos sentiments les plus respectueux.

A l'Agence Marocaine de Coopération Internationale.

A l'Ambassade de la République Démocratique du Congo au Maroc.

A cette terre d'adoption, le Maroc

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac: anticorps

ADN: acide désoxyribonucléique

AFB: association française de biomédecine

ARNm: acide désoxyribonucléique messenger

ASC: aire sous la courbe

ATG: anti-thymocyte globuline

AZA: azathioprine

CHU: centre hospital-universitaire

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité

CMV: cytomégalovirus

Cmax: concentration maximale

CsA: ciclosporine A

CNSS: caisse nationale de sécurité sociale

CPA: cellule présentatrice d'antigène

CTL: lymphocyte TCD8

CTLA-4 : lymphocytes T cytotoxiques associés à l'antigène 4

CXM: cross match lymphocytaire

CYP450: cytochrome P 450

DFG: débit de filtration glomérulaire

DHOH: dihydroorotate déshydrogénase

DSA: anticorps anti HLA spécifiques du donneur

EP: échange plasmatique

FKBP: FK506 protéine de liaison

GMP: guanosine monophosphate

HLA: antigènes leucocytaires humains :

HTA: hypertension artérielle

ICN: inhibiteur de la calcineurine

Ig G: immunoglobuline G

IL: interleukine

IL₂R: récepteur de l'interleukine 2
IMPDH: inosine monophosphate déshydrogénase
IRA: insuffisance rénale aigue
IRC: insuffisance rénale chronique
IVIg: immunoglobuline intraveineuse
IMP: inosine monophosphate
INF γ : interféron gamma
ISP: inhibiteur de signal de prolifération
MMF : mycophénolate mofétil
MPA: acide mycophénolique (mycophénolate)
mTOR: cible de mammifère de la rapamycine
NCA: néphropathie chronique de l'allogreffe
NFAT: facteur nucléaire des cellules activées
NFKB: facteur nucléaire kappa B
NK: tueur naturel
PRA: panel d'anticorps réactifs (Taux d'anticorps lymphocytotoxiques)
PSA: pression sanguine artérielle
RAD: évérolimus
SLP: syndrome lymphoprolifératif
S₁P₁: sphingosine 1-phosphate
SRL: sirolimus
RIC: rejet infra-clinique
RRF: reprise retardée de la fonction rénale
TNF: facteur nécrosant les tumeurs
UGT: uridine diphosphate glucuronyltransférase
UNOS: united network for organ sharing (un réseau de partage d'organes)

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 : mécanisme de l'immunité innée..... | 11 |
| Figure 2a et 2b : reconnaissance directe et indirecte d'allo-antigène..... | 12 |
| Figure 3 : mécanisme de l'immunité adaptative..... | 13 |
| Figure 4 : représentation des différentes étapes d'activation lymphocytaire..... | 14 |
| Figure 5 : les voies de signalisation en aval du récepteur des lymphocytes T (TCR)..... | 22 |
| Figure 6 : sites d'actions des différents immunosuppresseurs..... | 32 |



SOMMAIRES



SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| I. LA TRANSPLANTATION RENALE | 3 |
| A- Principales fonctions du rein | 4 |
| B- L'insuffisance rénale | 5 |
| C- La prise en charge de l'insuffisance rénale chronique | 7 |
| D- La réponse allo-immune lors de la greffe | 7 |
| 1- La cascade des événements | 8 |
| 2- Les différents types de rejets | 15 |
| II. MOYENS THERAPEUTIQUES DE PRISE EN CHARGE DE LA GREFFE | 16 |
| A- Bilan immunologique pré-greffe..... | 16 |
| B- Techniques de désensibilisation | 17 |
| C- Médicaments immunosuppresseurs | 17 |
| 1- Immunosuppresseurs à action globale | 18 |
| 2- Immunosuppresseurs à action sur les lymphocytes T..... | 21 |
| 3- Immunosuppresseurs à action sur l'adhésion et l'infiltration du greffon par les lymphocytes: | 31 |
| III- STRATEGIE IMMUNOSUPPRESSIVE CLASSIQUE..... | 33 |
| A- Traitement d'induction..... | 34 |
| B- Immunosuppression initiale et de maintenance | 35 |
| IV- STRATEGIES IMMUNOSUPPRESSIVES D'EPARGNE | 36 |
| A- Les Corticoïdes..... | 36 |
| 1- Sevrage tardif de la corticothérapie | 37 |
| 2- Arrêt rapide des corticoïdes | 38 |
| 3- Transplantation sans corticoïdes | 39 |

| | |
|---|-----------|
| 4- Synthèse..... | 39 |
| B- Les inhibiteurs de la calcineurine (ICN)..... | 40 |
| 1- Protocoles sans inhibiteurs de la calcineurine..... | 40 |
| 2- Protocoles d'arrêt ou de minimisation des ICN | 41 |
| V- STRATEGIES IMMUNOSUPPRESSIVES ADAPTEES AU PROFIL DU PATIENT | 43 |
| A- Donneur vivant (DV) | 43 |
| 1- Traitement d'induction..... | 44 |
| 2- Traitement d'entretien..... | 44 |
| 3- Propositions pour un traitement optimal | 45 |
| 4- Exemple de protocole standard pour une première allogreffe | 45 |
| B- Sujets immunisés ou hyperimmunisés | 47 |
| 1- Les protocoles de désensibilisation | 47 |
| 2- Greffes à cross match (CXM) positifs | 48 |
| 3- Choix de traitement immunosuppresseur en post greffe | 49 |
| 4- Exemple d'un protocole chez le sujet immunisé ou hyperimmunisé | 49 |
| C- Protocole d'immunosuppression chez le sujet âgé | 50 |
| 1- Traitement d'induction..... | 51 |
| 2- Traitement d'entretien..... | 51 |
| D- Protocole d'immunosuppression chez le jeune enfant | 52 |
| E- Protocole dans la greffe rénale ABO incompatible | 54 |
| F- Protocole d'immunosuppression et hépatite virale C..... | 55 |
| VI- STRATEGIES IMMUNOSUPPRESSIVES EN FONCTION DE LA PERIODE INITIALE | 56 |
| A- Reprise retardée de la fonction rénale..... | 56 |
| 1- Physiopathologie | 56 |
| 2- Traitement d'induction..... | 57 |

| | |
|---|----|
| 3- Traitement d'entretien..... | 57 |
| B- Patients à haut risque immunologique | 58 |
| C- Rejet aigu | 59 |
| D- Rejet infra-clinique | 62 |
| VII- PROTOCOLES D'IMMUNOSUPPRESSION EN FONCTION DU LONG TERME..... | 64 |
| A- Dysfonctionnement chronique du greffon | 64 |
| B- Cancer post-transplantation | 65 |
| 1- Influence de la nature du traitement immunosuppresseur sur l'incidence du cancer post-transplantation..... | 67 |
| 2- Prévention et traitement immunosuppresseur utilisé | 68 |
| CONCLUSION..... | 69 |
| RESUME..... | 71 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 75 |

INTRODUCTION

La transplantation a été, ces 20 dernières années, un champ de recherche et d'expérimentation intenses et innovantes. Un nombre croissant de patients en bénéficient. Les progrès de la biologie et des techniques médicales et chirurgicales au cours de la deuxième moitié du XXème siècle ont progressivement amené la greffe du statut d'une thérapeutique expérimentale à celui d'une modalité de traitement prouvée, répondant à la demande de très nombreux malades en insuffisance rénale chronique terminale.

Les avancées thérapeutiques permettent d'améliorer progressivement la survie du greffon en limitant les rejets, source d'échec [1]. Le traitement immunosuppresseur en transplantation rénale a pour but de prévenir le développement d'un rejet aigu du greffon. Cet événement représente un facteur de risque majeur de perte du greffon rénal, soit par le rejet incontrôlable, soit ultérieurement par rejet chronique.

Certains principes généraux doivent guider le choix du traitement immunosuppresseur :

- Le risque de rejet aigu est plus élevé pendant les trois premiers mois après la greffe. Il est maximal durant le premier mois. L'immunosuppression doit donc être la plus intense à cette période et peut être progressivement réduite ensuite ;
- Les mêmes schémas immunosuppresseurs ne doivent pas être administrés à tous les patients. En effet les patients transplantés sont différents non seulement face au risque de rejet, mais aussi quant aux dangers de l'immunosuppression.
- Chacune des drogues immunosuppressives utilisées en transplantation rénale contribue à une réduction de la résistance aux infections ainsi qu'au risque de développer un cancer. Ces deux effets secondaires majeurs du traitement immunosuppresseur ne résultent pas d'une drogue en particulier, mais reflètent plutôt la qualité totale d'immunosuppression administrée.

Sur la base de ces principes, ce travail, tiré de données de la littérature permettra de décrire les différentes molécules immunosuppresseurs utilisées en transplantation rénale, les différentes

stratégies d'immunosuppression permettant ainsi la mise au point de traitement immunosuppresseur adapté selon tel ou tel type de patients en transplantation rénale.

PROBLEMATIQUES ACTUELLES

On l'a vu, au fil des années, l'efficacité des associations de traitements immunosuppresseurs a entraîné une diminution de l'incidence du rejet aigu et donc une amélioration des succès à court terme. En revanche, le bénéfice à plus long terme est modeste, voire discuté. Ceci a plusieurs explications. Tout d'abord, les mécanismes immunologiques qui aboutissent à la destruction chronique du greffon sont moins bien compris. En outre, la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine (ICN), dont l'importance est désormais bien évaluée à long terme, entraîne une perte significative de greffons. Enfin, d'autres effets secondaires des immunosuppresseurs limitent la survie, soit des patients par le biais des complications cardiovasculaires, des infections et des cancers, soit des greffons par le biais de l'hypertension artérielle (HTA), du diabète et des virus BK.

Nous sommes donc confrontés à l'heure actuelle à la nécessité :

- de rechercher des associations d'immunosuppresseurs efficaces mais aussi d'améliorer la tolérance et donc l'observance de ces traitements ;
- de définir l'adaptation des traitements immunosuppresseurs non plus seulement en fonction de leur efficacité brute (rejet versus infection ou cancer) mais grâce à des biomarqueurs qui permettront de mesurer plus finement et donc d'adapter la puissance immunosuppressive [2] ;
- de rechercher les moyens d'individualiser les traitements immunosuppresseurs en fonction des facteurs de risque cliniques (poids, indice de masse corporelle, antécédents...), mais aussi génétiques dans le cadre par exemple de la pharmacogénétique [3];
- de mieux utiliser les données pharmacologiques disponibles [4];
- de mieux utiliser les données des surveillances histologique [5], virologique et immunologique.

I. LA TRANSPLANTATION RENALE

Très largement médiatisés, les succès des transplantations rénales dans les pays développés représentent l'un des progrès majeurs de ce siècle, dont la dimension est désormais universelle au profit de l'humanité entière. Ces succès sont de plus en plus perçus comme accessibles aux populations des pays en voie de développement. La transplantation est une opération chirurgicale consistant à remplacer un organe malade par un organe sain, à partir des donneurs vivants ou en mort encéphaliques. Cette activité qui est appelée à se développer et à s'organiser au Maroc se heurte à un des problèmes majeurs qui est la disponibilité des organes. Les refus et l'intense opposition des familles aux prélèvements d'organes qui sont de plus en plus exprimés, ont conduit à une diminution sensible, voire pénurie d'organes enregistrée par de nombreux organismes de transplantation rénale. Le niveau d'adhésion des populations au don d'organes et de tissus en vue d'une transplantation constitue le facteur principal limitant le développement des greffes.

Le don d'un rein reste un choix très personnel, et il est impensable d'obliger les individus à faire ce don. Il permet bien sûr de sauver beaucoup de vies mais finalement il résulte d'un choix très important qui varie selon les croyances, les envies et expériences personnelles. Par ailleurs, au Maroc la transplantation rénale reste une discipline naissante, bien qu'elle ait été déclarée comme priorité par le ministère de la santé, et bien qu'elle soit soutenue dans le cadre d'une collaboration avec l'AFB (Association Française de Biomédecine), la greffe au Maroc souffre toujours du manque d'information et de communication avec le grand public. L'insuffisance rénale terminale est la diminution ou la perte des fonctions rénales. C'est à ce stade que plusieurs thérapeutiques peuvent être proposées au patient : l'hémodialyse, la dialyse péritonéale ou la greffe de rein.

A- Principales fonctions du rein

Le rein forme et excrète l'urine qui est une solution aqueuse contenant des sels minéraux et des substances organiques. Les fonctions du rein sont multiples : l'excrétion sélective, la régulation de l'homéostasie hydro-électrolytique et de la pression sanguine artérielle (PSA), la sécrétion d'hormones (fonction endocrine).

- **L'excrétion sélective** : le rein élimine une grande quantité des déchets de l'organisme, entre autre des déchets azotés (urée, créatinine, acide urique...) et des substances chimiques exogènes (toxiques, médicaments...), des toxines bactériennes, des sels minéraux ainsi que des pigments provenant de la dégradation de l'hémoglobine et donnant à l'urine sa couleur caractéristique. Le taux de la créatinine dans le sang (créatinémie) est le reflet de la fonction rénale.

- **La régulation de l'homéostasie hydro-électrolytique** : le rein permet le maintien de la stabilité en eau et en électrolytes du milieu intérieur. Selon les entrées en eau et en électrolytes (potassium, sodium, chlore...), Il adapte avec précision le volume et la composition des urines permettant ainsi d'éviter des œdèmes en cas d'excès d'eau et de sel, ou bien une déshydratation en cas de déficit.

- **La fonction de régulation de la pression sanguine artérielle (PSA)** : le rein participe à la régulation de la PSA en contrôlant la volémie et le système rénine-angiotensine faisant intervenir l'angiotensine II.

- **La fonction endocrine du rein** : le rein sécrète plusieurs hormones telles que la rénine et l'érythropoïétine et intervient dans le métabolisme de la vitamine D.

*La rénine permet la formation de l'angiotensine I à partir de l'angiotensinogène (protéine hépatique). L'angiotensine II est obtenue par l'action de « l'enzyme de conversion de l'angiotensine » sur l'angiotensine I. L'angiotensine II entraîne une vasoconstriction intense des artérioles avec augmentation de la PSA et une stimulation de la sécrétion d'aldostérone.

*L'érythropoïétine est une hormone, qui stimule la maturation des globules rouges au niveau de la moelle osseuse. La synthèse de base est faible, mais largement augmentée en cas d'hypoxie.

*La vitamine D est essentiellement synthétisée par la peau, sous l'influence des rayons ultraviolets. Elle est sous forme de cholécalciférol (ou vitamine D3) et de calciférol (ou vitamine D2) tous deux inactifs. Le foie effectue une première métabolisation du cholécalciférol qui est transformé en 25-hydroxy-cholécalciférol, toujours inactif. Ce dernier est ensuite métabolisé au niveau des cellules tubulaires rénales en 1-25 dihydroxycholécalciférol ou calcitriol, métabolite actif de la vitamine D qui permet l'absorption osseuse et intestinale du calcium [6]. La vitamine D₃ active intervient dans le catabolisme des protéines de petit poids moléculaire (chaînes légères d'immunoglobulines, insuline, glucagon...) et dans la néogluco-génèse en cas de jeûne prolongé.

B- L'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est définie comme l'altération de la fonction excrétrice des reins. Elle peut être aiguë et rapidement réversible ou chronique (IRC) correspondant à la perte d'au moins la moitié des néphrons [7]. L'IRC est une complication survenant à la suite de nombreuses pathologies chroniques (diabète, hypertension artérielle, Lupus) qui affectent l'un des quatre secteurs du parenchyme rénal : glomérules, tubes, interstitium ou vaisseaux.

La fonction rénale est appréciée par le débit de filtration glomérulaire (DFG) dont la valeur normale est de 120 ml/min par 1,73m². Cela signifie que chaque minute les reins épurent 120ml de déchets azotés (urée, créatinine et acide urique) du sérum. L'IRC est également définie comme une diminution permanente de DFG en dessous de 60 ml/min par 1,73m². Le DFG est calculé après la mesure de la créatinine dans le sang et le calcul de la clairance de celle-ci. Les valeurs normales de créatininémie pour un individu de corpulence moyenne : 70 à 115 µmol/L chez l'homme et 60 à 95 µmol/L chez la femme [8].

Lors d'une insuffisance rénale, l'élimination de créatinine diminue et par conséquent, la créatininémie augmente et peut atteindre des valeurs supérieures à 1000 µmol/L selon

l'évolution. La clairance rénale d'une substance exprime le volume de plasma que le rein épure totalement de la substance en question par unité de temps. La créatinine étant éliminée uniquement par voie rénale, sa clairance représente le débit de filtration glomérulaire. La méthode de mesure de la clairance la plus fiable consiste à recueillir les urines sur 24 heures et de faire dans le même temps un dosage sanguin de créatinine.

La formule classique de la clairance de la créatinine (en ml/min) est :

$$U \times V / P$$

« U » est la créatininurie, P est la créatininémie et V le débit urinaire en ml/min [9].

Pour avoir une approche du DFG plus précise et plus fiable des formules ont été établies pour calculer la clairance de la créatinine en fonction de la créatininémie, de l'âge, du sexe, de la race et du poids :

- Formule de Cockroft et Gault :

$$\text{Clairance créatinine (en ml/min)} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times K / \text{créatininémie}$$

Avec créatininémie en $\mu\text{mol/L}$ et $K=1,04$ chez la femme et $K=1,23$ chez l'homme [10]. Cette formule est la plus utilisée aujourd'hui car elle reste simple, cependant elle ne doit pas être prise pour la formule idéale.

- Formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):

$$\text{Clairance créatinine (en ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{créatinine} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times K$$

Avec créatininémie en $\mu\text{mol/L}$ et $K=0,742$ chez la femme, $K=1$ chez l'homme et $K=1,21$ chez les sujets d'origine africaine. Cette formule, plus compliquée, à l'avantage d'être plus adaptée et précise que celle de Cockroft et Gault pour des valeurs de créatininémie, d'âge et de poids extrêmes.

D'autres marqueurs de l'atteinte rénale retrouvés sont : la protéinurie, l'albuminurie, la microalbuminurie, l'hématurie, la leucocyturie et les atteintes morphologiques du rein. La présence d'un de ces marqueurs pendant plus de trois mois témoigne d'une maladie rénale et nécessite une surveillance accrue ainsi qu'une recherche étiologique [10].

C- La prise en charge de l'insuffisance rénale chronique

La prise en charge de l'IRC est réalisée soit par une épuration extra corporelle (dialyse) soit par la greffe de rein.

La transplantation rénale reste la modalité thérapeutique optimale de l'insuffisance rénale terminale. Par rapport à la dialyse, elle a l'avantage de rétablir complètement les fonctions endocrines et métaboliques du rein, de réduire les risques et les fréquences de rejets. Elle offre au patient une survie plus longue, une meilleure qualité de vie (une vie presque normale) et plus d'autonomie dans la vie quotidienne [11,12]. Mais la transplantation rénale ne peut avoir lieu que grâce à la générosité des personnes. Ainsi le rein à transplanter peut être prélevé sur une personne vivante ou une personne en mort encéphalique et ceci conformément aux règles de bonnes pratiques.

L'hémodialyse au Maroc est en constante évolution : de 370 hémodialysés en 1987 à 10.000 en 2011, soit une prévalence d'IRC traitée de 330 par million d'habitants (pmh). Les centres d'hémodialyse représentent 167 dont 37% dans le secteur public, 8% dans le secteur mutualisme et la CNSS, 55% dans le secteur libéral.

La première greffe rénale au Maroc a été réalisée en 1986. En 2011 : 151 greffés à partir de donneurs vivants et 4 à partir de sujets en état de mort cérébrale. Environ 5 greffes par million d'habitants et 7 par an depuis 1990, des chiffres dérisoires comparés à la demande. Plus de 200 greffes pratiquées à l'étranger [13].

D- La réponse allo-immune lors de la greffe

L'introduction d'un organe étranger dans un organisme, en l'occurrence un rein, provoque une réaction violente du système immunitaire vis à vis de cette allogreffe qui conduit au rejet de l'organe. Les stratégies thérapeutiques qui accompagnent une greffe rénale sont destinées à minimiser ou à enrayer cette réaction.

1- La cascade des événements

1-1- Reconnaissance des antigènes du greffon

L'ischémie et la reperfusion du rein génèrent des dérivés de l'oxygène (O_2^- , H_2O_2 , OH^-) appelés Reactive Oxygen Species (ROS) qui réalisent une véritable attaque oxydative (Figure 1) [14]. Cette attaque aboutit à la nécrose, l'apoptose cellulaire et à la libération de molécules appelées Damage Associated molecular pattern (DAMPs). Les cellules dendritiques immatures du greffon vont reconnaître les DAMPs par l'intermédiaire de leur TLR (toll like receptor) et devenir matures. Ces cellules dendritiques reconnaissent les antigènes étrangers sur les cellules du greffon (molécules HLA et molécules du système ABO), c'est la reconnaissance directe (Figure 2a) [15]. Progressivement les cellules dendritiques du donneur disparaissent et sont remplacées par celles du receveur, c'est la reconnaissance indirecte (Figure 2b) [15].

Quelque soit l'origine des cellules dendritiques, une fois matures et après avoir reconnu et internalisé les antigènes du greffon, elles migrent vers les organes lymphoïdes secondaires pour les présenter aux lymphocytes T et B du receveur (Figure 3) [14].

1-2- Activation des lymphocytes T CD4 (TH)

C'est au niveau des ganglions que les cellules dendritiques rencontrent les lymphocytes T CD4 et leur présentent les antigènes du greffon. L'activation de ces lymphocytes conduit à leur prolifération clonale et à la synthèse de cytokines qui agissent directement ou indirectement sur les cellules effectrices (lymphocytes B, lymphocytes T CD8+, macrophages, cellules NK...) intervenant dans la destruction du tissu cible. L'activation des lymphocytes T CD4 (figure 4) [16] se fait par l'intermédiaire de quatre signaux :

- **Le signal 1** est initié par l'interaction du complexe T cell receptor (TCR)-CD3 du lymphocyte T avec un peptide antigénique apprêté lié à une molécule HLA de classe II à la surface de la cellule dendritique du donneur. Cette interaction, par le biais de protéines tyrosines kinases (lck et ZAP 70), initie trois voies de signalisation : la voie de la calcineurine,

la voie des MAP kinases et la voie utilisant la protéine kinase C. Ces voies activent des facteurs de transcriptions NF-AT, AP-1 et NF- κ B.

- **Le signal 2** est un signal de costimulation qui fait intervenir des interactions entre des molécules membranaires complémentaires, situées sur le lymphocyte T (CD28) et la CPA (cellule présentatrice d'antigène) (CD80/86) et CD40 ainsi que son ligand CD40L. L'action coordonnée des signaux 1 et 2 permet la synthèse de protéines d'activation lymphocytaire, comme l'interleukine 2 (IL2) et la chaîne α du récepteur de l'IL2 (IL2R α). Ces deux signaux permettent au lymphocyte T CD4 de passer de la phase G0 à la phase G1 du cycle cellulaire.

- **Le signal 3** est induit par la fixation de l'IL2 sur son récepteur de haute affinité et permet la progression du cycle cellulaire (passage G1 à S). Cette fixation active l'une des trois voies de signalisation suivantes : une voie MAP kinase, une voie initiée par la Janus kinase 3 (JAK3), mettant en jeu les protéines STAT5, et une voie en aval de la phospho-inositide-3-kinase (PI-3K), impliquant la kinase mammalian target of rapamycine (mTOR). L'activation de mTOR initie la traduction d'ARNm et la synthèse de protéines de progression du cycle cellulaire par l'interaction de l'IL15.

- **Le signal 4** correspond à l'étape de prolifération (phase de mitose : M) fait intervenir la synthèse d'ADN.

1-3- Activation des lymphocytes T CD8

Le lymphocyte TCD8 (CTL) reconnaît également les antigènes du greffon, et grâce aux cytokines, notamment à l'IL2, sécrétées par le TH, il se multiplie et se différencie en CTL fonctionnel cytotoxique.

1-4- Activation des lymphocytes B

Le lymphocyte B dans le ganglion reconnaît les antigènes étrangers du greffon, coopèrent avec le TH activé et se transforme en plasmocyte sécréteur d'immunoglobulines.

1-5- Infiltration lymphocytaire et agression du parenchyme

Les lymphocytes activés migrent par voies sanguine et lymphatique des ganglions vers le greffon, grâce à un certain nombre de récepteurs aux chémokines (CCR1, CXCR3, CCR5) et

aux molécules d'adressage, comme le récepteur sphingosine-1-phosphate (S-1-P), exprimés à leur surface. Au niveau du greffon, les lymphocytes entraînent une agression du parenchyme rénal par plusieurs mécanismes immunologiques et inflammatoires :

- **Cytotoxicité des lymphocytes T CD8** : se fait par deux mécanismes dont l'un impliquant la libération des granules (perforines et granzymes) qui vont attaquer la cellule cible ; et l'autre impliquant la liaison de la protéine Fas de la cellule cible avec son ligand FasL du lymphocyte TCD8.

- **Réaction d'hypersensibilité retardée** : elle est inflammatoire localisée, induite par les cytokines secrétées par certaines lymphocytes TCD4 et par les macrophages.

- **Action des anticorps**: sur l'endothélium vasculaire du greffon.

- **Cytotoxicité anticorps dépendante** : ADCC (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) : certaines cellules à potentiel cytotoxique (macrophages, cellules NK) captent les complexes IgG-cellule cible. La libération d'enzymes lytiques au niveau des zones de contact induit une lésion de la cellule cible.

