كليـــــــة الـطـب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

Année 2024 Thèse N°182

Les complications immunologiques de la transplantation rénale

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/10/2024

PAR

M. BENCHEKROUN Mohamed Zakaria

Né le 12/01/1999 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Transplantation rénale – Rejet – Immunosuppresseurs – Perte de greffon

JURY

Mme.	I. LAOUAD Professeur de l'enseignement supérieur de Néphrologie	PRÉSIDENT
Mme.	M. CHETTATI Professeur agrégée de Néphrologie	RAPPOTEUR
M.	Z. DAHAMI Professeur de l'enseignement supérieur d'Urologie	JUGES
M.	B. ADMOU Professeur de l'enseignement supérieur d'Immunologie	
M.	M. ASSERRAJI Professeur agrégé de Néphrologie	

بِسْمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحْمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

قَالُوا۟ سُبْحَٰنَكَ

لَا عِلْمَ لَنَآ إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَآ ۖ

إِنَّكَ أَنتَ ٱلْعَلِيمُ ٱلْحَكِيمُ

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 strictement le respect de la vie humaine dès sa 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.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Said ZOUHAIR
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Oualid ZIRAOUI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS

Professeurs de l'Enseignement Supérieur			
ZOUHAIR Said (DOYEN)	Microbiologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	EL KARIMI Saloua	Cardiologie
KHATOURI Ali	Cardiologie	EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie
NIAMANE Radouane	Rhumatologie	AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	ZYANI Mohammad	Médecine interne
KRATI Khadija	Gastro-entérologie	QACIF Hassan	Médecine interne
SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique	BEN DRISS Laila	Cardiologie
RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie	MOUFID Kamal	Urologie
KISSANI Najib	Neurologie	QAMOUSS Youssef	Anésthésie réanimation
SARF Ismail	Urologie	EL BARNI Rachid	Chirurgie générale
MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMAL Said	Dermatologie	BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	BASRAOUI Dounia	Radiologie

MOUTAJ Redouane	Parasitologie	RAIS Hanane	Anatomie Pathologique
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	BELKHOU Ahlam	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
CHAKOUR Mohammed	Hématologie biologique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation	DRAISS Ghizlane	Pédiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	RADA Noureddine	Pédiatrie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
LOUZI Abdelouahed	Chirurgie-générale	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	ANIBA Khalid	Neurochirurgie
GHANNANE Houssine	Neurochirurgie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique	FADILI Wafaa	Néphrologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	ADALI Imane	Psychiatrie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatologie)	BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique
MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire	BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie biologique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	AISSAOUI Younes	Anésthésie-réanimation
TASSI Noura	Maladies infectieuses	BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques
MANOUDI Fatiha	Psychiatrie	ATMANE El Mehdi	Radiologie

BOURROUS Monir	Pédiatrie	EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie
NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation	BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale
LAOUAD Inass	Néphrologie	ALJ Soumaya	Radiologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique	EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	BENALI Abdeslam	Psychiatrie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie-orthopédie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	KADDOURI Said	Médecine interne
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
SORAA Nabila	Microbiologie-virologie	EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale
KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
JALAL Hicham	Radiologie	DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie	BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie
ZAHLANE Mouna	Médecine interne	FAKHRI Anass	Histologie-embyologie cytogénétique
BENJILALI Laila	Médecine interne	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
NARJIS Youssef	Chirurgie générale	CHRAA Mohamed	Physiologie
RABBANI Khalid	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie	AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-réanimation	BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique
SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embyologie cytogénétique
LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie	EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie mycologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique

ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique		
Professeurs Agrégés			
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation	BELLASRI Salah	Radiologie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	DAMI Abdallah	Médecine Légale
REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation	AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation
ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
SEBBANI Majda	Médecine Communautaire	EL FAKIRI Karima	Pédiatrie
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	NASSIH Houda	Pédiatrie
HAMMOUNE Nabil	Radiologie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	BENANTAR Lamia	Neurochirurgie
MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie	EL FADLI Mohammed	Oncologie mé0dicale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie
LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie	CHETTATI Mariam	Néphrologie
RHARRASSI Issam	Anatomie-patologique	SAYAGH Sanae	Hématologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie
JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie	CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses
NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique	ACHKOUN Abdessalam	Anatomie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	DARFAOUI Mouna	Radiothérapie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	EL-QADIRY Rabiy	Pédiatrie
FENANE Hicham	Chirurgie thoracique	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie

BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique
BABA Hicham	Chirurgie générale	BENZALIM Meriam	Radiologie
MAOUJOUD Omar	Néphrologie	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie-virologie
SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe	HAJHOUJI Farouk	Neurochirurgie
EL FILALI Oualid	Chirurgie Vasculaire périphérique	EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique
EL- AKHIRI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
HAJJI Fouad	Urologie		
Maîtres de Conférences			
GEBRATI Lhoucine	Chimie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicolgie environnementale
FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique	WARDA Karima	Microbiologie
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	SBAI Asma	Informatique
CHEGGOUR Mouna	Biochimie		
Professeurs Assistants			
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FATH EL KHIR Yassine	Traumato-orthopédie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation	NASSIRI Mohamed	Traumato-orthopédie
BELARBI Marouane	Néphrologie	AIT-DRISS Wiam	Maladies infectieuses
AMINE Abdellah	Cardiologie	AIT YAHYA Abdelkarim	Cardiologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	DIANI Abdelwahed	Radiologie
ROUKHSI Redouane	Radiologie	AIT BELAID Wafae	Chirurgie générale
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZTATI Mohamed	Cardiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	HAMOUCHE Nabil	Néphrologie
SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie	ELMARDOULI Mouhcine	Chirurgie Cardio-vasculaire
SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie	BENNIS Lamiae	Anesthésie-réanimation
FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale	BENDAOUD Layla	Dermatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	HABBAB Adil	Chirurgie générale
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	CHATAR Achraf	Urologie

SLIOUI Badr	Radiologie	OUMGHAR Nezha	Biophysique
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	HOUMAID Hanane	Gynécologie-obstétrique
YAHYAOUI Hicham	Hématologie	YOUSFI Jaouad	Gériatrie
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	NACIR Oussama	Gastro-entérologie
MOUGUI Ahmed	Rhumatologie	BABACHEIKH Safia	Gynécologie-obstétrique
SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation	ABDOURAFIQ Hasna	Anatomie
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	TAMOUR Hicham	Anatomie
SBAI Asma	Informatique	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Gynécologie-obstétrique
HAZIME Raja	Immunologie	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Psychiatrie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	BOUKIND Samira	Anatomie
RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation	LOUKHNATI Mehdi	Hématologie clinique
ZOUITA Btissam	Radiologie	ZAHROU Farid	Neurochirugie
MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie	MAAROUFI Fathillah Elkarim	Chirurgie générale
AZIZI Mounia	Néphrologie	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumato-orthopédie	BARKICHE Samir	Radiothérapie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	ABI EL AALA Khalid	Pédiatrie
YANISSE Siham	Pharmacie galénique	AFANI Leila	Oncologie médicale
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	EL MOULOUA Ahmed	Chirurgie pédiatrique
KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation	LAGRINE Mariam	Pédiatrie
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	OULGHOUL Omar	Oto-rhino-laryngologie
ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique	AMOCH Abdelaziz	Urologie
IDALENE Malika	Maladies infectieuses	ZAHLAN Safaa	Neurologie
LACHHAB Zineb	Pharmacognosie	EL MAHFOUDI Aziz	Gynécologie-obstétrique
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	CHEHBOUNI Mohamed	Oto-rhino-laryngologie
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	LAIRANI Fatima ezzahra	Gastro-entérologie
LALAOUI Abdessamad	Pédiatrie	SAADI Khadija	Pédiatrie
ESSAFTI Meryem	Anesthésie-réanimation	DAFIR Kenza	Génétique
RACHIDI Hind	Anatomie pathologique	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	Neurologie

