



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 048

L'INTÉRÊT DE LA SÉROLOGIE TOXOPLASMOSE DANS LE BILAN DE LA PRÉ-GREFFE RÉNALE.

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: / 05/ 2023

PAR :

Madame Najoua EL MOKHTARI

Né le 27 Juin 1998 à Tanger

Pharmacienne Interne au CHU Ibn Sina

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Toxoplasmose, Bilan pré-greffe, Sérologie, ELISA.

Membres du jury :

Monsieur Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'hématologie

Président du jury

Monsieur Badre Eddine LMIMOUNI

Professeur de parasitologie

Directeur de thèse

Monsieur Driss EL KABBAJ

Professeur de néphrologie

Juge

Madame Hafida NAOUI

Professeur agrégé de parasitologie

Juge

Madame Maryem IKEN

Professeur agrégé de parasitologie

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسِيرَى اللَّهِ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ
وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَىٰ عِلْمِ الْغَيْبِ
وَالشَّهَادَةِ فَيُنبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969: Professeur 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
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOU
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des](#)

[Orangers Rabat](#)

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de](#)

[Pharmacovigilance](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
[la FMPA](#)

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de](#)

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. d'Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique – [Doyen de la FMPR](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [*Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.*](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal

Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir

l'UM6SS

Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation [*Directeur ERSSM*](#)
Médecine Aéronautique

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie [*Doyen de la Faculté de Pharmacie de*](#)

Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham

Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie *Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV*
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie pédiatrique

Pr. ZINE Ali*

Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génécologie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFI	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la</i>
<i>Coop.</i>	
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

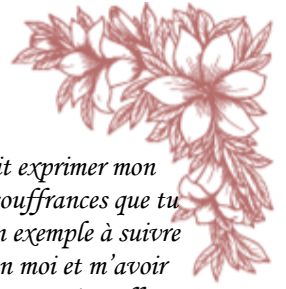
KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen





À ma très chère mère Narjiss,

À la plus douce de toutes les mamans. À qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que tu as endurée pour pouvoir nous éduquer et pour nous voir heureux. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme. Merci d'avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu. J'espère t'avoir rendu fier de ce que je suis devenu. Saches que je ne suis rien sans toi ma fleur du cœur. Que ce modeste travail soit un début de mes récompenses envers toi. Puisse Dieu te donner bonne santé et longue vie afin que je puisse à mon tour te combler sans jamais te décevoir.

À mon très cher père M'hamed,

Merci pour ton amour sans fin, pour tout l'enseignement que tu m'as transmis et pour l'encouragement sans limites que tu ne cesses de m'offrir. Merci de m'avoir appris qu'on peut tout avoir de rien. Merci de ne m'avoir jamais lâché la main. Que ce travail puisse être le résultat de tes efforts et de tes sacrifices. J'espère être à la hauteur de tes attentes. Toutes les encres du monde ne me suffisent pour t'exprimer mon immense gratitude. Puisse le bon dieu te protéger et t'accorder longue vie.

Cher grand-père Abdeljalil,

Je dédie ma thèse à vous, mon pilier de force et de sagesse tout au long de ma vie. Vous avez toujours été un modèle de persévérance, d'intelligence et d'humilité pour moi. Votre amour inconditionnel et votre bienveillance ont été des ressources inestimables dans mes moments de doute et de confusion.

À mon oncle bien-aimé Abdelatif,

Vous êtes une personne exceptionnelle, Je tiens à exprimer ma sincère gratitude pour tout le soutien inconditionnel que vous m'avez apporté. Vos encouragements, vos conseils avisés et votre soutien ont été des éléments clés pour que je puisse mener à bien cette thèse. Merci d'être un exemple de ce qu'est un oncle aimant et attentionné.

À mes bijoux Lamiae et Mohammed,

Cette thèse est le fruit de notre amour et de notre soutien mutuel tout au long de notre vie. Vous avez toujours été là pour moi, m'encourageant à poursuivre mes rêves et à atteindre mes objectifs.

Cette thèse est dédiée à vous deux, mes chers frère et sœur, pour votre amour inconditionnel, votre soutien indéfectible et votre inspiration constante. Vous êtes mes meilleurs amis, mes plus grands défenseurs et mes plus grands supporters, et je vous aime plus que tout au monde.

À ma chère Soumicha,

Je tiens à te remercier pour ton soutien, ton encouragement et surtout ton amitié qui m'est très chère. Je m'estime chanceuse de t'avoir dans ma vie et je suis reconnaissante pour les conversations inspirantes que nous avons eues et les encouragements que tu m'as prodigués. Ton influence positive a été un élément clé dans la réussite de mon projet de thèse. Je t'aime énormément.

À mes petits trésors Zakaria, Soundouss et Nihal,

Je dédie cette thèse à vous, qui représentez la prochaine génération de penseurs et de chercheurs. J'espère que cette thèse vous inspirera à poursuivre vos passions. Je sais que chacun de vous a ses propres rêves et aspirations, et je suis fière de voir les jeunes hommes et femmes que vous êtes en train de devenir. N'oubliez jamais que vous avez le pouvoir de changer le monde, même à petite échelle, et que chaque contribution que vous apportez compte.

À toute la famille EL MOKHTARI et la famille ARRACH, Je vous aime

To Dr. EL ANKOURI Wassima

Thank you for being the Rachel to my Monica, we conquered so many things together, we stuck by each other through thick and thin, and I am so happy that I had the opportunity to get to know such an amazing and sweet person. Your determination and motivation can only lead to believe that incredible things are coming your way.





To Dr. BOUKHRISS Yassine, Dr. KHALIL Abdelhamid and Dr. HIBAOUI Manal

To my beloved friends

Yassine, the Tom to my Jerry, thank you for your support and presence, we shared so many great memories that I am grateful for and you should know that your ambition and drive always inspires me. May we keep chasing each other to the top

Abdelhamid, the definition of a true gentleman, thank you for always being the wise one that looks after us even when we are annoying, I appreciate you and I wish you the best

Manolie, your screaming determined feminine energy is so amazing, please don't ever tame it. Thank you for all our little talks and memories

To Dr. FASSI FIKRI Mehdi

To the one I competed with over math exercises and never left my side ever since. You are so precious and valuable to me; I wouldn't have become the person I am today without your contribution, love and support; Here is to many more beautiful years to come

To Dr. BENTAYBI Zahra

My zozo, thank you for being my ray of sunshine and for standing by me, your friendship means the world to me and I hope I rose up to your expectations. You have a beautiful and gentle soul and I am so grateful it chose me; I love you.

To Dr. ADIL Anass

Thank you for always having my back like I would always have yours, I appreciate you so much and I am grateful to have you in my life. May we always be outstanding cancers

To Dr. ZAZA Qamar

To the best resident, thank you for always believing in me and encouraging me to push through. You are a brilliant woman and I believe you'll be one of the best biologists out there

À Dr. BOURDAIME Aya

À ma meilleure jeune, Tu es mon violet, celle qui est entrée dans ma vie par simple hasard et qui était une énorme bénédiction, l'une des personnes les plus douces et spontanées que je connaisse. Ton aura est très spéciale, ça inspire beaucoup de paix et de confiance. Je m'estime heureuse de t'avoir. Tout mon amour m.f.

To Alyaa

Alyaati, thank you for sticking by me little bestie, you give out comfort and warmth and that's not given to everyone. I wish you a lot of success and a future as sparkly as your eyes

To Houda, Oumaima and Dr. Rihab

Houdati, thank you for always being my cheerful and hopeful bestie, you are incredible.

Oumaimati, thank you for being such a supportive and amazing bestie for 15 years.

Rihabati, thank you for everything we shared and I am very proud of the doctor you became

To Dr. EL MANHI Sanaa

You have been such an incredible big sister to me and I must have done something right to deserve you, I wish you all the success and love the universe has to offer

To EL MANSOURI Chaimae

We share a bond stronger than anything and for that I am truly blessed.

You'll always hold a special place in my life.

À toute l'équipe du service de Parasitologie-Mycologie de l'HMIMV de Rabat

Je suis reconnaissante pour toutes les opportunités que vous m'avez offertes et pour l'attention et le soutien que vous m'avez accordés tout au long de mon séjour en service.





REMERCIEMENTS



À Notre Maître Président du Jury de thèse

Monsieur Pr. BELMEKKI Abdelkader Professeur d'hématologie

C'est un grand honneur pour nous que, malgré vos nombreuses inquiétudes, vous ayez accepté de présider notre jury de rédaction. Nous sommes profondément impressionnés par votre esprit visionnaire et vos encouragements constants.

Veillez trouver notre plus grand hommage ici.

À Mon Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur Pr. Badr Eddine LMIMOUNI Professeur de Parasitologie

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour le temps, l'expertise et les commentaires que vous avez consacrés à l'évaluation de ma thèse. Votre travail minutieux et vos suggestions constructives ont grandement contribué à l'amélioration de mon travail et ont renforcé sa qualité.

Je suis également reconnaissante de votre disponibilité et votre contribution de grande valeur pour ma carrière académique et professionnelle.

Je tiens à vous remercier sincèrement pour votre soutien et votre générosité tout au long de ce processus. Cela signifie beaucoup pour moi et j'espère que nous pourrons continuer à collaborer à l'avenir.

À Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur Pr. EL KABBAL Driss Professeur en Néphrologie

Je vous exprime ma profonde gratitude d'avoir accepté de siéger parmi les jury ma thèse, et je suis honorée que vous m'accordiez votre temps et votre expertise. J'espère répondre à vos attentes et être à la hauteur de votre confiance. Je tiens à vous assurer de mon profond respect et de ma reconnaissance pour votre contribution à mon travail. Veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.





À Notre Maître et Juge de Thèse

Mme Pr. Naoui Hafida

Professeur de parasitologie

Je tiens à vous exprimer ma plus profonde gratitude pour avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse.

Je tiens aussi à vous remercier pour le temps que vous avez consacré à la lecture de mon manuscrit et à la préparation de votre rapport.

Enfin, j'aimerais vous dire que j'ai beaucoup appris de vous. Votre expertise dans votre domaine est inspirante et a été pour moi une source de motivation et de stimulation.

Merci pour votre soutien, votre encadrement au service et vos précieux conseils.

À Notre Maître et Juge de Thèse

Mme Pr. Meryem Iken

Professeur de Mycologie

Je tiens à vous exprimer ma plus profonde gratitude pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. C'est un véritable honneur pour moi d'avoir pu bénéficier de votre expertise, de votre sérieux et de votre amabilité.

Je tiens également à vous remercier pour la qualité du savoir et des connaissances que vous avez partagées avec moi durant mon passage au service. Votre dévouement et

vos grand savoir sont une source d'inspiration pour moi et pour tous ceux qui ont eu la chance de travailler avec vous.



LISTE DES ABREVIATIONS

(D+)	Donneur positif
(R-)	Receveur négatif
ACE	Antigène carcinoembryonnaire
ADN	Acide désoxyribonucléique
Allo-HSCT	Allogeneic hematopoietic stem cell transplant
BK	Bacille de Koch
BNP	Brain natriuretic peptide
CD	Cellule dendritique
CDC	Centers for Disease Control
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CM	Cross-Match
CMV	Cytomégalovirus
CPK	Créatine phosphokinase
CRP	Protéine C réactive
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DSA	Anticorps spécifiques du donneur
EBV	Epstein-Barr virus
ECBU	Examen cytobactériologique des urines
ELISA	Enzymelinked immunosorbent assay
ERP	Exported repeated protein
GGT	Gamma-glutamyl transférase

HLA	Human leucocyte antigen
H. pylori	Helicobacter pylori
HBA1C	Hémoglobine glyquée
HD	Hôte définitive
HHV-8	Herpèsvirus humain type 8
HI	Hôte intermédiaire
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant
HTLV	Human T-lymphotropic virus type 1
ID	Immunodéprimé
IFAT	Indirect fluorescent antibody test
IFI	Immunofluorescence indirecte
IFN-g	Interféron gamma
IgM, IgG, IgA et IgE	Immunoglobuline M,G,A,E
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRCT	Insuffisance rénale chronique terminale
IRG	Gène de réponse à l'interféron
IRO	Intermédiaire réactif de l'oxygène
ISAGA	Immuno-Sorbent Agglutination Assay
LCT	Lymphocytotoxicité
NFS	Numération formule sanguine
NK	Natural Killer
NO	Oxyde nitrique

ORL	Oto-rhino-laryngologie
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
PCR-SSO	Polymerase Chain Reaction Specific Sequence Oligonucleotides
PCR-SSP	Amorces de séquence spécifiques à la PCR
PEP	Penetration Enhancing Factor
Pmh	Par million d'habitants
PSA	Antigène spécifique de la prostate
PTH	Prothrombine
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
<i>T.gondii</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
TCA	Temps de céphaline avec activateur
TD	Tube digestif
TLA	Antigène du lysat de tachyzoïte
TLR	Récepteurs Toll-Like
TMP/SMX	Triméthoprime/sulfaméthoxazole
TDM	Tomodensitométrie
TP-INR	Taux de prothrombine- International Normalized Ratio
TTT	Traitement
UNOS	United Network for Organ Sharing
VHB ou VHC	Virus hépatite B ou virus hépatite C
VIH	Virus d'Immunodéficience Humaine

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Le rongeur <i>Ctenodactylus gundii</i>	5
Figure 2: Etat mondial de la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes ou en âge de procréer entre 1999 et 2009.....	8
Figure 3: Le statut global de la séroprévalence de la toxoplasmose dans le monde	9
Figure 4: Séroprévalence de la toxoplasmose en fonction de l'âge des femmes enceintes en 2010 en France	11
Figure 5: Evolution de la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes entre 1960 et 2010 en France.	13
Figure 6 : Evolution de la séroprévalence régionale de la toxoplasmose (en %) chez les femmes enceintes entre 1995 et 2010 en France.	14
Figure 7: <i>Toxoplasma gondii</i> : division d'un tachyzoïte.....	17
Figure 8: Ultrastructure du tachyzoïte de <i>Toxoplasma gondii</i> ,.....	18
Figure 9: Tachyzoïtes vus au microscope électronique.	19
Figure 10: Ultrastructure de <i>Toxoplasma gondii</i> (bradyzoïte) (d'après Anofel).	20
Figure 11: Schéma d'un bradyzoïte (Droite) et d'un tachyzoïte (Gauche).....	21
Figure 12: Rupture de la paroi d'un kyste et libération de centaines de bradyzoïtes sous l'action	21
Figure 13: Les oocystes de <i>T.gondii</i>	23
Figure 14 : <i>Toxoplasma gondii</i> life cycle.....	24
Figure 15: Schémas des différents types de multiplication asexuée :	25
Figure 16 : Cycle parasitaire chez l'hôte définitif.....	27
Figure 17 : Principales sources environnementales et alimentaires d'infection humaine à <i>T.gondii</i>	28
Figure 18: Risque d'infection fœtale en fonction de l'âge gestationnel au moment de la contamination maternelle.	38
Figure 19: Toxoplasmose cérébrale, Aspect en imagerie par résonance magnétique.....	41
Figure 20: Toxoplasmose oculaire, lésion cicatricielle au fond d'œil.	42
Figure 21: Schéma du rein transplanté dans la fosse iliaque droite.	65

Figure 22: Diagramme schématique d'ELISA	76
Figure 23: Courbe théorique de l'évolution des anticorps au cours de la primo-infection toxoplasmique.	80
Figure 24: Logigramme cas IgG et IgM négatifs	81
Figure 25: Logigramme des cas IgM positif et IgG négatif	82
Figure 26: Logigramme des cas IgM négatifs et IgG positifs	84
Figure 27: Logigramme cas des IgG et IgM positifs	85
Figure 28: Logigramme cas des IgG équivoques et IgM négatifs	87

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Séroprévalences régionales de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en France en 2010 (en %)	12
Tableau 2: Taxonomy of <i>Toxoplasma gondii</i>	15
Tableau 3: Deceased organ donation statistics in India 2015.	51
Tableau 4 : Examens complémentaires à réaliser avant une transplantation rénale.	59

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : Rappels sur la toxoplasmose.....	4
I. Histoire	5
II. Épidémiologie.....	7
III. Étude de l'agent pathogène : Toxoplasma gondii.....	15
1. Les formes évolutives	16
1.1. Les tachyzoïtes	17
1.2. Les bradyzoïtes et les kystes	20
1.3. Les sporozoïtes	22
2. Le cycle du parasite	24
3. Modes de contamination de l'homme.....	28
IV. Physiopathologie	32
1. Immunité cellulaire	33
2. Immunité humorale.....	35
V. Aspects cliniques de la toxoplasmose	36
1. La toxoplasmose acquise post-natale du sujet immunocompétent	36
2. La toxoplasmose congénitale.....	37
3. La toxoplasmose de l'immunodéprimé.....	38
DEUXIEME PARTIE : Toxoplasmose et greffe rénale	43
I. Rappel historique de la greffe du rein.....	44
II. Épidémiologie de la toxoplasmose dans la greffe rénale	48
III. L'aspect législatif de la greffe du rein au Maroc	54
IV. Déroulement de la greffe.....	57
V. Bilan pré-greffe du donneur et du receveur.....	68

VI. Techniques de dépistage de la Toxoplasmose préopératoire.....	74
1. La cinétique des anticorps au cours d'une séroconversion.....	78
2. La sérologie et son interprétation.....	81
VII. Intérêt de la sérologie toxoplasmose dans le bilan pré-greffe.....	88
VIII. Prévention.....	92
CONCLUSION.....	97
RÉSUMÉS.....	100
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	104



INTRODUCTION



Le terme de toxoplasmose regroupe l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques liées à l'infection par *Toxoplasma gondii*, qui a été décrit par Charles Nicolle et Louis Hubert Manceaux à l'Institut Pasteur de Tunis en 1908, suite à une épidémie de laboratoire sur un rongeur sauvage d'Afrique du Nord, *Ctenodactylus gundi*. [1]

Il s'agit d'un protozoaire intracellulaire obligatoire avec une large gamme d'hôtes parmi les vertébrés, y compris les humains. Les chats domestiques et leurs proches, hôtes définitifs de *T.gondii*, libèrent dans leurs excréments un grand nombre d'oocystes non sporulés, qui sont ensuite ingérés par des hôtes secondaires. Les principales sources d'infection sont l'ingestion d'eau contaminée ou de viande insuffisamment cuite et l'exposition à d'autres matériaux contaminés par des fèces de chat, bien que la transmission puisse également se faire par transplantation, transfusion sanguine et accidents de laboratoire.

D'après les études de séroprévalence, la toxoplasmose varie beaucoup d'un pays à l'autre (22,5 % aux États-Unis [2], 71 % en France [3]). Elle dépend du climat, des conditions sanitaires, des habitudes alimentaires et des techniques d'élevage utilisées [4].

En effet, on estime qu'elle touche environ 30 % des individus dans le monde, mais elle se traduit généralement par une infection subclinique à vie chez les individus immunocompétents. L'infection chronique se manifeste le plus souvent par des kystes tissulaires dans les muscles squelettiques, le myocarde, le cerveau et les yeux. La toxoplasmose aiguë chez les individus immunocompétents peut se présenter comme un syndrome de type mononucléose.

Dans le cadre d'une immunodéficience acquise, la toxoplasmose peut survenir à la suite d'une acquisition primaire de *T.gondii* ou d'une réactivation d'une infection latente et peut se présenter comme une maladie systémique ou comme une infection localisée. La toxoplasmose du système nerveux central est un problème particulier chez les patients atteints du sida ainsi que la toxoplasmose oculaire et peut même être la manifestation principale. La transmission verticale de *T.gondii* est de ~40% pour les femmes qui sont infectées pendant la grossesse et peut provoquer de graves défauts de développement congénital impliquant le cerveau, l'œil et d'autres organes. [5]

Parmi les situations qui sont responsables d'une immunodéficience acquise, on retrouve la prise des immunosuppresseurs lors d'une transplantation rénale afin de prévenir les épisodes de rejet.

La greffe rénale est présentée comme étant la meilleure modalité thérapeutique de l'insuffisance rénale terminale qui constitue toujours un problème majeur de santé publique. C'est le traitement le plus efficace, le moins coûteux et le plus satisfaisant permettant ainsi un bon résultat fonctionnel et un gain de qualité et d'espérance de vie. Elle doit être réalisée précocement selon la disponibilité d'un greffon, provenant d'un donneur vivant, d'un sujet en état de mort encéphalique ou d'un donneur décédé après arrêt cardiaque.

Avant toute greffe rénale, le receveur comme le donneur devront bénéficier d'un bilan pré-greffe à la fois clinique, biologique et par imagerie, d'où l'intérêt de ce travail qui vise à mettre la lumière sur l'importance de l'inclusion de la sérologie du Toxoplasme dans ce dernier vue qu'elle constitue une complication associée à une morbidité et une mortalité élevées [6].



PREMIERE PARTIE :

RAPPELS SUR

LA TOXOPLASMOSE



I. Histoire

Le *Toxoplasma gondii* a été initialement découvert par accident, en 1908, par un scientifique, Charles Nicolle, qui travaillait en Afrique du Nord et qui recherchait un réservoir de *Leishmania* dans un rongeur indigène, *Ctenodactylus gundi* [7].



Figure 1: Le rongeur *Ctenodactylus gundii* [8].

Les gundis vivent dans les contreforts et les montagnes du sud de la Tunisie et étaient couramment utilisés pour étudier *Leishmania* à l'Institut Pasteur de Tunis. Le nom *Toxoplasma* signifie "forme d'arc" en grec et a été nommé en fonction de la morphologie en forme de croissant du tachyzoïte et des stades tachyzoïte et bradyzoïte de l'organisme observés par les scientifiques. A peu près à la même époque, Alfonso Splendore travaillant à Sao Paulo a découvert un parasite similaire chez les lapins [9].

Suite à la découverte de ce parasite, plusieurs autres rapports et espèces de *Toxoplasma* sont apparues et des espèces de *Toxoplasma* ont été nommées en référence à l'espèce hôte chez laquelle elles étaient détectées. Cependant, d'autres travaux étudiant les caractéristiques biologiques et immunologiques des différents isolats de *Toxoplasma* provenant d'animaux et d'humains ont montré qu'ils étaient identiques à *T.gondii* [10].

Au cours des années 1920 et 1930, plusieurs rapports ont été publiés décrivant le potentiel pathogène de l'infection à *T.gondii* chez les humains, principalement à la suite d'une infection congénitale. Wolf et Cowen (1937) ont décrit une infection à *T.gondii* associée à une encéphalomyélite chez le fœtus en développement et ont ensuite décrit la triade classique de symptômes associés à la toxoplasmose congénitale humaine, à savoir l'hydrocéphalie, la rétinocchoroïdite et l'encéphalite [11]. A peu près à la même époque, le premier rapport d'une infection disséminée mortelle à *T.gondii* a été rapporté chez un jeune adulte [12]. Les premiers rapports de maladies oculaires résultant de l'infection à *T.gondii* ont été rapportés par Janku (1923) et dans une étude de Wilder (1952), où les parasites *T.gondii* ont été associés à une inflammation intraoculaire grave.

Alors que des progrès étaient réalisés dans la compréhension et la description de la maladie chez l'homme, de nombreux autres aspects de l'épidémiologie de l'infection, tels que les principales voies de transmission, les espèces d'hôtes admissibles pour le parasite et la distribution géographique relative de *T.gondii*, étaient mal compris.

Ainsi, une percée importante a été réalisée grâce au travail d'Albert Sabin et de son collègue Harry Feldman lorsqu'ils ont publié le "test du colorant" en 1948. Ce test permettait de diagnostiquer une infection humaine par l'analyse d'échantillons de sérum. Un outil épidémiologique important pour examiner la prévalence de l'infection. Le test utilise des tachyzoïtes vivants dérivés de cultures de *T.gondii* qui sont incubés avec du sérum et du complément, suivie de l'ajout d'un colorant. Si le sérum de test provient d'un individu infecté par *T.gondii*, alors les anticorps spécifiques du sérum vont reconnaître et se lier au parasite et fixer le complément, entraînant la lyse des tachyzoïtes qui apparaîtront sous forme de fantômes (non colorés lors de l'examen microscopique).

Cependant, si le sérum testé ne contient pas d'anticorps contre *T.gondii*, les tachyzoïtes resteront intacts et seront colorés en bleu uniforme. Un autre avantage du test au colorant est qu'il ne nécessite pas de réactifs spécifiques à l'espèce et qu'il peut donc être utilisé chez de nombreux hôtes différents. Les tests ELISA (Enzymelinked immunosorbent assay) sont largement utilisés aujourd'hui pour détecter des anticorps spécifiques chez l'homme. En outre, des tests ELISA et IFAT ont été développés pour la recherche d'anticorps de *T.gondii* chez différentes espèces animales [13].

II. Épidémiologie

La toxoplasmose est l'une des infections les plus courantes non seulement géographiquement mais aussi zoologiquement, avec une distribution mondiale. Elle a été démontrée chez pratiquement toutes les espèces de mammifères et de nombreuses espèces d'oiseaux [14].

Chez l'homme, la toxoplasmose a été retrouvée dans toutes les régions du monde avec une prévalence estimée à 30 % et on estime qu'environ un tiers de la population mondiale est infectée par une toxoplasmose latente.

Cependant, L'incidence de la toxoplasmose diffère dans les pays en voie de développement qui ont une incidence plus élevée que les pays développés. Les zones de forte prévalence se trouvent en Amérique latine, dans certaines parties de l'Europe centrale et orientale, au Moyen-Orient et dans certaines autres parties du monde [4].

Aux États-Unis, la séroprévalence est de 15 à 22 % (selon le CDC), soit une légère baisse par rapport à la décennie précédente, ce qui correspond à la même tendance en Europe [4] [15]. Cette variation de la prévalence peut s'expliquer par plusieurs facteurs notamment le nombre et la présence de chats, le climat et les pratiques culturelles et ethniques. Le contact direct avec les chats n'est pas nécessaire pour la transmission en raison de la longévité d'oocystes dans l'environnement [16].

La prévalence est plus élevée dans les pays à température chaude et pays humides, car les oocystes perdent leur virulence lorsqu'ils sont séchés ou congelés. La séroprévalence de *T.gondii* chez les chats est de 30 à 40%. Avec une prévalence régionale variant selon le climat ; la prévalence étant la plus faible dans les régions plus sèches du sud-ouest plus sèche (16,1 % au Nouveau-Mexique, en Utah et en Arizona) et la plus élevée dans les régions humides (59,2 % pour Hawaii) [17]. En outre, on retrouve une prévalence généralement faible de 2 à 10 % en Asie du sud-est.

Les habitudes culinaires, comme le fait de consommer de la viande insuffisamment cuite ou crue est un autre facteur important [18] [19]. Aux États-Unis, la consommation d'huîtres, de palourdes ou de moules crues a été identifiée comme un nouveau facteur de risque d'infection par *T.gondii* [20].

Lors de l'infection initiale, la réponse immunitaire produit certains anticorps qui persistent tout au long de la vie de l'hôte la protégeant ainsi d'une contamination future. Par conséquent, la présence de ces anticorps dans le sérum du sujet constitue l'immunité à la toxoplasmose et on parle alors de séropositivité.

La séoprévalence de la toxoplasmose est l'effectif d'individus séropositifs au sein d'une population. Cela vous permet d'évaluer le niveau d'exposition à la toxoplasmose dans cette population. Globalement, la séoprévalence est de 40%.

Selon la figure suivante (publiée dans l'étude 2009) la toxoplasmose est très variable d'un pays à l'autre, Cette figure montre les chiffres de diverses études de séoprévalence menées à l'échelle mondiale entre 1999 et 2009 [4].

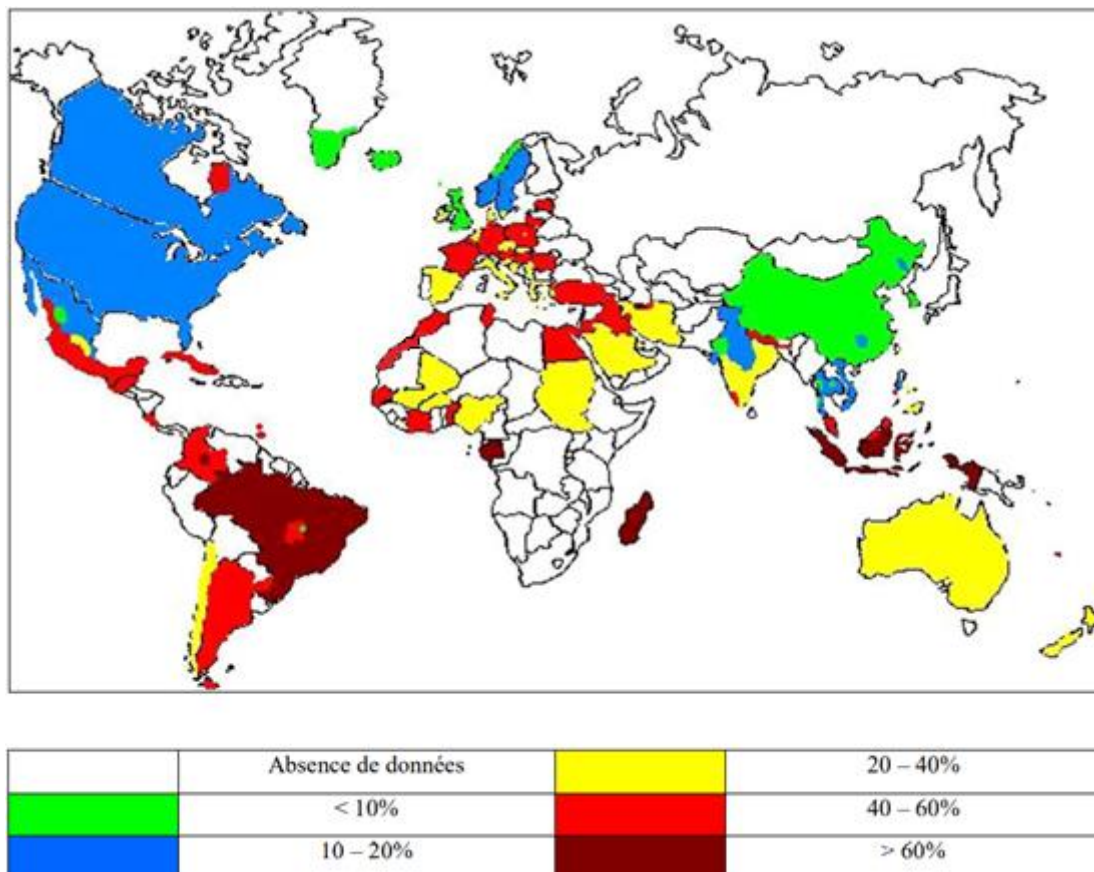


Figure 2: Etat mondial de la séoprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes ou en âge de procréer entre 1999 et 2009 [4].

Les différences de séroprévalence observées dans le monde s'expliquent par de nombreux facteurs. Les conditions climatiques sont d'une grande importance car elles peuvent affecter la survie des parasites dans l'environnement et donc le taux d'infection chez les animaux de boucherie.

Par conséquent, les pays tropicaux au climat chaud et humide comme le Brésil ont la prévalence la plus élevée, tandis que les régions les plus froides comme le Canada ont la prévalence la plus faible. Hors, les conditions climatiques ne peuvent à elles seules expliquer les variations de séroprévalence.

Les habitudes alimentaires sont à leur tour très décisifs (degré de cuisson des viandes, hygiène des mains et des aliments...). Par exemple, la consommation de viande trop cuite en Chine pourrait expliquer les faibles taux de séropositivité observés malgré le climat favorable.

Les conditions socioculturelles et économiques, la qualité de l'eau et l'hygiène du milieu constituent également des facteurs considérables. Dans le même sens, une forte densité de population, une mauvaise hygiène et la nature rurale et nomade des chats sont quelques-uns des facteurs qui contribuent à une séroprévalence élevée. La séroprévalence augmente également avec l'âge de la population [21].

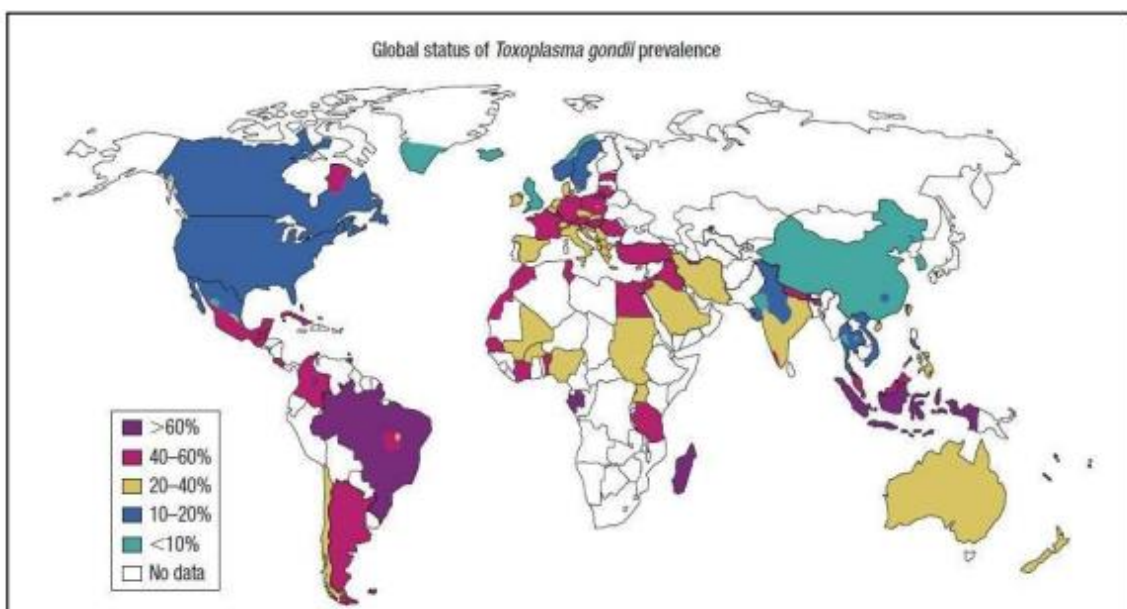


Figure 3: Le statut global de la séroprévalence de la toxoplasmose dans le monde [4].

