



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



Année : 2021

Thèse N° : 248

TRAITEMENT D'INDUCTION EN TRANSPLANTATION RÉNALE : EXPÉRIENCE DU SERVICE DE NÉPHROLOGIE DE L'HÔPITAL IBN SINA DE RABAT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / /

PAR :

Madame El Hajji Oumayma

Née le 06 Mai 1996 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Transplantation rénale ; Basiliximab ; Globuline antithymocytaire ; Rejet aigu ; Infection

Membres du Jury :

Madame R. BAYAHIA

Professeur de Néphrologie

Monsieur T. BOUATTAR

Professeur de Néphrologie

Madame N. OUZEDDOUN

Professeur de Néphrologie

Monsieur Y. NOUINI

Professeur d'Urologie

Monsieur D. EL KABBAJ

Professeur de Néphrologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

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 AbdelmajidBELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

| | |
|--------------------------|---|
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| Pr. SETTAF Abdellatif | Pathologie Chirurgicale |

Décembre 1989

| | |
|--------------------------------|--|
| Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u> |
| Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |

Janvier et Novembre 1990

| | |
|---------------------|--------------------------|
| Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

| | |
|--|--|
| Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u> |
| Pr. BAYAHIA Rabéa | Néphrologie |
| Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif | Chirurgie Générale |
| Pr. BENSOUDA Yahia | Pharmacie galénique |
| Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique | <u>Méd.Chef Maternité des Orangers</u> |
| Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| Pr. SOULAYMANI Rachida | Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u> |
| Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique ___ |

Décembre 1992

| | |
|----------------------------|---|
| Pr. AHALLAT Mohamed | Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u> |
| Pr. BENSOUDA Adil | Anesthésie Réanimation |
| Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie |
| Pr. CHRAIBI Chafiq | Gynécologie Obstétrique |
| Pr. EL OUAHABI Abdessamad | Neurochirurgie |
| Pr. FELLAT Rokaya | Cardiologie |
| Pr. JIDDANE Mohamed | Anatomie |
| Pr. TAGHY Ahmed | Chirurgie Générale |
| Pr. ZOUHDI Mimoun | Microbiologie |

*Enseignants Militaires

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

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

Mars 1994

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

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

Décembre 1996

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

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

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

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

*Enseignants Militaires

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

Novembre 1998

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd
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

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

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - Directeur Hôp.Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
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

Est

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - ***Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa***
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale ***Directeur Hôpital Ibn Sina***
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique ***V-D chargé Aff Acad.***

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie ***Dir.-Adj. HMI Mohammed V***
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

*Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
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. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie

*Enseignants Militaires

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
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. ACHOUR Abdessamad*

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
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
Chirurgie générale

*Enseignants Militaires

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ezzohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 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 *

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*Enseignants Militaires

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 Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
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
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

*Enseignants Militaires

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 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
Pr. RAISSOUNI Maha *

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahti
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

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

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*Enseignants Militaires

| | |
|--------------------------------------|--|
| Pr. DINI Nouzha * | Pédiatrie |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANIMohamed Ali | Anesthésie Réanimation |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa | Radiologie |
| Pr. ELFATEMI Nizare | Neuro-chirurgie |
| Pr. EL GUERROUJ Hasnae | Médecine Nucléaire |
| Pr. EL HARTI Jaouad | Chimie Thérapeutique |
| Pr. EL JAOUDI Rachid * | Toxicologie |
| Pr. EL KABABRI Maria | Pédiatrie |
| Pr. EL KHANNOUSSI Basma | Anatomie Pathologique |
| Pr. EL KHLOUFI Samir | Anatomie |
| Pr. EL KORAICHI Alae | Anesthésie Réanimation |
| Pr. EN-NOUALI Hassane * | Radiologie |
| Pr. ERRGUIG Laila | Physiologie |
| Pr. FIKRI Meryem | Radiologie |
| Pr. GHFIR Imade | Médecine Nucléaire |
| Pr. IMANE Zineb | Pédiatrie |
| Pr. IRAQI Hind | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Pr. KABBAJ Hakima | Microbiologie |
| Pr. KADIRI Mohamed * | Psychiatrie |
| Pr. LATIB Rachida | Radiologie |
| Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra | Médecine Interne |
| Pr. MEDDAH Bouchra | Pharmacologie |
| Pr. MELHAOUI Adyl | Neuro-chirurgie |
| Pr. MRABTI Hind | Oncologie Médicale |
| Pr. NEJJARI Rachid | Pharmacognosie |
| Pr. OUBEJJA Houda | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. OUKABLI Mohamed * | Anatomie Pathologique |
| Pr. RAHALI Younes | Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i> |
| Pr. RATBI Ilham | Génétique |
| Pr. RAHMANI Mounia | Neurologie |
| Pr. REDA Karim * | Ophtalmologie |
| Pr. REGRAGUI Wafa | Neurologie |
| Pr. RKAIN Hanan | Physiologie |
| Pr. ROSTOM Samira | Rhumatologie |
| Pr. ROUAS Lamiaa | Anatomie Pathologique |
| Pr. ROUIBAA Fedoua * | Gastro-Entérologie |
| Pr SALIHOUN Mouna | Gastro-Entérologie |
| Pr. SAYAH Rochde | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. SEDDIK Hassan * | Gastro-Entérologie |
| Pr. ZERHOUNI Hicham | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. ZINE Ali * | Traumatologie Orthopédie |

*Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE AbdedaimHatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*Enseignants Militaires

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

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

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI 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 Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie générale
Immunologie

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 Hyg
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

*Enseignants Militaires

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 Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
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. ZIDOUEH Saad *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

*Enseignants 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 |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbès | Pharmacologie |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biologie moléculaire/Biotechnologie |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| Pr. RIDHA Ahlam | Chimie |
| Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |

PROFESSEURS HABILITES

| | |
|--------------------------------|---------------------------|
| Pr BENZID Hanane | Chimie |
| Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia | Biochimie-chimie |
| Pr DOUKKALI Anass | Chimie Analytique |
| Pr. EL JASTIMI Jamila | Chimie |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| Pr LYAHYAI Jaber | Génétique |
| Pr OUADGHIRI Mouna | Microbiologie et Biologie |
| Pr RAMLI Youssef | Chimie |
| Pr SERRAGUI Samira | Pharmacologie |
| Pr TAZI Ahnini | Génétique |
| Pr. YAGOUBI Maamar | Eau, Environnement |

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

***Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR***

*Enseignants Militaires



Dédicaces



Toutes les lettres ne sauront trouver les mots

Qu'il faut... ..

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect et la reconnaissance.

Aussi, c'est tout simplement que :

Je dédie cette thèse à ... ✍



À

ALLAH

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés ce qui m'a permis de mener à bien ce travail.

Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

À mon très cher père Abdelilah El Hajji

*Tous les mots ne sauraient exprimer mes respects, ma reconnaissance et
mon profond amour envers vous.*

*Vous avez été et vous serais toujours ma référence, mon école de
patience, de confiance et de persévérance.*

*Ce travail est le résultat de l'esprit de sacrifice dont vous avez fait
preuve, de l'encouragement et le soutien que vous ne cessez de
manifester j'espère que vous y trouverez les fruits de votre semence et le
témoignage de ma grande fierté de vous avoir comme père.*

*Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma
reconnaissance éternelle et de mon infini amour.*

*J'implore Dieu, tout puissant, de vous accorder une bonne santé, une
longue vie et beaucoup de bonheur.*

À ma très chère mère Ouafae Slimani

*Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur
des sentiments que j'éprouve pour vous.*

*Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice, vous avez
guetté mes pas, et m'avez couvé de prière et de bénédiction qui m'ont été
d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande
affection et ma profonde reconnaissance.*

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

*Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue
vie.*

Reconnaissante et amoureuse à jamais.

À ma sœur Chaymâe El Hajji

Une sœur comme toi on ne peut trouver nulle part ailleurs, tu comptes énormément pour moi, je n'oublierais jamais ton encouragement et ton soutien le long de mes études.

Puisse Allah te protéger, garder et renforcer notre fraternité.

Je te souhaite beaucoup de succès, de prospérité et une vie pleine de joie et de bonheur.

À ma défunte grand-mère maternelle Aicha Guessous

Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.

À mon cher mari Abdoullah Tounsi

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que
j'ai toujours eu pour toi.*

*Tu m'as toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ce qui m'a
permis de réaliser le rêve tant attendu.*

*Merci d'avoir donné un sens à ma vie. Merci pour ton soutien qui fut
une lumière dans tout mon parcours.*

*Je te dédie ce travail qui est aussi le tien, en implorant Allah le tout
puissant de nous accorder une longue vie de bonheur, de prospérité et de
réussite, en te souhaitant le brillant avenir que tu mérites et de nous
réunir dans l'au-delà inchaALLAH.*

Je t'aime tout simplement....

*À mon oncle Sedik, ma tante Rajae et ma tante Souad et sa famille
A une famille au sein de laquelle je me suis toujours senti chez moi et
qui m'ont toujours considéré comme leur enfant. Les expressions me
trahissent, et ne peuvent exprimer mon attachement, mon amour et ma
gratitude pour vous.*

*Qu'il me soit permis de vous exprimer à travers ce travail, mon respect
et ma vive reconnaissance.*

À toute ma famille El Hajji

*Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération
pour votre soutien et encouragements.*

Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

À mes beaux-parents Faiçal Tounsi et Hakima Benosmane

Vous m'avez accueilli les bras grands ouverts, je vous remercie pour tout le soutien, la sympathie et l'amour que vous m'accordez.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect envers vous.

Que Dieu le tout puissant vous comble de santé, de bonheur.

À mes beaux-frères Ismail, Othman et Aissam

ℒ

À mes belles-sœurs Fatima, Tahira, Soundous et Meriem

Je profite de la présente occasion pour vous remercier pour tout le soutien, et les encouragements dans vous avez fait preuve envers moi.

Que Dieu le tout puissant vous comble de santé, de bonheur.

À

Mes collègues et amis (es)

*Lamia Grine, Khaoula Ben Hammad, Rime Ben Achour, Houda El
Hiouy, Ilham Ben Ahmida, Adam Benmadani, Mohammed Berrahal et
vous encore êtes nombreux*

En souvenir de tous les moments qu'on a passé ensemble.

Votre amitié et votre gentillesse ont été pour moi un grand soutien.

*Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé, de
bonheur et de réussite.*



À tous ceux dont l'oubli du nom n'est guère celui du cœur.

*À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.*

À Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

*À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer
leurs souffrances.*



Remerciements



À notre maitre et présidente de thèse

Madame R. BAYAHYA

Professeur de Néphrologie à l'hôpital Ibn Sina de Rabat

C'est pour moi un grand honneur de vous voir présider cette thèse.

*Ce travail est une occasion pour moi d'apprécier vos qualités humaines
et professionnelles.*

*Qu'il me soit permis de vous remercier et de vous exprimer mon estime et
profond respect.*

À notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur T. BOUATTAR

Professeur de Néphrologie à l'hôpital Ibn Sina de Rabat

*J'ai été touché par la bienveillance et la sympathie avec laquelle vous
m'avez accueilli.*

*Veillez accepter ma profonde gratitude pour l'aide considérable que
vous m'avez apporté.*



À Notre maître et juge de thèse

Madame N. OUZEDDOUN

Professeur de Néphrologie à l'hôpital Ibn Sina de Rabat

*Durant mes années d'étude, j'ai eu la chance de vous avoir comme
enseignant et encadrant de stages cliniques.*

*Permettez-moi de vous témoigner mon respect et mon estime les plus
sincères.*



À notre maître et juge de thèse

Monsieur Y. NOUINI

Professeur d'Urologie à l'hôpital Ibn Sina de Rabat

*Je suis très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de
juger ce travail.*

*Veillez accepter l'expression de mon profond respect et ma
reconnaissance.*



À notre maitre et juge de thèse

Monsieur D. EL KABBAJ

Professeur de Néphrologie à l'hôpital Mohammed V de Rabat

*C'est avec amabilité et spontanéité que vous avez accepté de juger ce
travail.*

*Qu'il me soit permis à travers ce travail de vous témoigner mon estime
et ma redevance.*

LISTE DES ABREVIATIONS :

AC : Anticorps

ADCC : Cytotoxicité Cellulaire anticorps-dépendante

Ag : Antigène

ATG : Antithymoglobuline

Aza : Azathioprine

BKv : Virus BK

CAM : Molécules d'adhésion cellulaire

CsA : Ciclosporine A

CM : Cross Match

CMV : Cytomégalovirus

CPA : Cellules présentatrices des antigènes

DC : Décès censuré

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DP : Dialyse péritonéale

DSA : Donor-Specific Antibodies

DV : Donneur vivant

DEME : Donneur en état de mort en céphalique

DAMPS : Damage-associated molecular pattern

EBV : Virus d'Epstein-Barr

ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine

EPO : Erythropoïétine

ET : Ecart type

GB : Globules blanc

HBV : Virus de l'hépatite B

HCV : Virus de l'hépatite C

HHV8 : Herpès virus type 8

HLA : Antigènes des leucocytes humains

HTA : Hypertension artérielle

HSV : Herpès virus

IL-2R : Récepteur de l'interleukine2

Ig : Immunoglobuline

IMC : Indice de masse corporelle

IRA : Insuffisance rénale aigue

IRI : Lésion d'ischémie et de reperfusion

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRT : Insuffisance rénale terminale

IU : Infection urinaire

MFI : Mean fluorescence intensity

MHC : Complexe majeur d'histocompatibilité

MP : Méthylprednisolone

MMF : Mycophénolate mofétil

MRC : Maladie rénale chronique

PA : Pression artérielle

PCR : Polymerase Chain Reaction

PLT : Plaquette

RA : Rejet aigu

RRF : Reprise retarder de la fonction du greffon

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

Tac : Tacrolimus

TLR : Toll Like Receptors

LISTES DES TABLEAUX :

| | |
|---|----|
| Tableau I : Caractéristiques principales des agents immunosuppresseurs | 34 |
| Tableau II : Caractéristiques du traitement par l'ATG..... | 60 |
| Tableau III : Profil du donneur receveur selon le traitement d'induction..... | 62 |
| Tableau IV : Comparaison de la fonction du greffon en fonction du traitement d'induction | 72 |
| Tableau V : Profil du rejet en fonction du traitement d'induction..... | 74 |
| Tableau VI : Comparaison du taux d'infection virale en fonction du traitement d'induction | 80 |
| Tableau VII : Comparaison de l'ATG au Basiliximab..... | 85 |

LISTES DES FIGURES :

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Néphropathie initiale..... | 55 |
| Figure 2 : Comorbidités..... | 56 |
| Figure 3 : Type de donneur | 57 |
| Figure 4 : Profil de l'infection CMV chez le donneur et le receveur..... | 58 |
| Figure 5 : Nombre de mismatch..... | 59 |
| Figure 6 : Répartition des doses de l'ATG en fonction des jours après la TR .. | 61 |
| Figure 7 : Evolution des GB après TR | 64 |
| Figure 8 : Evolution des lymphocytes après TR | 65 |
| Figure 9 : Evolution des plaquettes après TR | 66 |
| Figure 10 : Evolution de l'hémoglobine après TR..... | 67 |
| Figure 11 : Evolution de la fonction rénale après TR | 68 |
| Figure 12 : Evolution de la protéinurie après TR..... | 69 |
| Figure 13 : Type d'infection au cours du 1er épisode infectieux..... | 70 |
| Figure 14 : Evolution de la créatinine en fonction du traitement d'induction ... | 73 |
| Figure 15 : Evolution du DFG en fonction du traitement d'induction | 74 |
| Figure 16 : Evolution des GB en fonction du traitement d'induction..... | 75 |
| Figure 17 : Evolution des lymphocytes en fonction du traitement d'induction. | 76 |
| Figure 18 : Evolution des plaquettes en fonction du traitement d'induction | 77 |
| Figure 19 : Evolution de l'hémoglobine selon le traitement d'induction | 78 |
| Figure 20 : Taux d'infections bactériennes la 1 ^{ère} année après la greffe en fonction du traitement d'induction..... | 79 |
| Figure 21 : Taux d'infections fongiques en fonction du traitement d'induction | 81 |



Sommaire

| | |
|--|----------|
| Introduction | 1 |
| Partie théorique | 3 |
| I. Généralités sur la transplantation rénale..... | 4 |
| A. Fonctions du rein | 4 |
| 1. Fonctions d'épuration et de régulation du milieu intérieur..... | 4 |
| 2. Fonctions endocrines | 5 |
| B. Insuffisance rénale chronique..... | 6 |
| C. Prise en charge de l'insuffisance rénal terminale..... | 7 |
| D. Aspects chirurgicaux de la transplantation rénale | 9 |
| 1. Modalité pratique du prélèvement rénal..... | 9 |
| 2. Transplantation rénale | 9 |
| a. Préparation du greffon..... | 9 |
| b. Implantation du greffon..... | 10 |
| II. Bases immunologiques du rejet de l'allogreffe..... | 14 |
| A. Rappel sur le système immunitaire..... | 14 |
| 1. Immunité innée | 15 |
| 2. Immunité adaptative | 15 |
| B. Allo antigènes impliqués dans le rejet de la greffe | 18 |
| C. Mécanisme de reconnaissance allogénique | 18 |
| 1. Reconnaissance directe..... | 18 |
| 2. Reconnaissance indirecte..... | 19 |
| 3. Reconnaissance semi-directe..... | 20 |
| D. Activation lymphocytaire | 20 |
| 1. Activation lymphocytaire T..... | 20 |
| 2. Activation lymphocytaire B | 23 |
| E. Phase effectrice du rejet d'allogreffe..... | 25 |
| 1. Phase de migration vers le greffon | 25 |
| 2. Phase d'agression du greffon..... | 26 |

| | | |
|------|---|-----------|
| F. | Niveaux de risque immunologique..... | 28 |
| III. | Bilan pré-greffe..... | 30 |
| IV. | Principes du traitement immunosuppresseur en transplantation rénale . | 33 |
| A. | Classification des immunosuppresseur (IS) | 33 |
| 1. | Niveau 1..... | 33 |
| 2. | Niveau 2..... | 33 |
| 3. | Niveau 3..... | 34 |
| B. | Traitement d'induction en transplantation rénale..... | 36 |
| 1. | Moyens | 36 |
| a. | Anticorps polyclonaux anti lymphocytaire | 37 |
| b. | Anticorps monoclonaux non déplétant dirigés contre l'IL2R..... | 39 |
| 2. | Effets secondaires et complications | 40 |
| a. | Effets secondaires..... | 40 |
| b. | Complications..... | 43 |
| 3. | Indications | 47 |
| | Partie pratique..... | 50 |
| I. | Matériel et méthodes..... | 51 |
| II. | Résultats..... | 55 |
| A. | Etude descriptive | 55 |
| 1. | Caractéristiques cliniques et épidémiologiques | 55 |
| 2. | Profile immunologique | 58 |
| 3. | Traitement d'induction | 60 |
| 4. | Traitement d'entretien | 63 |
| 5. | Complications..... | 63 |
| a. | Reprise retardée de la fonction du greffon..... | 63 |
| b. | Complications immunologiques..... | 63 |
| c. | Complications hématologiques | 63 |
| d. | Complications infectieuses..... | 70 |

| | |
|--|------------|
| e. Complications néoplasiques | 71 |
| 6. Survie du greffon et du patient | 71 |
| B. Etude analytique | 72 |
| 1. Evolution de la fonction du greffon | 72 |
| 2. Complications immunologiques | 74 |
| 3. Complications hématologiques | 75 |
| 4. Complication infectieuse | 79 |
| a. Infections bactériennes | 79 |
| b. Infections virales | 80 |
| c. Infections fongiques | 81 |
| 5. Complications néoplasiques | 81 |
| Discussion | 82 |
| I. Devenir de la fonction rénale..... | 83 |
| II. Complications immunologiques..... | 84 |
| A. Rejet aigu | 84 |
| B. DSA de novo..... | 87 |
| III. Complications hématologiques..... | 87 |
| IV. Complication infectieuse | 89 |
| A. Infections bactériennes | 89 |
| B. Infections virales..... | 89 |
| C. Infections fongiques..... | 91 |
| V. Complications néoplasiques | 91 |
| VI. Synthèse..... | 92 |
| Conclusion | 93 |
| Résumés..... | 95 |
| Annexes..... | 99 |
| Bibliographie..... | 105 |



Introduction

La transplantation rénale (TR) représente le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) car elle améliore la survie et la qualité de vie des patients par rapport à la dialyse [1].

Le traitement d'induction fait partie de la plupart des protocoles standards actuelles d'immunosuppression en TR, dont l'objectif principal est la prévention du rejet aigu (RA) en utilisant des doses réduites afin de limiter les effets secondaires [2, 3].

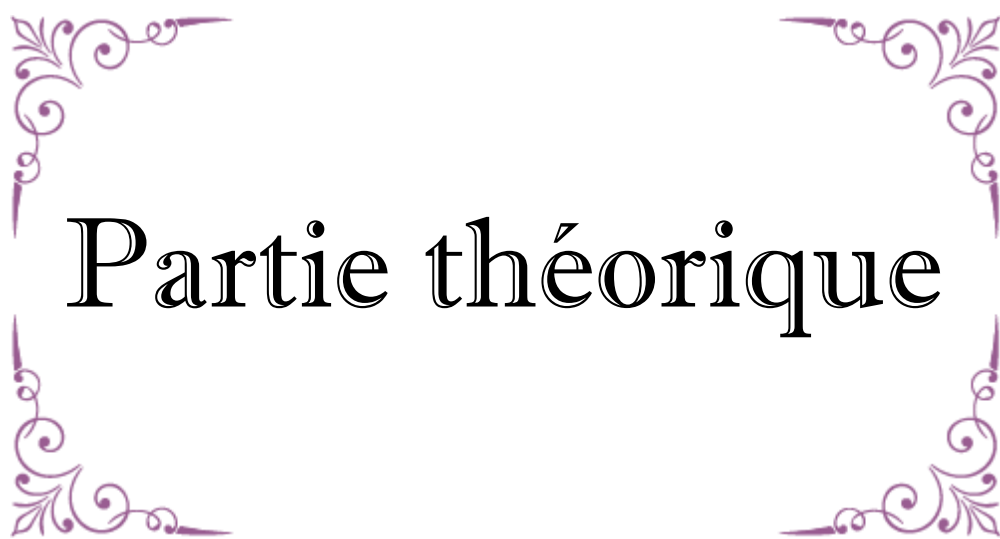
Le traitement d'induction fait appel à l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux dirigés contre les lymphocytes T en associant un traitement conventionnel à base de corticoïde, d'agent antiprolifératif et d'antagoniste des calcineurine.

Les anticorps sont classés en :

- Anticorps monoclonaux : daclizumab (zenapax®) qui est produit par la firme Roche et le **Basiliximab (Simulect®)** qui est produit par la firme Novartis.

- Anticorps poly clonaux : globulines antithymocytaires (**ATG®** Sanofi Aventis, ou Thymoglobuline®) et les antilymphoglobulines (ALG, appelés également ATG Frésenius)[4].

Le but de notre travail est d'étudier et de comparer les différents traitements d'induction utilisés chez les transplantés rénaux considérés à faible risque immunologique tant sur le plan d'efficacité et de tolérance.

A decorative border in a light purple color, consisting of four ornate, symmetrical floral corner pieces that frame the central text.

Partie théorique

I. Généralités sur la transplantation rénale

A. Fonctions du rein

L'être humain possède deux reins, mais il peut vivre avec un seul rein [5]. Cet organe a plusieurs fonctions que l'on peut classer en fonctions d'épuration et de régulation du milieu intérieur et en fonctions métaboliques

1. Fonctions d'épuration et de régulation du milieu intérieur

La formation de l'urine est un travail complexe effectué par les néphrons (unités fonctionnelles du rein) qui sont divisés en deux parties : le glomérule et le tubule. La formation de l'urine définitive est le résultat de la filtration glomérulaire, la réabsorption et la sécrétion tubulaire [5].

Suite à cette filtration glomérulaire, l'urine primitive est formée. Elle est constituée d'eau, d'électrolytes et de substances dissoutes de faible taille [6]. Elle est néanmoins privée des éléments du plasma sanguin non ultra-filtrables par les glomérules [6]. L'urine primitive subit des modifications tout au long du tubule. Elle est enrichie par des substances sécrétées tel que l'ammoniac : sécrétion tubulaire, ou perd, par réabsorption, d'autres substances, majoritairement l'eau et les sels minéraux : réabsorption tubulaire [7]. Cette fonction excrétrice essentielle du rein, qui assure l'élimination des déchets métaboliques non volatils, entre en jeu dans les régulations homéostatiques, particulièrement celles de l'eau, du chlorure de sodium (Na Cl) et du calcium (Ca) [7] assurant ainsi l'équilibre de l'organisme en minéraux et électrolytes.

2. Fonctions endocrines

Le rein est véritablement un organe endocrine car il synthétise et sécrète la rénine, l'érythropoïétine (EPO), les kallikréines, les prostaglandines et aussi le métabolite actif de la vitamine D.

La rénine dont l'action principale est l'hydrolyse spécifique de l'angiotensinogène circulant produisant ainsi l'angiotensine I. Sous l'effet de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA), l'angiotensine I est hydrolysée en angiotensine II. Cet octapeptide formé est un puissant vasoconstricteur qui se lie à ses récepteurs vasculaires, cardiaques et rénaux et stimule la production de catécholamines et d'aldostérone. L'angiotensine II module la réabsorption tubulaire du sodium et donc la régulation hydrominérale. Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) est responsable du contrôle de la pression artérielle (PA) ainsi que de l'équilibre hydrominéral.

Le rein est également responsable de la régulation du métabolisme du Calcium et des phosphates notamment par la synthèse du dérivé actif de la vitamine D. La vitamine D est hydroxylée une première fois en 25-hydroxycholécalférol (calcidiol), au niveau du foie et une deuxième fois au niveau du rein en 1,25-dihydroxycholécalférol (calcitriol) qui est le dérivé actif. Le calcitriol diminue la réabsorption tubulaire du Calcium et augmente celle des phosphates, permettant ainsi de garder le capital Ca Par ailleurs, il est responsable de l'augmentation de l'absorption intestinale du Ca et des phosphates augmentant ainsi leur utilisation dans la minéralisation du tissu osseux [8].

L'érythropoïétine est une hormone glycoprotéique synthétisée par les cellules péri-tubulaires rénales. C'est un facteur de croissance qui stimule, au niveau de la moelle osseuse, l'érythropoïèse et notamment la prolifération et la différenciation des cellules de la lignée rouge [9].

B. Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique (IRC), est une perte progressive et irréversible des fonctions des reins [10]. L'IRC est définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/1,73m² de surface corporelle. En 2002, le Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (programme du National Kidney Foundation NKF aux États-Unis), a publié les premières directives définissant la MRC, indépendamment de sa cause, basées sur un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m² ou une atteinte rénale s'étalant sur trois mois ou plus (anomalies morphologiques à l'échographie, anomalies histologiques sur biopsie rénale, ou anomalies biologiques : albuminurie, protéinurie clinique, hématurie..)[11].

Le diagnostic de l'IRC est souvent tardif du fait qu'elle peut rester asymptomatique durant une longue période avec un DFG allant jusqu'à 15 ml/min/1,73m² [12].

Les étiologies de l'IRC sont nombreuses. Classés comme pathologies rénales primitives et d'autres sont secondaire à des maladies générales tel que le diabète, l'hypertension artérielle (HTA), les maladies systémiques (amylose, lupus, vascularites) et quelques hémopathies malignes. Parmi les pathologies rénales, les néphropathies diabétique et hypertensive représentent les maladies les plus fréquentes conduisant à l'IRC, ensuite les néphrites interstitielles chroniques :

obstructives, infectieuses, toxiques et iatrogènes. La polykystose rénale est la plus répandue des maladies héréditaires conduisant à l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) [13-15].

C. Prise en charge de l'insuffisance rénale terminale

La prise en charge de l'insuffisance rénale terminale (IRCT) nécessite soit le recours à l'épuration extra rénale ou à la transplantation rénale.

La TR reste la modalité thérapeutique optimale de l'IRCT. Par rapport à la dialyse, elle a l'avantage de rétablir complètement les fonctions endocrines et métaboliques du rein. Elle offre au patient une survie plus longue, une meilleure qualité de vie (une vie presque normale) et plus d'autonomie dans la vie quotidienne [16, 17].

La TR, est l'intervention chirurgicale qui consiste à greffer un rein sain prélever sur un donneur. Il s'agit d'une avancée médicale permettant aux insuffisants rénaux chroniques de poursuivre une vie quasi normale [18].

La TR représente de nos jours, le traitement de suppléance de l'IRCT le plus efficace et le moins coûteux. En effet, au-delà de la première année, une greffe rénale fonctionnelle est considérée comme dix fois plus économique que l'hémodialyse [19].

Plusieurs études définissent l'efficacité de ce traitement par l'amélioration de la qualité de vie du patient greffé et de son espérance de vie ainsi que sa réinsertion socioprofessionnelle. C'est au cours de la phase d'installation de l'IRC que le patient doit être informé sur les deux possibilités thérapeutiques (dialyse et greffe) [20, 21]. Les recommandations internationales sont en faveur de la

transplantation du fait qu'elle présente un taux de réussite élevé. En effet, à la fin de la première année de greffe, la plupart des patients sont vivants avec un greffon fonctionnel. Les stratégies immunosuppressives jouent un rôle important dans cette réussite [22, 23].