FIKRI Oussama	Pneumo-phtisiologie	ABAINOU Lahoussaine	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL HAMDAOUI Omar	Toxicologie	BENCHANNA Rachid	Pneumo-phtisiologie
EL HAJJAMI Ayoub	Radiologie	TITOU Hicham	Dermatologie
BOUMEDIANE El Mehdi	Traumato-orthopédie	EL GHOUL Naoufal	Traumato-orthopédie
RAFI Sana	Endocrinologie et maladies métaboliques	BAHI Mohammed	Anesthésie-réanimation
JEBRANE Ilham	Pharmacologie	RAITEB Mohammed	Maladies infectieuses
LAKHDAR Youssef	Oto-rhino-laryngologie	DREF Maria	Anatomie pathologique
LGHABI Majida	Médecine du Travail	ENNACIRI Zainab	Psychiatrie
AIT LHAJ El Houssaine	Ophtalmologie	BOUSSAIDANE Mohammed	Traumato-orthopédie
RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Chirurgie générale	JENDOUZI Omar	Urologie
EL MOUHAFID Faisal	Chirurgie générale	MANSOURI Maria	Génétique
AHMANNA Hussein-choukri	Radiologie	ERRIFAIY Hayate	Anesthésie-réanimation
AIT M'BAREK Yassine	Neurochirurgie	BOUKOUB Naila	Anesthésie-réanimation
ELMASRIOUI Joumana	Physiologie	OUACHAOU Jamal	Anesthésie-réanimation
FOURA Salma	Chirurgie pédiatrique	EL FARGANI Rania	Maladies infectieuses
LASRI Najat	Hématologie clinique	IJIM Mohamed	Pneumo-phtisiologie
BOUKTIB Youssef	Radiologie	AKANOUR Adil	Psychiatrie
MOUROUTH Hanane	Anesthésie-réanimation	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pédiatrie
BOUZID Fatima zahrae	Génétique	MERBOUH Manal	Anesthésie-réanimation
MRHAR Soumia	Pédiatrie	BOUROUMANE Mohamed Rida	Anatomie
QUIDDI Wafa	Hématologie	IJDDA Sara	Endocrinologie et maladies métaboliques
BEN HOUMICH Taoufik	Microbiologie-virologie	GHARBI Khalid	Gastro-entérologie
FETOUI Imane	Pédiatrie	ATBIB Yassine	Pharmacie clinique

Liste arrêtée le 24/07/2024

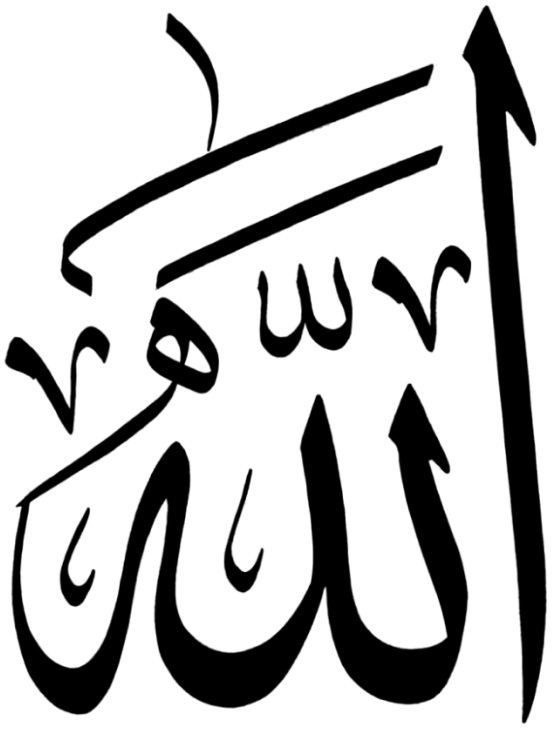


DÉDICACES



TOUT D'ABORD À ALLAH :

Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu, qui m'a donné la force pour accomplir ce travail, qui m'a guidé sur le droit chemin. Je vous dois ce que je suis devenu et je vous prie de m'aider à exercer mon métier de médecin avec conscience et dignité. Soumission, louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.



اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه عدد خلقك ورضى نفسك وزنة عرشك
ومداد كلماتك اللهم لك الحمد ولك الشكر حتى ترضى ولك الحمد ولك الشكر
عند الرضى ولك الحمد ولك الشكر دائماً وأبداً على نعمتك

À MA TRÈS CHÈRE MÈRE :

À qui je dois tout. C'est grâce à toi que je suis arrivé là où je suis aujourd'hui. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ma reconnaissance pour les innombrables sacrifices que tu n'as cessé de faire depuis ma naissance pour mon bonheur et ma réussite. Merci pour ton amour, ta bienveillance, ta générosité, ta présence et ton instinct maternel infaillible. Puisse ce jour être l'exaucement de tes prières tant formulées. J'espère que tu trouves dans ce travail, un témoignage de ma profonde gratitude et admiration.

À MON TRÈS CHER PÈRE :

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer la profondeur de ma gratitude et de mon respect à ton égard. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, l'optimisme et la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Ta sagesse, tes encouragements et tes conseils ont été pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je suis très fier d'être ton fils et de pouvoir enfin réaliser ce que tu as tant attendu de moi. Je te dédie ce travail, fruit des efforts que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

À TOUTE MA FAMILLE :

Je me considère extrêmement chanceux d'être né au sein d'une famille aussi aimante et généreuse. Je vous remercie sincèrement pour vos prières et vos encouragements qui m'ont été d'un grand soutien tout au long de ce parcours. Je suis profondément reconnaissant de l'affection que vous me témoignez, et mon amour envers vous est empreint de gratitude. J'espère que vous trouverez à travers ce travail, l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.