❖ **Prévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte au Maroc**

Une étude prospective récente évaluant la séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte sur une période de 2 années (2020 et 2021), au niveau de la région de Rabat Salé Kénitra, sur la base de données fournies par des laboratoires privés d'analyses médicales, a montré que sur 2683 patients incluses, 2265 patientes sont non immunisées soit un taux de 84.4%, et 373 patientes immunisées soit un taux de 13.90%. Concernant les séroconversions, seulement 7 patientes ont fait une séroconversion soit 0.2%. De cette analyse globale les auteurs ont montré que la séroprévalence globale de la toxoplasmose chez les femmes enceintes au niveau de la région Rabat Salé Kénitra est de 13.90%.

Une autre étude réalisée en 2007 au département de parasitologie, à Institut national hygiène a montré que la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes vivant à Rabat, estimée par l'analyse des niveaux d'anticorps (IgG, IgM) en utilisant un test ELISA et à 50.6% [22].

❖ **Prévalence de la toxoplasmose en France : Une séroprévalence globale élevée mais variable**

La sérologie de la toxoplasmose concerne uniquement les femmes enceintes en France, effectuée au début de la grossesse, cette dernière permet d'estimer la séroprévalence globale de la population française. C'est ainsi que la figure (4) illustre la séroprévalence élevée chez les femmes enceintes en France jusqu'au début des années 2000. Malgré la diminution de cette séroprévalence dans les années suivantes, elle reste parmi les plus élevées en Europe, les dernières enquêtes nationales périnatales ont rapporté une séroprévalence de 37% en 2010.

Cette prévalence élevée peut être expliquée par deux facteurs majeurs :

- La fréquence de la consommation de viande rare et/ou crue
- Le très grand nombre de chats domestiques dans le pays

Mais cette prévalence peut différer selon la nationalité des femmes, leur âge et les régions.

En effet, en 2010, les séroprévalences les plus importantes ont été observées chez les femmes originaires d'Afrique subsaharienne et d'Afrique du Nord (respectivement 51% et 44%). Par ailleurs, des séroprévalences moyennes sont observées chez les femmes de nationalité française

(36%) ou d'autres pays européens (35%) et nettement plus faibles pour les autres nationalités (24%) [23]. Les variations de la séroprévalence en France reflètent les disparités mondiales.

La séroprévalence croît aussi avec l'âge des femmes, passant de 23% pour les moins de 20 ans à 53% pour les plus de 40 ans (figure 4) [23]. La nature immunisante de la toxoplasmose et son bas taux de mortalité expliquent ce résultat.

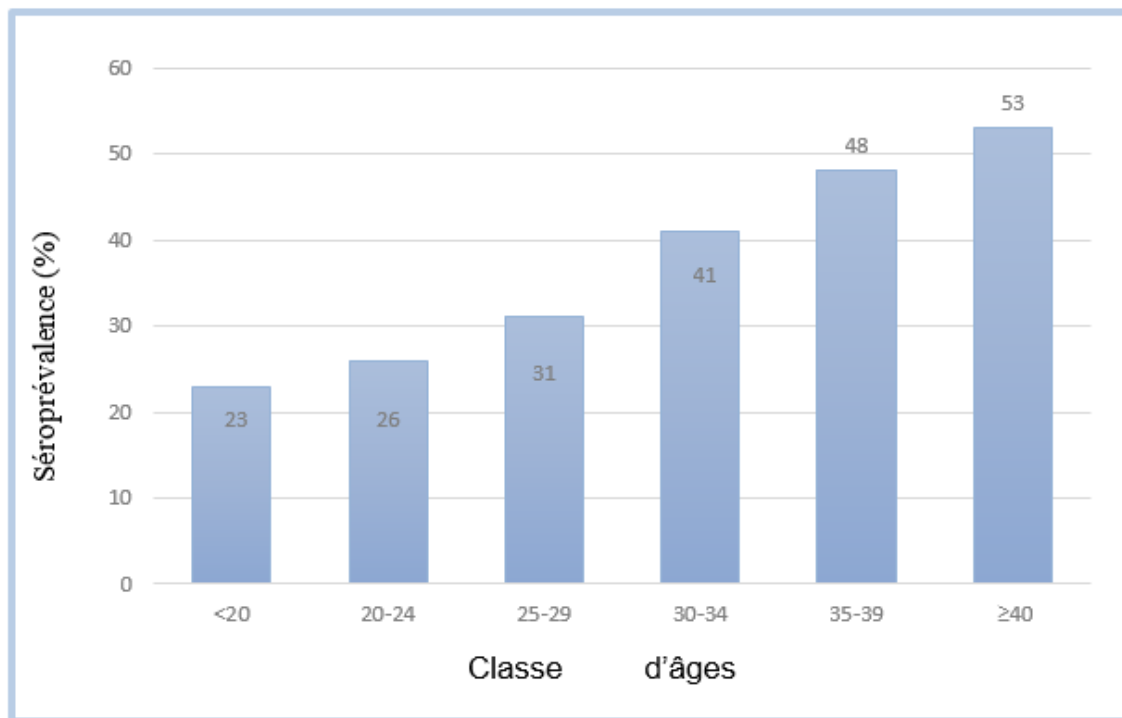


Figure 4: Séroprévalence de la toxoplasmose en fonction de l'âge des femmes enceintes en 2010 en France [23].

Il existe également des variations importantes de la séroprévalence chez les femmes enceintes d'une région de France à l'autre, quelle que soit l'année étudiée (tableau 1).

La séroprévalence varie de 25% dans la région Champagne-Ardenne à 44% en Aquitaine (et jusqu'à 45% pour les régions d'outre-mer).

Tableau 1: Séroprévalences régionales de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en France en 2010 (en %)[23].

Régions	Effectifs	Séroprévalences
Alsace	417	25.66
Aquitaine	597	44.22
Auvergne	262	26.34
Basse-Normandie	267	40.07
Bourgogne	297	27.95
Bretagne	655	34.50
Centre	603	36.32
Champagne-Ardenne	284	25.00
Franche-Comté	254	27.56
Haute-Normandie	414	39.37
Île-de-France	3411	43.07
Languedoc-Roussillon	506	38.34
Limousin	119	42.02
Lorraine	492	28.86
Midi-Pyrénées	576	42.19
Nord-Pas-de-Calais	1062	34.75
Outre-mer	504	45.44
PACA	1040	40.67
Pays de Loire	849	28.74
Picardie	456	35.09
Poitou-Charentes	335	36.12
Rhône-Alpes	1484	29.31

Comme au niveau mondial, ces disparités peuvent être expliquées par des différences de climat qui influencent la présence du parasite dans l'environnement. À titre d'exemple, les séroprévalences les plus élevées sont observées dans les régions d'outre-mer et dans le sud-ouest de la France où le climat est assez tempéré ou chaud et humide. En revanche, les séroprévalences les plus faibles sont observées dans les régions montagneuses du nord-est où le climat est nettement plus froid.

Les comportements alimentaires peuvent aussi expliquer les disparités régionales en matière de séroprévalence. En 2003, par exemple, une étude a mis en évidence une corrélation entre les régions où la séroprévalence humaine est élevée et celles où la consommation de viande de mouton est la plus importante [24]. La prévalence élevée de la toxoplasmose ovine en France (environ 30%) peut expliquer ce phénomène [25].

En France, la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes a considérablement diminué (de plus de 50 %) au cours des 50 dernières années (18,21) (figure 5).

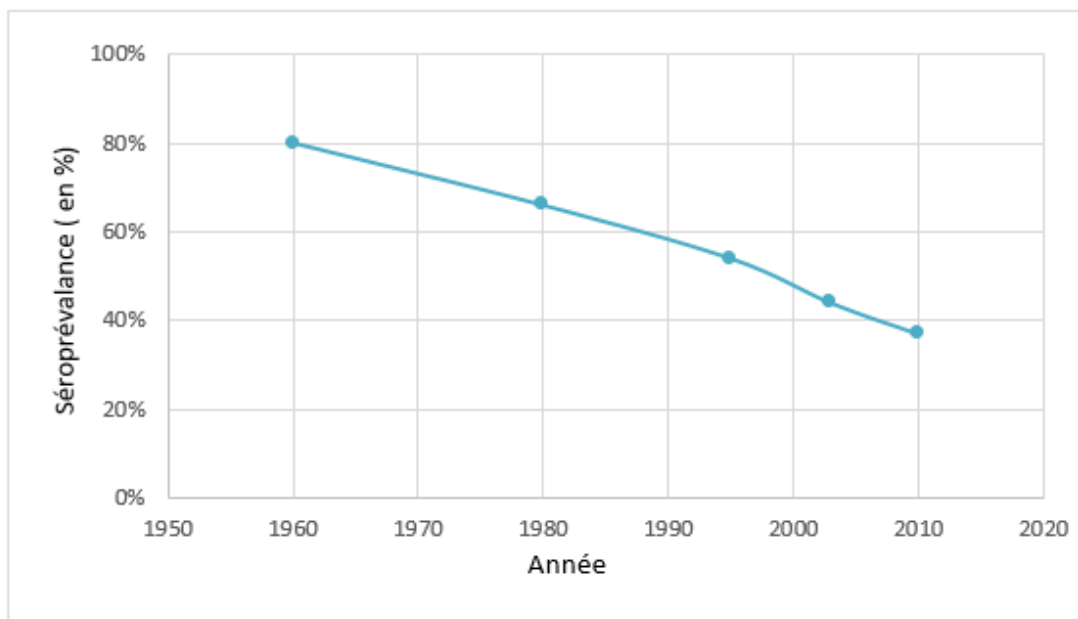


Figure 5: Evolution de la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes entre 1960 et 2010 en France [23].

La réduction de la séroprévalence de la toxoplasmose au fil du temps est liée à la combinaison de plusieurs facteurs :

- L'amélioration des mesures d'hygiène alimentaire, tant individuelles qu'industrielles
- La modification des conditions d'élevage des animaux
- La modification des habitudes alimentaires de l'homme : augmentation de la cuisson de la viande, congélation des aliments (apparition des congélateurs), diminution de la consommation de viande ovine [24].
- Modification du comportement alimentaire des chats domestiques (plus de viande en croquettes que de viande crue).

Comme pour la séroprévalence globale, les disparités régionales diminuent comme le montre la figure 11. Ainsi, la différence entre les séroprévalences régionales les plus élevées et les plus faibles en France métropolitaine est passée de 31% en 1995 à 19% en 2010 [16,[25].

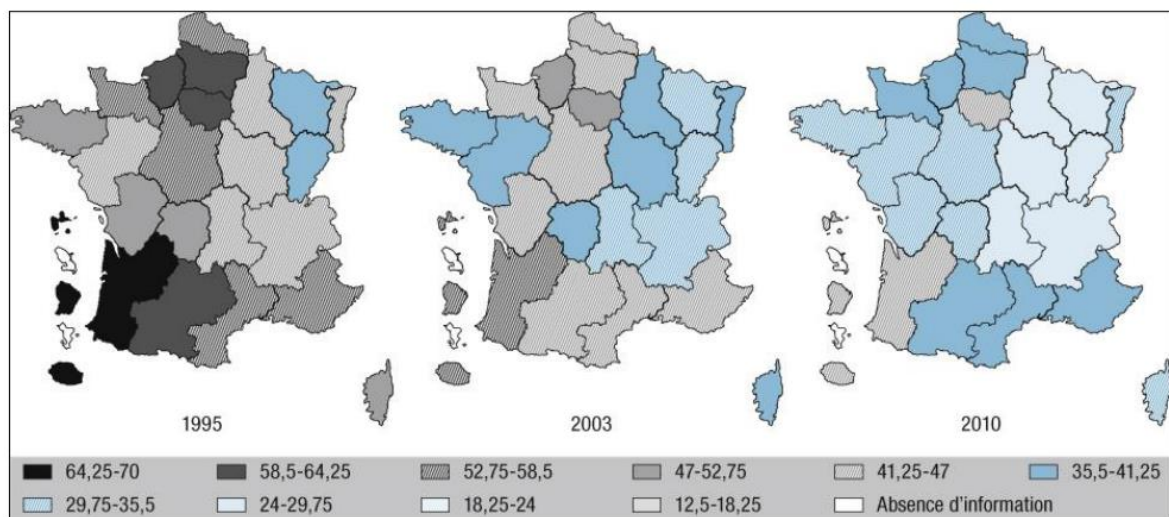


Figure 6 : Evolution de la séroprévalence régionale de la toxoplasmose (en %) chez les femmes enceintes entre 1995 et 2010 en France [23].

❖ Incidence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en France

La diminution de la séroprévalence de la toxoplasmose observée en France a des conséquences complexes sur le risque de contracter l'infection pendant la grossesse. A première vue, il semble qu'une diminution du taux d'immunisation chez les femmes enceintes augmente le risque de primo-infection pendant la grossesse. Toutefois, le faible niveau actuel de circulation du parasite dans l'environnement diminue le risque global de contracter l'infection pendant la grossesse. En France, l'incidence moyenne de la primo-infection toxoplasmique chez la femme enceinte est estimée entre 0,2 et 0,6%, valeurs très proches de celles observées dans le monde [26].

III. Étude de l'agent pathogène : *Toxoplasma gondii*

→ Taxonomie :

Tableau 2: Taxonomy of *Toxoplasma gondii* [27]

Kingdom	Protista
Sub Kingdom	Protozoa
Phylum	Apicomplexa
Class	Conoidasida
Order	Eucoccidiorida
Sub order	Eimeriorina
Family	Sarcocystidae
Subfamily	<i>Toxoplasmatinae</i>
Genus	<i>Toxoplasma</i>
Species	<i>Toxoplasma gondii</i>

Toxoplasma gondii est un protozoaire des animaux à sang chaud à développement intracellulaire obligatoire appartenant au phylum des Apicomplexa, à l'ordre des Coccidiidae, à la famille des Sarcocystidae et à la sous-famille des *Toxoplasmatinae*. Outre le genre *Toxoplasma*, cette sous-famille comprend également les genres *Besnoitia*, *Hammondia* et *Neospora* [27].

Dans les années 1910, de nombreux auteurs rapportent des infections d'oiseaux par des espèces de *Toxoplasma* autres que *Toxoplasma gondii* : *Toxoplasma avium* par Marullaz en 1913, *Toxoplasma francae* et *Toxoplasma fulicae* par de Mello en 1915 et en 1935, *Toxoplasma columbae* par Yakimoff et Kohl-Yakimoff en 1912 [28] . En 1977, Levine a montré que toutes ces espèces ne différaient en fait pas morphologiquement ou sérologiquement de *Toxoplasma gondii*, ce dernier est donc utilisé pour décrire la toxoplasmose aviaire.

1. Les formes évolutives

Toxoplasma gondii affecte tous les animaux à sang chaud, elle constitue une coccidie à multiplication intracellulaire obligatoire, Il est à noter qu'il existe sous trois formes évolutives bien établies : les tachyzoïtes (forme végétative) ; les bradyzoïtes (forme de résistance tissulaire) et les sporozoïtes (forme de résistance dans le milieu extérieur). Le cycle du ce parasite est présenté par des hôtes définitifs (chats et autres félidés) qui se contaminent par le biais de la consommation de viande infectée, des hôtes intermédiaires et l'excrétion des oocystes dans le sol et l'eau. Les HI hébergent des kystes tissulaires dans leurs muscles et leur cerveau, source de contamination par carnivorisme pour les HD mais aussi pour les autres HI. En Europe et en Amérique du Nord ont été identifiés les trois principaux génotypes de *T.gondii* chez l'homme et les animaux domestiques [29].

1.1. Les tachyzoïtes

Le tachyzoïte ou trophozoïte représente la première forme végétative, elle vient du mot grec « tracus » qui indique la rapidité de division dans les cellules qui l'hébergent. Il s'agit de la forme libre proliférative, infectieuse chez l'hôte intermédiaire (Frenkel, 1973) et de la seule forme capable de traverser la barrière placentaire. Il se multiplie rapidement par endodyogénie (multiplication asexuée) au sein de l'hôte intermédiaire [30].

Morphologiquement, le tachyzoïte prend la forme d'un croissant de 6 à 8 μm de long et de 3 à 4 μm de large avec une extrémité antérieure effilée alors que l'extrémité postérieure est arrondie. La partie antérieure est caractéristique du phylum des apicomplexes et présente un complexe apical qui participe dans la pénétration du parasite à l'intérieur de la cellule hôte. Ce complexe comprend un conoïde (6 à 8 microtubules), des rhoptries (une dizaine en forme de massue de 1 à 4 μm) des micronèmes (en forme de bâtonnets), et des granules denses arrondies [31].



Figure 7: *Toxoplasma gondii* : division d'un tachyzoïte [32].

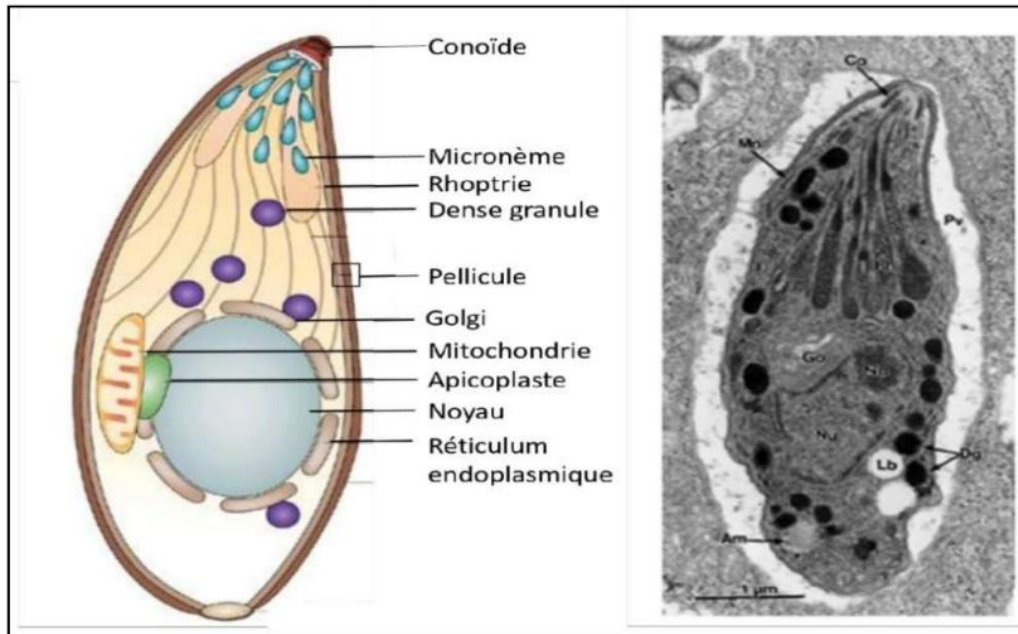


Figure 8: Ultrastructure du tachyzoïte de *Toxoplasma gondii* [32].

A droite image de microscopie électronique d'un tachyzoïte intracellulaire; Co : conoïde ; Mn : micronème ; PV : vacuole parasitophore ; Rh : rhoptrie ; Go : Golgi ; Nu : nucléole ; Nu : noyau ; Lb : corps lipidique ; Dg : granules denses ; Am : amylopectine. A gauche : Schéma d'un tachyzoïte avec les principaux organites.

En outre, Les rhoptries secrètent des substances permettant la lyse de la membrane cellulaire, il s'agit principalement du PEP (Penetration Enhancing Factor). Le conoïde quant à lui joue le rôle d'organe de reconnaissance.

Les tachyzoïtes pénètrent dans les cellules hôtes soit activement, soit par phagocytose (en 15 secondes environ), ces dernières deviennent globuleuses chacune contenant de 8 à 32 tachyzoïtes et sont désormais appelés pseudokystes. Une fois à l'intérieur de la cellule, le parasite devient ovoïde et s'entoure d'une vacuole parasitophore parasite dérivée du plasmalemma et de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte. Au sein de la vacuole, un large réseau tubulovésiculaire se développe derrière les tachyzoïtes [19].

Les tachyzoïtes sont présents au stade aigu de l'infection dans les circulations sanguine et lymphatique. Ils se multiplient par endodyogénèse dans les cellules du système phagocytaire mononucléé assurant ainsi la reproduction asexuée du parasite ; ils provoquent des lésions nécrotiques dans les tissus où il se développe. Ces derniers constituent des organismes très

fragiles dans le milieu extérieur, détruits par le froid, la chaleur et l'acidité, étant dégradés par l'acide chlorhydrique gastrique, leur ingestion n'entraîne pas de contamination [33].

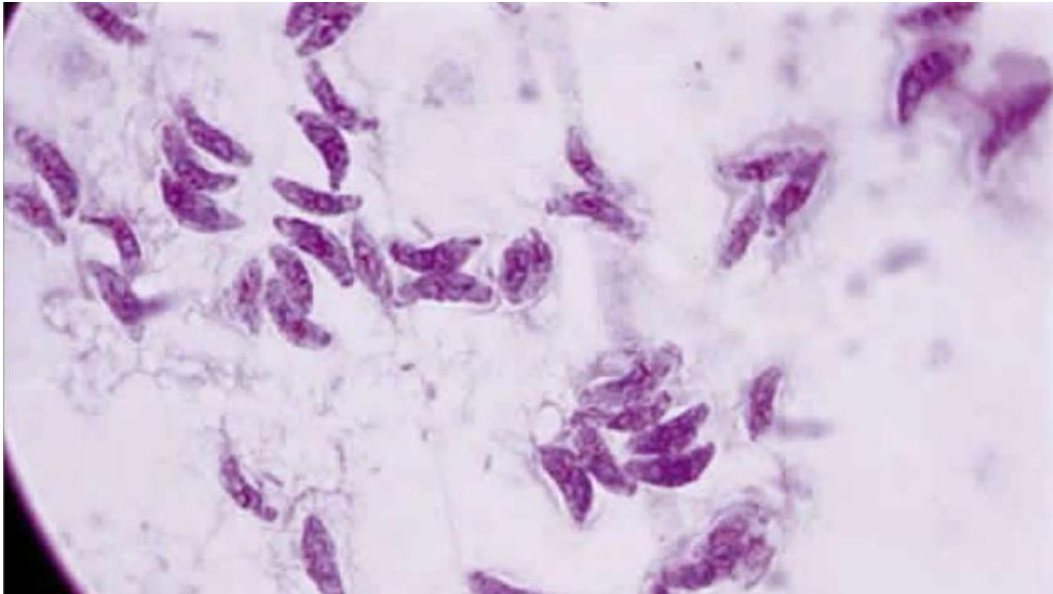


Figure 9: Tachyzoites vus au microscope électronique [32].

1.2. Les bradyzoïtes et les kystes

Le bradyzoïte résulte de la transformation du tachyzoïte lors de l'évolution de l'infection par plusieurs multiplications asexuées. Doté d'une morphologie proche de celle des tachyzoïtes, il diffère par certains éléments ultra-structuraux (taille plus petite, noyau plus postérieur avec un métabolisme ralenti comme son nom "bradus" l'indique) [30] [31] .

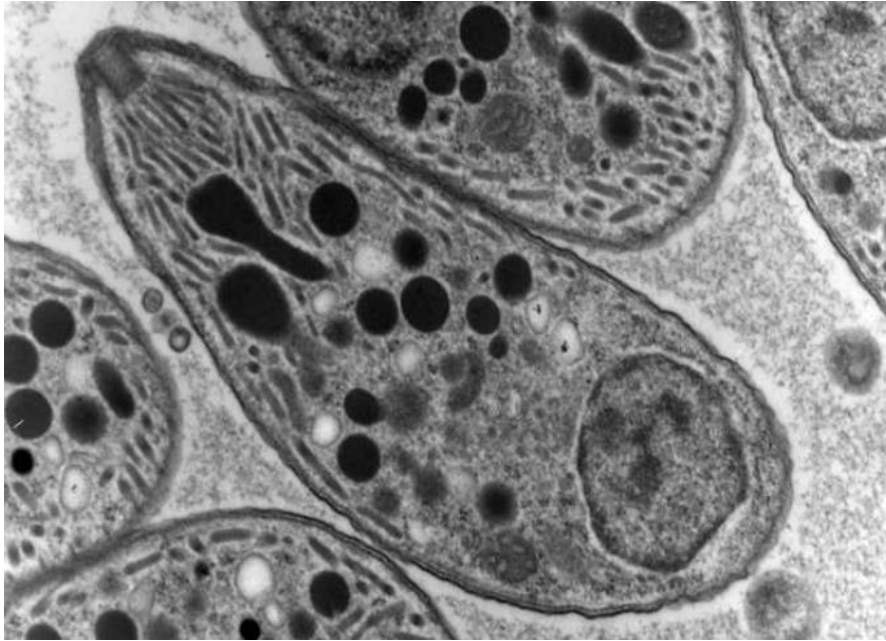


Figure 10: Ultrastructure de *Toxoplasma gondii* (bradyzoïte) [34].

Les bradyzoïtes sont rassemblés en kystes sphériques ou ovoïdes allant de 5 à 100 μm . Ces kystes pouvant contenir une centaine de bradyzoïtes. Ils représentent des formes résistantes de latentes du parasite [35]. On les trouve essentiellement dans les neurones, les astrocytes, les cellules musculaires et les cellules de la rétine [36].

En effet, le flux des cellules immunocompétentes, les anticorps et des médiateurs types lymphokines et interférons est limité par la barrière hémato-encéphalique et hémato-oculaire. Ils sont entourés d'une membrane d'origine parasitaire et cellulaire imperméables aux anticorps et aux médicaments. Ils demeurent à vie, sans provoquer de troubles cellulaires ou de réaction inflammatoire. Ils produisent des antigènes, maintenant ainsi une certaine immunité. Sans immunosuppression, les anticorps sont protecteurs, limitant l'infection, mais ne peuvent pas éradiquer le parasite.

De plus, seules des températures supérieures à 67°C ou inférieures à -12°C (pendant 3 jours) sont susceptibles de détruire les kystes. Les bradyzoïtes sont capables de résister pendant 1 à 2 h dans un milieu pepsine/HCL tel qu'un milieu gastrique. Ce mécanisme est à l'origine de la contamination par ingestion de kystes [37] [38] [39].

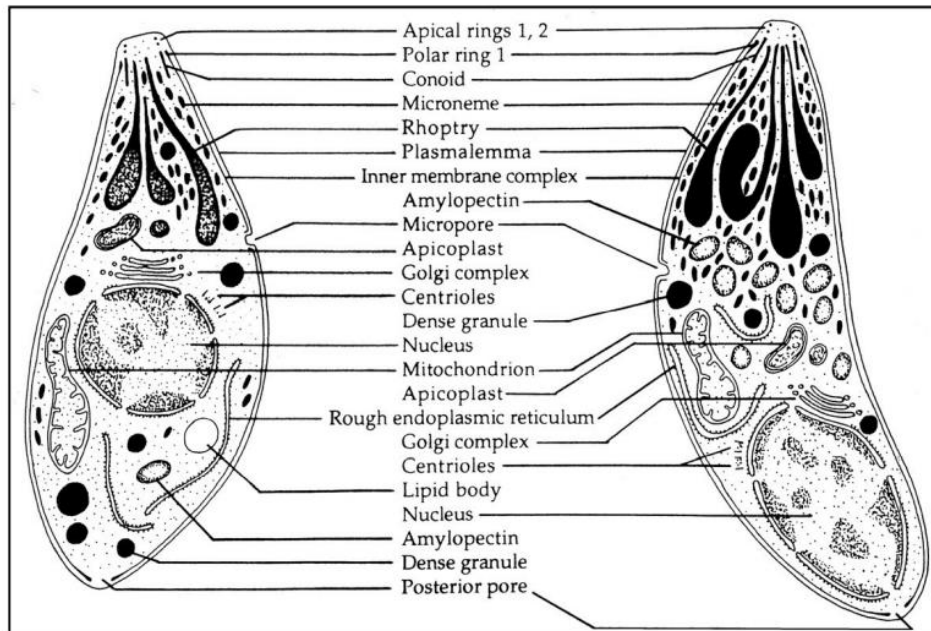


Figure 11: Schéma d'un bradyzoïte (Droite) et d'un tachyzoïte (Gauche) [34].



Figure 12: Rupture de la paroi d'un kyste et libération de centaines de bradyzoïtes sous l'action[34].

1.3. Les sporozoïtes

Le sporozoïte est un des stades infectants du parasite résultant de la sporulation dans l'oocyste. Les oocystes non sporulés sont subsphériques à sphériques et ont 10 par 12 mm de diamètre. En microscopie optique la paroi de l'oocyste est constituée de deux couches incolores. Les granules polaires sont absents, et le sporonte remplit presque entièrement l'oocyste. La sporulation se produit à l'extérieur du chat dans un délai de 1 à 5 jours après l'excrétion, selon l'aération et la température.

Les oocystes sporulés sont subsphériques à ellipsoïdaux et mesurent 11 par 13 mm de diamètre. Chaque oocyste contient deux sporocystes ellipsoïdes sans corps de Stieda. Les sporocystes mesurent 6 par 8 mm. Un résidu de sporocyste est présent ; il n'y a pas de résidu d'oocyste. Chaque sporocyste contient quatre sporozoïtes.

L'ultrastructure de la sporulation a été décrite par Ferguson et al. [40]. Le cytoplasme de l'oocyste non sporulé (zygote) possède un gros noyau avec un nucléoplasme amorphe et un nucléole distinct. Le zygote est limité par une membrane unitaire avec peu de micropores. Le noyau se divise deux fois, donnant naissance à quatre noyaux, qui sont situés à la périphérie du zygote ; à ce stade, une deuxième membrane limitante se forme. Après la division du cytoplasme, deux sporoblastes sphériques sont formés, chacun avec deux noyaux.

Au fur et à mesure que la sporulation se poursuit, les sporoblastes s'allongent et les sporocystes se forment. Les deux membranes externes du sporocyste deviennent les couches externes de la paroi du sporocyste, et le plasmalemme du cytoplasme se forme.

Soudainement, de toute évidence aux sites d'apposition entre les plaques libérant les sporozoïtes lorsque les plaques se séparent, elles s'enroulent vers l'intérieur pour former des spirales coniques. Le résidu du sporocyste est constitué de granules d'amylopectine et de corps lipidiques [41].

Ultrastructurellement, le sporozoïte est similaire au tachyzoïte, sauf qu'il y a une abondance de micronèmes, de rhoptries, et de granules d'amylopectine dans le premier. Les sporozoïtes ont une taille de 2 par 6 à 8 mm avec un noyau subterminal. Il n'y a pas de corps cristalloïdes ou de corps réfractiles dans les sporozoïtes de *T.gondii*.

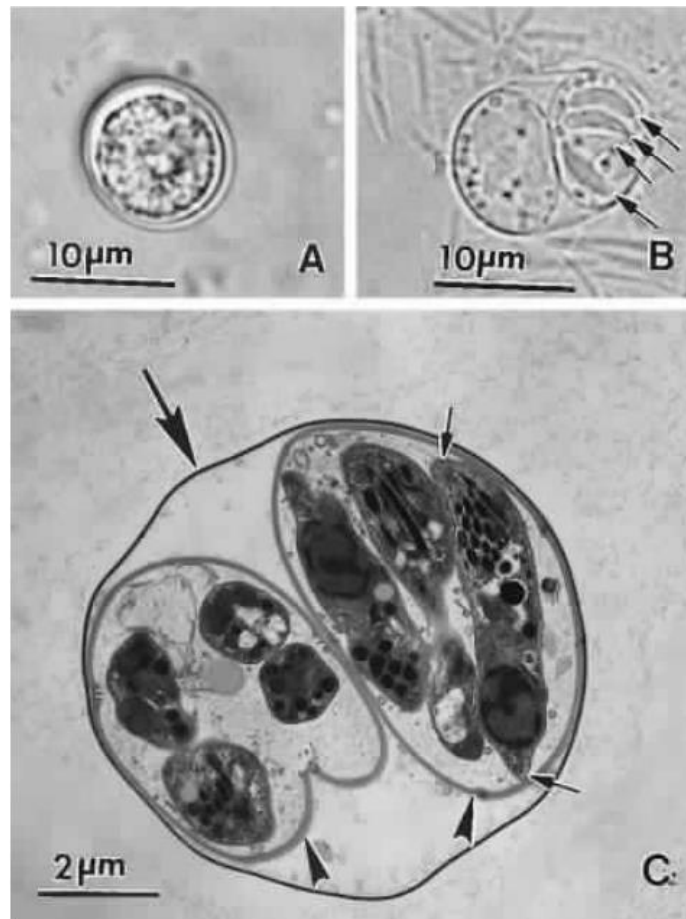


Figure 13: Les oocystes de *T.gondii* [34].

(A) : Oocystes sporulés. Noter la masse centrale (sporonte) occupant la plupart des oocystes.

(B) : Oocystes sporulés avec deux sporocystes. Quatre sporozoïtes (flèches) sont visibles dans l'une des sporocystes.

(C) : Transmission électronique micrographie

2. Le cycle du parasite

La *Toxoplasma gondii* possède un cycle hétéroxène qui comprend 2 phases, il nécessite le passage par un deuxième hôte pendant sa maturation afin de devenir infestant.

Une phase de multiplication asexuée puis sexuée dans l'épithélium intestinal du chat et une phase de prolifération asexuée non seulement chez le chat mais aussi de nombreux hôtes intermédiaires.

- Le cycle est dixène si l'hôte définitif et les hôtes intermédiaires sont impliqués.
- Le cycle est monoxène si le parasite est transmis d'HI à HI et donc sans reproduction sexuée [19].