La greffe rénale repose sur la notion de "don" qui désigne de nos jours l'acte de prélèvement d'une partie du corps humain dans un but thérapeutique [24]. Le greffon peut provenir d'un donneur vivant(DV), d'un donneur en état de mort encéphalique (DEME) ou d'un donneur à cœur arrêté [25]. Le DV est comme son appellation l'indique, une personne vivante et en bonne santé qui offre un de ses reins à un insuffisant rénal chronique de son entourage. En cas de DEME par rapport au DV , la réanimation a pour but de maintenir les organes vitaux fonctionnels jusqu'à ce que les équipes médicales soient prêtes et que le receveur soit choisi, selon des critères médicaux, parmi les patients inscrits sur la liste des candidats à la greffe rénale [26]. En ce qui concerne le donneur à cœur arrêté, il s'agit d'un sujet en arrêt cardiaque irréversible [25].Actuellement, la transplantation avec un greffon provenant d'un DV offre au receveur la meilleure garantie d'avoir un organe de très bonne qualité [27].

Le receveur doit être impérativement bien préparé dans le sens où il doit être informé de manière objective concernant les avantages et les risques de la transplantation rénale. Un bilan médical complet est réalisé. Il a pour but d'éliminer toute contre-indication à la greffe, définitive ou transitoire, et de prévenir tout événement qui pourrait se produire en post greffe du fait de l'immunosuppression.

D. Aspects chirurgicaux de la transplantation rénale

1. Modalité pratique du prélèvement rénal

En cas de DEME, le prélèvement s'intègre généralement dans le cadre d'un prélèvement multi-organes.

Lorsqu'il s'agit d'un donneur vivant, soit une équipe chirurgicale prélève le rein tandis qu'une autre équipe prépare le receveur, soit le même chirurgien assure successivement le prélèvement puis la transplantation.

Le prélèvement peut être effectué à ciel ouvert ou par coelioscopie, il consiste au prélèvement d'un rein en préservant au maximum son système vasculaire et sa voie excrétrice. Il est recommandé de prélever le rein gauche en raison de la longueur de la veine rénale, car une veine courte expose au risque de thrombose en l'absence de variantes anatomiques. Le délai d'ischémie du greffon est ainsi, en règle, très court (inférieur à trois heures), si bien que la reprise de diurèse et celle de fonction du greffon sont immédiates et les complications réduites au minimum[28].

2. Transplantation rénale

a. Préparation du greffon

Elle se fait stérilement au bloc opératoire dans le site greffeur, juste avant la greffe. Elle peut contre-indiquer la greffe si elle révèle des anomalies incompatibles avec une greffe de qualité (tumeur passée inaperçue ou anomalie vasculaire, ou rein trop détérioré). Le premier temps consiste à « reperfusé » le greffon par du produit de préservation dans l'artère rénale. Puis la préparation consiste à retirer toute la graisse périrénale qui n'aurait pas été déjà retirée lors du prélèvement pour libérer le parenchyme du rein.

Le pédicule est ensuite disséqué, et la veine et l'artère principales sont libérées.

A droite, la veine rénale, qui est anatomiquement courte, doit être allongée en utilisant le patch de veine cave toujours prélevé simultanément à la veine.

A gauche, la veine rénale est anatomiquement longue, et il n'est pas utile de l'allonger.

A droite comme à gauche, l'artère rénale est prélevée avec le segment aortique attenant à l'ostium (patch). La présence d'un athérome calcifié sténosant parfois le calibre de l'artère rend quelquefois nécessaire la section de l'artère en zone « saine » en amont de l'ostium. La dernière partie consiste à libérer l'uretère en épargnant le tissu péri-urétéral et toute la graisse autour du bassin et pour en préserver la vascularisation. Une fois préparé, le rein est prêt à être greffé.[28]

b. Implantation du greffon

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

En cas de première greffe, on choisit le plus souvent une implantation en fosse iliaque droite (Fig.a), dans la mesure où l'axe vasculaire iliaque est moins profond, donc plus accessible, à droite, alors que la veine iliaque primitive n'est pas ou peu accessible à gauche. Certains choisissent néanmoins de greffer les reins droits à gauche et vice versa pour éviter que les vaisseaux ne se croisent et pour garder la voie excrétrice en avant du 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 la situation la plus naturelle pour un bon positionnement des vaisseaux. Selon leur disposition et la présence éventuelle de calcifications artérielles, l'anastomose artérielle est faite à un niveau variable sur l'artère iliaque primitive ou externe du receveur. La veine rénale est abouchée par anastomose termino-latérale à la veine iliaque du receveur. L'anastomose artérielle est confectionnée ensuite. Selon la longueur des vaisseaux et la présence éventuelle d'athérome chez le receveur, l'artère rénale du greffon est abouchée par anastomose termino-latérale à l'artère iliaque primitive ou externe, ou par anastomose terminoterminal à l'artère hypogastrique. Après vérification de l'étanchéité des anastomoses, les clamps sont lâchés, et le rein se vascularise. La qualité et l'homogénéité de la revascularisation et la fermeté du greffon sont notées.

La technique de réimplantation de l'uretère du greffon varie en fonction de l'équipe chirurgicale, des antécédents urologiques, des anomalies du bas appareil ou de l'existence d'un reflux vésico-urétéral. Le plus souvent, l'uretère est réimplanté dans la vessie grâce à un montage anti reflux de type Lich Gregoir, tandis qu'une sonde en double J est laissée en place. Une anastomose urétéro-urétérale peut également être faite, mais cette technique nécessite que l'uretère propre du receveur soit bien vascularisé et sans reflux. Une ligature simple de l'uretère propre en amont de l'anastomose est en règle suffisante.

En cas de deuxième greffe, le côté vierge est largement conseillé, donc le plus souvent à gauche. L'anastomose veineuse est plus difficile car la veine iliaque est beaucoup moins facilement mobilisable.

Le traitement immunosuppresseur est débuté avant la transplantation, par voie intraveineuse. Dès que les anastomoses vasculaires sont effectuées, le patient reçoit un remplissage vasculaire abondant (moins de 10 % du poids sec) associé à une injection de furosémide au moment du retrait du clamp en cas de transplantation avec le rein d'un donneur décédé, de manière à favoriser une reprise rapide de la diurèse. La durée d'intervention est de deux à trois heures. Une antibiothérapie prophylactique est administrée avant l'incision de la peau : cette mesure a permis de réduire considérablement les complications postopératoires liées aux infections de paroi [28].

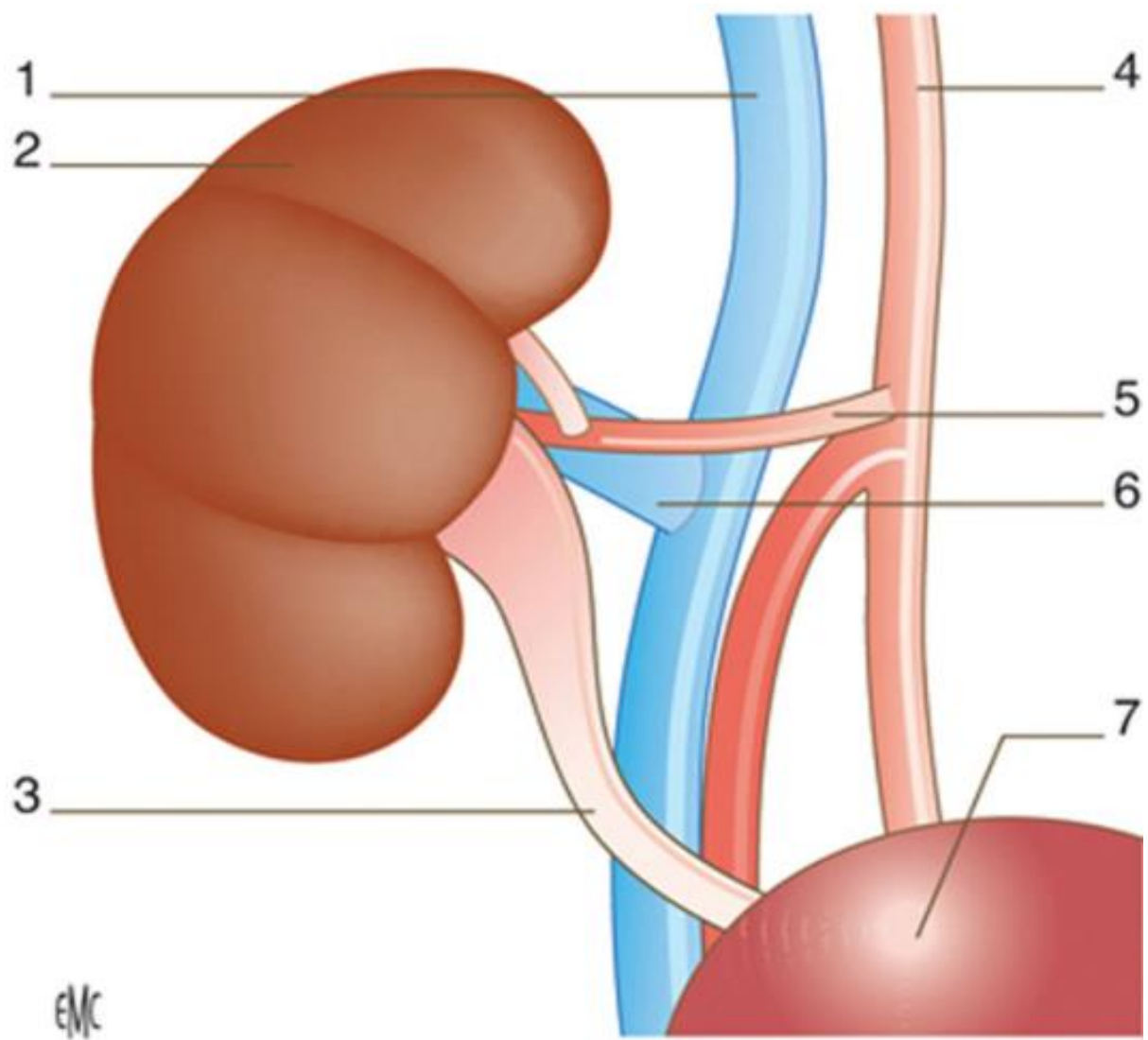


Fig. a. Schéma du rein transplanté dans la fosse iliaque droite

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

II. Bases immunologiques du rejet de l'allogreffe

Une transplantation entre individus génétiquement différents mais appartenant à la même espèce est définie comme une allogreffe ou une greffe allogénique. En absence d'immunosuppression, les greffes allogéniques aboutissent au rejet.

- La réponse du système immunitaire vis-à-vis d'un organe transplanté se produit en trois phases distinctes :

- ✓ La phase de reconnaissance des allo antigènes,
- ✓ L'activation des lymphocytes spécifiques d'antigènes
- ✓ Et enfin la phase effectrice qui aboutit, en l'absence d'immunosuppression (IS), au rejet.

- Les lymphocytes T jouent un rôle majeur dans la réaction allogénique qui est à la base du rejet le plus fréquent, le rejet aigu à médiation lymphocytaire T[2].

A. Rappel sur le système immunitaire

La séquence des événements conduisant au rejet de greffe allogénique est complexe et utilise les composants de l'immunité innée et adaptative[29] (Fig. b).

1. Immunité innée

La contribution de l'immunité innée dans le rejet d'allogreffe a été suspectée des 1994 puis confirmée plus tard par de nombreux travaux [30]. L'ischémie et la reperfusion du rein génèrent des dérivés de l'oxygène (O_2^- , H_2O_2 , OH^-) appelés Reactive Oxygen Species (ROS) qui réalisent une véritable attaque oxydative (Fig. c). Cette attaque aboutit à la nécrose, l'apoptose cellulaire et à la libération de molécules appelées Damage Associated molecular pattern (DAMPs) comme les protéines High Mobility Group Box 1 (HMGB1) et Heat Shock Protein (HSP). Les DAMPs sont les ligands des récepteurs de l'immunité innée : les Toll Like Receptor (TLR). Ils sont exprimés dans le rein par les cellules dendritiques, les cellules endothéliales vasculaires, les monocytes, les cellules tubulaires épithéliales et les cellules mésangiales. Les TLR jouent un rôle important dans l'initiation du rejet d'allogreffe. Les cellules dendritiques immatures du greffon vont reconnaître les DAMPs par l'intermédiaire de leur TLR et devenir matures. Elles expriment alors les molécules HLA de classe II, les molécules de costimulation, comme B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86) et vont sécréter des cytokines. Par ailleurs, l'activation des TLR sur les cellules endothéliales vasculaires augmente l'expression des chémokines, des sélectines et donc l'infiltration par les leucocytes, créant ainsi un environnement inflammatoire dans le parenchyme du greffon[2].

2. Immunité adaptative

Elle prend le relais de l'immunité innée et intervient dans la reconnaissance de l'Ag, l'activation des lymphocytes T, l'infiltration du greffon et l'agression des cellules parenchymateuses[2].

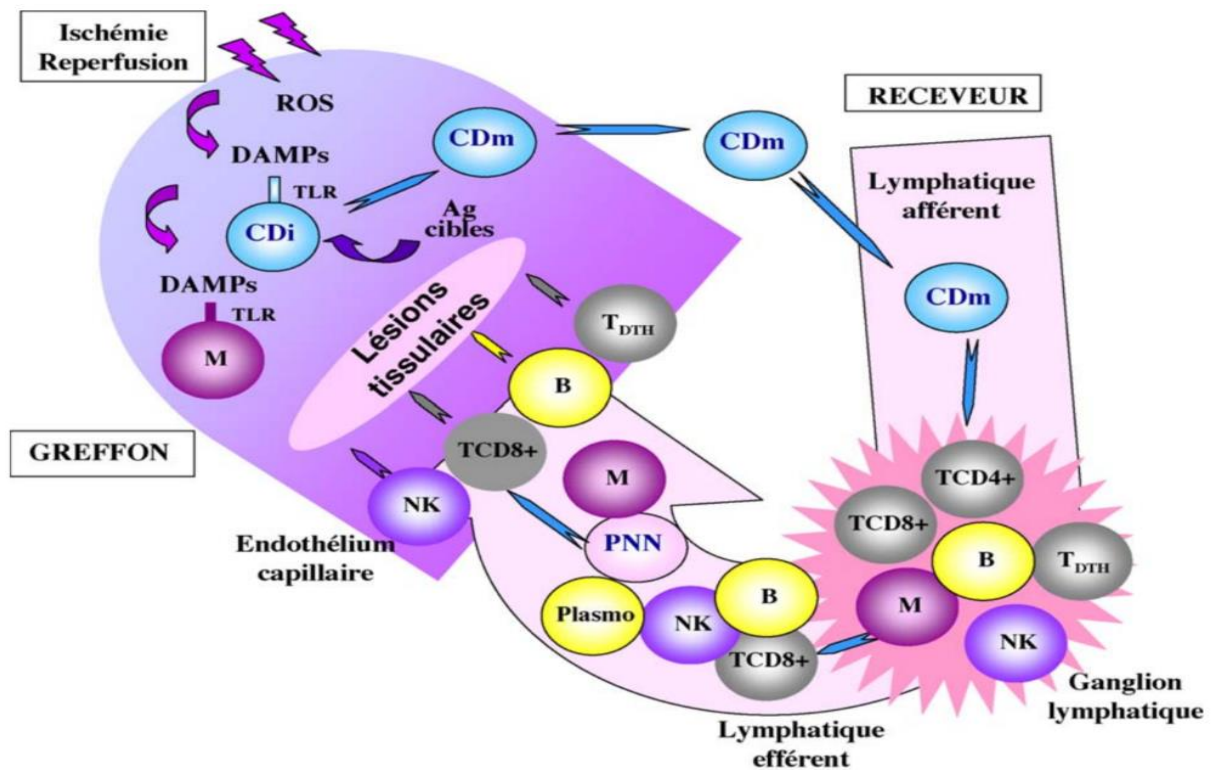


Fig. b. L'ischémie et la reperfusion du rein génèrent des dérivés de l'oxygène, les Reactive Oxygen Species (ROS) qui réalisent une attaque oxydative des cellules, suivie de la libération des Damage Associated molecular patterns (DAMPs), qui sont les ligands des Toll Like Receptors (TLR). La liaison des DAMPs aux TLR active les cellules de l'immunité innée comme les cellules dendritiques qui migrent vers les ganglions lymphatiques du receveur et présentent les antigènes cibles aux lymphocytes T CD4+. Ces derniers s'activent à leur tour, prolifèrent, synthétisent des cytokines et agissent directement ou indirectement sur les cellules effectrices (lymphocytes TCD8+, lymphocytes T DTH, lymphocytes B, cellules NK, macrophages). L'ensemble des cellules activées quitte le ganglion et migre vers le greffon pour l'infiltrer et induire sa destruction. ROS : Reactive Oxygen Species, DAMPs : Damage Associated molecular pattern, TLR : Toll Like Receptor, CDi : cellule dendritique immature, CDm : cellule dendritique mature, M : macrophage, B : lymphocyte B, Plasmoc : plasmocyte, PNN : polynucléaire neutrophile, cellule NK : cellule natural killer, T DTH : lymphocyte T implique dans l'hypersensibilité retardée (delayed type hypersensitivity), T CD4+: lymphocyte T CD4+, T CD8+ : lymphocyte T CD8+, Ag : antigène [2].

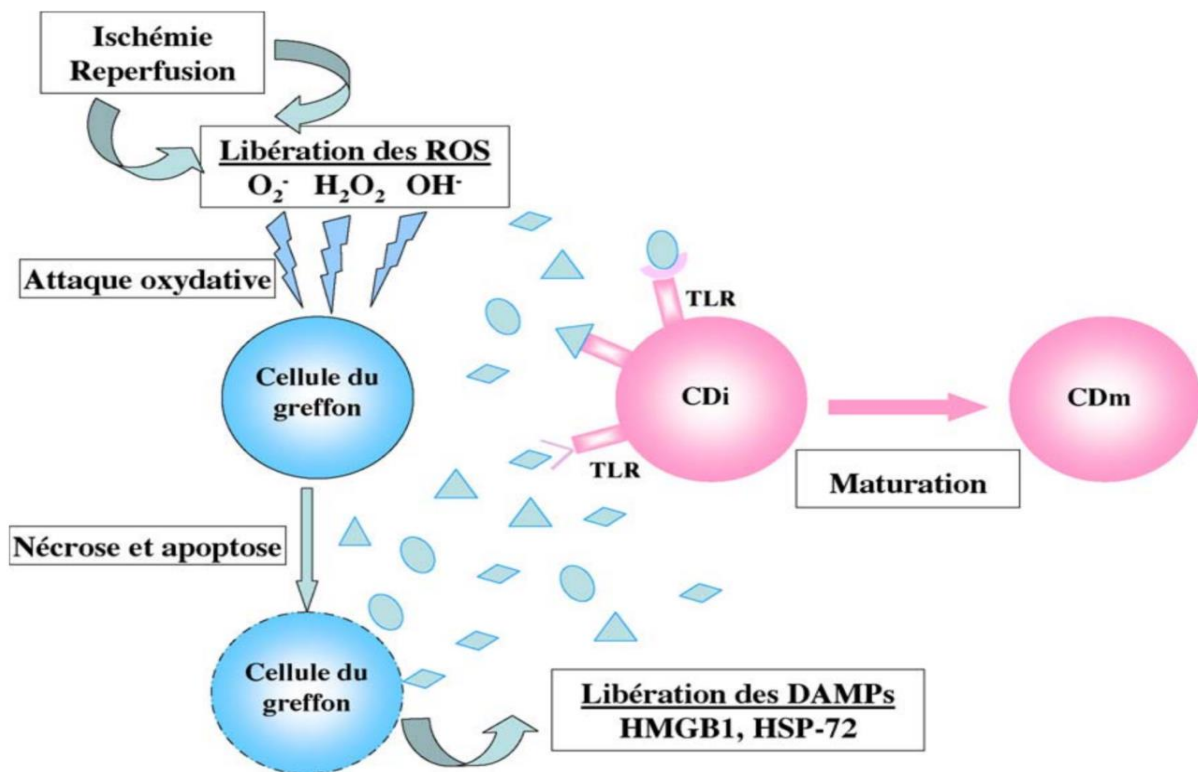


Fig.c. Les lésions engendrées lors de l'ischémie et de la reperfusion du rein initient les mécanismes de l'immunité innée. Ces lésions induisent rapidement la libération de dérivés de l'oxygène (O_2^- , H_2O_2 , OH^-) appelés Reactive Oxygen Species (ROS) qui réalisent une véritable attaque oxydative des cellules du greffon. Progressivement, cette attaque aboutit à la nécrose, l'apoptose cellulaire et à la libération de molécules appelées Damage Associated molecular pattern (DAMPs), comme les protéines High Mobility Group Box 1 (HMGB1) et Heat Shock Protein (HSP). Les DAMPs sont les ligands des récepteurs de l'immunité innée, les TLR, qui sont exprimés dans le rein par plusieurs cellules dont les cellules dendritiques. Les cellules dendritiques immatures du greffon vont donc reconnaître les DAMPs par l'intermédiaire de leur Toll Like Receptor (TLR) et devenir matures. Ces cellules activées migrent ensuite vers les organes lymphoïdes secondaires du receveur pour présenter les allo antigènes du donneur aux lymphocytes T du receveur. ROS: Reactive Oxygen Species, O_2^- , H_2O_2 , OH^- , DAMPs: Damage Associated molecular pattern, HMGB1: High Mobility Group Box 1, HSP: Heat Shock Protein, TLR: Toll Like Receptor, CDi: cellule dendritique immature, CDm: cellule dendritique mature [2].

B. Allo antigènes impliqués dans le rejet de la greffe

Le rejet d'allogreffe est contrôlé par des gènes de transmission mendélienne. Les gènes qui déterminent le devenir d'une greffe (rejet ou acceptation) sont essentiellement du CMH ou système HLA localisé sur le chromosome 6.

D'autres gènes situés en dehors du CHM peuvent influencer le devenir d'une allogreffe, et en premier lieu les antigènes du groupes sanguins ABO. En transplantation, la compatibilité pour les antigènes ABO est en principe nécessaire car les allo anticorps naturels préformés vis-à-vis de ces antigènes sont responsables de rejet hyper aigu, lié à l'expression des antigènes ABO par l'endothélium vasculaire du greffon.

D'autres antigènes peuvent être responsables en cas d'incompatibilité, de rejets moins sévères. Il s'agit des gènes mineurs d'histocompatibilité [31].

C. Mécanisme de reconnaissance allogénique

La reconnaissance par des cellules T d'un allo antigène est le premier d'une succession d'évènements qui conduit au rejet. Trois voies de reconnaissance sont actuellement connues.

1. Reconnaissance directe

Dans la présentation directe, les cellules dendritiques activées du donneur migrent vers les organes lymphoïdes secondaires du receveur et présentent les allo antigènes du donneur aux lymphocytes T du receveur. Ces antigènes sont reconnus sous forme de molécules membranaires intactes, non manipulées par les

cellules présentatrices (ce mode de reconnaissance n'obéit pas à la loi de restriction allogénique du complexe majeur d'histocompatibilité [CMH]). Ce sont principalement les cellules dendritiques du greffon qui jouent le rôle de cellule présentatrice d'antigènes (CPA) et déclenchent la réaction d'allogreffe. Cela s'explique par la plus grande densité d'antigènes HLA de classe II exprimés par les cellules dendritiques et par leur capacité à fournir des signaux de costimulation. Cette présentation directe représente 90 à 95 % de l'intensité de la réaction allogénique et explique la fréquence des épisodes de rejet aigu cellulaire durant la période post-greffe précoce. Cette voie d'allo reconnaissance directe serait un puissant stimulus pour l'induction de réponses d'hypersensibilité retardée et cytotoxique, surtout dans la phase précoce qui suit la transplantation.

2. Reconnaissance indirecte

Progressivement, les cellules dendritiques du receveur colonisent le greffon et remplacent celles du donneur. Elles captent localement les allo antigènes (majeurs ou mineurs) du donneur et les apprêtent. A leur tour, elles migrent vers les organes lymphoïdes secondaires pour présenter les peptides issus du donneur, par l'intermédiaire des molécules HLA de classe II du receveur, suivant les règles de restriction conventionnelles.

C'est la présentation indirecte qui progressivement remplace la présentation directe [32]. Elle peut être responsable de rejets aigus mais elle est surtout impliquée dans le rejet chronique (réaction allogénique persistante à bas bruit).

3. Reconnaissance semi-directe

Une troisième voie de présentation [33], dite semi-directe, découverte plus tardivement, stipule que les cellules dendritiques du receveur sont capables de capturer et de présenter sous forme non manipulée les molécules du CMH du donneur, à partir des cellules endothéliales du greffon [2].

D. Activation lymphocytaire

1. Activation lymphocytaire T

C'est au niveau des ganglions que les cellules dendritiques rencontrent les lymphocytes T CD4⁺ et leur présentent les antigènes cibles. L'activation de ces lymphocytes conduit à leur prolifération clonale et à la synthèse de cytokines qui agissent directement ou indirectement sur les cellules effectrices (lymphocytes B, lymphocytes T CD8⁺, macrophages, cellules NK. . .) intervenant dans la destruction du tissu cible.

L'activation des lymphocytes T CD4⁺ se fait par l'intermédiaire de quatre signaux (Fig. d.) :

- **Le signal 1** : initié par l'interaction du complexe T cell receptor (TCR)-CD3 du lymphocyte T avec un peptide antigénique apprêté lié à une molécule HLA de classe II à la surface de la cellule dendritique. Le TCR assure la fonction de reconnaissance du complexe peptide-molécule HLA, la fonction de transduction revenant à la molécule CD3. Cette dernière, par le biais de protéines tyrosines kinases (lck et ZAP 70), initie trois voies de signalisation : la voie de la calcineurine, la voie des MAP kinases et la voie utilisant la protéine kinase C. Ces voies activent des facteurs de transcription (respectivement, le nuclear activating

factor [NFAT], l'activator-protein 1 [AP-1] et le facteur nucléaire kB [NF-kB]) qui vont induire l'expression de l'IL2, de la chaîne α (CD25) du récepteur de l'IL2 et du CD154. La liaison du CD154 à son ligand, le CD40, sur la CPA augmente l'expression des molécules CD80 et CD86. Ce premier signal permet au lymphocyte T CD4+ de passer de la phase G0 à la phase G1 du cycle cellulaire.

- **Le signal 2** est un signal de costimulation qui vient renforcer le premier signal. Il est fourni essentiellement par les interactions entre des molécules membranaires complémentaires, situées sur le lymphocyte T (CD28) et la CPA (CD 80/86). L'action coordonnée des signaux 1 et 2 permet la synthèse de protéines d'activation lymphocytaire, comme l'interleukine 2 (IL2) et la chaîne α du récepteur de l'IL2. L'association de cette chaîne α induite avec les chaînes β et γ (exprimées de façon constitutive) permet la formation du récepteur de haute affinité de l'IL2 qui est un trimère¹⁶.

- **Le signal 3** est induit par la fixation de l'IL2 sur son récepteur de haute affinité et permet la progression du cycle cellulaire (passage G1 à S). Cette fixation active l'une des trois voies de signalisation suivantes : la voie des MAP kinases, la voie Janus kinase3/protéines STAT5 et la voie de la phosphoinositide-3-kinase (PI-3K) impliquant la kinase mammaliantarget of rapamycine (mTOR). L'activation de mTOR initie la traduction d'ARNm et la synthèse de protéines de progression du cycle cellulaire (c myc, ornithine decarboxylase). Le signal 3 peut également être induit par l'interaction de l'IL15 avec son récepteur dont les chaînes b et g sont identiques à celles du récepteur de l'IL2.

- Enfin, **le signal 4** correspond à l'étape de prolifération (phase M) faisant intervenir la synthèse d'ADN¹⁶⁻¹⁷ [2].