- **Afflux des cellules inflammatoires.**

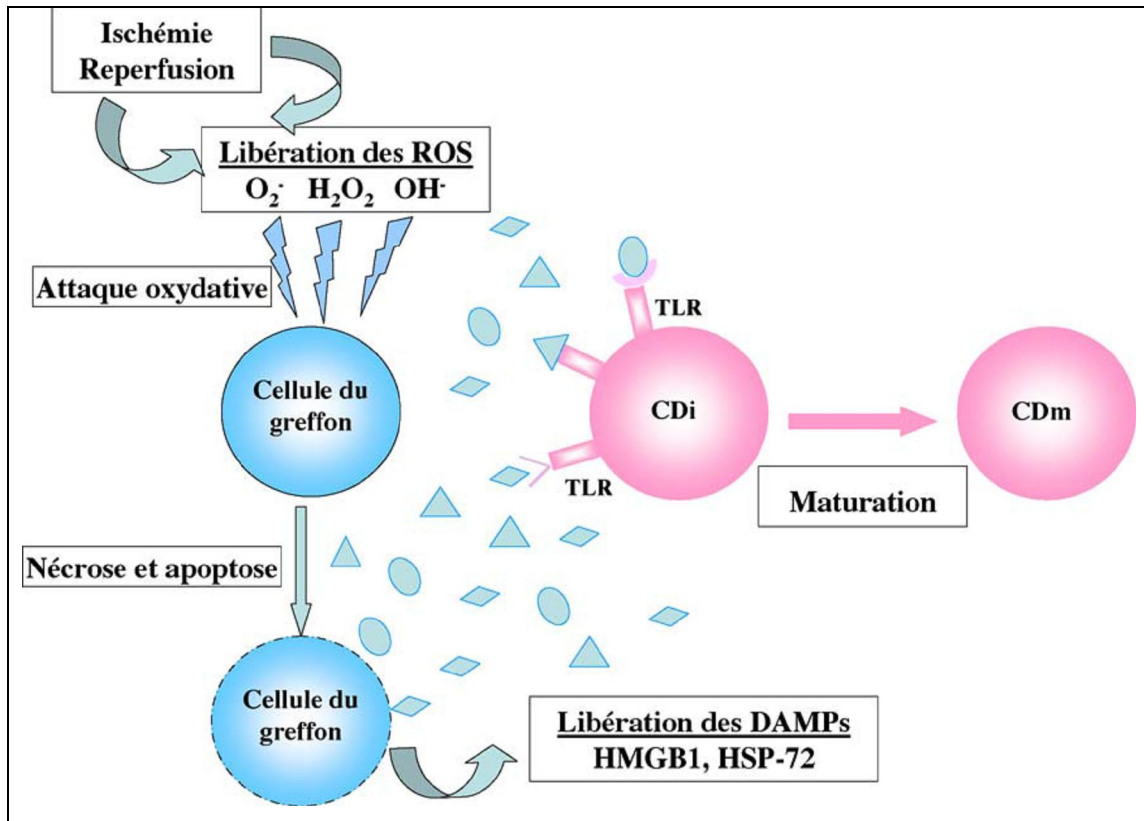
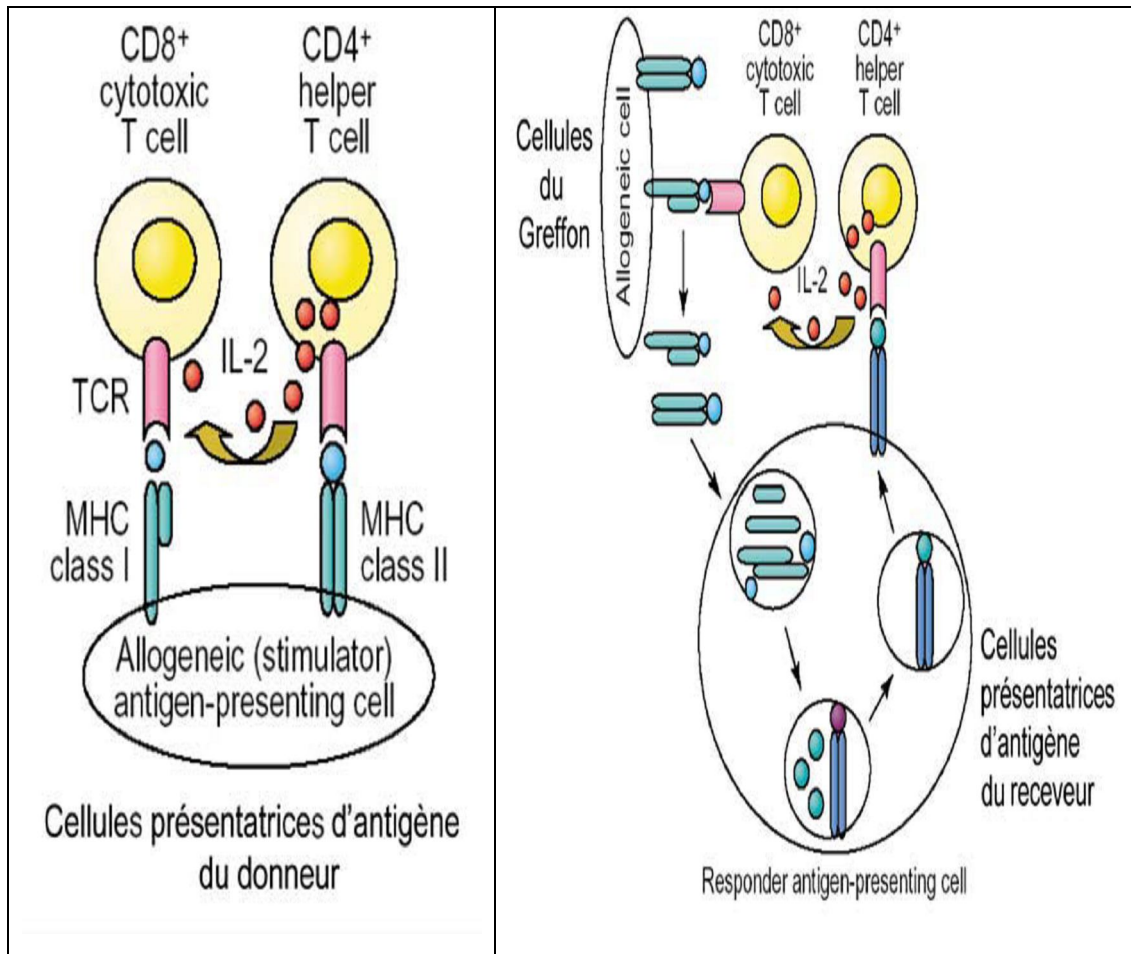


Figure 1 : mécanisme de l'immunité innée [14]



Figures 2a et 2b : respectivement reconnaissances directe et indirecte d'allo -antigènes [15]

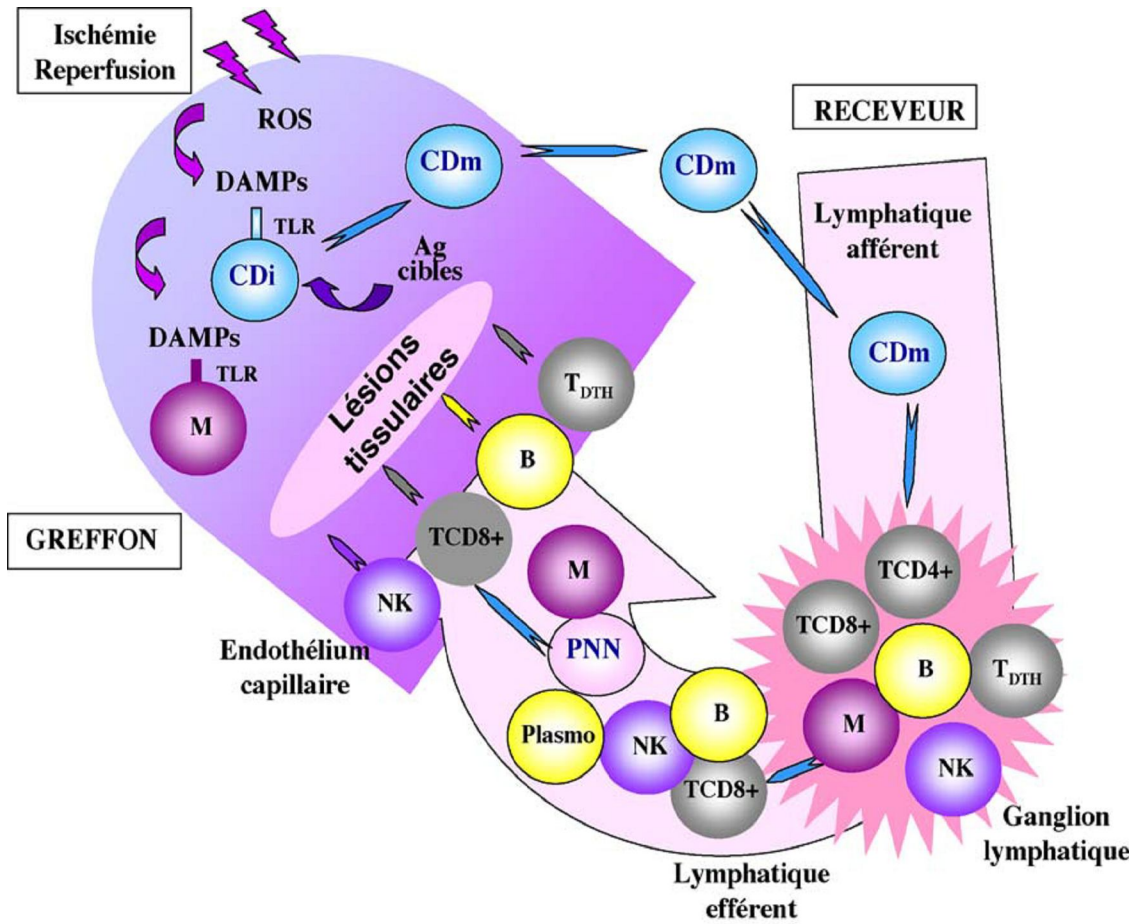


Figure 3: mécanisme de l'immunité adaptative [14]

ROS : Reactive Oxygen Species, O_2^- , H_2O_2 , OH^- , DAMPs : Damage Associated molecular pattern, TLR : Toll Like Receptor, CDi : cellule dendritique immature, CDm : cellule dendritique mature.

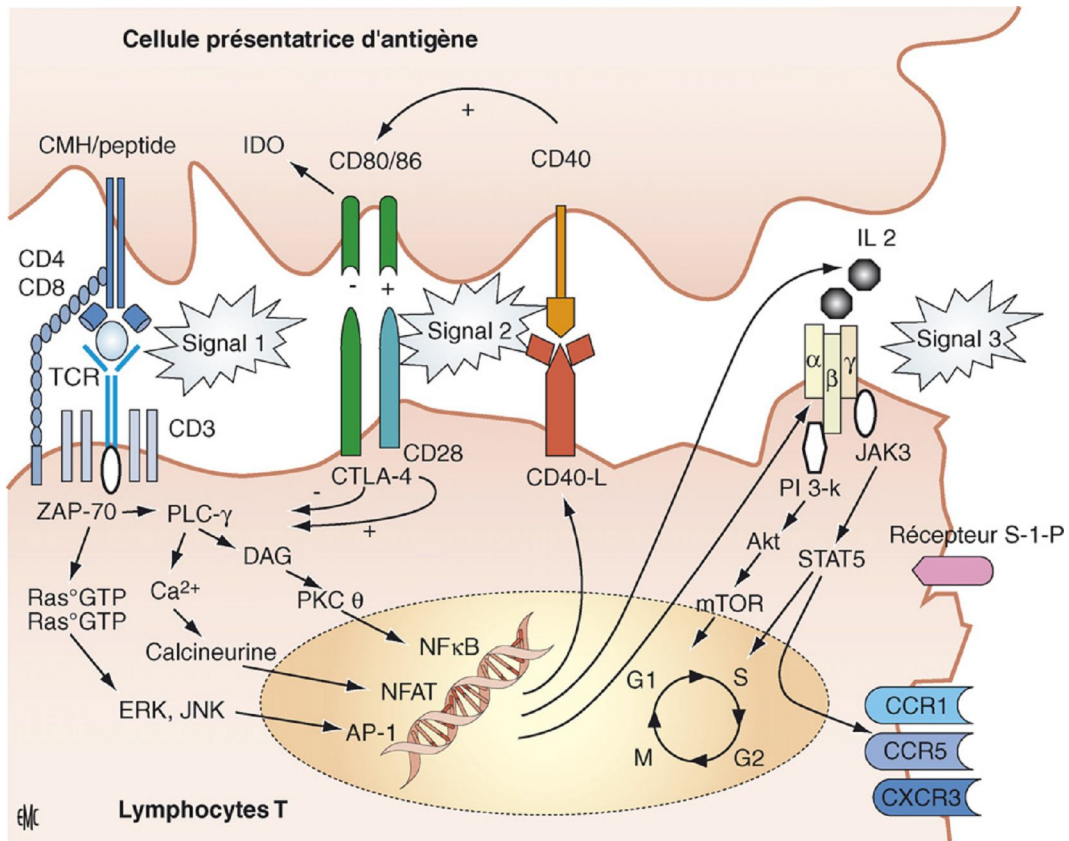


Figure 4: Représentation des différentes étapes de l'activation lymphocytaire T [16]

2- Les différents types de rejets

Il existe trois types de rejets d'allogreffes, classés selon leurs mécanismes et selon leurs délais d'apparition après la transplantation: rejet hyper aigu (intervention d'anticorps (Ac)), rejets aigus (réactions cellulaires et humorales) et rejets chroniques (mécanismes immunologiques et non-immunologiques).

2-1- Rejet hyper-aigu

Il se manifeste après quelques minutes jusqu'à quelques heures suivant le rétablissement de la continuité vasculaire. C'est une réaction de type humoral secondaire à l'activation du système complément par les Ac cytotoxiques (ADCC) préexistants chez le receveur et fixés sur l'endothélium vasculaire provoquant des lésions et entraînant la nécrose du greffon en quelques minutes, le plus souvent en cours de transplantation. Dans ce type de rejet le patient doit être détransplanté immédiatement.

Le rejet hyper-aigu implique la présence d'Ac anti-HLA qui généralement font suite à une transfusion, à une grossesse ou à une première transplantation [18].

2-2- Rejet aigu

Dans les conditions normales de traitements immunosuppresseurs, le rejet aigu survient essentiellement dans un délai de 4 mois après la transplantation, avec un pic de fréquence le 1er mois. Néanmoins, il peut s'observer à tout moment en cas d'arrêt de ces traitements. Le mécanisme de rejet aigu met en jeu des réponses immunitaires cellulaires et/ou humorales spécifiques des allo-antigènes (antigènes HLA) du donneur.

2-3- Rejet chronique

Le rejet chronique se développe sur de nombreuses années. Il fait intervenir des causes immunologiques et non immunologiques. Le rejet chronique est donc un processus continu de diminution de la fonction de l'allogreffe. Il s'agit de la néphropathie chronique du greffon. Les facteurs non immunologiques sont : l'âge du donneur, les lésions initiales de l'organe, le temps d'ischémie froide et les lésions de conservation, les infections (ex : pyélonéphrites), les obstructions, la néphrotoxicité des immunosuppresseurs, en particulier des ICN

(ciclosporine), les désordres métaboliques (diabète, dyslipidémie), l'hypertension artérielle, la récurrence de la néphropathie et les glomérulonéphrites de novo, les infections à Cytomégalovirus (CMV) [18,19].

Des facteurs immunologiques dont le mécanisme n'est pas totalement éclairci sont impliqués dans ce type de rejet : les épisodes de rejets aigus répétés et tardifs, et en particulier les rejets humoraux, l'infiltration tissulaire de lymphocytes et d'autres cellules de l'inflammation, la surproduction de cytokines, la production continue d'allo-Ac favorise l'artériopathie.

II. MOYENS THERAPEUTIQUES DE PRISE EN CHARGE DE LA GREFFE

A- Bilan immunologique pré-greffe

Pour éviter la réaction du système immunitaire contre le greffon (allo-réaction), le bilan immunologique vise la réalisation d'un appariement immunologique donneur-receveur le plus parfait possible en évitant d'amener des antigènes trop différents de ceux du receveur ou qui correspondent à des Ac existants chez celui-ci.

- **Appariement dans le système érythrocytaire ABO** : les antigènes du système ABO sont ubiquitaires et donc existent sur les cellules du greffon. La compatibilité ABO est de règle. L'incompatibilité ABO augmente de 10 à 20% le risque de rejet du greffon.

- **Appariement dans le système HLA** : un typage HLA du donneur et du receveur peut être réalisé, par une méthode sérologique, la lymphocytotoxicité dépendante du complément (LCT), qui permet d'identifier les antigènes exprimés à la surface des cellules. La situation idéale est celle où les deux partenaires sont HLA identique, mais des différences (miss matches) sont plus ou moins tolérées.

- **Etat d'immunisation du receveur** : la recherche des Ac anti HLA chez le receveur permet d'éliminer les donneurs qui possèdent les antigènes HLA correspondants et ainsi éviter le rejet hyperaigu. Cette recherche est réalisée sur des sérums stockés au cours de la période d'attente

de greffe et le sérum du jour. Les patients possédant de nombreux Ac à des taux élevés sont considérés comme hyperimmunisés et une population à haut risque immunologique [20,21].

- **Cross match HLA** consiste à mettre en présence les lymphocytes du donneur et les sérums du receveur. Il permet de tester in vitro la réactivité de l'un vers l'autre.

B- Techniques de désensibilisation

Chez les patients hyperimmunisés des stratégies visant la diminution des Ac circulants peuvent être mises en place :

- **La plasmaphérèse** : Les échanges plasmatiques sont utilisés comme méthode de désensibilisation dans les greffes rénales ABO ou HLA incompatibles,

- **Les immunoglobulines polyvalentes** et/ou Ac monoclonal anti-CD20 (Rituximab®)

- **La double filtration en cascade** (DFPP) permet de retirer sélectivement les immunoglobulines plasmatiques grâce à un second filtre et de restituer au patient le plasma et ses autres composants protéiques. Elle pourrait être utile chez un nombre limité de patients hyperimmunisés mais sa mauvaise tolérance hémodynamique ainsi que la perte importante d'albumine et de facteurs de coagulation limitent son utilisation [22].

C- Médicaments immunosuppresseurs

La transplantation rénale a pris un essor très important depuis l'instauration de traitements immunosuppresseurs de plus en plus efficaces et ayant des effets ciblés sur les mécanismes immunitaires d'activation lymphocytaire mis en jeu lors des réactions de rejet de greffon. Ces réactions sont contrôlées par des nombreuses avancées techniques concernant la conservation des organes, la chirurgie et les suites opératoires, le développement de la prévention, du diagnostic et du traitement des rejets et des infections qui permettent de contribuer à l'augmentation de la survie du greffon et des patients. Pour cette raison, les protocoles immunosuppresseurs associent souvent plusieurs drogues appartenant à des classes différentes pour augmenter l'efficacité antirejet.

1- Immunosuppresseurs à action globale

1-1- Les Anticorps polyclonaux : Thymoglobine®

La thymoglobuline (sérum anti-lymphocytaire ou anti-thymocyte globulin : ATG) est une globuline anti-lymphocytaire de lapin qui agit sur la reconnaissance et l'activation du lymphocyte T. Ses mécanismes d'action sont multiples [23]. Ces Ac entraînent une lymphopénie portant essentiellement sur les cellules T. Le mécanisme principal d'élimination est l'opsonisation des lymphocytes T et leur phagocytose par le système réticuloendothélial. Par ailleurs, une inhibition des phénomènes d'adhésion et de transduction du signal participe à l'action immunosuppressive. Enfin, de nouvelles données évoquent le rôle des sérums anti-lymphocytaires sur les lymphocytes B et les cellules dendritiques. Ces sérums anti-lymphocytaires contiennent de nombreux Ac dirigés contre les lymphocytes T ou B. La posologie est de 1 à 2 mg/kg/j et la durée de traitement est de 4 à 5 jours.

Les effets secondaires sont nombreux. Ils sont secondaires à l'injection d'une molécule xénogénique, permettant la libération de cytokines entraînant, 7 à 15 jours après l'injection, des manifestations allant des simples réactions fébriles à la maladie sérique par dépôt des complexes immuns circulants. L'administration préalable de corticoïdes atténue les réactions liées à la libération de cytokines.

1-2- Les Anticorps monoclonaux

1-2-1- L'anticorps anti-CD3 : Muromonab (Orthoclone OKT3®)

Le muromonab-CD3 (OKT3) se lie au complexe CD3 et provoque un syndrome de libération massive de cytokines, suivi d'une déplétion profonde et d'une altération fonctionnelle des lymphocytes T [24].

Il est utilisé à la dose de 5mg/j pendant 10 à 15 jours. Son efficacité peut être vérifiée par la recherche d'Ac libres et/ou par l'absence de cellules CD3+ dans le sang périphérique. Son principal problème est la tolérance, puisque la première dose est associée à un relargage de cytokines responsables d'un syndrome clinique impressionnant mimant un choc septique, avec comme symptômes : fièvre, frissons, vomissements, hypotension et parfois œdème

pulmonaire. L'administration de corticoïdes avant l'administration de muromonab prévient cette libération de cytokines et donc diminue les effets indésirables. Par ailleurs, une immunisation anti-OKT3 peut limiter son efficacité [25]. Pour ces raisons, bien que ce fut le premier Ac monoclonal à être utilisé, l'OKT3 n'est plus guère utilisé en pédiatrie, d'autant plus qu'il n'a pas montré de supériorité par rapport aux Ac polyclonaux. Il est donc utilisé de façon exceptionnelle dans le cadre de rejet aigu cellulaire particulièrement sévère ou récidivant.

1-2-2- L'anticorps anti-CD52: Alemtuzumab (Campath-1H): Mabcampath®

L'alemtuzumab est un Ac monoclonal humanisé dirigé contre la molécule CD52 qui est exprimée par toutes les cellules mononuclées sanguines. Il provoque une déplétion massive et durable du compartiment leucocytaire (lymphocytes T et B, des lymphocytes NK et des monocytes). La posologie est de 0,3 mg/kg avec 1 à 4 doses la première semaine. L'Alemtuzumab pourrait aussi, en association avec le sirolimus (SRL), permettre l'obtention d'une forme de tolérance immunitaire [26].

L'injection s'accompagne de signes généraux et de troubles digestifs nécessitant l'administration de corticoïdes et d'antiémétiques. La lymphopénie prolongée expose aux risques infectieux et de tumeurs. Les effets indésirables incluent, en plus des réactions de première dose, une neutropénie, rarement une pancytopenie et des risques d'auto-immunité [27]. Le risque majeur est celui de l'induction d'un état d'immunodépression sévère et prolongé.

1-2-3- L'anticorps anti-CD20 : Rituximab (Mabthera®)

Le Rituximab, un Ac monoclonal chimérique dirigé contre la molécule CD20, induit une déplétion des lymphocytes B naïfs et mémoires, mais est dépourvu de tout effet sur les plasmocytes [28]. Il est indiqué dans les rejets aigus humoraux. En revanche, la déplétion observée dans le sang périphérique persiste de nombreux mois après l'injection de l'Ac. Les complications sont principalement liées à une réaction de première dose.

1-3- Les immunoglobulines intraveineuses : Lymphoglobuline

La lymphoglobuline à base d'immunoglobulines équine anti-thymocytes humains, reconnaît la plupart des molécules impliquées dans la cascade d'activation des lymphocytes T au cours du rejet de greffe, tel que le récepteur des cellules T (TCR) et CD3, les molécules HLA de classe I, les corécepteurs CD4 et CD8, les molécules de coactivation ou molécules d'adhérence CD2, CD5, CD11a et CD18. Son effet immunosuppresseur intéresse les cellules circulantes et ganglionnaires.

Les immunoglobulines équine anti-thymocytes atteignent chez l'homme une concentration maximale de 225,5 mg/L en moyenne, avec une demi-vie d'élimination de 28 jours et un volume de distribution de 4,6 l. La clairance est de 0,14 l/j. La lymphoglobuline est généralement utilisée dans le cadre de protocoles thérapeutiques associant plusieurs immunosuppresseurs. La posologie varie selon l'indication. Pour prévenir un rejet de greffe, on recommande 10 mg/kg/j pendant 10 jours et cela, dès le jour de la transplantation. Ce traitement peut être interrompu sans diminution préalable de la dose. La posologie est augmentée de 10 à 20 mg/kg/j jusqu'à disparition des signes cliniques et biologiques lorsqu'il s'agit de traiter le rejet de greffe [29].

Les réactions indésirables les plus fréquentes, liées à l'utilisation de lymphoglobuline, surviennent après la première ou la seconde dose dite « syndrome de la première dose ». Celui-ci associe souvent fièvre, frissons, prurit et érythème, hyper- ou hypotension. La prémédication par corticostéroïdes et antihistaminiques et la diminution de la vitesse de perfusion préviennent ou atténuent cette réaction. Des réactions allergiques vraies peuvent être observées avec leurs manifestations cutanées ou respiratoires. Elles peuvent être sévères, à type de choc anaphylactique et/ou d'œdème laryngé avec hypotension sévère et/ou détresse respiratoire. Elles contre-indiquent quelque soit leur intensité toute administration ultérieure du produit. Une réaction retardée à type maladie sérique peut être observée 5 à 15 jours après l'initiation du traitement. Elle correspond à l'immunisation du patient contre les immunoglobulines équine, puis la formation et le dépôt de complexes immuns [30].

2- Immunosuppresseurs à action sur les lymphocytes T

2-1- Les inhibiteurs du premier signal

2-1-1- Inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus)

Les inhibiteurs de la calcineurine bloquent la transduction du premier signal. Ils constituent la pierre angulaire des traitements immunosuppresseurs des patients transplantés. Les 2 principaux médicaments de cette catégorie sont la Ciclosporine (CsA) et le Tacrolimus (TRL). La CsA est isolée à partir de la *Tolypocladium inflatum* Grams : représentée par Sandimmun® (injectable, solution buvable, capsules), Néoral® (capsules, solution buvable). Le TRL est un antibiotique de la famille des macrolides. Malgré une structure différente il a un mode d'action similaire à celui de la CsA. Avec comme spécialité : Prograf® (gélules, injectable).