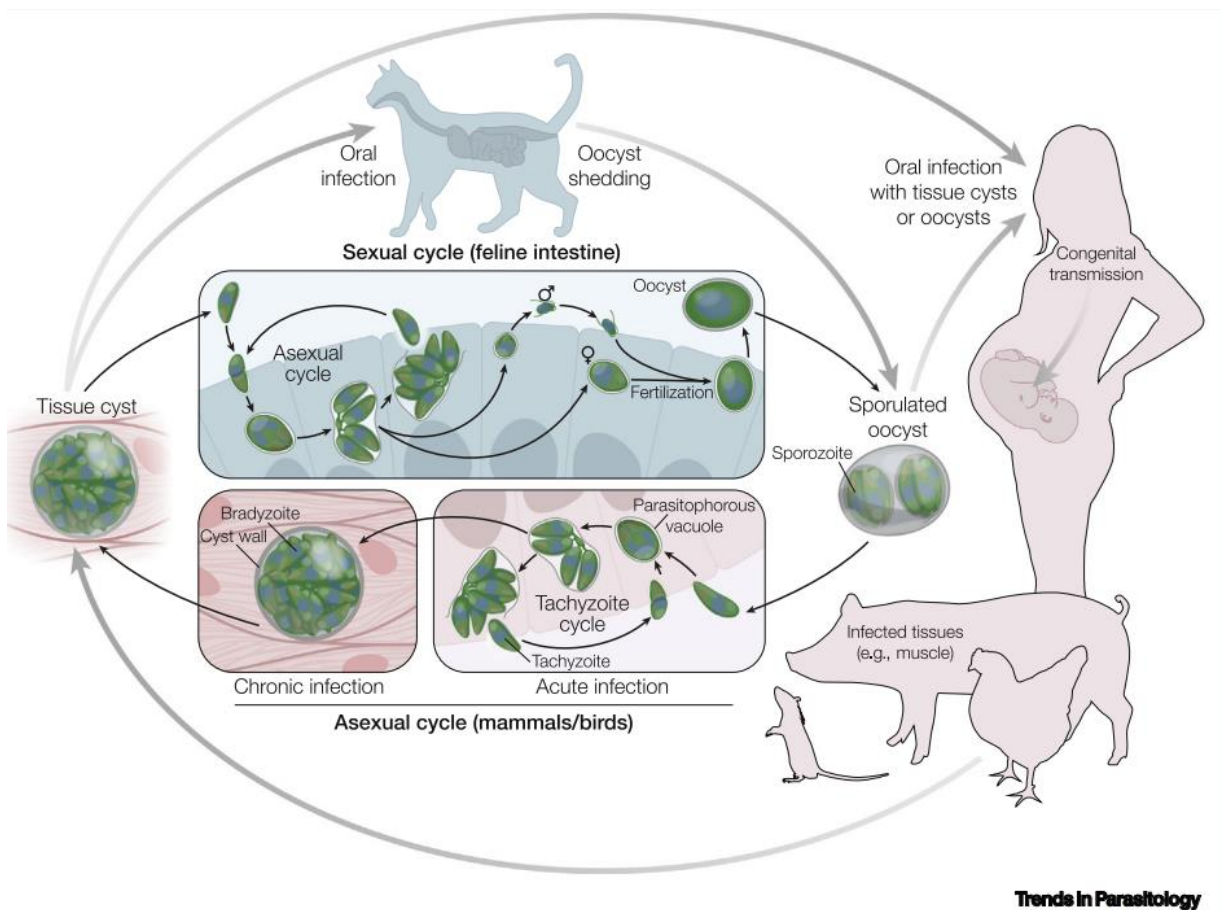


Figure 14 : *Toxoplasma gondii* life cycle [42].

➤ Cycle asexué chez l'HI

La contamination humaine se fait principalement par voie alimentaire, soit par ingestion d'oocystes contenus dans l'eau, soit par des aliments contaminés par des excréments de chat ou en mangeant des viandes insuffisamment cuites (mouton, bœuf, porc, cheval et même volaille) qui contiennent des kystes. La voie de contamination transplacentaire est à l'origine de la toxoplasmose congénitale. Le développement du cycle asexué chez l'hôte intermédiaire se déroule en deux phases [29].

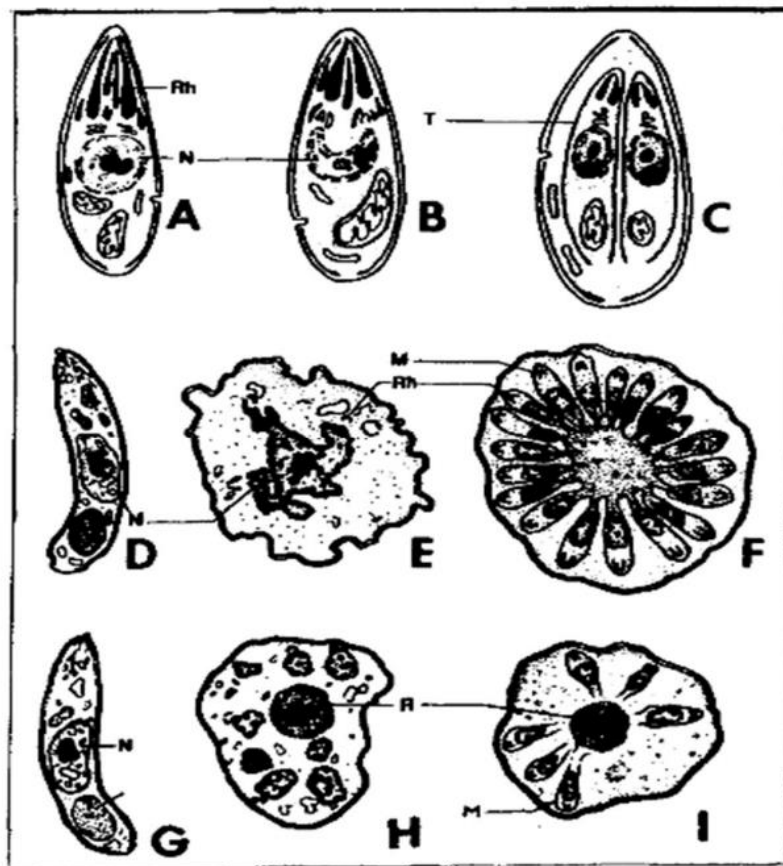


Figure 15: Schémas des différents types de multiplication asexuée [43].
endodyogenie (A, B et C), endopolygenie (D, E et F), merogonie (G, H et I) ; corps résiduels (R), schizozoïtes (M), noyaux (N), rhoptries (Rh) et tachyzoïtes (T).

→ La phase aiguë

Dans le tube digestif humain et sous l'action des sucs digestifs, les oocystes ou pseudokystes libèrent en continu des sporozoïtes ou bradyzoïtes, qui se propagent dans la circulation sanguine et le système lymphatique de l'organisme et se transforment en tachyzoïtes. Ces derniers envahissent et prolifèrent dans les cellules du système réticulo-endothélial, provoquant une lyse cellulaire et des lésions nécrotiques dans le tissu parasitaire.

À ce stade, les macrophages se remplissent de tachyzoïtes qui prolifèrent en se ramifiant au niveau de la vacuole des paraspores formant des pseudokystes, alors que la cellule hôte se rompt à nouveau pour libérer des tachyzoïtes qui envahissent d'autres cellules.

→ La phase chronique ou latente

Après instauration d'une immunité suffisante, les parasites résidant à l'intérieur des cellules ralentissent leur prolifération et leur métabolisme en se transformant en bradyzoïtes. Les cellules parasitées deviennent des kystes, qui à leur tour s'accompagnent d'une dégénérescence du noyau de la cellule hôte. Ce phénomène s'observe principalement dans les organes appauvris en anticorps (cerveau, œil) [44].

➤ Cycle chez l'HD

L'hôte définitif (félidés domestiques ou sauvages) héberge le cycle complet qui implique le cycle asexué et cycle sexué. La contamination se fait par ingestion de kystes (oiseaux, souris) ou par oocystes contenus dans l'eau ou les aliments.

Les trophozoïtes libérés dans l'intestin grêle du chat envahissent les cellules épithéliales intestinales où ils prolifèrent et forment des schizontes. Cette reproduction asexuée s'appelle la phase schizogonique et dure environ 48 heures et se répète plusieurs fois. Après plusieurs schizogonies, les schizoïtes envahissent les cellules intestinales et au lieu de générer des schizontes, ils se transforment en éléments potentiellement sexuels, formant soit des microgamétocytes mâles, soit des macrogamétocytes femelles. Cette étape est appelée phase gamogonique et forme le cycle sexué.

Les microgamétocytes mâles divisent leurs noyaux et libèrent 12 à 32 microgamétocytes mâles mobiles qui sont libérés dans la lumière intestinale, tandis que les mégagamétocytes femelles ne se transforment en macrogamètes au sein des cellules épithéliales qu'en augmentant leur volume. Les microgamètes mâles envahissent les macrogamètes femelles et la fusion de ces deux cellules sexuées entraîne la formation d'oocystes asporogènes, qui sont excrétés dans les fèces. La sporulation a lieu en présence d'oxygène à des températures inférieures à 37 °C. Un oocyste sporulé contient deux sporocystes contenant chacun quatre sporozoïtes. Cette étape s'appelle la phase sporogonique [45] .

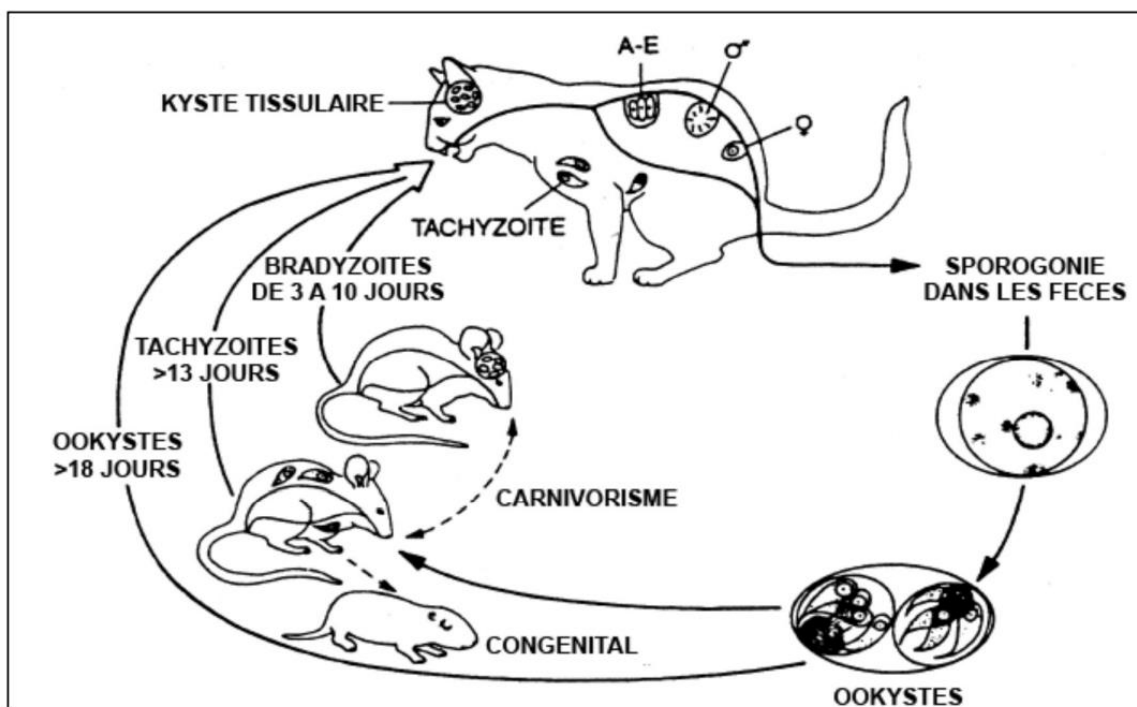


Figure 16 : Cycle parasitaire chez l'hôte définitif [30].

3. Modes de contamination de l'homme

La transmission se fait principalement par ingestion de kystes tissulaires, par ingestion d'oocystes provenant d'aliments ou d'eau contaminés, ou par transmission congénitale [14].

On ne sait pas encore précisément laquelle de ces voies est la plus importante du point de vue épidémiologique dans la transmission, bien que cela puisse varier en fonction de la culture et des habitudes alimentaires [19].

Les infections dues aux tachyzoïtes présents dans les greffes de tissus, les produits sanguins et le lait non pasteurisé peuvent également se produire [19].

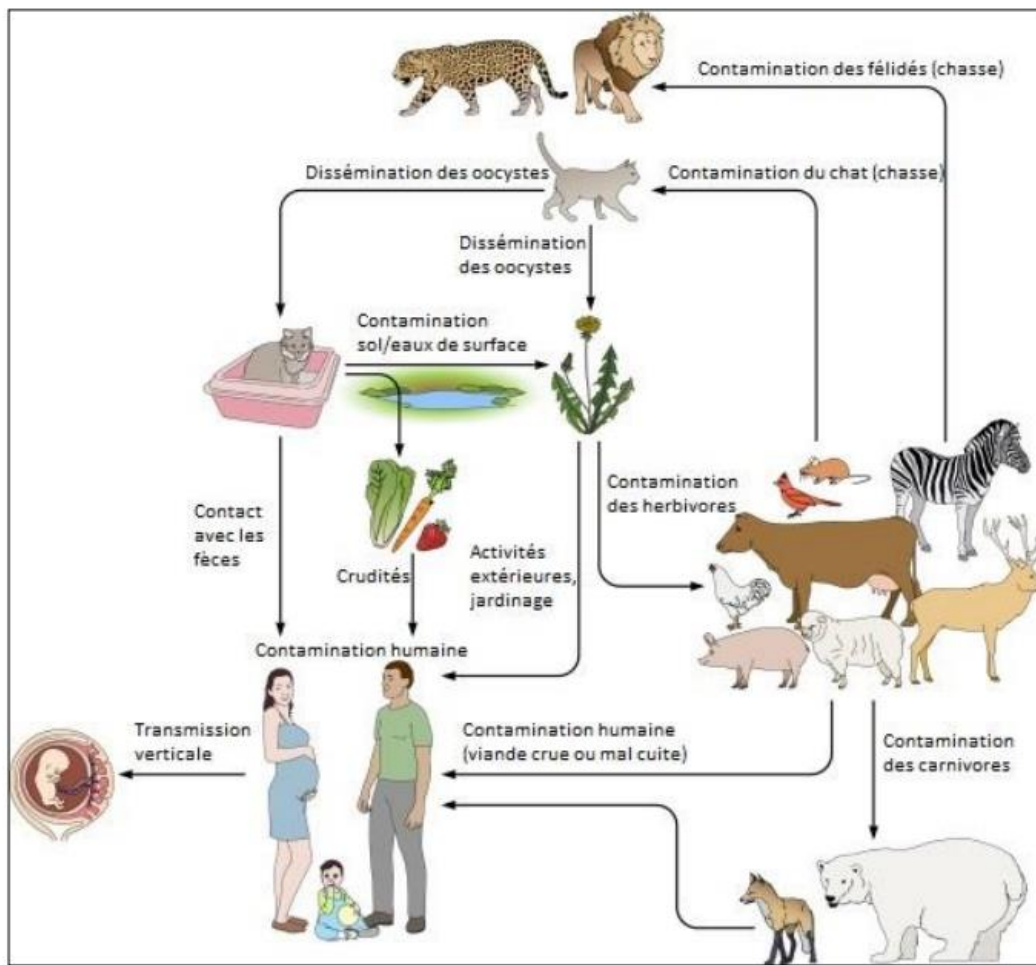


Figure 17 : Principales sources environnementales et alimentaires d'infection humaine à *T.gondii* [46].

→ **Transmission des kystes tissulaires**

Les kystes tissulaires sont présents dans le muscle et le cerveau des hôtes intermédiaires. Les chats contractent la toxoplasmose en mangeant des proies infectées (rongeurs, oiseaux) où se produit le cycle entéro-épithélial, la reproduction sexuelle et la production d'oocystes [47]. Les animaux carnivores sauvages, notamment les ours, les renards, les rats laveurs et les mouffettes, peuvent également contracter la toxoplasmose par l'ingestion de kystes tissulaires. L'homme peut contracter l'infection en consommant de la viande contaminée insuffisamment cuite comme le porc ou l'agneau [48] [49]. Lorsqu'un kyste tissulaire est ingéré, la paroi du kyste est rompue par les enzymes protéolytiques de l'estomac et les bradyzoïtes libérés, qui sont résistants aux enzymes protéolytiques, survivent à la digestion et initient l'infection dans l'intestin grêle.

→ **Transmission des oocystes**

Les chats infectés excrètent des oocystes en grand nombre (jusqu'à 10 millions de kystes en une seule journée), l'excrétion se produisant jusqu'à 2 semaines après l'infection. Une fois excrété, l'oocyste sporule en 1 à 5 jours, devient infectieux et peut rester infectieux pendant plus d'un an dans un sol humide et non gelé. Les humains peuvent être infectés par des aliments ou de l'eau contaminés par des oocystes. La consommation de fruits ou de légumes crus non lavés ou l'ingestion d'eau contaminée par des oocystes ont été identifiés comme des facteurs de risque importants [50] [51]. Des preuves circonstancielles suggèrent que les infections induites par les oocystes chez l'homme sont cliniquement plus graves que les infections acquises par les kystes tissulaires [50]. Alors que les infections hydriques étaient autrefois considérées comme rares, l'infection généralisée de mammifères marins aux États-Unis ainsi que les épidémies liées à la contamination d'un réservoir d'eau municipal au Canada par des félinés sauvages ont conduit à la reconnaissance du fait que la toxoplasmose peut être une maladie hydrique [52].

En raison de la courte durée de l'excrétion des oocystes, de la transmission d'oocystes non infectieux et de la nature fastidieuse des chats, le contact direct avec les chats n'est pas considéré comme un risque primaire d'infection humaine [17]. On a constaté que les oocystes survivent dans l'eau de mer jusqu'à 6 mois, ce qui suggère que dans les environnements marins côtiers,

ils pourraient être une source d'infection via des hôtes de transport [53]. A l'appui de cette idée, il a été récemment démontré que les oocystes peuvent survivre dans des organismes filtreurs tels que les anchois et les sardines, et rester infectieux à l'intérieur de leur canal alimentaire [54].

→ **Transmission congénitale**

La transmission congénitale se produit lors d'une toxoplasmose aiguë chez une mère séronégative, lorsque les tachyzoïtes présents dans le sang peuvent traverser le placenta et infecter le fœtus [55] [56].

Le stade de la grossesse auquel la toxoplasmose maternelle est acquise est un facteur important pour la fréquence de la transmission et la gravité de l'infection congénitale. Au cours du premier trimestre, la transmission est relativement faible (<20%) mais augmente à près de 80% à la fin de la grossesse [57]. Au début de la gestation, les cas sont graves, l'infection entraînant un avortement spontané, une hydrocéphalie et un retard mental, tandis qu'au cours du dernier trimestre, les taux de transmission sont les plus élevés, mais la majorité de ces cas sont subcliniques, entraînant des infections asymptomatiques ou des chorioretinites récurrentes au début de l'âge adulte, qui peuvent entraîner des problèmes de vision et éventuellement la cécité [58]. Dans la plupart des populations, l'incidence globale de la toxoplasmose congénitale est de 1 sur 1000 à 1 sur 10 000 naissances vivantes [15]. Une étude récente mesurant les taux de transmission verticale chez l'homme en utilisant une détection par PCR (réaction en chaîne par polymérase) du tissu du cordon ombilical, obtenu à la naissance, a trouvé des taux de transmission de 19,8 % [59]. Dans des études menées sur des moutons, ce taux était de 65 % et dans des modèles expérimentaux de souris, de 75 %. Globalement, cela suggère que les taux de transmission verticale chez l'homme peuvent être sous-estimés lorsqu'ils sont basés sur des approches sérologiques [60].

→ Transmission par greffe d'organe et transfusion

La toxoplasmose peut persister chez l'hôte intermédiaire, à l'état quiescent, sous forme de kystes. Or chez l'homme, le parasite a tendance à s'enkyster dans le système nerveux central et ses dépendances, principalement la rétine, et le tissu musculaire, mais aussi dans certains organes. Cela peut expliquer pourquoi les toxoplasmes enkystés dans un greffon provenant d'un donneur immunisé peuvent provoquer une infection primaire chez un receveur non immunisé.

De nombreux travaux ont été réalisés à ce sujet et il semble que le risque d'infection soit important avec des organes comme le cœur, les poumons, le foie ou encore le rein [61]. Le risque lié à la transfusion de produits sanguins contenant des tachyzoïtes existe. En effet, des infections transmises ainsi ont été rapportées, mais restent exceptionnelles du fait de la brièveté de la parasitémie chez le sujet récemment infecté (sept à dix jours, en moyenne) [62].

IV. Physiopathologie

Pour un sujet immunocompétent, ça prend environ deux semaines jusqu'à des mois pour que le parasite effectue sa première phase de multiplication et de dissémination dans l'organisme. C'est ainsi que les réponses immunitaires prennent 2 semaines pour être efficaces et c'est lors de cette période que le fœtus peut être infecté.

Les anticorps spécifiques produits lors de la deuxième phase de l'infection, assurent la lyse du parasite lorsqu'il est extracellulaire. Le nombre de tachyzoïtes libres décroît, mais la reproduction intracellulaire se poursuit. Dans la dernière phase de l'infection, le parasite s'enkyste dans les tissus surtout ceux pauvres en anticorps. Les bradyzoïtes se multiplient très lentement dans les kystes et y persistent indéfiniment. On peut distinguer la réponse immunitaire non spécifique fondée sur les cellules de l'immunité innée, du fait qu'elle fait intervenir celles-ci et les mécanismes de protection de l'organisme de façon instantanée.

Les buts principaux de cette réponse sont de restreindre la multiplication et la dissémination du parasite avant que la réponse adaptative ne se mette en place et de déclencher la réponse cellulaire T spécifique qui se caractérise par la polarisation des cellules T CD4+. Le point clé de cette réponse est la synthèse de la cytokine pro-inflammatoire IL-12 qui induit la réponse cellulaire Th1 qui assure une réponse immunitaire performante contre le Toxoplasme. Cette cytokine est produite par les cellules dendritiques (CD), les macrophages, les neutrophiles et les monocytes, qui ont tous un grand rôle dans la résistance de l'hôte.

La réponse immunitaire adaptative cellulaire et humorale est considérée spécifique et protectrice du fait de la persistance du parasite dans différents tissus. Son importance réside dans la neutralisation et la résistance au parasite, tant chez l'homme que chez la souris, ce qui a été prouvé par une augmentation de la sensibilité lorsqu'il existe un défaut primaire ou acquis dans la fonction des cellules T CD4+ et CD8+.

1. Immunité cellulaire

→ Réponses immunitaires innées

Les hôtes intermédiaires sont infectés par *T.gondii* par l'ingestion d'oocystes ou de kystes tissulaires, où le parasite envahit les entérocytes de l'intestin grêle et se réplique ce qui conduit à la lyse des cellules de l'hôte et à la libération des tachyzoïtes. Les parasites peuvent également traverser l'épithélium, grâce à une motilité glissante, sans perturber la couche endothéliale et infecter directement la lamina propria [63].

Dans la lamina propria, le parasite peut soit envahir les CD ou les macrophages, soit entrer directement dans le système lymphatique ou circulatoire. Les CD et les macrophages infectés peuvent disséminer l'infection vers des sites distants, dont le cerveau [64]. Les macrophages et les CD produisent de l'IL-12 après l'infection par le parasite, qui déclenche ensuite la synthèse d'IFN-g par les cellules NK, NKT et les cellules T. [65].

• **Rôle des monocytes et des neutrophiles**

Les monocytes jouent un rôle clé dans l'immunité de la muqueuse contre *T.gondii* [66]. Les monocytes inflammatoires peuvent limiter la croissance de *T.gondii* par la production d'oxyde nitrique (NO) et des études récentes indiquent que les monocytes sont nécessaires au contrôle de *T.gondii* [67]. Les neutrophiles sont également l'un des premiers types de cellules à arriver sur le site de l'infection. Ils sécrètent l'IL-12 et peuvent directement tuer le parasite par des mécanismes dépendants et indépendants de l'oxygène et ont donc également été présentés comme ayant un rôle protecteur dans les muqueuses [68]. Des études plus récentes ont cependant montré que les neutrophiles sont impliqués dans des événements pathologiques indésirables [69].

- **Rôle des cellules dendritiques**

Les cellules dendritiques occupent une place centrale dans l'orchestration de la réponse immunitaire innée et le lien entre l'immunité innée et adaptative. Les cellules dendritiques sont les premières cellules présentatrices d'antigènes au site de l'infection et elles sont soit directement infectées par le parasite, où elles se multiplient et sont traitées pour la présentation de l'antigène, ou bien elles ingèrent des entérocytes apoptotiques qui sont ensuite digérés et traités pour la présentation de l'antigène [69]. Bien que les macrophages et les neutrophiles soient également infectés par *T.gondii* et peuvent sécréter de l'IL-12, des données récentes indiquent que la production d'IL-12 par les CD, mais pas par les macrophages ou les neutrophiles, est essentielle à l'activation par l'IFN-g des cellules NK et au recrutement des monocytes inflammatoires [70].

→ **Réponse immunitaire adaptative**

La réponse immunitaire adaptative est initiée par les cellules présentatrices d'antigènes, qui reconnaissent que l'hôte est infecté par l'intermédiaire de récepteurs de reconnaissance des formes TLR, qui stimulent la sécrétion d'IL-12, ce qui induit la production d'IFN-g par les cellules NK et les cellules T CD4+ et CD8+ [71]. Les cellules CD4+ activées produisent de l'IL-2, un mitogène des lymphocytes T, qui, en conjonction avec l'IFN-g, produit un grand nombre de cellules CD4+ et CD8+ qui produisent de l'IFN-g sur les sites d'invasion du parasite. La signalisation de l'IFN-g, dans une voie dépendante de STAT-1, conduit à la génération de mécanismes effecteurs antiparasitaires tels que l'oxyde nitrique (NO), les intermédiaires réactifs de l'oxygène (IRO) et les gènes de réponse à l'interféron (IRG), tels que les GTPases régulées par l'immunité. Les cellules T CD8+ jouent un rôle crucial dans l'immunité protectrice contre *T.gondii* à la fois via la production de IFN-g, qui active les mécanismes de destruction antimicrobienne, mais aussi par la destruction directe du parasite par une voie indépendante de la perforation. L'infection chronique du cerveau est contrôlée par les cellules T CD8+ et les cellules gliales résidentes, la microglie et les astrocytes, qui peuvent agir comme des cellules effectrices dans le cerveau.

2. Immunité humorale

Bien que la réponse protectrice prédominante contre *T.gondii* est une réponse immunitaire à médiation cellulaire de type I, l'immunité humorale participe également au contrôle de cette infection [72].

Les anticorps spécifiques : IgM, IgG, IgA et IgE représentent un moyen de défense contre les tachyzoïtes extracellulaires par l'activité cytotoxique des cellules CD8⁺ ou NK, par l'activation du complément ou même par phagocytose. Ces anticorps circulants persistent toute la vie et sont des marqueurs de l'infection toxoplasmique. Des preuves provenant de souris déficientes en anticorps (μ^-/μ^-) indiquent que si les anticorps n'ont pas d'effet sur l'infection aiguë, ils jouent un rôle dans la limitation de la réplication des tachyzoïtes chez les souris, notamment dans les poumons et le cerveau [73]. De plus, il est connu que les cellules B peuvent moduler les réponses CD4 et CD8 et, de même, les cellules B ont acquis la capacité d'amplifier la production d'IFN γ par les cellules T CD4⁺ et CD8⁺ au cours de la réponse inflammatoire Th1 à l'infection par *T.gondii* [74].

V. Aspects cliniques de la toxoplasmose

Les principales catégories d'infection par *T.gondii* sont : la toxoplasmose acquise chez les individus immunocompétents ; la toxoplasmose congénitale ; la toxoplasmose oculaire, qui peut être acquise ou congénitale et la toxoplasmose cérébrale résultant d'infections réactivées chez les patients immunodéficients.

En outre, des données récentes suggèrent que l'infection latente peut entraîner une maladie neuropsychiatrique chez certains individus immunocompétents.

1. La toxoplasmose acquise post-natale du sujet immunocompétent

Les infections aiguës acquises sont asymptomatiques chez au moins 80 % des personnes immunocompétentes [75]. Les personnes atteintes de la maladie clinique présentent le plus souvent une lymphadénopathie dans la région de la tête et du cou, bien que des présentations puissent également impliquer les ganglions lymphatiques axillaires, inguinaux, rétropéritonéaux et mésentériques. Un seul site est généralement affecté avec des ganglions hypertrophiés de 0,5 à 3 cm de diamètre. La lymphadénopathie peut également s'accompagner de fièvre, de malaise, d'un mal de gorge, d'une éruption cutanée et d'une hépatosplénomégalie. L'infection aiguë est généralement bénigne et autolimitée.

Après 2 à 3 semaines d'infection, en raison d'une réponse immunitaire efficace de l'hôte, les tachyzoïtes sont éliminés et la différenciation en bradyzoïtes se produit. Au cours de la phase chronique, on trouve les bradyzoïtes dans des kystes tissulaires situés principalement dans les tissus musculaires et neuraux. Ces kystes persistent pendant de longues périodes. L'infection aiguë, en général, protège l'hôte contre une réinfection symptomatique. Chez les hôtes immunocompétents, l'infection chronique est généralement asymptomatique. En revanche, chez les personnes chroniques présentant une déficience immunitaire, comme les patients atteints du SIDA et les patients sous immunosuppresseurs en vue d'une greffe d'organe, une réactivation de l'infection latente dans le cerveau ou d'autres sites peut se produire. Lors de la réactivation dans le cerveau, les bradyzoïtes se transforment en tachyzoïtes qui se répliquent activement, ce qui entraîne une encéphalite nécrosante qui peut mettre la vie en danger.

2. La toxoplasmose congénitale

La toxoplasmose congénitale est le résultat d'une primo-infection à *T.gondii* pendant la grossesse, au cours de laquelle le passage transplacentaire du stade tachyzoïte se produit (transmission verticale) et infecte le fœtus [56]. Il a été estimé que de 400 à 4000 cas de toxoplasmose congénitale se produisent aux États-Unis chaque année [55]. La transmission utérine varie au cours de la gestation avec une transmission faible (5-25%) au cours du premier trimestre et augmentant jusqu'à 90 % à la fin de la grossesse [76] [77]. Des études récentes indiquent que l'équilibre entre la virulence du parasite et les récepteurs Th1 de l'hôte est important et que les gènes impliqués dans ces phénomènes, tels que les TLR, les cytokines, les chimiokines ou leurs récepteurs, les immunoglobulines ou les récepteurs Fc (FcR), peuvent représenter des gènes d'hôtes candidats pertinents pour comprendre la transmission verticale et la pathogenèse de la toxoplasmose [57].

L'atteinte du fœtus est la plus grave lorsque la toxoplasmose maternelle est contractée en début de grossesse, ce qui entraîne un avortement spontané ou des effets neurologiques graves. À l'inverse, une infection au cours du troisième trimestre est souvent asymptomatique, le développement de la chorioretinite se produisant généralement plus tard dans la vie.

La transmission congénitale se produit presque uniquement chez les femmes séronégatives qui présentent une infection aiguë pendant la grossesse [78] et n'est pas observée chez les femmes séropositives avant la grossesse. L'exception à cette règle est le rapport occasionnel de la transmission congénitale chez des femmes immunodéprimées qui présentent une réactivation de *T.gondii* latent pendant la grossesse [55].

La triade classique des symptômes de la toxoplasmose congénitale est la chorioretinite, l'hydrocéphalie et les calcifications intracrâniennes, bien que divers symptômes puissent se produire [55] [79]. Les manifestations systémiques comprennent la fièvre, l'hépatosplénomégalie, l'ictère, la lymphadénopathie, l'anémie, et un liquide céphalorachidien anormal. D'autres résultats neurologiques comprennent des crises, une fontanelle bombée, avec le développement de graves séquelles neurologiques telles que le retard mental, la cécité et l'épilepsie dans la petite enfance ou plus tard dans la vie. Les nourrissons infectés congénitalement sont souvent asymptomatiques à la naissance et développent ensuite une maladie rétinienne durant l'enfance [80].

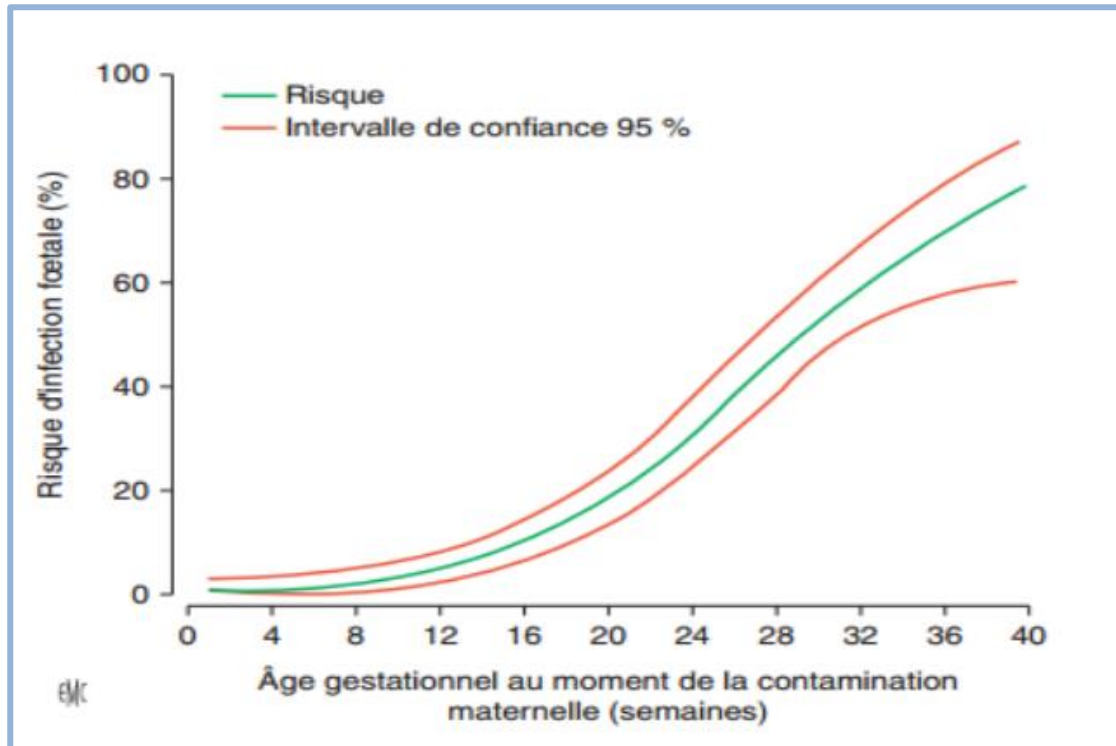


Figure 18: Risque d'infection fœtale en fonction de l'âge gestationnel au moment de la contamination maternelle [81].

3. La toxoplasmose de l'immunodéprimé

Le nombre de cas de toxoplasmose est en augmentation chez les personnes atteintes d'immunodéficience congénitale ou acquise (SIDA) ou sous traitement immunosuppresseur [82]. Il peut s'agir d'une primo-infection, mais le plus souvent il s'agit d'une réactivation de la toxoplasmose chronique due à un système immunitaire affaibli. La toxoplasmose chez les patients immunodéprimés est grave et peut être mortelle si non traitée.