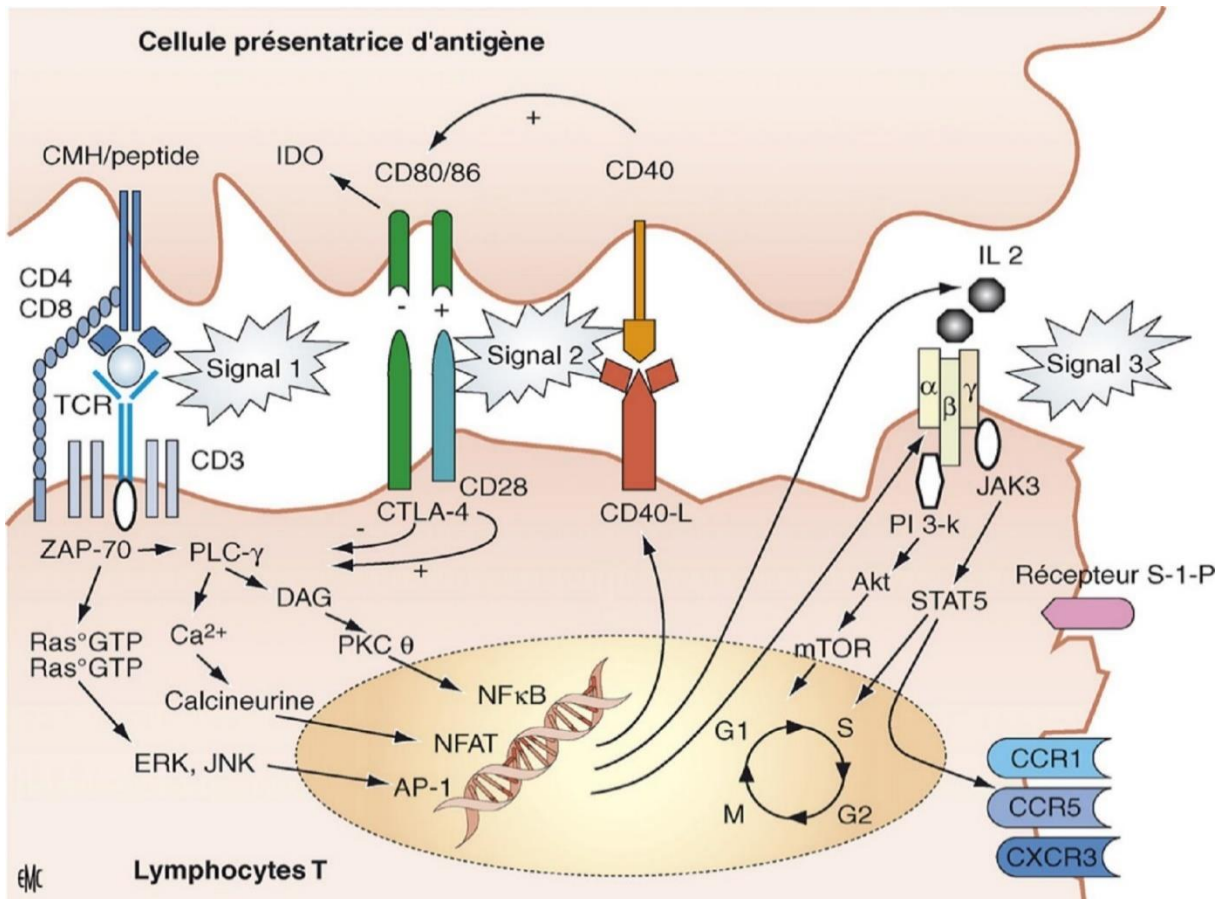


Fig.d. Représentation des différentes étapes de l'activation lymphocytaire T. Le premier signal est issu de la reconnaissance de son ligand par le récepteur T (TCR) du lymphocyte qui active les facteurs de transcription pro-inflammatoires NFκB, NFAT et AP-1 par différentes voies de signalisation. Le second signal est délivré par l'engagement des molécules de co-signal (CD28, ICOS-L, CD40-L), qui renforcent le premier signal. Enfin, le troisième signal naît de la fixation de l'interleukine (IL) 2 sur son récepteur de haute affinité. Celui-ci délivre un message permettant la prolifération, la sécrétion de cytokines et chémokines, ainsi que des signaux protégeant de la mort par apoptose. La prolifération cellulaire est dépendante de la synthèse de bases puriques et pyrimidiques. L'expression du récepteur S-1-P permet au lymphocyte de s'extraire du ganglion drainant pour atteindre les tissus cibles sous l'effet des chémokines pro-inflammatoires dont il exprime les récepteurs (CCR1, CCR5, CXCR3)[1].

2. Activation lymphocytaire B

En absence de sensibilisation allogénique antérieure (grossesse, transfusion, transplantation), les réponses lymphocytaire B primaires dirigées contre des allogènes HLA surviennent dans les organes lymphoïdes secondaires ou résident les lymphocytes B naïf au sein de follicules lymphoïdes. Elles sont initiées par la liaison du récepteur du lymphocyte B (BCR, qui est une immunoglobuline (Ig) membranaire) au molécules HLA allogéniques.

Une fois la réponse initiée, elle induit l'activation des lymphocyte B naïfs, leur migration vers la zone T-B du ganglion et leur prolifération, qui aboutit à la formation d'une follicule lymphoïde secondaire contenant un centre germinatif (CG).

Ce CG est constitué des cellules B en prolifération active et de lymphocytes T auxiliaires.

Les cellules B activées peuvent suivre alors deux voies de différenciation, l'une au sein de CG, l'autre en dehors de CG :

En dehors du CG, certaine cellules B se différencient en plasmocytes à demi-vie brève, responsables de la première vague de production d'anticorps, en général de classe IgM.

À l'intérieur du CG certaine cellules B qui prolifèrent subissent d'une part la commutation iso typique IgG, et d'autre part des mutations somatiques du site de reconnaissance antigénique.

Au sein du CG, certaines de ces lymphocytes B se différencient alors en plasmocytes sécrétant des anticorps « matures » d'iso type IgG et de haute affinité.

Au cours de réponse primaire, certaines cellules B se différencient en cellules mémoires capable de réponse proliférative et sécrétrice d'anticorps très rapide en cas d'exposition secondaire à l'antigène.

Le développement d'une réponse humorale avec production d'anticorps de type IgG nécessite une coopération entre lymphocyte B et lymphocyte T auxiliaire.

Le développement d'une réponse lymphocytaire B aboutit à la production de plasmocytes à durée de vie longue qui migre vers la moelle osseuse ou ils secrètent continuellement des anticorps, et ce de façon indépendante des lymphocyte T auxiliaire.

Le rôle des lymphocytes B allo réactifs dans les phénomènes de rejet cellulaire aigu semble peu important puisque ce type de rejet peut survenir expérimentalement en l'absence de lymphocyte B ou de synthèse efficace d'Ig.

Le développement de la réponse humorale semble très lent, avec une apparition souvent tardive des anticorps anti HLA par apport à la transplantation, probablement du fait de sa dépense vis-à-vis des lymphocytes T axillaires CD4+ capables d'allo reconnaissance indirecte.

La réponse humorale anti HLA semble toutefois jouer un rôle critique dans les phénomènes de rejet chronique[34] .

E. Phase effectrice du rejet d'allogreffe

1. Phase de migration vers le greffon

Les cellules activées migrent par voie sanguine des ganglions vers le greffon, traversent la barrière endothéliale et infiltrent le greffon. Les interactions entre les leucocytes et l'endothélium vasculaire se font grâce aux chimiokines et aux molécules d'adhésion cellulaire, les protéines d'adhésion cellulaire (CAM).

L'infiltration se fait selon une cascade de réactions en quatre étapes : le roulement, l'activation, l'adhésion forte et la migration trans-endothéliale.

- Le roulement : le lymphocyte amené par le courant sanguin va essayer de s'attacher à l'endothélium vasculaire du greffon grâce aux molécules d'adhésion sélectine-L du lymphocyte et mucine like (CD34) de l'endothélium.

En raison du flux sanguin et de cette fixation initiale instable, le lymphocyte se détache, roule et tente d'établir d'autres points de contact.

- L'activation : lorsque le lymphocyte roule, il est activé par diverses chimiokines. Ces dernières se fixent sur leurs récepteurs au niveau des lymphocytes et induisent un changement conformationnel des molécules d'intégrines.

- L'adhésion forte : le changement conformationnel des intégrines augmente leur affinité pour les molécules d'adhésion de la famille des immunoglobulines. L'interaction entre les intégrines et leurs ligands stabilise l'adhésion des lymphocytes sur l'endothélium induisant ainsi une liaison forte.

En l'absence de cette étape, les lymphocytes se détachent de l'endothélium et retournent dans la circulation sanguine.

- La migration trans-endothéliale nécessite un réarrangement du cytosquelette lymphocytaire, ainsi qu'une modulation de l'adhérence induite par les intégrines. Ces mécanismes sont encore mal connus [2].

2. Phase d'agression du greffon

L'activation des lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques (CTL) est similaire à celle des T CD4⁺ et utilise les mêmes signaux. Elle peut se faire de façon directe par la cellule cible ou indirecte par l'intermédiaire des lymphocytes T CD4⁺ activés. La destruction des cellules parenchymateuses médiée par les CTL se fait par au moins deux mécanismes complémentaires :

- L'un impliquant la libération de granules cytoplasmiques, les perforines (protéines capables de former des pores) et les granzymes (enzymes protéolytiques) dans l'espace de jonction intercellulaire. Les perforines se fixent sur la membrane de la cellule cible pour former un pore membranaire. Les granzymes pénètrent dans la cellule cible via ce pore et induisent une fragmentation de l'ADN.

- L'autre impliquant la liaison de la protéine Fas de la cellule cible avec son ligand Fas L situé sur le lymphocyte T CD8⁺. Cette liaison entraîne un signal de mort cellulaire.

Les deux mécanismes passent par l'activation de la voie des caspases (enzymes protéolytiques) et se terminent par la mort de la cellule cible par apoptose.

- L'hypersensibilité retardée (DTH : delayed type hypersensitivity) :

C'est une réaction inflammatoire localisée induite par des cytokines produites par certaines sous-populations de lymphocytes T, les TDTH activés par les T CD4+. Ces cytokines sont responsables du recrutement et de l'activation des macrophages en cellules plus destructrices. Certaines cytokines, comme le TNF β , ont un effet cytotoxique direct sur les cellules du greffon.

- La réaction médiée par des lymphocytes B :

Les lymphocytes B participent également à la destruction des cellules parenchymateuses. Après leur activation, ils se différencient en plasmocytes producteurs d'Ac. La fixation des Ac sur l'endothélium vasculaire du greffon active la cascade du complément (voie classique) aboutissant à la formation du complexe d'attaque membranaire susceptible d'endommager l'endothélium.

- Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC):

Certaines cellules à potentiel cytotoxique (cellules NK, macrophages) possèdent un récepteur du fragment Fc des IgG qui leur permet de capter les complexes IgG–cellule cible. La libération d'enzymes lytiques au niveau des zones de contact induit une lésion de la cellule cible [2].

F. Niveaux de risque immunologique

Cette notion de risque immunologique repose aujourd'hui essentiellement sur la détection, la caractérisation et la quantification des anticorps anti-HLA [35].

Les techniques de détection des anticorps anti-HLA se sont récemment multipliées. La technique classique de lymphocytotoxicité (LCT) a l'avantage d'être un test fonctionnel. Les techniques plus récentes sont plus sensibles et permettent d'identifier des anticorps anti-HLA anti-classe I et anti-classe II tels que l'ELISA (antigènes HLA purifiés fixés dans des puits) et le LUMINEX qui consiste en une série de microsphères (billes) en polystyrène, contenant des fluorochromes d'intensité différente incorporés dans la bille, ce qui donne à chaque groupe de billes auxquelles est fixée une molécule HLA ou des molécules dérivées de lignées cellulaires lymphoblastique un signal unique . Il existe trois niveaux de fixation des billes, le premier niveau consiste en des billes liées avec un grand nombre de molécules de classe 1 ou de classe 2 qui fournissent essentiellement un résultat positif ou négatif. Au deuxième niveau, la bille est équivalente à une cellule, chaque bille contenant deux molécules dérivées de deux allèles à chaque locus ; HLA-A, B et C dans le cas de la classe I et HLA-DR, DQ dans le cas de la classe II. Le troisième niveau consiste en des billes auxquelles est attachée une seule molécule HLA (de classe I ou II), appelées billes à antigène unique (Single antigène). Ce troisième niveau est particulièrement utile pour caractériser les sérums complexes à forte réactivité, en définissant avec précision les anticorps présents[36].

La présence d'anticorps anti-HLA est fondamentale à connaître car elle expose au risque de rejet humoral post greffe et à une moins bonne survie du greffon [37].

Cette recherche d'anticorps anti-HLA permet de grader le risque immunologique :

Très faible risque : patient (homme ou enfant) en attente d'une première greffe, non transfusé, sans anticorps anti-HLA détectés avec un suivi régulier par technique sensible ;

Risque intermédiaire : patient immunisé mais bien suivi et sans anticorps dirigé contre le greffon par LCT et technique sensible ;

Risque indiscutable : patient immunisé, sans DSA (Donor-Specific Antibodies) détecté mais dont le suivi est insuffisant ou sans utilisation de tests sensibles ;

Haut risque immunologique : patient avec DSA, plusieurs paramètres entrent alors en jeu dans la décision de transplantation (anticorps historique ou toujours présent, technique de détection, quantification de l'anticorps, nombre de mismatch entre donneur et receveur...) [35].

III. Bilan pré-greffe

Pour éviter la réaction du système immunitaire contre le greffon (allo-réaction) un bilan immunologique basé principalement sur la recherche de la meilleure compatibilité possible entre le donneur et le receveur est réalisé :

Groupage ABO :

Chez le receveur et le donneur permet d'éviter une incompatibilité où les AC naturels anti-A et anti-B du receveur peuvent attaquer les vaisseaux sanguins du greffon entraînant ainsi un rejet

La compatibilité ABO est de règle. L'incompatibilité ABO augmente de 10 à 20% le risque du rejet du greffon.

Le typage HLA :

IL est réalisé pour établir la compatibilité tissulaire entre receveur et donneur. Il consiste à identifier les Ag HLA de Classe I et de Classe II. L'idéale est que le couple donneur/receveur soit HLA identique, mais des différences (miss matches) sont plus ou moins tolérées.

La recherche des AC anti HLA :

Il permet d'éviter le rejet hyper aigu qui est dû à la présence d'AC anti-HLA préformés à la suite d'événements immunisants : transfusion, gestation (grossesse et/ou avortement) et transplantation. Cette recherche est réalisée sur des sérums stockés au cours de la période d'attente de greffe et le sérum du jour.

La recherche d'AC anti-HLA chez le receveur est capitale car la majorité des rejets hyper aigus de rein transplanté est due à la présence d'AC anti-HLA préformés [38].

Les patients ayant des immunisations antérieures et malgré l'absence de DSA par Luminex une recherche par Single Antigen est nécessaire vu que le risque des faux négatifs (30%).

La détermination et la définition du risque immunologique nécessite la réalisation d'une recherche par Single Ag minimum une fois avant la TR chez les patient considères comme « naïfs » sur le plan immunologique[36].

La découverte d'un AC chez le receveur est suivie d'une identification qui permet de déterminer le type d'Ag contre lequel il est dirigé (HLA ou non HLA). Les AC anti-HLA sont responsables de rejet hyper aigu. Cette recherche d'AC est effectuée tous les trois mois et au minimum à J15 et J30 après la survenue d'un événement immunisant [2].

Après le groupage ABO, l'identification tissulaire et la recherche de la meilleure compatibilité tissulaire possible au sein du couple donneur/receveur, le test ultime indispensable qui contrôle la compatibilité lymphocytaire du couple avant la greffe est le Cross Match (CM).

Le Cross-Match permet la détection rapide d'anticorps cytotoxiques préexistants circulants, par une technique de micro-lymphocytotoxicité complément dépendante (technique de référence), en faisant interagir in vitro des cellules du donneur avec le sérum du receveur. Un cross match positif est le plus fréquemment une contre-indication à la transplantation, il est fortement corrélé avec le développement d'un rejet hyperaigu [39].

Le cross-match représente l'étape finale de la sélection d'un donneur d'allogreffe rénale. La présence d'anticorps anti-HLA de classe I et d'isotype IgG spécifiques du greffon sélectionné est en principe une contre-indication à la transplantation. En revanche, la présence d'anticorps anti-HLA de classe II ne constitue pas une contre-indication formelle. Des techniques plus sensibles de cross-match en cytométrie de flux peuvent également être utilisées [37].

IV. Principes du traitement immunosuppresseur en transplantation rénale

A. Classification des immunosuppresseur (IS)

Plusieurs classes de médicaments immunosuppresseurs sont actuellement disponibles (Tableau I). Chaque classe inhibe une ou plusieurs étapes distinctes de l'activation lymphocytaire T qui est la cellule effectrice principale du rejet. Pour cette raison, les protocoles immunosuppresseurs associent souvent plusieurs drogues appartenant à des classes différentes pour augmenter l'efficacité antirejet [40].

Les IS ont pour cibles l'activation et la prolifération lymphocytaire T selon 3 niveaux d'action :

1. Niveau 1

*Les inhibiteurs du 1^{er} signal sont des inhibiteurs de l'activation lymphocytaire et de la transcription de cytokines : Cyclosporine, Tacrolimus, corticoïdes

*Les inhibiteurs du 2^{ème} signal(costimulation) sont représentés par les corticoïdes et les anticorps monoclonaux (anticorps anti-ligands de CD40 ou de CTLA4)

2. Niveau 2

*Inhibition de l'action des cytokines avant ou après leur fixation sur leurs récepteurs : anticorps anti récepteur de l'interleukine-2 et inhibiteur du mTOR

3. Niveau 3

*Les inhibiteurs de synthèse d'acides nucléiques inhibent la prolifération du lymphocytes T activés et les lymphocytes B actives : Azathioprine, Mycophénolate mofétil, les anticorps anti lymphocytaire qui réduisent le nombre de lymphocytes T activés circulants [4, 40-42].

Tableau I : Caractéristiques principales des agents immunosuppresseurs

| Classe | Agents | Mécanismes d'action | Effets secondaires |
|--------------------------------------|--------------------------|--|---|
| Inhibiteur de la calcineurine | Cyclosporine | Lie la cyclophyline ; inhibe la calcineurine ; inhibe la transcription des gènes des cytokines | Néphrotoxicité ; Hypertension ; Hypercholestérolémie ; Hypertrichose ; Hypertrophie gingivale |
| | Tacrolimus | Lie le FKBP-12 ; inhibe la calcineurine ; inhibe la transcription des gènes des cytokines | Néphrotoxicité ; Neurotoxicité ; Alopécie ; Diabète |
| Inhibiteur de l'action des cytokines | Sirolimus, Evérolimus | Lie le FKBP-12 ; inhibe la réponse proliférative aux cytokines et aux facteurs de croissance | Hyperlipémie ; Thrombocytopénie ; Arthralgies |

| | | | |
|------------------------------|----------------------------|---|---|
| Anticorps anti lymphocytaire | ATG | Fixe de nombreux antigènes sur les Cellules lymphoïdes ; déplétion des lymphocytes circulants | Syndrome de relargage des cytokines ; Leucopénie, Thrombopénie |
| | OKT3 | Fixe le CD3 présent sur les lymphocytes T ; déplétion des lymphocytes circulants | Syndrome de relargage des cytokines ; Effet procoagulant ; Sensibilisation possible avec perte d'efficacité |
| | Daclizumab, (Anti-IL2R) | Lie la chaîne α du récepteur à l'interleukine-2 ; bloque la prolifération induite par l'IL-2 | Non rapportés |
| | Basiliximab (Anti-IL2R) | Lie la chaîne α du récepteur à l'interleukine-2 ; bloque la prolifération induite par l'IL-2 | Non rapportés |
| Antiprolifératifs | Azathioprine | Inhibe la synthèse des purines et la prolifération lymphocytaire | Leucopénie |
| | Mycophénolate mofétil | Inhibe la synthèse des purines et la prolifération lymphocytaire | Diarrhée ; leucopénie |
| Corticoides | Méthyl-prednisone | Inhibe la synthèse des cytokines et la réponse inflammatoire | Diabète ; Hypertension ; Hyperlipémie ; Ostéoporose ; Amyotrophie |

B. Traitement d'induction en transplantation rénale

1. Moyens

Tous les receveurs d'une greffe de rein ont besoin de médicaments immunosuppresseurs pour prévenir le rejet. Le traitement d'induction est un traitement avec un agent biologique, soit un agent de déplétion lymphocytaire, soit un antagoniste des récepteurs de l'interleukine 2 (IL2-RA), qui commence avant, au moment, ou immédiatement après la transplantation. L'objectif du traitement d'induction est d'épuiser ou de moduler les réponses des lymphocytes T au moment de la présentation de l'antigène. Le traitement d'induction vise à améliorer l'efficacité de l'immunosuppression en réduisant le rejet aigu[43].

Les préparations d'anticorps utilisées sont caractérisées par [3] :

- Leur caractère poly clonal ou monoclonale
- Leur effet déplétant ou non sur le lymphocyte T

Depuis que les anticorps monoclonaux anti-CD3 (OKT3) ont été quasi abandonnés (en raison du syndrome de décharge cytokinique qu'ils induisaient, et des syndromes lymphoprolifératifs secondaires), deux produits sont couramment utilisés en induction : les anticorps polyclonaux — déplétant — de lapin ou de cheval dirigés contre les lymphocytes T, et les anticorps monoclonaux — non déplétant — dirigés contre le récepteur de l'interleukine 2 (IL2R) : le Basiliximab et le daclizumab [44, 45].

a. Anticorps polyclonaux anti lymphocytaire

Il s'agit de solutions purifiées de gamma globuline xénogénique obtenues par immunisation de chevaux (Atgam) ou de lapin (**Thymoglobuline**) avec des thymocytes humains. Leur action immunosuppressive découle principalement d'une déplétion rapide en quelques heures profonde et dose dépendante des lymphocytes circulants [46].

Étant poly clonales, ils sont spécifiques d'une grande variété d'antigènes (CD2, CD3, CD4, CD8, CD20 et CD56.) exprimés à la surface des cellules T, des cellules B, des cellules dendritiques, des cellules NK, des cellules endothéliales et des monocytes [47, 48].

Ils entraînent une lymphopénie rapide par lyse lymphocytaire et opsonisation par les macrophages, une induction de l'apoptose des lymphocytes activés, ainsi qu'une cytotoxicité Cellulaire anticorps-dépendante (ADCC) médiée par les cellules NK. Ils inhibent également l'adhésion des lymphocytes (l'adhésion des leucocytes à l'endothélium et leur infiltration subséquente dans le tissu expliquent à la fois la lésion d'ischémie/reperfusion souvent observée dans les organes transplantés et le processus de rejet de l'organe). L'ATG peut bloquer les interactions cellulaires et à réduire l'adhérence aux surfaces endothéliales des capillaires [49].

L'utilisation de ces anticorps induit une déplétion lymphocytaire durable et une augmentation de la production de lymphocytes T régulateurs, ainsi qu'une anergie lymphocytaire [22]. En outre, la Thymoglobuline diminue les cytokines inflammatoires associées à l'ischémie de la reperfusion [50, 51].

Sur le plan clinique, l'intensité de la déplétion lymphocytaire et l'efficacité en termes de traitement d'induction et de traitement du rejet aigu est supérieure avec la Thymoglobuline par rapport à l'Atgam, ce qui explique que la Thymoglobuline est le traitement d'induction le plus utilisé dans le monde entier (60% des nouveaux transplantés rénaux aux Etats unis) [3].

Sur plan pratique, la Thymoglobuline est administrée à la dose de 1 à 1.5 mg/kg/j en perfusion intraveineuse via une veine à haut débit (veine centrale ou fistule artérioveineuse) pendant au moins six heures pour la première perfusion et au moins quatre heures pour les doses suivantes[52]. Afin de réduire le risque de réactions associées à la perfusion , l'administration de la Thymoglobuline se fait au moment de l'anesthésie, 2 heures avant le déclampage de l'artère du greffon Une étude a rapporté que ce timing peut minimiser le risque de RRF en agissant sur les lésions d'ischémie et de reperfusion (IRI) [53].

La durée du traitement varie entre les centres (moins de 4 jours, 4 à 7 jours ou plus). En général, la durée a diminué et dure généralement 3 à 5 jours. L'objectif étant de raccourcir la durée d'hospitalisation [54].

b. Anticorps monoclonaux non déplétant dirigés contre l'IL2R

Le **Basiliximab** est l'unique préparation disponible actuellement, il s'agit d'un anticorps recombinant chimérique murin/humain de sous-classes des IgG (le daclizumab (zenapax) a été retiré du marché pour des raisons commerciales) [3].

Le Basiliximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain (IgG1kappa) dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2 (antigène CD25), récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T en réponse à une stimulation antigénique [55].

Le CD25 n'a qu'une faible expression sur les lymphocytes T au repos, mais il est induit par la stimulation allogénique après une greffe, ce qui entraîne un niveau élevé d'expression à la surface des lymphocytes T activés.

Le Basiliximab se lie spécifiquement et avec une grande affinité à l'antigène CD25 sur les lymphocytes T activés et inhibe de façon compétitive la liaison de l'IL-2 au récepteur, inhibant ainsi la prolifération des lymphocytes T médiée par l'IL-2, une étape critique de la réponse immunitaire cellulaire impliquée dans le rejet d'allogreffe. Le Basiliximab se lie également aux monocytes/macrophages [55, 56].

Le Basiliximab réduit le nombre de lymphocytes T circulants exprimant l'IL-2R α . [57]. Cependant, il n'y avait pas de différences significatives dans le niveau total de lymphocytes circulants, le nombre de chaque sous-type de cellules (par ex. cellules Natural killer, lymphocytes B, cellules T helper, cellules T cytotoxiques et lymphocytes T positifs δ) ou dans le nombre de lymphocytes T exprimant des marqueurs d'activation autres que l'IL-2R α (CD26, CD38, CD54,

CD69 et HLA-DR) observés par cytométrie de flux chez les patients après un traitement par le Basiliximab par rapport à ceux ne recevant aucun traitement d'induction [58].

La posologie recommandée de Basiliximab chez les adultes et les enfants (poids corporel ≥ 35 kg) transplantés rénaux est de 20 mg administrés dans les 2 heures précédant la chirurgie de transplantation et une seconde dose 4 jours après la transplantation. Chez les patients pédiatriques pesant < 35 kg, un schéma similaire est recommandé avec deux doses de 10mg chacune [59].

Le Basiliximab reconstitué peut être administré par injection IV en bolus ou peut être dilué à un volume de 50 ml avec du sérum physiologique ou du dextrose à 5% et administré par perfusion IV pendant 20 à 30 minutes [57].

2. Effets secondaires et complications

a. Effets secondaires

- **Thymoglobuline**

La perfusion de la Thymoglobuline est généralement bien tolérée, sans anaphylaxie ou réactions locales au site de perfusion [60].

La fièvre modérée pendant les trois premiers jours d'administration est liée à la libération de cytokines. Les symptômes respiratoires, qui peuvent également être causée par la libération de cytokines, sont relativement rares (2,5%) [60].

Les événements hématologiques tels que la thrombocytopénie (50000e/mm³) sont fréquente (36,6-44,4%) et sont généralement résolue sans interruption du traitement. Il est conseillé, cependant, que la dose doit soit réduite de moitié si la numération plaquettaire diminue à 50 000–75 000/ mm³ et que le traitement soit suspendu pour un taux inférieur à 50 000/ mm³ [52].

La maladie sérique avec fièvre, arthralgie, adénopathie et avec ou sans éruption cutanée et survenant 7 à 11 jours après la TR, a une incidence de 7,5% dans les années 90 [60], mais elle est maintenant moins fréquente (0,25%) en raison de la réduction de la doses et de la durée d'exposition [61].

La maladie sérique est plus fréquente chez les patients déjà exposés à la Thymoglobuline et elle est encore plus commune chez les patients ayant des antécédents de maladie sérique. L'évolution est généralement favorable sous une corticothérapie à forte dose [61].

- **Basiliximab**

Des réactions d'hypersensibilité aiguës, y compris des réactions anaphylactoïdes, survenant dans les 24 heures suivant l'administration de Basiliximab ont été signalées lors de l'exposition initiale et/ou après une réexposition.

Cependant l'incidence de la fièvre, des lésion dermatologique y compris les complications des plaies chirurgicale ont étaient similaire chez les patients traités par Basiliximab et les patients ayant reçu un placebo [62]

Une analyse groupée des essais cliniques a révélé que 3 à 10 % des patients traités par le Basiliximab présentaient une œsophagite, des troubles gastro-intestinaux, une gastro-entérite, des saignements gastro-intestinaux, une hyperplasie gingivale, un méléna, une candidose et une stomatite ulcéreuse[63].

Les troubles hématologiques à type d'une leucopénie, une thrombocytopénie ont été signalés chez 3 à 10 % des patients traités par le Basiliximab dans une analyse groupée des essais cliniques. La leucopénie est survenue le plus souvent lorsque le Basiliximab était utilisé en association avec un traitement immunosuppresseur à triple action (avec l'azathioprine et le mycophénolate mofétil) par rapport à un traitement immunosuppresseur à double action [64].

b. Complications

Les infections et les néoplasies sont les deux grandes complications du traitement immunosuppresseur, responsables de 27 % des décès des patients avec un greffon fonctionnel [65].

- **Infections**

L'utilisation du traitement d'induction est une arme à double tranchant. D'une part, elle peut réduire la probabilité de rejet aigu après la transplantation ; d'autre part, elle peut créer des conditions propices aux infections endogènes et exogènes en affaiblissant l'immunité de l'organisme. [66]

Elles sont principalement induites par le traitement immunosuppresseur mais résultent en fait de deux facteurs : l'exposition à des agents pathogènes (communautaires ou nosocomiaux) et l'état d'immunosuppression global du patient, lui-même résultat de plusieurs paramètres, comme le déficit immunitaire sous-jacent (maladie auto-immune) ou maladie métabolique (diabète, malnutrition) ou infection virale chronique (VIH, VHB, VHC) [65].