1- Mécanismes d'action

L'action des inhibiteurs de la calcineurine passe par leur fixation intracellulaire sur leurs cibles protéiques spécifiques de la famille des immunophilines : la cyclophiline (CyP) pour la CsA et la FK binding protein 12 (FKBP12) pour le TRL. Ces protéines sont des enzymes, ou romatases, qui sont impliquées dans l'assemblage des protéines. Les complexes CsA-cyclophiline (ou tacrolimus-FKBP12) ainsi formés se lient à la calcineurine et bloquent son action par phénomène allostérique. En bloquant la translocation de NF-AT dans le noyau, les inhibiteurs de la calcineurine inhibent la synthèse d'IL2 et des produits d'activation précoce (c-myc, l'IL3, l'IL4, le GM-CSF, le TNF- α et INF- γ) (Figure 5) [31].

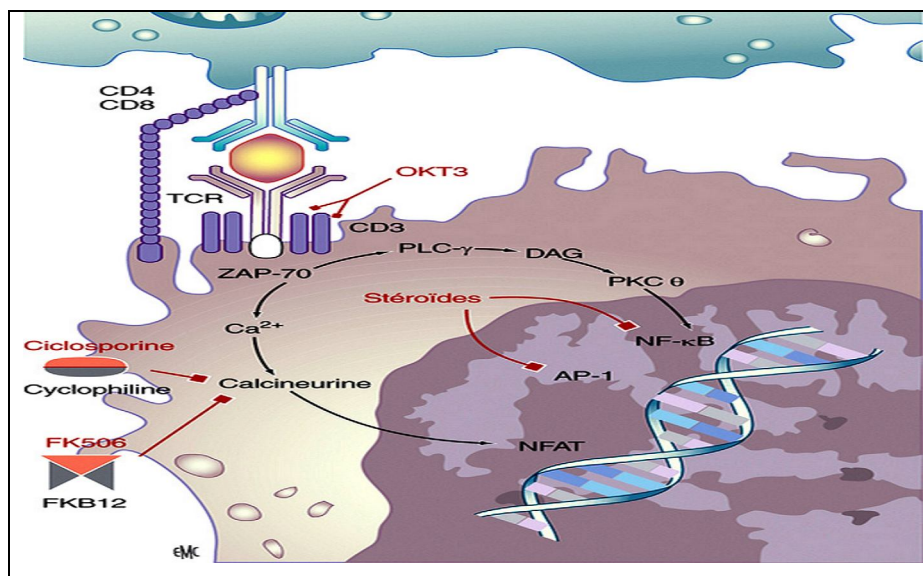


Figure 5 : Les voies de signalisation en aval du récepteur des lymphocytes T (TCR)

2- La Ciclosporine A

La CsA possède une forte variabilité pharmacocinétique intra et inter-individuelle. Elle est caractérisée par une biodisponibilité faible et variable et par le rôle prépondérant de la fonction hépatique dans le métabolisme et l'élimination. Cette variabilité nécessite la mise en œuvre du suivi thérapeutique des concentrations de la CsA dans les liquides biologiques des patients afin de déterminer la posologie individuelle optimale. Cette démarche est nécessaire, au vu de la fourchette thérapeutique étroite pour obtenir la meilleure efficacité clinique tout en diminuant la survenue d'effets indésirables.

La CsA est une molécule très lipophile dont l'absorption orale est incomplète. Représentée par Sandimmun® et Néoral® ces deux spécialités ne sont pas bioéquivalentes :

La CsA était autre fois commercialisée sous forme de Sandimmun®. Néoral®, forme en microémulsion a progressivement remplacé le Sandimmun®. Sa biodisponibilité orale est meilleure de 30 % par rapport à celle de Sandimmun® et plus régulière pour chaque individu, T1/2 = 8h, Cmax en 1 h de moins que le Sandimmun®. Les formes capsule et solution buvable sont bioéquivalentes. De plus, la forme micronisée de Néoral® rend l'absorption de la CsA peu dépendante des sels biliaires, des enzymes pancréatiques et de l'absorption des aliments.

La CsA fait partie des médicaments faisant l'objet du suivi thérapeutique systématique. Lors de la phase d'adaptation de la posologie, la mesure de la CsA résiduelle (C0 : la mesure effectuée le matin, douze heures après la prise vespérale de ciclosporine et juste avant la prise matinale) est accompagnée de la mesure du C2 (2^{ème} heure après la prise) et celle de l'aire sous la courbe (ASC₀₋₄ ou AUC₀₋₄) mesurée au cours des 4 premières heures suivant la prise. La mesure précoce de l'AUC en période post-greffe est significativement associée au rejet aigu. Lors de la phase de surveillance, la mesure de la CsA peut être réalisée simplement en résiduelle (C0), plus facile à mettre en œuvre et permettant la surveillance de la variabilité et de la tolérance ainsi que la détection des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques.

L'administration intraveineuse conduit à une absorption complète et immédiate. Toute fois, elle ne peut être employée à long terme (incompatibilité avec le traitement ambulatoire). De plus des chocs anaphylactiques sont possibles du fait de l'excipient. Cette voie d'administration est utilisée pendant la période post-opératoire immédiate, pour obtenir un niveau d'immunosuppression rapide et correcte. Dès que la fonction gastro-intestinale s'améliore et permet d'atteindre un taux sanguin de CsA situé dans la zone thérapeutique, un relais par la voie orale peut être entrepris [32].

Après administration orale de la CsA, l'élimination sanguine est biphasique avec une première phase alpha rapide (temps de demi-vie 1,2h), suivi d'une deuxième phase beta plus longue (6 à 20 h). Cette dernière présente d'importantes variations (8 heures-59 heures). La CsA est initialement administrée à la dose de 6 à 15 mg/kg/j, avec décroissance progressive vers les doses d'entretien comprises entre 2 et 6 mg/kg/j, seule ou associée à d'autres immunosuppresseurs. Une adaptation de la posologie doit être réalisée en entretien en fonction de la concentration sanguine de CsA et du rapport efficacité/tolérance. Lorsque la CsA est le premier traitement immunosuppresseur utilisé, elle doit être administrée 4 à 12 h avant la greffe.

L'utilisation de la CsA a permis une amélioration de la survie des greffons et des patients par rapport aux autres traitements (corticoïdes et azathioprine) [33,34].

La CsA peut entraîner de nombreux effets indésirables : les risques infectieux, le risque carcinologique, les complications spécifiques telles que la néphrotoxicité aiguë ou chronique,

l'hépatotoxicité, l'hypertension artérielle (50-60% des patients traités par CsA), une hyperlipidémie, une hypercholestérolémie, une toxicité neurologique [23, 35, 36].

3- Le Tacrolimus (Prograf®)

Le Tacrolimus a une forte variabilité intra et inter-individuelle, une absorption orale incomplète, et une biodisponibilité orale de 25%, avec des pics sériques en une et trois heures après ingestion orale.

Le TRL est largement métabolisé principalement par CYP450 3A4 du foie et de l'intestin. Il existe donc plusieurs métabolites dont un seul présente une activité immunosuppressive similaire à celle du TRL. L'élimination du TRL est biliaire à plus de 98%, et pour moins de 2% rénale. La demi-vie d'élimination est longue (T_{1/2} :11-46 heures) et sujet à des nombreuses variations inter-individuelles. Chez les sujets transplantés, ce temps est altéré par la variation possible de certains paramètres physiologiques (clairance hépatique ou rénale, protidémie ou hématoците), sa demi-vie n'est plus que de 12-16 heures.

En posologie initiale, chez l'adulte et l'enfant, la dose orale est de 0,3 mg/kg/j, administrable dès les 24 h post-transplantation. Cette dose est ramenée à 0,2 mg/kg/j pour les patients recevant un traitement d'induction par le sérum anti-lymphocytaire. Par voie injectable, les doses sont de 0,05 à 0,1 mg/kg/j pour l'adulte et 0,075 à 0,1mg/kg/j chez l'enfant.

En traitement d'entretien, quelle que soit la voie d'administration, les posologies sont ajustées pour obtenir une concentration sanguine résiduelle cible de Prograf® inférieure ou égale à 20ng/mL en début de traitement (2 à 3 mois) puis à 15ng/mL. Lorsque le traitement est administré par voie injectable, il doit être perfusé sur 24 h, s'il est administré par voie orale, la posologie quotidienne est répartie en deux prises. L'administration intraveineuse ne devant pas être poursuivie au-delà de 7 jours, le relais de la voie orale sera entrepris dès que possible. Même si les mécanismes d'action sont communs entre les deux ICN, leur valeur respective en termes d'efficacité reste un sujet de controverse. Les études initiales ont montré une supériorité du TRL sur la CsA sous sa forme « classique » en termes d'incidence de rejet [37]. Cependant, l'utilisation de la forme non-microémulsion et d'autres biais laissent planer un doute sur la démonstration rigoureuse de cette supériorité. Une étude récente, non exempte de critiques méthodologiques, vient d'être publiée. Portant sur plus de 1500 patients, elle montre

une meilleure efficacité du TRL comparé à la CsA [38]. D'autres études ne retrouvent pas une telle différence [39].

La toxicité du TRL est voisine de celle de la CsA, avec des troubles rénaux et neurologiques (tremblements, céphalée et plus rarement convulsions, encéphalopathie ou psychose), des troubles digestifs, hématologiques, métaboliques (acidose, hyperglycémie ou hyperkaliémie), cardiaques (cardiomyopathies).

La néphrotoxicité est l'effet secondaire le plus redoutable des ICN. Des données récentes indiquent que le TRL induit moins d'HTA que la CsA [40,41]. Le TRL est dépourvu d'effet hypercholestérolémiant, à telle enseigne que la conversion au TRL de patients transplantés hypercholestérolémiques sous CsA permet le plus souvent de corriger ce trouble métabolique [42]. L'incidence des pathologies cardiovasculaires étant très accrue chez les patients greffés, l'absence d'effet hypercholestérolémiant du TRL pourrait donc s'avérer bénéfique au long cours. En plus des effets secondaires communs aux ICN, l'utilisation du TRL est associée à une augmentation du risque de survenue d'une néphropathie à virus BK pouvant conduire à la perte du greffon [43].

2-1-2- L'anticorps anti-CD3 humanisé non mitogénique (hOKT3g1)

A l'étude en transplantation rénale, il intervient également dans la modulation du premier signal. Cet Ac est non déplétant et semble capable de bloquer l'activation complète des lymphocytes T. Il induirait l'anergie des cellules naïves, réduirait le potentiel effecteur des cellules mémoires et favoriserait l'expansion des cellules régulatrices.

2-2- Les inhibiteurs du second signal

2-2-1- Inhibiteurs de la synthèse des cytokines : Glucocorticoïdes

- Mécanisme d'action

Les glucocorticoïdes, dont l'utilisation remonte aux années 1960, sont un des piliers du traitement dans la greffe rénale. Ce sont de puissants anti-inflammatoires, agissant comme agonistes des récepteurs glucocorticoïdes intracellulaires. Leurs mécanismes d'action sont complexes [44], le plus important est l'inhibition des facteurs de transcriptions (AP-1, NF- κ B) aboutissant à la diminution de la synthèse des cytokines [IL1, IL2, IL6, Interferon- γ (INF- γ)].

- Indication clinique

Les corticoïdes sont utilisés en transplantation, à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/j, dose diminuée progressivement. La dose finale varie entre 5 mg et 15 mg/j. Ils peuvent être arrêtés après le troisième mois. Les corticoïdes sont également utilisés pour le traitement curatif des épisodes de rejet aigu prouvé.

- Les effets indésirables

Les effets indésirables sont liés à leur utilisation au long cours. Ils sont à type de troubles métaboliques (diabète), de susceptibilité aux infections, d'ostéoporose, de troubles du comportement, de retard de cicatrisation, d'hypertension et d'hyperlipidémie.

2-2-2- Inhibiteurs de la costimulation

Le Belatacept® est une protéine de fusion, associant la molécule CTLA-4 avec le fragment Fc d'une IgG [45]. Son mode d'action est double. D'une part, cette protéine entre en compétition avec la molécule de costimulation CD28 des lymphocytes, bloquant ainsi le second signal. D'autre part, elle délivre un signal immunosuppresseur aux cellules présentatrices d'antigènes, notamment par l'induction de l'enzyme indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO).

Une étude de phase II a montré une supériorité d'un traitement par Belatacept® par rapport à un traitement par cyclosporine dans la période initiale après la transplantation rénale [46]. En particulier, la fonction rénale des patients traités par Belatacept® est meilleure que la fonction des patients recevant de la CsA, sans augmentation de l'incidence de rejet aigu. Des études de phase III sont en cours et devraient permettre l'utilisation clinique de cette nouvelle approche.

2-3- Les inhibiteurs du troisième signal

2-3-1- Inhibiteurs du signal de prolifération (inhibiteurs du mTOR) (ISP)

Les ISP, bloquent une voie de signalisation, en aval des récepteurs de l'IL2 et de l'IL15 [47]. Pour être actif, ils doivent se lier, comme le TRL, à la protéine immunophiline FKBP12 mais n'ont aucun effet sur la phosphatase calcineurine. Les ISP sont représentés par Sirolimus (SRL) et son dérivé hydroxylé en 40 : l'Évérolimus (RAD). Tous deux présentent de

nombreuses similitudes, pondérées pour l'essentiel par des variations d'ordre pharmacocinétique. Le sirolimus = rapamycine = Rapamune® : comprimés enrobés, solution buvable et l'Évérolimus = Zortress® sont des macrolides dont la structure est très proche de celle du SRL, mais dont le mécanisme d'action est complètement différent [48]. En se fixant sur le FKBP12, il inhibe la prolifération cellulaire induite par les cytokines telles que l'IL2, l'IL3, l'IL4 et l'IL6 par une voie indépendante du calcium. Il bloque le cycle cellulaire en phase G1.

L'absorption du SRL est rapide, le pic de concentration plasmatique est atteint normalement en 1h et en 2h chez les greffés rénaux. Il a une demi-vie de 62h, utilisé en une seule dose quotidienne, mais nécessite une dose de charge pour atteindre rapidement les concentrations à l'état d'équilibre. Le RAD présente un profil pharmacocinétique et une stabilité légèrement plus favorable avec une meilleure biodisponibilité orale (16 %) que le SRL. (10 %). En outre, la demi-vie de RAD étant plus courte, l'utilisation clinique en est d'autant plus aisée, même si une administration deux fois par jour est nécessaire.

Les effets secondaires sont les infections, le retard de reprise de fonction (RRF), les cancers, les complications hématologiques (thrombocytopenie, anémie, leucopenie, troubles de la coagulation), les complications métaboliques (hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hyperphosphorémie et hypokaliémie).

Les ISP sont indiqués dans la prévention du rejet de greffe rénale chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré, l'Évérolimus doit être utilisé en association avec d'autres immunosuppresseurs (la CsA et des corticoïdes). Le SRL est utilisé aussi en traitement d'initiation et peut être poursuivi en traitement d'entretien si la CsA est arrêtée dans les 3 à 12 mois suivant la greffe.

Les doses actives recommandées sont faibles : 2 à 5 mg une fois par jour pour le SRL, et 1,5 mg par jour en deux prises pour l'Évérolimus.

2-3-2- Anticorps monoclonaux non déplétants : anti CD25

Actuellement, les Ac utilisés de façon habituelle après transplantation rénale sont les Ac anti-CD25, c'est à dire dirigés contre le récepteur de l'IL2. Ces Ac ne sont responsables que d'une déplétion lymphocytaire limitée.

Deux Ac, l'un chimérique (Basiliximab) et l'autre humanisé (Daclizumab) ont récemment démontré leur efficacité et leur tolérance. Les études initiales de ces traitements ont montré qu'ils diminuaient de façon significative l'incidence de rejet aigu par rapport à un placebo [49–51]. Le Basiliximab a un T1/2 de 7 ± 3 jours et le Daclizumab T1/2 = 20 jours. La posologie est de 20 mg avant la transplantation (jours 0) et de 20 mg en post-transplantation (jour 4).

Les effets secondaires sont une augmentation des infections et du risque de tumeurs.

Une étude prospective randomisée a comparé un traitement par globulines anti-lymphocytaires à un traitement monoclonal anti-récepteur de l'IL-2 (le basiliximab) [52]. Après 12 mois de suivi, l'incidence de rejet aigu, surtout corticorésistants, a été plus faible dans le groupe recevant des Ac polyclonaux (respectivement 15,6 vs 25,5 %, $p = 0,02$ et 1,4 vs 8,0 %, $p = 0,005$). Il semble donc que pour les patients à risque élevé de rejet ou à risque de RRF du greffon, un traitement d'induction biologique par Ac polyclonaux déplétants pourrait être plus intéressant.

D'autres études ont montré que dans une population à moindre risque de rejet, les deux stratégies donnaient des résultats comparables avec un profil de tolérance plus acceptable pour les Ac anti-CD25 [53,54].

2-3-3- La molécule CP-690,550

La molécule CP-690,550 bloque la kinase JAK3, couplée à la chaîne γ , commune aux récepteurs des cytokines IL2, IL4, IL7, IL9, IL15 et IL21. La voie de signalisation dépendante de STAT5 est tout particulièrement affectée par cette inhibition. Il en résulte un effet anti-prolifératif et une réduction de l'expression de cytokines et chémokines. Dans l'essai de phase II, l'incidence de rejets aigus et le niveau de fonction rénale étaient comparables chez les patients traités par CP-690,550 et par le TRL [55]. Chez les patients traités avec les plus fortes doses, les complications infectieuses étaient en revanche plus fréquentes (maladie à CMV et néphropathie à BK virus) [56].

2-4- Les inhibiteurs du quatrième signal

Ils inhibent la synthèse de l'acide désoxyrobonucléique (ADN) et par conséquent la prolifération des lymphocytes T et B.

2-4-1- Inhibiteurs de bases puriques

1- Azathioprine

L'Azathioprine (AZA) ou Imurel®, existe sous forme de comprimés et sous forme injectable.

L'action de l'AZA porte d'avantage sur les cellules T que sur les cellules B. Le mécanisme d'action est complexe, par inhibition de la synthèse de novo des purines et perturbation de leur inter-conversion bloquant la synthèse de l'ADN et le passage en phase S.

L'AZA est métabolisé, en présence de glutathion, en 6-mercaptopurine qui est métabolisée principalement en acide thioinosinique et les nucléotides dérivés de la 6-thioguanine qui sont actifs. Ils entraînent des cassures chromosomiques ainsi que des anomalies des acides nucléiques. Il s'en suit une synthèse d'ADN et d'ARN anormaux par remplacement des nucléotides physiologiques. La prolifération cellulaire est inhibée ainsi que les fonctions des lymphocytes. L'AZA est plus immunosuppressive que la 6-mercaptopurine.

L'efficacité thérapeutique et la toxicité de l'AZA sont secondaires aux caractéristiques des différentes étapes de son métabolisme, qui est essentiellement hépatique. Les propriétés pharmacocinétiques sont les suivantes : la demi-vie de l'AZA est de 4,5 à 5 h, de la 6-mercaptopurine est d'environ 1 h, des autres métabolites ≈ 5 h. L'absorption orale est totale. La concentration maximale est obtenue en 2 h. C'est un médicament qui traverse le placenta et passe dans le lait maternel.

La toxicité de l'AZA est hépatique et médullaire. La myélotoxicité porte surtout sur la lignée granuleuse, avec une leucopénie et plus rarement une thrombopénie. Le traitement peut induire une anémie macrocytaire [57]. L'AZA est responsable d'hépatites cholestatiques réversibles, de pélioses, de maladies veino-occlusives ou d'hyperplasie nodulaire régénérative. Le rôle favorisant d'une co-infection virale B ou C est probable [58].

L'AZA est utilisé comme traitement adjuvant dans la greffe rénale. Il s'est également avéré efficace dans le traitement de rejets corticorésistants. Il est utilisé à la dose de 2 mg/kg/j

à 3 mg/kg/j. Les posologies les plus élevées sont données lorsque l'AZA est associée à la seule corticothérapie. Par contre, en association avec la CsA ou le TRL, les posologies doivent être plus faibles, entre 1 et 2 mg/kg [57].

2- Les inhibiteurs de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH)

Cette famille d'inhibiteurs comprend le Mycophénolate de sodium : Mifortic® et le Mycophénolate mofétil (MMF) : cellcept®.

Le MMF est une prodrogue de l'acide mycophénolique (MPA). L'acide mycophénolique est un inhibiteur réversible, non compétitif de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH : enzyme impliquée dans la synthèse des nucléotides guanosidiques). Il bloque ainsi la conversion de IMP (inosine monophosphate) en GMP (guanosine monophosphate) et le métabolisme des purines. Il en résulte une réduction des lymphocytes T et B et une inhibition de la réponse lymphocytaire. L'absorption du MMF est rapide et complète avec une biodisponibilité variable, de l'ordre de 94%, fonction de la prise concomitante d'aliments. La demi-vie du MPA est d'environ 16 h.

Les effets secondaires sont à type de troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements, gastrites, ulcérations duodénales, coliques, douleurs abdominales, voire hémorragies digestives hautes), généralement réversibles à l'arrêt ou à la diminution des doses [59]. De plus, une toxicité hématologique (leucopénie, et thrombopénie) est également fréquente.

La dose de MMF utilisée habituellement est de 2 g/j (en deux prises), en transplantation rénale toujours associé avec d'autres immunosuppresseurs (corticoïdes, ICN). La dose recommandée de Myfortic est de 720 mg deux fois par jour. Trois études multicentriques, contrôlées, randomisées en double aveugle, regroupant 1493 patients receveurs d'allogreffe rénale, ont testé l'efficacité du MMF [60]. Celles-ci ont toutes montré que l'utilisation du MMF en comparaison avec un placebo ou l'AZA permet de diminuer de façon significative les épisodes de rejet aigu. Le MMF est de plus en plus utilisé à la place de l'AZA dans le traitement d'entretien mais s'est également avéré efficace dans le traitement des rejets corticorésistants [61].

2-4-2- Inhibiteurs de bases pyrimidiques

Le Léflunomide, un malononitrilamide, inhibe l'activité de l'enzyme dihydroorotate déshydrogénase (DHOH), enzyme clé de la synthèse des bases pyrimidiques. Compte tenu de l'absence d'indication précise, les connaissances actuelles nous montrent qu'il a pu être utilisé dans certains cas pour la prévention de rejet aigu après transplantation rénale avec une posologie de 4mg/kg/j par voie orale en deux prises quotidiennes. En plus de son action dans le traitement de polyarthrite rhumatoïde, le léflunomide présenterait également une efficacité antivirale contre le CMV ou le virus BK [62].

3- Immunosuppresseurs à action sur l'adhésion et l'infiltration du greffon par les lymphocytes:

- **Immunosuppresseurs empêchant l'adhésion :** anti-LFA1, anti-VLA4, les corticoïdes diminuent la synthèse des protéines d'adhérence et des chimiokines et favorisent l'apoptose des lymphocytes ayant infiltrés le greffon.

- **Immunosuppresseurs empêchant l'infiltration des lymphocytes sur l'endothélium du greffon :** FTY 720 (inhibiteurs de récepteur sphingosine-1-phosphate: S1P₁).

Le FTY 720 bloque le récepteur de S1P₁, qui est internalisé, provoquant une séquestration des lymphocytes dans les ganglions [16].

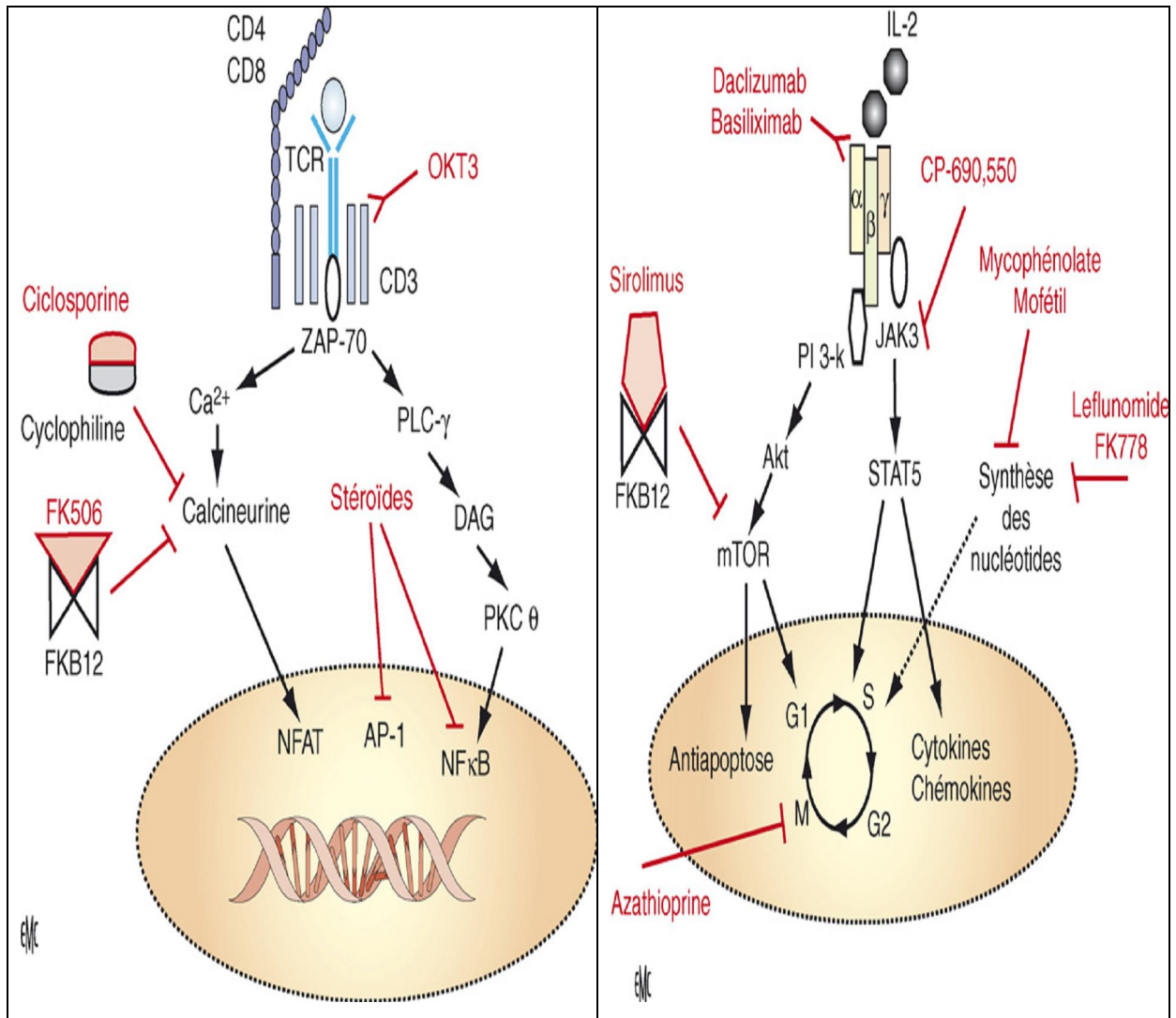


Figure 6 : Sites d'actions des différents immunosuppresseurs [16].