Selon l'emplacement préféré de la forme parasitaire kystique, elle provoque généralement des lésions localisées au niveau cérébrale oculaire, ou à d'autres zones. L'atteinte disséminée est une infection opportuniste dévastatrice avec une mortalité très élevée.

Le taux de mortalité élevé correspond aux observations de 41 patients subissant une greffe de cellules souches hématopoïétiques et de 9 patients séropositifs signalés dans les années 1990. Nous avons également observé que le taux de survie à 60 jours chez les patients atteints d'hémopathies malignes était inférieur à celui des patients infectés par le VIH et de ceux subissant une transplantation d'organe. La toxoplasmose disséminée chez les patients infectés par le VIH continue de se produire avec une immunosuppression sévère [83].

→ **Toxoplasmose chez l'immunodéprimé**

Chez les patients dont le système immunitaire est déficient ou supprimé, la toxoplasmose se présente sous une forme aiguë et mortelle sans traitements, exceptées les formes oculaires isolées conduisant à la cécité. Il est possible qu'il s'agisse d'une primo-infection à toxoplasme ou bien de la réactivation d'une ancienne toxoplasmose, ce qui constitue le plus grand nombre de cas. La situation sera un peu différente en fonction de la cause de la déficience immunitaire:

- **Le cas d'une immunodéficience acquise**

Il peut être viral (VIH), médicamenteux (poly chimiothérapie, corticothérapie), ou lié à une hémopathie maligne, en particulier la maladie de Hodgkin. Dans ce cas précis de déficit immunitaire acquis, le risque de développer une toxoplasmose grave est beaucoup plus important chez les sujets ayant des antécédents de toxoplasmose.

De fait, à la suite de l'immunosuppression, les bradyzoïtes contenus dans les kystes vont se multiplier à nouveau activement in situ et se propager par voie hématogène.

[84]. Par contre, si le patient n'a pas d'antécédents de toxoplasmose, il peut faire d'emblée une forme grave, en cas de contamination par le parasite

- **Le cas d'une immunodéficience par thérapie immunosuppressive**

On considère dans ce cas les individus traités avec des immunosuppresseurs ou des anti-rejets à la suite d'une greffe.

En ce qui concerne les greffes de moelle, l'intensité et la durée de l'immunosuppression causée par le traitement encouragent la réactivation de l'ancienne toxoplasmose. Avoir une sérologie toxoplasmique positive en pré-greffe, quelle que soit celle du donneur, il n'y a pas de risques.

Le dernier cas, ou, en pré-greffe, la sérologie du receveur est négative, alors que celle du donneur est positive, est le plus défavorable. Le greffon peut, en effet, contenir des kystes de toxoplasme, qui vont reprendre une multiplication active chez un receveur, dénué d'immunité toxoplasmique. Le risque est plus important pour les transplantations cardiaques. Il est supérieur à 50% (10 cas sur 12 à Stanford et 4 cas sur 7 à Cambridge), ce qui légitime une prévention par l'association pyriméthamine-sulfonamide. Le risque est extrêmement faible, mais non nul pour les greffes de rein. Les séries de greffes de foie ou de poumons seuls sont encore courtes, mais le risque semble également assez faible. Cliniquement, la toxoplasmose de l'ID peut se présenter sous une forme disséminée ou localisée [85].

→ **La toxoplasmose disséminée**

C'est une maladie infectieuse sévère, avec une fièvre constante, modérée et isolée au début. Secondairement, on verra apparaître, des atteintes multi viscérales pulmonaires, cardiaques, hépatiques, médullaires, osseuses, cérébrales...

Cette forme disséminée est surtout décrite chez les greffés, en particulier cardiaques. Elle est cependant possible chez les patients infectés par le VIH ou au cours des hémopathies malines. Sans traitement, elle provoque la mort du patient [86].

→ **La toxoplasmose cérébrale**

Elle constitue la forme la plus courante de toxoplasmose localisée chez l'immunodéficient. Elle se manifeste soit par un déficit focal à aggravation évolutive, soit comme une crise comitiale inaugurale, dans le cadre d'une fièvre et de céphalées. L'explication généralement admise est la reprise évolutive de kystes, présents à l'état quiescent dans le système nerveux central, depuis la primo-infection. Ce tableau d'abcès, le plus fréquemment multiples, peut faire place à une réelle encéphalite toxoplasmique fébrile associant des ralentissements psychomoteurs, des troubles du comportement ou des fonctions supérieures [87] [88].

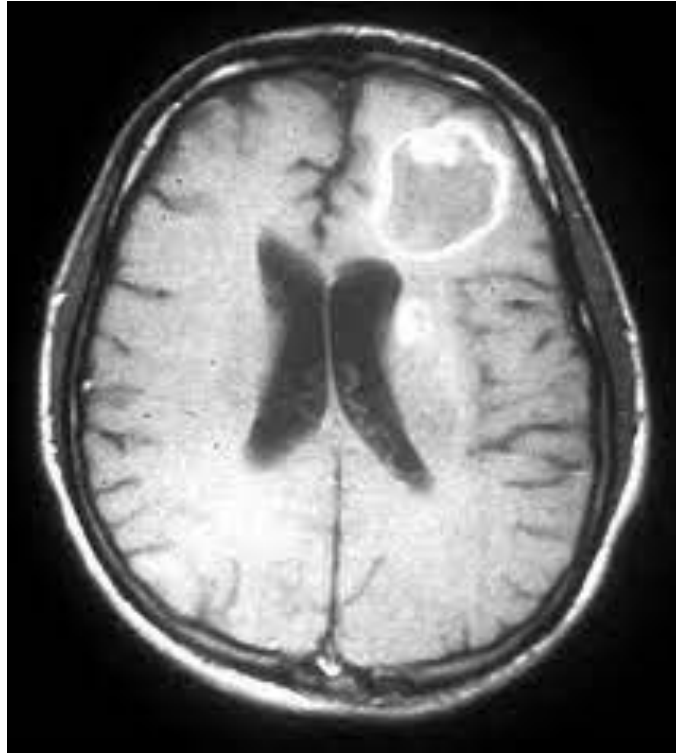


Figure 19: Toxoplasmose cérébrale, Aspect en imagerie par résonance magnétique [89].

→ **La toxoplasmose oculaire**

Elle provoque une diminution de l'acuité visuelle et est accompagnée d'un œil rouge. Sur fond d'œil, On constate une tache profonde, œdémateuse, blanc jaunâtre, aux contours flous et faiblement hémorragique, avec un flou vitréen majoritairement en regard du foyer. La vascularite peut être présente sur la rétine saine qui l'entoure ou à distance du foyer. Chez les patients sidéens, la localisation oculaire est unilatérale et unique, dans 85% des cas. Dans 40% des cas, elle est associée à une localisation cérébrale [90].

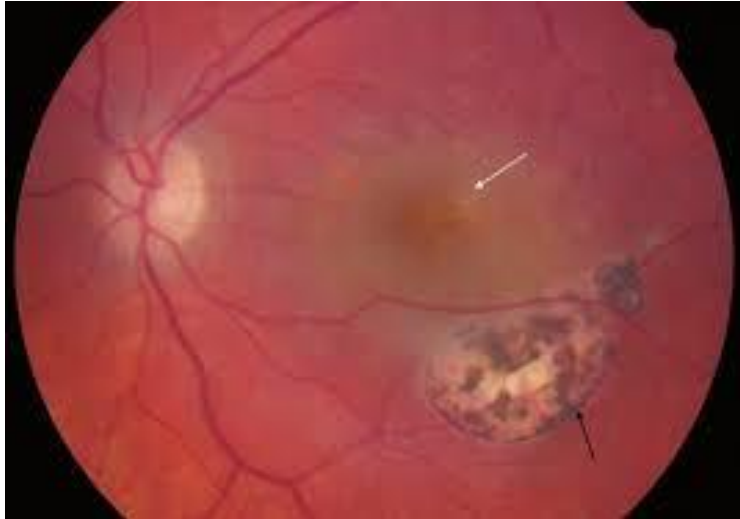


Figure 20: Toxoplasmose oculaire, lésion cicatricielle au fond d'œil [89].

→ Autre localisation isolées

Outre, des atteintes cardiaques, hépatiques, pulmonaires, osseuses et médullaires citées dans la toxoplasmose disséminée, des atteintes pancréatiques, vésicales, cutanées, ganglionnaires, rénales, surrénales, musculaires, de la moelle épinière, du cavum et du TD sont parfois observées. Celles-ci peuvent être associées de façons diverses. Par ordre de fréquences, on rencontre les formes cérébrales, puis les formes oculaires, pulmonaires et disséminées. Les autres localisations sont plus anecdotiques [91].



DEUXIEME PARTIE :
TOXOPLASMOSE ET
GREFFE RENALE



I. Rappel historique de la greffe du rein

La transplantation expérimentale date du début du vingtième siècle et a été réalisée en Europe. Les travaux d'Alexis Carrel, futur prix Nobel (1912), dans la technique de l'anastomose vasculaire, ont rendu la transplantation techniquement réalisable.

En 1902, une transplantation rénale expérimentale a été tentée pour la première fois par Emerich Ullmann, à Vienne impliquant une autotransplantation (c'est-à-dire que le donneur est le receveur) et une allotransplantation (c'est-à-dire que le donneur est génétiquement différent du receveur mais de la même espèce) chez le chien et une xénotransplantation (c'est-à-dire que le donneur est d'une espèce animale différente) chez le chien à partir d'une chèvre. Cette année-là, Ullmann a également tenté une xénotransplantation chez l'homme, à partir d'un rein de porc, mais échoua en raison d'une difficulté technique et du décès sous anesthésie de l'animal donneur. En 1906, une transplantation rénale expérimentale a été faite chez l'homme, à partir de xéno greffes (de porc et de chèvre), à Lyon par Mathieu Jaboulay, l'un des professeurs de Carrel. En 1933, la première transplantation rénale humaine utilisant une allogreffe provenant d'un donneur décédé dont le cœur ne battait pas, a été réalisée par Yurii Voronoy en Ukraine. Il a ensuite procédé à cinq autres transplantations rénales de donneurs décédés. Voronoy a été le premier à placer le rein transplanté dans la cuisse avec des anastomoses aux vaisseaux fémoraux, mais cela n'a été connu que quelques années plus tard. Dans les années 30, l'attention s'est également portée à la préservation d'organes, Charles Lindbergh, et Carrel ont collaboré à la conception d'une pompe pulsatile permettant de maintenir les organes à transplanter in vitro avec le liquide de perfusion conçu par Carrel.

La première transplantation rénale humaine " réussie " utilisant une allogreffe provenant d'un donneur décédé dont le cœur ne battait plus eu lieu à Boston en 1945, par Ernest Landsteiner et Charles Hufnagel. Le rein transplanté était extracorporel et anastomosé aux vaisseaux brachiaux. La transplantation a été un succès dans la mesure où le receveur, une jeune femme, a survécu, le débit urinaire des reins natifs ayant repris dans les heures qui ont suivi la transplantation. Cependant, le rein transplanté excréta peu d'urine et a été retiré après 48 heures.

Après la Seconde Guerre mondiale, les travaux expérimentaux sur la transplantation clinique se sont multipliés des deux côtés de l'Atlantique pour traiter à la fois les lésions rénales aiguës et les maladies rénales présumées en phase terminale. La dialyse comme traitement de l'insuffisance rénale n'en était qu'à ses débuts, il n'y avait donc pas d'alternative à la thérapie de suppléance rénale. Il y a eu une série de transplantations rénales à partir d'allogreffes de donneurs décédés réalisées en Europe et en Amérique du Nord au début des années 1950, sans immunosuppression et avec une survie de quelques jours, voire de quelques semaines, lorsque les allogreffes succombaient au rejet. Rene Kuss a finalement conclu que, compte tenu de l'expérience de ces premières tentatives et la compréhension émergente de la réponse immunitaire que "la seule base rationnelle pour le remplacement de rein serait entre jumeaux monozygotes".

La première greffe de donneur vivant, d'une mère à son fils, a été réalisée fin décembre 1952, à l'hôpital Necker à Paris par une équipe dirigée par Jean Hamburger. Le rein a d'abord fonctionné, avant d'être perdu par rejet au bout de 3 semaines.

La première transplantation rénale véritablement réussie a été réalisée fin décembre 1954 à l'hôpital Peter Bent Brigham de Boston, entre de vrais jumeaux. Cette transplantation a montré que l'organe d'un donneur pouvait fonctionner normalement chez le receveur. La transplantation a eu lieu entre des jumeaux identiques de 23 ans, Ronald (donneur) et Richard (receveur) Herrick. Richard est décédé d'un infarctus du myocarde compliquant une maladie rénale apparemment récurrente 8 ans plus tard. Ronald est décédé en 2010, à l'âge de 79 ans, après des années de dialyse.

Grâce au développement d'immunosuppresseurs cliniquement applicables, les années 1960 ont vu une expansion rapide de la transplantation rénale dans les centres médicaux des États-Unis. La dialyse chronique en était à ses débuts et n'était pas facilement disponible en raison de son exigence technique et de son coût. C'était une période déchirante. La transplantation était le seul traitement viable pour les maladies rénales en phase terminale, et tous les efforts étaient dirigés vers la réussite de la transplantation. Malheureusement, les patients succombaient souvent à une insuffisance rénale à la suite d'un rejet ou d'une infection due à l'immunosuppression.

Néanmoins, certains ont réussi, et d'autres ont vécu des décennies après avec des reins transplantés fonctionnels.

Les années 1960 ont permis de mieux comprendre le rejet et de ses mécanismes. Le rejet hyperaigu, dans lequel le rein transplanté est immédiatement rejeté en raison de la présence d'anticorps préexistants chez le receveur, souvent pendant l'opération de transplantation, a été reconnu et bien décrit en 1968. Cette observation a été corroborée par les travaux de Paul Terasaki en 1969, qui a institué le test de compatibilité croisée entre le donneur potentiel et le receveur prévu comme étant essentiel à la transplantation. Terasaki avait auparavant conçu un test de lymphocytotoxicité sur microgouttelettes, qui a été rapidement adopté comme norme internationale pour le typage tissulaire.

Ce n'est qu'en 1999 qu'il a été démontré que la transplantation rénale était supérieure à la dialyse comme thérapie de remplacement du rein. Le risque de décès lié à la transplantation était jusqu'à trois fois plus élevé dans les 100 premiers jours suivant la transplantation, puis il a diminué considérablement. Par conséquent, la transplantation double l'espérance de vie par rapport à la dialyse d'entretien. Il a été démontré que cet avantage en termes de survie se vérifie dans le cas de sous-groupes de transplantation à haut risque, notamment la transplantation. Par conséquent, la transplantation double en moyenne double l'espérance de vie par rapport à la dialyse d'entretien. Il a été démontré que cet avantage en termes de survie se vérifie dans les cas suivants sous-groupes de transplantation à haut risque, notamment les Afro-Américains, les receveurs les plus âgés et ceux qui reçoivent des organes de moins qu'optimaux.

Le succès de la transplantation a continué à progresser au cours des deux dernières décennies, de sorte qu'il y a aujourd'hui plus de 200 000 receveurs en vie avec des reins transplantés en état de fonctionnement aux États-Unis. La survie à un an d'un rein transplanté est de 95%. La survie à dix ans des reins transplantés est de 50 % pour les décédés et de plus de 60 % pour les receveurs de donneurs vivants et 75 % pour les receveurs de donneurs vivants HLA compatibles.

La principale cause de la perte d'un rein transplanté à long terme est le décès, une cause non souhaitée car elle reflète l'espérance de vie réduite des patients atteints d'insuffisance rénale terminale, mais une cause souhaitée par de nombreux patients car ils ne veulent pas vivre sous dialyse d'entretien. Le succès actuel de la transplantation est le reflet de l'amélioration du prélèvement d'organes, de leur préservation et de leur utilisation [92].

La première greffe rénale avec donneur vivant réalisée au Maroc effectuée en février 1986 au CHU Ibn Rochd de Casablanca avec l'aide d'un chirurgien américain. Quant à la réalisation de la première greffe rénale par une équipe entièrement marocaine, elle fut effectuée en 1990. La première greffe rénale pédiatrique effectuée avec succès au Maroc a été réalisée par une équipe marocaine avec l'aide de spécialistes français en 2007 au CHU Ibn Rochd de Casablanca. De plus, le même hôpital a connu en septembre 2010 la réalisation de la toute première greffe rénale à partir d'une personne en état de mort encéphalique.

Certes, notre pays n'arrive toujours pas à combler son besoin et retard en terme de greffes rénales, on note un nombre de greffes rénales de donneurs vivants allant de 29 à 37 entre 2012 et 2013 et passant à 36 en 2014, Alors que celui réalisés à partir de donneurs décédés est passé de 7 à 10 entre 2012 et 2014 [93].

II. Épidémiologie de la toxoplasmose dans la greffe rénale

La transplantation rénale est considérée comme la thérapie alternative la moins chère et la plus efficace pour l'insuffisance rénale terminale. De nombreuses études ont démontrées qu'elle se traduit par une amélioration de la qualité et de l'espérance de vie.

Si possible, la greffe rénale doit être réalisée avec beaucoup de précaution et selon la disponibilité d'un greffon, provenant d'un donneur vivant, d'un sujet en état de mort encéphalique ou d'un donneur décédé après arrêt cardiaque.

- ❖ L'activité française de transplantation rénale est parmi les plus élevées au monde : en 2011, 2976 greffes ont été réalisées (45,7 par million d'habitants), et le nombre de patients traités par greffes fonctionnelles a été estimé à près de 30 000, soit 44,4 % des 67 270 patients en insuffisance rénale terminale.

Le taux de transplantation préemptive était faible : 3,3 % de patients de novo. L'analyse des besoins a montré que les inscriptions sur la liste d'attente augmentaient périodiquement, avec une augmentation annuelle de 5 % entre 2006 et 2010, mais avec une variation importante selon l'âge et la région, qui était liée aux différences dans l'évaluation des greffes pour les indications indiquées. Durant les 4 dernières années, on a observé une augmentation du temps d'attente du greffon après inscription qui a atteint 22.3 mois [94].

L'activité de transplantation est en croissance, mais pas suffisamment pour répondre à la demande des patients s'accumulant sur les listes d'attente (9 000 en janvier 2012). En 2011, il y a eu 1 572 dons (24,1 pour un million d'habitants), avec une part croissante chez les sujets âgés (26 donneurs de plus de 65 ans). L'activité de greffe à partir de prélèvements sur donneurs décédés par arrêt cardiaque, réintroduite en 2006 se développe progressivement : 65 greffes en 2011. Le nombre de greffes réalisées à partir de donneurs vivants connaît un essor récent, 302 en 2011 soit 10,1 % des greffes [95].

- ❖ Aux États-Unis, plus de 515 000 transplantations rénales ont été réalisées depuis 1988. Au cours de l'année 2019, un nombre record de 24 502 transplantations rénales ont été réalisées, 6915 à partir de donneurs vivants et 17 586 à partir de donneurs décédés.

Les statistiques sur le don et la transplantation d'organes aux États-Unis sont comme suit :

- Il y a actuellement 121 678 personnes en attente d'une greffe d'organe aux États-Unis. 100 791 d'entre elles attendent une greffe de rein. (En date du 1/11/16)
 - Le temps d'attente médian pour la première transplantation rénale d'un individu est de 3,6 ans et peut varier en fonction de l'état de santé, de la compatibilité et de la disponibilité des organes.
 - En 2014, 17 107 transplantations rénales ont eu lieu aux États-Unis. Parmi celles-ci, 11 570 provenaient de donneurs décédés et 5 537 de donneurs vivants.
 - En moyenne : Plus de 3 000 nouveaux patients sont ajoutés à la liste d'attente pour une greffe de rein chaque mois.
 - 13 personnes meurent chaque jour en attendant une greffe de rein qui pourrait leur sauver la vie.
 - Toutes les 14 minutes, une personne est ajoutée à la liste des transplantations rénales.
 - En 2014, 4 761 patients sont décédés alors qu'ils attendaient une transplantation rénale. Par ailleurs, 3 668 personnes sont devenues trop malades pour recevoir une greffe de rein [96].
- ❖ En Inde, le programme de transplantation de reins provenant de donneurs vivants a évolué au cours des 45 dernières années et est actuellement le deuxième programme en nombre après celui des États-Unis.

La transplantation à partir de donneurs décédés est possible depuis 1995, après l'adoption par le Parlement indien de la loi relative à la transplantation [97]. On estime qu'à l'échelle mondiale, la maladie rénale chronique est associée à environ 735 000 décès par an [98]. La prévalence de l'insuffisance rénale terminale nécessitant une transplantation en Inde est estimée entre 151 et 232 par million d'habitants [99]. Si l'on prend une moyenne de ces chiffres, on estime que près de 220 000 personnes ont besoin d'une transplantation rénale en Inde. Dans ce contexte, environ 7500 transplantations rénales sont actuellement réalisées dans 250 centres de transplantation

rénale en Inde. Parmi celles-ci, 90 % proviennent de donneurs vivants et 10 % de donneurs décédés. Les données ne sont pas aussi précises qu'il serait souhaitable en raison de l'absence d'un registre national des transplantations.

Les premiers défis posés par les complications médicales et chirurgicales de la transplantation rénale ont été surmontés et on constate actuellement une évolution progressive vers un plus grand nombre de centres de transplantation proposant une néphrectomie laparoscopique du donneur et quelques-uns proposant également une transplantation rénale robotisée [100] [101].

Le taux global de reins provenant de donneurs décédés en Inde était de 0,5 par million d'habitants en 2015. Il est encourageant de constater que depuis 2012, ce taux a augmenté trois fois. Actuellement, de nombreux donneurs sont perdus en raison du manque d'identification précoce et d'un mauvais entretien.

Tableau 3: Deceased organ donation statistics in India 2015 [102].

STATE	NUMBER OF DONORS	ORGAN DONATION RATE (per million)	KIDNEY
Tamil Nadu	155	2.1	290
Kerala	76	2.3	132
Maharashtra	60	0.5	106
Telangana and Andhra Pradesh	98	1.2	168
Karnataka	60	1.0	91
Gujarat	45	0.7	77
Madhya Pradesh	3	0.03	6
Uttar Pradesh	4	0.01	8
Delhi-National Capital Region	14	0.3	28
Puducherry	9	7.2	18
Chandigarh	39	37	69
Rajasthan	7	0.1	14
Total	570	0.5*	1007

- ❖ La pénurie de reins provenant de donneurs décédés par rapport à la demande croissante de transplantations au Royaume-Uni a conduit à une augmentation remarquable des transplantations à partir de donneurs vivants.

D'après les données communiquées à l'UNOS, le nombre de reins de donneurs vivants transplantés en 2000 au Royaume-Uni est de 5 106. Les frères et sœurs, les descendants, les conjoints et autres donneurs génétiquement non apparentés HLA ont représenté près de 80 % de l'augmentation des transplantations à partir de donneurs vivants entre 1994 et 2000.

Malgré l'utilisation accrue de reins de donneurs vivants faiblement compatibles HLA, les taux actuariels de survie des greffons à 10 ans pour les transplantations réalisées entre 1988 et 2000 se situaient entre 53 et 57 % pour les greffons de donneurs vivants non compatibles HLA, sauf

pour les transplantations de progéniture à parent (49 %) lorsque les receveurs étaient généralement plus âgés.

Le taux de survie à 10 ans pour 96 053 greffes de cadavres était de 38 % au cours de la même période. Les taux de survie à 5 ans des greffons provenant de donneurs cadavériques plus récents (1996-2000) étaient de 66 %, 62 % et 56 % pour les receveurs d'une première, d'une deuxième et de plusieurs greffes, respectivement.

Les résultats comparables chez les receveurs de reins de donneurs vivants étaient de 67%, 66% et 59% [103].

Les taux de survie des greffons à 5 ans pour les premières greffes HLA appariées étaient supérieurs de 7% à ceux des greffes HLA non appariées lorsque le rein provenait d'un donneur vivant ou d'un cadavre.

Les greffes de frères et sœurs HLA-identiques offraient la meilleure survie à long terme du greffon (85 % à 5 ans et une demi-vie de 32 ans). Même avec des tests de compatibilité croisée améliorés et une immunosuppression plus forte, la sensibilisation était associée à une survie du greffon inférieure de 8 % à 5 ans et à un taux plus élevé de perte tardive du greffon chez les premiers receveurs de reins de cadavres.

La sensibilisation a également été associée à une augmentation du retard de la fonction du greffon, qui est passé de 22 % chez les primogreffés non sensibilisés à 36 % chez les patients ayant subi plusieurs retransplantations.

La race du receveur était un facteur clé de la survie à long terme du greffon, tant pour les reins de donneurs vivants que pour ceux de donneurs cadavériques. Le taux de perte tardive du greffon était deux fois plus élevé chez les Noirs que chez les receveurs d'autres origines raciales, que le rein provienne d'un donneur vivant ou d'un cadavre. Les receveurs noirs représentaient 29 % des premières greffes de cadavres entre 1996 et 2000, mais seulement 14 % des greffes de donneurs vivants. La disparité des données démographiques raciales est donc un élément important des différences à long terme dans la survie des greffons entre les greffes de donneurs vivants et celles de donneurs cadavériques [103].

Les populations de receveurs et de donneurs vieillissent toutes deux. La proportion de receveurs de reins de cadavres âgés de plus de 50 ans est passée de 26% à 45% et la proportion de receveurs de reins de donneurs vivants âgés de plus de 50 ans est passée de 10% à 35% entre 1988 et 2000. Le vieillissement de la population a une incidence sur le résultat des greffes, puisque 65 % des pertes de greffons chez les jeunes receveurs (10 à 15 ans) ont été attribuées à un rejet aigu ou chronique, contre seulement 25 % des greffons perdus chez les patients de plus de 60 ans. Plus de la moitié des pertes de greffons chez les receveurs plus âgés étaient dues à un décès avec un greffon fonctionnel. Les reins provenant de donneurs de plus de 60 ans représentaient 9 % des premières transplantations de cadavres et donnaient un taux de survie du greffon à 5 ans de 50 %, contre 70 % lorsque le donneur était âgé de 19 à 45 ans. Les reins de donneurs de plus de 60 ans ne représentaient que 3 % des premières transplantations de donneurs vivants et leur taux de survie à 5 ans de 84 % était comparable à celui des reins de donneurs plus jeunes.

Malgré la diminution des pertes de greffons immunologiques avec l'avancée en âge du receveur, l'effet de l'appariement HLA était similaire chez les receveurs de premières greffes de cadavres âgés de 50 ans ou moins et chez ceux de plus de 50 ans. Les greffons complètement dépareillés HLA avaient un taux de survie à 5 ans des greffons inférieurs de 10 % à celui des greffons dépareillés HLA lorsque le receveur avait plus de 50 ans, contre un taux de survie inférieur de 14 % chez les receveurs plus jeunes. La demi-vie des greffons était plus courte de 5 à 7 ans pour les reins non compatibles HLA transplantés chez des receveurs plus âgés ou plus jeunes, respectivement [103].

❖ Concernant le Maroc, ce dernier dispose depuis 2005 du registre « MAGREDIAL » (Maroc-Greffe-Dialyse) des traitements de suppléance de l'IRCT.

Dans le premier rapport annuel du MAGREDIAL (2009), la prévalence brute de l'IRCT a été estimée à 267,1 pmh. L'incidence a été estimée entre 100 et 150 pmh en 2010 [10-13]. L'activité de greffe rénale est encore très faible au Maroc. En 2012, elle était de 36 greffes rénales pour l'ensemble du pays contre 16 en 2007. On recense moins de 10 greffes par an par million d'habitants avec un nombre de sujets en IRCT en dialyse estimé à 13 000 [104].

III. L'aspect législatif de la greffe du rein au Maroc

❖ Aspects juridique

- **Le contexte législatif français**

Le tout premier document juridique français concernant le prélèvement de sang sur un cadavre à des fins thérapeutiques est la loi du 7 juillet 1949 relative aux greffes de cornée. L'utilisation thérapeutique du sang humain a été autorisée par la loi du 21 juillet 1952.

La promulgation de la loi Caillavet en 1976 a encadré les opérations de transplantation en permettant le prélèvement de sang sur des sujets vivants et sur des cadavres. Selon cette loi, les dons doivent être gratuits et anonymes, seul le bénéfice thérapeutique peut permettre de disposer d'informations utiles, y compris sur les antécédents du donneur.

En complément, les organes ne pourront être prélevés que suite au décès du donneur (décret du 2 décembre 1996). En ce qui concerne les donneurs vivants, le consentement doit être libre, éclairé et volontaire. Il est possible de le révoquer à tout moment [105].

- **Le contexte législatif marocain**

Le prélèvement thérapeutique d'un organe peut être effectué sur un donneur vivant sous des conditions très strictes. Le Maroc a tenté de mettre en œuvre une plateforme législative apte à répondre à toutes les exigences éthiques, techniques et juridiques liées à la pratique de la transplantation.

Effectivement, l'article 5 de la loi 16-98, publiée au bulletin officiel N°4726 du 16 septembre 1999, relative au don, au prélèvement et la transplantation de tissus humains spécifie que le don d'organes doit être gratuit. Toutefois, les frais inhérents aux interventions requises par les opérations de prélèvement et de transplantation et les frais d'hospitalisation sont légales.

A ce jour, la transplantation entre donneurs vivants est limitée à des ascendants, descendants, frères, sœurs, oncles et tantes du donneur ou de leurs enfants ou encore dans l'intérêt du conjoint du donneur à condition que le mariage ait été contracté depuis au moins un an. Bien que le risque de ces procédures soit faible, cette dernière ne peut pas être effectuée si elle risque de mettre en danger la vie ou la santé du donneur.

Les donneurs doivent être pleinement informés des risques et des conséquences possibles associés aux dons. Cette information est à la charge du médecin veillant sur le prélèvement, ainsi que de toutes les conséquences physiques et psychologiques prévisibles du prélèvement, et de l'impact que ce prélèvement peut avoir sur la vie personnelle, familiale ou professionnelle du donneur. Il porte également sur les résultats que le receveur peut attendre de la greffe." Article 8.

Les donneurs doivent être majeurs, volontaires et sans protection légale. « Le prélèvement d'organes ne peut être pratiqué sans le consentement préalable du donneur. Ce consentement est toujours révocable par le donneur » Article 4 [106].

Hors, certaines zones d'ombre subsistaient et ont été clarifiées dans des décrets d'application ultérieurs ont permis d'éclaircir, à savoir :

- Le décret n° 2-01-1643 du 2 chaabane 1423 (9 octobre 2002) pris pour l'application de la loi n° 16-98 relative au don, au prélèvement et à la transplantation d'organes et de tissus humains, notamment son article 20 ;

- L'Arrêté conjoint du ministre de la justice et du ministre de la santé n°1317-04 du II jourmada II 1425 (29 juillet 2004) portant application des articles 10, 14 et 15 de la loi n° 16-98 relative au don, au prélèvement et à la transplantation d'organes et de tissus humains [107].

❖ Aspects religieux

Au contraire de ce que l'on pourrait croire, la religion n'a jamais été un obstacle au don d'organes, mais c'est plutôt le défaut d'information qui empêche les choses d'avancer.

Toutefois, il ne figure pas dans les textes de la charia (versets coraniques et hadiths) ce qui démontre nettement que cet acte n'est pas autorisé ni ce qui l'interdit formellement.

A la lumière de ce débat, imposé par les progrès scientifiques et médicaux, et en réponse aux nombreuses discussions sur la légitimité religieuse de telles pratiques, plusieurs avis et fatwas ont été émis. De ce fait, le Conseil international du droit musulman (Madjma' al-Fiqh al-Islâmi), lors de sa quatrième édition à Djeddah, en Arabie Saoudite, du 18 au 23 Safar 1408 de l'hégire, correspondant au 6 au 11 février (février) 1988, après avoir étudié la jurisprudence et les

recherches scientifiques présentées au Conseil, a conclu que le don et la transplantation d'organes sont légitimes.

Il convient de noter que plusieurs autres structures regroupant des jurisconsultes musulmans à travers le monde ont émis des Fatwas qui vont dans le même sens que celle adoptée par le Conseil International du Droit Musulman telles que la Conférence Islamique Internationale tenue en Malaisie, le Conseil des Oulémas en Arabie Saoudite, le Comité des Fatwas en Jordanie, au Koweït, en Égypte et en Algérie [108].

Au Maroc, une multitude de professionnels de la santé, d'oulémas, de juristes et d'intellectuels s'efforcent de promouvoir le don d'organes et d'informer l'opinion publique sur le sujet. Le ministère des Habous et des Affaires islamiques affirme : "L'Islam autorise le don d'organes lorsqu'il s'agit de sauver une vie humaine".

IV. Dérroulement de la greffe

Parmi tous les traitements de l'insuffisance rénale chronique de stade V, la transplantation rénale est sans aucun doute une méthode qui peut non seulement apporter une meilleure qualité de vie aux patients, mais aussi prolonger la survie.

En France, plus de 3 700 greffes de rein sont réalisées chaque année et plus de 40 000 patients survivent avec des greffons fonctionnels. Des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes de rejet et de tolérance, le développement de nouvelles thérapies immunosuppressives et la prévention de certains de leurs effets secondaires [109]. Compte tenu du nombre de patients en attente d'une greffe rénale, du nombre de pertes de greffons à long terme et des complications infectieuses, néoplasiques et cardiovasculaires des traitements immunosuppresseurs, la difficulté majeure reste la pénurie d'organes.

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

→ Information du patient

L'information du patient doit être la plus objective possible, notamment les différentes possibilités de transplantation (rein de donneur décédé, apparenté à un donneur vivant ou non), leurs avantages (qualité de vie, liberté de mouvement, planification de la grossesse, survie prolongée), mais ne masqueront pas des risques généraux (échec possible, complications des traitements immunosuppresseurs à court et à long terme), ainsi que des risques plus spécifiques (risque de récurrence de l'insuffisance rénale initiale, mortalité et morbidité cardiovasculaire chez les patients âgés).

Ensuite, en étroite collaboration avec le médecin responsable du suivi de la dialyse, il convient d'évaluer la motivation du patient, son observance actuelle du traitement, et d'évaluer avec lui le bénéfice potentiel de la greffe par rapport à la dialyse, notamment en fonction de son âge et ses conditions de vie. Le patient sera aussi averti qu'il pourra être sollicité pour participer à un protocole thérapeutique au moment de la transplantation.