Elles peuvent avoir des conséquences autres que le syndrome infectieux lui-même: facilitation de la co-infection, effet oncogène, occasionner des interactions médicamenteuses entre anti-infectieux et immunosuppresseur [67].

Malgré d'incontestables progrès dans la prévention, les infections demeurent un risque majeur en TR[67].

Le premier mois est la période des infections post-opératoires classiques : pulmonaires, urinaires, paroi et septicémies sur cathéters. Afin d'en minimiser la fréquence, les précautions habituelles s'imposent (ablation aussi rapide que possible de la sonde urinaire, des drains de Redon, des cathéters veineux, mobilisation précoce, kinésithérapie respiratoire...).

Du deuxième au sixième mois, l'immunodépression est maximale (surtout si induction par anticorps antilymphocytaires,). Cette période est dominée par la survenue d'infections opportunistes, surtout virales, en particulier à Herpès virus. Le cytomégalovirus (CMV), par son action immunomodulatrice, favorise la survenue de surinfections à germes opportunistes.

Après les 6 premiers mois deux types d'infections se rencontrent tout le long de la vie du patient transplanté : les infections urinaires et les pneumopathies[65].

Dans la plupart des études prospectives, le protocole avec induction n'a pas été associé à un risque accru d'infection bactérienne par rapport à un protocole sans induction [68-72], et que la Thymoglobuline à faible dose et le Basiliximab ont des taux d'infection similaires [70, 71, 73, 74]

les infections bactériennes sont la forme la plus courante des infections rapportées après le traitement d'induction [75, 76]. Les infections urinaires sont rapportées en 1^{er} lieu, suivies par les infections des plaies [54, 77, 78] ,Les bactériémies et les pneumonies ont également été rapportés [79]. Les entérobactéries (*Escherichia coli* et *Enterococcus*) sont les espèces uropathogènes les plus fréquemment isolés[76].

L'infection à CMV serait plus élevée après le traitement d'induction chez les patients ayant reçu une allogreffe CMV-positif [80, 81]

En effet, dans la plupart des études prospectives randomisées, en comparant la Thymoglobuline au Basiliximab, l'incidence de l'infection à CMV n'est pas plus élevée lorsque le traitement d'induction était associé à une prophylaxie adéquate contre le CMV [82, 83]. Dans une étude sans prophylaxie anti CMV, le taux d'infection à CMV était plus élevé dans le groupe Thymoglobuline que dans le groupe Basiliximab (38% contre 11,7%) [84]. En effet, la production de TNF- α après administration de Thymoglobuline stimule la réplication du CMV.

Après traitement par la Thymoglobuline, une augmentation de l'incidence et de la gravité de l'infection à CMV a été signalée en particulier chez les patients n'ayant pas reçu de traitement prophylactique [77, 84]. Il n'a pas été signalé que l'utilisation du Basiliximab augmentait le risque d'infection à CMV par rapport au placebo [85, 86]

L'infection à BK virus a été détectée dans plusieurs études randomisées à des taux similaires (48,6 % ATG et 48,5 % Basiliximab) [87]. Le dépistage des infections à BKv pendant au moins six mois après la transplantation rénale est recommandé.

Les infections fongiques (principalement à candida) urinaires ou digestives, sont fréquentes chez les transplantés, en particulier chez les diabétiques. L'incidence des infections fongiques ne différait pas sensiblement entre l'induction par Basiliximab ou par ATG [87].

La différence d'incidence d'infection entre le Basiliximab et l'ATG peut être liée à leurs différents mécanismes. L'ATG interagit avec tous les types de lymphocytes T et les épuise. Le Basiliximab est un anticorps monoclonal (humain/souris) qui se lie à la chaîne α du récepteur de l'interleukine-2 avec une affinité proche de celle de l'IL-2 elle-même, et est donc un puissant inhibiteur de la prolifération des lymphocytes T médiée par l'IL-2. Les cellules T cytotoxiques CD8 peuvent ne pas être affectées par la thérapie CD25 parce que la plupart des cellules CD8 expriment les chaînes β et γ de l'IL-2R, ce qui permet l'expansion des cellules CD8 sans contribution significative de la chaîne α de l'IL-2R. Elle peut donc contribuer au contrôle de l'infection [88]

- **Néoplasie**

La survenue de cancers est une complication redoutée et fréquente chez le patient transplanté rénal. Les cancers constituant la deuxième cause de mortalité de cette population après les causes cardio-vasculaires [89].

Le risque moyen de développer une tumeur, d'après le registre de Cincinnati est estimé à environ trois à quatre fois celui de la population générale après ajustement avec l'âge [90, 91].

L'immunosuppression est le principal facteur responsable de ces différences d'incidence. L'immunosuppression intervient dans : la dépression du système immunitaire favorisant les infections virales qui sont souvent directement en cause dans la carcinogenèse : Herpes virus humain de type 8 (HHV8) et sarcome de Kaposi, virus de l'hépatite B (HBV), de l'hépatite C (HCV) et hépatocarcinome, papillomavirus 16, 18 et carcinomes du col ou anogénitaux, virus Epstein Barr (EBV) et le syndrome lymphoprolifératif [92].

Certaines études, constatent que le Basiliximab a un taux de néoplasies inférieur à celui de l'ATG. L'apparition de tumeurs représente les effets à long terme du Basiliximab et de l'ATG sur les receveurs [93].

3. Indications

Actuellement, il n'y a pas de consensus sur l'utilisation systématique ou non des AC monoclonaux ou polyclonaux. Les études menées sur le choix du traitement d'induction montrent que les inhibiteurs de l'IL2R sont bien tolérés et spécifiques. Cependant l'ATG est privilégiée dans des situations à haut risque immunologique.

La stratégie thérapeutique d'induction doit être adaptée au patient et au couple donneur-receveur. Elles sont en fonction de l'état du donneur (DV ou en DEME) et de l'appariement donneur-receveur dans le système HLA et dans le système de groupes ABO et la présence ou non de DSA [94].

- Type d'induction en fonction du type de donneur :

Le rein d'un DV est soumis à peu de lésions d'ischémie et de reperfusion, en raison de l'absence de phase de réanimation, de mort encéphalique et d'une ischémie froide très courte. De ce fait, la RRF est généralement immédiate[95].

Plusieurs études ont montré l'intérêt de l'utilisation, dans la greffe DV, d'un traitement d'induction par AC monoclonal anti-IL2R α ou par ATG [96].

La comparaison des 2 groupes de patients, DV et DEME, recevant du Basiliximab en traitement d'induction a montré une réduction des rejets aigus de 40% chez les DV et uniquement de 27% chez les DEME[97]. L'intérêt d'une

induction par ATG a été évalué dans une étude monocentrique et a montré les mêmes avantages [98].

- Type d'induction si Sujets immunisés :

L'immunisation anti-HLA constitue une difficulté immunologique d'accès à la greffe avec des durées d'attente élevées [99].

Dans des conditions de greffe à risque immunologique, l'induction par ATG sera préférée à l'utilisation des anti-IL2R. Dans une étude multicentrique, prospective, randomisée, les patients sous ATG pendant 4 jours présentent moins de rejets (15 %) que ceux mis sous Basiliximab (25 %) avec un $p = 0,02$ [54]. À 4 ans, les résultats sur 4 critères principaux (décès, perte du greffon, rejet aigu, reprise retardée de fonction) sont meilleurs avec l'ATG [100].

- Type d'induction si sujet âgé :

La proportion des patients âgés (> 60 ans) en attente de greffe rénale a augmenté ces dernières années. Dans cette population, le risque de décès est plus élevé dans les 4 mois après la greffe. La plupart des causes de décès, cardiovasculaire et respiratoire surtout, sont plus fréquentes en cas de comorbidités présentes avant la greffe [101], d'où l'importance de l'évaluation préopératoire [102][150]. Une majoration du risque de décès par cancer est également décrite chez le patient transplanté rénal, qui s'accroît avec l'âge [103]. Enfin, le risque de décès de causes infectieuses augmente aussi de façon exponentielle avec l'âge. À l'inverse, le risque de rejet aigu diminue avec l'âge, en rapport avec une réactivité plus faible du système immunitaire. Il a été montré que les lymphocytes T CD4 prolifèrent moins avec l'âge, et qu'ils activent moins d'effecteurs

probablement du fait d'une diminution de la production d'IL2 (état d'immunodépression physiologique) [104].

Le recours à un traitement d'induction peut paraître paradoxal chez ces patients considérés comme à faible risque immunologique. Par contre, le traitement d'épisodes de rejets impose une majoration de l'immunosuppression avec le risque d'infection qui l'accompagne, et les risques métaboliques d'une corticothérapie intraveineuse [105].

Un traitement d'induction utilisant un anti-IL2R semble bénéfique chez les patients âgés [68, 106]. Par ailleurs, une étude a montré que les patients âgés traités par anti-IL2R faisaient moins de rejets aigus que ceux traités par ATG (17,5 vs 31 %)[107].

Enfin, l'ATG est à l'origine d'une lymphopénie prolongée avec persistance d'une déplétion en lymphocytes TCD4, cinq ans après transplantation, ce qui favorise la survenue de complications infectieuses[108].

- Type d'induction si jeune enfant :

La transplantation rénale chez les nourrissons, enfants en bas âge et chez les petits enfants donne d'excellents résultats [109, 110]. Malgré de récentes améliorations de la dialyse chronique chez l'enfant, la qualité de vie d'un transplanté est de loin supérieure à celle d'un enfant en dialyse chronique. La dialyse est désormais considérée uniquement comme un pont vers la TR ultérieure, et les progrès de la transplantation ont permis la réalisation de greffe préemptive[111]. Les stratégies actuelles utilisent un traitement d'induction par AC monoclonaux[112].



Partie pratique

I. Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective uni centrique au sein du service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation Rénale au Centre hospitalier Ibn Sina de Rabat entre Janvier 1998 et décembre 2018.

On avait inclus les patients transplantés dans notre service considéré comme à faible risque immunologique défini par : absence de TR antérieur, iso groupe ABO et absence de DSA ou avec mais MFI inférieur à 1000.

Les patients ont été répartis en 3 Groupes :

Groupe A : Traitement d'induction par ATG

Groupe B : Traitement d'induction par Basiliximab

Groupe C : Sans induction

Les paramètres étudiés pour chaque patient (voir fiche d'exploitation)

1- Les caractéristiques démographiques et cliniques : (communs au 3 groupes)

- a) L'âge et le sexe.
- b) Le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC).
- c) Les comorbidités : Hypertension artérielle (HTA), diabète, tabac et obésité.
- d) La néphropathie initiale, le traitement d'épuration extra rénale (EER) antérieur à la TR et la durée en dialyse.

e) Le profil immunologique du receveur : phénomènes immunisants (Antécédent de transfusion /grossesse / Transplantation antérieure), nombre de mismatch, la présence d'un DR en commun, la présence d'AC anti HLA non DSA ou de DSA avec des MFI inférieurs à 1000.

f) L'âge et le type du donneur, la créatinine sérique et le DFG avant le don (calculé par la formule MDRD).

g) Le statut CMV (profil sérologique en fonction des anticorps IgG et IgM)

2- Les paramètres biologiques :

Selon le rythme suivant : J-1 de la TR à j7 post TR puis à j14 ensuite à 1 mois (M1), M3, M6, M9, M12 et au final de façon annuelle durant 5ans, nous avons monitoré :

-Paramètres hématologique : le taux de globules blancs (GB), de lymphocytes, de plaquettes et d'hémoglobine

-Fonction rénale : le taux de créatinine, le DFG et la protéinurie de 24h

- Paramètres immunologique : apparition de DSA de novo.

3- Les complications post TR :

a) Le rejet aigu cellulaire et humorale, confirmé à la ponction biopsie du greffon (PBG).

b) La reprise retardée de la fonction du greffon (RRF) définie par une insuffisance rénale aiguë (IRA) qui survient dans la période post-opératoire immédiate, révélée par une anurie ou une oligurie (<500ml/24h) durant les premières 24h post-greffe après exclusion des autres causes), ou une IRA à diurèse conservée.

c) Les infections bactériennes : nombre d'épisodes, type et délai de survenu.

Nous avons défini les infections urinaires (IU) récidivantes comme suit : survenue d'au moins trois épisodes d'IU symptomatiques sur une période de 12 mois ou deux épisodes durant les six derniers mois.

d) Les infections fongiques.

e) Les infections à Cytomégalo virus (CMV), qui se caractérise par une Charge virale > 1,49 log UI/ml.

f) La maladie à CMV, qui se décompose en un syndrome CMV (défini par une fièvre, un malaise, une leucopénie, une thrombopénie et une Charge virale > 1,49 log UI/ml) ou une maladie à CMV invasive (définie par une atteinte d'organe avec mise en évidence du CMV dans l'organe atteint : colite, pneumopathie, etc.)

g) Les infections à BK polyomavirus (BKv), définis par :

- Une virurie asymptomatique (PCR BKv urinaire positive à 8 log copies/ml)

- Une virémie asymptomatique (PCR BKv sanguine positive à 4 log copies/ml)

- La néphropathie à BKv dont le diagnostic est histologique.

h) Les infections à Herpès virus (Herpès simplex virus (HSV) et Varicelle zona virus (VZV)).

i) Les néoplasies, leur type et leur délai de survenue.

6- La survie du greffon et du patient ainsi que la durée totale du suivi.

Au plan statistique, les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS 21.0. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et en écart type (ET) ou en médiane et quartiles. La comparaison des moyennes a été réalisée par le test t de Student. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage et leur comparaison a été réalisée par le test chi 2. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

II. Résultats

A. Etude descriptive

1. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques

Durant la période allant de janvier 1998 à décembre 2018, 129 patients ont été greffés au service de néphrologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat.

L'âge moyen de nos transplantés rénaux était de 32.1 ± 12.8 ans (13-75) avec une prédominance masculine (sexe-ratio à 1,93). La moyenne de l'IMC était de 22.4 ± 3.9 kg/m² (14,3 kg/m² -34,4 kg/m²).

La néphropathie initiale était indéterminée dans 58% des cas, d'origine glomérulaire dans 20% des cas et secondaire à une polykystose rénale dans 5% des cas. (Figure 1)

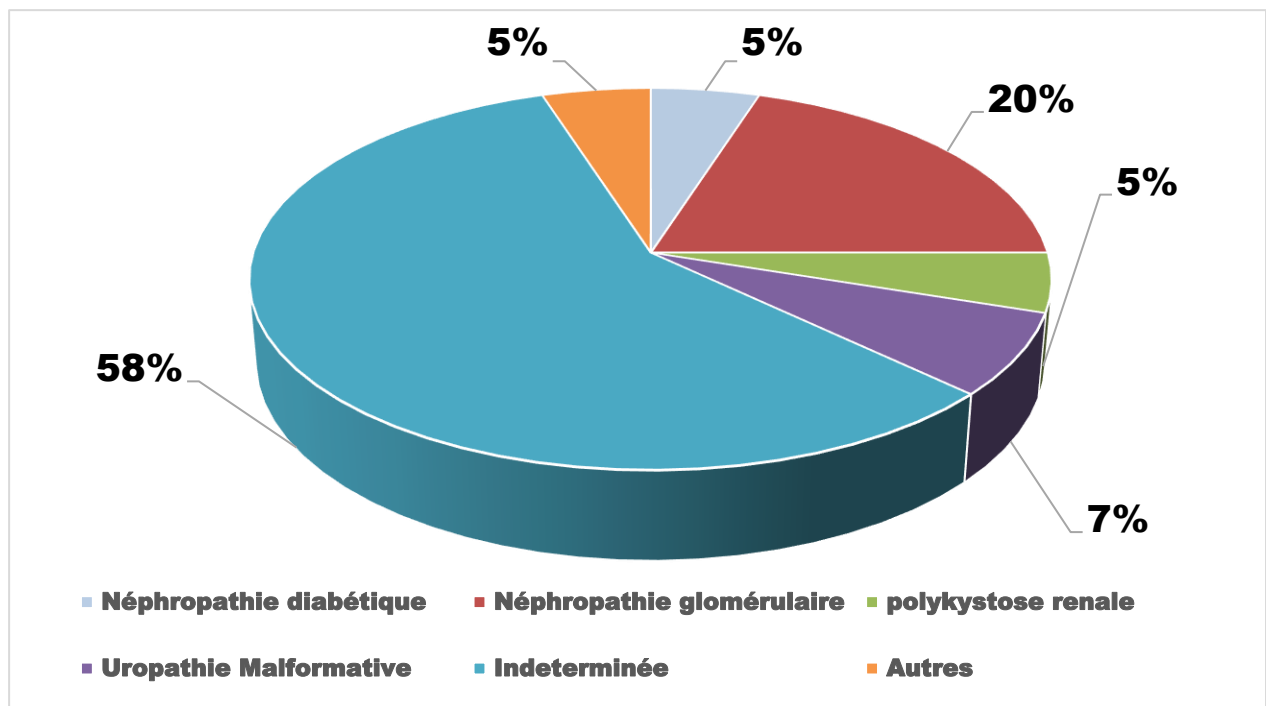


Figure 1 : Néphropathie initiale

L'HTA, le diabète, le tabac et l'obésité ont été notés respectivement dans 25%, 5%, 7% et 4,5% des cas. (Figure 2)

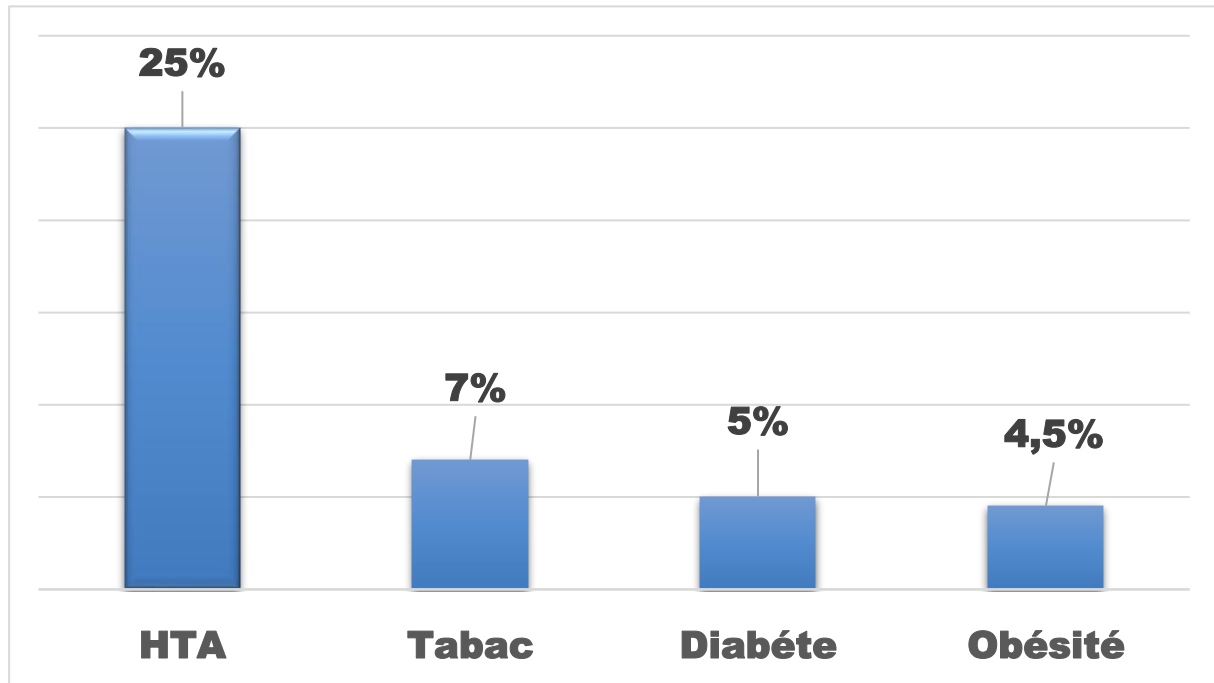


Figure 2 : Comorbidités

Avant la TR, la majorité des patients était en hémodialyse chronique (84%), 9% en dialyse péritonéale (DP) et 7% ont bénéficié d'une TR préemptive. La durée médiane de dialyse était de 25,5 mois [11,7-50]

La majorité des donneurs étaient des donneurs vivants apparentés (DVA) (91%), et seulement 9% étaient en EME. (Figure 3)

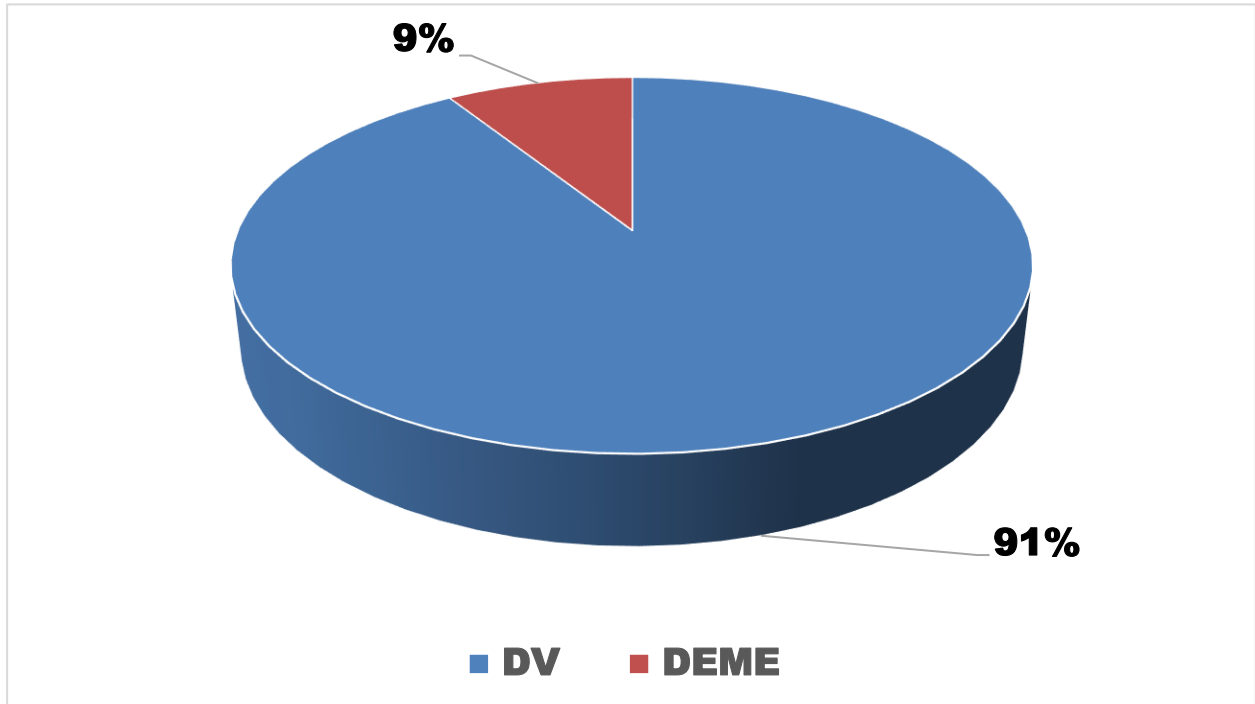


Figure 3 : Type de donneur

L'âge moyen des donneurs était de 36 ± 12.9 ans. La créatinine sérique avant le don était de 8.59 ± 5.99 mg/l ce qui correspond à un DFG à 99.8 ± 20.2 ml/min.

Le mismatch âge entre donneur et receveur était de $14,1 \pm 10,9$ ans.

Le statut CMV a été étudié chez 114 patients, la majorité des couples était D+/R+ (80%) (Figure 4).

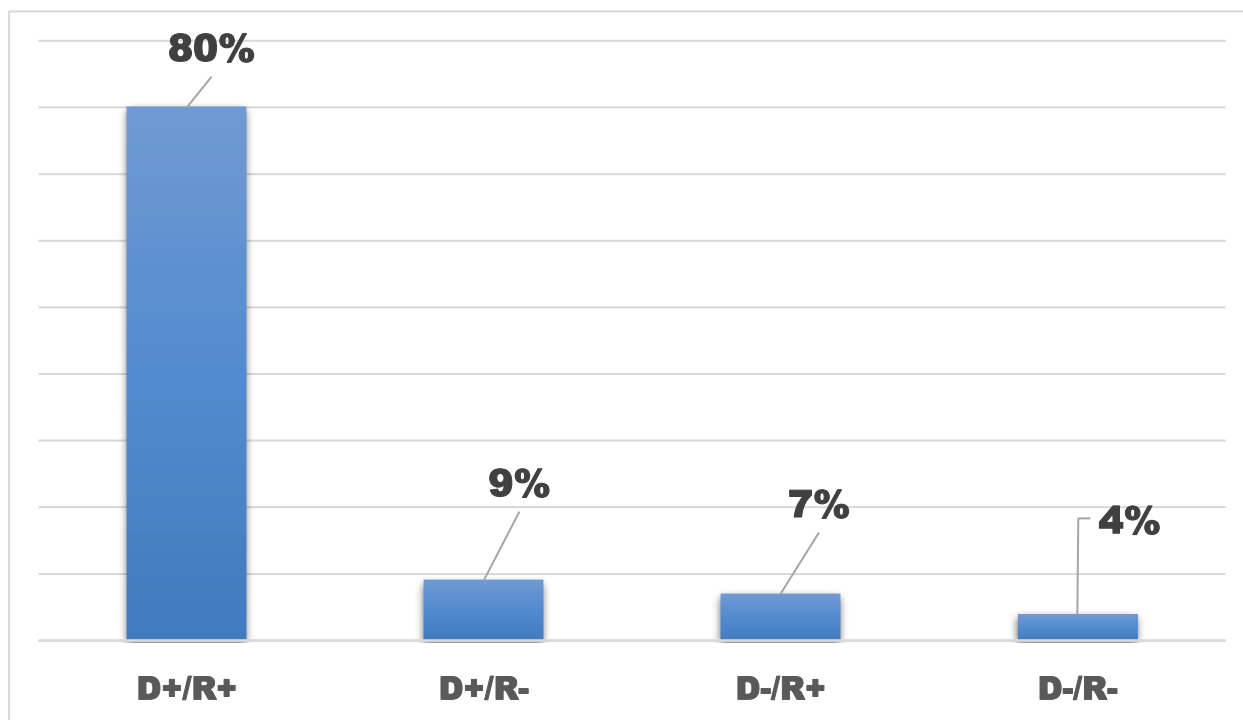


Figure 4 : Profil de l'infection CMV chez le donneur et le receveur

2. Profil immunologique

Concernant les phénomènes immunisants avant la TR, 44% des patients ont bénéficié d'une transfusion sanguine et 43 % des femmes ont eu au moins une grossesse. Aucun patient n'a bénéficié d'une greffe antérieure.

Par rapport à leur donneur respectif, 24% des patients était semi-identiques avec leur donneur et seulement 3% était identiques. (Figure 5)

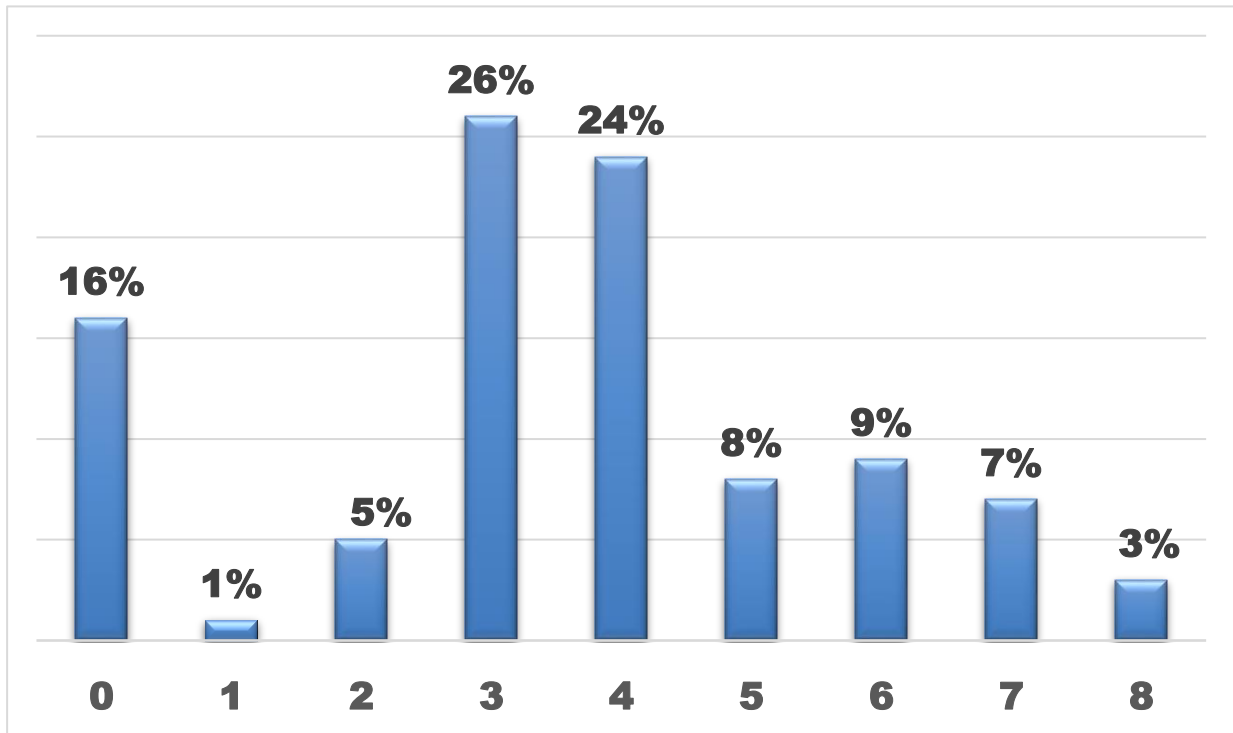
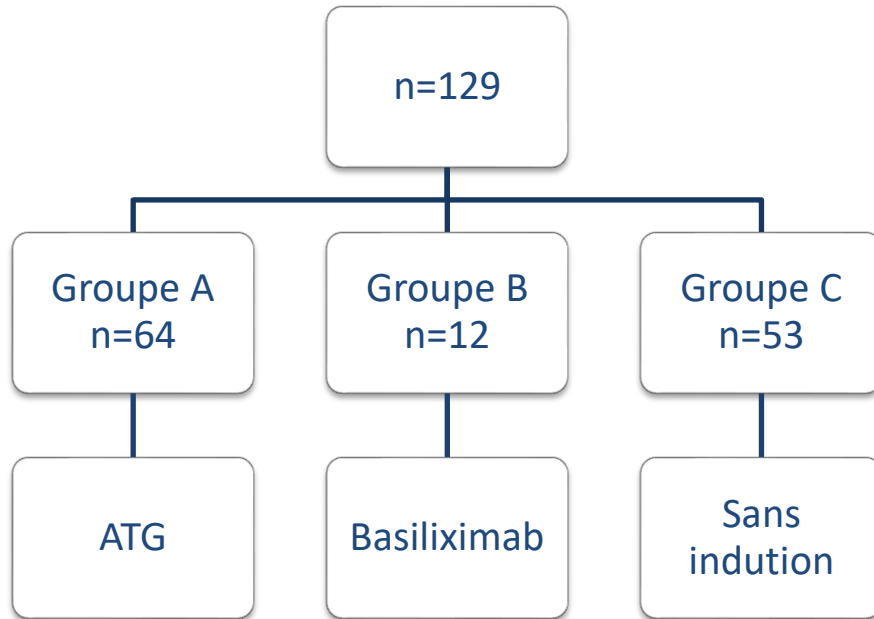


Figure 5 : Nombre de mismatch

43 % des patients ont un DR en commun et 5% avait des DSA avec MFI inférieur à 1000 avant la greffe. Le taux de DSA post greffe était de 10,9% (14 patients).