III- STRATEGIE IMMUNOSUPPRESSIVE CLASSIQUE

Compte tenu de la multiplicité des traitements possibles et de leur association, il n'est pas possible de définir de règles absolues. Aussi ce chapitre ne fera que poser les bases des choix possibles en donnant un aperçu des traitements les plus souvent utilisés.

En transplantation, les immunosuppresseurs ont toujours été utilisés en association pour diminuer la toxicité spécifique de chaque molécule et pour permettre de bloquer le système immunitaire à différents niveaux.

Historiquement, les schémas immunosuppresseurs ont associé des stéroïdes à fortes doses prolongées et l'AZA à la dose de 3mg/kg/j. Les complications des stéroïdes étaient fréquentes [63]. De plus, avec ce traitement, l'incidence de rejet aigu dépassait largement 50 % dans la première année et le taux de survie des greffons à un an avoisinait à peine les 50 %. Vers la fin des années 1970, les sérums anti-lymphocytaires furent utilisés en traitement dit d'induction à la phase toute initiale de la transplantation. Les sérums anti-lymphocytaires permirent une diminution de l'incidence du rejet aigu au prix de complications infectieuses, en particulier virales et de maladies sériques [64,65]. Au début des années 1980, la CsA fut introduite, entraînant une diminution de l'incidence du rejet aigu. L'utilisation de celle-ci a permis une amélioration très significative de la survie des greffons à un an post-transplantation [33,34].

Actuellement, les différentes molécules immunosuppressives disponibles rendent difficiles des propositions consensuelles de stratégies immunosuppressives. Les protocoles classiques sont mis en place selon le profil des patients et des donneurs: l'âge et l'état d'immunisation du patient, l'état du donneur (vivant ou en mort encéphalique), les groupes, du patient et du donneur, dans le système ABO. Des protocoles particuliers sont utilisés soit en période initiale à l'occasion d'un retard au démarrage du greffon, d'un rejet humoral précoce, ou d'un rejet infra-clinique, soit plus tard lors d'un rejet chronique, d'une néphropathie chronique du greffon ou de la survenue d'un cancer.

La stratégie classique inclue une phase initiale « induction » avec une immunosuppression plus forte suivie d'une phase de maintenance ou d'entretien. Celle-ci se poursuit durant toute

la vie du transplanté, l'immunosuppression à cette phase étant adaptée au cas par cas, associe le plus souvent un, deux ou trois médicaments immunosuppresseurs voire quatre.

A- Traitement d'induction

Le traitement d'induction fait appel à l'utilisation d'Ac monoclonaux non déplétants dirigés contre l'IL2R (basiliximab et daclizumab) ou polyclonaux déplétants (ATG) avant l'implantation du greffon, pour diminuer la réponse immunitaire du receveur : la reprise retardée de la fonction (RRF) et l'incidence du rejet aigu.

Actuellement, il n'y a pas de consensus sur l'utilisation systématique ou non des Ac monoclonaux ou polyclonaux. Les études menées sur le choix du traitement d'induction montrent que les inhibiteurs de l'IL2R sont bien tolérés et spécifiques, avec une posologie de 20 mg avant la transplantation (Jour 0) et 20 mg au jour 4. Cependant l'ATG est privilégiée dans des situations à haut risque immunologique et en cas d'ischémie froide prolongée. Sa posologie est de 1 à 2 mg/kg/j et la durée de traitement est de 4 à 5 jours. Le risque avec l'ATG est l'infection à CMV qui se voit dans 30 % des cas [66]. Par conséquent, un traitement d'induction par ATG est toujours accompagné d'un traitement prophylactique contre le CMV, ce qui offre en plus l'avantage de réduire l'incidence du rejet aigu [67].

Certaines équipes proposent un traitement court par globulines anti-lymphocytes ou Ac anti-CD25 (anti IL2R), au cours des premiers jours ou semaines suivant la transplantation. Cette stratégie pourrait permettre de réduire rapidement la corticothérapie et de retarder et/ou de diminuer la posologie initiale des traitements par ICN et potentiellement, diminuer leur néphrotoxicité initiale [68,69].

B- Immunosuppression initiale et de maintenance

Le traitement initial et d'entretien fait appel à l'association de plusieurs immunosuppresseurs. La majorité des protocoles associent une corticothérapie, un agent antiprolifératif (AZA ou MMF) et les ICN. Parmi les ICN, la CsA : avec des doses initiales comprises entre 6 à 15 mg/kg/j et des doses d'entretien entre 2 et 6 mg/kg/j ou le TRL : 2 x 0,05mg/kg/j.

Les corticostéroïdes sont prescrits à doses modérées de 1 à 2 mg/kg/j, diminuées progressivement dans le traitement préventif du rejet [70,71].

Parmi les anti-prolifératifs, le plus utilisé est le MMF, administré à la dose de 2x1g/j, et dont l'efficacité réside dans la prévention du rejet aigu. L'AZA utilisé à la dose de 2 à 3 mg/kg/j, est de plus en plus réservé aux patientes désirant une grossesse. Les ISP (2 à 5 mg une fois par jour pour le SRL, et 1,5 mg par jour en deux prises pour l'Évérolimus), classe plus récemment introduite, ont un effet anti-prolifératif bénéfique à long terme sur la néphropathie d'allogreffe et les proliférations tumorales, mais délétère à court terme en entraînant un retard de cicatrisation. Ils sont parfois utilisés par certaines équipes soit en association avec les ICN, soit en remplacement de ces derniers, soit en conversion après une phase initiale de traitement avec des ICN [72,73].

Les ICN, représentés au départ par la CsA puis par le TRL, entraînent une diminution de l'incidence du rejet aigu se traduisant elle-même par une augmentation très significative de la durée de survie du greffon à 1 an post-transplantation [74,75]. C'est quasiment la seule fois dans l'histoire de la transplantation qu'une molécule apportait un bénéfice aussi net. L'avènement de la CsA permit ainsi de dessiner trois principaux schémas thérapeutiques, avec ou sans induction :

- les trithérapies d'emblée : stéroïdes-CsA-AZA ;
- les quadrithérapies d'emblée: sérum antilymphocytaire-stéroïdes-AZA-CsA, plus particulièrement réservées aux patients à haut risque immunologique ;
- les quadrithérapies séquentielles: sérum antilymphocytaire-stéroïdes-AZA avec introduction retardée de la CsA pour éviter la néphrotoxicité initiale.

De plus, l'introduction de la CsA permet une diminution significative des doses de stéroïdes [76]. La tendance est donc à la minimisation, soit des stéroïdes lorsqu'ils n'ont pas déjà été interrompus, soit des ICN. Il est également possible de remplacer un ICN par un inhibiteur de mTOR afin de profiter de l'absence de néphrotoxicité et des propriétés anti-tumorales de cette nouvelle classe.

IV- STRATEGIES IMMUNOSUPPRESSIVES D'EPARGNE

Ces stratégies sont mises en place dans le but de minimiser l'utilisation d'un médicament, de l'arrêter à un moment donné ou carrément de ne pas l'inclure dans le protocole thérapeutique.

A- Les Corticoïdes

Les corticostéroïdes, utilisés depuis 1950 pour la prévention et le traitement des rejets en transplantation rénale [77], sont encore aujourd'hui omniprésents dans les régimes immunosuppresseurs. Cependant, leur prescription à long terme induit de nombreux effets indésirables [78] majeurs sur le plan infectieux, cardiovasculaire, métabolique, osseux. Le traitement de ces effets a un coût financier et humain. Ils augmentent le risque de non-observance conduisant à de possibles rejets aigus et chroniques [79-80]. Deux méta-analyses (Hricik et al. en 1993 [81]), ont montré que le sevrage de la corticothérapie était associé à un taux inacceptable de rejet aigu et une augmentation de 40% du risque de perte de greffon sous CsA et AZA après arrêt des corticoïdes [82].

A l'inverse, certaines études font état d'excellents résultats après sevrage de la corticothérapie chez des patients sélectionnés, à faible risque immunologique, recevant une immunosuppression d'entretien basée sur la CsA en monothérapie [83]. Cependant, avec l'arrivée de nouvelles molécules immunosuppresseurs (TRL, MMF, ISP), la minimisation de la corticothérapie a été reconsidérée. Ainsi de nouvelles stratégies de sevrage de la corticothérapie ont été développées.

1- Sevrage tardif de la corticothérapie

Le sevrage tardif, intervient entre 3 et 6 mois après la greffe. Une étude de Pascual et al. [84] qui recense 30 essais randomisés, avec un total de 5.600 transplantés rénaux, dont la majorité des essais référencés rapportent qu'un protocole sans induction initiale, associant le MMF ou un inhibiteur de mTOR avec un ICN permet d'interrompre la corticothérapie à distance de la transplantation sans altérer la survie du greffon.

Les analyses en intention de traiter montrent que le risque de rejet aigu dépend de l'ICN et de l'anti-prolifératif utilisés lors du sevrage de la corticothérapie. Sous TRL et MMF, le risque n'est pas significativement augmenté dans les essais récents [85,86]. En revanche, sous CsA et MMF, l'essai de sevrage le plus important, incluant 500 patients [87], rapporte un risque relatif de rejet aigu estimé à 1,44% chez les patients sevrés. Les résultats de Laouad [88] retrouvent un risque de rejet multiplié par 8,8 chez les patients sevrés de corticoïdes qui reçoivent l'AZA par rapport à ceux qui reçoivent du MMF. L'étude de Wlodarczyk et al. [89] confirme ces résultats avec un taux de rejet aigu de 18,1% TRL et MMF contre 26% sous TRL et AZA.

L'impact de ce sevrage à court terme sur la dégradation de la fonction rénale évaluée par la créatininémie ou le DFG estimé, est dépendant du traitement associé [85-87]. Sous CsA et MMF, Pelletier et al. [90] rapportent à trois ans un nombre plus important de patients présentant une protéinurie après sevrage en corticoïdes (9 sur 35 contre 3 sur 38 dans le groupe où la corticothérapie a été poursuivie, $P=0,04$). A l'inverse, sous CsA et AZA, il n'y a pas de risque accru de dysfonction chronique du greffon après arrêt des corticoïdes.

Les bénéfices rapportés de ce sevrage sont :

- Une diminution modérée de la pression artérielle (sous CsA et MMF);
- Une diminution rapide, de l'ordre de 0,5g/l, du taux de cholestérol total tant sous CsA-MMF que sous TRL-MMF;
- Une réduction de risque de diabète de novo après transplantation rénale (NODAT) de 42% observé sous CsA; mais sous TRL l'incidence de NODAT n'est pas modifiée par l'arrêt de corticoïdes à distance de la greffe, compte tenu de son effet diabétogène;
- Une réduction significative de la prise de poids à 12 mois de la greffe;

- Une diminution de 20 à 10% de la survenue de complications cardiovasculaires associée à une réduction de l'incidence des syndromes métaboliques (de 45 à 22%) après un suivi moyen de deux ans [85];
- Une réduction de l'incidence globale des complications infectieuses (virales et bactériennes), sous CsA-MMF mais qui n'a pas été retrouvée sous TRL-MMF;
- Un gain significatif en terme de densité minérale osseuse beaucoup plus pour le site vertébral que fémoral.

2- Arrêt rapide des corticoïdes

L'étude de minimisation des corticoïdes à court terme (quelques jours ou quelques semaines) sous couvert d'un traitement d'induction (ATG ou inhibiteurs de l'IL2R ou Alemtuzumab), suivi d'un traitement d'entretien (ICN – MMF ou ISP) montrent une survie du greffon identique par rapport au groupe témoin quelque soit le protocole utilisé [91-94].

Par contre, les résultats de l'étude randomisée à trois ans, réalisée sur 133 transplantés rénaux de novo traités par les inhibiteurs de l'IL2R (basiliximab) en induction et une association en maintenance d'un inhibiteur de mTOR (évérolimus) et de la CsA avec arrêt précoce (7 jours) ou poursuite des corticostéroïdes à faible dose, montrent une survie du greffon de 95,4 % dans le groupe sans corticoïdes vs 85,2 % dans le groupe avec corticoïdes, malgré un taux supérieur de rejets prouvés à la biopsie (32 % vs 18 %, $p = 0,059$) [95].

A quatre ans de la transplantation, sous induction à base de basiliximab ou ATG et sous un traitement de maintenance à base de TRL-MMF les résultats donnent une différence de rejet aigu ($P=0,08$) par rapport au groupe témoin [96].

De bons résultats ont également été montrés dans une autre étude randomisée [97] ayant comparé l'arrêt précoce des corticoïdes (groupe A) à une corticothérapie au long cours (groupe B) chez 300 greffés rénaux de novo traités par basiliximab, puis TRL ou CsA et MMF ou SRL. À 3 ans, le taux de rejet aigu était de 16 % vs 14 % respectivement dans les groupes A et B, sans différence de survie du greffon entre les 2 groupes (78 % vs 79 %), ni de la clairance de la créatinine (61 ± 10 vs 59 ± 11 ml/min).

3- Transplantation sans corticoïdes

Certaines équipes préconisent des protocoles sans corticoïdes, en dehors du bolus peropératoire, chez des patients à faible risque immunologique. Ainsi, Vitko et al. [98] ont étudiés deux schémas thérapeutiques sans corticoïdes (TRL - MMF et basiliximab) vs une trithérapie standard (TRL – MMF – prednisone) sur plus de 450 patients pendant 6 mois. Le taux de rejets aigus dans les groupes sans corticoïdes était significativement plus élevé (respectivement 30,5 % vs 8,2 %, $p < 0,001$), montrant la nécessité d'une induction et de la poursuite d'un entretien en stéroïdes, plus ou moins court, pour une meilleure sécurité. La fonction rénale était de plus significativement meilleure dans le groupe sous trithérapie que dans le groupe sans corticoïdes.

4- Synthèse

L'arrêt précoce des corticoïdes après greffe, soit chez des patients à faible risque immunologique ou chez des patients plus particuliers comme les enfants ou les Afro-Américains, a peu d'incidence sur la fonction rénale à court et moyen terme et ne modifie pas la survie des patients et des greffons. Bien que cette procédure augmente généralement le taux de rejets aigus, ceux-ci sont sans conséquences à moyen terme après traitement [99-100]. Le succès de cette stratégie nécessite cependant 2 règles importantes dont il ne faut pas déroger :

- L'induction est indispensable, le taux de rejet aigu semblant beaucoup trop élevé sans induction. Le choix entre les Ac monoclonaux et l'ATG importe peu ;
- Le régime de maintenance nécessite une bithérapie. L'utilisation d'un antimétabolique associé à un ICN (CsA ou TRL) ou un inhibiteur de mTOR semble indispensable. D'autres régimes de maintenance comme l'association ICN - inhibiteur de mTOR, peuvent être envisagés. L'arrivée de nouvelles molécules immunosuppressives ne fera qu'élargir les choix et l'adaptation d'un traitement «à la carte» pour le patient.

B- Les inhibiteurs de la calcineurine (ICN)

Le principal effet indésirable des ICN est leur néphrotoxicité. Ils peuvent entraîner une atteinte fonctionnelle réversible appelée «néphrotoxicité aiguë» correspondant à des modifications hémodynamiques rénales dues à la vasoconstriction des artéριοles essentiellement afférentes qui entraînent une chute du DFG. Mais ils peuvent être aussi à l'origine d'une atteinte chronique irréversible liée à des lésions tubulo-interstitielles et glomérulaires, appelée « néphrotoxicité chronique ». Ces lésions aiguës ou chroniques sont certainement impliquées dans la physiopathologie de la néphropathie chronique de l'allogreffe (NCA), une des principales causes de perte de greffon après transplantation rénale. Une fois les dégâts constatés, l'interruption des ICN est possible [101]. La fonction rénale s'améliore dans un premier temps à cause de la levée de leur effet vasoconstricteur, mais à moyen ou plus long terme, il existe un risque important de rejet aigu même tardif, et la fibrose peut évoluer pour son propre compte [102]. La néphrotoxicité est dose dépendante. Les travaux de Nankivell et al [103], ont montré que les patients présentant des lésions chroniques de néphrotoxicité avaient des doses de CsA plus élevées que les autres. Un seuil, de 5mg/kg/jours, très proche du seuil d'efficacité clinique de 4mg/kg/jours, était associé à l'apparition des lésions de néphrotoxicité, confirmant la marge thérapeutique étroite de ce médicament et les paramètres pharmacocinétiques [103].

En vue de limiter la toxicité des ICN, plusieurs stratégies thérapeutiques ont été utilisées chez les transplantés rénaux de novo ou stables bénéficiant d'un traitement immunosuppresseur de maintenance.

1- Protocoles sans inhibiteurs de la calcineurine

La majorité des protocoles sans ICN ont révélé des taux de rejets élevés pour une fonction rénale similaire ou moins bonne.

Le remplacement de la CsA par le SRL, a été rapporté, en 2004, dans une étude pilote chez 61 patients. Les résultats ont révélés que les patients avaient une meilleure fonction rénale dans le groupe SRL (DFG de 60,6 vs 49,2ml/min, $p=0,018$) et d'un point de vue histologique, la majorité d'entre eux ne présentait pas de NCA (66 % vs 20,8 %, $p=0,013$) [104]. Toutefois,

des études plus récentes ont montré chez les transplantés rénaux *de novo* qu'un traitement immunosuppresseur à base de « SRL, MMF et corticoïdes » était moins efficace que l'association « ICN, MMF et corticoïdes » pour prévenir le rejet [38, 105, 106].

Une autre alternative à l'épargne en ICN est l'utilisation du Belatacept à la place de la CsA. Une étude de phase II comparant le Belatacept à la CsA en association avec le MMF et les corticoïdes a montré une efficacité identique des deux molécules pour prévenir le rejet [46]. En revanche, la fonction et l'histologie rénales étaient significativement meilleures chez les patients recevant du Belatacept. Par ailleurs, l'étude de Vincenti et al. [46] a comparé chez 218 patients le schéma CsA vs forte dose de Belatacept vs faible dose de Belatacept. Le taux de rejet à 1 an était de 7 % dans le bras CsA versus 17 % dans le bras faible dose et 22 % dans le bras de forte dose. La fonction rénale était meilleure dans le groupe forte dose et associée à une diminution non significative de la néphropathie chronique d'allogreffe (NCA) sur la biopsie systématique dans le groupe sans ICN.

2- Protocoles d'arrêt ou de minimisation des ICN

2-1- Protocoles ICN-ISP avec arrêt du ICN à 3 mois

Les protocoles utilisant les associations ICN-ISP avec arrêt ultérieur de l'ICN ont été étudiés et ont permis de montrer qu'il était possible d'améliorer la fonction rénale et à plus long terme de réduire l'incidence de cancer post-transplantation.

A court terme, l'arrêt précoce de la CsA, s'accompagne, à 48 mois post greffe, d'une augmentation du nombre de rejets mais conduit à une survie du greffon et à une fonction rénale significativement meilleures ($p < 0,02$ et $p < 0,001$) [107]. A 3 ans, on note une amélioration significative de l'histologie rénale avec un score moyen de NCA et un score d'atrophie tubulaire significativement plus faibles ($p = 0,003$ et $p < 0,001$ respectivement) [108]. Enfin, à 5ans, selon l'article de Campistol et al. [108], le risque d'incidence de cancer (de la peau ou autres) est plus faible ($p < 0,001$), avec un délai d'apparition de cancer retardé par rapport à ceux ayant poursuivi la CsA (491 vs 1126 jours, $p = 0,007$) [109].

2-2- Protocoles avec minimisation des doses de ICN associés aux ISP

Lorsque les ICN sont administrés à des doses standard, l'addition d'un ISP augmente la néphrotoxicité des ICN [110, 111], même si cette association permet de réduire significativement le nombre d'épisodes de rejets aigus. C'est pourquoi, des protocoles avec réduction de la dose d'ICN ont été testés sur des associations dans lesquelles évérolimus ou SRL étaient la principale molécule thérapeutique.

Ainsi, plusieurs associations ont été étudiées : évérolimus-CsA à dose réduite, évérolimus-TRL à dose réduite, SRL-TRL à dose réduite. Toutes ont montré une fonction rénale similaire ou améliorée et une diminution du taux de rejets [112, 113, 114]. L'intervalle thérapeutique visé pour le Sirolimus dans le sang total varie de 4 à 15 µg/L selon les auteurs. Conti [115] a montré que des taux sanguins de SRL allant de 8 à 12 µg/L lorsque celui-ci est associé au TRL et à la prednisolone permettent de réduire la dose d'inhibiteurs de calcineurine à administrer chez des patients avec une greffe rénale.

En dépit des bons résultats obtenus avec SRL ou évérolimus en association avec un ICN, les ISP restent encore peu utilisés en post-transplantation immédiat.

2-3- Protocoles avec minimisation des doses d'ICN associés au MMF

Après l'arrêt ou la minimisation des doses de ICN et le traitement de conversion comprenant le MMF, chez les patients transplantés avec une fonction rénale stable, les résultats sont similaires mais sans bénéfice significatif [116]. Dans une étude prospective [117], 64 patients, avec une fonction rénale stable, traités par CsA et corticostéroïdes (S) sont randomisés dans deux bras après arrêt de l'ICN : AZA - SRL vs MMF - SRL. Après conversion, la fonction rénale est améliorée dans les deux groupes mais le taux de rejets prouvés par biopsie est plus faible dans le groupe MMF (11,8 %) vs AZA (36,7 %).

D'autres études ont inclus des patients sous CsA – MMF - SRL avec arrêt progressif de la CsA à 3 mois. La fonction rénale à 6 mois est meilleure après arrêt de la CsA, mais le taux de rejets est plus important sans impact sur la survie du greffon à 5 ans. [118]

L'étude CAESAR [119] a concerné des patients ayant eu une induction par anti-IL2R et un traitement initial à base de CsA - MMF - SRL. La minimisation des ICN consistait soit en l'arrêt de la CsA ou au maintien de faibles doses. Les faibles doses de CsA permettent de diminuer le taux de rejets observés après l'arrêt de la CsA. Mais ces deux stratégies n'apportaient aucun bénéfice pour la fonction rénale.

Au total, ces protocoles présentent plus de rejets et la fonction rénale est plus ou moins améliorée.

V- STRATEGIES IMMUNOSUPPRESSIVES ADAPTEES AU PROFIL DU PATIENT

Les stratégies thérapeutiques doivent être adaptées au patient et au couple donneur-receveur. Elles sont fonction de l'état du donneur (vivant ou en mort encéphalique) et de l'appariement donneur-receveur dans le système HLA et dans le système de groupes ABO. Par ailleurs la prescription de ce type de traitement doit tenir compte de l'état d'immunisation du patient, de son âge et de son état infectieux (Hépatite C).

A- Donneur vivant (DV)

Les transplantations DV ont des particularités qui peuvent influencer l'immunosuppression. Le donneur est notamment « de bonne qualité », sans pathologie cardio-vasculaire ni facteur de risque vasculaire, son DFG est en règle supérieur à 80 ml/min, même s'il a plus de 60 ans. Le rein d'un DV est soumis à peu de lésions d'ischémie et de reperfusion, en raison de l'absence de phase de réanimation, de mort encéphalique et d'une ischémie froide très courte. De ce fait, le démarrage du greffon est généralement immédiat et le niveau de fonction rénale, l'un des facteurs de prédiction du devenir à long terme du greffon, est élevé [120]. La compatibilité HLA entre donneur et receveur varie beaucoup, allant de l'identité HLA à l'incompatibilité totale dans la transplantation à partir d'un DV non apparenté. La survie du greffon, quelle que soit la relation donneur-receveur, est toujours

meilleure que celle des transplantations à partir d'un donneur en mort encéphalique (DCD) [121]. De même que l'incidence du rejet aigu dans la transplantation rénale DV versus DCD est diminuée [122,123]. Concernant des paramètres plus sensibles, incidence du rejet aigu et niveau de la fonction rénale, des différences ont été rapportées en fonction de la relation donneur-receveur. Les transplantés à partir de DV non apparentés autres que les conjoints et de DV apparentés autres que les enfants et la fratrie, présentent une moins bonne fonction du greffon à 1 et 3 ans par rapport aux autres (Selon le registre ANZDATA : Australie-Nouvelle Zélande) [124].

1- Traitement d'induction

Plusieurs études ont montré l'intérêt de l'utilisation, dans la greffe DV, d'un traitement d'induction par Ac monoclonal anti-IL2R α ou par ATG.

La comparaison de 2 groupes de patients, DV et DCD, recevant du Basiliximab en traitement d'induction a montré une réduction des rejets aigus de 40% chez les DV et uniquement de 27% chez les DCD (US Simulect Study) [125]. Dans une autre étude, les patients DV n'ayant pas reçu de Basiliximab ont montré un taux de rejets de 40% par rapport à des patients DCD 27% [126]. L'intérêt d'une induction par ATG a été évalué dans une étude monocentrique et a montré les mêmes avantages [127].