À TOUS MES AMIS :

À tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs ! Merci d'avoir été là à tous les instants. Votre présence constante et vos encouragements ont été une source de réconfort et de motivation à chaque étape de cette aventure. Je suis honoré de vous avoir dans ma vie et je vous souhaite tout le bonheur et le succès que vous méritez. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon respect.

À TOUS MES ENSEIGNANTS :

Qui m'ont transmis leur savoir, depuis la maternelle jusqu'aux bancs de la faculté. Cette thèse est un hommage à votre enseignement et à votre dévouement. Je vous en suis profondément reconnaissant.

À TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ DE PRÈS OU DE LOIN À L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL

À TOUS LES PATIENTS, QUE DIEU NOUS AIDE À APAISER VOS SOUFFRANCES



REMERCIEMENTS



À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

PR. LAOUAD INASS :

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Veuillez trouver dans ce travail, chère Maître, l'expression de notre haute considération et sincère reconnaissance.

À NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE,

PR. CHETTATI MARIAM :

Vous m'avez accordé un grand honneur et privilège en acceptant de diriger ce travail de thèse. Votre disponibilité, votre sympathie et vos précieuses recommandations ont été pour moi d'une grande aide. Je vous remercie d'avoir consacré à ce travail une partie de votre temps et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes. Veuillez trouver dans ce travail, chère Maître, l'expression de ma gratitude et mon profond respect.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE,

PR. DAHAMI ZAKARIA :

Nous tenons à vous exprimer nos plus sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail. Nous avons eu l'immense privilège de bénéficier de votre enseignement tout au long de nos études. Votre compétence et votre sens du devoir nous ont profondément imprégnés. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude. Veuillez croire, cher Maître, en nos sentiments les plus respectueux.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE,

PR. ADMOU BRAHIM :

Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre dévouement envers l'excellence académique et votre expertise reconnue dans le domaine ont grandement enrichi cet événement crucial de notre parcours. Veuillez accepter, cher Maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre grand respect.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE,

PR. ASSERRAJI MOHAMMED :

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger au sein de cet honorable jury. Nous tenons à vous exprimer notre profonde admiration pour la sympathie et la modestie qui émanent de votre personne. Cher Maître, veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profonde reconnaissance.



LISTE DES ABRÉVIATIONS



Ac	:	Anticorps
ADCC	:	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
Ag	:	Antigène
AGH	:	Antiglobuline humaine
AMR	:	Antibody mediated rejection
Ap-1	:	Protéine activatrice 1
ATCD	:	Antécédent
ALG	:	Anti-lymphocyte globulin
AUSP	:	Arbre urinaire sans préparation
CADI	:	Chronic allograft disease index
CAM	:	Cellular adhesion molecule
CAN	:	Chronic allograft nephropathy
CD3	:	Cluster de différenciation 3
CHT	:	Cathéter d'hémodialyse tunnelisé
CHU	:	Centre hospitalier universitaire
CKD-EPI	:	Chronic kidney disease epidemiology collaboration
CM	:	Cross-match
CMH	:	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	:	Cytomegalovirus
CNI	:	Calcineurin inhibitor
CPA	:	Cellule présentatrice d'antigènes
DAMPs	:	Damage associated molecular pattern
DFG	:	Débit de filtration glomérulaire
DEME	:	Donneur en état de mort encéphalique
DTH	:	Delayed type hypersensitivity
DV	:	Donneur vivant
EBV	:	Epstein-Barr virus
FAV	:	Fistule artério-veineuse

FR	:	Fonction rénale
GNEC	:	Glomérulonéphrite extra-capillaire
GNMP	:	Glomérulonéphrite membrano-proliférative
GNRP	:	Glomérulonéphrite rapidement progressive
HHV 8	:	Herpès virus humain type 8
HSV	:	Herpès simplex virus
HTLV	:	Virus T-lymphotropique humain
HVB	:	Hépatite virale B
HVC	:	Hépatite virale C
IFTA	:	Interstitial fibrosis and tubular atrophy
HLA	:	Human leukocyte antigen
HSF	:	Hyalinose segmentaire et focale
HTA	:	Hypertension artérielle
IgG	:	Immunoglobuline G
IgIV	:	Immunoglobulines intraveineuses
IgM	:	Immunoglobuline M
IL-2	:	Interleukine 2
IL-2R	:	Récepteur de l'interleukine 2
IMC	:	Indice de masse corporelle
IMPDH	:	Inosine 5'-monophosphate déshydrogénase
IRA	:	Insuffisance rénale aiguë
IRCT	:	Insuffisance rénale chronique terminale
IRM	:	Imagerie par résonnance magnétique
JAK3	:	Janus kinase 3
KDIGO	:	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LCT	:	Lymphocytotoxicité
MAPK	:	Mitogen-activated protein kinases
MFI	:	Mean fluorescence intensity