3. Traitement d'induction



Le tableau II représente les résultats concernant les doses de Thymoglobuline® utilisées, la durée ainsi que le coût moyen du traitement.

Tableau II : Caractéristiques du traitement par l'ATG

| | M ± ET |
|--|------------------|
| ATG dose cumulative (mg/kg) | 4,33±0,86 |
| ATG dose journalière (mg/kg/jr) | 0,86±0,18 |
| Durée traitement (jours) | 5,03±0,80 |
| Coût traitement (Dh) | 18779,11±5594,10 |

M :Moyenne

ET : Ecart type

La répartition des doses en fonction des jours est rapportée dans la figure 6.

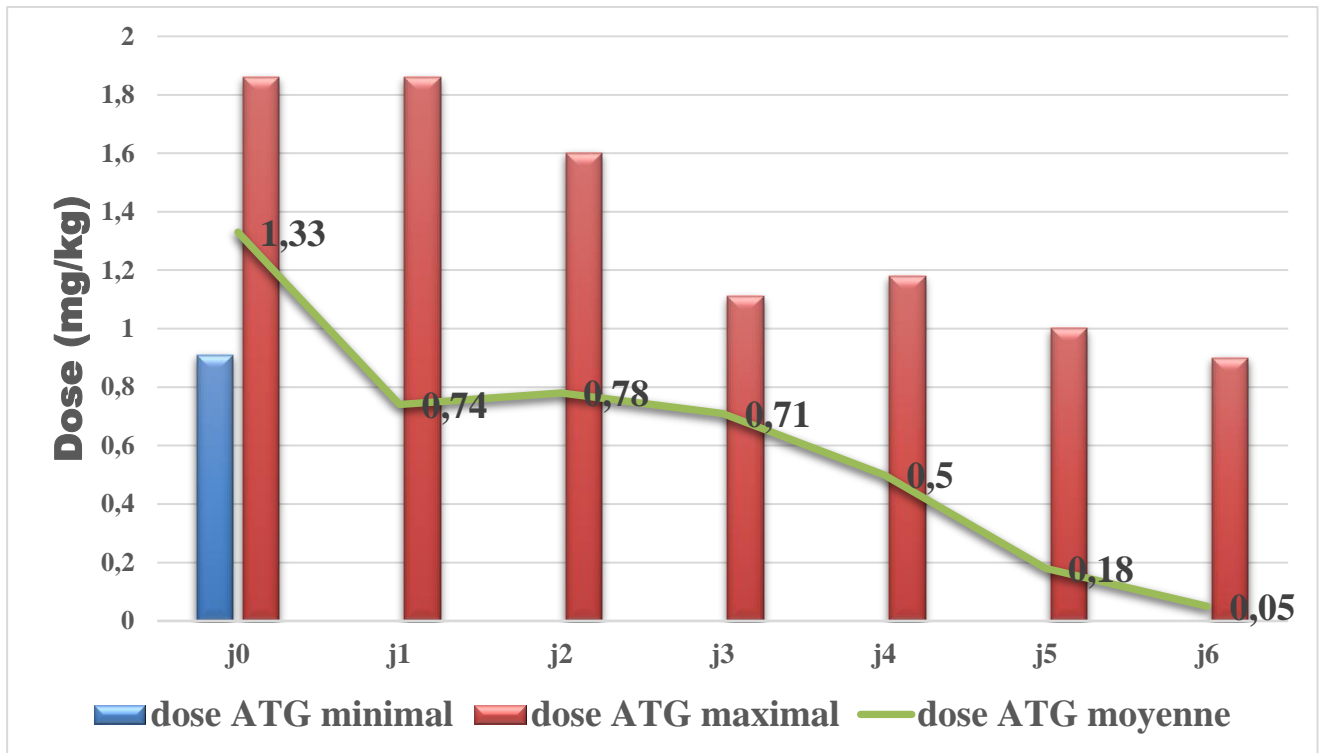


Figure 6 : Répartition des doses de l'ATG en fonction des jours après la TR

Nous avons comparé le profil du donneur receveur selon le traitement d'induction (Tableau III) concernant les paramètres suivants :

- Age du receveur
- Type du donneur
- Evénements immunisants
- Présence de DSA avant la greffe (MFI inférieur à 1000)
- TR avant 2010

Tableau III : Profil du donneur receveur selon le traitement d'induction

| | | ATG n=64 | Basiliximab n=12 | p-value |
|-----------------------------------|-------------|---------------------|-----------------------------|----------------|
| Age du receveur | | 36.6±12.16 | 35.7±13.6 | 0.347 |
| Type du donneur | DV | 54(84,3%) | 11(91,6%) | 0,510 |
| | DEME | 10(15,4%) | 1(8,4%) | |
| Evénements immunisants | | 27(42,1) | 1(8,4%) | 0,073 |
| DSA avant la greffe | | 4(6,25%) | 1(8,4%) | 0,791 |

On note qu'avant 2010, aucun transplanté rénal au sein du service de néphrologie de l'hôpital Ibn Sina n'a bénéficié d'un traitement d'induction.

Concernant l'âge du receveur, on ne note pas de différence significative entre les groupes.

On remarque que le groupe ATG présente le taux le plus élevé de DEME, d'événements immunisants et de DSA avant la TR. Cette différence n'est pas statistiquement significative.

4. Traitement d'entretien

Le traitement d'entretien était à base de :

- Corticoïde et Azathioprine et Ciclosporine chez 13% des cas
- Corticoïde et MMF et Ciclosporine chez 32% des cas
- Corticoïde et MMF et Tacrolimus chez 52% des cas
- Tandis que 3% patients avaient un HLA identique et n'ont pas reçu d'inhibiteur de la calcineurine.

5. Complications

a. Reprise retardée de la fonction du greffon

Nous avons recensé 14 cas de RRF soit 11% des patient de notre série.

b. Complications immunologiques

Nous avons recensé 1 cas de rejet hyper aigu (0,8%) ;12 cas de rejet humoral (9.3%) aigu et 7 cas de rejet cellulaire aigu (5.4%) confirmés par les résultats histologiques à la ponction biopsie du greffon.

c. Complications hématologiques

Nous avons monitoré le taux de GB(e/mm³), de lymphocytes(e/mm³), de plaquettes(e/mm³), d'hémoglobine(g/dl), de créatinine sérique (mg/l) et la protéinurie de 24h (g/24h). Ces différents paramètres ont été suivis selon le rythme suivant : de J-1 de la TR jusqu'à j7 post TR, puis à J14 ensuite à M1, à M3, à M6, à M9, à M12 et au final de façon annuelle (voir annexe). Durant 5 ans de suivi, nous avons calculé la moyenne de chaque paramètre puis nous avons réalisé des courbes objectivant l'évolution de ses paramètres.

Le taux de GB n'a pas baissé avec une moyenne de $7923 \pm 2523.7/\text{mm}^3$.
(Figure 7)

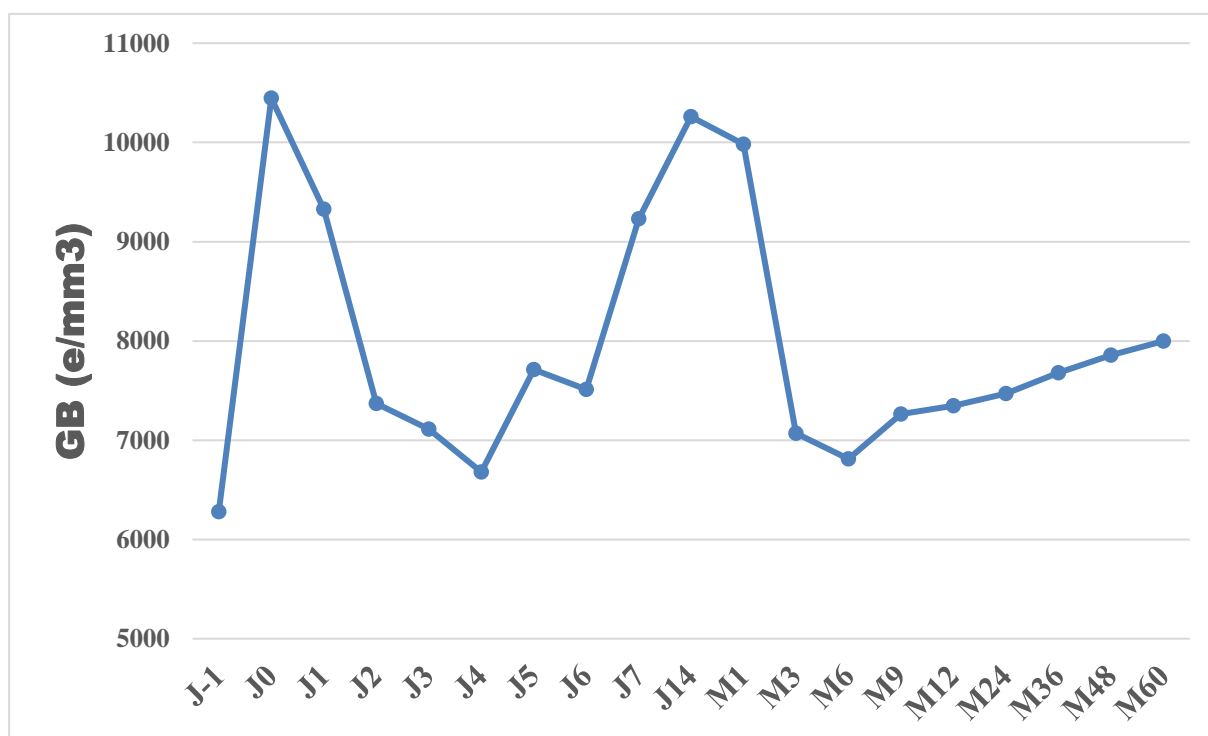


Figure 7 : Evolution des GB après TR

La déplétion lymphocytaire est maximale le 1^{er} jour avec une moyenne de 511/mm³ puis reste stable de j0 à J5 puis un retour vers la normal et stabilisation. (Figure 8)

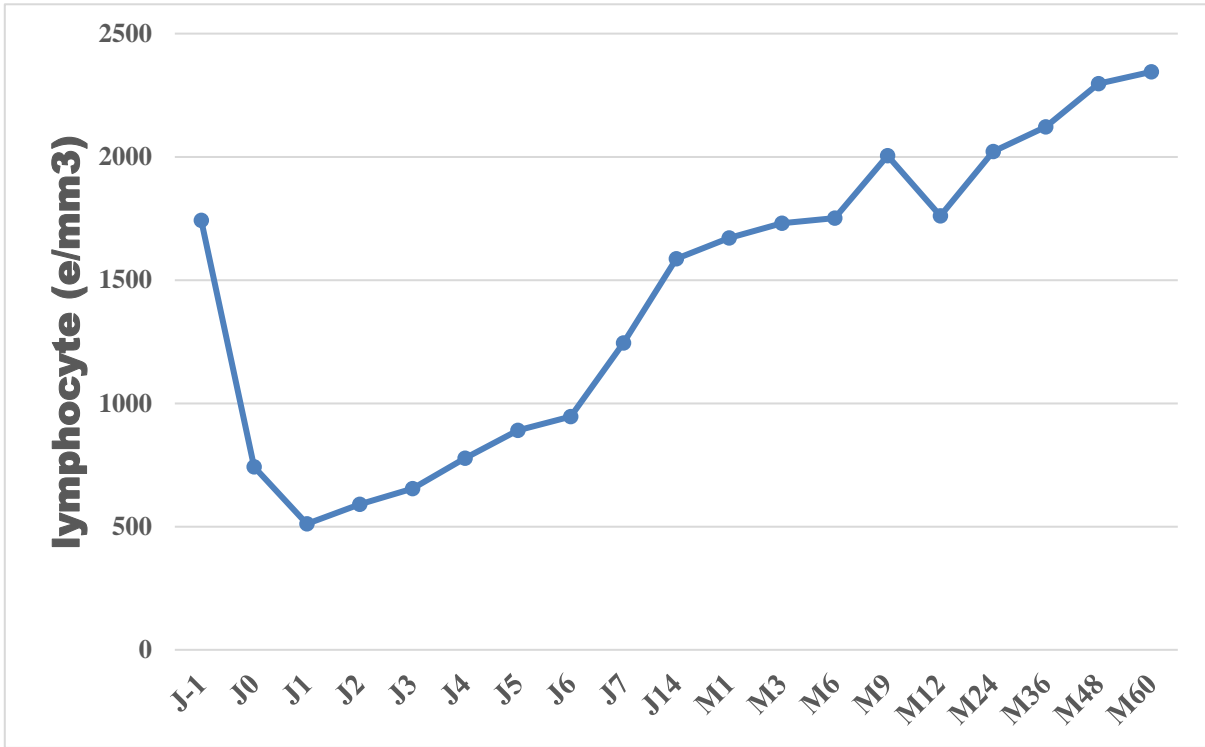


Figure 8 : Evolution des lymphocytes après TR

Le taux de plaquette reste normal avec une moyenne de 264720 \pm 100482/mm³. (Figure 9)

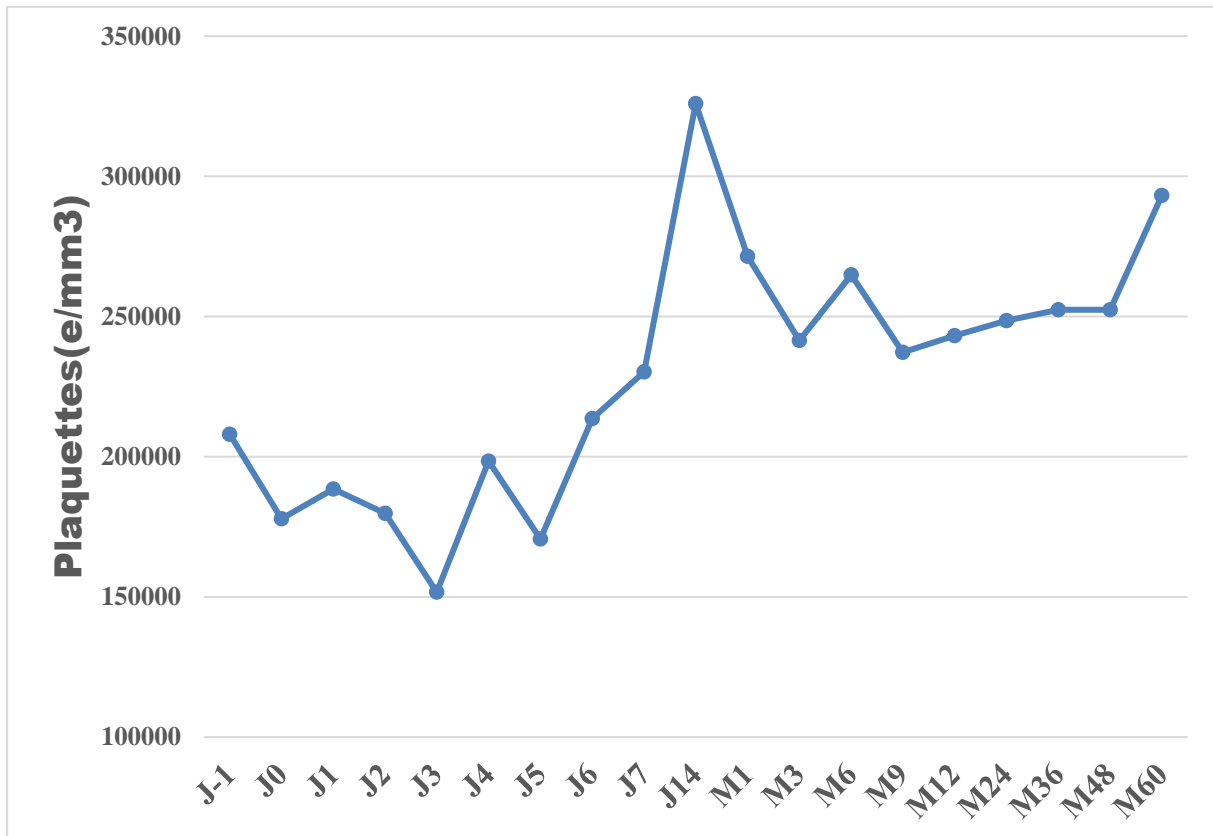


Figure 9 : Evolution des plaquettes après TR

Après une baisse initiale en post opératoire immédiat, on note une stabilisation du taux d'hémoglobine au cours de la 1^{ère} semaine après la greffe. (Figure 10)

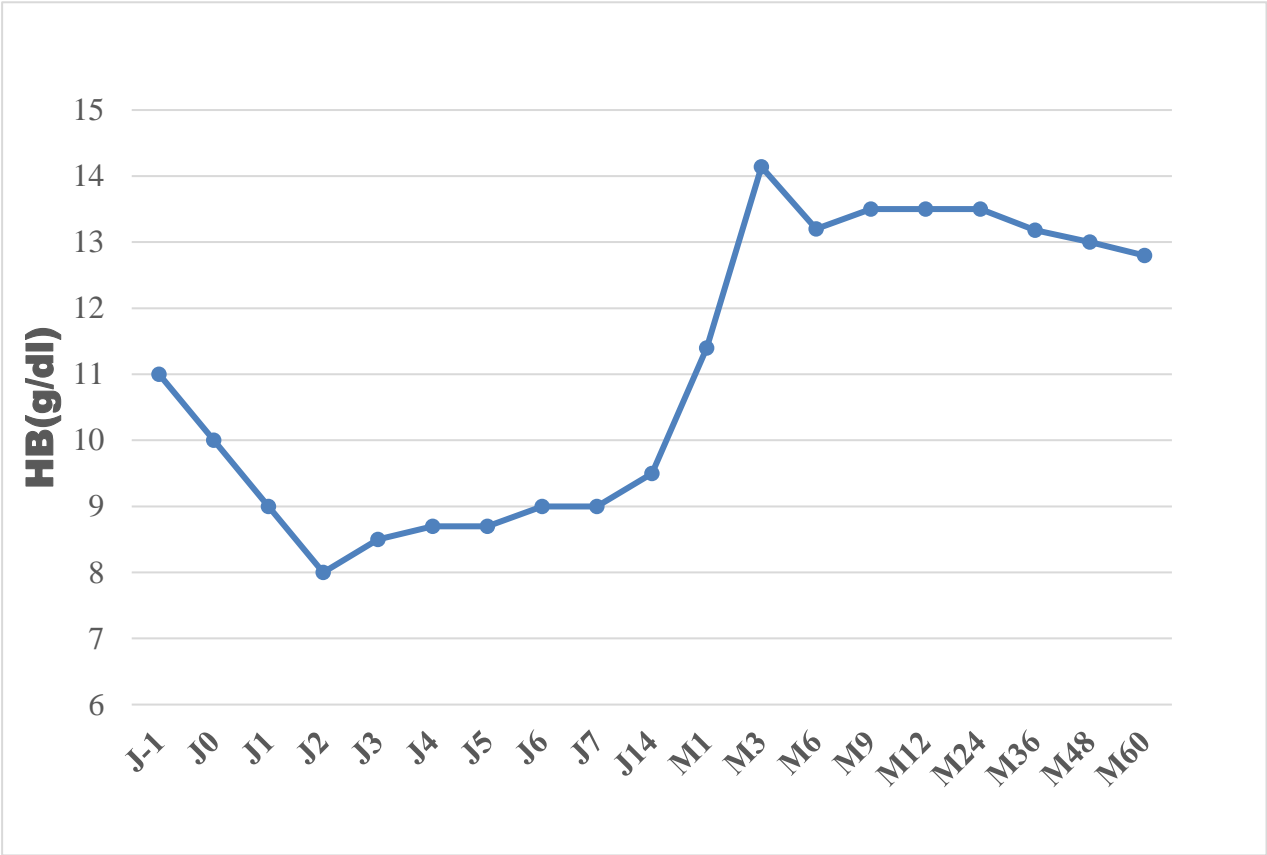


Figure 10 : Evolution de l'hémoglobine après TR

On note une amélioration de la fonction rénale avec un taux moyen de créatinine sérique en post TR à $12,6 \pm 5,1$ mg/l à M3. Le taux reste stable par la suite au cours de toute la période de suivi. (Figure 11)

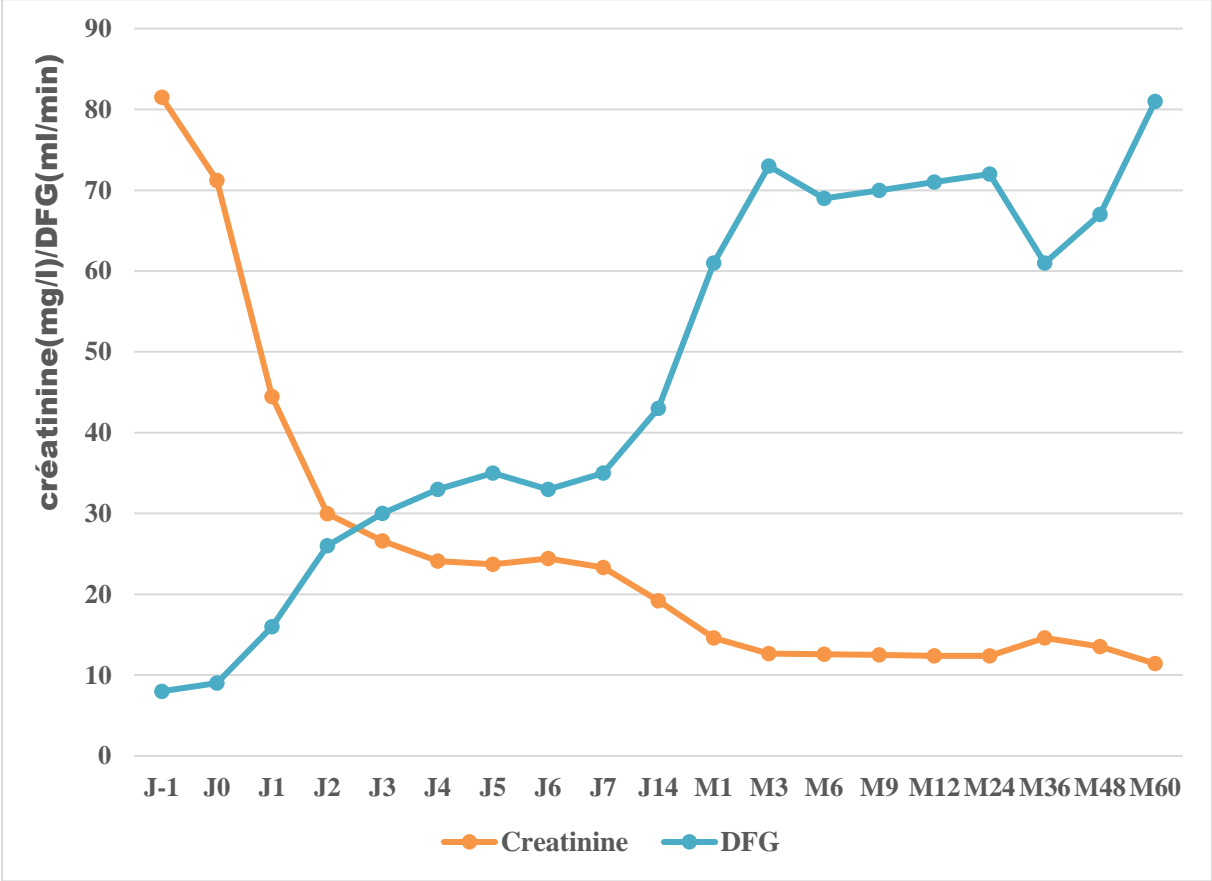


Figure 11 : Evolution de la fonction rénale après TR

Le taux de protéinurie baisse et se négative 1 mois après la TR. (Figure 12)

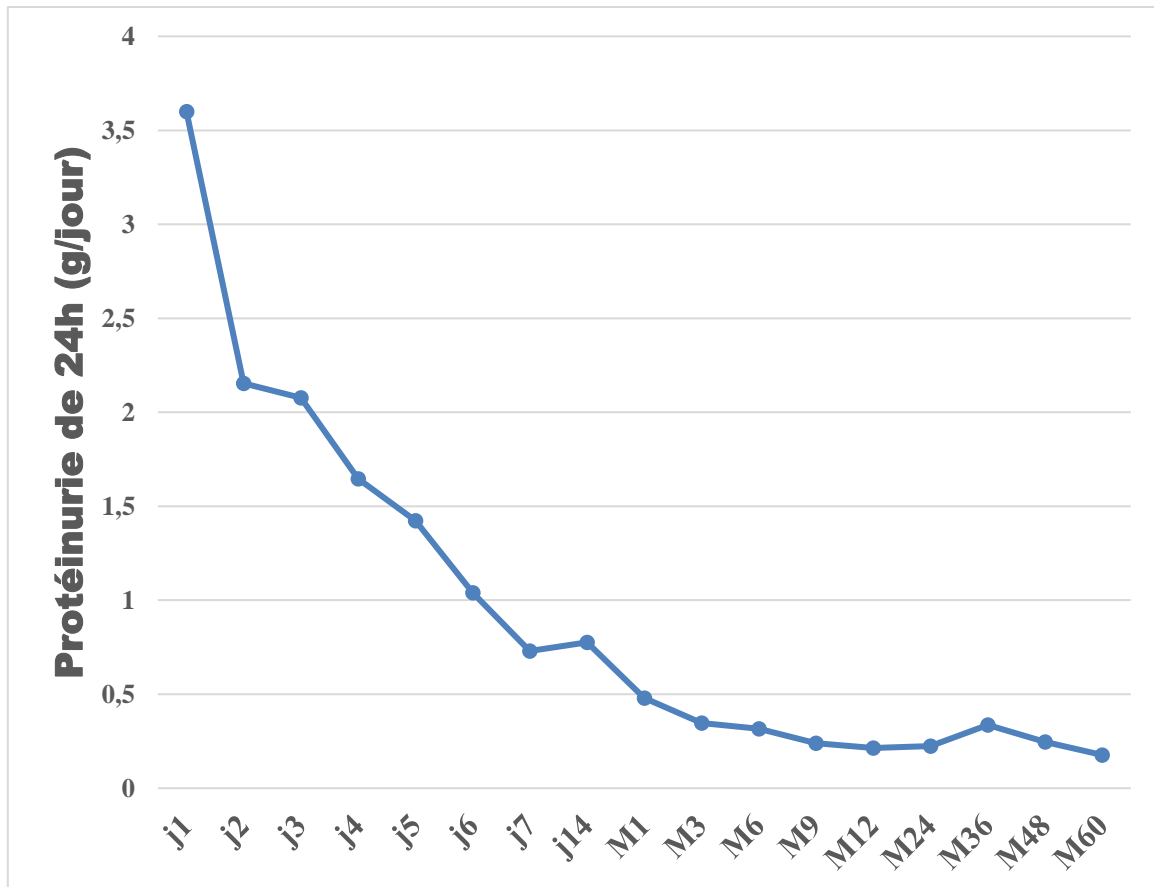


Figure 12 : Evolution de la protéinurie après TR

d. Complications infectieuses

✓ Infections bactériennes

Nous avons rapporté au moins un épisode d'infection bactérienne chez 73% de nos patients, avec un nombre moyen d'épisodes de $2.27 \pm 1,5$ (0-8) par patient.