2- Traitement d'entretien

Une analyse de la base UNOS (United Network for Organ Sharing) a montré une supériorité de la CsA sur le TRL (4686 vs 2393 patients), en association avec le MMF, dans la transplantation DV, sur une cohorte greffée en 1998-1999 [128]. À 2 ans post-greffe, la survie du greffon était significativement supérieure chez les patients sous CsA-MMF vs TRL-MMF (94,3 vs 92,2 %, $p = 0,0006$), avec des demi-vies de $20,8 \pm 1,2$ ans vs $16,1 \pm 1,2$ ans ($p < 0,001$). Cette étude aboutit à des conclusions contraires à celles des études pivot ayant comparé TRL à CsA en transplantation rénale, qui avaient inclus tous types de transplantations et avaient trouvé une plus grande efficacité du TRL vis-à-vis de la prévention du rejet aigu [129,130]. Aucune étude ciblant spécifiquement les transplantations DV n'a évalué d'autres molécules du traitement d'entretien comme les ISP.

3- Propositions pour un traitement optimal

Dans les transplantations de DV apparenté, quelle que soit la compatibilité HLA, à l'exception des transplantations HLA-identiques, ou de DV non apparenté, il apparaît raisonnable d'utiliser un traitement d'induction par Ac monoclonal anti-IL2R, voire par ATG. Dans le choix du traitement d'entretien, et bien que les DV soient sélectionnés pour leur bonne fonction rénale, il paraît important de préserver le capital néphronique du transplant en utilisant des ISP à la place des ICN.

Les transplantations où donneur et receveur sont HLA identiques posent des problèmes plus difficiles. Une immunosuppression classique doit être maintenue en induction et dans le traitement d'entretien. Dans les premières transplantations, la tendance serait à administrer une immunosuppression allégée mais les preuves scientifiques sont totalement absentes. L'identité HLA met a priori le patient à l'abri du rejet aigu, mais une étude récente a alerté sur le rôle des systèmes mineurs d'histocompatibilité dans la perte du greffon. En effet, Opelz a rapporté, chez des receveurs d'un greffon HLA-identique, une diminution de la survie du greffon chez les patients ayant une immunisation anti-HLA par rapport à des non-immunisés, qui pourrait être expliquée par cette immunisation vis-à-vis de ces systèmes mineurs [131]. Parmi ceux-ci, le système MIC [MHC (complexe majeur d'histocompatibilité) class I chain related] a commencé à être exploré en routine [132] et son influence devrait pouvoir être bien évaluée dans les années à venir.

4- Exemple de protocole standard pour une première allogreffe [133].

* **Basiliximab** (Simulect®) à J0 à la dose de 20mg IV push à induction et à J4: 20mg IV push.

* **TRL** (Prograf®)

- Dosage initial: 2 x 0,05mg/kg/j per os, 1ère dose la veille de la greffe
- Taux résiduels cibles : de 0 à 6 mois : 8 - 12 ng/ml, de 6 à 12 mois : 8 - 10 ng/ml et après 12 mois : 6 - 8 ng/ml.

* **Corticoïdes**

- J0 Solumédrol: 500mg IV à l'induction, à J1: 250mg IV 1x/j, à J2: 125mg IV 1x/j

- J3 Prednisone 80mg per os 1x/j, à J4: 40mg 1x/j, de J5 -J13: 20mg 1x/j, de J14-J29: 15mg 1x/j, de J30-J60: 10mg 1x/j, de J61-J90: 7,5mg 1x/j.

Après 3 mois, la dose de Prednisone est ramenée à 5mg 1x/j. Selon l'évolution, une diminution de la dose de Prednisone peut être proposée en cas d'absence de rejet aigu, d'une créatinine inférieure à 150mmol/l et d'absence de glomérulonéphrite à risque de récurrence comme cause de l'insuffisance rénale terminale: J 91- 120 : 5mg, J121- 150 : 5/2,5mg en alternance, J151- 180 : 2,5mg, J181- 210 : 2,5/0 en alternance pendant un mois puis arrêt de la corticothérapie.

Il convient de ne pas envisager de diminution de la dose au delà de 5 ou 7,5mg/j selon le poids du patient pendant les deux premières années post transplantation s'il ya la présence de glomérulonéphrite à risque de récurrence comme cause de l'insuffisance rénale terminale. Il est donc recommandé le protocole de maintenance de corticoïdes à 7,5mg si le poids du patient est supérieur à 60kg et à 5mg si le poids est inférieur à 60kg pendant au minimum la première année post transplantation.

* **MMF (CellCept®)**

Donneur vivant 2x1g/j dès J-1

Il est recommandé d'associer un traitement prophylactique anti-infectieux comportant Bactrim F®, 3comprimés par semaine en alternance avec la Leucovorine® (un médicament agissant de la même manière que l'acide folique et qui traite l'anémie mégaloblastique, et les cancers de colon) à 15mg 3cps/semaine pendant 6 mois. Et d'ajouter un traitement antiviral comportant le Valganciclovir (Valcyte®) dans les greffes à donneur CMV positif.

B- Sujets immunisés ou hyperimmunisés

L'immunisation anti-HLA constitue une difficulté immunogénétique d'accès à la greffe avec des durées d'attente élevées alors que la durée de dialyse est un facteur pronostic de survie de la greffe bien identifié [134].

Depuis plusieurs années, les équipes de greffe luttent contre l'immunisation des patients en attente de greffe par plusieurs moyens : l'utilisation de l'érythropoïétine à la place des transfusions, la déleucocytation des culots globulaires. L'échec d'une greffe antérieure est devenu la première cause d'immunisation anti-HLA, avec une immunisation anti-HLA de classe II dans 70 % des cas.

Le choix de la stratégie de greffe doit être précédé :

- d'une analyse précise du profil immunologique. Son interprétation finale devra tenir compte notamment de la nature et date des événements immunisants, de l'ancienneté et de l'évolution dans le temps de l'immunisation, du typage HLA du ou des premiers greffons, de la spécificité des Ac anti HLA de classe I et II identifiés, les antigènes permis ;
- d'une discussion en réunion clinico-biologique de la stratégie de greffe à adopter ;
- d'une information au patient immunisé de la balance bénéfique/risque de la stratégie retenue.

Ces principes s'exercent dans un régime de contraintes importantes : pénurie d'organes, paramètres logistiques de temps (ischémie froide) ou encore enjeux financiers [135].

1- Les protocoles de désensibilisation

Si le taux d'Ac anti-HLA est élevé sur les sérums récents, leur élimination ou diminution par des protocoles de désensibilisation par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IVIg) et/ou plasmaphérèse et/ou Rituximab® est nécessaire [136]. Dans l'expérience française rapportée par Glotz et al. [137], les patients inclus étaient immunisés avec un taux stable d'Ac anti-HLA et un PRA (panel reactive antibody) > 50 %. La désensibilisation consistait en 3 cures mensuelles d'IVIg : 2 g/kg sur 2 jours et le critère de succès était une baisse de 50 % du PRA, 3 semaines après la dernière cure ou la négativation du cross match

lymphocytaire (CXM). Les IVIg étaient poursuivies en post-greffe à raison de 3 cures mensuelles. 87 % des patients ont répondu et ont été transplantés dans les 4 mois qui ont suivi les cures, avec une survie des patients à 3 ans de 85 % et une survie greffon de 62 %. Les auteurs concluaient que les IVIg diminuent efficacement le taux d'Ac anti-HLA avec peu d'effets secondaires et améliorent l'accès à la greffe pour ces patients hyperimmunisés, avec peu d'échec par rejet après transplantation. Ces résultats ont été confirmés par d'autres études, en particulier américaines, dont une seule étude contrôlée randomisée [138]. En cas d'échec prévisible (test in vitro) ou constaté, les IVIg ont été associées à des échanges plasmatiques et du Rituximab® avec un succès comparable [139-141].

2- Greffes à cross match (CXM) positifs

Un CXM IgG T positif sur le sérum du jour interdit la greffe. Par contre un CXM IgG T positif sur des sérums historiques et négatif sur le sérum du jour fait discuter la possibilité d'une greffe, soit après désensibilisation en cas de persistance d'un taux d'Ac anti-HLA, soit après effondrement ou disparition spontanée des Ac anti-HLA avec le temps. Par ailleurs, la positivité isolée d'un CXM sur les lymphocytes B du donneur ne constituait pas une contraindication à la greffe. Ce dogme a évolué ces dernières années et le consensus actuel est que la greffe est déconseillée lors d'un CXM positif lié à la présence d'Ac anti-lymphocytes B contre un Ag HLA de classe II caractérisé, alors que la greffe est possible si la positivité du CXM B est due à la présence d'Ac anti-lymphocyte B sans spécificité HLA identifiable [142-144].

Des travaux récents font état de l'intérêt des IVIg en post-greffe en cas de CXM historiques positifs ou d'apparition d'Ac anti-HLA spécifiques du donneur (DSA). Ils rapportent une survie à 1 an satisfaisante mais une histologie systématique à 12 mois inquiétante, avec 60% de glomérulite de rejet, 28% de néphropathie d'allogreffe et 72% de fibrose interstitielle/atrophie tubulaire [144]. Le recours au Rituximab® en association aux IVIg en prophylaxie du rejet aigu après la réalisation de greffes rénales à CXM IgG T historique ou IgG B du jour positif est pour l'instant décevante [145].

3- Choix de traitement immunosuppresseur en post greffe

Dans des conditions de greffe à risque immunologique, l'induction déplétante sera préférée à l'utilisation des anti-IL2R. Dans une étude multicentrique, prospective, randomisée, les patients sous ATG pendant 4 jours présentent moins de rejets (15 %) que ceux mis sous Basiliximab (25 %) avec un $p = 0,02$ [146]. À 4 ans, les résultats sur 4 critères principaux (décès, perte du greffon, rejet aigu, reprise retardée de fonction) sont meilleurs avec l'ATG [147].

L'étude française TAXI, qui comparait ATG versus Daclizumab chez les transplantés rénaux hyperimmunisés, concluait quant à elle à la même survie du greffon à un an mais à plus de rejets dans le groupe Daclizumab [148]. Les résultats de la greffe chez les patients immunisés peuvent donc être améliorés par une meilleure caractérisation de l'immunisation pré-greffe et une meilleure sélection donneur-receveur (antigènes permis).

4- Exemple d'un protocole chez le sujet immunisé ou hyperimmunisé

* **Induction par Thymoglobuline de lapin (Genzyme) :** 1,5 mg/kg/j IV à J0 (à l'induction), J1 et J2. A administrer en 6h sur une voie périphérique ou centrale sans dose test, dans 500ml NaCl 0.9%. S'il existe une exposition antérieure à des préparations polyclonales de lapin. Le traitement d'induction se fait par basiliximab. Si le DGF est prolongé: poursuite des thymoglobulines pour une durée totale de 7 jours au maximum; à administrer 1x/jour ou 1x/48h selon le monitoring des lymphocytes CD3, CD8, CD4 [133].

* **Stéroïdes**

- J0 : Solumédrol 500mg IV à l'induction, à J1: 250mg IV, 60mn avant l'administration des thymoglobulines, à J2 : 125mg IV 60mn avant l'administration des thymoglobulines

- Dès J3 : protocole standard (relais par voie orale)

* **Tacrolimus (Prograf®)**

- Donneur vivant : 2 x 0,05mg/kg/j per os dès la veille de la greffe

- Donneur décédé : 2 x 0,05mg/kg/j. per os dès J0 si la diurèse est inefficace ou lorsque la créatinine $<400\mu\text{mol/l}$ s'il ya présence d'une anurie.

- Taux résiduels ciblés : Premier mois : 10 - 12 ng/ml, 2 à 6 mois : 8 - 12 ng/ml, 6 à 12 mois : 8 - 10 ng/ml, Après 12 mois : 6 - 8 ng/ml

*** MMF (CellCept®)**

Donneur vivant : 2x1g/j per os dès J-1

Donneur décédé : 2x1g/j per os dès J0

C- Protocole d'immunosuppression chez le sujet âgé

La proportion des patients âgés (> 60 ans) en attente de greffe rénale a augmenté ces dernières années. Dans cette population, le risque de décès est plus élevé dans les 4 mois après la greffe. La plupart des causes de décès, cardio-vasculaire et respiratoire surtout, sont plus fréquentes en cas de comorbidités présentes avant la greffe [149], d'où l'importance de l'évaluation préopératoire [150]. Une majoration du risque de décès par cancer est également décrite chez le patient transplanté rénal, qui s'accroît avec l'âge [151]. Enfin, le risque de décès de causes infectieuses augmente aussi de façon exponentielle avec l'âge. À l'inverse, le risque de rejet aigu diminue avec l'âge, en rapport avec une réactivité plus faible du système immunitaire. Il a été montré que les lymphocytes T CD4 prolifèrent moins avec l'âge, et qu'ils activent moins d'effecteurs probablement du fait d'une diminution de la production d'IL2 [152]. Par ailleurs, les sujets âgés ont un déficit de production d'Ac de haute affinité du fait de perturbations touchant les mécanismes d'hypermutation des gènes codant pour les immunoglobulines [153]. Ces anomalies sont responsables d'un certain degré de déficience immunitaire cellulaire et humorale.

Le choix du traitement immunosuppresseur des patients âgés doit tenir compte de ces particularités, mais également des caractéristiques du donneur. Les patients âgés reçoivent effectivement le plus souvent des reins provenant soit de donneurs appariés sur l'âge, soit de donneurs « marginaux ». L'existence de lésions vasculaires préexistantes sur le greffon accroît le risque de RRF et la sensibilité aux ICN.

1- Traitement d'induction

Le recours à un traitement d'induction peut paraître paradoxal chez ces patients considérés comme à faible risque immunologique [154]. Par contre, le traitement d'épisodes de rejets impose une majoration de l'immunosuppression avec le risque d'infection qui l'accompagne, et les risques métaboliques d'une corticothérapie intraveineuse.

Un traitement d'induction utilisant un anti-IL2R semble bénéfique chez les patients âgés en permettant une introduction retardée des ICN et probablement leur utilisation à plus faibles doses [155,156]. Par ailleurs, Heifets et al. [157] ont montré que les patients âgés traités par anti-IL2R faisaient moins de rejets aigus que ceux traités par OKT3 ou ATG (17,5 vs 31 %). Enfin, l'ATG est à l'origine d'une lymphopénie prolongée [158] avec persistance d'une déplétion en lymphocytes TCD4, cinq ans après transplantation, ce qui favorise la survenue de complications infectieuses.

Dans une étude d'Arbogast réalisée sur 89 patients de plus de 50 ans, un protocole sans ICN, mais avec induction par MMF/stéroïdes et ATG, a permis d'améliorer l'évolution à long terme de la transplantation, la survie à 5 ans du patient et du greffon étant respectivement de 87,7 % et 69,8 %, avec 23,6 % de rejets aigus [159].

Enfin, la réalisation d'une induction permettrait une immunosuppression avec arrêt rapide ou sans corticoïdes [160,161]. Chez le sujet âgé, Heifets a décrit des résultats satisfaisants dans le groupe IL-2R-ICN sans corticoïdes [157,162]. Le risque d'infection serait le principal argument contre l'induction, orientant plutôt le choix sur un IL-2R que sur des Ac polyclonaux.

2- Traitement d'entretien

Dans l'étude de Ségoloni [163] qui concerne des patients de plus de 50 ans, l'ICN est maintenu au long cours dans le cadre d'une bithérapie TRL-corticoïdes, puis après 4 ans, d'une monothérapie TRL. À ce terme, les taux de survie des patients et des greffons sont de 96 % et 79 %. Le taux de rejets de 13,6 %, est faible et la clairance moyenne de 50,9 ml/min. Les effets de la minimisation des ICN ont également été étudiés chez le sujet âgé dans l'étude italienne citée plus haut [164]. À un an, la fréquence des rejets (10,8 % vs 18,1 %) et la

fonction rénale (50,6 vs 47,4 ml/min) y sont comparables dans les deux groupes déterminés par les taux cibles de CsA.

Dans une étude comparative réalisée chez des patients de plus de 55 ans sans objectif de minimisation des ICN, Johnson décrit une mortalité, de causes infectieuses, plus importante dans le groupe sous ICN-MMF versus ICN-AZA [165]. Par contre, dans une étude de registre chez des patients de plus de 65 ans, la fréquence des rejets est moindre dans le groupe MMF, sans différence de survie (patient ou greffon) en analyse multi variée [166].

Enfin, si la tendance actuelle est à l'arrêt de plus en plus précoce de la corticothérapie, son innocuité n'est pas démontrée [167]. Chez le patient âgé, le risque de complications métaboliques (risque de diabète) ou cardio-vasculaires incite à les arrêter tôt, voire à les éviter. Ainsi, il n'existe pas actuellement de réponse quant au traitement immunosuppresseur spécifique à donner en transplantation du sujet âgé et des études supplémentaires doivent être réalisées.

D- Protocole d'immunosuppression chez le jeune enfant

La transplantation rénale chez les nourrissons, enfants en bas âge et chez les petits enfants donne d'excellents résultats [168, 169, 170]. Malgré de récentes améliorations de la dialyse chronique chez l'enfant, la qualité de vie d'un transplanté est de loin supérieure à celle d'un enfant en dialyse chronique. La dialyse est désormais considérée uniquement comme un pont vers la transplantation rénale ultérieure, et les progrès de la transplantation ont permis la réalisation de greffe préemptive [171]. Actuellement, grâce aux progrès spectaculaires qu'ont connus la chirurgie de transplantation pédiatrique, les moyens de réanimation et du traitement immunosuppresseur, la transplantation rénale est maintenant bien codifiée, et permet la survie et la réhabilitation d'enfants de tout âge, autrefois condamnés [172].

Les stratégies actuelles utilisent un traitement d'induction par Ac monoclonaux puis une triple immunosuppression associant corticostéroïdes, ICN (CsA ou TRL) et anti-métabolique (MMF ou Acide mycophénolique). Les protocoles actuels d'épargne en corticoïdes, visent à réduire la corticothérapie dont les risques chez l'enfant sont bien connus [173].

Les causes d'échec précoce en transplantation rénale pédiatrique sont principalement représentées par les thromboses, qui surviennent dans 1,8 à 2,7 % des cas [174,175]. Les facteurs de risque connus de thrombose sont le jeune âge du receveur et du donneur, les facteurs génétiques prédisposant aux thromboses, certaines maladies initiales (syndrome néphrotique, syndrome des antiphospholipides) et une ischémie froide prolongée [175,176]. Le risque de rejet aigu, notamment cellulaire, est actuellement faible lors de la période initiale. En revanche, il constitue un facteur de risque majeur de « rejet chronique » et reste un facteur associé à une moins bonne fonction des greffons rénaux à long terme. Le risque de développer une néphropathie chronique d'allogreffe (NCA), avec implication de mécanismes immunologiques « chroniques », est augmenté en cas de rejets tardifs, récidivants, et est particulièrement élevé chez les adolescents en raison du risque de non-observance des traitements immunosuppresseurs [177]. La NCA constitue la cause principale (32 %) de perte tardive du greffon tant chez les patients adultes que pédiatriques [178-180]. Mais il existe actuellement peu de traitements efficaces quand les lésions immunologiques, notamment humorales, sont installées.

La toxicité médicamenteuse, et surtout celle des ICN, joue également un rôle important dans le développement de cette NCA. Ainsi une réduction des doses des ICN, grâce à une administration optimale de MMF, peut permettre de maintenir la fonction rénale, ou ralentir sa dégradation [181]. L'administration d'ISP (SRL, Everolimus) soit de novo, soit en relais des ICN, pourrait prévenir la dégradation de la fonction rénale chez les enfants transplantés rénaux [182, 183]. L'ensemble des études préliminaires suggère la possibilité d'utiliser les ISP, en relais des ICN, chez des patients sélectionnés sur leur faible risque immunologique, un DFG > 50 ml/min, l'absence de protéinurie et leur bonne tolérance.

Les corticostéroïdes comportent des nombreux effets indésirables à long terme (troubles métaboliques, risques d'infections, troubles neurologiques, troubles neuropsychologiques...) et sont particulièrement importantes en pédiatrie. Parmi ceux-ci, l'altération de la croissance est une complication majeure chez l'enfant qui peut être limitée par une corticothérapie alternée, un jour sur deux. Les effets esthétiques restent un problème important principalement chez les adolescents, chez lesquels, prise du poids et acné peuvent conduire à interrompre le traitement.

E- Protocole dans la greffe rénale ABO incompatible

La transplantation rénale ABO incompatible a débuté en 1982. Elle permet d'augmenter significativement le nombre de greffes en provenance de donneurs vivants. Les futurs receveurs reçoivent une perfusion de Rituximab environ un mois avant l'opération et débutent la trithérapie immunosuppressive per os sept jours auparavant. Les Ac anti-ABO sont diminués par immuno-adsorption spécifique avec la colonne Glycosorb jusqu'à atteindre un taux $< 1/8$. Pendant les quinze premiers jours postopératoires, un état d'accommodation s'installe. Au-delà, les survies du patient et du greffon, de même que l'incidence de rejet humoral aigu, sont identiques à celles d'une transplantation rénale ABO identique [184].

Le patient doit recevoir un conditionnement spécifique en pré-greffe composé de :

- **MabThera**[®] (Rituximab, anti CD20) : Jours-30, 30minutes avant administration, le patient recoit 1g de paracétamol per os et 4 mg de Tavegil[®] (Clemastine, un antihistaminique) en IV. Ensuite on administre du Rituximab à 375mg/m² en IV dans NaCl 0.9% en perfusion avec une concentration finale de 1mg/ml ;

- **Glucosorb** : immuno- adsorption à débiter à J-6 ou -4 selon taux IgG et IgM, avec deux fois le volume plasmatique échangé selon la formule : volume plasmatique=poids (kg) x (1-Hct) x 0.065. Et le liquide de substitution est constitué de : 2/3 albumine, 1/3 NaCl 0.9%. Le débit plasmatique doit être de 30-40ml/mn ;

- **Prograf**[®](TRL) ;

Dès Jours -15 : 2x0,15 mg/kg/j ; avec des taux résiduels 12-15ng/ml

- **Corticostéroïdes** : Jours -15 à J-1 : 30mg/j per os ;

- **Cellcept**[®] (MMF) : 2x1g/j avec des taux résiduels > 2 ng/ml.

Le traitement de base ensuite est composé de :

- **Simulect**[®] (Basiliximab) 20mg IV J0 (induction) et J4

- **Prograf**[®] (TRL): per os 2x0,15mg/kg/j, taux résiduels : J-6 à J 31 : 12ng/ml, J32 à 90 : 10ng/ml, J91 à 365 : 8-10ng/ml, jours $> J366$: < 8 ng/ml

- **Cellcept**[®] (MMF) : J-15 avec 2x1g/j, taux résiduels > 2 ng/ml

- **Corticostéroïdes** : J0 : 500mg IV, J1 : 250mg IV, J2 : 125mg IV, J3 : 80mg per os, J4 à 6 : 50mg per os, Dès J7 : 0,5mg/kg/j per os, à diminuer tous les 15 jours de 5mg jusqu'à 15mg/j puis diminuer de 2,5mg tous les 15 jours jusqu'à atteindre 0,1mg/kg/j
- **Biopsies greffon** : la biopsie doit être réalisée dans les 30 minutes post reperfusion, 3 mois et 1 an, puis 1 fois par an. S'il ya élévation de la créatinine de plus de 20% de manière inexpliquée ou s'il y a présence des Ac anti HLA-DR, C4d et Ag ABO.

F- Protocole d'immunosuppression et hépatite virale C

Après transplantation rénale, il existe une élévation de la concentration sérique de la charge virale qui est probablement due à la diminution de la réponse immune sous traitement immunosuppresseur et à l'établissement d'un nouvel équilibre entre la production de virions et leur clairance [185-188, 189].

Les études menées sur ce sujet ont montré que l'utilisation des immunosuppresseurs tels que le MMF, l'OKT3 et l'ATG conduit à une élévation de taux des transaminases et favorisent la progression des fibroses hépatiques. Chez un patient HCV positif receveur d'une allogreffe, il s'avère nécessaire, d'utiliser une immunosuppression standard, avec une induction à base d'inhibiteurs d'IL2R (Basiliximab) et un traitement de maintenance à base de corticothérapie, d'ICN (DV : 8mg/kg/j J-1 au soir puis 2×4mg/kg/j dès J0 et DDC : 2×4mg/kg/j dès J0) et de MMF ou AZA.

VI- STRATEGIES IMMUNOSUPPRESSIVES EN FONCTION DE LA PERIODE INITIALE

A- Reprise retardée de la fonction rénale

La reprise retardée de la fonction (RRF) est une insuffisance rénale aiguë (IRA) du greffon rénal qui survient dans la période post-opératoire immédiate, révélée par une anurie ou une oligurie (<500ml/j durant les premières 24h post-greffe après exclusion des autres causes), ou une IRA à diurèse conservée, ou une absence de réduction significative de la créatinine durant les quatre premiers jours. Dans moins de 5 % des cas, la RRF est irréversible (on parle de « non-fonction primaire du greffon » ou de « greffon non viable »). Certains auteurs proposent une baisse de la créatininémie de moins de 30 % entre le premier et le deuxième jour post-opératoire ou une créatininémie encore supérieure à 265 µmol/l à j5, la nécessité de recourir à la dialyse dans la première semaine post-transplantation semble être le critère le plus communément admis [190].