MICA	:	MHC class I chain-related gene A
MICB	:	MHC class I chain-related gene B
mTOR	:	Mammalian target of rapamycin
MVI	:	Microvascular inflammation/injury
NFAT	:	Nuclear factor of activated T cells
NFkB	:	Nuclear factor kappa B
NK	:	Natural killer
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
PBR	:	Ponction biopsie rénale
PCR-SSO	:	Polymerase chain reaction using sequence specific oligonucleotides
PCR-SSP	:	Polymerase chain reaction using sequence specific primers
PI3K	:	Phosphoinositide 3-kinase
PKRAD	:	Polykystose rénale autosomique dominante
PNA	:	Pyélonéphrite aiguë
PNN	:	Polynucléaire neutrophile
PRA	:	Panel reactive antibody
PSA	:	Prostate-specific antigen
ROS	:	Réactive oxygen species
RRF	:	Retard de reprise de fonction
RVU	:	Reflux vésico-urétéral
TCMR	:	T cell mediated rejection
TCR	:	T cell receptor
TLR	:	Toll like receptors
Th	:	T helper
TNF	:	Tumor necrosis factor
TR	:	Transplantation rénale
VIH	:	Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1	:	Répartition des greffés selon les tranches d'âges	10
Figure 2	:	Répartition des greffés selon le sexe	11
Figure 3	:	Répartition des greffés selon l'IMC	12
Figure 4	:	Répartition des néphropathies initiales	13
Figure 5	:	Antécédents médicaux des greffés	14
Figure 6	:	Antécédents chirurgicaux des greffés	15
Figure 7	:	Antécédents familiaux des greffés	16
Figure 8	:	Durée totale d'hémodialyse des greffés	17
Figure 9	:	Voies d'abord vasculaires chez les patients hémodialysés	18
Figure 10	:	Traitements adjuvants chez les patients hémodialysés	18
Figure 11	:	Relation donneur/receveur (donneurs vivants)	21
Figure 12	:	Répartition des donneurs selon les tranches d'âges	22
Figure 13	:	Répartition des donneurs selon le sexe	22
Figure 14	:	Répartition des donneurs selon l'IMC	23
Figure 15	:	Groupage ABO des greffés	26
Figure 16	:	Niveaux de compatibilité HLA des couples donneur-receveur	27
Figure 17	:	Dépistage des anticorps anti-HLA	28
Figure 18	:	Résultats du cross-match lymphocytaire	29
Figure 19	:	Activité de la transplantation rénale au CHU Mohamed VI	30
Figure 20	:	Reprise de la fonction rénale en post-greffe	31
Figure 21	:	Répartition des différents types de rejets	34
Figure 22	:	Circonstances de découverte des rejets	35
Figure 23	:	Identification de DSA	36
Figure 24	:	Évolution de la créatininémie pendant et après le rejet	40
Figure 25	:	Retentissement du rejet sur la fonction des greffons	41
Figure 26	:	Anastomose vasculaire de Carrel : technique de triangulation	44
Figure 27	:	Les frères Herrick et l'équipe de transplantation de Boston	45
Figure 28	:	Première transplantation d'organe réussie	46