Le site de l'infection était majoritairement urinaire (70%), suivi des infections pulmonaires et digestives respectivement dans 14% et 6% des cas (Figure 13).

L'IU était récidivante chez 19 patients (15%).

Le délai médian de survenu du 1^{er} épisode infectieux était de 30 jours [2-13].

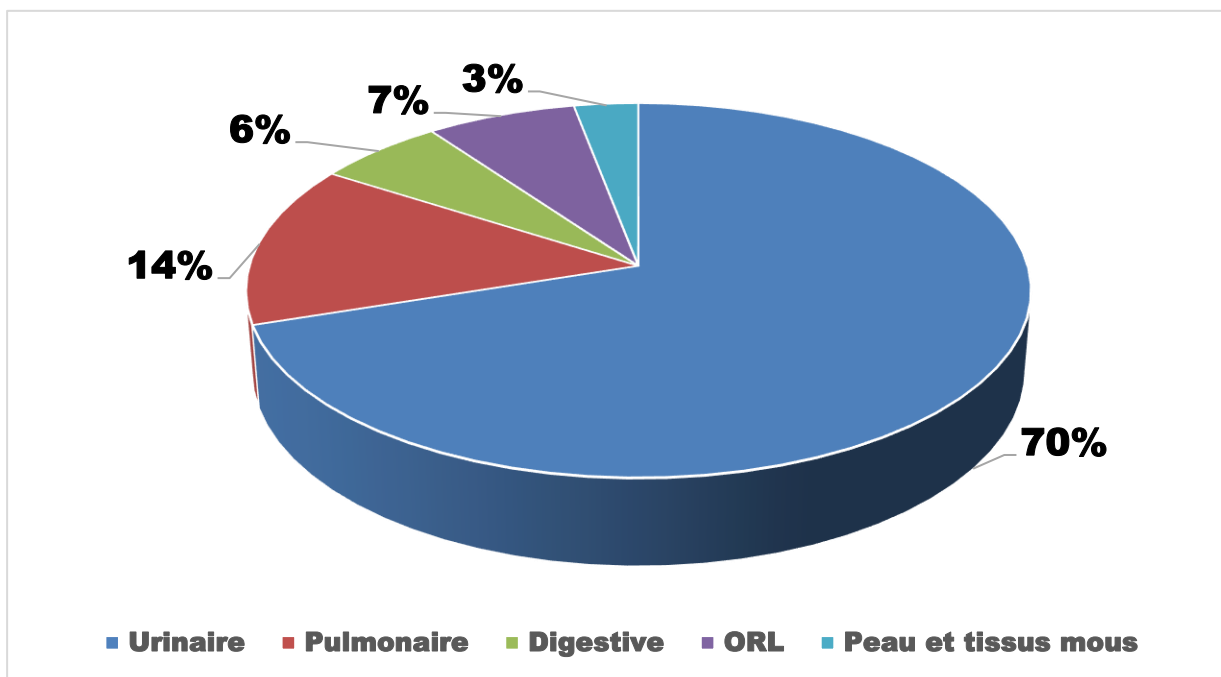


Figure 13 : Type d'infection au cours du 1er épisode infectieux

✓ **Les infections virales**

Dans notre cohorte, nous avons rapporté 8 cas d'infection à CMV (6%) et 8 cas de maladie à CMV (6%), ayant nécessité le recours au traitement curatif par Ganciclovir.

L'infection à BKv et à Herpès virus était retrouvées respectivement chez 14% et 26% des patients.

✓ **Les infections fongiques**

23.4% des patients ont présenté une infection fongique.

e. Complications néoplasiques

3 patients ont présenté une complication néoplasique (2%)

- 1 cas de carcinome du cavum
- 1 cas de lymphome frontal et ADP pulmonaire
- 1 cas de nævus mixte

6. Survie du greffon et du patient

La survie du greffon était notée 93.7% de nos patients après un délai de suivi moyen de 85 ± 32 mois.

Nous rapportons 3 décès dans notre cohorte secondaire à une pathologie cardio-vasculaire.

B. Etude analytique

1. Evolution de la fonction du greffon

Le DFG moyen à 5 ans était respectivement dans chaque groupe de :

- 68.71±26 pour le groupe ATG
- 61.58±28.48 pour le groupe Basiliximab
- 45±25.71 pour le groupe sans induction

Le Tableau IV représente les résultats concernant le pourcentage des patients ayant une fonction rénale normale dans chacun des groupes (DFG>60ml/min).

Tableau IV : Comparaison de la fonction du greffon en fonction du traitement d'induction

| DFG > 60 ml/min (%) | ATG n=64 | Basiliximab n=12 | Sans induction n=53 | p-value |
|-------------------------------|---------------------|-----------------------------|------------------------------------|----------------|
| M1 | 70.3 | 50 | 46.6 | 0,304 |
| M3 | 76.6 | 50 | 46.9 | 0,003 |
| M6 | 78.1 | 56.9 | 75 | 0,054 |
| M9 | 75 | 66.6 | 52.8 | 0,069 |
| M12 | 66.7 | 70 | 60 | 0,252 |
| M24 | 68.7 | 70 | 60 | 0,572 |
| M36 | 60.9 | 66.6 | 60.4 | 0,939 |
| M48 | 65.2 | 66.7 | 52.2 | 0,495 |
| M60 | 67 | 66.6 | 51.1 | 0,345 |

La DFG>60ml/min a été observé surtout dans le groupe ATG avec une différence significative à 3mois.

Pour la RFF, on note que le groupe sans induction présente le taux le plus élevé (11cas soit 22%) comparé à celui des 2 autres groupes. (3 patients soit 5% du groupe ATG et aucun patient du groupe Basiliximab). Cette différence est significative ($p=0,007$).

On note aussi que les groupes avec induction présente une amélioration de la fonction rénale à partir du 1^{er} mois post greffe tandis que le groupe sans induction n'améliore le taux de créatinine qu'après 3mois post greffe. La fonction rénale reste stable pendant toute la période de suivi (Figure14 et 15).

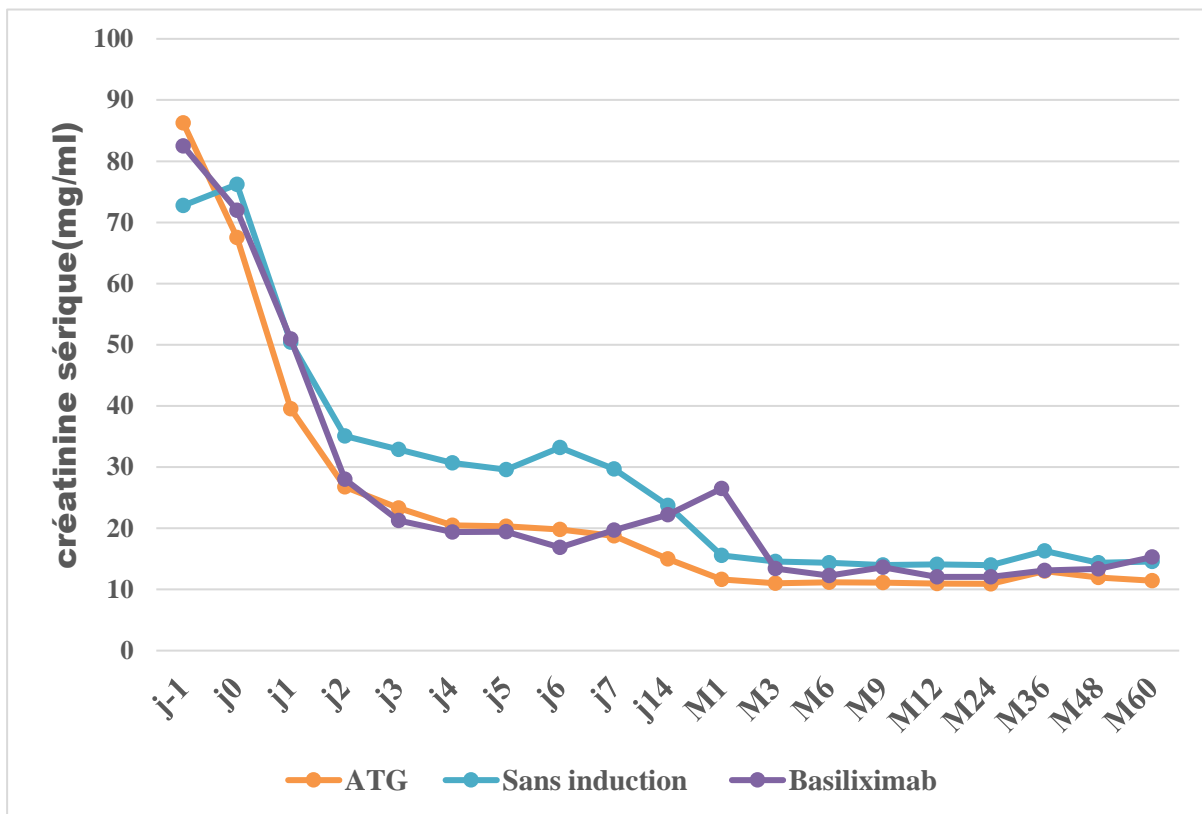


Figure 14 : Evolution de la créatinine en fonction du traitement d'induction

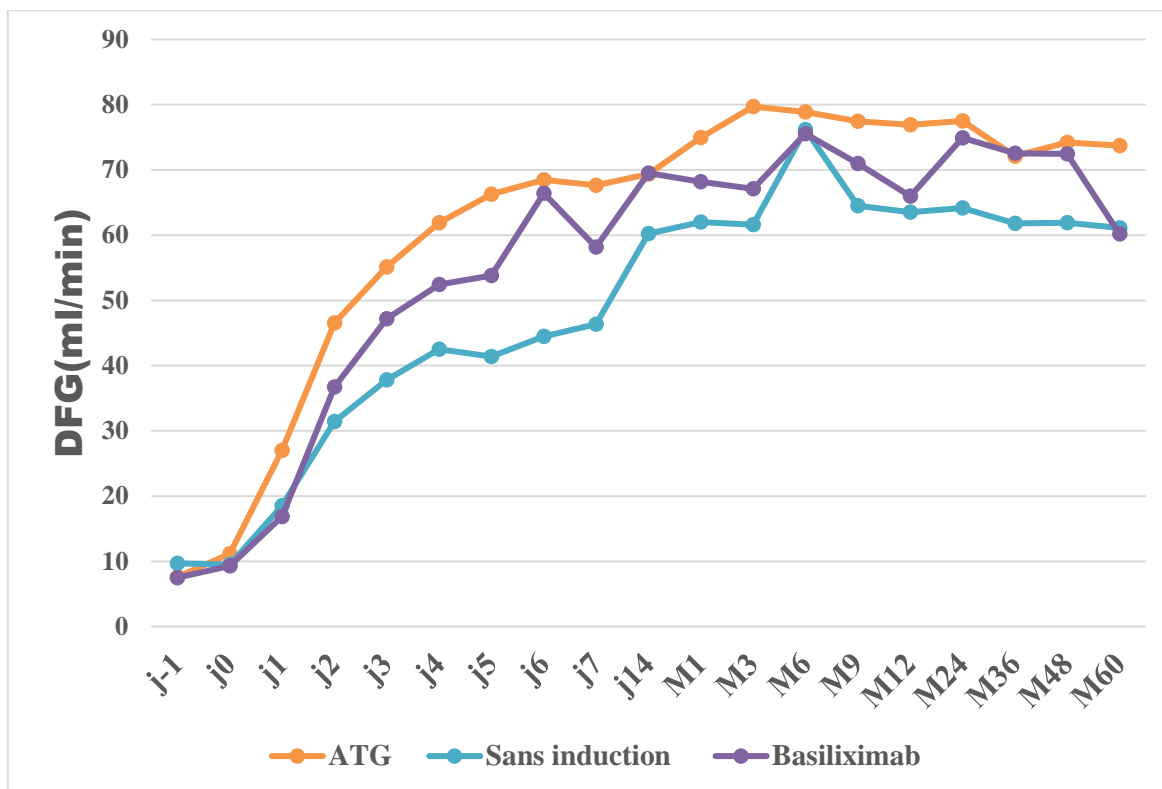


Figure 15 : Evolution du DFG en fonction du traitement d'induction

2. Complications immunologiques

Nous avons étudié le taux de rejet humoral et cellulaire ainsi que l'apparition des DSA dans chacun des groupes. (Tableau V)

Tableau V : Profil du rejet en fonction du traitement d'induction

| | ATG n=64 | Basiliximab n=12 | Sans induction n=53 | p-value |
|-----------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------|
| Rejet humoral aigu | 1(2%) | 3(25%) | 8(15%) | 0,007 |
| Rejet cellulaire aigu | 1(2%) | 0 | 6(11%) | 0,052 |
| Rejet hyper aigu | 0 | 0 | 1(1,9%) | 0,497 |
| DSA de novo | 1(1,5%) | 1(8,3%) | 7(13,2%) | 0,047 |

On remarque qu'il existe une différence significative concernant le taux de rejet cellulaire et humoral. Le groupe ATG présente le taux le plus faible par rapport aux autres groupes.

Le groupe ATG présente le taux de DSA le plus faible suivie par le groupe Basiliximab puis le groupe sans induction. Cette différence est significative.

3. Complications hématologiques

Le taux de GB diminue de façon progressive avec la moyenne la plus basse à j5 4298 ± 1801 (e/mm³) suivi d'une recension progressive jusqu'à j14 pour atteindre 9133 ± 3069 e/mm³ dans le groupe ATG, contrairement aux autres groupes de l'étude chez qui la courbe d'évolution des GB n'objective pas de leucopénie (Figure16).

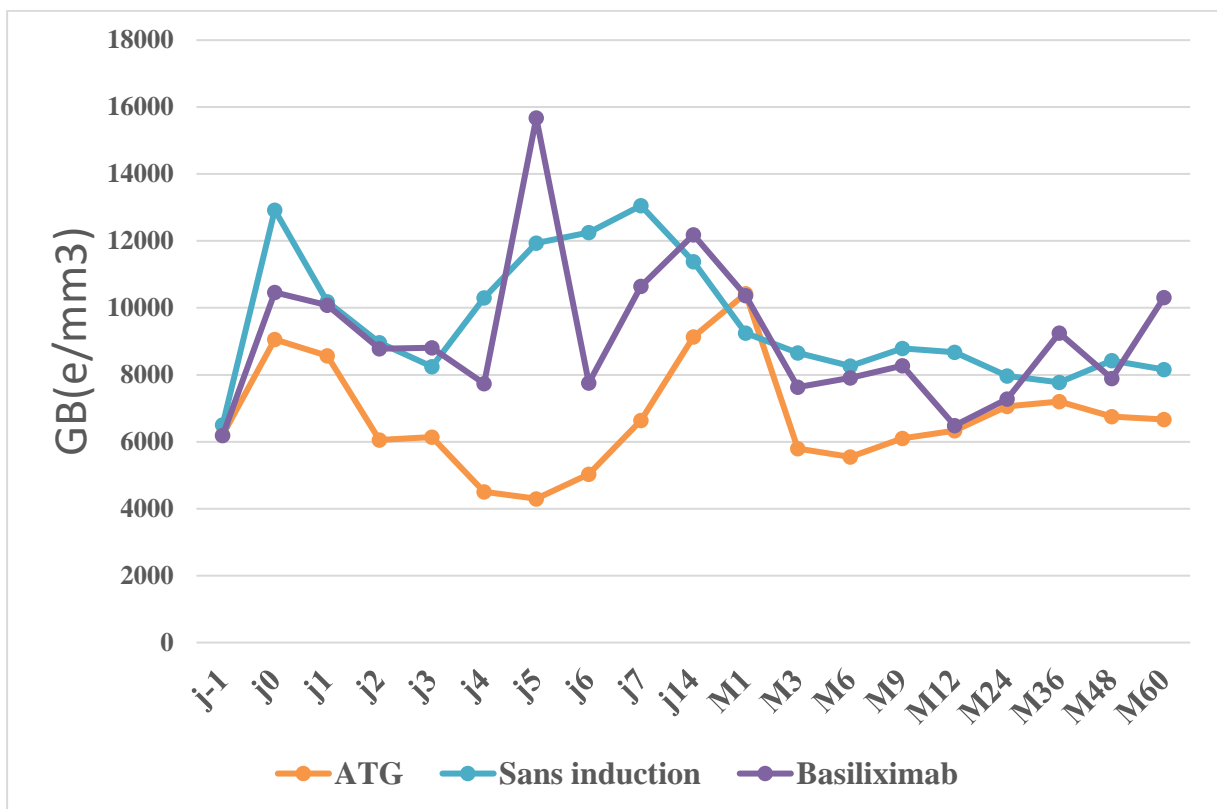


Figure 16 : Evolution des GB en fonction du traitement d'induction

La déplétion lymphocytaire est maximale le 1^{er} jour suite à une induction par ATG avec une moyenne de 259 e/mm³, phénomène absent dans les autres groupes (Figure17).

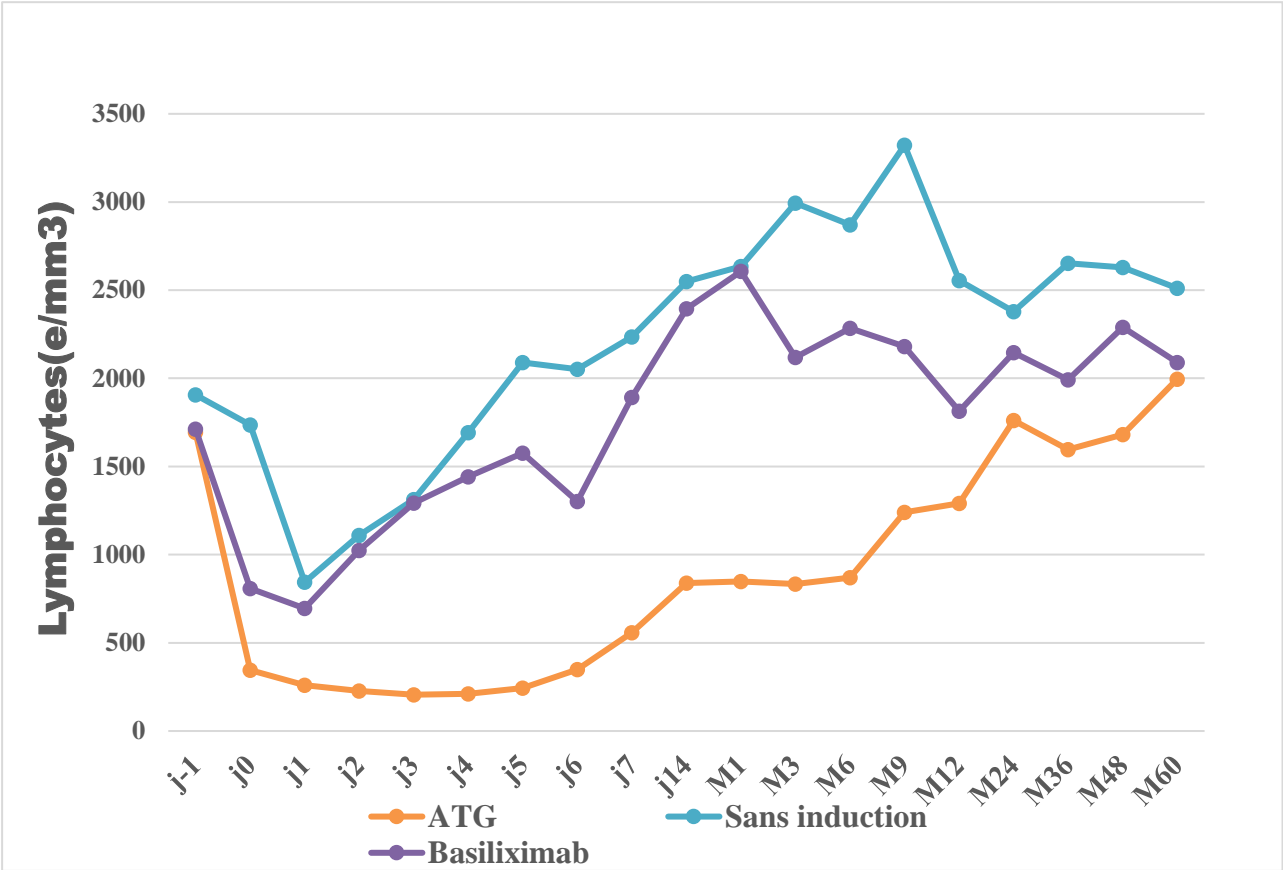


Figure 17 : Evolution des lymphocytes en fonction du traitement d'induction

La thrombopénie s'installe au 2^{ème} jour suivant l'induction par ATG avec la moyenne la plus basse à 134140 ± 4386 e/mm³. Le taux de plaquettes reste normal dans le groupe Basiliximab et sans induction (Figure18).

Aucune complication hématologique n'a été observé dans notre travail.

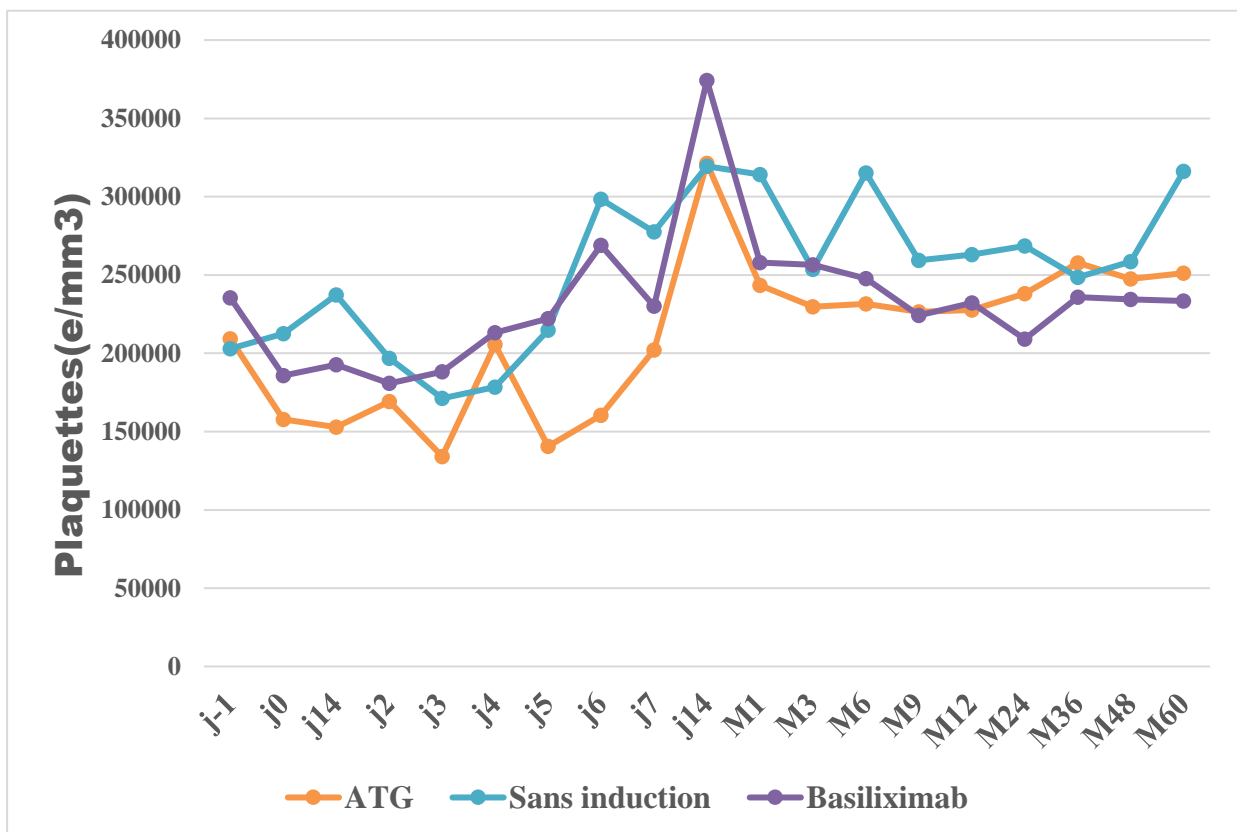


Figure 18 : Evolution des plaquettes en fonction du traitement d'induction

Les 3 groupes présentent une baisse d'hémoglobine en post opératoire immédiat avec une stabilisation au cours de la 1^{ère} semaine (Figure19).

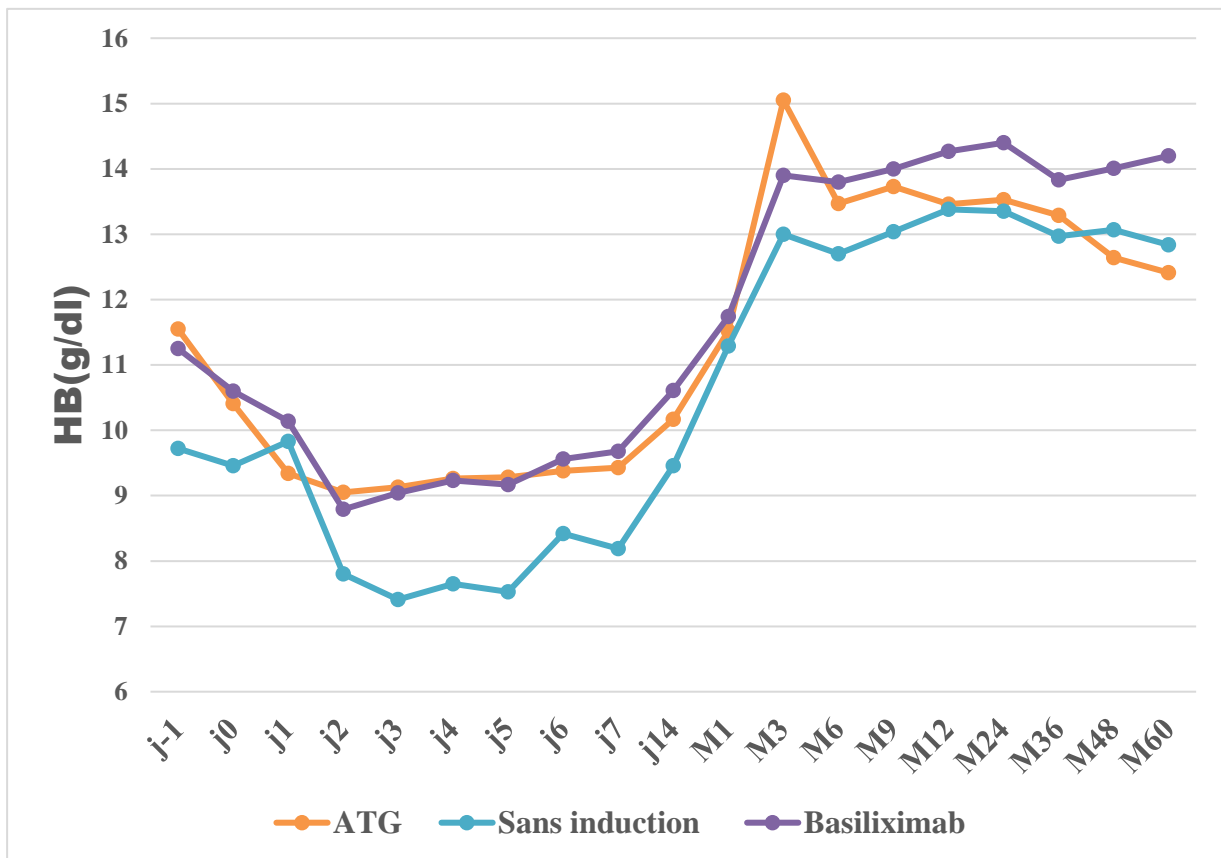


Figure 19 : Evolution de l'hémoglobine selon le traitement d'induction

4. Complication infectieuse

a. Infections bactériennes

Nous avons comparé le taux d'infection bactérienne selon les groupes pendant 5 ans de suivi.