1- Physiopathologie

La physiopathologie du RRF s'articule autour des lésions d'ischémie-reperfusion inhérentes aux techniques actuelles de transplantation (prise en charge de la mort cérébrale, prélèvement, conservation et revascularisation). Quatre phases clinico-pathologiques sont décrites [191] :

- l'initiation des lésions d'ischémie-reperfusion secondaires au stress oxydatif lié à la réoxygénation brutale du parenchyme rénal hypoxique. Il s'ensuit une fuite de chlorure de sodium qui active le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire et provoque une vaso-constriction de l'artériole afférente et une baisse brutale du DFG. Les cellules tubulaires peuvent se nécroser et tomber dans la lumière, provoquant une dénudation de la membrane basale et une obstruction tubulaire ;
- l'extension de ces lésions du fait de la survenue d'une réelle néphropathie inflammatoire rendant compte de la dégradation de la fonction rénale ;

- une phase d'entretien caractérisée par la mise en place des mécanismes de défense cellulaires, pendant cette phase, le DFG est stable, déterminé par la sévérité des lésions initiales. En réponse aux lésions rénales, de nombreux facteurs de croissance sont sécrétés comme l'insulin-like growth factor, l'hépatique growth factor et le fibroblast growth factor [192], et certaines cellules vont subir des modifications visant à rétablir une intégrité cellulaire et tissulaire ;

- une phase de récupération où la fonction rénale s'améliore peu à peu, les systèmes naturels de défense contre les radicaux libres (RO) présents dans le rein deviennent efficaces: les catalases et la glutathion peroxydase décomposent les peroxydes, la superoxyde dismutase neutralise les radicaux libres [193] et l'inflammation diminue. Le DFG s'améliore à mesure que les cellules tubulaires se différencient et se repolarisent.

Les conséquences du RRF sont le risque de rejet aigu et une prédisposition à une néphropathie chronique de l'allogreffe. La survenue d'une RRF raccourcit significativement la durée de vie du greffon. La prévalence de la RRF, en Europe, est d'environ 30 % en cas de donneur cadavérique, et 2 à 5 % en cas de donneur vivant. Les principaux facteurs de risque sont liés au donneur (sujet âgé, antécédent d'hypertension, arrêt cardiaque, un collapsus, ou état de choc avant la mort ou bien des donneurs à cœur arrêté), à la procédure et surtout au temps de conservation du greffon (temps d'ischémie froide), mais aussi au receveur (âge, présence, Ac anti-HLA, et type de dialyse).

2- Traitement d'induction

Le traitement d'induction par l'ATG a un avantage au moins théorique sur les Ac monoclonaux visant les récepteurs de l'IL2, puisqu'il peut avoir un effet anti-inflammatoire et diminuer la congestion cellulaire [194,195].

3- Traitement d'entretien

Le traitement immunosuppresseur d'entretien chez un receveur ayant eu une RRF doit tenir compte des deux conséquences de la RRF: sur-risque de rejet aigu à court terme et détérioration plus rapide de la fonction du greffon à long terme.

Plusieurs stratégies immunosuppresseurs visent des biopsies systématiques de dépistage du rejet aigu avant la fin du troisième mois et un protocole d'épargne en CsA et TRL ou même à retarder leur introduction, parce que ce sont des agents qui exercent un effet vaso-constricteur sur l'artériole afférente, ce qui pourrait aggraver l'ischémie et ainsi retarder, voire compromettre la récupération de la fonction rénale [196-198]. Le protocole utilisé comprend les stéroïdes, le Cellcept (MMF) et les ICN (à administrer lorsque la créatinine est inférieure à 400 μ mol/l). Une approche plus moderne, cherchant à épargner totalement, dès l'implantation, les patients en ICN est de leur substituer un traitement au long cours par Belatacept dans le cas de haut risque de RRF [199].

B- Patients à haut risque immunologique

La population à haut risque de rejet humoral était définie par l'existence d'au moins un des critères suivants [200] :

- avoir un taux d'Ac anti-lymphocytaires (ou PRA) supérieur ou égal à 30 % à la dernière évaluation (PRA actuel), un taux d'Ac anti-lymphocytaire historique maximal supérieur ou égal à 50 % (PRA maximal)
- bénéficier d'une deuxième greffe lorsque l'échec de la première greffe était survenu au cours des deux premières années pour cause de rejet
- bénéficier d'une troisième ou d'une quatrième greffe.

Les récents progrès en matière de détection des Ac anti-HLA et la mise au point du marquage C4d ont amené à définir précisément les critères du rejet aigu à médiation humorale [201] et à améliorer la détection des patients porteurs d'Ac anti-HLA, dirigés ou non contre le greffon (DSA).

Il est bien admis que la prévention du rejet humoral est plus efficace que son traitement, néanmoins, outre les traitements lymphocytes B déplétants (ATG et rituximab) d'autres options thérapeutiques visant à éliminer ou à bloquer les allo-Ac semblent très efficaces (plasmaphérèse, immuno-adsorption et IVIg) [202].

Exemple de Protocole immunosuppresseur utilisé dans les situations à hauts risque de rejet aigu dans le CHU de Genève [133].

*** Corticoïdes**

- Solumédrol IV : 500mg à J0, 250mg à J1, 125mg à J2, 125mg à J3, 80mg à J4, 40mg à J5 et 40mg à J6
- Prednisone : 20mg/j de J7 à J15, 15mg/j de J16 à J30, 10mg/j de J31 à J90, 7,5mg/j de J91 à J180, 5mg/j de J181 à J365 si poids < 65kg, Maintien 7,5mg si poids > 65kg, puis selon les résultats des biopsies, du crossmatch et la présence de DSA.

*** Traitement anti-lymphocytaire**

- Thymoglobuline de lapin (Genzyme®), 1mg/kg à J0, 1,5 mg/kg à J1, 1,5 mg/kg à J2, 1mg/kg à J3, dose totale : 5mg/kg
- Ig IV (Kiovig®) : 0,4g/kg/j de J-2 à J2 si DV ; de J0 à J4 si DCD, Dose totale : 2g/kg

*** TRL (Prograf®) : 2 x 0,05mg/kg/j per os dès J0, Si DV : 1ère dose la veille de la greffe**

Taux résiduels ciblés, 0 à 3 mois : 12 ng/ml, 4 à 6 mois : 10 – 12 ng/ml, dès 7mois et jusqu'à PBR (rejet prouvé par biopsie) : 8-10 ng/ml

***MMF (CellCept®) : - Donneur décédé : 2x1g/j per os dès J0**

- Donneur vivant : 2x1g/j per os dès J-1

C- Rejet aigu

Le rejet aigu peut être humoral ou cellulaire ou mixte. L'étude histologique, réalisée sur les biopsies, est interprétée selon les critères standards de la classification internationale de Banff [203]. Cette classification, créée en 1997 et mise à jour en 2001 puis en 2005, a permis d'établir un consensus international pour la classification des lésions rénales [204].

Le diagnostic de rejet aigu cellulaire se base sur l'extension de l'inflammation (i) lymphocytaire et sur l'infiltration de certaines structures du transplant par les lymphocytes, provoquant des tubulites (t) et des artérites (v). Dans la classification de Banff, ces paramètres sont quantifiés sur une échelle de 0 à 3 et définissent trois grades de rejet. Le grade I correspond à un rejet aigu minime qui peut être de type IA (i2 ou i3 + t2) ou IB (i2 ou i3 + t3).

Le grade II définit un rejet aigu modéré de type IIA (i2 ou i3 + v1) ou IIB (i2 ou i3 + v2). Le grade III correspond au rejet aigu sévère avec inflammation et/ou artérite sévère (v3). La classification de Banff a également défini un seuil pour le diagnostic de rejet cellulaire au-dessous duquel on parle de « suspicion de rejet aigu » (inflammation inférieure à i2 et/ ou tubulite inférieure à t2).

Le diagnostic de rejet aigu humoral repose sur trois critères : la présence de lésions histologiques de rejet humoral, la mise en évidence du C4d le long des capillaires périlitubulaires et la présence d'Ac spécifiques anti-donneurs (DSA) circulants dans le sérum. En l'absence d'un critère sur les trois, le diagnostic retenu est celui d'une « suspicion de rejet humoral » [205]. Le traitement le plus efficace contre le rejet immunologique reste la prévention. Toutefois, il est possible de traiter certains types de rejets immunologiques s'ils sont pris à temps. La fréquence des rejets aigus a diminué grâce à l'immunosuppression préventive. La fonction du greffon à long terme n'est généralement pas affectée après un premier rejet aigu. En revanche, elle diminue en cas de rejets itératifs. Il faut alors réévaluer le traitement immunosuppresseur.

Le traitement habituel des crises de rejet aigu cellulaire préconise les bolus de corticoïdes. Ce traitement consiste en trois perfusions de méthylprednisolone à la dose de 10 à 30 mg/kg, administrées trois jours de suite ou tous les deux jours. La dose de corticoïdes par voie orale est le plus souvent augmentée à 1 à 2 mg/kg/j selon la sévérité du rejet, puis progressivement diminuée. Certaines équipes proposent uniquement une corticothérapie orale à 2 mg/kg, avec des résultats comparables à ceux obtenus avec les perfusions de méthylprednisolone. L'efficacité du traitement anti-rejet est évaluée par une diminution du taux de créatinine plasmatique dans un délai d'une semaine. Le non-retour du taux de créatinine à son niveau de base peut traduire des lésions de néphropathie chronique du transplant ou un rejet non contrôlé. Le rejet est considéré comme corticorésistant en l'absence d'amélioration de la fonction rénale dans un délai de 7 à 10 jours après l'augmentation de la corticothérapie. Dans cette situation, un traitement par ATG peut être proposé. Ceci est également considéré en cas de nouvel épisode de rejet. De plus, le traitement d'entretien peut être modifié pour renforcer

l'immunosuppression. La CsA peut être remplacée par le TRL et l'AZA par le MMF. La place des ISP reste à évaluer.

Les crises de rejet humoral, accompagnées de lésions de glomérulite et de lésions des petits vaisseaux avec la présence de DSA nécessitent des traitements plus importants que les simples perfusions de méthylprednisolone. Ils ont pour but d'éliminer les Ac anti-HLA et d'en prévenir la synthèse. Les échanges plasmatiques (EP) souvent associés pour augmenter l'épuration des Ac, les IVIg à fortes doses, utilisés pour leur action immuno-modulatrice, les Ac anti-lymphocytes déplétants de type ATG (1,5mg/kg/j tout en évaluant le monitoring de la population des lymphocytes T CD3, CD4, CD8) et la splénectomie ont été proposés dans cette indication [206-208]. Plus récemment, le Rituximab a été proposé en association avec les échanges plasmatiques dans le but de prévenir la synthèse des Ac anti-HLA intervenant dans le rejet aigu. Des résultats encourageants ont été rapportés [209-211].

Peu d'études ont évalué l'intérêt d'une association IgIV /EP /Rituximab dans l'amélioration du pronostic du rejet aigu humoral. Une étude rétrospective faite par B.Bouidida et al.[212] a évalué deux groupes :

- groupe A : 20 patients avec rejet aigu humoral traités par IgIV/EP/Rituximab, selon les résultats obtenus, 53% des patients présentent un ou plusieurs Ac anti-HLA I ou II au moment de la greffe et une créatinine moyenne au moment du rejet à 338 μ mol/l
- groupe B : 16 patients avec un rejet aigu cellulaire traités par protocole conventionnel, et une créatinine moyenne au moment du rejet à 196 μ mol/l

Dans cette étude, la survie du greffon des patients ayant présentés un rejet aigu traité par IgIV/EP/Rituximab est comparable à celle des rejets aigus cellulaires traités.

En conclusion, le pronostic du rejet humoral n'est pas toujours favorable malgré le recours à un traitement agressif. Des études plus larges sont nécessaires pour déterminer le protocole thérapeutique optimal dans ce type de rejet.

D- Rejet infra-clinique

Les biopsies rénales de dépistage ont l'intérêt de révéler l'apparition précoce de lésions de mauvais pronostic, avant toute altération de la fonction rénale. Les biopsies rénales des transplants réalisées hors indication clinique, dites « protocolaires », « systématiques », « de routine », ou de préférence « biopsies de dépistage » sont un outil unique pour comprendre l'histoire naturelle des rejets infra-cliniques et de la néphropathie d'allogreffe (NCA) également appelée fibrose interstitielle/ atrophie tubulaire (FIAT).

Si les biopsies de dépistage ont montré leur intérêt pour le diagnostic et le traitement des rejets infra-cliniques à l'ère de la CsA et de l'AZA, résultant en une amélioration de la fonction rénale et une diminution de l'incidence des lésions histologiques chroniques, ce bénéfice reste à démontrer avec le TRL et l'acide mycophénolique. Concernant les lésions de FIAT, les biopsies dépistent des lésions infra-cliniques aussi bien secondaires à la néphrotoxicité des ICN que liées à une agression immunologique, cellulaire ou humorale, avec une même valeur pronostique péjorative en terme de survie du greffon. De nombreuses équipes actuellement utilisent deux temps, outre l'indispensable biopsie de référence péri-implantatoire : l'une précoce, pour le diagnostic du rejet infra-clinique (RIC), l'autre plus tardive, pour le diagnostic des lésions de FIAT.

L'incidence maximale des lésions de RIC se situe entre M1 et M3 post transplantation. Le diagnostic de RIC doit être fait suffisamment tôt, avant que ne soit associée une lésion de FIAT, interprétée alors comme d'origine immunologique [213]. D'après les études randomisées de Rush et Kurtkoti, le traitement des RIC semble bénéfique à M6 et le diagnostic doit donc être fait avant, jusqu'à M3 [214, 215]. Selon Moreso et al, cette association RIC/FIAT peut s'observer dès M3-M4, et pourrait justifier un diagnostic plus précoce, à M1 [216].

La fréquence des lésions de néphrotoxicité liées aux ICN augmentent régulièrement : 30 % des patients à 1 an, 50 % à 3 ans et 100 % à 10 ans. L'une des conclusions essentielles de cette étude est qu'à un an, près de 95 % des patients ont des lésions de FIAT, au moins de

grade I, en regard d'une fonction rénale normale et de ce fait, seule une biopsie de dépistage permet d'en faire le diagnostic chez la plupart des patients.

Jusqu'à présent, les études de modification du traitement immunosuppresseur ont essentiellement évalué la minimisation des ICN ou plus souvent leur conversion à l'acide mycophénolique ou à un ISP dans le but de freiner la dégradation de la fonction rénale. Hazzan et al. proposent une utilisation intéressante de la biopsie de dépistage à 3 mois en vue de l'arrêt de la CsA [217].

Une étude récente [214] portait sur 100 patients transplantés à partir de donneurs vivants, traités par CsA-ME, AZA et MMF, et comparait la fonction rénale à M6 et M12 de patients ayant deux biopsies de dépistage (M1 et M3) versus contrôles. Tous les rejets, cliniques et infra-cliniques, étaient traités. L'incidence des RIC de grade I était de 17 % à M1 et 12 % à M3. La créatininémie était significativement plus basse dans le groupe biopsié à M6 et M12 ($12,8 \pm 3,3$ vs $15,5 \pm 3,9$ mg/l ; $12,0 \pm 3,3$ vs $15,2 \pm 4,1$ mg/l). Ce travail confirme donc, en terme de fonction rénale, le bénéfice du dépistage et du traitement des RIC sous CsA.

Le dépistage précoce des rejets infra-cliniques permet notamment de traiter préventivement les patients transplantés rénaux sous CsA ou AZA, améliorant ainsi leur fonction rénale et diminuant l'incidence des lésions histologiques chroniques.

VII- PROTOCOLES D'IMMUNOSUPPRESSION EN FONCTION DU LONG TERME

A- Dysfonctionnement chronique du greffon

Malgré les progrès de l'immunosuppression et l'amélioration de la prise en charge des patients, la dysfonction chronique du greffon (néphropathie chronique du greffon) demeure une cause majeure de retour en dialyse après transplantation rénale, résultant des facteurs lésionnels immunologiques et non immunologiques [218]. En l'absence d'étiologie évidente, la dysfonction chronique du greffon (DCG) doit conduire à la réalisation d'une biopsie de greffon suffisamment précoce pour orienter la décision thérapeutique. Dans la majorité des cas, la DCG est corrélée à des signes histologiques de rejet cellulaire et/ou humoral, à une néphrotoxicité des ICN, ou à des lésions non spécifiques de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire [219]. Alors que l'incident de rejet aigu a considérablement diminué, la toxicité des ICN reste probable en transplantation rénale. Les nombreux essais de minimisations et de sevrage montrent que l'amélioration de la fonction rénale n'est obtenue qu'au prix d'une augmentation de l'incidence de rejets aigus et qu'une sélection des patients pouvant en bénéficier, fondée sur des marqueurs clinique, histologique et biologique, est nécessaire. Un suivi à long terme est également fondamental pour valider, en terme de survie du greffon, l'impact positif sur la fonction rénale [220].

- L'utilisation d'immunosuppresseurs non néphrotoxiques, principalement les antimétaboliques (acide mycophénolate) ou les ISP, permet de diminuer, voir d'arrêter les ICN. Comme nous l'avons vu précédemment, dans la DCG, plusieurs stratégies d'immunosuppression ont été utilisées: stratégie de sevrage en ICN sous ISP, stratégie de sevrage en CsA sous acide mycophénolique, l'élimination des ICN sous ISP et acide mycophénolique, la réduction systématique des ICN et les protocoles immunosuppresseurs sans ICN.

- L'utilisation de l'acide mycophénolique, selon la grande majorité des études réalisées depuis, entraîne l'amélioration rapide de la fonction rénale après diminution des ICN, en particulier si celle-ci peut être réalisée avant que l'insuffisance rénale ne soit trop avancée.

Le sevrage complet des ICN est également associé à un bénéfice de la fonction rénale significatif [220].

- La contribution des ISP a un effet bénéfique sur la fonction rénale chez 50% des patients présentant une DCG [221-223]. Le terme de néphropathie chronique d'allogreffe (NCA) utilisé pour le rejet chronique a été abandonné dans la classification de Banff de 2005. Elle distingue le rejet chronique actif médié par Ac, le rejet chronique actif médié par les lymphocytes T et la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire, ou FIAT.

Le rejet chronique actif médié par Ac se caractérise par des lésions histologiques spécifiques (glomérules avec « doubles contours », capillaires péritubulaires avec membranes basales feuilletées, fibrose touchant les artères et les capillaires), des dépôts diffus de C4d le long des capillaires péritubulaires et la présence de DSA. Le rejet chronique actif médié par les lymphocytes T est défini par des lésions vasculaires avec artériopathie et une fibrose intinale, avec infiltration de cellules mononucléées. Enfin la FIAT, nouvellement définie, correspond aux lésions chroniques sans preuve d'étiologie spécifique (non immunologique). Trois grades de sévérité ont été définis en fonction de l'atteinte corticale : discrète (grade I), modérée (grade II) et sévère (grade III).

Il n'existe pas de traitement réellement efficace contre le rejet chronique. Le greffon sera perdu à plus ou moins long terme. Des modifications du traitement immunosuppresseur permettent de stabiliser la fonction rénale chez certains patients.

B- Cancer post-transplantation

L'incidence des cancers après transplantation augmente avec le temps, l'âge du receveur, la durée et la dose cumulative des traitements immunosuppresseurs [224]; elle est associée à un risque élevé de morbi-mortalité. Avec l'amélioration de la survie des patients et des greffons, les décès par cancer deviennent la seconde cause de perte de greffon. Il est donc très important de pouvoir minimiser ce risque. Les causes de cancer post-transplantation sont multifactorielles, impliquant des modifications de l'immuno-surveillance des cellules

néoplasiques, un effet direct pro-carcinogène des immunosuppresseurs, une réactivation virale ou une augmentation des infections virales en rapport avec une diminution de l'activité immunologique antivirale, et des risques génétiques ou acquis (ou environnementaux) [225].

Le traitement immunosuppresseur semble le facteur de risque de cancer le plus important, non seulement parce qu'il a un impact négatif sur la surveillance immunologique, mais aussi parce qu'il peut modifier les mécanismes de réparation et entraîner des altérations irréversibles de l'ADN, et donc avoir un rôle dans la carcinogenèse [226]. Les virus, en particulier le virus d'Epstein-Barr (EBV), l'HHV8 (Human herpesvirus 8) et les papilloma virus, dont la réplication n'est plus contrôlée par la diminution de l'immunité cellulaire et humorale, ont un rôle très important dans la genèse des cancers post-transplantation, respectivement lymphome, sarcome de Kaposi et cancers gynécologiques.

L'exposition solaire augmente aussi l'incidence des épithéliomas cutanés après transplantation. En effet les cancers cutanés, notamment les carcinomes spinocellulaires, sont les cancers les plus fréquents chez les greffés rénaux [227]. Ils représentent à long terme un facteur de morbidité important puisque le risque de cancer cutané augmente avec la durée de l'immunosuppression. La plupart des études montrent qu'après vingt ans de transplantation 50 % des patients des pays occidentaux et 70 à 80% des patients australiens développent au moins un cancer cutané [228].

Autre complication néoplasique après transplantation d'organes solide correspond à des syndromes lymphoprolifératifs (SLP) [229]. L'incidence de ces derniers varie entre 0,5 et 2% après transplantation rénale. Il s'agit dans la plupart des cas de lymphomes non hodgkiniens de type B. La survenue d'un SLP constitue un tournant évolutif menaçant le pronostic vital du malade et fonctionnel du greffon; elle fait pratiquement doubler les taux de mortalité et de retour en dialyse. D'où l'intérêt d'un dépistage régulier chez les malades à risque et des mesures préventives se basant surtout sur l'adaptation du traitement immunosuppresseur.

1- Influence de la nature du traitement immunosuppresseur sur l'incidence du cancer post-transplantation

- **Les corticoïdes** : dans des études rétrospectives, chez les patients non transplantés, l'utilisation de stéroïdes au long cours a pu être associée à une augmentation des cancers cutanés et des lymphomes non hodgkiniens [225]. Les stéroïdes sont régulièrement utilisés à faibles doses en association avec les autres immunosuppresseurs, il est donc difficile de leur attribuer un rôle direct.
- **L'AZA** est directement responsable d'une augmentation de la carcinogénèse en modifiant la réparation de l'ADN. L'augmentation du risque de cancer cutané plus particulièrement est corrélée à la durée et à la dose cumulative d'AZA.
- **Le MMF**: les études donnent des conclusions controversées quant au rôle du MMF dans la prolifération tumorale [224], mais ces études n'avaient pas pour objectif de répondre à cette question.
- **Les ICN**: leur utilisation est directement liée au développement des cancers post-transplantation. Plusieurs études ont montré une augmentation du risque relatif chez les patients recevant de la CsA par rapport à l'AZA.
- **Les ISP** modifient la progression du cycle cellulaire de G1 à la phase S. Le SRL a été initialement développé comme agent anticancéreux, limitant la prolifération tumorale à hautes doses. Il a été secondairement utilisé comme immunosuppresseur en transplantation. Le SRL modifie la production de facteur de croissance vasculaire (VEGF) et inhibe la stimulation des cellules endothéliales vasculaires, bloquant ainsi l'angiogénèse [230]. Le SRL a aussi un rôle anti-néoplasique par inhibition directe de la réplication cellulaire tumorale, inhibition de la production d'IL10 et induction d'apoptose. L'un des intérêts des ISP dans les perspectives cliniques est qu'une dose efficace d'immunosuppression coïncide avec les doses requises pour son effet anti-angiogénique. Bien qu'aucune étude clinique de grande taille n'ait été réalisée, différents travaux ont montré un impact du traitement par SRL sur une réduction du risque de cancer de novo [231].
- **Les agents inducteurs** : différentes études ont montré une association entre les agents inducteurs et les syndromes lymphe-prolifératifs (SLP) post-transplantation. Par comparaison

avec les Ac polyclonaux, les Ac anti-récepteurs de l'IL2 ont montré une meilleure balance bénéfique/risque en terme de risque de cancer.

2- Prévention et traitement immunosuppresseur utilisé

Il est très important d'évaluer les patients à risque de cancer avant de les inscrire sur la liste d'attente de transplantation, puis à intervalles réguliers pour éviter de les transplanter avec un cancer préexistant, et d'éradiquer tous les facteurs de risque présents, en premier lieu le tabagisme. Un cancer avant greffe ne contre-indique pas la transplantation, mais impose un délai variable selon le stade et l'histologie [232]. En post-greffe, la prévention des cancers est indispensable. Le choix des agents inducteurs est basé sur le profil immunologique et le risque de rejet, mais il devrait aussi être réfléchi en fonction du risque carcinologique. Il a été constaté que les Ac anti-CD52 ont l'intérêt de réduire le risque des SLP par rapport au traitement lymphodéplétif, qu'il soit mono ou polyclonal [233].

À côté du traitement propre au cancer, se discute la modification ou l'arrêt du traitement immunosuppresseur. De manière générale, l'immunosuppression doit être réduite, voire totalement arrêtée en particulier dans le cas des ICN. Campistol [230] a récemment publié des données cliniques proposant l'utilisation des ISP dans la prise en charge des cancers post-transplantation, car ils permettraient l'arrêt des ICN et pourraient constituer une alternative intéressante, permettant de préserver la fonction du greffon sans augmentation du risque oncogène. Toutefois, l'utilisation des ISP dans ce contexte n'a jamais fait l'objet d'études randomisées démontrant leur influence favorable sur l'évolution du cancer [234]. L'allègement de l'immunosuppression concerne aussi l'AZA (épithéliomas cutanés) et le MMF. Par contre, les corticoïdes sont généralement conservés.

CONCLUSION

La greffe rénale a considérablement amélioré le devenir des patients atteints de maladie rénale chronique terminale et représente le traitement de choix de celle-ci en terme de survie, de morbidité, de réhabilitation et de coût. Des problèmes liés à l'immunisation anti-HLA des patients ont été appréciés d'une meilleure façon par des techniques de recherche d'anticorps de plus en plus sensibles. De même que les difficultés graves d'accès à un greffon des plus immunisés ont incité à prendre des risques sous forme de crossmatch pré-greffe positifs ou des tentatives de désensibilisation des patients avant la transplantation. Ces procédures, ne peuvent être efficaces que si le traitement immunosuppresseur est ensuite adapté en post-greffe.