Enfin, la procédure d'attribution des organes sera expliquée ainsi que les délais d'attente prévisibles. Ces informations doivent pouvoir être évaluées et retenues par l'infirmière coordonnatrice de la greffe. Il est très important de souligner que le néphrologue qui suit le patient doit fournir des informations sur les différents types de transplantations au début de l'évolution de l'IRC au même titre que des informations sur les différentes modalités de décontamination extrarénale [110].

L'équipe de greffe médico-chirurgicale étudie attentivement le dossier médical de chaque patient afin de définir avec précision :

- La nature de la maladie conduisant à l'IRC, qui permet de prédire le risque éventuel de récurrence future sur le greffon ;
- L'état des voies excrétrices urinaires détermine la technique d'implantation de l'uretère du greffon (cependant, l'exploration par cystographie rétrograde n'est plus systématique);
- La présence d'une maladie coronarienne ;
- La présence et l'hypertrophie de l'athérosclérose périphérique, en particulier sur les artères iliaques, plus sujette au tabagisme, à l'hypercholestérolémie, à l'hypertriglycéridémie et à l'insuffisance rénale chronique ;
- Les antécédents de maladies infectieuses, en particulier de tuberculose, les antécédents d'infection rénale propre ;
- La présence du VHB ou VHC, qui doit être évalué selon une méthode non invasive ou par une biopsie hépatique
- Les antécédents psychiatriques liés du risque de rechute ou d'aggravation sous l'effet des corticostéroïdes ;
- Les antécédents gynécologiques et chirurgicaux ;
- Les allergies aux médicaments notamment aux antibiotiques et au latex.

→ Examens complémentaires

La connaissance des antécédents guidera la sélection des examens complémentaires nécessaires pour élucider le statut urologique, cardiovasculaire, infectieux, digestif et immunitaire d'un candidat à la greffe. Le tableau 4 résume les principaux examens requis dans le cadre de cette évaluation.

Tableau 4 : Examens complémentaires à réaliser avant une transplantation rénale [111].

État étudié	Examens
Cardiovasculaire	Électrocardiogramme, échographie cardiaque Scintigraphie myocardique ou échographie dobutamine Coronarographie (indiquée par le cardiologue) Echo-Doppler des axes artériels périphériques Tomodensitométrie sans injection des axes iliaques
Phosphocalcique et osseux	Calcémie, phosphatémie, phosphatases alcalines, PTH, vitamine D
Infectieux	Examen ORL et stomatologique Sérologies VIH, HTLV, CMV, EBV, VHB, VHC, HHV-8, toxoplasmose, syphilis Imagerie du thorax par radio ou scanner
Urologique	Cystographie (non systématique, indiquée par l'urologue) Antigène spécifique de la prostate chez l'homme de plus de 50 ans
Digestif	Fibroscopie gastrique (si indication) Coloscopie (même rythme que la population générale)
Immunologique	Groupe sanguin ABO et recherche d'agglutinines irrégulières Groupe HLA-A, B, DR, DQ Recherche d'anticorps anti-HLA par lymphocytotoxicité et Luminex1 Recherche d'anomalie du complément (si contexte évocateur) Recherche d'anticorps anti-A ou anti-B si une transplantation ABO-incompatible est envisagée
Coagulation	Recherche d'un facteur de thrombophilie Exploration d'un éventuel syndrome des anti-phospholipides (si contexte évocateur)

ABRV : PTH : parathormone ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; HTLV : virus T-lymphotrope humain ; CMV : cytomégalovirus ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; HHV-8 : virus herpes humain 8 ; HLA : human leukocyte antigen.

L'examen cardiovasculaire était particulièrement approfondi chez les sujets de plus de 50 ans, les diabétiques ou les patients atteints d'athérosclérose.

L'échographie d'effort ou encore la coronarographie peuvent être utilisées pour détecter et, si nécessaire, traiter la maladie coronarienne. La cystographie rétrograde n'est nécessaire qu'en cas d'antécédent de malformations urinaires : une correction chirurgicale des anomalies des voies urinaires peut être nécessaire, ainsi qu'une néphrectomie en cas de gros reins polykystiques ou d'infections chroniques des voies urinaires.

Le scanner abdominal sans injection (pour les patients de plus de 50 ans) est important pour rechercher la présence de calcifications aortiques, iliaques ou carotidiennes et évaluer leur étendue [112]; à partir de 50 ans, il est indispensable, et il peut être utile quel que soit l'âge du patient, pour identifier d'éventuelles variations anatomiques ou pour discuter de la pertinence de la néphrectomie pour les reins polykystiques dont la taille limiterait la possibilité de transplantation. Des écho-Doppler de l'axe artériel peuvent compléter l'exploration de l'axe vasculaire. Il peut être nécessaire de demander l'avis d'un expert chirurgical pour discuter de l'abord chirurgical, ainsi que des modalités éventuelles de préparation à la greffe (cicatrisation de l'anévrisme de l'aorte, pontage artériel préalable à la greffe, néphrectomie pour rein polykystique, etc.).

Les examens dentaires et ORL peuvent aider à identifier les sources potentielles d'infection, telles que la sinusite chronique ou les infections dentaires, qui doivent être traitées.

Les coloscopies de dépistage seront effectuées au même rythme que la population générale. La gastroduodénoscopie à la recherche d'un ulcère peptique et d'une infection à *H. pylori* n'est pas systématique mais doit être guidée par des signes cliniques. Enfin, des analyses sérologiques pour les principaux virus (cytomégalovirus [CMV], virus d'Epstein-Barr [EBV], VIH1 et VIH2, virus T-lymphotrope humain de types 1 et 2 [HTLV1 et 2], VHB et C, herpèsvirus humain 8 [HHV- 8]), et la sérologie de la toxoplasmose et de la syphilis.

Bien sûr, l'exploration immunologique est indispensable. Les groupes érythrocytaires doivent être déterminés, et dans le cas d'une greffe avec un donneur décédé, la compatibilité du système ABO entre le donneur et le receveur est essentielle, alors que le système rhésus n'intervient pas.

La détermination des groupes d'histocompatibilité (groupe HLA [Human Leukocyte Antigen] A, B DR et DQ) est réalisée par des méthodes de biologie moléculaire [113]. Une recherche systématique et régulière des anticorps circulants dirigés contre les antigènes systémiques HLA doit être réalisée tous les trois mois chez tous les patients en attente de transplantation.

Ces anticorps sont souvent produits après un événement immunologique, tel qu'une grossesse (ou un avortement spontané ou thérapeutique), une transfusion sanguine ou une greffe antérieure.

L'utilisation de techniques de dépistage très sensibles montre également la possibilité de porter des anticorps anti-HLA en l'absence d'événement immunitaire : on parle d'anticorps anti-HLA naturels. La présence d'anticorps anti-HLA peut déclencher un rejet hyperaigu de greffe [114], [115].

Ces anticorps sont recherchés par différentes méthodes de sensibilité croissante : lymphocytotoxicité, dosage immuno-enzymatique (ELISA), Luminex1.

Les patients porteurs de tels anticorps dirigés contre une grande partie d'un panel représentatif de la population sont dits « hyperimmunisés », ont plus de difficultés à trouver un donneur compatible, et peuvent être désensibilisés avant ou après transplantation et/ou bénéficier d'une priorisation au niveau national afin d'augmenter le nombre de greffons compatibles [116].

Dans tous les cas, un test de crossmatch par microlymphocytotoxicité (ou dans le cas de donneurs vivants par cytométrie en flux) doit toujours être réalisé avant la transplantation, impliquant la comparaison des lymphocytes T et B du donneur avec ceux du receveur pour détecter la présence d'une pré-immunisation.

L'évaluation d'un don vivant doit se faire en examinant la possibilité d'une greffe avec un donneur vivant apparenté ou non apparenté [117]. Lorsque cette solution est possible, elle présente les avantages d'une meilleure qualité de greffe et d'un temps d'attente réduit, la greffe pouvant même être préemptive. Les meilleurs résultats sont obtenus avec des greffes provenant de donneurs HLA-identiques vivants (25 % de chances entre frères et sœurs).

La possibilité de greffes de rein à partir de donneurs vivants non apparentés a été examinée dans la dernière révision de la loi de bioéthique, qui a officiellement élargi le champ des

donneurs à toute personne qui a eu un lien affectif étroit et stable avec le receveur pendant au moins deux ans", par exemple, rend possible les dons d'amis proches. Le don croisé est également autorisé, mais uniquement à deux binômes donneur-bénéficiaire (d'autres pays mettant en œuvre cette solution pratiquent désormais des "chaînes" de dons entre plusieurs binômes donneur-bénéficiaire). Avant d'accepter un don vivant, assurez-vous d'abord qu'il s'agit d'un geste véritablement volontaire et libre de toute pression familiale. Les donateurs potentiels doivent bien comprendre les risques encourus.

Les risques à court terme comprennent les risques d'anesthésie, les risques d'infection du site opératoire et risque de complications thromboemboliques. Les risques à moyen terme consistent principalement en un risque de douleurs postopératoires résiduelles dans les semaines suivant l'intervention. A long terme, il faut souligner le risque supplémentaire d'insuffisance rénale du donneur, très faible mais réel.

L'étape suivante consiste à confirmer l'absence de protéinurie et d'hématurie microscopique par des tests de laboratoire, ainsi qu'on est devant une fonction rénale normale (le taux de filtration glomérulaire sera mesuré), confirmant que le donneur potentiel a deux reins et n'a aucune maladie rénale [118].

La tomodensitométrie (TDM) par injection rénale est nécessaire pour préciser l'alignement des artères et des veines rénales, en fonction du choix du rein à greffer (en cas d'anatomie identique, le rein gauche est généralement choisi).

La spontanéité et la sincérité de la motivation doivent être appréciées, en particulier par les psychologues. Les donateurs potentiels sont ensuite entendus par un "comité des donateurs vivants" dans leur lieu de résidence, et le consentement est finalement confirmé devant un juge du tribunal de grande instance. Les complexités de ce parcours sont mieux gérées par l'infirmière coordonnatrice de la transplantation.

Au terme de cette évaluation très complète, après avoir confirmé qu'il souhaite une greffe, le patient est placé sur une liste d'attente au centre de greffe qui le prendra en charge. L'établissement biomédical confirmera formellement cette inscription par écrit au patient. Une fois inscrit sur la liste d'attente, le patient doit prendre ses propres dispositions pour être joint par téléphone ou par tout autre moyen au centre de transplantation auquel il appartient à toute

heure du jour ou de la nuit. Cet appel doit être en relation avec le médecin néphrologue qui prend en charge le patient en dialyse.

Le prélèvement d'un greffon rénal et sa greffe ne peuvent être réalisés que par une équipe chirurgicale professionnelle et coordonnée dans des établissements agréés par le ministère de la santé (agence régionale de santé). Hors les greffes à donneurs vivants, les greffes de donneurs en état de mort cérébrale ou en arrêt cardiaque peuvent également être envisagées.

Lorsqu'un échantillon est prélevé sur un donneur en état de mort cérébrale, il fait généralement partie d'un prélèvement multi-organes. Une fois le rein prélevé, il est soit stocké immédiatement, ce qui est le cas le plus courant, dans une solution réfrigérée à 4°C (les fluides les plus couramment utilisés sont les liquides Euro-Collins¹, Celsior¹, Viaspan¹ et IGL¹), soit perfusé grâce à une machine de perfusion, pulsatile ou pas, qui permet ainsi de vérifier l'état des résistances vasculaires et ainsi d'écartier les greffons à très haut risque de non-reprise de fonction [106].

Dans le cas d'un donneur vivant, soit une équipe chirurgicale prélève le rein pendant qu'une autre prépare le receveur, soit le même chirurgien procède séquentiellement au prélèvement et à la transplantation. En conséquence, le temps d'ischémie du greffon est généralement très court (moins de trois heures), de sorte que la diurèse et la restauration de la fonction du greffon sont immédiates et que les complications sont minimisées.

→ Préparation du greffon

La première étape de la transplantation est réalisée ex vivo et représente la préparation du greffon. Elle est réalisée dans des conditions stériles dans une salle d'opération, juste avant la greffe. La greffe peut être contre-indiquée si elle présente des anomalies incompatibles avec des greffes de haute qualité (anomalies tumorales ou vasculaires inaperçues, ou reins gravement endommagés). La première étape consiste à "reperfuser" le greffon avec du produit conservé au 4°C dans l'artère rénale.

La préparation comprend ensuite l'élimination de toute la graisse périrénale qui ne sera pas éliminée pendant le prélèvement pour libérer tout le parenchyme rénal inutile. Le pédicule est ensuite disséqué pour dégager les principales veines et artères.

À droite, la veine rénale est anatomiquement plus courte et doit être allongée à l'aide d'un patch de veine cave qui est toujours prélevé en même temps que la veine.

À gauche, la veine rénale est anatomiquement longue et il n'est pas nécessaire de l'allonger. À droite et à gauche, l'artère rénale est prélevée avec le segment aortique attendant à l'ostium (patch). L'athérosclérose calcifiée rétrécit parfois le diamètre artériel et nécessite parfois une section de l'artère en zone « saine » en amont de l'ostium.

La dernière partie consiste à libérer l'uretère et à le maintenir vascularisé en préservant le tissu péri-urétéral et toute la graisse autour du bassin.

Une fois prêt, le rein est apte pour la greffe. Il peut être nécessaire de vérifier la qualité du tissu rénal en réalisant une biopsie au pôle inférieur de la coupe corticale. Pour les greffons provenant de donneurs marginaux, les biopsies peuvent être lues et examinées en urgence pour confirmer la possibilité d'une transplantation.

→ **Implantation du greffon**

Les paramètres à prendre en compte lors du choix d'une procédure d'implantation de greffe comprennent les paramètres liés au patient (nombre de greffes précédentes, conformation du patient, antécédents et état cardiovasculaires, présence ou absence d'uropathie malformative) et les paramètres liés à la greffe (taille du greffon, longueur de la veine, remodelage artériel, qualité du patch aortique).

Dans le cas de premières greffes, l'implantation en fosse iliaque droite est le plus souvent choisie (Fig. 21), car l'axe du vaisseau iliaque est moins profond et donc plus accessible à droite, alors que la veine iliaque primitive n'est pas ou est inaccessible du côté gauche.

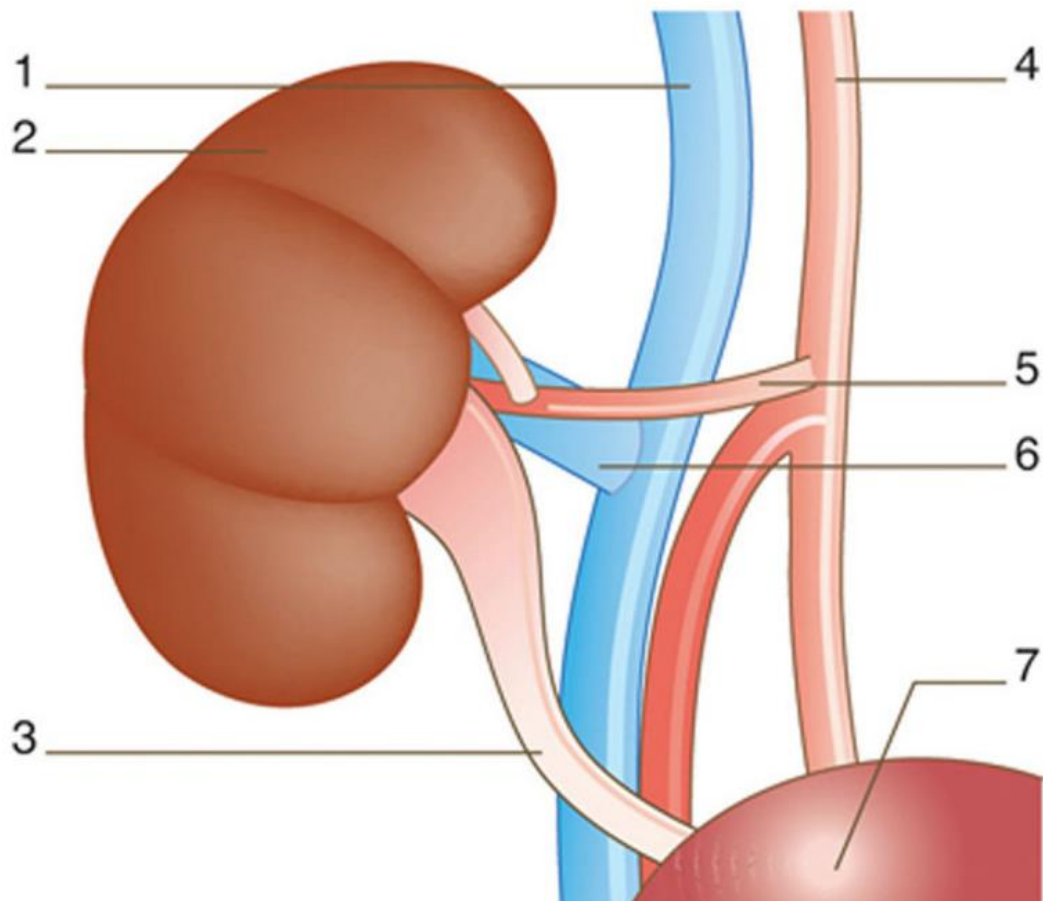


Figure 21: Schéma du rein transplanté dans la fosse iliaque droite [121].

1 : Veine iliaque primitive ; 2 : Greffon. 3 : Uretère du greffon ; 4 : Artère iliaque primitive ; 5 : Artère du greffon ; 6 : Veine du greffon ; 7 : Vessie.

Cependant, certains choisissent de transplanter le rein droit vers le rein gauche, ou vice versa, pour empêcher le croisement vasculaire et maintenir la voie excrétrice antérieure au hile. L'incision est une voie iliaque extra péritonéale. La dissection des vaisseaux est le premier temps de l'intervention.

Le rein est ensuite placé dans sa position la plus naturelle pour un bon positionnement des vaisseaux sanguins. Selon leur alignement et la présence éventuelle de calcifications artérielles, les anastomoses artérielles sont réalisées à différents niveaux des artères iliaques primordiales ou externes du receveur. La veine rénale était reliée à la veine iliaque du receveur par une anastomose terminolatérale. Selon la longueur du vaisseau et la présence éventuelle d'athérosclérose chez le receveur, l'artère rénale du greffon est reliée à l'artère iliaque commune ou externe ou à l'artère hypogastrique par anastomose terminale.

Après vérification de l'étanchéité de l'anastomose, la pince est relâchée et le rein est vascularisé. On note ainsi la qualité et l'uniformité de la revascularisation et la fermeté du greffon. Les techniques de réimplantation de greffe urétérale varient selon l'équipe chirurgicale, les antécédents urologiques, les anomalies des organes inférieurs ou la présence de reflux vésico-urétéral.

Dans la plupart des cas, l'uretère est réimplanté dans la vessie à l'aide d'un montage antireflux de type Campos Freire en laissant en place le cathéter double J. Une anastomose urétéro-urétérale peut également être pratiquée, mais cette technique nécessite que l'uretère du receveur soit bien vascularisé et sans reflux [119]. Une simple ligature de l'uretère propre en amont de l'anastomose est généralement suffisante.

Lors d'une deuxième greffe, le côté vierge est largement recommandé, il est donc le plus souvent du côté gauche. Les anastomoses veineuses sont plus difficiles car les veines iliaques ne sont pas facilement mobilisables.

En plus du deuxième greffon, le site d'implantation est choisi en fonction du côté duquel l'un des greffons précédents a été retiré. Si les deux greffons sont toujours en place ou ont été retirés, la sélection est basée sur les critères ci-dessus.

Un abord transpéritonéal médian peut également être privilégié après trois greffes pour déterminer le meilleur côté et le meilleur site en peropératoire. Les greffons doivent être placés en sous-péritonéal, sous-caecum droit et sous-sigmoïdien gauche, en gardant à l'esprit qu'idéalement, cela devrait faciliter la biopsie percutanée [122]. Un traitement immunosuppresseur est instauré avant la transplantation, par voie intraveineuse.

Une fois l'anastomose vasculaire réalisée, le patient reçoit un remplissage vasculaire riche (moins de 10% du poids sec), qui est associé à l'injection de furosémide au retrait de la pince en cas de greffe de rein de donneur décédé pour favoriser une diurèse rapide récupérer. La durée de l'intervention est de deux à trois heures. Une prophylaxie antibiotique est administrée avant l'incision cutanée : Cette mesure réduit considérablement les complications postopératoires liées aux infections de paroi.

V. Bilan pré-greffe du donneur et du receveur

Le bilan pré-greffe entre dans le cadre de la préparation du patient qui constitue une étape clé. L'objectif est de rechercher des contre-indications permanentes ou temporaires, telles que des infections virales ou bactériennes actives et des antécédents néoplasiques nécessitant un traitement préalable à la transplantation, mais aussi de s'assurer que les facteurs prédisposant ont été répertoriés et traités de manière optimale avant la greffe : maladie coronarienne, diabète sucré, hypercholestérolémie, obésité, troubles de la coagulation (anticorps antiphospholipides, facteur V de Leiden), traitement anticoagulant, diverticulose sigmoïde.

BILAN IMMUNOLOGIQUE

C'est l'étude de l'expression de la réponse immunitaire d'un receveur face à un greffon génétiquement non identique. Cette réponse est essentiellement dirigée contre les antigènes de groupes sanguins érythrocytaires ABO et les Ag d'histocompatibilité portés par les cellules du greffon. Les antigènes d'histocompatibilité sont codés par des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité, connu chez l'homme sous le nom de HLA (Human Leukocyte Antigens). Il existe une distinction essentielle entre les gènes de classe I (loci A, B, C) et les gènes de classe II (loci DR, DP, DQ). En transplantation rénale, la compatibilité ABO est obligatoire dans les greffes rénales à partir de donneur cadavérique, alors qu'elle n'est plus un obstacle en transplantation de donneur vivant.

→ Le système ABO

Le groupage ABO se fait selon des techniques d'agglutination classiques, sur deux prélèvements différents, selon deux techniques, avec deux lots de réactifs différents. Les règles de compatibilité ABO sont les mêmes que pour les transfusions de concentrés de globules rouges. Les anticorps IgM anti-A et anti-B sont systémiques et des allo-anticorps IgG anti-A/B sont également présents chez certains individus. Certaines équipes utilisent un support "tube", tandis que d'autres utilisent un support de microfiltration dans la plupart des cas pour révéler l'hémagglutination, les résultats obtenus dans les deux cas se superposent [123].

Certaines équipes utilisent la cytométrie en flux, mais il y a de longs délais dans la communication des résultats et la nécessité de disposer de personnel qualifié. La transplantation avec des donneurs vivants incompatibles dans le système ABO peut désormais être envisagée avec une "désimmunisation" préalable pour réduire les titres d'anticorps IgG et IgM anti-A et/ou anti-B à des niveaux acceptables au moment de la greffe, d'empêcher leur réapparition et de favoriser l'acquisition d'un état d'accommodation [124].

La « désimmunisation » a été obtenue par injection de rituximab un mois avant la transplantation, associée à un échange plasmatique de plasma frais congelé. Ce traitement peut également être utilisé en association avec des immunoglobulines polyvalentes. Les titres d'anticorps anti-A et/ou-B sont suivis lors de chaque échange plasmatique et souvent aussi pendant les 15 premiers jours après la transplantation.

→ **Typage HLA**

Il précise le degré d'histocompatibilité, la compatibilité HLA entre donneur et receveur en se basant au moins sur la comparaison des typages moléculaires HLA-A, -B, -DR, -DQ. Le typage HLA doit être réalisé sur deux échantillons différents selon deux techniques différentes :

- Typage par lymphocytotoxicité LCT « sérologique » : identification des molécules HLA exprimées à la surface des lymphocytes à l'aide d'anticorps monoclonaux cytotoxiques dirigés contre des molécules HLA de spécificité connue. Si un anticorps se lie à un antigène de surface cellulaire, un complexe antigène-anticorps se forme, qui active alors spécifiquement le complément. Des dommages irréversibles à la membrane s'ensuivent, conduisant à la lyse des lymphocytes, comme visualisé par microscopie à fluorescence inversée.
- Génotypage : La méthode de biologie moléculaire la plus utilisée est la PCR-SSO (Polymerase Chain Reaction Specific Sequence Oligonucleotides), qui consiste à amplifier une région HLA entière avec un couple d'amorces et à l'associer à un jeu de sondes Oligonucléotides spécifiques et hybridation PCR-SSP (amorces de séquence spécifiques à la PCR) permettent une amplification directe des allèles HLA à l'aide d'un ensemble d'amorces spécifiques. La technologie Luminex récemment développée combine la PCR-SSO et la cytométrie en flux. En pratique, les laboratoires utilisent

généralement la sérologie pour déterminer les antigènes HLA de classe I, avec des tests complémentaires de biologie moléculaire en cas d'incertitude, et de biologie moléculaire pour la classe II [125].

→ **Suivi immunologique des anticorps anti HLA**

Son but est de détecter les éventuels anticorps anti-HLA présents chez le receveur qui ciblent les molécules HLA du futur greffon, appelés anticorps spécifiques du donneur (DSA), qui peuvent être responsables de la survie raccourcie du greffon. [126].

Ces anticorps peuvent apparaître à la suite d'une grossesse, d'une transfusion sanguine ou d'une greffe d'organe antérieure. L'analyse est réalisée à l'aide de la technologie Luminex™, qui utilise des microsphères de polystyrène fluorescentes recouvertes de molécules HLA purifiées. Cet instrument de type cytomètre est capable d'identifier individuellement une centaine de billes et de détecter la fluorescence à leur surface [127].

Parallèlement, la recherche des anticorps anti-HLA doit également être réalisée par le test LCT, qui permet d'identifier d'éventuels anticorps isotypes IgM non détectables par la technologie Luminex™ [128].

→ **Le cross match (CM)**

C'est le test ultime qui permet la détection rapide des anticorps anti donneurs cytotoxiques, préformés dans le sérum du receveur, responsables du rejet hyper-aigu. En présence de complément, ce dernier fait interagir le sérum test du receveur avec les lymphocytes du donneur potentiel. Plusieurs sérums ont été testés : sérums actuels, récents et tous les sérums historiques connus positifs. Étant donné que les niveaux d'Ac fluctuent dans le temps, l'immunité peut ne pas être détectable dans le CM avant la transplantation.

Cependant, comme la mémoire immunitaire persiste, la transplantation peut réactiver l'immunité conduisant à un rejet hyperaigu. La technique la plus largement utilisée est la LCT, où les lymphocytes du donneur sont divisés en T et B, puis incubés avec du sérum receveur à différentes dilutions. De plus, la CM parallèle en présence d'antiglobuline humaine (CM sensibilisée) peut augmenter la sensibilité du test.

Cette technique est actuellement la plus sensible. Ainsi, les receveurs CM-négatifs avec une

surveillance immunitaire régulière autorisent la transplantation, tandis que les receveurs CM-positifs avec des anticorps anti-HLA de classe I sont interdits de transplantation. En plus de ces deux cas, la décision de greffe dépendra de la spécificité de l'Ac détecté (Ac HLA (nocif) ou auto-Ac (inoffensif)), auquel cas l'auto-CM peut décider de comparer avec l'Ac Isotype est également décisif (l'IgG est plus dangereux que l'IgM).

❖ **BILAN BIOCHIMIQUE**

Il s'agit d'un bilan biochimique complet et détaillé visant à explorer l'ensemble des fonctions physiologiques afin de s'assurer de ne pas passer à côté d'une anomalie et de restaurer l'équilibre avant tout acte chirurgicale ceci concerne l'évaluation de la glycémie, l'équilibre hydro-électrolytique, l'exploration de la fonction rénale et hépatique, l'exploration du bilan lipidique ainsi que tout paramètre pouvant renseigner sur l'existence d'un déséquilibre ou d'une éventuelle infection en cours :

- Glycémie à jeun, HBA1C, peptide C
- Sodium, Potassium, Chlore, Calcium, Phosphates, Acide urique, CO₂, Protéines, Préalbumine, Albumine.
- Protéinogramme (Electrophorèse)
- Urée, Créatinine
- Vit D, PTH.
- Bilirubine Totale, Bilirubine Conjuguée, ASAT, ALAT, Phosphatase Alcaline, Gamma GT, Lipase, PAL, LDH.
- Cholestérol total, LDL, HDL, Triglycérides.
- CPK, Troponine, BNP.
- CRP.
- Ferritine, Fer, Transferrine.
- Lactates, Gazométrie Artérielle (uniquement si abord artériel présent).
- Ionogramme urinaire + protéinurie 24h (sodium, potassium, chlore, urée, créatinine, protéines, glucose), DFG.

❖ BILAN HEMATOLOGIQUE

- NFS.
- Formule leucocytaire.
- Hémostase : TP-INR, TCA, Fibrinogène, Facteur V.

❖ BILAN CANCEROLOGIQUE

Des antécédents de cancer traité ne disqualifient pas un candidat à une greffe. Cependant, le cancer actif est une contre-indication absolue à la transplantation.

De plus, les estimations de survie de l'oncologue à 1, 5 et 10 ans sont importantes pour prendre une décision de greffe. Le dépistage oncologique tient compte de l'âge du patient, de son sexe et de tout facteur de risque tel que le tabagisme.

Le dépistage par coloscopie du cancer colorectal est obligatoire pour toute personne de plus de 50 ans et la mammographie est recommandée pour les femmes de plus de 50 ans. Chez les hommes de plus de 50 ans, le PSA est mesuré pour dépister le cancer de la prostate.

De plus, si quelqu'un fume, il doit rechercher des tumeurs dans les poumons, la gorge, le nez, la vessie et les conduits auditifs.

Dosage des marqueurs tumoraux :

- ACE, α foetoprotéine, CA 125, CA 19,9.
- NSE, Cyfra 21.1, PSA total, PSA libre.

❖ BILAN INFECTIEUX

Les complications infectieuses sont l'une des trois principales causes de décès après une transplantation rénale avec les complications cardiovasculaires et le cancer. Il peut s'agir d'infections primaires, d'infections réactivées, d'infections nosocomiales ou communautaires. Le risque d'infection évolue avec le temps et augmente avec l'augmentation de l'immunosuppression, la présence de corps étrangers, le diabète, la dénutrition ou le degré d'insuffisance rénale. Les infections urinaires et pulmonaires sont les plus fréquentes, suivies des infections virales opportunistes (cytomégalovirus, virus varicelle-zona, virus BK) et des infections fongiques invasives (pneumocystis, candida). Chaque agent infectieux a ses propres

facteurs de risque. La morbidité-mortalité de ces complications infectieuses nécessite un dépistage des agents pathogènes à la fois du donneur et du receveur lors de l'évaluation prétransplantation.

L'objectif est de diagnostiquer une infection active non contrôlée chez le receveur, de déterminer le risque de primo-infection ou d'infection secondaire et le risque de réactivation chez le receveur.

- ECBU et coproculture
- Examen parasitologique des selles
- VIH : Sérodiagnostic de dépistage.
- HTLV I/II : Sérodiagnostic de dépistage.
- Hépatite A : IgG.
- Hépatite B : Dépistage (Ag HBs, Ac HBs Ac HBc).
- Hépatite C : Sérodiagnostic de dépistage.
- Hépatite E : IgG. CMV : IgM et IgG. EBV (MNI) : IgG VCA, EBNA, IgM VCA.
- Herpès simplex : IgG, IgM.
- Varicelle Zona Virus : IgM et IgG.
- Aspergillus : Antigène et anticorps.
- Candida : Antigène et anticorps.
- Syphilis : Dépistage.
- Borréliose de Lyme : Ac anti-Borrelia (IgM et IgG)-sérum.
- Legionella : IgT. Rougeole : IgM et IgG. Rubéole : IgG, IgM.
- Toxoplasmose : Sérologie IgG et IgM.

La radiographie du thorax est effectuée notamment à la recherche d'infections pulmonaires bactériennes ou fongiques, dont la tuberculose. Une recherche d'un foyer infectieux profond ORL ou dentaires peut être nécessaire.

VI. Techniques de dépistage de la Toxoplasmose préopératoire

Les principales méthodes de diagnostic pour la toxoplasmose sont les suivantes :

La sérologie : C'est la méthode la plus couramment utilisée et pour laquelle on va s'intéresser dans notre sujet.

Examen microscopique : l'examen microscopique permet de détecter les parasites de *Toxoplasma gondii* dans les tissus infectés. Les tissus peuvent être obtenus par biopsie ou autopsie. Cette méthode est moins utilisée que la sérologie en raison de sa faible sensibilité.

Culture cellulaire : la culture cellulaire peut être utilisée pour isoler et identifier *Toxoplasma gondii* à partir d'échantillons biologiques. Cette méthode est plus sensible que l'examen microscopique, mais elle est également plus longue et plus difficile à réaliser.

PCR : la PCR est une méthode de diagnostic sensible et spécifique qui permet de détecter directement l'ADN de *Toxoplasma gondii* dans différents échantillons biologiques tels que le sang, le liquide céphalo-rachidien, le liquide amniotique ou les tissus infectés. Cette technique est souvent utilisée pour détecter les infections actives chez les personnes immunodéprimées. Elle repose sur l'amplification de l'ADN du parasite, c'est-à-dire la multiplication du nombre de copies d'ADN à partir d'un échantillon biologique. Cette technique permet donc de détecter de très faibles quantités d'ADN du parasite présentes dans l'échantillon. Il convient de noter que la PCR ne peut pas distinguer entre une infection active et une infection passée par *Toxoplasma gondii*, car l'ADN du parasite peut persister dans le corps après la guérison de l'infection. Par conséquent, l'interprétation des résultats de la PCR doit être faite en fonction des symptômes et des antécédents médicaux du patient.

La sérologie est une méthode de diagnostic courante pour la toxoplasmose chez l'immunocompétent. Comme l'infection est souvent asymptomatique, le diagnostic sérologique est généralement rétrospectif et sert à déterminer le statut immunitaire dans certaines situations, comme dans un contexte de greffe, c'est-à-dire chez les donneurs d'organes ou les receveurs de greffes. Elle consiste à détecter la présence d'anticorps spécifiques dirigés contre *Toxoplasma gondii* dans le sang du patient appelés IgM et IgG.

Les IgM sont les premiers anticorps produits lors d'une infection et peuvent être détectés dans le sang du patient environ une semaine après l'infection. Ils atteignent un pic environ deux semaines après l'infection, puis diminuent progressivement. La présence d'IgM dans le sang du patient indique une infection récente par *Toxoplasma gondii*.