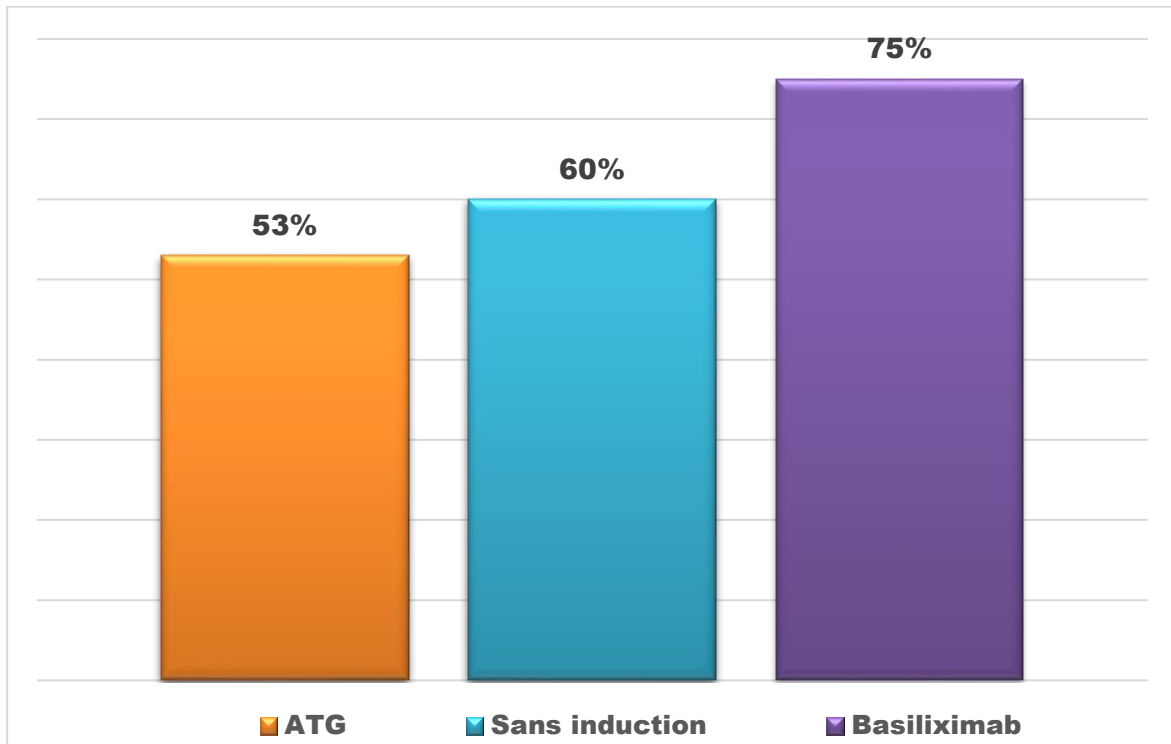


Figure 20 : Taux d'infections bactériennes la 1^{ère} année après la greffe en fonction du traitement d'induction

En note que le groupe ATG présente le taux le plus faible de complications infectieuses par rapport aux autres groupes. Cette différence n'est pas significative ($p=0,544$).

Le site d'infection était majoritairement urinaire dans tous les groupes 81,5% dans le groupe ATG, 90% dans le groupe Basiliximab et 56,25% dans le groupe sans induction suivi des infections pulmonaires et digestive(p=0,157).

L'infection urinaire récidivante était notée chez 12 patients (19%) du groupe ATG, 2 patients (17%) du groupe Basiliximab et 5 patients (9%) du groupe sans induction (p=0,330).

b. Infections virales

Nous avons étudié le taux d'infection à CMV, maladie CMV ainsi que l'infection à BKV et à HVP dans chacun des groupes (Tableau V).

Tableau VI : Comparaison du taux d'infection virale en fonction du traitement d'induction

| | ATG n=63 | Basiliximab n=12 | Sans induction n=53 | p-value |
|---------------|---------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------|
| Infection CMV | 7(11%) | 0 | 1(2%) | 0,088 |
| Maladie CMV | 3(5%) | 2(17%) | 3(6%) | 0,285 |
| Infection BKv | 14(22%) | 0 | 5(9%) | 0,057 |
| Infection HVZ | 11(17%) | 2(17%) | 21(40%) | 0,014 |

On remarque que le groupe ATG présente le taux le plus élevé d'infection CMV et BKv par rapport aux autres groupes (cette différence est significative), tandis que pour l'infection HVZ, le groupe sans induction présente le taux le plus important.

c. Infections fongiques

Nous avons comparé le taux d'infection fongique dans chacun des groupes

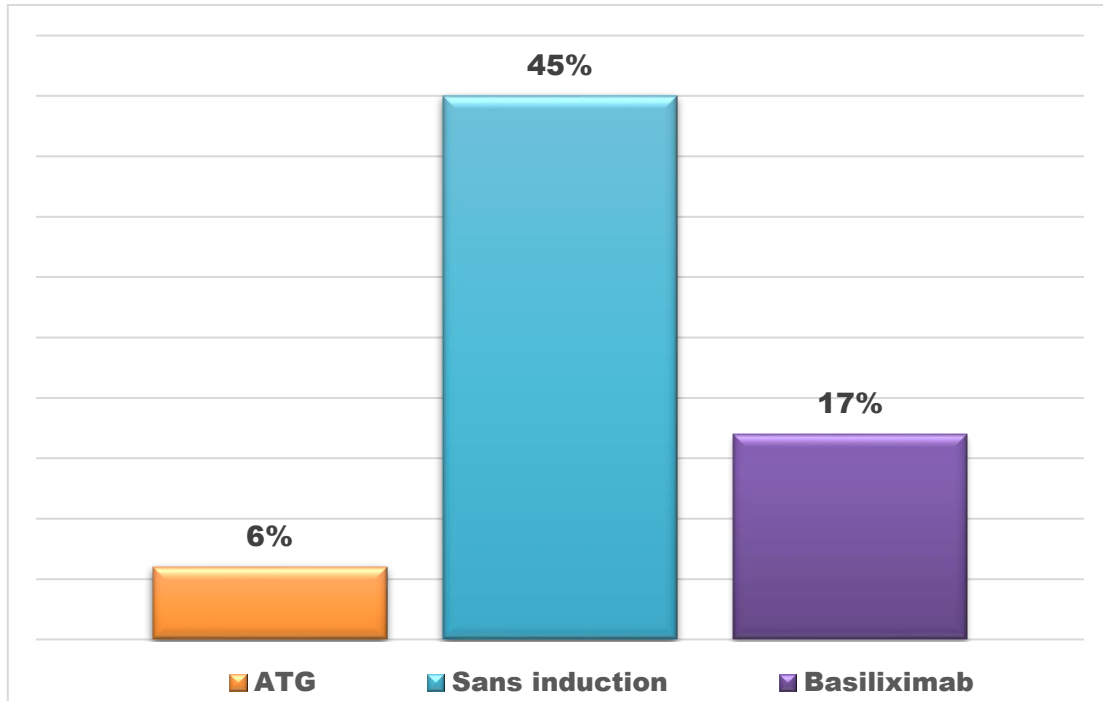


Figure 21 : Taux d'infections fongiques en fonction du traitement d'induction

Le groupe ATG présente le taux le plus faible d'infection fongique comparé aux autres groupes. Cette différence est significative ($p=0,001$)

5. Complications néoplasiques

On rapporte un seul cas de néoplasie chez le groupe ATG, 2 cas dans le groupe sans induction et aucun cas dans le groupe Basiliximab($p=0,615$).



DISCUSSION

I. Devenir de la fonction rénale

Dans notre série nous avons remarqué une amélioration de la fonction rénale à partir du 1^{er} mois post TR dans le groupe ATG et Basiliximab par rapport à 3 mois chez le groupe sans induction avec un DFG moyen à 5 ans :

- 68.71±26.09 ml/min pour le groupe ATG
- 61.58±28.48 ml/min pour le groupe Basiliximab
- 45±25.71 ml/min pour le groupe sans induction

Le taux de patient avec un DFG>60ml/min était important dans le bras ATG sans différence significative avec le Basiliximab, ainsi que changement de DFG en fonction du temps ne différait pas statistiquement en cas de traitement d'induction.

Une étude randomisée et contrôlée chez les receveurs à faible risque immunologique ont retrouvé que le taux de DFG à 5ans était de 64,7 et 63 ml/min respectivement pour le groupe ATG et le groupe Basiliximab avec absence de différence significative concernant l'évolution de la DFG entre les groupes, ce qui concorde avec les résultats de notre étude [87].

Concernant la reprise retardée de la fonction du greffon, L'ischémie et la perturbation du système de microcirculation, avec les lésions de reperfusion associées, sont une conséquence inévitable dans la procédure de transplantation d'organes solides.

Le phénomène d'ischémie reperfusion favorise le rejet aigu, la reprise retardée de la fonction du greffon, la dysfonction du greffon ainsi que la perte tardive du greffon [113].

Dans notre série, le taux de reprise retardé de la fonction du greffon était de 0% dans le groupe Basiliximab contre 5% dans le groupe ATG et 22% dans le bras sans induction. Cette différence était significative ($p=0,007$).

Les données actuellement disponibles concernant l'impact du Basiliximab et de l'ATG sur la fonction retardée du greffon sont contradictoires. Des publications récentes ont montré un effet favorable d'une application unique d'ATG à haute dose par rapport au Basiliximab en termes de réduction du retard de la fonction du greffon [114, 115] alors que d'autres études ne retrouvent aucune différence entre le Basiliximab et l'ATG concernant leurs impacts sur la RRF. [87, 88, 116, 117]

Dans notre travail, le pourcentage élevé de RRF dans le groupe ATG est expliqué par le fait qu'il y avait plus de TR à partir d'DEME.

II. Complications immunologiques

A. Rejet aigu

Les épisodes de RA ont un impact négatif sur la survie du greffon [118].

Le recourt à un traitement d'induction a permis une diminution significative de l'incidence des rejets (10%-20%) [2, 4] .

Dans notre série, on note 2 épisodes de rejet aigu dans le groupe ATG contre 3 dans le groupe Basiliximab et 15 épisodes dans le groupe sans induction ($p=0,0027$ pour le rejet humoral et $p=0,052$ pour le rejet cellulaire).

Plusieurs études révèlent que le traitement d'induction préopératoire avec Basiliximab ou l'ATG réduit efficacement l'incidence du rejet aigu après une TR par rapport au protocole sans induction [63, 119], ce qui concorde avec nos résultats.

En effet l'ATG à faible dose présente une efficacité similaire à celles de l'induction au Basiliximab chez les transplantés rénaux à faible risque immunologique [87, 88, 93, 117, 120, 121].

Tableau VII : Comparaison de l'ATG au Basiliximab

| | | | | | | ATG vs. Basiliximab | | |
|------------------------------|-------|--------------|----------------|-------------------|---------|---------------------|----------------------|-----------------------|
| Auteurs | Année | Patients (N) | Suivi (Années) | Immunosuppression | RRF (%) | Rejet aigu (%) | Perte du greffon (%) | Survie du greffon (%) |
| Brennan et al [54]. | 2006 | 278 | 1 | CsA, MMF, MP | 40/45 | 16/26 | 9/10 | - |
| Kyllönen et al [114]. | 2007 | 155 | 5 | CsA, Aza, MP | 6/24 | 11/12 | 2/4 | 94/97(dc) |
| Yang et al. [122] | 2008 | 82 | 1 | Tac, MMF, MP | 2/3 | 6/15 | 2/1 | 37/37 |

| | | | | | | | | |
|-----------------------------------|------|------|-----|--------------|-------|--------|------|-----------|
| Ulrich F et al [117]. | 2010 | 120 | 6 | Tac, MP | 30/33 | 33/27 | 5/8 | 90/84(dc) |
| Lee, H., et al. [123] | 2018 | 46 | 7 | Tac, MMF, P | 32/14 | 0/28 | - | - |
| Dedinská, I., et al. [116] | 2019 | 133 | 1/2 | Tac, MMF, MP | 13/12 | 8/10 | - | - |
| Martinez-Mier, G. [69] | 2020 | 100 | 1 | Tac, MMF, P | 4/3 | 6/3 | 7/8 | 93/92 |
| Kim, S.J., et al [87] | 2020 | 1306 | 5 | Tac, MMF, P | 0/0,9 | 51/45 | 2/4 | 97/96 |
| Notre série | 2021 | 129 | 5 | Tac, MMF, MP | 5/0 | 3,1/25 | 0/13 | 100/87 |

CsA : ciclosporine A **MMF** : mycophénolate mofétil

MP : méthylprednisolone **P** : prednisone **Aza** : azathioprine

Tac : Tacrolimus **RRF** : retard de la fonction du greffon

dc : décès censuré **N** : effectif.

B. DSA de novo

Dans notre série, le taux de DSA de novo était de 1,5% dans le groupe ATG contre 8,3% dans le bras Basiliximab et 13,2% concernant le groupe sans induction avec un $p=0,047$.

Ces résultats suggèrent que l'induction par le ATG permet de diminuer la production de DSA de novo chez les patients par rapport à l'induction par Basiliximab.

Une analyse observationnelle à comparer l'incidence de DSA de novo chez 114 transplantés rénaux consécutifs ayant reçu une induction par ATG ou Basiliximab. Pour les patients qui ont développé des DSA de novo, les niveaux étaient remarquablement plus bas avec le ATG, concordant au résultat de notre étude [124].

III. Complications hématologiques

La sécurité et la tolérance du traitement d'induction sont évaluées en comparant l'incidence dans chaque groupes des événements indésirables (leucopénie ou thrombocytopenie ...) [114].

Dans notre série, aucune réaction anaphylactique n'a été rapporté, l'évolution de la courbe des GB objective l'installation progressivement d'une leucopénie dans le groupe ATG contrairement au bras Basiliximab ce qui concorde avec les données de la littérature.

Il n'existe aucune preuve que le Basiliximab provoque des anomalies hématologiques significatives. En revanche l'ATG est associé à une leucopénie plus importante [43](33 %, n = 141) par rapport au le Basiliximab (14,6 %, n = 137) [54].

La diminution du taux de GB pourrait avoir un impact positif sur l'apparition d'une fonction retardée du greffon, puisque la RRF est associée à la séquestration des leucocytes, et qu'une déplétion immédiate préviendrait l'apparition de la RFF [114, 125, 126]. Nous n'avons pas pu confirmer ces résultats, car le taux de RFF dans notre étude était comparable dans les deux groupes.

La thrombopénie s'installe à j2 dans le groupe ATG progressivement avant de se stabiliser à 3mois contrairement au groupe Basiliximab où la courbe d'évolution du taux moyen de PLT reste au-dessus de 150000 e/mm³.

Le taux d'hémoglobine diminue en post opératoire immédiat dans les 2 groupes avec une stabilisation au cours de la 1^{ère} semaine.

La lymphopénie est maximale au 1^{er} jour dans le groupe ATG qui est le signe de l'efficacité du traitement, dans notre série, le taux de lymphocytes a augmenté progressivement après la 1^{ère} semaine, ce n'est qu'après 2 ans que le taux devient > 1500 e/mm³. Les facteurs de risques d'un déficit de reconstitution ne sont pas bien définis, seul l'âge avancé est rapporté [127] à l'opposition du groupe Basiliximab.

IV. Complication infectieuse

Les infections post-transplantation représente un problème majeur qui peut affecter la survie des patients. Le traitement d'induction prédispose les patients à un risque élevé d'infection, et l'utilisation supplémentaire d'un immunosuppresseur puissant peut augmenter leur incidence [30, 47, 66]

A. Infections bactériennes

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de différences significatives entre le Basiliximab et l'ATG en ce qui concerne le taux d'infection à 1 an, ce qui concorde avec les données rapportées par la littérature [54, 69, 87, 114]. D'après une étude portant sur 278 patients à faible risque immunologique, le taux d'infection bactérienne était de 32% dans le groupe ATG et de 26% dans le groupe Basiliximab($p=0,446$)[87]. Une méta-analyse regroupant 7 études comparant l'ATG au Basiliximab les résultats regroupés ont révélé que le taux d'infection dans le groupe Basiliximab n'était pas différent de celui du groupe ATG [93].

Les infections urinaires sont rapportées en 1^{er} lieu dans notre série (81% dans le groupe ATG ; 90% dans le groupe Basiliximab et 56,25% dans le groupe sans induction), ce qui rejoint les données de la littérature [54, 77, 78]

B. Infections virales

Dans notre série, le taux d'infection CMV était plus élevé dans le groupe ATG par rapport au groupe Basiliximab (11% vs 0%), ce qui concorde avec les données de la littérature [69, 87, 88, 114, 121, 128].

L'association entre les globulines anti lymphocytaire et les infections virales est bien établie.

Après le traitement par ATG, une augmentation de l'incidence et de la gravité de l'infection à CMV [128] a été signalée en particulier chez les patients n'ayant pas reçu de traitement prophylactique. En effet, dans la plupart des études prospectives randomisées, en comparant la Thymoglobuline avec le Basiliximab, l'incidence de l'infection à CMV n'est pas plus élevée lorsque le traitement d'induction était associé à une prophylaxie adéquate contre le CMV [129].

Dans une étude sans prophylaxie anti CMV, le taux d'infection à CMV était plus élevé dans le groupe ATG que dans le groupe Basiliximab (38% contre 11,7%) [84] .

L'infection à BK virus dans notre sérié a été rapporté dans 22% des cas du groupe ATG contre 0% des cas dans le groupe Basiliximab, ce qui concorde au résultat d'une étude récente comparant l'ATG et le Basiliximab(37,8 % contre 15,6 %, $p= 0,002$) [87].

Le BK virus peut être un facteur de risque important de dysfonctionnement des greffes rénales. Il n'existe pas de traitement spécifique ni de prophylaxie connus [130]. Une immunosuppression excessive, le sexe masculin et le sujet âgé sont les facteurs de risque d'infection par le BK virus. L'utilisation d'ATG et une combinaison de Tacrolimus et de MMF peuvent aggraver le risque d'infection au BK virus [131].

C. Infections fongiques

Dans notre série, le groupe ATG présente le taux le plus bas d'infection fongique, ce qui concorde avec les données de la littérature.

Une étude sur des patients à faible risque immunologique comparant l'ATG ou Basiliximab le taux d'infection fongique était de 0% vs 1.3% respectivement dans le groupe ATG et le groupe Basiliximab [87].

V. Complications néoplasiques

Dans notre série, le taux de survenue d'un cancer était plus élevé dans le groupe ATG (2%) par rapport au groupe Basiliximab (0%) sans différence significative.

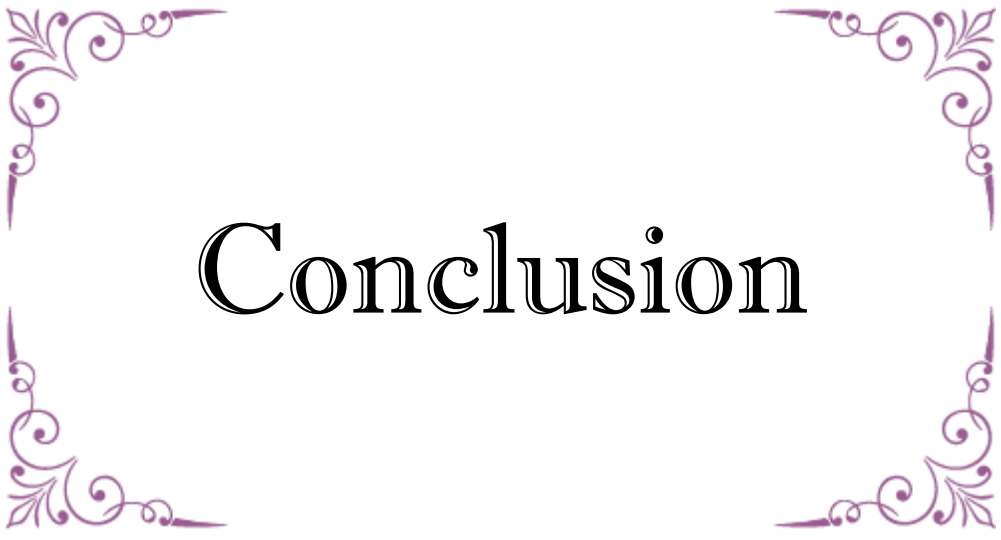
Certains essais montrent que le traitement d'induction préopératoire ne diffère pas avec les placebos en ce qui concerne le taux de néoplasies,[132]ce qui concorde au résultat de notre travail (taux de cancer dans le groupe sans induction était de 3%).

D'autres études rapportent que le traitement par Basiliximab est responsable d'un taux de néoplasmes inférieur à celui de l'ATG [93].Une méta-analyse regroupant 4 études a montré que le taux de néoplasme était significativement plus faible dans le groupe Basiliximab que dans le groupe ATG [93].

VI. Synthèse

A l'issu de ce travaille, on déduit que l'utilisation d'un traitement d'induction est nécessaire et obligatoire dans notre contexte :

- ✓ L'induction par ATG doit être discutée si :
 - Receveur jeune
 - Mismatch âge entre donneur et receveur
 - Donneur en EME
 - ATCD d'évènements immunisants
 - Mauvais suivi des AC anti HLA et techniques de recherche non adaptée
- ✓ Induction pat Basiliximab doit être discutée si :
 - Receveur âgé
 - DV
 - Absence d'évènements immunisants
 - Meilleure compatibilité entre donneur et receveur (absence de Mismatch)
- Bon suivi des AC HLA et techniques de recherche adaptées

The word "Conclusion" is centered on the page, enclosed within a decorative border. The border consists of four ornate, purple floral corner ornaments, one in each corner, that meet at the center to form a square frame around the text.

Conclusion

Ce travail reflète l'expérience du service de néphrologie du CHU Ibn Sina de Rabat entre 1998 et 2018 en matière de traitement d'induction en transplantation rénale.

A partir d'une base de données, nous avons analysé et interprété l'ensemble des résultats relatifs au profil immunologique du donneur/receveur, du type d'induction reçu et du suivi des patients.

Au terme de cette étude, nous avons clairement établi l'importance du suivi immunologique avant la transplantation rénale et du traitement d'induction qui permet d'améliorer les résultats de la greffe rénale quant à la survenue de rejets aigus. En effet tout candidat à la greffe rénale doit systématiquement passer par un bilan immunologique afin d'établir son statut immunologique.

Cette étude démontre que chez les transplanté rénaux considérés à faible risque immunologique, le traitement d'induction par l'ATG a réduit de manière significative l'incidence du rejet aigu avec une incidence relativement faible d'infections, et de cancer, associé à une excellente survie du greffon et du patient par rapport à la thérapie d'induction au Basiliximab.



Résumés

Résumé

Titre : Traitement d'induction en transplantation rénale : expérience du service de néphrologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat.

Auteur : El Hajji Oumayma.

Mots clés : Transplantation rénale ; Basiliximab ; Globuline antilymphocytaires ; Rejet ; Infection.

L'objectif de cette étude est de comparer le traitement d'induction par le Basiliximab et les globulines antilymphocytaires (ATG) chez les transplantés rénaux à faible risque immunologique, concernant le risque de rejet, d'infection et de néoplasie.

Durant la période allant de janvier 1998 à décembre 2018, 129 patients ont été transplantés au sein du service de néphrologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat : 63 ont reçu l'ATG (groupe A), 12 patients ont reçu le Basiliximab (groupe B) et 54 patients n'ont pas reçu de traitement d'induction (groupe C).

Le groupe A présente le taux le plus faible de rejet aigu par rapport aux autres groupes (2 % vs 25 % vs 15 % $p=0,007$). Il n'y avait pas de différence significative concernant l'apparition de DSA de novo (7% vs 16 % vs 13% $p = 0,513$), ni concernant la survie des greffons.

L'infection à CMV et au BK virus a été plus importante dans le groupe A sans différence significative (11 % vs 0 % vs 2% $p = 0,088$ pour le CMV ; 22 % vs 0 % vs 9%, $p = 0,057$ pour le BK), le risque de néoplasie était le même dans les 3 groupes ($p=0,615$).

Le traitement d'induction par ATG et par Basiliximab ont permis d'obtenir une survie similaire du greffon. Néanmoins l'induction par ATG a abouti à un taux de rejet plus faible que l'induction par Basiliximab sans augmentation significative des épisodes infectieux.

Abstract

Title: Induction treatment in renal transplantation: experience of the nephrology department of Ibn Sina hospital in Rabat.

Author: El Hajji Oumayma.

Key words: Renal transplantation; Basiliximab; Antilymphocyte globulin; Rejection; Infection.

The purpose of this study is to compare induction therapy with Basiliximab and antilymphocyte globulin (ATG) in low immunological risk kidney transplant recipients, regarding the risk of rejection, infection and neoplasia.

During the period from January 1998 to December 2018, 129 patients were transplanted in the nephrology department of Ibn Sina Hospital in Rabat: 63 received low-dose ATG (group A), 12 patients received Basiliximab (group B), and 54 patients did not receive induction therapy (group C).

Group A had the lowest rate of acute rejection compared to the other groups (2% vs. 25% vs. 15% $p=0.007$). There was no significant difference regarding the occurrence of de novo DSA (7% vs. 16% vs. 13% $p=0.513$), nor regarding graft survival.

CMV and BK infection was higher in-group A without significant difference (11% vs. 0% vs. 2% $p=0.088$ for CMV; 22% vs. 0% vs. 9%, $p=0.057$ for BK), the risk of neoplasia was the same in the three groups ($p=0.615$).

Graft follow-up was similar in both treatments, whether by ATG induction or Basiliximab. Nevertheless, ATG induction resulted in a lower rejection rate than Basiliximab induction without a significant increase in infection episodes.

ملخص

العنوان: العلاج التحريضي عند زراعة الكلى: خبرة قسم أمراض الكلى بمستشفى ابن سينا بالرباط.

المؤلف: الحاجي أميمة.

الكلمات الأساسية: زراعة الكلى باسيلكسيماب؛ الغلوبولينات المضادة للمفاويات؛ الرفض؛ العدوى.

الهدف من هذه الدراسة هو مقارنة بين الباسيلكسيماب والغلوبولينات المضادة للمفاويات عند مرضى زراعة الكلى المعرضون لخطر مناعي منخفض. فيما يخص خطر الرفض والعدوى والأورام.

في الفترة من يناير 1998 إلى ديسمبر 2018 تمت 129 عملية زرع الكلى في قسم أمراض الكلى بمستشفى ابن سينا بالرباط: تلقى 63 مريضا الغلوبولينات المضادة للمفاويات (المجموعة أ) و 12 مريضا تلقوا الباسيلكسيماب (المجموعة ب) ولم يتلقى 54 مريضا العلاج التحريضي (المجموعة ج).

تمثل المجموعة (أ) أقل معدل للرفض مقارنة بالمجموعات الأخرى (2% مقابل 25% مقابل 15%) لم يكن هنالك فريق ملحوظ فيما يخص ظهور الأجسام المضادة الخاصة بالمتبرع (7% مقابل 25% مقابل 15%)، و لم يكن هنالك فرق فيما يخص وظيفة الكلى بين المجموعات.

كانت الإصابة بعدوى الفيروس المضخم للخلايا وفيروس بي كيه أكبر لدى المجموعة (أ) مع انعدام فارق (11% مقابل 0% مقابل 2% لفيروس المضخم للخلايا، 22% مقابل 0% مقابل 9% لفيروس بي كيه)، وكان خطر الإصابة بأورام مماثلا بين المجموعات.

نتج عن العلاج التحريضي باستخدام الغلوبولينات المضادة للمفاويات و الباسيلكسيماب معدل وظيفة الكلى مماثل. إلا أن التحريض باستخدام الغلوبولينات المضادة للمفاويات أدى إلى معدل رفض أقل من التحريض باستخدام الباسيلكسيماب دون زيادة في معدل العدوى.

The page features four decorative purple corner ornaments, each with a stylized floral and scrollwork design, positioned at the corners of the central text area.

Annexes



Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Sina- Rabat

Hôpital Ibn Sina

Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation rénale

Traitement d'induction en transplantation rénale expérience du service de néphrologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat

Annexe I : Fiche d'exploitation

N° Fiche :

- **Nom Prénom:**
- **Age (DDN):**
- **Poids (Kg):**
- **Taille (cm) :**
- **BMI (Kg/m2) :**
- **Sexe :** M F
- **Néphropathie initiale :**
- **Comorbidités :** HTA Diabète Tabac Obésité
- **Traitement d'EER antérieur à la TR :** HDC DP Préemptive
- **Durée en dialyse (mois) :**
- **Transfusion antérieure (Nombre culots) :** Oui Non
- **Grossesse antérieure (Nombre) :** Oui Non
- **Nombre de TR antérieure :** 0
- **Nombre de mis match :** 1 2 3 4 5 6 7 8
- **DR en commun :** Oui Non
- **Nombre de DSA :**
- **Classe DSA :** Classe I Classe II Classe I+II
- **Taux cumulé DSA (MFI) :**
- **Mis match âge :**
- **Risque immunologique :** Elevé faible
- **Type de donneur :** Vivant Décédé
- **Créatinine sérique chez le donneur avant TR (mg/l) et DFG (ml/min) :**
- **Age du donneur (DDN) :**
- **Temps d'ischémie tiède (min) :**
- **Temps d'ischémie froide (min) :**

- Statut CMV : D+/R+ D+/R- D-/R+ D-/R-
- Type de Traitement d'induction : sans induction ATG Basiliximab
- ATG dose cumulative (mg/kg) :
- ATG dose journalière (mg/kg/jr) :
- Durée traitement (jours) :
- Cout du traitement (Dh) :
- Répartition des doses :

| | J0 | J1 | J2 | J3 | J4 | J5 | J6 | J7 | J8 |
|------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Dose (mg/kg/jr) | | | | | | | | | |

- Basiliximab dose : 20mg/1g de J0 a J4
- Traitement d'entretien : MMF+ciclosporine MMF+ tacrolimus AZA+ Ciclosporine

| | J-1 | J0 | J1 | J2 | J3 | J4 | J5 | J6 | J7 | J14 |
|---------------------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| GB (e/mm3) | | | | | | | | | | |
| Lymphocytes (e/mm3) | | | | | | | | | | |
| Plaquettes (e/mm3) | | | | | | | | | | |
| Hb (g/dl) | | | | | | | | | | |
| Créatinine (mg/l) | | | | | | | | | | |
| DFG (ml/min) | | | | | | | | | | |
| Protéinurie (g/24h) | | | | | | | | | | |

| | M1 | M3 | M6 | M9 | M12 | M24 | M36 | M48 | M60 |
|---------------------|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| GB (e/mm3) | | | | | | | | | |
| Lymphocytes (e/mm3) | | | | | | | | | |
| Plaquettes (e/mm3) | | | | | | | | | |
| Hb (g/dl) | | | | | | | | | |
| Créatinine (mg/l) | | | | | | | | | |
| DFG (ml/min) | | | | | | | | | |
| Protéinurie (g/24h) | | | | | | | | | |

- **Reprise retardée FG** : Oui Non
- **Episode infectieux** : Oui Non
- **Infection bactérienne** : Oui Non
- **Nombre d'épisode** : IU pneumopathie infection digestive peau et tissu orl
- **Type d'infection** :
- **Délai d'apparition (mois)** :
- **Infection fongique** : Oui Non
- **Infection à CMV** : Oui Non
- **Maladie à CMV** : Oui Non
- **Infection à BKV** : Oui Non
- **Infection HZV** : Oui Non
- **Rejet humoral aigu** : Oui Non
- **Rejet cellulaire aigu** : Oui Non
- **Néoplasie (Type)** : Oui Non
- **Survie du greffon** : Oui Non
- **Survie du patient** : Oui Non
- **Durée suivi (mois)** :



Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Sina- Rabat

Hôpital Ibn Sina

Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation rénale

Annexe II : PROTOCOLE D'IMMUNOSUPPRESSION AU DEBUT DE LA GREFFE RENALE

INDUCTION PAR LA THYMOGLOBULINE

THYMOGLOBULINE :

Ampoule de 5ml, soit 25 mg (5mg/ml)

1.25mg/kg/j ; dose totale 5 mg/kg.