Les enjeux actuels du traitement immunosuppresseur, induction de tolérance mise à part, sont multiples. Le traitement immunosuppresseur doit être efficace, et donc puissant, à la période initiale. Cette puissance permet une meilleure prévention des rejets aigus et la prévention et / ou le traitement des rejets sévères, en particulier ceux dont les mécanismes sont en relation avec l'immunité humorale. A plus long terme, il est important de définir pour chaque patient une immunosuppression de maintenance, dont le rapport bénéfice/risque est le meilleur possible. Aujourd'hui, l'incidence de rejet aigu est de l'ordre de 10 à 20% ; la survie des patients à un an excède 95 % et celle des greffons se situe entre 90 et 95 %, en fonction de la typologie des patients (rapport de l'Agence de biomédecine). Ces résultats sont de loin meilleurs aux résultats recueillis il y a 20 ans (60 à 70% des patients présentaient un épisode de rejet aigu) et reflètent l'importance des stratégies immunosuppressives qui ont été mises au point et adaptées au cas par cas. Cependant certaines recherches peuvent être entreprises en parallèle avec des avancées pharmacologiques (avec pour but d'individualiser un traitement médicamenteux, en déterminant la posologie la mieux adaptée à chaque patient pour garantir l'efficacité thérapeutique en minimisant le risque d'effets indésirables.) et pharmacogénétique (avec comme but de déterminer les polymorphismes des cibles des immunosuppresseurs dont les protéines de transport, de métabolisme et des protéines cibles susceptibles d'influencer la pharmacocinétique des médicaments immunosuppresseurs, le devenir du greffon et du patient.). Ceci devrait pouvoir mieux expliquer la variabilité inter-individuelle de la réponse

au traitement. Dans l'avenir, la pharmacogénétique devrait contribuer à l'amélioration de la prise en charge individuelle du transplanté rénal.



RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

Titre : Traitements immunosuppresseurs en transplantation rénale.

Auteur : Martine LOKOMBE BABOLA

Rapporteur : Pr Malika ESSAKALLI

MOTS CLÉS : *Transplantation rénale, Immunosuppression, Inhibiteurs de la calcineurine, Inhibiteurs de mTOR, Mycophénolate mofétil.*

La transplantation rénale tient une place fondamentale dans la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale, elle améliore la qualité de vie et la survie des patients comparativement à la dialyse. Cela est rendu possible grâce aux progrès considérables d'immunosuppression. Longtemps, l'objectif principal de l'immunosuppression a été de diminuer l'incidence du rejet aigu cellulaire en inhibant la fonction des lymphocytes T et lymphocyte B. Les épisodes de rejets aigus prédisposent au rejet chronique et à la perte du greffon au long cours. Dans ce travail nous avons décrit, l'insuffisance rénale terminale qui indique la greffe, le déroulement de la réponse allo-immune par les différentes voies de signalisation ainsi que la classification des différentes thérapeutiques immunosuppressives selon leurs sites d'action. Cependant, les traitements immunosuppresseurs présentent certaines complications immunologiques et non immunologiques, conduisant à une mauvaise fonction rénale, réduisant la survie du greffon et la survie du patient. A cet effet, différentes stratégies ont été adoptées dans le but de préserver la fonction rénale. Parmi les traitements actuellement disponibles, on associe classiquement : un inhibiteur de la calcineurine, un antiprolifératif avec ou sans corticoïde ou alternativement un inhibiteur de signal de prolifération. Aussi pendant la période initiale de la greffe, un traitement d'induction par des globulines anti-lymphocytaires polyclonales ou anticorps monoclonaux anti-récepteurs de l'IL2 est utilisé. De ces stratégies immunosuppressives, les protocoles d'immunosuppression ont été mis au point pour mieux répondre aux besoins des patients. Ce qui permet d'envisager la perspective d'une individualisation du traitement immunosuppresseur.

SUMMARY

Title: Immunosuppressive therapy in renal transplantation.

Author: Martine LOKOMBE BABOLA

Reporter: Pr Malika ESSAKALLI

KEYWORDS: *Renal transplantation, Immunosuppression, Calcineurin inhibitors, mTOR inhibitors, Mycophenolate mofetil*

Kidney transplantation has a place fundamental in the management of terminal kidney failure, it improves the quality of life and survival of patients compared to dialysis. This is made possible thanks to the progress of immunosuppression. Long, the main objective of immunosuppression has been to reduce the incidence of acute rejection by inhibiting the cellular function of T lymphocytes and B lymphocyte. Episodes of acute rejection predispose to chronic rejection and graft loss in the long term. In this work we have described, terminal kidney failure, which indicates the graft, the course of the alloimmune response by different signaling pathways and classification of different therapeutic immunosuppressive according to their sites of action. However, immunosuppressive therapy have some immunological and non-immunological complications, leading to poor kidney function, reducing graft survival and patient survival. For this purpose, different strategies have been adopted in order to preserve renal function. Among the currently available treatments, there is associated conventionally: a calcineurin inhibitor, a antiproliferative with or without corticosteroid or alternatively a proliferation signal inhibitor. Also during the initial transplant induction therapy with anti-lymphocyte globulin polyclonal or monoclonal anti-IL2 receptor is used. Of these strategies immunosuppressive the immunosuppression protocols have been developed to better meet the needs of patients. This allows to consider the perspective, individualization of immunosuppressive therapy.

ملخص:

لقب : كبح المناعة فيما يخص زرع الكلى

كاتب: MARTINE LOKOMBE BABOLA

مليكة الصقلي: Pr MALIKA ESSAKALLI

كلمات البحث: زراعة الكلى , كبح المناعة , كابحات إفراز الكالسيوم في البول, كابحات mTOR, ميكوفينولات مفيتيل

تحتل زراعة الكلى مكانة بارزة في مجال التكفل بمرضى القصور الكلوي في مرحله النهائية, حيث تساهم في تحسين ظروف و آمل الحياة عند المرضى مقارنة بعملية تصفية الدم. و يرجع الفضل في هذا المجال للتطور الهام الحاصل على مستوى كبت المناعة.

لطالما كان الهدف الرئيسي من وراء كبت المناعة, الحد من حالات رفض الطعم الخلوي الحاد عن طريق كبح عمل اللمفاويات T و B.

حالات الرفض الحاد للطعم تعرض للرفض المزمن للتطعيم و بالتالي تلف الطعم على المدى الطويل.

من خلال هذا العمل قمنا بتعريف و وصف القصور الكلوي التام الذي يستوجب عملية الزراعة, مراحل الإستجابة المناعية الخيفية بالنسبة لمختلف طرق التحسيس و كذا تقسيم مختلف علاجات كبح المناعة كل حسب مستوى تأثيره. غير أن هذه العلاجات لا تخلو من مضاعفات سواء مناعية أو غير مناعية, تكون مصدرا لعمل كلوي غير سليم من جهة. و تقلص لأمد حياة الطعم و المريض من جهة أخرى.

لأجل هذا الغرض و لتأمين العمل الكلوي تم وضع استراتيجيات ملائمة, من بين العلاجات الحالية : نشر كلاسكيا كابحا لإفراز الكالسيوم في البول, مضادا لتكاثر الخلايا مع أو بدون كورتكويد أو كبديل كابحا لإشارة الثكاتر.

كما يتم أثناء المرحلة الأولية من الزرع استعمال علاج محفز عن طريق غلوبولين مضاد لللمفاويات متعددة اللمم أو مضادات أجسام أحادية اللمة مضادة لمستقبل الأنترلوكين 2.

إنطلاقا من هته الإستراتيجيات تم وضع أساس بروتوكولات لكبح المناعة من أجل الإستجابة لحاجيات المرضى ما يمكن من إيجاد بدائل حسب كل حالة فيما يخص كبح المناعة.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chavers B, Najarian JS, Humar A. Kidney transplantation in infants and small children. *Pediatr.transplant.* 2007; 11:702-8.
2. Muthukumar T, Dadhania D, Ding R, Snopkowski C, Naqvi R, Lee JB, et al. Messenger RNA for FOXP3 in the urine of renal allograft recipients. *N Engl J Med* 2006; 353:2342–51.
3. Anglicheau D, Thervet E, Legendre C. Pharmacogenetics in solid organ transplantation: present knowledge and future perspectives. *Transplant* 2004; 78: 311–5.
4. Zand MS. Immunosuppression and immune monitoring after renal transplantation. *Semin Dial* 2005; 18: 511–9.
5. Bohmig GA, Regele H, Horl WH. Protocol biopsies after kidney transplantation. *Transpl Int* 2005;18:131–9.
6. Marieb E., Hoehn K. Anatomie et physiologie humaines Paris, Paerson, 2010.
7. Combaz F. De l'insuffisance rénale chronique à la dialyse rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient dialysé. Pharmacie. Université Joseph Fourier faculté de pharmacie de Grenoble 2011; 158.
8. Le Meur Y., Lagarde C., Charmes J.P., Benevent D., Leroux-Robert C. L'insuffisance rénale chronique : du diagnostic à la dialyse Vélizy-Villacoulay, Doin Initiatives Santé, 1998.
9. Levey A., Coresh J. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 39: 1-266.
10. ANAES - Service des recommandations et références professionnelles Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte 2002.
11. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Bryce Kiberd D, Landsberg, Rush D, Cole E, for the kidney transplant working group of the canadian society of transplantation. Canadian society of transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ* November 8, 2005; 173 (10).

12. Godin M. Livret sur la transplantation à partir d'un donneur vivant. *Néphrologie et Thérapeutique* 2007; 188 : 1.
13. Bourquia A. La greffe rénale au Maroc, état actuel et perspectives. *Doctinews*. Berrada I. Janvier 2012 ; 40.
14. Brick C, Atouf O, Benseffaj N, Essakalli M. Rejection of kidney graft: Mechanism and prevention. *Néph Thérap* 2011; 7 : 18–26.
15. Jiang S., Herrera O., Lechler R.I., New spectrum of allorecognition pathways: implications for graft rejection and transplantation tolerance, *Curr. Opin. Immunol.* 2004; 16:550-557.
16. Legendre C, Zuber J, Anglicheau D, Le Quintrec M, Martinez F, Mamzer-Bruneel MF, et al. Immunosuppression en transplantation rénale. *Ann Urol* 2007; 41:276-84.
17. Kolopp-Sarda M-N, Malcusa C, Kohler C. Immunologie de la transplantation : rejets et infections en transplantation d'organes solides. *Rev* 2008 ; 403:23.
18. Arias M, Fernandez-Fresnedo G, Rodrigo E, Ruiz J.C, Gonzalez-Cotorruelo J, Gomez-Alamillo C. Non-immunologic intervention in chronic allograft nephropathy, *Kidney Int. Suppl* 2005 ; 99 :118-123.
19. Meier-Kriesche H.U., Schold J.D., Kaplan B., Long-term renal allograft survival : have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies ? *Am. J. Transplant* 2004; 4: 1289-1295.
20. Antoine C. Les stratégies de greffe chez les patients immunisés ou hyperimmunisés. *Nephrol Pathol* 2008; 5:S174–8.
21. Legendre C, Anglicheau D, Loupy A, Zuber J, Noël LH, Patey N, et al. Transplantation rénale chez les patients à « haut risque immunologique ». *Actual Nephrol* 2007; 21:225–35.
22. Hebibi C, Weclawiak C, Allal A, Beaudreuil S, Francois H, Rostaing L et al. Désensibilisation ABO ou HLA incompatible avant transplantation rénale par la double filtration en cascade. *J. nephro* 2011; 7: 384–398.
23. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351:2715–29.

24. Ortho Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of, cadaveric renal transplants. *N Engl J Med* 1985; 313:337–42.
25. Niaudet P, Jean G, Broyer M, Chatenoud L. Anti-OKT3 response following prophylactic treatment in paediatric kidney transplant recipients. *Pedia Nephro* 1993; 7:263-7.
26. Cane R, Moffatt SD, Friend PJ, Jamieson NV, Bradley JA, Hale G, et al. Prope tolerance with induction using Campath 1H and low-dose cyclosporin monotherapy in 31 cadaveric renal allograft recipients. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 2000; 101:301–6
27. Coles AJ, Wing M, Smith S, Coraddu F, Greer S, Taylor C, et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet* 1999;354:1691–5.
28. Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, Fort M, Modesto A, Mari A, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transpl* 2007; 83:1277–80.
29. Actualités pharmaceutiques hospitalières. Prévenir le rejet par un traitement immunosuppresseur adapté .Avril-Juin 2006 ; 6 : 21.
30. Lymphoglobuline, résumé caractéristique du produit, Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé, révision du 06-04-2006.
31. Thervet E, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Traitement immunosuppresseurs: mécanismes et utilisation clinique. *Nephro thérap* 2011; 7: 566-581.
32. Levy G, Grant D.«potential for cyclosporin A-Neoral in organ transplantation» *transpl proc* 1994; 26: 2932-4.
33. Cane RY, Roles K, While DJ, Thira S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidney, 2 pancreases, and 2 lives. *Lancet* 1979; 2:1033-6.
34. Cane RY, Wood AJ. Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: 3 years follow-up of a European multicentre trial. *Lancet* 1985; 2:549.
35. Wong Shy. Thérapeutic drug monitoring for immunosuppressants. *Clin Chim Acta* 2001; 313: 241-53.

36. Mégarbane B, Kontar L. Drug-drug interactions with immunosuppressive agents. *Rea* 2006; 15:303-9.
37. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *BMJ* 2005; 331:810.
38. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357:2562–75.
39. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007; 7:1506–14.
40. Castela AM, Gil-Vernet S, Fiol C et al. Different effect of cyclosporine and tacrolimus on hyperlipidemia and lipoprotein oxidation after renal transplantation. (abstr). *J Am Soc Nephrol*, 1999; 10:722A.
41. Ligtenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ et al. tacrolimus versus ciclosporin: a favorable vascular risk profile in renal transplant recipients. (abstr). *J Am Soc Nephrol*, 1999; 10:736A.
42. Mccune TR, Thacker LR, Peters TG et al. Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation, a Southeastern Organ Procurement Foundation Multicenter Clinical Study. *Transpl*, 1998; 65: 87-92.
43. Dall A, Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(Suppl. 2): S68–75.
44. Rhen T, Cidlowski J A. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353:1711-23.
45. Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, Tso P, Shirasugi N, Strobertm E, et al. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant* 2005; 5:443–53.
46. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blancho G, et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005; 353:770–81

47. Sehgal SN. Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem* 1998; 31:335–40.
48. Thervet E. Sirolimus therapy following early cyclosporine withdrawal in transplant patients: mechanisms of action and clinical results. *Int J Nanomedicine* 2006; 1:269–81.
49. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, achimeric anti interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplan* 1999; 67:276–84.
50. Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, Johnson JR. Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. Daclizumab Double Therapy Study Group. *Transplantation* 1999; 67:110–5.
51. Thistlethwaite JR, Nashan B, Hall M, Chodoff L, Lin TH. Reduced acute rejection and superior 1-year renal allograft survival with basiliximab in patients with diabetes mellitus. The Global Simulect Study Group. *Transpl* 2000; 70:784–90.
52. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit antithymocyteglobulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355:1967–77.
53. Lebranchu Y, Bridoux F, Büchler M, Le Meur Y, Étienne I, Toupance O, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant* 2002; 2:48–56.
54. Mourad G, Rostaing L, Legendre C, Garrigue V, Thervet E, Durand D. Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renaltransplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transpl* 2004; 78:584–90.
55. Mariat C. The new drugs in development of kidney transplantation. *N. Engl. J. Med* 2009; 5:S400-4.
56. Busque S, Iventhal J, Brennan D. CP-690550, a JAK3 inhibitor in the novo kidney transplant recipients: 6-months results of a phase 2 trial (abstr) *Am J Transplant* 2007; 7(suppl2): 304.
57. Niaudet P. Immunosuppressive treatment. *Am J Transplant* 2011; 7:592-8.

58. Pol S, Cavalcanti R, Carnot F, Legendre C, Driss F, Chaix ML, et al. Azathioprine hepatitis in kidney transplant recipients. A predisposing role of chronic viral hepatitis. *Transpl* 1996; 61:1774–6.
59. Maes B, Hadaya K, de Moor B, Cambier P, Peeters P, de Meester J, et al. Severe diarrhea in renal transplant patients: results of the DIDACT study. *Am J Transplant* 2006; 6:1466–72.
60. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1997; 63:39–47.
61. Rescue therapy with mycophenolate mofetil. The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group. *Clin Transplant* 1996; 10:131-5.
62. Chong AS, Zeng H, Knight DA, Shen J, Meister GT, Williams JW, et al. Concurrent antiviral and immunosuppressive activities of leflunomide in vivo. *Am J Transplant* 2006; 6:69–75.
63. Veenstra DL, Best JH, Hornberger J, Sullivan SD, Hricik DE. Incidence and longterm cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:829–39.
64. Szczech LA, Berlin JA, Aradhye S, Grossman RA, Feldman HI. Effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1771–7.
65. Webster A, Pankhurst T, Rinaldi F, Chapman JR, Craig JC. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2) [CD004756].
66. Mourad G, Garrigue V, Squifflet JP, besse T, Berthoux F, Alamartine E, et al. Induction versus noninduction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. *Transpl* 2001; 7 2:1050-5.
67. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan JP, et al. Valancyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation.

International Valancyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:1462-70.

68. Chavers BM, Chang YC, Gillingham KJ, Matas A. Pediatric kidney transplantation using a novel protocol of rapid (6-day) discontinuation of prednisone: 2-year results. *Transpl*. 2009; 88:237-41.

69. Li L, Chaudhuri A, Chen A, Zhao X, Bezchinsky M, Concepcion W, et al. Efficacy and safety of thymoglobulin induction as an alternative approach for steroid-free maintenance immunosuppression in pediatric renal transplantation. *Transpl* 2010; 90:1516-20.

70. Jabs K, Sullivan EK, Avner ED, Harmon WE. Alternate-day steroid dosing improves growth without adversely affecting graft survival or long term graft function. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transpl* 1996; 61: 31-6.

71. Benfield MR, Bartosh S, Ikle D, Warshaw B, Bridges N, Morrison Y, et al. A randomized double-blind, placebo controlled trial of steroid withdrawal after pediatric renal transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:81-8

72. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346:580-90.

73. Diekmann F, Campistol JM. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft nephropathy: benefits and risks. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:562-8.

74. Cane RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2:1323-7.

75. European multicenter trial. Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: one-year follow-up of a multicenter trial. *Lancet* 1983; 2:986-9.

76. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321:1725-38.

77. Villemain F. Transplantation without corticosteroids. *Transpl* 2009; 5: S359-364.

78. Villemain F. Steroid side effects and their impact on transplantation outcome. *Transpl* 2001;72:S75-80

79. RT, Rovelli M, Palmeri D, Vossler E, Hull D, Bartus S. Noncompliance in organ transplant recipients. *Transpl* 1990; 49:374-7.

80. TE, Kruse L, Skeans MA, Thomas W. The natural history of azathioprine compliance after renal transplantation. *Kidney Int*. 2001; 60:1565-70.

81. Hazzan M, Glowacki F, Lionet A, Provot F, Noël C. Weaning from corticosteroid therapy after kidney transplantation. *Transpl* 2009; 5: S355-8.
82. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression with drawal trials in renal transplantation. *J AM Soc Nephrol* 2000;11:1910-7.
83. Hurault de Ligny B, Toupance O, lavauds S, Bauwens M, Peyronnet P, Le Meur Y, et al. Factors predicting the long-term success of maintenance cyclosporin after kidney transplantation. *Transpl* 2000; 69:1327-32.
84. Pascual J, Zamora J, galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal of kidney transplant recipients. *Cochrane Database syst Rev* 2009; DC005632.
85. Sola E, Alférez MJ, Cabello M, Burgos D, Gonzalez Molina M. Low-dose and rapid steroid withdrawal in renal transplant patients treated with tacrolimus and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* 2002; 34:1689-90.
86. Wanreterghem Y, van Hoff JP, Squifflet J, Salmela K, Rigotti P, Jindal RM, et al. Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2005; 5:87-95.
87. Wanreterghem Y, Lebranchu Y, Hené R, Oppenheimer F, Ekberg H. Double blind comparaison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transpl* 2000; 70:1352-9.
88. Louad I, Halimi J, Büchler M, Al-Najjar A, Chatelet V, Nivet H, et al. Recipients age and mycophenolate mofetil as the main determinants of outcome after steroid withdrawal:analysis of long-terme followup in renal transplantation. *Transplantation* 2005;80:872-4.
89. Wlodarczyk Z, Walaszewski J, Perner F, Vitko S, Ostrowski M, Bacheledad P, et al. Steroid withdrawal at 3 months after kidney transplantation: a comparaison of two tacrolimus based regimens. *Transpl Int* 2005; 18:157-62.
90. Pelletier RP, Akin B Ferguson RM. Prospective, randomized trial of steroid withdrawal in kidney recipients treated withmycophenolate mofetil mofetil and cyclosporine. *Clin Transplant* 2006; 20:10-8.

91. Vincenti F, Monaco A, Grinyo J, Kinkhabwala M, Roza A. Multicenter randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2003; 3:306-11.
92. Ter Meulen CG, van Riemsdijk I, Hené RJ, Christiaans MH, Borm GF, van Gelder T, et al. Steroid-withdrawal at 3 days after renal transplantation with anti-IL-2 receptor alpha therapy: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2004; 4:803-10.
93. ES, for the TRIMS Study Group. A randomized, prospective, multicenter comparative study evaluating a Thymoglobulinbased early corticosteroid cessation regimen in renal transplantation (TRIMS). *Am J Transplant* 2006; 6:S294 [Abstract 673].
94. Laftavi MR, Stephan R, Stefanick B, Kohli R, Dagher F, Applegate M, et al. Randomized prospective trial of early steroid withdrawal compared with low-dose steroids in renal transplant recipients using serial protocol biopsies to assess efficacy and safety. *Surgery* 2005; 137:364-71.
95. Montagnino G, Sandrini S, Iorio B, Schena FP, Carmellini M, Rigotti P, et al. A randomized exploratory trial of steroid avoidance in renal transplant patients treated with évérolimus and low-dose cyclosporine. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:707 14.
96. Woodle ES, Astellas Steroid Withdrawal Study Group. A randomized double blind, placebo-controlled trial of early corticosteroid cessation versus chronic corticosteroids: three-year results. *Am J Transplant* 2006; 6:S177 [Abstract 326].
97. Kumar MS, Heifets M, Moritz MJ, Saeed MI, Khan SM, Fyfe B, et al. Safety and efficacy of steroid withdrawal two days after kidney transplantation: analysis of results at three years. *Transpl* 2006; 81:832-9.
98. Vitko S, Klinger M, Salmela K, Wlodarczyk Z, Tydèn G, Senatorski G, et al. Two corticosteroid-free regimens – tacrolimus monotherapy after basiliximab administration and tacrolimus/ mycophenolate mofetil - in comparison with a standard triple regimen in renal transplantation: results of the Atlas Study. *Transpl* 2005; 80:1734-41.
99. Delucchi A, Valenzuela M, Ferrario M, Lillo AM, Guerrero JL, Rodriguez E, et al. Early steroid withdrawal in pediatric renal transplant on newer immunosuppressive drugs. *Pediatr Transplant* 2007; 11:743-8.

100. Anil Kumar MS, Moritz MJ, Saaed MI, Heifets M, Sustento-Reodica N, Fyfe B, et al. Avoidance of chronic steroid therapy in African American kidney transplant recipients monitored by surveillance biopsy: 1-year results. *Am J Transplant* 2005; 5: 1976-85.
101. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999; 353:1083-91.
102. Snanoudj S, Rabant M, Royal V, Pallet N, Noël L H, Legendre C. Nephrotoxicity of calcineurin inhibitors: presentation, diagnostic problems and risk factors. *Transpl* 2009; 5:S365-370.
103. Nankivell B J, Borrows R J, Fung C L, O'Connell P J, Chapman J R, Allen R D. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transpl* 2004; 78: 557-65.
104. Flechner SM, Kurian SM, Solez K, Cook DJ, Burke JT, Rollin H, et al. De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplant* 2004; 4:1776-85.
105. Asberg A, Midtvedt K, Line PD, Narverud J, Holdaas H, Jenssen J, et al. Calcineurin inhibitor avoidance with dacluzimab, mycophenolate mofetil, and prednisolone in dr-matched the novo kidney transplant recipients. *Transpl* 2006; 82:62-8.
106. Moore J, Middleton L, Cockwell P, Adu D, Ball S, Little MA, et al. Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate in kidney transplantation: A systematic reviews and meta-analysis. *Tanspl* 2009; 87:591-601.
107. Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, Kreis H, Mota A, Lawen J, et al. Rapamune Maintenance Regimen Study Group. Erratum: Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transpl Int* 2005; 18:22-8. Erratum in: *Transpl Int* 2005; 18:369.
108. Mota A, Arias M, Taskinen EI, Paavonen T, Brault Y, Legendre Y, et al. Rapamune Maintenance Regimen Trial. Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3 years. *Am J Transplant* 2004; 4:953-61.

109. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:581-9.
110. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet* 2000; 356:194-202.
111. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Viljoen HG, Li Y, et al. RAD B201 Study Group. Everolimus (Certican) 12- month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 78:1532-40.
112. Tedesco H, Pascual J, Magee J, et al. Analysis on efficacy and safety of 2 doses of Everolimus combined with reduced dose Neoral® in de novo kidney transplant recipients. American Transplant Congress may 2006. *Am J Transplant [Abstr 1281]* 2006; 6:499.
113. Chan L, Greenstein S, Hardy MA, Hartmann E, Bunnapradist S, Cibrik D, Shaw LM, Munir L, Ulbricht B, Cooper M; CRADUS09 Study Group. Multicenter, randomized study of the use of everolimus with tacrolimus after renal transplantation demonstrates its effectiveness. *Transplantation*. 2008 Mar 27; 85(6):821-6.
114. Whelchel J, Paczek L, Bechstein WO et al. A regimen of sirolimus and reduced-dose tacrolimus results in improved renal allograft function: combined analysis of the north American target, european and australian sirolimus-tacrolimus trials. American transplant congress may 2003 Washington, DC. *Am J Transplant* 2003 [Abstr 1218]; 3:464.
115. Conti DJ, Petrov R, Elbalhoul O, Gallichio M. Sirolimus-based, calcineurin-inhibitor sparing immunotherapy, long-term (6- year) results. *Transpl Immunol* 2008;20:12—3.
116. Albano L. Revue des essais cliniques sur la minimisation, l'arrêt et les protocoles sans inhibiteurs de la calcineurine dans la transplantation de différents organes (rein, cœur et foie). *Transpl* 2009; 5: 371-8.
117. Smak Gregoor P J, van Gelder T, Van Besouw N M, vander Mast B J, Ijzermans J N, Weimar W. Randomised study on the conversion of treatment with cyclosporine to azathioprine or mycophenolate mofetil followed by dose reduction. *Transpl* 2000; 70:143-8.

118. Abramowicz D, Del Carmen Rial M, Vitko S, Del Castillo D, Manas D, Lao M, et al. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen: Result of a five-year, prospective, randomized study. *J. Am. Soc. Nephrol* 2005; 16:2234-40.
119. Ekberg H, Grinyó J, Nashan B, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Voulgari A, et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: The CAESAR study. *Am. J. Transplant* 2007; 7:560-70.
120. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; 62:311–20.
121. Gjertson DW, Cecka JM. Living unrelated-donor kidney transplantation. *Kidney Int* 2000; 58:491–9.
122. Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, Dunn DL, Sutherland DE, Najarian JS. Immunologic and nonimmunologic factors: different risks for cadaver and living donor transplantation. *Transpl* 2000; 69:54–8.
123. Mulloy LL, Wright F, Hall ML, Moore M. Simulect (basiliximab) reduces acute cellular rejection in renal allografts from cadaveric and living donors. *Transplant Proc* 1999; 31:1210–3.
124. Lim WH, Chang SH, Coates PT, McDonald SP. Parental donors in live-donor kidney transplantation associated with increased rejection rates and reduced glomerular filtration rates. *Transplantation* 2007; 84:972–80.
125. Hourmant M. Immunosuppressor treatment in kidney transplantation from a live donor. *Transpl* 2008; 5:S170-3.
126. Wiland AM, Fink JC, Weir MR, Philosophe B, Blahut S, Weir MR Jr, et al. Should living-unrelated renal transplant recipients receive antibody induction? Results of a clinical experience trial. *Transpl* 2004; 77:422–5.
127. Hardinger KL, Schnitzler MA, Koch MJ, Labile E, Stirnemann PM, Miller B, et al. Thymoglobulin induction is safe and effective in live-donor renal transplantation: a single center experience. *Transpl* 2006; 81:1285–9.

128. Bunnapradist S, Daswani A, Takemoto SK. Graft survival following living-donor renal transplantation: a comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transpl* 2003; 76:10–5.
129. Mayer DA, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al. Multicenter randomised trial comparing Tacrolimus and Cyclosporine A in the prevention of allograft rejection. A report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study group. *Transpl* 1997; 64:436–43.
130. Pirsch JD, Miller J, Deterhoi MH, Vincenti F, Filo RS for the FK506 Kidney Transplant Study group. A comparison of Tacrolimus and Cyclosporine A for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transpl* 1997; 63:977–83.
131. Opelz G. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 2005; 365:1570–6.
132. Zou Y, Stastny P, Susal C, Döhler B, Opelz G. Antibodies against MICA antigens and kidney transplant rejection. *New Engl J Med* 2007;357:1293–300
133. Transplantation rénale aux Hôpitaux Universitaire de Genève. Service Néphrologique. Janvier 2009. Version 1 :74.
134. Chalem Y, Ryckelynck JP, Tuppin P, Verger C, Chauvé S, Glotz D; French Collaborative Group. Access to, and outcome of renal transplantation according to treatment modality of end-stage renal disease in France. *Kidney Int* 2005; 67:2448–53.
135. Antoine C. Transplantation strategies in immunized and hyperimmunized patients. *Transpl* 2008; 5:S174-8.
136. Glotz D, Antoine C, Duboust A. Antidonor antibodies and transplantation: how to deal with them before and after transplantation. *Transpl* 2005; 79:S30–2.
137. Glotz D, Antoine C, Julia P, Pegaz-Fiornet B, Duboust A, Boudjeltia S, et al. Intravenous immunoglobulins and transplantation for patients with anti-HLA antibodies. *Transpl Int* 2004; 17:1-8.
138. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:3256–62.

139. Jordan SC, Pescovitz MD. Presensitization: The problem and its management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1: 421–32.
140. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transpl* 2000; 70:887–95.
141. Gloor JM, DeGoey SR, Pineda AA, Moore SB, Prieto M, Nyberg SL, et al. Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3:1017–23.
142. Taylor CJ, Chapman JR, Ting A, Morris PJ. Characterization of lymphocytotoxic antibodies causing a positive crossmatch in renal transplantation. Relationship to primary and regraft outcome. *Transpl* 1989; 48:953–8.
143. Le Bas-Bernardet S, Hourmant M, Valentin N, Paitier C, Giral-Classe M, Curry S, et al. Identification of the antibodies involved in B-cell crossmatch positivity in renal transplantation. *Transpl* 2003; 75:477–82.
144. Anglicheau D, Loupy A, Suberbielle C, Zuber J, Patey N, Noel LH, et al. Posttransplant prophylactic intravenous immunoglobulin in kidney transplant patients at high immunological risk: A pilot study. *Am J Transplant* 2007; 7:1185–92.
145. Matignon M, Tagnaouti M, Audard V, Dahan K, Lang P, Grimbert P. Failure of anti-CD20 monoclonal antibody therapy to prevent antibody-mediated rejection in three crossmatch-positive renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39:2565–7.
146. Brennan DC, Daller JA, Kathleen D, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D; for the Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355:1967–77.
147. Hardinger KL, Schnitzler MA, Miller B, Lowell JA, Shenoy S, Koch MJ, et al. Five-year follow up of thymoglobulin versus ATGAM induction in adult renal transplantation. *Transpl* 2004; 78:136–41.
148. Noel C, Abramowicz D, Durand D, Mourad G, Lang P, Kessler M, et al. Daclizumab versus thymoglobulin in renal transplant recipients with a high immunological risk: A French

and Belgian prospective randomized trial (Abstr #331). American Transplant Congress, San Francisco, California, May 2007. *Am J Transplant* 2007; 7(Suppl 2): 233.

149. Kauffman HM, McBride MA, Cors CS, Roza AM, Wynn JJ. Early mortality rates in older kidney recipients with comorbid risk factors. *Transplantation* 2007; 83:404–10.

150. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How old is old for transplantation? *Am J Transplant* 2004; 4:2067–74.

151. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Kaplan B. Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int* 2001; 59:1539–43.

152. Haynes L, Eaton SM, Burns EM, Rincon M, Swain SL. Inflammatory cytokines overcome age-related defects in CD4 cell responses in vivo. *J Immunol* 2004; 172:5194–9.

153. Han S, Marinova E, Zheng B. Rectification of age-related impairment in Ig gene hyper-mutation during a memory response. *Int Immunol* 2004; 16:525–32.

154. De Fijter JW. The impact of age on rejection in kidney transplantation. *Drugs Aging* 2005; 22:433–49.

155. Vincenti F, Vanrenterghem Y, Nashan B, et al. The use of mycophenolate mofétil, daclizumab and corticosteroids with cyclosporine (low dose, low dose/withdrawal and standard dose) to optimize renal function in renal allograft recipients – 18 months results. [Abstract] *Am J Transplant* 2005; 5:539.

156. Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC, et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6 month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant* 2004; 4:626–35.

157. Heifets M, Saeed MI, Parikh MH, Sierka D, Kumar MS. Induction immunosuppression in kidney transplant recipients older than 60 years of age: safety and efficacy of ATGAM, OKT3 and Simulect. *Drugs Aging* 2004; 21:747–56.

158. Vincenti F, de Andrés A, Becker T, Choukroun G, Cole E, González-Posada JM, et al. Interleukin-2 receptor antagonist induction in modern immunosuppression regimens for renal transplant recipients. *Transplant Int* 2006;19:446–57.

159. Arbogast H, Hüchelheim H, Schneeberger H, Illner WD, Tarabichi A, Fertmann J, et al. A calcineurin antagonistfree induction/maintenance strategy for immunosuppression in

elderly recipients of renal allografts from elderly cadaver donors: long-term results from a prospective single centre trial. *Clin Transplant* 2005; 19:309-15.

160. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, Budde K, Rigotti P, Mariat C, et al. CARMEN study group. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transpl* 2005; 79:807-14.

161. Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S, Hauser IA, Walker RG, Grinyo J ; FREEDOM study group. A Randomized, multicenter study of steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8:307-16.

162. Heifets M, Saeed MI, Parikh MH, Sierka D, Kumar MS. Induction immunosuppression in kidney transplant recipients older than 60 years of age: safety and efficacy of ATGAM, OKT3 and Simulect. *Drugs Aging* 2004; 21:747-56.

163. Segoloni GP, Messina M, Squicciarro G, Mazzucco G, Torta E, Leonardi G, et al. Preferential allocation of marginal kidney allografts to elderly recipients combined with modified immunosuppression gives good results. *Transpl* 2005; 80:953-8.

164. Salvadori M, Scolari MP, Stefoni S, et al. Randomized trial of sodium mycophenolate and basiliximab in combination with reduced or standard cyclosporine in old recipients of kidney transplant. [Abstr]. *Transplant Int* 2007; 20 (Suppl 2): X.

165. Johnson DW, Nicol DL, Purdie DM, Preston JM, Brown AM, Hawley CM, et al. Is mycophenolate mofetil less safe than azathioprine in elderly renal transplant recipients? *Transpl* 2002; 73:1158-63.

166. Meier-Kriesche HU, Morris JA, Chu AH, Steffen BJ, Gotz VP, Gordon RD, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine in a large population of elderly renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2864-9.

167. Ladrière M. what is the best immunosuppression for the elderly kidney transplantation patients? *Transpl* 2008; 5:S179-183.

168. Najarian J S, Frey D J, Matas A J, et al. Renal transplantation in infants. *Ann Surg.* 1990; 212:353-5.

169. Salvatierra O, Alfrey E, Tanney D C, et al. Superior outcomes in pediatric renal transplantation, *Arch Surg.* 1997; 132:842-9.

170. Millan MT, Sarwal M.M, Lemley K.V et al. 100% 2-year graft survival can be obtained in high-risk 15-kg or smaller infant recipients of kidney allografts, *Arch Surg* 2000; 135:1063–9.
171. North american pediatric renal, transplantcooperative study. Annual report 2005.
172. Salvatierra O, J R, Millan M, Conception W. Pediatric renal transplantation with considerations for successful outcomes. *Semin Pediatr Surg* 2006 Aug; 15(3):208-17.
173. Monchaud C, Irtan S, Jacqz-Aigrain E. Long lasting side effects of immunosuppressants in children. *Serv Nephrol Pediatr* 2007; 14:599-602.
174. Smith J, Stablein D, Singh A, Harmon W, and Mcdonald R. Decreased risk of renal allograft thrombosis associated with interleukin-2 receptor antagonists: a report of the NAPRTCS. *Am J Transplant* 2006; 6:585-8.
175. Mcdonald R, Smith J, Stablein D, Harmon W. Pretransplant peritoneal dialysis and graft thrombosis following pediatric kidney transplantation: a NAPRTCS report. *Pediatr Transplant* 2003; 7:204-8.
176. Singh A, Stablein D, and Tejani A. Risk factors for vascular thrombosis in pediatric renal transplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transpl* 1997; 63:1263-7.
177. Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, Decorte A, Van Damme-Lombaerts R, Fine R. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: a systematic review. *Pediatr Transplant* 2010; 14:603-13.
178. Nankivell B, Borrows R, Fung C, O'connell Pj, Allen Rd, Chapman Jr. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349:2326-33.
179. Tejani A, Ho P, Emmett L, Stablein D. Reduction in acute rejections decreases chronic rejection graft failure in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am J Transplant* 2002; 2:142-7.
180. Alexander S, Fletcher J, Nankivell B. Chronic allograft nephropathy in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:17-23.
181. Kerecuk L, Horsfield C, and Taylor J. Improved long-term graft function in pediatric transplant renal recipients with chronic allograft nephropathy. *Pediatr Transplant* 2009; 13:324-31.

182. Dantal J, Berthoux F, Moal Mc, Rostaing L, Legendre C, Genin R, et al. Efficacy and safety of de novo or early everolimus with low cyclosporine in deceased-donor kidney transplant recipients at specified risk of delayed graft function: 12-month results of a randomized, multicenter trial. *Transpl Int* 2010; 23:1084-93
183. Roussey-Kesler G, Decramer S. Outcomes of pediatric renal transplantation in France. *Pediatr Transplant Int* 2011;7:611-7.
184. Hadaya K. TX rénale ABO incompatible. *Revue médicale suisse* numéro 346. *Chirurgie* 2012 ; 8 :1310-1313.
185. Ben Chaabane N, Loghmari H, Melki W, Hellara O, Safer L, Bdioui F, Saffar H. Hépatites virales chroniques chez les patients insuffisants rénaux. *Service de gastroentérologie* 2008 ; 37 :665-678.
186. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51:981-99.
187. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999;29:257-63.
188. Legendre C, Garrigue V, Le Bihan C, Mamzer-Bruneel MF, Chaix ML, Landais P et al. Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transpl* 1998; 65(5): 667-70.
189. Fornairon S, Pol S, Legendre C, Carnot F, Mamzer-Bruneel MF, Brechot C et al. The long-term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. *Transpl* 1996; 62(2):297-9.
190. Szwarc I, Garrigue V, Delmas S, Deleuze S, Chong G, Mourad G. Delayed graft function: a frequent but still unsolved problem in renal transplantation. *Transpl* 2005; 1:325-334.
191. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2002; 62:1539-49.
192. Wang S, Hirschberg R. Role of growth factors in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1560-3.
193. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49:481-93.

194. Farney A, Sundberg A, Moore P, Hartmann E, Rogers J, Doares W, et al. A randomized trial of alemtuzumab vs. anti-thymocyte globulin induction in renal and pancreas transplantation. *Clin Transplant* 2008; 22:41-9.
195. Knechtle SJ, Fernandez LA, Pirsch JD, Becker BN, Chin LT, Becker YT, et al. Campath-1H in renal transplantation: The University of Wisconsin experience. *Surgery* 2004;136:754–60
196. Boletis J, Balitsari A, Filiopoulos V, Stamataki E, Lionaki S, Zavos G, et al. Delayed renal graft function: the influence of immunosuppression. *Transplant Proc* 2005; 37:2054-9.
197. McTaggart RA, Gottlieb D, Brooks J, Bacchetti P, Roberts JP, Tomlanovich S, et al. Sirolimus prolongs recovery from delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3:416-23.
198. Srinivas TR, Schold JD, Guerra G, Eagan A, Bucci CM, Meier-Kriesche HU. Mycophenolate mofetil/sirolimus compared to other common immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7:586-94.
199. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; 364:1814-27.
200. Herting A. Delayer graft function. *Urg Néphrol and Transplant* 2008; 5-S184-7.
201. Snanoudj R, Martinez F, Sberro Soussan R, Thervet E, Legendre C. Screening biopsies in kidney transplantation: from subclinical acute rejection to chronic allograft lesions. *Transpl* 2008; 5: S192-9.
202. Cai J, Terasaki PI. Humoral theory of transplantation: mechanism, prevention, and treatment. *Hum Immunol* 2005;66(4): 334-42.
203. Racusen LC. Classification de Banff : rejets cellulaire et humoral. In: *Actualités néphrologiques*. Flammarion Médecine-Sciences; 2005; 231–7.
204. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff'05 meeting report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007; 7:518-26.
205. Racusen LC, Haas M. Antibody-mediated rejection in renal allografts: lessons from pathology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:415-20.

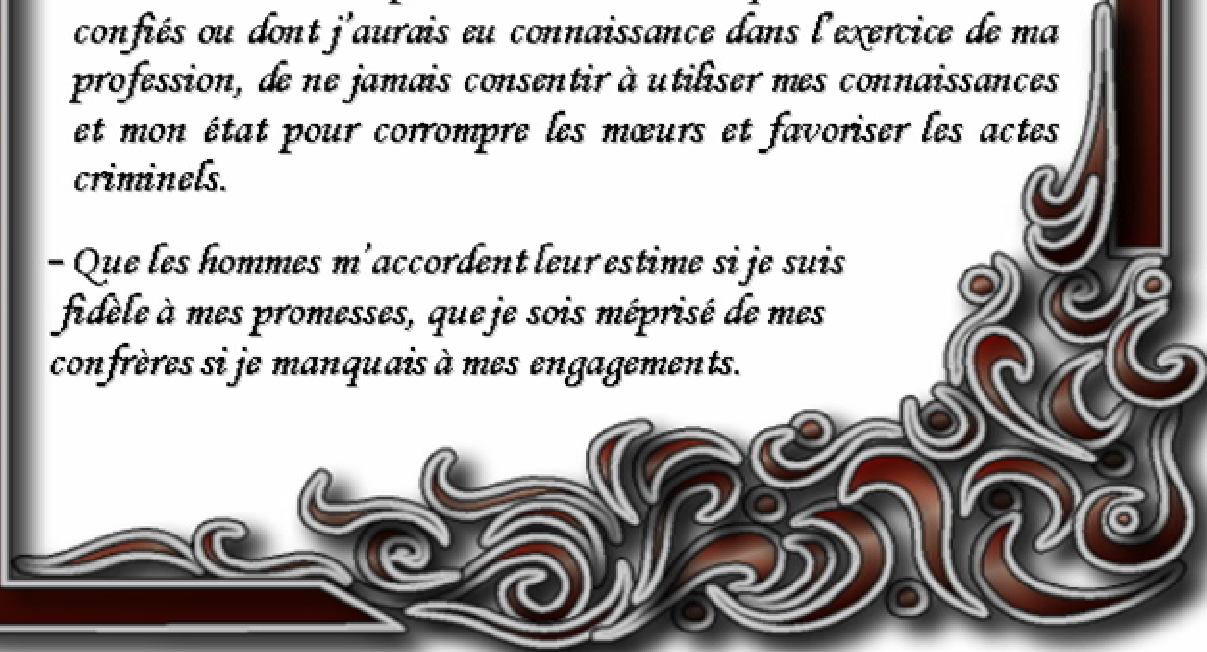
206. Rocha PN, Butterly DW, Greenberg A, Reddan DN, Tuttle-Newhall J, Collins BH, et al. Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transpl* 2003; 75:1490-5.
207. Shah A, Nadasdy T, Arend L, Brennan J, Leong N, Coppage M, et al. Treatment of C4d-positive acute humoral rejection with plasmapheresis and rabbit polyclonal antithymocyte globulin. *Transpl* 2004; 77:1399-405.
208. White NB, Greenstein SM, Cantafio AW, Schechner R, Glicklich D, McDonough P, et al. Successful rescue therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral renal transplant rejection. *Transpl* 2004; 78:772-4.
209. Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant* 2004; 4:996-1001.
210. Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, Fort M, Modesto A, Maria A, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transpl* 2007; 83:1277-80.
211. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009; 9:1099-107.
212. Boudida B, Peltier J, Rondeau E. Traitement de rejet humoral aigu. *Communications publiées (pub 85)* 2011; 7 :411-447.
213. Shishido S, Asanuma H, Nakai H, Mori Y, Satoh H, Kamimaki I, et al. The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1046-52.
214. Rush D, Nickerson P, Gough J, McKenna R, Grimm P, Cheang M, et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2129-34.
215. Kurtkoti J, Sakhuja V, Sud K, Minz M, Nada R, Kohli HS, et al. The utility of 1- and 3-month protocol biopsies on renal allograft function: a randomized controlled study. *Am J Transplant* 2008; 8:317-23.

216. Moreso F, Ibernon M, Goma M, Carrera M, Fulladosa X, Hueso M, et al. Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. *Am J Transplant* 2006; 6:747–52.
217. Hazzan M, Labalette M, Copin MC, Glowacki F, Provôt F, Pruv FR, et al. Predictive factors of acute rejection after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients who receive mycophenolate mofetil: results from a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2509-16.
218. Nankivell B J, Chapman J B. Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions. *Transpl* 2006; 81:643-54.
219. Solez K, Colvin R B, Racusen L C, Haas M, Sis B, Mengel M, et la. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; 8:753-60.
220. Hazzan M, Glowacki F, Lionet A, Provot F, Noël C. Immunosuppressive strategies and chronic graft dysfunction in kidney transplantation. *As Soc Nephrol* 2008; 5:S208-213.
221. Dominguez J, Mahalati K, Kiberd B, McAlister VC, Mac Donald AS. Conversion to rapamycin immunosuppression in renal transplant recipients: report of an initial experience. *Transpl* 2000; 70:1244-7.
222. Wu MJ, Shu KH, Cheng CH, Chen CH. Sirolimus in chronic allograft nephropathy. *Transplant Proc* 2004; 36:2053-55.
223. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2004; 18:1869-75.
224. Vasudev B, Hariharan S. Cancer after renal transplantation. *Curr opin Nephro Hyperten* 2007; 16:523–8.
225. Dantal J, Pohanka E. Malignancies in renal transplantation: an unmet medical need. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl 1): i4–i10.
226. Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK. Pro and anticancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004; 77:1777–82.
227. Euvrard S, Kaniakakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348 (17): 1681–91.

228. Thauinat O, Morelon E. Cancer and immunosuppression: pro-and tumoral affects od immunosuppressive drugs. *Transpl* 2005; 1:23-30.
229. Abderrahim E, Harzallah A, Barbouch S, Turki S, Helal I, Ben Abdallah T, et al. Lymphoproliferative disorders in kidney transplant recipients: Incidence, clinical characteristics and outcome. *Rev Med Int* 2008; 29:535-40.
230. Campistol JM, Albandl J, Arns W, Boletis I, Dantal J, de Fijter JW, et al. Use of proliferation signal inhibitors in the management of post-transplant malignancies – clinical guidance. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl 1): i36–i41.
231. Kauffmann HM, Cherikh WS, Chang Y, Hanto DW, Kaha BD. Maintenance immunosuppression with target of rapamycine inhibitor is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transpl* 2005; 80:883–9.
232. Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann transplant* 1997; 2:14–7.
233. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004; 4:222–30.
234. Zand MS. Immunosuppression and immuno monitoring after renal transplantation. *Seminar in dialysis* 2005; 18:511–9.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
 - *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

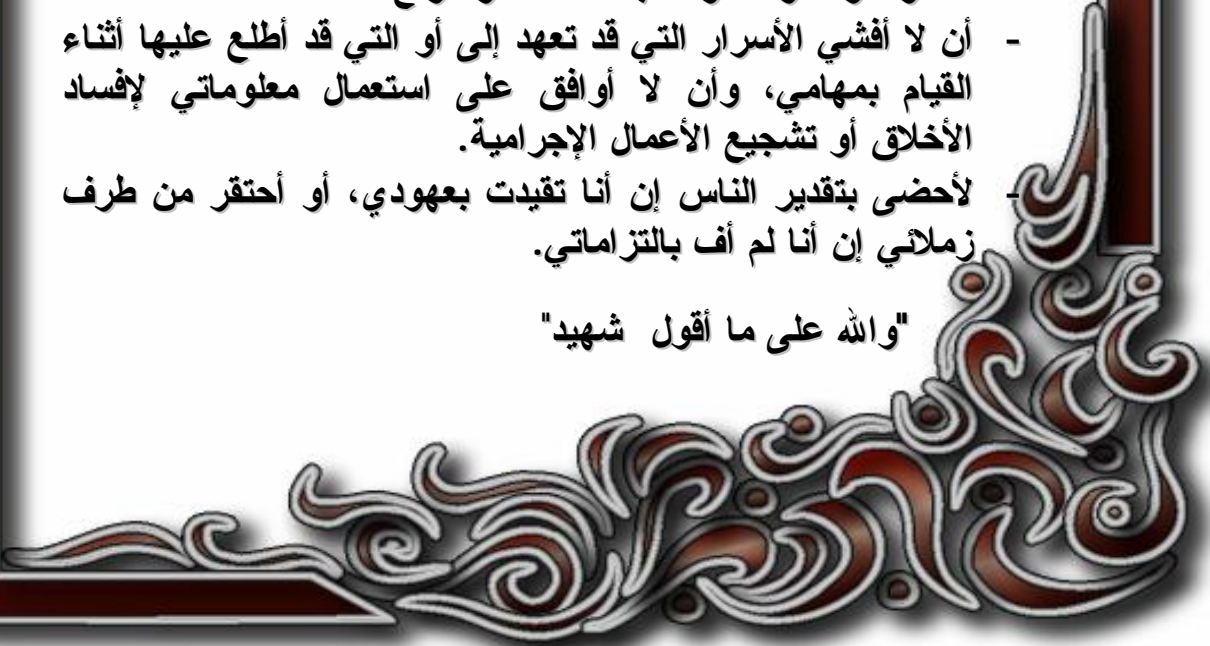
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



كبح المناعة فيما يخص زرع الكلى

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: مارتين لوكومبي بابولا

المزادة في: 26 أبريل 1986 بمباندাকা (الكونغو الديمقراطية)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: زراعة الكلى – كبح المناعة – كابحات إفراز الكالسيوم في البول –
كابحات mTOR – ميكوفينولات مفيتيل.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: ربيعة بيحيى

أستاذة في أمراض الكلى

مشرف

السيدة: مليكة الصقلي

أستاذة في علم المناعة

أعضاء

السيد: يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

السيدة : حكيمه رحو

أستاذة في أمراض الكلى

عضو مشارك

السيد: عبد الله نايا

أستاذ في علم المناعة