Les IgG sont produits à partir d'environ deux semaines après l'infection et restent présents dans le sang pendant des années, voire toute la vie du patient. La présence d'IgG dans le sang du patient indique une infection antérieure par *Toxoplasma gondii*.

Les tests sérologiques incluent l'ELISA, l'immunofluorescence indirecte (IFI) et la sérologie en immunodiffusion (ID). L'ELISA est la méthode la plus couramment utilisée car elle est rapide, sensible et facile à automatiser. L'IFI est plus spécifique que l'ELISA, mais elle est plus complexe et nécessite une observation microscopique. La sérologie en immunodiffusion (ID) est moins utilisée car elle est moins sensible que les autres méthodes [46].

❖ **Test immunologique lié à l'enzyme (ELISA)**

Le principe de cette technique immuno-enzymatique est de mettre en contact le sérum ou plasma avec un réactif contenant des antigènes du toxoplasme. Les anticorps spécifiques sont ensuite mis en évidence par l'addition d'un conjugué anti-anticorps marqué par une enzyme. Le complexe antigène-anticorps sera révélé par l'addition du substrat de l'enzyme, provoquant une réaction colorée ou fluorescente. C'est cette réaction qui sera mesurée pour quantifier les anticorps présents dans le sang.

Le système ELISA comprend généralement l'antigène ou l'anticorps en phase solide, l'antigène ou l'anticorps marqué par une enzyme, et le substrat de la réaction enzymatique, qui peut être modifié pour tester à la fois les anticorps et les antigènes (**Figure 22**). Le test ELISA peut être

automatisé afin de pouvoir tester simultanément un grand nombre d'échantillons. Différents types d'ELISA ont été mis au point pour détecter les anticorps ou les antigènes de *T.gondii*, comme l'ELISA indirect et l'ELISA sandwich [129].

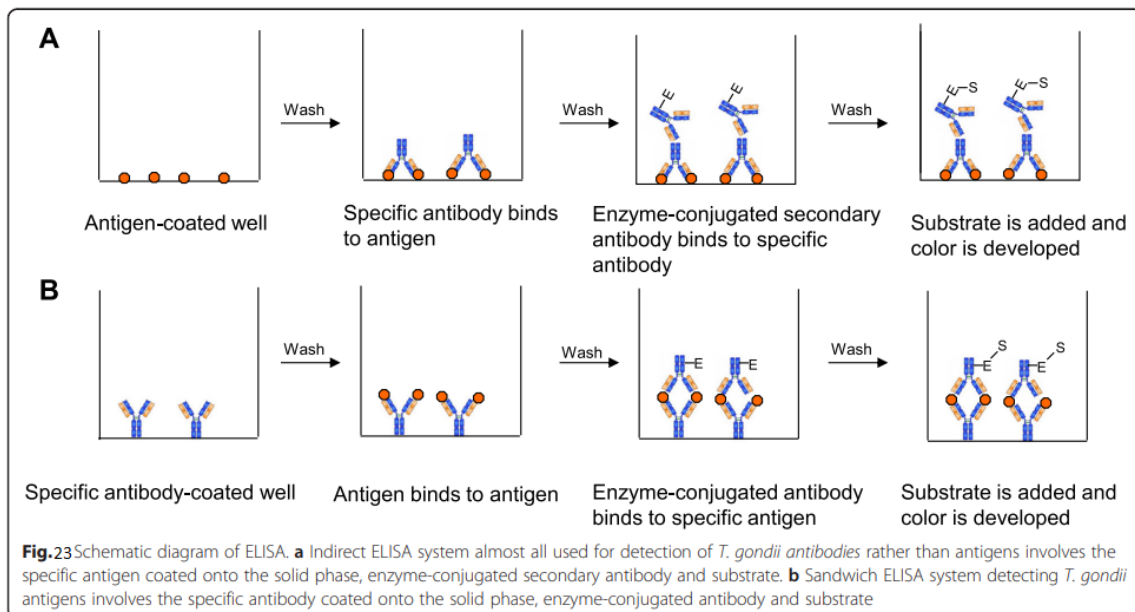


Figure 22: Diagramme schématique d'ELISA [129].

Dans le test ELISA indirect, l'antigène est déposé sur la phase solide et l'échantillon contenant les anticorps est ajouté, la réaction antigène-anticorps est renforcée par l'ajout d'un anticorps secondaire lié à une enzyme, et la réaction peut être évaluée par la quantification de la couleur qui se développe (**Figure 22a**).

Ces tests sont presque tous utilisés pour détecter les anticorps IgG, IgM et IgA anti-*T.gondii* plutôt que les antigènes, selon le type d'anticorps lié à l'enzyme. Les tests ELISA indirects classiques utilisant l'antigène du lysat de tachyzoïte (TLA) comme antigène d'enrobage présentent un degré élevé de concordance avec le DT, le MAT ou l'IFAT pour la détection des anticorps IgG ou IgM chez l'homme et l'animal. Malgré ces résultats satisfaisants, les tests ELISA à base de TLA peuvent varier considérablement d'un laboratoire à l'autre ou d'un lot à l'autre, ce qui les rend difficiles à normaliser et à évaluer. Une autre approche consiste à utiliser des protéines recombinantes, qui présentent l'avantage d'un antigène précis et d'une normalisation facile. Les combinaisons d'antigènes recombinants se sont révélées plus sensibles

et spécifiques que l'utilisation d'un seul antigène.

Par exemple, les combinaisons de SAG2A, GRA2, GRA4, ROP2, GRA8 et GRA7 sont potentiellement utiles pour détecter les anticorps IgG chez les humains ayant une infection récemment acquise, ROP1, SAG1, GRA7, GRA8 et GRA6 sont prometteurs pour détecter les anticorps IgM spécifiques, tandis que GRA7 et GRA8 sont utilisés pour détecter les anticorps IgA spécifiques.

Hill et al. ont identifié une protéine liée à l'embryogenèse (ERP) spécifique des sporozoïtes, qui peut réagir avec les anticorps spécifiques des oocystes et être utilisée pour différencier l'infection induite par les oocystes de celle induite par les kystes tissulaires [130].

Dans le test ELISA sandwich, les antigènes ou les anticorps sont déposés sur la phase solide, et l'échantillon contenant les anticorps ou les antigènes est ajouté. Après incubation et lavage, le complexe anticorps-antigène est fixé à la phase solide. Les anticorps ou antigènes capturés sont détectés par l'ajout d'antigènes ou d'anticorps spécifiques marqués par une enzyme (**Figure 22b**).

Le test ELISA en sandwich a été développé pour détecter les anticorps et les antigènes de *T.gondii*. L'ELISA sandwich avec TLA est plus sensible et plus spécifique pour détecter les anticorps IgM humains que l'IFAT, et l'ELISA sandwich avec P35 recombinant est plus spécifique pour l'infection aiguë que l'ELISA IgM utilisant TLA. Un autre test ELISA sandwich avec un anticorps anti-MIC10 préparé à partir de deux espèces différentes peut être utilisé pour détecter l'antigène circulant MIC10 pour le diagnostic précoce de la toxoplasmose. Le test ELISA est simple, économique et facile à adopter pour une utilisation sur le terrain. En utilisant un format ELISA amélioré, il est possible de détecter les anticorps IgM, IgG et IgA spécifiques de *T.gondii*, ainsi que les antigènes circulants. Cependant, la mise au point d'un test ELISA demande beaucoup de travail et de temps, notamment pour évaluer sa sensibilité et sa spécificité.

Une technique ELISA modifiée, dot-ELISA, dans laquelle la réaction antigène-anticorps est réalisée sur de la nitrocellulose à la place de la plaque de polystyrène, a été établie pour détecter les antigènes et les anticorps de *T.gondii*. Ce test est sensible et facile à réaliser par rapport au test ELISA standard et ne nécessite aucun équipement spécial [129].

En général, la sérologie est la méthode de choix pour le diagnostic de la toxoplasmose en raison de sa simplicité, de sa fiabilité et de sa disponibilité. La PCR et la culture cellulaire peuvent être utilisées pour confirmer le diagnostic ou pour la détection de l'ADN de *Toxoplasma gondii* dans les échantillons biologiques.

1. La cinétique des anticorps au cours d'une séroconversion

La présence d'anticorps anti-toxoplasme est un marqueur de l'infection et constitue la base du dépistage et du suivi de la toxoplasmose.

La cinétique des anticorps dépend des isotypes étudiés (l'organisme élabore dans un premier temps des Ig spécifiques dirigées contre la membrane puis dans un deuxième temps des Ig dirigées contre les constituants cytoplasmiques du parasite) et de la technique employée. La maîtrise de cette cinétique permet la meilleure interprétation des résultats sérologiques.

Immunoglobulines M

Comme pour la plupart des maladies infectieuses, l'IgM apparaît pour la première fois dans les jours qui suivent l'infection (8 à 10 jours). La détection d'IgM suggère une séroconversion, mais seule la présence d'IgG authentifie la primo-infection. On observe une augmentation des IgM le mois suivant, suivi d'une diminution et une persistance pendant une période plus ou moins longue. La production maximale est atteinte entre la 4^e et la 8^e semaine. Elles sont détectées au-delà de la phase aiguë de l'infection, fréquemment 1 an après par la méthode ISAGA.

Les variations individuelles dans la durée et l'intensité de la réponse IgM réduisent son utilité pour la datation de l'infection. Des anticorps non spécifiques peuvent aussi être détectés en l'absence d'infection, ce qui complique leur interprétation. La faute à éviter est de conclure immédiatement à l'existence d'une primo-infection sur la base de la seule présence IgM ou IgG associés aux IgM [131].

Immunoglobulines G

Le premier à être synthétisé est contre la membrane du parasite (protéine P30) et est détecté environ une semaine après l'IgM. Elles atteignent généralement leur maximum au bout de deux mois. Les titres élevés persistent pendant plusieurs mois puis diminuent lentement. La détection

des IgG contre les antigènes solubles a été retardée jusqu'à deux mois après l'infection, puis a atteint un maximum. Les anticorps IgG sont un indicateur d'immunité en l'absence d'anticorps IgM détectés. Leur cinétique varie avec l'âge et donc aussi avec la technique utilisée pour le titrage. Ainsi, les techniques utilisant *T.gondii* entier (dye test, IFI) détectent les anticorps plus tôt que les tests utilisant des antigènes solubles, extraits après lyse du parasite (ELISA, hémagglutination).

De plus, lors de la primo-infection, la réponse humorale est d'abord dirigée contre les antigènes membranaires puis contre les antigènes cytoplasmiques. Les résultats peuvent être exprimés en différentes unités (UI, index, titre). Seuls Dye Test et IFI ont des sérums de référence et permettent l'utilisation d'Unités Internationales. La normalisation unitaire de toutes les techniques utilisant ce sérum de référence rencontre des difficultés de conversion des titres en UI, conversion plus ou moins fiable selon la nature de l'antigène [132].

Autres isotypes d'IgA et d'IgE

Au cours du premier mois, les anticorps IgA présentent une cinétique proche de celle des IgG. Selon différentes études, 80 à 95 % des cas d'IgA atteignent leur production maximale 2 à 3 mois après l'infection. Ils disparaissent plus rapidement que les anticorps IgM. Par conséquent, leur présence fluide limite leur utilisation dans les diagnostics. En cas de réactivation sérologique, une augmentation des titres d'anticorps IgG a été observée, associée ou non à la présence d'anticorps IgA. La figure ci-dessous montre la courbe théorique d'évolution des anticorps au cours de la primo-infection [133].

Les anticorps IgE ont une cinétique similaire aux anticorps IgM, mais disparaissent quatre mois après le début de l'infection et leur présence coïncide avec l'infection. Cependant, les différences individuelles de cinétique peuvent rendre leur interprétation difficile [134]. L'absence d'anticorps IgA et IgE, associée à l'interférence classique du facteur rhumatoïde et des anticorps antinucléaires, explique l'intérêt de la détection de ces isotypes, qui constituent un avantage dans le diagnostic de l'infection à *Toxoplasma*.

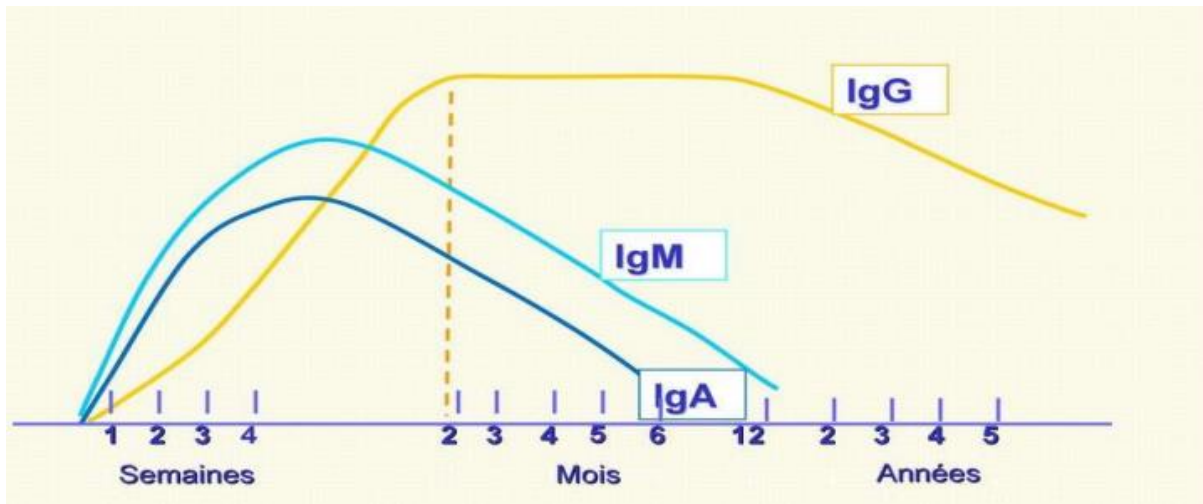


Figure 23: Courbe théorique de l'évolution des anticorps au cours de la primo-infection toxoplasmique [55].

2. La sérologie et son interprétation

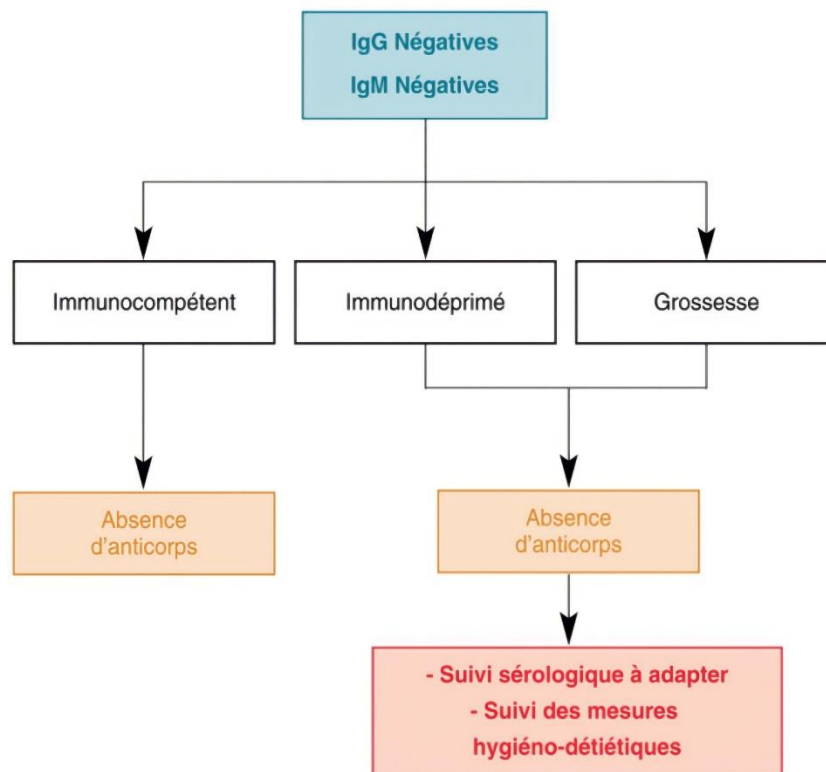


Figure 24: Logigramme cas IgG et IgM négatifs [135].

La présence d'une infection récente supérieure ou égale à 7 jours est exclu en l'absence d'anticorps IgG et IgM associé à l'absence de contamination récente de moins de 1 mois. Dans ce cas, on prévoit des mesures de prévention hygiéno-diététiques (AFSSA, 2006), pour les femmes enceintes et les patients ID.

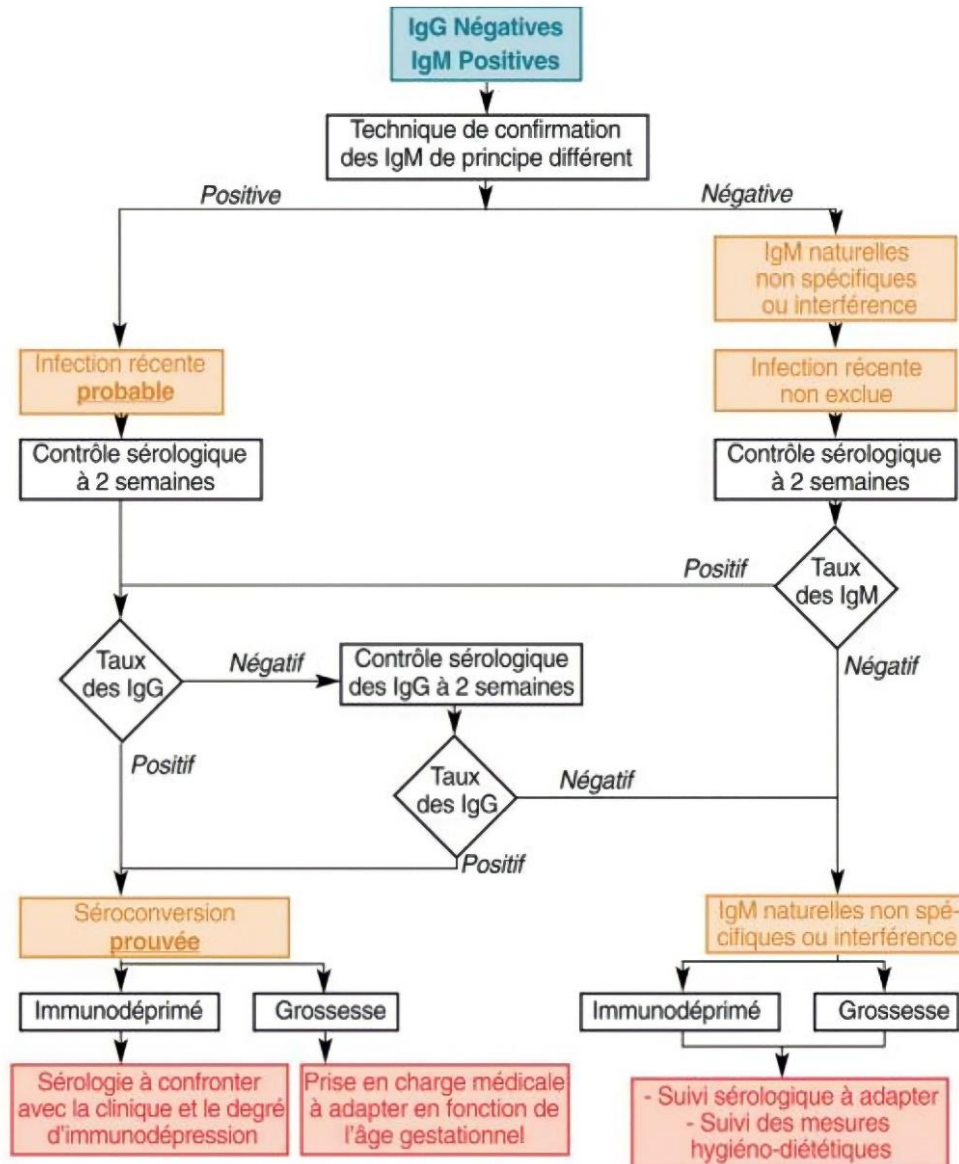


Figure 25: Logigramme des cas IgM positif et IgG négatif [135].

Le parasite peut atteindre le placenta très rapidement, un traitement précoce permet alors de réduire le risque de transmission mère-enfant tout en réduisant la gravité de la maladie.

La méthode utilisée doit donc permettre une détection très précoce des IgM, premier isotype à émerger, permettant ainsi d'établir une prise en charge adaptée basée sur le diagnostic et le traitement prénatal par amniocentèse. Dans ce cas, la sensibilité des réactifs de détection des

IgM est élevé. Cependant, les anticorps IgG sont essentiels pour confirmer la séroconversion et l'infection. La détection d'IgM associée à une absence d'IgG doit suggérer une infection récente et nécessite une confirmation avec un deuxième échantillon 2 semaines plus tard. En premier lieu, la spécificité des IgM doit être confirmée en utilisant des méthodes de référence utilisant un fond technique différent, telles que l'ISAGA-IgM ou l'immunofluorescence.

Si l'IgM n'est pas ainsi confirmée, une IgM non spécifique ou une réaction faussement positive est fortement suspectée. Les résultats d'un deuxième échantillon prélevé deux semaines plus tard sont critiques. Ensuite, si un autre isotype IgG/IgA est détecté en plus des IgM, une infection aiguë est confirmée. Si les niveaux d'IgM restent stables et qu'aucune séroconversion n'est observée en absence de TTT, un suivi sérologique doit être effectué pour suivre toute séroconversion IgG. La présence de faibles concentrations d'anticorps IgG est variable selon le test utilisé. Une étude récente a démontré une sensibilité accrue des réactions Western blot pour la détection précoce des IgG et la confirmation de sa présence.

La toxoplasmose aiguë chez la femme enceinte nécessite une prise en charge adaptée selon l'âge gestationnel. Si la patiente est immunodéprimée, il faut déterminer le traitement en fonction de la situation clinique et du niveau d'immunosuppression.

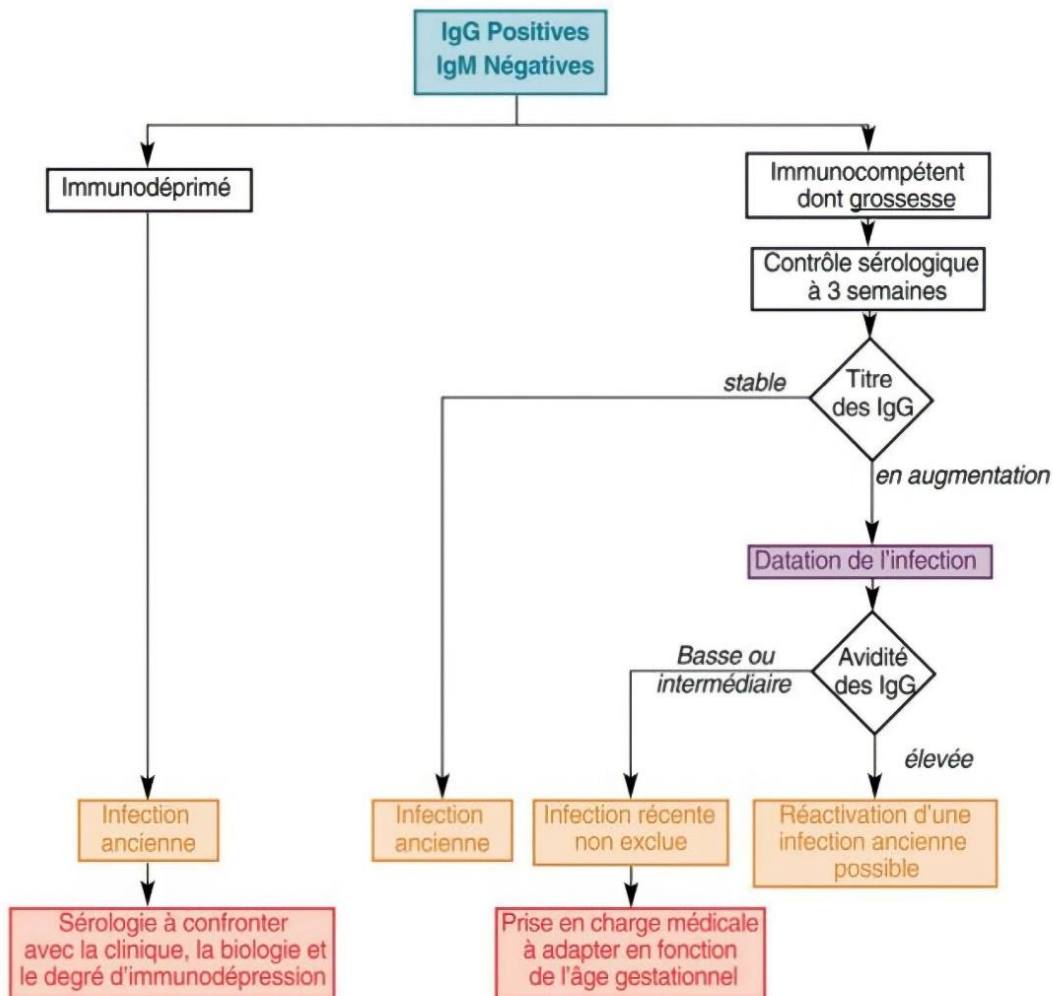


Figure 26: Logigramme des cas IgM négatifs et IgG positifs [135].

Si la sérologie du premier trimestre est positive (IgG positives en absence d'IgM), On est devant une infection antérieure à la grossesse. Ainsi, ceci doit être confirmé soit par un résultat antérieur certifiant la positivité ou alors par une 2eme sérologie réalisée trois semaines après dans un même laboratoire. On peut donc conclure qu'il n'y a pas de risque de transmission au fœtus sauf dans le cas d'immunodépression [136].

Si le sujet est immunodéprimé, la présence d'IgG sans IgM suggère une infection ancienne qui doit être confronter avec la clinique, la biologie et le degré d'immunodépression.

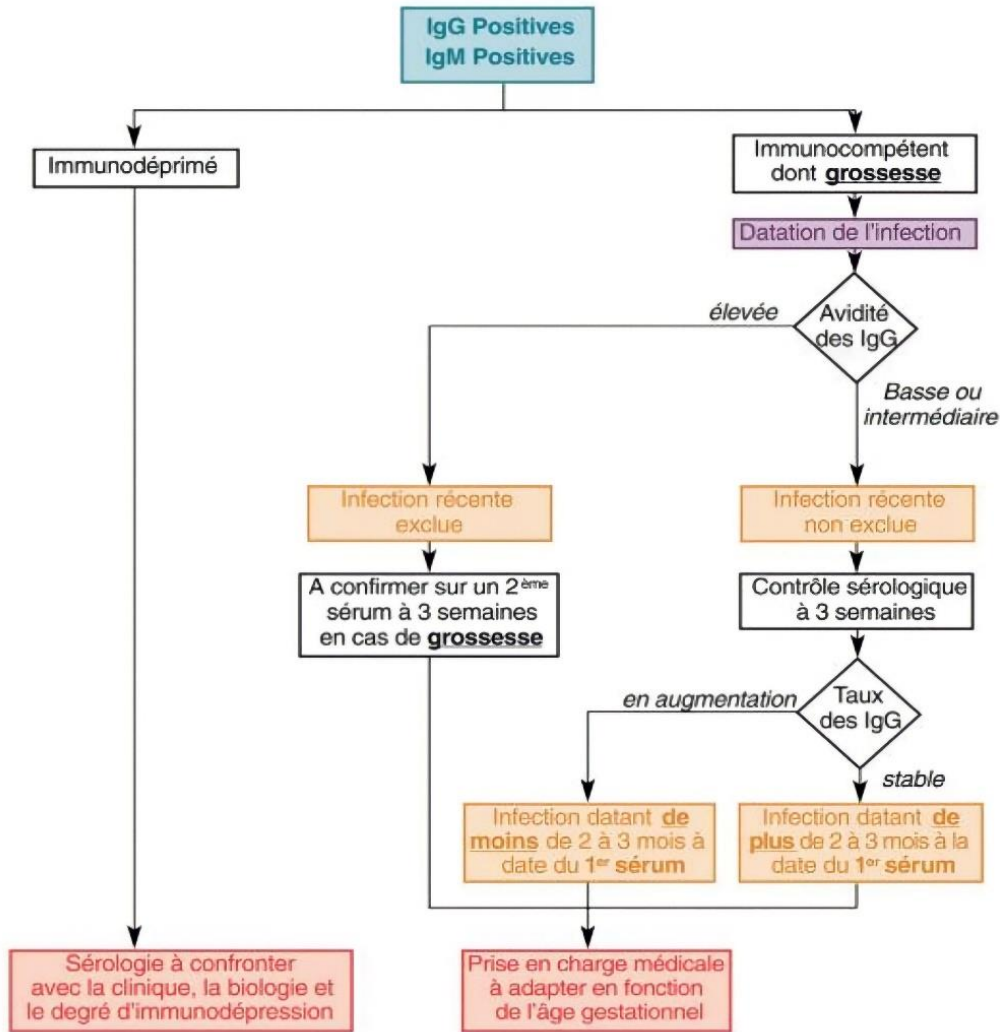


Figure 27: Logigramme cas des IgG et IgM positifs [135].

La présence de l'IgM ci-dessus a été détectée dans la phase chronique ce qui nécessite des efforts pour distinguer les phases aiguë et chronique de la maladie en présence d'IgM dans le sérum. La mesure de l'avidité des IgG est un outil incontournable pour atteindre cet objectif. La réalisation que les IgG mûrissent avec le temps rend son utilisation possible pour la caractérisation de la phase aiguë basée basée sur des IgG peu compétents, d'une phase chronique, avec des IgG hautement compétentes. Cette approche permet une détermination plus claire des dates de contamination dans un sérum en excluant une infection récente, c'est-à-dire typiquement définie comme survenue au cours des 4 derniers mois.

Elle permet également une détermination plus précise du risque de transmission fœtale en cas de grossesse.

Les centres de référence (principalement aux États-Unis) utilisent l'agglutination différentielle (AC/HS) conjointement avec l'avidité (Montoya et al. Agglutination (AC/HS) (Montoya et al.2007). La fenêtre du test AC/HS afin d'exclure une infection récemment acquise ou ancienne semble être significativement plus longue que les tests d'avidité (Dannemann et partie. 2007). Au cours de la grossesse, il faut déterminer avec précision la date de contamination pour évaluer le risque de transmission transplacentaire et d'infection fœtale. Sous l'absence de résultats de laboratoire antérieurs, l'avidité des IgG doit être évaluée, ce qui nous permet de préciser la date de l'infection. Si l'avidité des IgG est élevée, il est possible d'exclure une infection récente de moins de 16- 20 semaines, selon le test commercial.

Si l'avidité des IgG est faible ou équivoque, une infection récente ne peut être exclue. La cinétique des IgG peut préciser la date de l'infection. Un titre d'IgG qui reste stable sur une période de deux semaines et constitue un marqueur d'infections latentes. Une augmentation significative, définie comme une multiplication par au moins deux dans un contexte sans traitement, est un marqueur d'infection aiguë et nécessite une prise en charge adaptée en fonction de l'âge gestationnel et de la date estimée de l'infection [136].

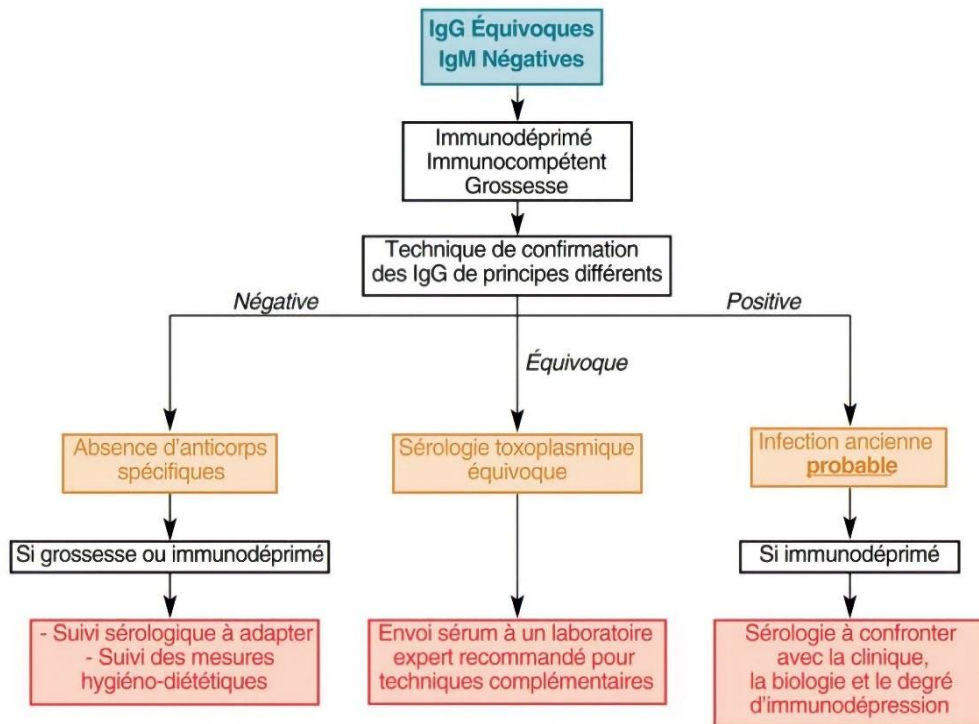


Figure 28: Logigramme cas des IgG équivoques et IgM négatifs [135].

VII. Intérêt de la sérologie toxoplasmose dans le bilan pré-greffe

Les patients ayant subi une transplantation rénale sont à risque élevé de développer une infection à *T.gondii*, car ils reçoivent un traitement immunosuppresseur puissant pendant une période prolongée. Ce traitement immunosuppresseur, destiné à prévenir le rejet d'organe chez les transplantés, peut provoquer la réactivation des bradyzoïtes enkystés latents, présents dans le greffon ou les tissus du receveur. Les bradyzoïtes se reconvertissent alors en tachyzoïtes proliférants, qui peuvent se disséminer, lésurer les cellules infectées et provoquer une maladie potentiellement mortelle. Et donc le risque est principalement dû à la transmission des kystes présents dans le greffon d'un donneur séropositif (D+) à un receveur séronégatif (R-) ce qui met en évidence l'importance de la sérologie de la toxoplasmose tant pour le donneur que pour le receveur qui permet de mettre en place une chimioprophylaxie adaptée.