Reconstitution de la poudre :

- Ambiance stérile, asepsie+++
- 5ml de sérum physiologique.
- Vérifier que la solution est limpide ou légèrement opalescente.
- **Filtre en ligne de 0.2 µm** pour éliminer les particules.
- Mettre la solution dans 200 ml de sérum salé à 0.9%.

La Thymoglobuline est précédée par une ampoule d'Atarax*.

Protocole : 4-4-2-2-1 (en fonction du taux des lymphocytes et des sous populations lymphocytaires si disponibles)

J0 : 4 ampoules au moment de l'anesthésie, en 8 à 12H; 2 heures avant le déclampage.

J1 :

- Lymphocytes $>300\text{é}/\text{mm}^3$: **4 ampoules.**
- $100 < \text{lymphocytes} < 300\text{é}/\text{mm}^3$: $0.75\text{mg}/\text{kg}$.
- Lymphocytes $<100\text{é}/\text{mm}^3$: arrêt.
- Plaquettes $< 75000\text{é}/\text{mm}^3$: arrêt.

J2 :

- Lymphocytes $> 300\text{é}/\text{mm}^3$: **2 ampoules.**
- $100 < \text{lymphocytes} < 300\text{é}/\text{mm}^3$: $0.75\text{mg}/\text{kg}$.
- Lymphocytes $<100\text{é}/\text{mm}^3$: arrêt.
- Plaquettes $< 75000\text{é}/\text{mm}^3$: arrêt.

J3 :

- Lymphocytes $>300\text{é}/\text{mm}^3$: **2 ampoules.**
- $100 < \text{lymphocytes} < 300\text{é}/\text{mm}^3$: $0.75\text{mg}/\text{kg}$.
- Lymphocytes $<100\text{é}/\text{mm}^3$: arrêt.
- Plaquettes $<75000\text{é}/\text{mm}^3$: arrêt.

J4 :

- Lymphocytes $> 300\text{é}/\text{mm}^3$: **1 ampoule**
- $100 < \text{lymphocytes} < 300\text{é}/\text{mm}^3$: $0.75\text{mg}/\text{kg}$
- Lymphocytes $<100\text{é}/\text{mm}^3$: arrêt.
- Plaquettes $<75000\text{é}/\text{mm}^3$: arrêt.

A decorative border in a light purple color, consisting of four ornate, symmetrical floral corner pieces arranged in a square pattern around the central text.

Bibliographie

1. Legendre, C., et al. *Immunosuppression en transplantation rénale*. in *Annales d'urologie*. 2007. Elsevier.
2. Brick, C., et al., *Rejet de la greffe rénale: mécanisme et prévention*. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2011. **7**(1): p. 18-26.
3. Legendre, C., *La transplantation rénale*. 2011: Lavoisier.
4. Abramovicz, D., K. Wissing, and N. Broeders, *Stratégies d'immunosuppression en transplantation rénale au début du troisième millénaire*. Paris: Flammarion médecine sciences–Actualités Néphrologiques, 2000.
5. Lacour, B., *Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales*. *Revue francophone des laboratoires*, 2013. **2013**(451): p. 25-37.
6. Baudin, B., *L'exploration du rein en 2013*. *Revue francophone des laboratoires*, 2013. **2013**(451): p. 39-53.
7. Lalanne, A., J.-L. Beaudoux, and M.-A. Bernard. *La lipocaline NGAL: biomarqueur d'altération aiguë et chronique de la fonction rénale*. in *Annales de Biologie Clinique*. 2011.
8. Tournois-Hirzel, C. and E. Canivet, *Marqueurs de l'insuffisance rénale et prise en charge des patients en insuffisance rénale chronique, dialysés et transplantés*. *Biochimie médicale: marqueurs actuels et perspectives*. 2nd ed. Cachan: Lavoisier, 2011: p. 343-56.
9. Baglin, A., et al., *Érythropoïétine et insuffisance rénale: jusqu'où ne pas aller?* *La Revue de médecine interne*, 2008. **29**(10): p. 846-851.
10. Lacour, B. and Z. Massy, *Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale*. *Revue francophone des laboratoires*, 2013. **2013**(451): p. 59-73.
11. Vassalotti, J.A., et al., *Practical approach to detection and management of chronic kidney disease for the primary care clinician*. *The American journal of medicine*, 2016. **129**(2): p. 153-162. e7.
12. Maillard, N., P. Delanaye, and C. Mariat, *Exploration de la fonction glomérulaire rénale: estimation du débit de filtration glomérulaire*. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2015. **11**(1): p. 54-67.
13. Khellaf, G., et al., *L'insuffisance rénale aiguë en néphrologie, étiologies et pronostic*. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2011. **5**(7): p. 334-335.

14. Jungers, P., et al., *L'insuffisance rénale chronique: prévention et traitement*. 2011: Lavoisier.
15. Charriere, S., et al. *Insuffisance rénale chronique et maladie cardiovasculaire*. in *Annales de cardiologie et d'angiologie*. 2009. Elsevier.
16. Knoll, G., et al., *Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation*. *Cmaj*, 2005. **173**(10): p. S1-S25.
17. Godin, M., *Livret sur la transplantation à partir d'un donneur vivant*. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2008. **1**(4): p. 45.
18. Trolinger, M., *Kidney Transplant for the Twenty-First Century*. *Physician Assistant Clinics*, 2016. **1**(1): p. 205-220.
19. Karam, G., et al. *Complications chirurgicales de la transplantation rénale*. in *Annales d'urologie*. 2007. Elsevier.
20. Boly, A., et al., *Estimation des besoins en greffe rénale au Maroc*. *Néphrologie & thérapeutique*, 2014. **10**(7): p. 512-517.
21. Kessler, M., *Une approche intégrée de la suppléance rénale*. *Néphrologie & thérapeutique*, 2007. **3**: p. 222-226.
22. Sambuc, C., et al., *Développer la transplantation rénale: les recommandations de la Haute Autorité de santé*. *Néphrologie & thérapeutique*, 2014. **10**(3): p. 159-164.
23. Kessler, M., *Améliorer l'adhésion au traitement en transplantation rénale: un enjeu majeur*. *Néphrologie & thérapeutique*, 2014. **10**(3): p. 145-150.
24. Mamzer-Bruneel, M.-F., et al., *Aspects éthiques de la transplantation rénale (donneurs et receveurs)*. *Néphrologie & thérapeutique*, 2012. **8**(7): p. 547-556.
25. Squifflet, J.-P., *Informations complémentaires concernant le prelevement sur donneurs a coeur arrete dans le cadre de la greffe renale*. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2008. **1**(4): p. 1-4.
26. Leventhal, J., et al., *Chimerism and tolerance without GVHD or engraftment syndrome in HLA-mismatched combined kidney and hematopoietic stem cell transplantation*. *Science translational medicine*, 2012. **4**(124): p. 124ra28-124ra28.
27. Raoundi, O., et al., *Transplantation rénale à partir de donneurs vivants: expérience d'un centre*. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2015. **11**(5): p. 416.

28. Anglicheau, D., et al., *Transplantation rénale: réalisation et suivi précoce*. Néphrologie & Thérapeutique, 2019. **15**(6): p. 469-484.
29. Samstein, B., *Choosing between immunity and tolerance after transplantation*. Cellular immunology, 2007. **248**(1): p. 44-47.
30. Land, W., *Innate alloimmunity: history and current knowledge*. Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation, 2007. **5**(1): p. 575-584.
31. Clere, N., *Les immunosuppresseurs dans la prévention du rejet de greffe rénale*. Actualités Pharmaceutiques, 2019. **58**(584): p. 26-30.
32. Gökmen, M.R., G. Lombardi, and R.I. Lechler, *The importance of the indirect pathway of allorecognition in clinical transplantation*. Current opinion in immunology, 2008. **20**(5): p. 568-574.
33. Jiang, S., O. Herrera, and R.I. Lechler, *New spectrum of allorecognition pathways: implications for graft rejection and transplantation tolerance*. Current opinion in immunology, 2004. **16**(5): p. 550-557.
34. Legendre, C., et al., *Aspects actuels des rejets aigus humoraux*. Néphrologie & thérapeutique, 2014. **10**(6): p. 479-483.
35. Peraldi, M.-N. and P. Rieu, *Quelles explorations faut-il réaliser avant l'inscription sur une liste de transplantation rénale?* Néphrologie & thérapeutique, 2009. **5**: p. S301-S308.
36. Tait, B.D., et al., *Luminex technology for HLA antibody detection in organ transplantation*. Nephrology, 2009. **14**(2): p. 247-254.
37. Brick, C., et al., *Aspects immunologiques de la transplantation rénale*. Maroc Médical, 2008. **30**(2).
38. Mao, Q., et al., *Analysis of HLA class I specific antibodies in patients with failed allografts*. Transplantation, 2007. **83**(1): p. 54-61.
39. Kleinclauss, F., et al., *Aspects immunologiques et immunosuppression en transplantation rénale, transplantations rénales ABO et HLA-incompatibles*. Progrès en Urologie, 2016. **26**(15): p. 977-992.
40. Thervet, É., et al., *Traitements immunosuppresseurs: mécanismes d'action et utilisation clinique*. Néphrologie & thérapeutique, 2011. **7**(7): p. 566-581.

41. Abramowicz, D., K.M. Wissing, and E.N. Broeders, *Stratégies d'immunosuppression en transplantation rénale au début du 3ème millénaire*. Advances in nephrology from the Necker Hospital, 2000: p. 99-113.
42. Niaudet, P., *Traitement immunosuppresseur*. Néphrologie & Thérapeutique, 2011. **7**(7): p. 592-598.
43. Group, K.D.I.G.O.T.W., *KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients*. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2009. **9**: p. S1-S155.
44. Vincenti, F., et al., *Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation*. New England Journal of Medicine, 1998. **338**(3): p. 161-165.
45. Peddi, V.R., et al., *Safety, efficacy, and cost analysis of thymoglobulin induction therapy with intermittent dosing based on CD3+ lymphocyte counts in kidney and kidney-pancreas transplant recipients*. Transplantation, 2002. **73**(9): p. 1514-1518.
46. Prévile, X., et al., *Mechanisms Involved in Antithymocyte Globulin Immunosuppressive Activity In A Nonhuman Primate Model 1*. Transplantation, 2001. **71**(3): p. 460-468.
47. Thiyagarajan, U.M., A. Ponnuswamy, and A. Bagul, *Thymoglobulin and its use in renal transplantation: a review*. American journal of nephrology, 2013. **37**(6): p. 586-601.
48. Deeks, E.D. and G.M. Keating, *Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin®)*. Drugs, 2009. **69**(11): p. 1483-1512.
49. Bonnefoy-Bérard, N., C. Vincent, and J.-P. Revillard, *Antibodies against functional leukocyte surface molecules in polyclonal antilymphocyte and antithymocyte globulins*. Transplantation, 1991. **51**(3): p. 669-673.
50. Chappell, D., et al., *In vivo visualization of the effect of polyclonal antithymocyte globulins on the microcirculation after ischemia/reperfusion in a primate model*. Transplantation, 2006. **81**(4): p. 552-558.
51. Beiras-Fernandez, A., et al., *Polyclonal anti-thymocyte globulins influence apoptosis in reperfused tissues after ischaemia in a non-human primate model*. Transplant international, 2004. **17**(8): p. 453-457.
52. *Thymoglobulin (anti-thymocyte globulin [rabbit]) Prescribing Information*. Genzyme Polyclonals, 2008. **Marcy L'Etoile, France: SAS**.

53. Goggins, W.C., et al., *A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients*. *Transplantation*, 2003. **76**(5): p. 798-802.
54. Brennan, D.C., et al., *Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation*. *New England Journal of Medicine*, 2006. **355**(19): p. 1967-1977.
55. McKeage, K. and P.L. McCormack, *Basiliximab*. *BioDrugs*, 2010. **24**(1): p. 55-76.
56. Amlot, P.L., et al., *Prolonged action of a chimeric interleukin-2 receptor (CD25) monoclonal antibody used in cadaveric renal transplantation*. *Transplantation*, 1995. **60**(7): p. 748-756.
57. Chapman, T.M. and G.M. Keating, *Basiliximab*. *Drugs*, 2003. **63**(24): p. 2803-2835.
58. Sterkers, G., et al. *Duration of action of a chimeric interleukin-2 receptor monoclonal antibody, basiliximab, in pediatric kidney transplant recipients*. in *Transplantation proceedings*. 2000.
59. Teixeira, C., et al. *Are there real advantages of induction therapy with basiliximab in renal transplantation?* in *Transplantation proceedings*. 2013. Elsevier.
60. Büchler, M., et al., *Induction therapy by anti-thymocyte globulin (rabbit) in renal transplantation: a 1-yr follow-up of safety and efficacy*. *Clinical transplantation*, 2003. **17**(6): p. 539-545.
61. Boothpur, R., et al., *Serum sickness after treatment with rabbit antithymocyte globulin in kidney transplant recipients with previous rabbit exposure*. *American journal of kidney diseases*, 2010. **55**(1): p. 141-143.
62. Offner, G., et al., *A multicenter, open-label, pharmacokinetic/pharmacodynamic safety, and tolerability study of basiliximab (Simulect) in pediatric de novo renal transplant recipients*. *Transplantation*, 2002. **74**(7): p. 961-966.
63. Gundlapalli, S., et al., *Efficacy of basiliximab induction in poorly matched living donor renal transplantation*. *Indian journal of nephrology*, 2013. **23**(6): p. 409.
64. Aktas, S., et al. *Comparison of basiliximab and daclizumab with triple immunosuppression in renal transplantation*. in *Transplantation proceedings*. 2011. Elsevier.
65. Mourad, G., et al., *Complications infectieuses et néoplasiques après transplantation rénale*. *EMC-Néphrologie*, 2005. **2**(4): p. 158-181.

66. Żukowski, M., et al. *Graft infection in kidney recipients and its relation to transplanted kidney function*. in *Transplantation proceedings*. 2011. Elsevier.
67. Fishman, J.A. and R.H. Rubin, *Infection in organ-transplant recipients*. New England Journal of Medicine, 1998. **338**(24): p. 1741-1751.
68. Vincenti, F., et al., *The use of mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids with cyclosporine (low dose, low dose/withdrawal and standard dose) to optimize renal function in renal allograft recipients-18 month results*. American Journal of Transplantation, 2005. **5**: p. 539-540.
69. Martinez-Mier, G., et al. *Low-dose Thymoglobulin vs Basiliximab Induction Therapy in Low-Risk Living Related Kidney Transplant Recipients: A Prospective Randomized Trial*. in *Transplantation proceedings*. 2020. Elsevier.
70. Laftavi, M., et al. *Low-dose rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab induction therapy in low-risk renal transplant recipients: 8-year follow-up*. in *Transplantation proceedings*. 2011. Elsevier.
71. Martínez, E.G., et al. *Induction treatment with low-dose thymoglobulin or basiliximab in renal transplants from older donors*. in *Transplantation proceedings*. 2008. Elsevier.
72. Wiland, A., et al. *Peripheral administration of thymoglobulin for induction therapy in pancreas transplantation*. in *Transplantation proceedings*. 2001.
73. Mullen, J.C., et al., *A randomized, controlled trial of daclizumab vs anti-thymocyte globulin induction for lung transplantation*. The Journal of heart and lung transplantation, 2007. **26**(5): p. 504-510.
74. Mattei, M.F., et al., *Lower risk of infectious deaths in cardiac transplant patients receiving basiliximab versus anti-thymocyte globulin as induction therapy*. The Journal of heart and lung transplantation, 2007. **26**(7): p. 693-699.
75. Mariat, C., et al. *A pilot study comparing basiliximab and anti-thymocyte globulin as induction therapy in sensitized renal allograft recipients*. in *Transplantation proceedings*. 2001.
76. Alangaden, G.J., et al., *Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors*. Clinical transplantation, 2006. **20**(4): p. 401-409.
77. Mourad, G., et al., *Induction versus noninduction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression*¹. Transplantation, 2001. **72**(6): p. 1050-1055.

78. Schwartz, J.J., et al., *Decreased incidence of acute rejection in adolescent kidney transplant recipients using antithymocyte induction and triple immunosuppression*. *Transplantation*, 2007. **84**(6): p. 715-721.
79. Clark, G., et al., *Improved efficacy of basiliximab over antilymphocyte globulin induction therapy in paediatric renal transplantation*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2002. **17**(7): p. 1304-1309.
80. Hibberd, P.L., et al., *Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipients: a randomized controlled trial*. *Annals of internal medicine*, 1995. **123**(1): p. 18-26.
81. HIBBERD, P.L., et al., *Symptomatic Cytomegalovirus Disease in the Cytomegalovirus Antibody Seropositive Renal Transplant Recipient Treated with OKT31, 2*. *Transplantation*, 1992. **53**(1): p. 68-72.
82. Ciancio, G., et al., *EVALUATION OF A RANDOMIZED TRIAL OF THREE INDUCTION ANTIBODIES IN DECEASED DONOR (DD) RENAL TRANSPLANTATION AT 18 MONTHS OF FOLLOW-UP*. *Transplantation*, 2006. **82**(1): p. 376-377.
83. Ashcraft, E., et al., *A Prospective Randomized Single Center Trial of Alemtuzumab Versus Rabbit Anti-Thymocyte Induction in Renal and Pancreas Transplantation: Infectious Complications Abstract# 335*. *American Journal of Transplantation*, 2007. **7**.
84. Lebranchu, Y., et al., *Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy*. *American Journal of Transplantation*, 2002. **2**(1): p. 48-56.
85. Kahan, B.D., P. Rajagopalan, and M. Hall, *REDUCTION OF THE OCCURRENCE OF ACUTE CELLULAR REJECTION AMONG RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS TREATED WITH BASILIXIMAB, A CHIMERIC ANTI-INTERLEUKIN-2-RECEPTOR MONOCLONAL ANTIBODY1, 2*. *Transplantation*, 1999. **67**(2): p. 276-284.
86. Nashan, B., et al., *Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients*. *The Lancet*, 1997. **350**(9086): p. 1193-1198.
87. Kim, S.J., et al., *Outcome Comparison between Low-Dose Rabbit Anti-Thymocyte Globulin and Basiliximab in Low-Risk Living Donor Kidney Transplantation*. *Journal of clinical medicine*, 2020. **9**(5): p. 1320.
88. Liu, Y., et al. *Basiliximab or antithymocyte globulin for induction therapy in kidney transplantation: a meta-analysis*. in *Transplantation proceedings*. 2010. Elsevier.

89. Briggs, J.D., *Causes of death after renal transplantation*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2001. **16**(8): p. 1545-1549.
90. Penn, I., *Cancers in renal transplant recipients*. Advances in renal replacement therapy, 2000. **7**(2): p. 147-156.
91. Penn, I., *Post-transplant malignancy*. Drug safety, 2000. **23**(2): p. 101-113.
92. Thauinat, O. and E. Morelon, *Cancers et immunosuppression: effet pro-et antitumoral des traitements immunosuppresseurs*. Néphrologie & thérapeutique, 2005. **1**(1): p. 23-30.
93. Wang, K., X. Xu, and M. Fan, *Induction therapy of basiliximab versus antithymocyte globulin in renal allograft: a systematic review and meta-analysis*. Clinical and experimental nephrology, 2018. **22**(3): p. 684-693.
94. Thuret, R., et al., *La transplantation rénale et ses défis*. Progrès en Urologie, 2016. **26**(15): p. 1001-1044.
95. Hariharan, S., et al., *Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival*. Kidney international, 2002. **62**(1): p. 311-318.
96. Hourmant, M., *Le traitement immunosuppresseur dans la transplantation rénale à partir d'un donneur vivant*. Néphrologie & Thérapeutique, 2008. **4**: p. S170-S173.
97. Hourmant, M., *Immunosuppressor treatment in kidney transplantation from a live donor*. Néphrologie & thérapeutique, 2008. **4**: p. S170-3.
98. Hardinger, K.L., et al., *Thymoglobulin induction is safe and effective in live-donor renal transplantation: a single center experience*. Transplantation, 2006. **81**(9): p. 1285-1289.
99. Chalem, Y., et al., *Access to, and outcome of, renal transplantation according to treatment modality of end-stage renal disease in France*. Kidney international, 2005. **67**(6): p. 2448-2453.
100. Hardinger, K.L., et al., *Five-year follow up of thymoglobulin versus ATGAM induction in adult renal transplantation*. Transplantation, 2004. **78**(1): p. 136-141.
101. Kauffman, H.M., et al., *Early mortality rates in older kidney recipients with comorbid risk factors*. Transplantation, 2007. **83**(4): p. 404-410.
102. Oniscu, G.C., H. Brown, and J.L. Forsythe, *How old is old for transplantation?* American Journal of Transplantation, 2004. **4**(12): p. 2067-2074.

103. Meier-Kriesche, H.-U., et al., *Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients*. *Kidney international*, 2001. **59**(4): p. 1539-1543.
104. Haynes, L., et al., *Inflammatory cytokines overcome age-related defects in CD4 T cell responses in vivo*. *The Journal of Immunology*, 2004. **172**(9): p. 5194-5199.
105. de Fijter, J.W., *The impact of age on rejection in kidney transplantation*. *Drugs & aging*, 2005. **22**(5): p. 433-449.
106. Vitko, S., et al., *Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies*. *American Journal of Transplantation*, 2004. **4**(4): p. 626-635.
107. Heifets, M., et al., *Induction Immunosuppression in Kidney Transplant Recipients Older than 60 Years of Age*. *Drugs & aging*, 2004. **21**(11): p. 747-756.
108. Arbogast, H., et al., *A calcineurin antagonist-free induction/maintenance strategy for immunosuppression in elderly recipients of renal allografts from elderly cadaver donors: long-term results from a prospective single centre trial*. *Clinical transplantation*, 2005. **19**(3): p. 309-315.
109. Salvatierra, O., et al., *Superior outcomes in pediatric renal transplantation*. *Archives of Surgery*, 1997. **132**(8): p. 842-849.
110. Jalanko, H., I. Mattila, and C. Holmberg, *Renal transplantation in infants*. *Pediatric Nephrology*, 2016. **31**(5): p. 725-735.
111. Baum, M., et al., *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Outcome of renal transplantation in adolescents with focal segmental glomerulosclerosis*. *Pediatr Transplant*, 2002. **6**(6): p. 488-92.
112. Monchaud, C., S. Irtan, and E. Jacqz-Aigrain, *Long lasting side effects of immunosuppressants in children*. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 2007. **14**(6): p. 599-602.
113. Hanaway, M.J., et al., *Alemtuzumab induction in renal transplantation*. *New England Journal of Medicine*, 2011. **364**(20): p. 1909-1919.
114. Kyllönen, L.E., et al., *Single bolus antithymocyte globulin versus basiliximab induction in kidney transplantation with cyclosporine triple immunosuppression: efficacy and safety*. *Transplantation*, 2007. **84**(1): p. 75-82.

115. Kaden, J., V. Strobelt, and G. May. *Short and long-term results after pretransplant high-dose single ATG-fresenius bolus in cadaveric kidney transplantation*. in *Transplantation proceedings*. 1998.
116. Dedinská, I., et al. *Induction Therapy With ATG Compared With Anti-IL2 Basiliximab in Low-Immunologic Risk Kidney Transplant Recipients*. in *Transplantation proceedings*. 2019. Elsevier.
117. Ulrich, F., et al., *Long-term outcome of ATG vs. Basiliximab induction*. *European journal of clinical investigation*, 2011. **41**(9): p. 971-978.
118. Wu, O., et al., *Acute rejection and chronic nephropathy: a systematic review of the literature*. *Transplantation*, 2009. **87**(9): p. 1330-1339.
119. Kesiraju, S., et al., *Anti-thymocyte globulin versus basiliximab induction in renal transplant recipients: Long-term outcome*. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 2014. **25**(1): p. 9.
120. Saran, R., et al., *US renal data system 2016 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States*. *American journal of kidney diseases*, 2017. **69**(3): p. A7-A8.
121. Mahmal, S., et al., *Antithymocyte globulin ou basiliximab: quelle induction dans la greffe à partir d'un donneur vivant?* *Néphrologie & Thérapeutique*, 2016. **12**(5): p. 387-388.
122. Yang, S.-l., et al., *Comparison of single bolus ATG and Basiliximab as induction therapy in presensitized renal allograft recipients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimen*. *Transplant immunology*, 2008. **18**(3): p. 281-285.
123. Lee, H., et al. *Thymoglobulin versus basiliximab induction therapy in low-risk kidney transplant recipients: a single-center experience*. in *Transplantation proceedings*. 2018. Elsevier.
124. Brokhof, M.M., et al., *Antithymocyte globulin is associated with a lower incidence of de novo donor-specific antibodies in moderately sensitized renal transplant recipients*. *Transplantation*, 2014. **97**(6): p. 612.
125. Kaden, J., et al. *Intraoperative T-cell depletion prior to completion of anastomoses by high-dose single ATG bolus as a new approach to improve long-term results after kidney transplantation*. in *Transplantation proceedings*. 1997. Elsevier.
126. Turunen, A.J., et al., *Association of graft neutrophil sequestration with delayed graft function in clinical renal transplantation*. *Transplantation*, 2004. **77**(12): p. 1821-1826.

127. Ducloux, D., et al. *CD4 lymphocytopenia in long-term renal transplant recipients*. in *Transplantation proceedings*. 1998. Elsevier.
128. Pham, C., et al., *Assessment of infectious complications in elderly kidney transplant recipients receiving induction with anti-thymocyte globulin vs basiliximab*. *Transplant Infectious Disease*, 2020. **22**(3): p. e13257.
129. Andrade-Sierra, J., et al., *Cytomegalovirus in renal transplant recipients from living donors with and without valganciclovir prophylaxis and with immunosuppression based on anti-thymocyte globulin or basiliximab*. *International Journal of Infectious Diseases*, 2021. **107**: p. 18-24.
130. Sawinski, D. and S. Goral, *BK virus infection: an update on diagnosis and treatment*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2015. **30**(2): p. 209-217.
131. Dharnidharka, V.R., W.S. Cherikh, and K.C. Abbott, *An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States*. *Transplantation*, 2009. **87**(7): p. 1019-1026.
132. Cantarovich, M., et al., *20-year follow-up results of a randomized controlled trial comparing antilymphocyte globulin induction to no induction in renal transplant patients*. *Transplantation*, 2008. **86**(12): p. 1732-1737.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضو في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعل صحة مريضى هدفي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسم بشرفي

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 248

سنة: 2021

العلاج التحريضي عند زراعة الكلى: خبرة قسم أمراض الكلية بمستشفى ابن سينا بالرباط أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / /

من طرف:

السيدة الحاجي أميمة
المزداد في 06 مايو 1996 بالرباط

لنيل شهادة

الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: زراعة الكلى - باسيليكسيماب - الغلوبولينات المضادة للمفاويات - الرفض - العدوى

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

مشرف

أعضاء



السيدة ربيعة باياحيا

أستاذة في أمراض الكلى

السيد طارق بوعطار

أستاذ في أمراض الكلى

السيدة نعيمة أزدون

أستاذة في أمراض الكلى

السيد ياسين نويني

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد إدريس القباج

أستاذ في أمراض الكلى