Ce risque est lié à l'organe et directement au tropisme de *T.gondii* pour le tissu greffé [137]. Les receveurs de greffes cardiaques et cardio-pulmonaires sont particulièrement exposés à la toxoplasmose acquise par transplantation, en raison de la forte propension à l'enkystement de *T.gondii* dans le myocarde, suivis de loin par les greffes rénales, hépatiques, pancréatiques et intestinales. Un diagnostic de cytomégalovirus (CMV) et un traitement à forte dose de prednisone au cours des six mois précédents ont également été associés de manière significative à la toxoplasmose dans une analyse univariée [138].

Dans les études observationnelles, la chimioprophylaxie TMP/SMX a prouvé son efficacité dans la prévention de la toxoplasmose en cas de patients non appariés (D+ /R-) et constitue un facteur de protection [139].

Bien que l'intérêt de la sérologie toxoplasmose est démontré avant une greffe rénale il faut souligner la criticité des conséquences pouvant survenir même en cas de séronégativité toxoplasmose du patient receveur ainsi que du greffon.

En effet, la sérologie toxoplasmose est effectuée pour le patient receveur pour éviter une réactivation du parasite lors du traitement immunosuppresseur qui est intense et prolongé dans le temps ; la réactivation peut être mortelle au patient surtout si la localisation des kystes est cérébrale, l'intérêt de la sérologie pré-greffe peut aussi se manifester dans la détection d'une infection en cours ou ancienne chez le patient et qui va ainsi changer le schéma du déroulement de la greffe.

La détermination du statut sérologique de la toxoplasmose chez le donneur/greffon reste aussi importante que chez le receveur puisque le risque de transmission persiste même avec toute les précaution et bilans effectués lors de la greffe.

Il faut savoir qu'une sérologie toxoplasmose négative n'élimine pas le risque de transmission du parasite, nous prenons comme exemple une étude effectuée au Service de Néphrologie, Laboratoire Central de Parasitologie et Mycologie, Centre Hospitalier et Régional de Nancy en France à propos de six patients atteints de toxoplasmose compliquant une transplantation rénale, et 25 autres cas passés en revue.

L'âge moyen des 31 patients était de 35,16 ans. La plupart des receveurs (25 sur 29) ont montré des signes de toxoplasmose dans les 3 mois suivant la transplantation, avec de la fièvre, des troubles neurologiques et une pneumonie comme principales caractéristiques cliniques. Le diagnostic a été établi à l'autopsie dans 15 cas, par sérologie dans 13 cas et par examen direct, culture ou PCR sur des échantillons biologiques dans 5 cas. Dix-sept patients présentaient également des infections concomitantes. Le donneur était source probable de transmission à 10 receveurs ; une réactivation a été suspectée dans deux cas. La source de transmission n'a pas pu être déterminée pour les 19 patients restants. Le taux de mortalité était de 64,5 %. Dix des 11 patients ayant reçu un traitement spécifique ont survécu, ce qui indique qu'un diagnostic et un traitement précoces sont essentiels.

Au sein du centre concerné, la présence d'anticorps anti-Toxoplasme a été systématiquement déterminée avant la greffe et au cours de la première année post-transplantation chez 390 receveurs parmi 400 transplantations rénales consécutives réalisées entre janvier 1989 à mars 1995 [140]. Parmi ces 400 patients figurent les 31 cas qui ont fait l'objet de cette étude. Le taux de séropositivité avant la transplantation était de 68,2%, alors qu'environ 50% de la population

adulte de la région de France (Lorraine) présentait des signes sérologiques de toxoplasmose. Deux des 124 receveurs Toxoplasmose-séronégatifs ont contracté une toxoplasmose (disséminée dans chaque cas). Une réactivation sérologique a été notée chez 27 des 266 patients, mais seulement 3 d'entre eux ont développé une maladie grave.

L'amplification génique de l'ADN toxoplasmique par PCR s'est avérée très utile pour deux de nos patients. Cette dernière est un outil sensible et spécifique pour la détection rapide et précoce du *T.gondii* dans les crachats, les tissus et les fluides, à condition qu'elle soit réalisée dans un laboratoire bien qualifié [141]. Étant donné que les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques, de nombreux cas de toxoplasmose chez les transplantés rénaux sont probablement manqués.

La toxoplasmose peut ne pas avoir été diagnostiquée chez certains patients qui sont décédés mais qui n'étaient pas autopsiés. Nos résultats suggèrent que les transplantés rénaux avec une fièvre inexplicée devraient être testés pour la parasitémie.

Sur les 19 receveurs pour lesquels les résultats de la sérologie étaient disponibles, 14 (73%) étaient séronégatifs avant la transplantation. Le statut sérologique du donneur d'organe était connu dans 9 (64%) de ces cas. Dans tous les cas sauf un, le donneur présentait des anticorps contre *T.gondii* et était la source probable de transmission. Une réactivation latente de *T.gondii* a probablement eu lieu dans deux des cas rapportés en raison de la sérologie négative des donneurs.

En revanche, un autre patient, qui était également séropositif avant la transplantation, a probablement été réinfecté par un donneur récemment infecté. Une toxoplasmose aiguë chez deux receveurs d'allogreffes rénales provenant du même donneur a été rapportée cinq fois. Les sérologies de deux de ces donneurs suggéraient une infection aiguë récente.

Dans le cas rapporté par Guerin et al. [140], la manière dont le patient a été exposé à l'organisme n'était pas claire, puisque le donneur et le receveur étaient tous deux séronégatifs avant la transplantation. Il se peut que c'était due à l'ingestion d'oocystes ou à des kystes tissulaires.

En conséquence, le dépistage sérologique systématique des donneurs et des receveurs de greffe est essentiel.

En France, où la séroprévalence de la toxoplasmose est élevée, l'étude sérologique obligatoire d'un donneur potentiel comprend la recherche d'anticorps contre *T.gondii*. Dans les pays où la réglementation est différente et où la séroprévalence est plus faible, la mise en banque du sérum du donneur pour des études ultérieures (surtout pour la sérologie toxoplasmose) pourrait être judicieuse en cas d'infections inattendues. La présence d'anticorps spécifiques de type IgM chez le donneur n'est pas nécessairement une raison pour rejeter les reins, mais elle doit conduire à un suivi clinique et de laboratoire étroit des receveurs pour assurer la mise en place rapide d'un traitement spécifique en cas de suspicion de toxoplasmose. La sérologie du donneur doit être réalisée en détail pour détecter une infection récente asymptomatique [142].

En résumé, *T.gondii*, bien qu'encore relativement peu fréquent, peut provoquer une infection importante chez les transplantés rénaux. La maladie peut résulter de la réactivation d'une infection latente ou, plus fréquemment, de la transmission à l'hôte d'un donneur récemment infecté. Ceci souligne l'importance de dépistage de la toxoplasmose chez les donneurs et les receveurs.

En outre, la toxoplasmose disséminée chez les transplantés rénaux doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel d'une infection inexplicée survenant dans les 3 premiers mois suivant la transplantation. Un diagnostic et un traitement précoces peuvent conduire une issue favorable. Les analyses PCR des fluides corporels ou des tissus, l'isolement de cultures tissulaires, l'inoculation à la souris et les tests sérologiques doivent être effectués en cas de doute sérieux sur le diagnostic.

VIII. Prévention

Surveillance avant la transplantation

La connaissance du statut sérologique du donneur et du receveur est le premier pas vers la prévention et l'anticipation de la toxoplasmose pendant la période post-transplantation [143] [144].

En effet, les patients présentant un risque élevé de toxoplasmose (HSCT R+ et receveurs d'organes solides D+/R- non appariés) doivent être particulièrement surveillés après la transplantation et/ou recevoir une chimiothérapie.

En outre, les patients séronégatifs devraient être informés des mesures préventives pour éviter l'infection après la transplantation [144]. Les taux variables de séoprévalence de *T.gondii* entre les pays régissent la décision de dépistage. En France et dans 11 pays européens inclus dans le réseau Eurotransplant, le dépistage sérologique avant la transplantation est obligatoire [145].

Au contraire, ces pratiques varient selon les centres de transplantation aux États-Unis [136]. Le dépistage sérologique de *T.gondii* chez les donneurs et les receveurs de SOT pourrait être moins utile dans les zones de faible séoprévalence, c'est-à-dire le Canada ou les États-Unis, en particulier à l'ère de la prophylaxie systématique par TMP/SMX [146] [147].

Cependant, les médecins doivent être conscients que l'historique des voyages des patients est rarement connu et qu'il est possible d'avoir des antécédents d'infection en dehors du pays de la transplantation, où la séoprévalence de *T.gondii* peut être élevée [148]. Ainsi, la sérologie de *T.gondii* avant la transplantation devrait toujours être testée chez le donneur et le receveur, indépendamment de la séoprévalence attendue dans la population générale, afin d'identifier les individus à risque de réactivation ou d'infection [149].

Suivi post-transplantation : la place de la PCR et de la sérologie

❖ La place du suivi post-transplantation par PCR du sang périphérique

Une stratégie préventive basée sur un suivi par PCR en série des échantillons de sang périphérique permet la détection de l'infection à *Toxoplasma* [143], [150].

Le suivi par PCR du sang périphérique permet d'identifier les patients à risque de développer une maladie à *T.gondii* en détectant l'ADN circulant du parasite à un stade précoce, parfois avant l'apparition des signes cliniques [148], [151]. Cela implique la réalisation de plusieurs PCR par semaine dans des laboratoires spécialisés pour une réactivité maximale et un retard minimal dans le diagnostic, afin de réduire directement l'incidence et la mortalité de la toxoplasmose chez les transplantés. Une stratégie préemptive est particulièrement importante chez les patients allo-HSCT R+ en raison du risque de réactivation d'une infection antérieure. Un dépistage systématique une fois par semaine par PCR des patients allo-HSCT a été proposé dans les mois, voire les années qui suivent la transplantation [152]. Si une PCR est positive, un traitement anti-*T.gondii* doit être initié rapidement afin de réduire la mortalité liée à la toxoplasmose. La PCR est également utile chez les receveurs d'organes solides D+/R- à risque d'infection transmise par l'organe en permettant la détection de l'ADN parasitaire circulant avant l'apparition des signes cliniques et l'initiation rapide d'un traitement [143]. Dans cette population, un traitement précoce est crucial, car un retard ou une absence de prise en compte de la toxoplasmose après une transplantation est lié à la mortalité. Cependant, les médecins doivent être conscients que des résultats négatifs n'excluent pas la suspicion de toxoplasmose. En effet, la PCR du sang périphérique peut rester négative pour une réactivation localisée de la toxoplasmose chez les patients HSCT et les receveurs d'organes solides [153].

❖ La place du suivi sérologique post-transplantation

Au cours d'une immunosuppression profonde, la réponse anticorps peut être abolie ou présenter des titres stables, en particulier chez les receveurs de HSCT [148] [149].

Cependant, le suivi sérologique peut être utile s'il est interprété à la lumière de ses nombreux pièges.

La séroconversion est rarement observée chez les patients HSCT et les IgM peuvent éventuellement, mais rarement, réapparaître lors d'une réactivation [154]. Chez les patients D-/R+ HSCT, la reconstitution immunitaire à l'aide de cellules souches hématopoïétiques provenant d'un donneur séronégatif peut provoquer une réponse immunologique primaire aux antigènes de *T.gondii*, conduisant à la synthèse d'IgM. La plupart des centres de transplantation ne réalisent pas de suivi sérologique post-greffe de HSCT, mais certains centres français l'utilisent en complément de la PCR sanguine [153]. En effet, Fricker-Hidalgo et al. ont montré dans une étude rétrospective française que parmi quatre patients HSCT atteints de toxoplasmose, la présence de *T.gondii*-IgM positif a été isolé pour l'un d'entre eux dont le sang était négatif à la PCR, montrant l'intérêt d'un suivi sérologique dans certains cas [153]. La détection transitoire d'IgG à faible titre chez les patients HSCT R- illustre généralement la transmission passive d'immunoglobulines par le greffon à partir de D+ ou de transfusions sanguines [155]. Si les titres d'IgG sont en hausse, la détermination des avidités des anticorps IgG spécifiques de *T.gondii* n'aide pas au sérodiagnostic de la toxoplasmose réactivée chez les patients transplantés [154] [156], mais un indice IgG élevé (illustrant un rappel immunitaire) peut être la preuve d'une réactivation plus que d'une infection primaire lorsque la source de l'infection n'est pas claire.

Le suivi sérologique est plus approprié pour les greffes d'organes solides. Chez les receveurs d'organes solides non appariés D+/R-, le suivi sérologique post-transplantation peut signaler une séroconversion (avec l'apparition d'IgM positifs, puis d'IgG positifs).

La séroconversion survient généralement tôt après la transplantation en raison d'une infection primaire transmise par le greffon, ou plus rarement à tout moment lorsqu'elle est acquise par l'alimentation ou l'environnement, avec un risque ultérieur de maladie [157] [158].

Chez les receveurs d'organes solides D-/R+ et D+/R+, une augmentation des titres d'IgG après la transplantation est fréquente, mais elle est peu corrélée avec l'apparition et le délai d'apparition de la maladie à *Toxoplasma* [159].

En conclusion, l'utilisation de la PCR sur le sang périphérique une fois par semaine est recommandée lorsqu'une stratégie préventive pour la toxoplasmose est initiée chez les transplantés à risque. Le test sérologique seul n'est pas adapté à la surveillance post-

transplantation, en raison de sa faible sensibilité, notamment en cas de HSCT, et, s'il est réalisé, doit être associé à un dépistage dans le sang périphérique par PCR. Cependant, certaines équipes proposent un suivi combinant PCR et sérologie pour les allo-transplantés et les receveurs de greffes d'organes solides que pour les receveurs d'allo-HCT.

Chimioprophylaxie

Considérant la sévérité et la progression rapide de la toxoplasmose chez les receveurs de greffes d'organes solides et de HSCT, l'administration d'une chimioprophylaxie primaire aux patients à haut risque doit être envisagée.

Le médicament idéal pour la prophylaxie serait capable d'éradiquer les kystes, serait préférentiellement parasiticide contre les différents stades parasitaires, serait bien distribué dans les principaux sites d'infection, et serait bien toléré. Un tel médicament n'existe pas.

Divers médicaments et régimes ont été évalués pour la chimioprophylaxie chez les patients transplantés. Le TMP/SMX semble être le plus largement utilisé. Il présente l'avantage d'une activité à large spectre, notamment contre *T.gondii*, *Pneumocystis*, *Listeria* et *Nocardia* [143] [160]. Cependant, ce médicament n'est souvent administré aux patients ayant subi une TCSH qu'après la prise de greffe, en raison de son effet myélosuppresseur [148] [161]. D'autres médicaments ont été utilisés, tels que l'atovaquone, la dapsons plus pyriméthamine, la pyriméthamine/sulfadoxine plus acide folinique, la clindamycine ou l'azithromycine plus pyriméthamine [160]. La prophylaxie est recommandée pour les patients receveurs d'organes solides pendant la période post-transplantation pour les R+ et ceux recevant des greffons de D+.

En effet, le risque de toxoplasmose transmise par le greffon est fortement réduit sous prophylaxie et lorsqu'il y a un suivi attentif des patients [143] [144]. Ces recommandations varient selon les politiques de santé de chaque pays et de chaque centre et selon le greffon.

En Europe, la plupart des centres (91%) fournissent une prophylaxie par TMP/SMX après la prise de greffe à tous les allogreffés et plus de la moitié (58%) aux patients auto-greffés [161]. Les transplantés cardiaques sont exposés à un risque élevé de toxoplasmose et une prophylaxie est fortement recommandée [146] [162].

En Espagne, deux études ont démontré que le TMP/SMX (160/800 mg) administré trois fois par semaine à des transplantés cardiaques D+ /R était efficace pour prévenir la toxoplasmose [163]. L'administration d'une prophylaxie est fortement encouragée pour les autres patients receveurs de greffes d'organes solides qui sont à haut risque (mismatch D+ /R-) et ceux pour lesquels le risque est inconnu [164].

Cependant, il n'y a pas de recommandation actuelle pour la prophylaxie après une transplantation hépatique [164]. La prophylaxie secondaire après un épisode de toxoplasmose n'est pas standardisée.

Les médecins doivent savoir que la prophylaxie ne protège pas totalement contre la toxoplasmose [165]. L'échec de la prophylaxie peut s'expliquer par une absorption orale inadéquate, l'interruption du traitement en raison d'une hématotoxicité, d'une intolérance gastro-intestinale et d'une absorption altérée en cas de la maladie du greffon contre l'hôte [150].

Enfin, les médicaments anti-*T.gondii* (pour la chimioprophylaxie et le traitement) ne sont pas actifs contre les formes bradyzoïtes latentes impliquées dans l'infection chronique et la réactivation des bradyzoïtes enkystés n'est pas empêchée par les thérapies anti-*T.gondii* actuelles [166]. Seule l'atovaquone a démontré une activité contre les kystes in vitro et in vivo dans des modèles murins, mais cela n'a pas été confirmé chez l'homme [167]. L'un des principaux défis dans la prévention de la toxoplasmose chez les patients transplantés est le développement d'agents thérapeutiques efficaces qui peuvent pénétrer la barrière hémato-encéphalique et éliminer l'infection chronique avant l'immunosuppression et, par conséquent, prévenir la récurrence de la toxoplasmose [168].



CONCLUSION



La toxoplasmose chez les patients transplantés est une maladie parasitaire potentiellement mortelle pour laquelle les facteurs de risque varient selon la population de transplantés. Chez les receveurs d'organes solides notamment les greffés rénaux, le risque est principalement dû à la transmission du greffon d'un donneur précédemment séropositif à un receveur séronégatif. Le risque est lié à l'organe et directement au tropisme de *T.gondii* pour le tissu greffé. Un dépistage sérologique doit être effectué avant la transplantation, tant pour le donneur que pour le receveur, afin d'estimer le risque de développer une toxoplasmose.

Les patients ayant subi une transplantation rénale sont à risque élevé de développer une infection à *T.gondii*, car ils reçoivent un traitement immunosuppresseur puissant pendant une période prolongée. Ce traitement immunosuppresseur, destiné à prévenir le rejet d'organe chez les transplantés, peut provoquer la réactivation des bradyzoïtes enkystés latents, présents dans le greffon ou les tissus du receveur.

Ce risque est lié à l'organe et directement au tropisme de *T.gondii* pour le tissu greffé. Les receveurs de greffes cardiaques et cardio-pulmonaires sont particulièrement exposés à la toxoplasmose acquise par transplantation, en raison de la forte propension à l'enkystement de *T.gondii* dans le myocarde, suivis de loin par les greffes rénales, hépatiques, pancréatiques et intestinales.

En effet, la sérologie toxoplasmose est effectuée pour le patient receveur pour éviter une réactivation du parasite lors du traitement immunosuppresseur qui est intense et prolongé dans le temps ; ainsi le cas lors de la greffe rénale ; la réactivation peut être mortelle au patient surtout si la localisation des kystes est cérébrale.

En fonction des résultats sérologiques effectués dans la majorité des cas par techniques ELISA, une prophylaxie par TMP/SMX et/ou une stratégie préventive par PCR dans le sang périphérique doivent être proposées. Les manifestations cliniques de la toxoplasmose sont non spécifiques et la PCR sur sang total ou sur des échantillons de l'organe impliqué, prescrite par les médecins, permet son diagnostic. Les nouveaux panels PCR multiplex syndromiques ne comprennent pas encore de réactifs pour la détection de *T.gondii*. Un inconvénient potentiel de ces panels pourrait être que la recherche de *T.gondii* soit oubliée, avec des conséquences importantes pour le patient.

En effet, les retards de diagnostic ont de graves conséquences sur le pronostic. Si la toxoplasmose est confirmée, un traitement curatif devrait être administré sans délai. Cependant, il n'existe actuellement aucun médicament permettant de guérir définitivement le patient et l'on pense que le parasite persiste toute sa vie dans les tissus de l'hôte. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour trouver des médicaments qui soient actifs contre les kystes de *T.gondii* et donc capables d'éliminer définitivement l'infection.



RÉSUMÉS



RÉSUMÉ

Titre : L'intérêt de la sérologie toxoplasmose dans le bilan de la pré-greffe rénale.

Auteur : Najoua EL MOKHTARI.

Directeur de la thèse : Pr. Badre Eddine LMIMOUNI.

Mots clés : Toxoplasmose, Bilan pré-greffe, Sérologie, ELISA.

La toxoplasmose est une zoonose infectieuse mondiale causée par *Toxoplasma gondii*. On estime qu'environ un tiers de la population mondiale est infecté par la toxoplasmose, à savoir qu'elle est transmise principalement par l'eau, les aliments souillés, par transmission congénitale mais aussi lors de la transplantation d'organes.

La plupart des infections à *T. gondii* transmises à l'homme sont asymptomatiques. Toutefois, chez les patients dont le système immunitaire est déficient, comme les transplantés rénaux, l'infection peut être plus grave et peut entraîner des complications potentiellement mortelles.

Bien que la transplantation rénale est présentée comme étant la meilleure modalité thérapeutique de l'insuffisance rénale terminale, elle nécessite une grande précaution et une série d'analyses dont le bilan pré-greffe à la fois clinique, biologique et par imagerie pour le donneur et le receveur afin de prévenir toute complication possible.

Au sein de ce bilan siège la sérologie toxoplasmose, étant donné que le traitement immunosuppresseur peut provoquer la réactivation des kystes latents, présents dans le greffon ou les tissus du receveur ou, plus fréquemment, de la transmission à l'hôte d'un donneur récemment infecté. Et donc, le risque est principalement dû à la transmission des kystes présents dans le greffon d'un donneur séropositif (D+) à un receveur séronégatif (R-) d'où l'intérêt de ce travail qui vise à mettre en lumière l'importance de la sérologie de la toxoplasmose tant pour le donneur que pour le receveur.

En fonction des résultats sérologiques effectués dans la majorité des cas par techniques ELISA, une prophylaxie par le triméthoprime/sulfaméthoxazole et/ou une stratégie préventive surveillée par PCR dans le sang périphérique une fois par semaine doivent être proposées.

ABSTRACT

Title: The interest of toxoplasmosis serology in the assessment of pre-renal transplantation.

Author: Najoua EL MOKHTARI.

Director of the thesis: Pr. Badre Eddine LMIMOUNI.

Key words: Toxoplasmosis, pre-transplant assessment, serology, ELISA.

Toxoplasmosis is a worldwide infectious zoonosis caused by *Toxoplasma gondii*. It is estimated that about one third of the world's population is infected with Toxoplasmosis, which is transmitted mainly through contaminated water or food, through congenital transmission, but also during organ transplantation.

Most *T.gondii* infections transmitted to humans are asymptomatic. However, in immunocompromised patients, such as kidney transplant recipients, the infection can be more severe and lead to life-threatening complications.

Although renal transplantation is presented as the best therapeutic modality for end-stage renal disease, it requires a great deal of precaution and a series of tests including pre-transplant work-up both clinical, biological and imaging for the donor and the recipient to prevent any possible complications.

This includes toxoplasmosis serology, since immunosuppressive treatment to prevent organ rejection in transplant recipients can cause reactivation of latent cysts present in the graft or in the recipient's tissues or, more frequently, transmission to the host from a recently infected donor. Therefore, the risk is mainly due to the transmission of cysts present in the graft from a seropositive donor (D+) to a seronegative recipient (R-), hence the interest of this work which aims to highlight the importance of toxoplasmosis serology for both the donor and the recipient.

Depending on the serological results performed in the majority of cases by ELISA techniques, prophylaxis with trimethoprim/sulfamethoxazole and/or a preventive strategy monitored by PCR in peripheral blood once a week should be proposed.

ملخص

العنوان: اهمية مصل داء المقوسات في تقييم الزرع الكلوي.

المؤلف: نجوى المختاري.

المشرف: الأستاذ بدر الدين ميموني

الكلمات الأساسية: داء المقوسات ، تقييم ما قبل الزرع ، الأمصال ، ELISA.

داء المقوسات هو مرض حيواني المنشأ معدى في جميع أنحاء العالم يسببه التوكسوبلازما جوندي. تشير التقديرات إلى أن حوالي ثلث سكان العالم مصابون بداء المقوسات ، أي أنه ينتقل بشكل رئيسي عن طريق الماء أو الطعام الملوث ، عن طريق الانتقال الخلقي ولكن أيضا أثناء زرع الأعضاء.

معظم حالات عدوى *T.gondii* المنقولة إلى البشر لا تظهر عليها أعراض. ومع ذلك ، في المرضى الذين يعانون من ضعف في جهاز المناعة ، مثل متلقي زرع الكلى ، يمكن أن تكون العدوى أكثر حدة وتؤدي إلى مضاعفات تهدد الحياة.

على الرغم من تقديم زراعة الكلى على أنها أفضل طريقة علاجية لمرحلة نهاية الفشل الكلوي ، إلا أنها تتطلب احتياطات كبيرة وسلسلة من التحليلات بما في ذلك تقييم ما قبل الزرع السريري والبيولوجي والتصوير للمتبرع والمتلقي لمنع أي احتمال ممكن للمضاعفات.

ضمن هذا التقييم ، يتم وضع مصل داء المقوسات لأن العلاج المثبط للمناعة ، الذي يهدف إلى منع رفض الأعضاء في مرضى الزرع ، يمكن أن يتسبب في إعادة تفعيل الكيسات الكامنة الموجودة في الطعام أو أنسجة المتلقي أو أنسجة المتلقي أو ، في كثير من الأحيان ، للانتقال إلى المضيف من متبرع مصاب حديثا. وبالتالي ، فإن الخطر يرجع بشكل أساسي إلى انتقال الأوكياس الموجودة في طعم متبرع إيجابي مصل (+ D) إلى متلقي سلبي (- R) ومن ثم الاهتمام بهذا العمل الذي يهدف إلى إبراز أهمية التوكسوبلازما المصلية لكليهما المتبرع والمتلقي.

اعتمادا على النتائج المصلية التي تم إجراؤها في معظم الحالات بواسطة تقنيات ELISA ، يجب اقتراح الوقاية باستخدام ثلاثي ميثوبريم / سلفاميثوكسازول و / أو استراتيجية وقائية يتم مراقبتها بواسطة تفاعل البوليميراز المتسلسل في الدم المحيطي مرة واحدة في الأسبوع.



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES



- [1] « On a Leishman body infection (or related organisms) of the gondi », *Int. J. Parasitol.*, vol. 39, n° 8, p. 863-864, juill. 2009, doi: 10.1016/j.ijpara.2009.02.001.
- [2] J. L. Jones, D. Kruszon-Moran, M. Wilson, G. McQuillan, T. Navin, et J. B. McAuley, « Toxoplasma gondii infection in the United States: seroprevalence and risk factors », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 154, n° 4, p. 357-365, août 2001, doi: 10.1093/aje/154.4.357.
- [3] D. Jeannel, G. Niel, D. Costagliola, M. Danis, B. M. Traore, et M. Gentilini, « Epidemiology of toxoplasmosis among pregnant women in the Paris area », *Int. J. Epidemiol.*, vol. 17, n° 3, p. 595-602, sept. 1988, doi: 10.1093/ije/17.3.595.
- [4] G. Pappas, N. Roussos, et M. E. Falagas, « Toxoplasmosis snapshots: global status of Toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis », *Int. J. Parasitol.*, vol. 39, n° 12, p. 1385-1394, oct. 2009, doi: 10.1016/j.ijpara.2009.04.003.
- [5] D. Mcdermott *et al.*, « Case Report: Ocular toxoplasmosis in a WHIM syndrome immunodeficiency patient », *F1000Research*, vol. 8, p. 2, juill. 2019, doi: 10.12688/f1000research.16825.2.
- [6] M.-N. Martina *et al.*, « Toxoplasma gondii primary infection in renal transplant recipients. Two case reports and literature review », *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.*, vol. 24, n° 1, p. e6-12, janv. 2011, doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01173.x.
- [7] C. Nicolle et L. H. Manceaux, « On a leishman body infection (or related organisms) of the gondi. 1908 », *Int. J. Parasitol.*, vol. 39, n° 8, p. 863-864, juill. 2009, doi: 10.1016/j.ijpara.2009.02.001.
- [8] D. Bauer, *North African Gundi (Ctenodactylus gundi)*. 2017. Consulté le: 1 mai 2023. [Photo]. Disponible sur: https://www.flickr.com/photos/daniel_b_photography/36860574121/
- [9] « Splendore, A., 1908: Un nuovo protoz parassita de'conigli incontrato nelle lesioi anatomiche d'une malatti che ricorda in molti punti il Kala-azar dell' umo. Nota prelininaire pel. Rev. Soc. Sci. Sao. Paulo. 3, 109–112. - Recherche Google ».

- [10] A. B. Sabin et J. Warren, « Therapeutic Effectiveness of Certain Sulfonamides on Infection by an Intracellular Protozoon (*Toxoplasma*) », *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, vol. 51, n° 1, p. 19-23, oct. 1942, doi: 10.3181/00379727-51-13809.
- [11] A. Wolf, D. Cowen, et B. H. Paige, « Toxoplasmic encephalomyelitis: III. A new case of granulomatous encephalomyelitis due to a protozoon », *Am. J. Pathol.*, vol. 15, n° 6, p. 657-694.11, nov. 1939.
- [12] E. H. KASS, S. B. ANDRUS, R. D. ADAMS, F. C. TURNER, et H. A. FELDMAN, « TOXOPLASMOSIS IN THE HUMAN ADULT », *AMA Arch. Intern. Med.*, vol. 89, n° 5, p. 759-782, mai 1952, doi: 10.1001/archinte.1952.00240050073006.
- [13] E. A. Innes, « A Brief History and Overview of *Toxoplasma gondii* », *Zoonoses Public Health*, vol. 57, n° 1, p. 1-7, févr. 2010, doi: 10.1111/j.1863-2378.2009.01276.x.
- [14] D. Hill et J. P. Dubey, « *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 8, n° 10, p. 634-640, oct. 2002, doi: 10.1046/j.1469-0691.2002.00485.x.
- [15] J. Dubey et J. Jones, « *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States », *Int. J. Parasitol.*, vol. 38, n° 11, p. 1257-1278, sept. 2008, doi: 10.1016/j.ijpara.2008.03.007.
- [16] H. A. Dabritz et P. A. Conrad, « Cats and *Toxoplasma* : Implications for Public Health », *Zoonoses Public Health*, vol. 57, n° 1, p. 34-52, févr. 2010, doi: 10.1111/j.1863-2378.2009.01273.x.
- [17] S. A. Elmore, J. L. Jones, P. A. Conrad, S. Patton, D. S. Lindsay, et J. P. Dubey, « *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention », *Trends Parasitol.*, vol. 26, n° 4, p. 190-196, avr. 2010, doi: 10.1016/j.pt.2010.01.009.
- [18] A. M. Tenter, « *Toxoplasma gondii* in animals used for human consumption », *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, vol. 104, n° 2, p. 364-369, mars 2009, doi: 10.1590/S0074-02762009000200033.

- [19] A. M. Tenter, A. R. Heckerroth, et L. M. Weiss, « *Toxoplasma gondii*: from animals to humans », *Int. J. Parasitol.*, vol. 30, n° 12-13, p. 1217-1258, nov. 2000, doi: 10.1016/S0020-7519(00)00124-7.
- [20] J. L. Jones, V. Dargelas, J. Roberts, C. Press, J. S. Remington, et J. G. Montoya, « Risk Factors for *Toxoplasma gondii* Infection in the United States », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 49, n° 6, p. 878-884, sept. 2009, doi: 10.1086/605433.
- [21] L. Jacobs, « Toxoplasmosis: Epidemiology and Medical Importance », *J. Wildl. Dis.*, vol. 6, n° 4, p. 305-312, oct. 1970, doi: 10.7589/0090-3558-6.4.305.
- [22] A. Adil, « Séroprévalence de la Toxoplasmose chez la femme enceinte à Rabat. », Bibliographique, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, Rabat, 2022.
- [23] M. (mathieu.tourdjman@invs.sante.fr, C. Tcheandjieu, H. de Valk, V. Goulet, et Y. Le Strat, « Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France: évolution de la séroprévalence et des facteurs associés entre 1995 et 2010, à partir des enquêtes nationales périnatales », *Bull. Epidemiol. Hebd.*, vol. 15-16, p. 264-272, mai 2015.
- [24] A. Tonouhewa *et al.*, « Séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes au Bénin : méta-analyse et métarégression », *Bull. Société Pathol. Exot.*, vol. 112, n° 1, p. 79-89, févr. 2019, doi: 10.3166/bspe-2019-0078.
- [25] « Analyse sérologique de la toxoplasmose pergravidique: évaluation des risques et perspectives du dépistage prénatal au centre hospitalier universitaire de Bobo Dioulasso au Burkina Faso - PMC ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3428163/> (consulté le 25 octobre 2022).
- [26] « 074000530.pdf ». Consulté le: 25 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/074000530.pdf>
- [27] A. M. Tenter *et al.*, « The conceptual basis for a new classification of the coccidia », *Int. J. Parasitol.*, vol. 32, n° 5, p. 595-616, mai 2002, doi: 10.1016/s0020-7519(02)00021-8.
- [28] J. P. Dubey, « A review of toxoplasmosis in wild birds », *Vet. Parasitol.*, vol. 106, n° 2, p. 121-153, juin 2002, doi: 10.1016/s0304-4017(02)00034-1.

- [29] E. Masson, « Toxoplasme et toxoplasmose », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1220942/toxoplasme-et-toxoplasmose> (consulté le 11 septembre 2022).
- [30] J. K. Frenkel, « Toxoplasma in and around Us », *BioScience*, vol. 23, n° 6, p. 343-352, juin 1973, doi: 10.2307/1296513.
- [31] J. P. Dubey, D. S. Lindsay, et C. A. Speer, « Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 11, n° 2, p. 267-299, avr. 1998, doi: 10.1128/CMR.11.2.267.
- [32] « (PDF) Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France: évolution de la séroprévalence et des facteurs associés entre 1995 et 2010, à partir des enquêtes nationales périnatales ». https://www.researchgate.net/publication/313862323_Toxoplasmose_chez_les_femmes_enceintes_en_France_evolution_de_la_seroprevalence_et_des_facteurs_associes_entre_1995_et_2010_a_partir_des_enquetes_nationales_perinatales (consulté le 25 octobre 2022).
- [33] J. P. Webster, « Dubey, J.P. Toxoplasmosis of Animals and Humans: Second edition. CRC Press; 2010 313 pages. ISBN 978-1-4200-9236-3 (Hardback) », *Parasit. Vectors*, vol. 3, n° 1, p. 112, 1756-3305-3-112, déc. 2010, doi: 10.1186/1756-3305-3-112.
- [34] « Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts - PMC ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC106833/> (consulté le 1 mai 2023).
- [35] B. Fortier et J. F. Dubremetz, « Structure et biologie de *Toxoplasma gondii* », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 23, p. 148-153, févr. 1993, doi: 10.1016/S0399-077X(05)80615-8.
- [36] J. P. Dubey, « Bradyzoite-Induced Murine Toxoplasmosis: Stage Conversion, Pathogenesis, and Tissue Cyst Formation in Mice Fed Bradyzoites of - Different Strains of *Toxoplasma gondii* », *J. Eukaryot. Microbiol.*, vol. 44, n° 6, p. 592-602, mai 2007, doi: 10.1111/j.1550-7408.1997.tb05965.x.

- [37] « CNR Toxoplasmose » *Toxoplasma gondii* ». http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/?page_id=127 (consulté le 11 septembre 2022).
- [38] J. P. Dubey, A. W. Kotula, A. Sharar, C. D. Andrews, et D. S. Lindsay, « Effect of high temperature on infectivity of *Toxoplasma gondii* tissue cysts in pork », *J. Parasitol.*, vol. 76, n° 2, p. 201-204, avr. 1990.
- [39] J. P. Dubey, « Long-term persistence of *Toxoplasma gondii* in tissues of pigs inoculated with T *gondii* oocysts and effect of freezing on viability of tissue cysts in pork », *Am. J. Vet. Res.*, vol. 49, n° 6, p. 910-913, juin 1988.
- [40] « Ultrastructural studies on the sporulation of oocysts of *Toxoplasma gondii*. II. Formation of the sporocyst and structure of the sporocyst wall - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/573046/> (consulté le 12 septembre 2022).
- [41] « Observations on the ultrastructure of the sporocyst and the initiation of sporozoite formation in *Toxoplasma gondii* - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/716917/> (consulté le 12 septembre 2022).
- [42] S. Lourido, « *Toxoplasma gondii* », *Trends Parasitol.*, vol. 35, n° 11, p. 944-945, nov. 2019, doi: 10.1016/j.pt.2019.07.001.
- [43] J. Chalhoub, « La toxoplasmose ». https://www.memoireonline.com/05/13/7181/m_La-toxoplasmose.html (consulté le 1 mai 2023).
- [44] « Waterborne toxoplasmosis--recent developments - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19324041/> (consulté le 14 septembre 2022).
- [45] P. Boireau, J. Guillot, B. Polack, I. Vallée, et R. Chermette, « Risques parasitaires liés aux aliments d'origine animale », *Rev. Fr. Lab.*, vol. 2002, n° 348, p. 71-89, déc. 2002, doi: 10.1016/S0338-9898(02)80311-0.
- [46] F. Robert-Gangneux et M.-L. Dardé, « Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 25, n° 2, p. 264-296, avr. 2012, doi: 10.1128/CMR.05013-11.

- [47] J. P. Dubey, N. L. Miller, et J. K. Frenkel, « *Toxoplasma gondii* life cycle in cats », *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, vol. 157, n° 11, p. 1767-1770, déc. 1970.
- [48] « Prevalence of viable *Toxoplasma gondii* in beef, chicken, and pork from retail meat stores in the United States: risk assessment to consumers - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16419752/> (consulté le 16 septembre 2022).
- [49] D. E. Hill, C. Haley, B. Wagner, H. R. Gamble, et J. P. Dubey, « Seroprevalence of and risk factors for *Toxoplasma gondii* in the US swine herd using sera collected during the National Animal Health Monitoring Survey (Swine 2006) », *Zoonoses Public Health*, vol. 57, n° 1, p. 53-59, févr. 2010, doi: 10.1111/j.1863-2378.2009.01275.x.
- [50] « A NEW ATYPICAL HIGHLY MOUSE VIRULENT TOXOPLASMA GONDII GENOTYPE ISOLATED FROM A WILD BLACK BEAR IN ALASKA on JSTOR ». <https://www.jstor.org/stable/40802604> (consulté le 16 septembre 2022).
- [51] K. S. Pereira, R. M. B. Franco, et D. A. G. Leal, « Transmission of toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*) by foods », *Adv. Food Nutr. Res.*, vol. 60, p. 1-19, 2010, doi: 10.1016/S1043-4526(10)60001-0.
- [52] J. P. Dubey, « Toxoplasmosis - a waterborne zoonosis », *Vet. Parasitol.*, vol. 126, n° 1-2, p. 57-72, déc. 2004, doi: 10.1016/j.vetpar.2004.09.005.
- [53] D. S. Lindsay et J. P. Dubey, « Long-term survival of *Toxoplasma gondii* sporulated oocysts in seawater », *J. Parasitol.*, vol. 95, n° 4, p. 1019-1020, août 2009, doi: 10.1645/GE-1919.1.
- [54] G. N. Massie, M. W. Ware, E. N. Villegas, et M. W. Black, « Uptake and transmission of *Toxoplasma gondii* oocysts by migratory, filter-feeding fish », *Vet. Parasitol.*, vol. 169, n° 3-4, p. 296-303, mai 2010, doi: 10.1016/j.vetpar.2010.01.002.
- [55] J. Jones, A. Lopez, et M. Wilson, « Congenital toxoplasmosis », *Am. Fam. Physician*, vol. 67, n° 10, p. 2131-2138, mai 2003.

- [56] J. G. Montoya et J. S. Remington, « Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 47, n° 4, p. 554-566, août 2008, doi: 10.1086/590149.
- [57] L. B. Ortiz-Alegría *et al.*, « Congenital toxoplasmosis: candidate host immune genes relevant for vertical transmission and pathogenesis », *Genes Immun.*, vol. 11, n° 5, p. 363-373, juill. 2010, doi: 10.1038/gene.2010.21.
- [58] J. G. Montoya et O. Liesenfeld, « Toxoplasmosis », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 363, n° 9425, p. 1965-1976, juin 2004, doi: 10.1016/S0140-6736(04)16412-X.
- [59] G. Hide *et al.*, « Does vertical transmission contribute to the prevalence of toxoplasmosis? », *Parassitologia*, vol. 49, n° 4, p. 223-226, déc. 2007.
- [60] G. Hide *et al.*, « Evidence for high levels of vertical transmission in *Toxoplasma gondii* », *Parasitology*, vol. 136, n° 14, p. 1877-1885, déc. 2009, doi: 10.1017/S0031182009990941.
- [61] « [PDF] Toxoplasmose oculaire acquise (panuvéite) après transplantation hépatique | Semantic Scholar ». [https://www.semanticscholar.org/paper/Toxoplasmose-oculaire-acquise-\(panuv%C3%A9ite\)-apr%C3%A8s-Chiquet-Fleury/c8a8f28f395a8e46ba76646cff19adc7ce177a1e](https://www.semanticscholar.org/paper/Toxoplasmose-oculaire-acquise-(panuv%C3%A9ite)-apr%C3%A8s-Chiquet-Fleury/c8a8f28f395a8e46ba76646cff19adc7ce177a1e) (consulté le 19 septembre 2022).
- [62] J. C. Nelson, D. J. Kauffmann, D. Ciavarella, et W. J. Senisi, « Acquired toxoplasmic retinochoroiditis after platelet transfusions », *Ann. Ophthalmol.*, vol. 21, n° 7, p. 253-254, juill. 1989.
- [63] A. Barragan et L. D. Sibley, « Transepithelial migration of *Toxoplasma gondii* is linked to parasite motility and virulence », *J. Exp. Med.*, vol. 195, n° 12, p. 1625-1633, juin 2002, doi: 10.1084/jem.20020258.
- [64] N. Courret, S. Darche, P. Sonigo, G. Milon, D. Buzoni-Gâtel, et I. Tardieux, « CD11c- and CD11b-expressing mouse leukocytes transport single *Toxoplasma gondii* tachyzoites to the brain », *Blood*, vol. 107, n° 1, p. 309-316, janv. 2006, doi: 10.1182/blood-2005-02-0666.

- [65] D. Buzoni-Gatel, J. Schulthess, L. C. Menard, et L. H. Kasper, « Mucosal defences against orally acquired protozoan parasites, emphasis on *Toxoplasma gondii* infections », *Cell. Microbiol.*, vol. 8, n° 4, p. 535-544, avr. 2006, doi: 10.1111/j.1462-5822.2006.00692.x.
- [66] I. R. Dunay et L. D. Sibley, « Monocytes Mediate Mucosal Immunity to *Toxoplasma gondii* », *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 22, n° 4, p. 461-466, août 2010, doi: 10.1016/j.coi.2010.04.008.
- [67] D. G. Mordue et L. D. Sibley, « A novel population of Gr-1+-activated macrophages induced during acute toxoplasmosis », *J. Leukoc. Biol.*, vol. 74, n° 6, p. 1015-1025, déc. 2003, doi: 10.1189/jlb.0403164.
- [68] E. Y. Denkers, B. A. Butcher, L. Del Rio, et S. Bennouna, « Neutrophils, dendritic cells and *Toxoplasma* », *Int. J. Parasitol.*, vol. 34, n° 3, p. 411-421, mars 2004, doi: 10.1016/j.ijpara.2003.11.001.
- [69] I. R. Dunay, A. Fuchs, et L. D. Sibley, « Inflammatory Monocytes but Not Neutrophils Are Necessary To Control Infection with *Toxoplasma gondii* in Mice », *Infect. Immun.*, vol. 78, n° 4, p. 1564-1570, avr. 2010, doi: 10.1128/IAI.00472-09.
- [70] B. Hou, A. Benson, L. Kuzmich, A. L. DeFranco, et F. Yarovinsky, « Critical coordination of innate immune defense against *Toxoplasma gondii* by dendritic cells responding via their Toll-like receptors », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 108, n° 1, p. 278-283, janv. 2011, doi: 10.1073/pnas.1011549108.
- [71] E. D. Tait et C. A. Hunter, « Advances in understanding immunity to *Toxoplasma gondii* », *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, vol. 104, n° 2, p. 201-210, mars 2009, doi: 10.1590/S0074-02762009000200013.
- [72] Y. Suzuki, « Host resistance in the brain against *Toxoplasma gondii* », *J. Infect. Dis.*, vol. 185 Suppl 1, p. S58-65, févr. 2002, doi: 10.1086/337999.
- [73] H. Kang, J. S. Remington, et Y. Suzuki, « Decreased resistance of B cell-deficient mice to infection with *Toxoplasma gondii* despite unimpaired expression of IFN-gamma,

- TNF-alpha, and inducible nitric oxide synthase », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 164, n° 5, p. 2629-2634, mars 2000, doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2629.
- [74] L. C. Menard *et al.*, « B Cells Amplify IFN- γ Production By T Cells via a TNF- α -Mediated Mechanism », *J. Immunol.*, vol. 179, n° 7, p. 4857-4866, oct. 2007, doi: 10.4049/jimmunol.179.7.4857.
- [75] B. J. Luft et J. S. Remington, « Toxoplasmic encephalitis in AIDS », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 15, n° 2, p. 211-222, août 1992, doi: 10.1093/clinids/15.2.211.
- [76] R. McLeod, F. Kieffer, M. Sautter, T. Hosten, et H. Pelloux, « Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? », *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, vol. 104, n° 2, p. 320-344, mars 2009.
- [77] P. Garcia-Méric, J. Franck, H. Dumon, et R. Piarroux, « [Management of congenital toxoplasmosis in France: current data] », *Presse Medicale Paris Fr. 1983*, vol. 39, n° 5, p. 530-538, mai 2010, doi: 10.1016/j.lpm.2009.09.016.
- [78] J. G. Montoya et F. Rosso, « Diagnosis and management of toxoplasmosis », *Clin. Perinatol.*, vol. 32, n° 3, p. 705-726, sept. 2005, doi: 10.1016/j.clp.2005.04.011.
- [79] C. N. Swisher, K. Boyer, et R. McLeod, « Congenital toxoplasmosis. The Toxoplasmosis Study Group », *Semin. Pediatr. Neurol.*, vol. 1, n° 1, p. 4-25, sept. 1994.
- [80] M. Wallon, G. Cozon, R. Ecochard, P. Lewin, et F. Peyron, « Serological rebound in congenital toxoplasmosis: long-term follow-up of 133 children », *Eur. J. Pediatr.*, vol. 160, n° 9, p. 534-540, sept. 2001, doi: 10.1007/s004310100805.
- [81] M.-L. Dardé et F. Peyron, « Toxoplasme et toxoplasmose », *J. Pédiatrie Puériculture*, vol. 27, n° 6, p. 294-308, déc. 2014, doi: 10.1016/j.jpp.2014.10.003.
- [82] P. Morlat *et al.*, « [Primary prevention of cerebral toxoplasmosis in patients with HIV infection: results of a double-blind randomized trial, pyrimethamine versus placebo] », *Rev. Med. Interne*, vol. 14, n° 10, p. 1002, 1993, doi: 10.1016/s0248-8663(05)80120-1.

- [83] M. Schmidt *et al.*, « Clinical features and outcomes in patients with disseminated toxoplasmosis admitted to intensive care: a multicenter study », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 57, n° 11, p. 1535-1541, déc. 2013, doi: 10.1093/cid/cit557.
- [84] F. Ayoade et A. S. Joel Chandranesan, « HIV-1 Associated Toxoplasmosis », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 8 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441877/>
- [85] C. Leport, F. Derouin, P. Morlat, G. Chene, et J. L. Vildé, « Toxoplasmose chez les patients immunodéprimés. Apport à la connaissance de l'infection toxoplasmique », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 26, p. 437-440, avr. 1996, doi: 10.1016/S0399-077X(96)80189-2.
- [86] « Toxoplasma gondii dissemination: a parasite's journey through the infected host - Harker - 2015 - Parasite Immunology - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pim.12163> (consulté le 24 septembre 2022).
- [87] H. Klinker, P. Langmann, et E. Richter, « Plasma pyrimethamine concentrations during long-term treatment for cerebral toxoplasmosis in patients with AIDS. », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 40, n° 7, p. 1623-1627, juill. 1996.
- [88] C. Leport *et al.*, « Immunoblot Profile as Predictor of Toxoplasmic Encephalitis in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus », *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, vol. 8, n° 3, p. 579-584, mai 2001, doi: 10.1128/CDLI.8.3.579-584.2001.
- [89] « Toxoplasmose (ANOFEL) - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie 2014 ». <https://fr.readkong.com/page/toxoplasmose-anofel-association-francaise-des-9744367> (consulté le 1 mai 2023).
- [90] I. Cochereau-Massin *et al.*, « Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome », *Ophthalmology*, vol. 98, n° 9, p. 1348-1353; discussion 1353-1355, sept. 1991, doi: 10.1016/s0161-6420(91)32135-3.

- [91] D. Ajzenberg *et al.*, « Genotype of 88 *Toxoplasma gondii* Isolates Associated with Toxoplasmosis in Immunocompromised Patients and Correlation with Clinical Findings », *J. Infect. Dis.*, vol. 199, n° 8, p. 1155-1167, avr. 2009, doi: 10.1086/597477.
- [92] J. D. Scandling, « History of Renal Transplantation », in *Psychosocial Care of End-Stage Organ Disease and Transplant Patients*, Y. Sher et J. R. Maldonado, Éd., Cham: Springer International Publishing, 2019, p. 103-109. doi: 10.1007/978-3-319-94914-7_8.
- [93] A. Abid, « La transplantation rénale chez l'adulte à partir d'un donneur vivant apparenté : expérience de l'HMIMV. », Thesis, 2016. Consulté le: 27 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/15138>
- [94] C. Hiesse, « Épidémiologie de la transplantation rénale en France », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 9, n° 6, p. 441-450, nov. 2013, doi: 10.1016/j.nephro.2013.02.002.
- [95] E. Masson, « Épidémiologie de la transplantation rénale en France », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/612540/epidemiologie-de-la-transplantation-renale-en-fran> (consulté le 26 octobre 2022).
- [96] « Organ Donation and Transplantation Statistics », *National Kidney Foundation*, 12 août 2014. <https://www.kidney.org/news/newsroom/factsheets/Organ-Donation-and-Transplantation-Stats> (consulté le 13 décembre 2022).
- [97] S. Shroff, « Legal and ethical aspects of organ donation and transplantation », *Indian J. Urol. IJU J. Urol. Soc. India*, vol. 25, n° 3, p. 348-355, juill. 2009, doi: 10.4103/0970-1591.56203.
- [98] R. Lozano *et al.*, « Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 380, n° 9859, p. 2095-2128, déc. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
- [99] G. Modi et V. Jha, « Incidence of ESRD in India », *Kidney Int.*, vol. 79, n° 5, p. 573, mars 2011, doi: 10.1038/ki.2010.477.

- [100] A. S. Bhattu, A. Ganpule, R. B. Sabnis, V. Murali, S. Mishra, et M. Desai, « Robot-Assisted Laparoscopic Donor Nephrectomy vs Standard Laparoscopic Donor Nephrectomy: A Prospective Randomized Comparative Study », *J. Endourol.*, vol. 29, n° 12, p. 1334-1340, déc. 2015, doi: 10.1089/end.2015.0213.
- [101] A. Sood, P. Ghosh, M. Menon, W. Jeong, M. Bhandari, et R. Ahlawat, « Robotic renal transplantation: Current status », *J. Minimal Access Surg.*, vol. 11, n° 1, p. 35-39, 2015, doi: 10.4103/0972-9941.147683.
- [102] A. Mekkodathil *et al.*, « Current scenario of organ donation and transplantation in Kerala, India », *Nepal J. Epidemiol.*, vol. 9, n° 2, p. 759-760, juin 2019, doi: 10.3126/nje.v9i2.24679.
- [103] J. M. Cecka, « The UNOS renal transplant registry », *Clin. Transpl.*, p. 1-18, 2001.
- [104] W. Arache et D. E. kabbaj Abdelali Bahadi, « Apport de la biologie dans la greffe rénale d'un donneur vivant », *J. Maroc. Sci. Médicales*, vol. 22, n° 2, Art. n° 2, juill. 2020, doi: 10.48401/IMIST.PRSM/jmsm-v22i2.11919.
- [105] « Plaidoyer pour la transplantation rénale au Maroc – Amal Bourquia ». https://amalbourquia.com/envolve_service/plaidoyer-pour-la-transplantation-renale-au-maroc/ (consulté le 24 octobre 2022).
- [106] « Ministère de la Santé : Le Don et la greffe de rein, ce qui dit la Loi. » Consulté le: 24 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Reglementation/REGLEMENTATIONDESPRATIQUESMEDICALES/2004%201317-04.pdf>
- [107] « Ministère de la justice. Titre de loi : transplantation. » Consulté le: 31 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=53CCCFB22748D1CA6D5A39C3EDBC9B51?sequence=1
- [108] « Islam en questions et réponses ». <https://islamqa.info/fr> (consulté le 24 octobre 2022).

- [109] « Transplantation 50 years later--progress, challenges, and promises - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15616214/> (consulté le 1 janvier 2023).
- [110] « Donor-estimated GFR as an appropriate criterion for allocation of ECD kidneys into single or dual kidney transplantation - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19843032/> (consulté le 1 janvier 2023).
- [111] A. V. Joëlle, « Haute Autorité de santé », 2015.
- [112] « What is the relevance of systematic aorto-femoral Doppler ultrasound in the preoperative assessment of patients awaiting first kidney transplantation: a monocentric prospective study - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19749144/> (consulté le 1 janvier 2023).
- [113] « Donor-specific HLA antibodies and renal allograft failure | Nature Reviews Nephrology ». <https://www.nature.com/articles/nrneph.2013.18> (consulté le 1 janvier 2023).
- [114] « Mastering the Risk of HLA Antibodies in Kidney Transplantation: An Algorithm Based on Pretransplant Single-Antigen Flow Bead Techniques - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1600613522280368> (consulté le 1 janvier 2023).
- [115] H. S. Iyer, A. M. Jackson, A. A. Zachary, et R. A. Montgomery, « Transplanting the highly sensitized patient: trials and tribulations », *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, vol. 22, n° 6, p. 681-688, nov. 2013, doi: 10.1097/MNH.0b013e328365b3b9.
- [116] « [Conceptions guiding the organization of organ procurement and transplantation in France, Canada and the United States]. | Semantic Scholar ». <https://www.semanticscholar.org/paper/%5BConceptions-guiding-the-organization-of-organ-and-Caill%C3%A9-Doucine/2f1159d12cdfae61ec279bc296820f7f3f23825b> (consulté le 1 janvier 2023).
- [117] H. N. Ibrahim *et al.*, « Long-term consequences of kidney donation », *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, n° 5, p. 459-469, janv. 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0804883.

- [118] I. Jochmans *et al.*, « Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter, randomized, controlled trial », *Ann. Surg.*, vol. 252, n° 5, p. 756-764, nov. 2010, doi: 10.1097/SLA.0b013e3181ffc256.
- [119] C. Moers *et al.*, « Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation », *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, n° 1, p. 7-19, janv. 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0802289.
- [120] M.-O. Timsit *et al.*, « Should routine pyeloureterostomy be advocated in adult kidney transplantation? A prospective study of 283 recipients », *J. Urol.*, vol. 184, n° 5, p. 2043-2048, nov. 2010, doi: 10.1016/j.juro.2010.06.144.
- [121] D. Anglicheau *et al.*, « Transplantation rénale : réalisation et suivi précoce », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 15, n° 6, p. 469-484, nov. 2019, doi: 10.1016/j.nephro.2019.09.001.
- [122] A. Loupy *et al.*, « Impact of surgical procedures and complications on outcomes of third and subsequent kidney transplants », *Transplantation*, vol. 83, n° 4, p. 385-391, févr. 2007, doi: 10.1097/01.tp.0000251407.66324.f9.
- [123] « Comparative evaluation of the microcolumn gel card test and the conventional tube test for measurement of titres of immunoglobulin G antibodies to blood group A and blood group B - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21819727/> (consulté le 7 janvier 2023).
- [124] G. A. Böhmig, A. M. Farkas, F. Eskandary, et T. Wekerle, « Strategies to overcome the ABO barrier in kidney transplantation », *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 11, n° 12, p. 732-747, déc. 2015, doi: 10.1038/nrneph.2015.144.
- [125] A. Piazza *et al.*, « Public epitope specificity of HLA class I antibodies induced by a failed kidney transplant: alloantibody characterization by flow cytometric techniques », *Transplantation*, vol. 81, n° 9, p. 1298-1305, mai 2006, doi: 10.1097/01.tp.0000209654.87584.c5.

- [126] C. Lefaucheur *et al.*, « Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 21, n° 8, p. 1398-1406, août 2010, doi: 10.1681/ASN.2009101065.
- [127] A. Del Bello *et al.*, « Anti-human leukocyte antigen immunization after early allograft nephrectomy », *Transplantation*, vol. 93, n° 9, p. 936-941, mai 2012, doi: 10.1097/TP.0b013e31824b3720.
- [128] M. Schnaidt, C. Weinstock, M. Jurisic, B. Schmid-Horch, A. Ender, et D. Wernet, « HLA antibody specification using single-antigen beads--a technical solution for the prozone effect », *Transplantation*, vol. 92, n° 5, p. 510-515, sept. 2011, doi: 10.1097/TP.0b013e31822872dd.
- [129] Q. Liu, Z.-D. Wang, S.-Y. Huang, et X.-Q. Zhu, « Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *Toxoplasma gondii* », *Parasit. Vectors*, vol. 8, n° 1, p. 292, déc. 2015, doi: 10.1186/s13071-015-0902-6.
- [130] D. Hill *et al.*, « Identification of a sporozoite-specific antigen from *Toxoplasma gondii* », *J. Parasitol.*, vol. 97, n° 2, p. 328-337, avr. 2011, doi: 10.1645/GE-2782.1.
- [131] « Toxoplasmose et grossesse - EM consulte ». <https://www.em-consulte.com/article/162467/toxoplasmose-et-grossesse> (consulté le 23 novembre 2022).
- [132] « Diagnostic et traitement de la toxoplasmose | ameli.fr | Assuré ». <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/toxoplasmose/diagnostic-traitement> (consulté le 23 novembre 2022).
- [133] G. Carole, « Haute Autorité de santé », p. 80, 2017.
- [134] S. Y. Wong, M. P. Hajdu, R. Ramirez, P. Thulliez, R. McLeod, et J. S. Remington, « Role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute toxoplasma infection and toxoplasmosis », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 31, n° 11, p. 2952-2959, nov. 1993, doi: 10.1128/jcm.31.11.2952-2959.1993.

- [135] O. Villard *et al.*, « Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010: Conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépisage », *Feuill. Biol.*, vol. 52, janv. 2010.
- [136] O. Villard *et al.*, « Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection: Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis », *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 84, n° 1, p. 22-33, janv. 2016, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.09.009.
- [137] « Transmission of toxoplasmosis by renal transplant: a report of four cases - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8644168/> (consulté le 8 janvier 2023).
- [138] B. C. de Medeiros, C. R. de Medeiros, B. Werner, G. Loddo, R. Pasquini, et L. F. Bleggi-Torres, « Disseminated toxoplasmosis after bone marrow transplantation: report of 9 cases », *Transpl. Infect. Dis. Off. J. Transplant. Soc.*, vol. 3, n° 1, p. 24-28, mars 2001, doi: 10.1034/j.1399-3062.2001.003001024.x.
- [139] F. Derouin, A. Debure, E. Godeaut, M. Lariviere, et H. Kreis, « *Toxoplasma* antibody titers in renal transplant recipients. Pretransplant evaluation and posttransplant follow-up of 73 patients », *Transplantation*, vol. 44, n° 4, p. 515-518, oct. 1987, doi: 10.1097/00007890-198710000-00011.
- [140] « Toxoplasmosis in Kidney Transplant Recipients: Report of Six Cases and Review | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic ». <https://academic.oup.com/cid/article/24/4/625/439940> (consulté le 8 janvier 2023).
- [141] J. C. Garberi, S. O. Angel, P. Paulin, V. Pszeny, et L. Romano, « Use of a monoclonal antibody and a DNA probe for diagnosing acute toxoplasmosis in ambiguous cases », *J. Clin. Pathol.*, vol. 47, n° 9, p. 853-854, sept. 1994, doi: 10.1136/jcp.47.9.853.
- [142] J. M. Francis et D. H. Joynson, « Duration of specific immunoglobulin A antibody following acute toxoplasmosis as determined by enzyme immunoassay and immunosorbent agglutination assay », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, vol. 12, n° 7, p. 556-559, juill. 1993, doi: 10.1007/BF01970965.

- [143] A. L. Campbell, C. L. Goldberg, M. S. Magid, G. Gondolesi, C. Rumbo, et B. C. Herold, « First case of toxoplasmosis following small bowel transplantation and systematic review of tissue-invasive toxoplasmosis following noncardiac solid organ transplantation », *Transplantation*, vol. 81, n° 3, p. 408-417, févr. 2006, doi: 10.1097/01.tp.0000188183.49025.d5.
- [144] « Correlation of Parasite Load Determined by Quantitative PCR to Clinical Outcome in a Heart Transplant Patient with Disseminated Toxoplasmosis - PMC ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2897503/> (consulté le 23 novembre 2022).
- [145] « HUMAN ORGAN TRANSPLANTATION IN EUROPE:AN OVERVIEW », p. 20.
- [146] S. Gourishankar, K. Doucette, J. Fenton, D. Purych, K. Kowalewska-Grochowska, et J. Preiksaitis, « The use of donor and recipient screening for toxoplasma in the era of universal trimethoprim sulfamethoxazole prophylaxis », *Transplantation*, vol. 85, n° 7, p. 980-985, avr. 2008, doi: 10.1097/TP.0b013e318169bebd.
- [147] D. A. Baran *et al.*, « Is toxoplasmosis prophylaxis necessary in cardiac transplantation? Long-term follow-up at two transplant centers », *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.*, vol. 25, n° 11, p. 1380-1382, nov. 2006, doi: 10.1016/j.healun.2006.08.001.
- [148] N. Decembrino *et al.*, « Toxoplasmosis disease in paediatric hematopoietic stem cell transplantation: do not forget it still exists », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 52, n° 9, p. 1326-1329, sept. 2017, doi: 10.1038/bmt.2017.117.
- [149] A. Mele, P. J. Paterson, H. G. Prentice, P. Leoni, et C. C. Kibbler, « Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: a report of two cases and systematic review of the literature », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 29, n° 8, p. 691-698, avr. 2002, doi: 10.1038/sj.bmt.1703425.
- [150] A. Conrad *et al.*, « A matched case-control study of toxoplasmosis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: still a devastating complication », *Clin.*

- Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 22, n° 7, p. 636-641, juill. 2016, doi: 10.1016/j.cmi.2016.04.025.
- [151] R. Martino *et al.*, « Early detection of *Toxoplasma* infection by molecular monitoring of *Toxoplasma gondii* in peripheral blood samples after allogeneic stem cell transplantation », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 40, n° 1, p. 67-78, janv. 2005, doi: 10.1086/426447.
- [152] F. Robert-Gangneux et S. Belaz, « Molecular diagnosis of toxoplasmosis in immunocompromised patients », *Curr. Opin. Infect. Dis.*, vol. 29, n° 4, p. 330-339, août 2016, doi: 10.1097/QCO.0000000000000275.
- [153] H. Fricker-Hidalgo *et al.*, « Diagnosis of toxoplasmosis after allogeneic stem cell transplantation: results of DNA detection and serological techniques », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 48, n° 2, p. e9-e15, janv. 2009, doi: 10.1086/595709.
- [154] B. Mechain, Y. J.-F. Garin, F. Robert-Gangneux, J. Dupouy-Camet, et F. Derouin, « Lack of Utility of Specific Immunoglobulin G Antibody Avidity for Serodiagnosis of Reactivated Toxoplasmosis in Immunocompromised Patients », *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, vol. 7, n° 4, p. 703-705, juill. 2000.
- [155] F. Derouin *et al.*, « *Toxoplasma* infection after human allogeneic bone marrow transplantation: clinical and serological study of 80 patients », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 1, n° 1, p. 67-73, mai 1986.
- [156] O. Villard *et al.*, « Comparison of four commercially available avidity tests for *Toxoplasma gondii*-specific IgG antibodies », *Clin. Vaccine Immunol. CVI*, vol. 20, n° 2, p. 197-204, févr. 2013, doi: 10.1128/CVI.00356-12.
- [157] D. Aubert, F. Foudrinier, I. Villena, J. M. Pinon, M. F. Biava, et E. Renoult, « PCR for diagnosis and follow-up of two cases of disseminated toxoplasmosis after kidney grafting », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 34, n° 5, p. 1347, mai 1996, doi: 10.1128/jcm.34.5.1347-1347.1996.
- [158] F. Botterel *et al.*, « Disseminated Toxoplasmosis, Resulting from Infection of Allograft, after Orthotopic Liver Transplantation: Usefulness of Quantitative PCR », *J. Clin.*

- Microbiol.*, vol. 40, n° 5, p. 1648-1650, mai 2002, doi: 10.1128/JCM.40.5.1648-1650.2002.
- [159] F. Derouin, H. Pelloux, et ESCMID Study Group on Clinical Parasitology, « Prevention of toxoplasmosis in transplant patients », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 14, n° 12, p. 1089-1101, déc. 2008, doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02091.x.
- [160] G. K, D. R, et M. Jg, « Toxoplasma prophylaxis in haematopoietic cell transplant recipients: a review of the literature and recommendations », *Curr. Opin. Infect. Dis.*, vol. 28, n° 4, août 2015, doi: 10.1097/QCO.000000000000169.
- [161] « Toxoplasmosis after hematopoietic stem transplantation. Report of a 5-year survey from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10828877/> (consulté le 23 novembre 2022).
- [162] B. S. Schwartz, S. D. Mawhorter, et AST Infectious Diseases Community of Practice, « Parasitic infections in solid organ transplantation », *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 13 Suppl 4, p. 280-303, mars 2013, doi: 10.1111/ajt.12120.
- [163] N. Fernández-Sabé *et al.*, « Risk factors, clinical features, and outcomes of toxoplasmosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 54, n° 3, p. 355-361, févr. 2012, doi: 10.1093/cid/cir806.
- [164] G. Miltgen *et al.*, « Fatal acute respiratory distress by *Toxoplasma gondii* in a toxoplasma seronegative liver transplant recipient », *New Microbiol.*, vol. 39, n° 2, p. 160-162, avr. 2016.
- [165] S. Bretagne, J. M. Costa, F. Foulet, L. Jabot-Lestang, F. Baud-Camus, et C. Cordonnier, « Prospective study of toxoplasma reactivation by polymerase chain reaction in allogeneic stem-cell transplant recipients », *Transpl. Infect. Dis. Off. J. Transplant. Soc.*, vol. 2, n° 3, p. 127-132, sept. 2000, doi: 10.1034/j.1399-3062.2000.020305.x.

- [166] M. Montazeri, M. Sharif, S. Sarvi, S. Mehrzadi, E. Ahmadpour, et A. Daryani, « A Systematic Review of In vitro and In vivo Activities of Anti-Toxoplasma Drugs and Compounds (2006-2016) », *Front. Microbiol.*, vol. 8, p. 25, 2017, doi: 10.3389/fmicb.2017.00025.
- [167] « In vitro and in vivo activities of the hydroxynaphthoquinone 566C80 against the cyst form of *Toxoplasma gondii* - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1605598/> (consulté le 23 novembre 2022).
- [168] S. Kortagere, « Novel Molecules To Treat Chronic Central Nervous System Toxoplasmosis », *J. Med. Chem.*, vol. 60, n° 24, p. 9974-9975, déc. 2017, doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01663.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite 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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبحل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنا أقصر أبداً 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 أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 048

أهمية مصل داء المقوسات في تقييم الزرع الكلوي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2023 / 05 /

من طرفه

السيدة نجوى المختاري

المزادة في 27 يونيو 1998 بطنجة

صيدلانية داخلية بالمركز ألتشفايي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل دبلوم

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: داء المقوسات ، تقييم ما قبل الزرع ، الأمصال ، ELISA.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة

السيد عبد القادر بالمكي
استاذ في علم الدم

مدير الأطروحة

السيد بدر الدين لميموني
أستاذ في علم الطفيليات

عضو

السيد دريس القباج
استاذ في أمراض الكلى

عضو

السيدة حفيظة الناوي
أستاذة في علم الطفيليات

عضو

السيدة مريم يكن
أستاذة في علم الطفيليات