Figure 29	:	Paul Terasaki, pionnier du test de cross-match lymphocytaire	**47**
Figure 30	:	Loci des molécules HLA de classe I et de classe II	**49**
Figure 31	:	Modes de présentation d'antigènes aux lymphocytes T	**52**
Figure 32	:	Signaux d'activation des lymphocytes T	**54**
Figure 33	:	Mécanismes immunitaires du rejet d'allogreffe	**56**
Figure 34	:	Étapes du typage HLA par technique de biologie moléculaire	**58**
Figure 35	:	Typage HLA d'un donneur	**58**
Figure 36	:	Identification spécifique des Ac anti-HLA chez un receveur	**60**
Figure 37	:	Cross-match par LCT dépendante du complément	**61**
Figure 38	:	Scores du cross-match par LCT dépendante du complément	**62**
Figure 39	:	Bilan immunologique pré-greffe	**63**
Figure 40	:	Modes d'action des immunosuppresseurs	**68**
Figure 41	:	Appareil LABScan3D pour la détection d'Ac anti-HLA (Luminex®)	**70**
Figure 42	:	Biopsie échoguidée d'un greffon	**71**
Figure 43	:	Rejet hyperaigu d'un greffon rénal	**72**
Figure 44	:	Aspect histologique d'un rejet hyperaigu humoral	**73**
Figure 45	:	Aspect histologique d'un rejet aigu cellulaire	**75**
Figure 46	:	Aspect histologique d'un rejet aigu humoral	**77**
Figure 47	:	Aspect histologique d'une néphropathie chronique d'allogreffe	**78**
Figure 48	:	Lésions de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire	**79**
Figure 49	:	Grades de rejet aigu cellulaire selon la littérature	**93**

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	:	Répartition des glomérulopathies	**13**
Tableau II	:	Antécédents gynéco-obstétricaux des greffées	**16**
Tableau III	:	Comorbidités et facteurs de risque chez les donneurs	**23**
Tableau IV	:	DSA identifiés en pré-greffe	**28**
Tableau V	:	Protocoles d'induction	**32**
Tableau VI	:	Protocoles d'entretien	**32**
Tableau VII	:	DSA identifiés en cas de rejet à médiation humorale	**37**
Tableau VIII	:	Répartition des rejets selon la classification de Banff 2022	**37**
Tableau IX	:	Taux des différents types histologiques retrouvés	**38**
Tableau X	:	Évolution de la créatininémie selon le type de rejet	**39**
Tableau XI	:	Évaluation du débit de filtration glomérulaire	**40**
Tableau XII	:	Étiologies de perte de greffons	**42**
Tableau XIII	:	Interprétation du CM par LCT dépendante du complément	**62**
Tableau XIV	:	Facteurs de risque de néphropathie chronique d'allogreffe	**77**
Tableau XV	:	Âge des greffés selon la littérature	**80**
Tableau XVI	:	Sexe ratio H/F des greffés selon la littérature	**81**
Tableau XVII	:	IMC des greffés selon la littérature	**81**
Tableau XVIII	:	Néphropathie initiale selon la littérature	**82**
Tableau XIX	:	Techniques d'épuration extra-rénale selon la littérature	**83**
Tableau XX	:	Durée de dialyse en pré-greffe selon la littérature	**83**
Tableau XXI	:	Types de donneurs selon la littérature	**84**
Tableau XXII	:	Âge des donneurs selon la littérature	**85**
Tableau XXIII	:	Sexe ratio H/F des donneurs selon la littérature	**86**
Tableau XXIV	:	Niveaux de compatibilité HLA selon la littérature	**87**
Tableau XXV	:	Identification d'Ac anti-HLA et de DSA selon la littérature	**88**
Tableau XXVI	:	Retard de reprise de fonction rénale selon la littérature	**89**
Tableau XXVII	:	Protocoles d'induction selon la littérature	**90**
Tableau XXVIII	:	Protocoles d'entretien selon la littérature	**91**

Tableau XXIX : Taux de rejet aigu selon la littérature **92**

Tableau XXX : Taux de rejet aigu cellulaire selon la littérature **93**

Tableau XXXI : Taux de rejet aigu humoral selon la littérature **94**

Tableau XXXII : Perte de greffon par rejet selon la littérature **96**



PLAN



INTRODUCTION 1

MATÉRIELS ET MÉTHODES 5

RÉSULTATS 9
I. Évaluation des receveurs 10
II. Évaluation des donneurs 21
III. Bilan immunologique pré-greffe 26
IV. Transplantation rénale 30
V. Protocoles d'immunosuppression 32
VI. Complications immunologiques 34
VII. Survie des greffons et des patients 42

DISCUSSION 43
A. RAPPELS 44
I. Histoire du rejet d'allogreffe rénale 44
II. Immunophysiopathologie du rejet d'allogreffe rénale 49
III. Bilan immunologique pré-greffe 57
IV. Traitement immunosuppresseur 64
V. Suivi immunologique en post-greffe 69
VI. Rejet de greffe rénale 72
B. DISCUSSION 80
I. Évaluation des receveurs 80
II. Évaluation des donneurs 84
III. Bilan immunologique pré-greffe 87
IV. Transplantation rénale 89
V. Protocoles d'immunosuppression 90
VI. Complications immunologiques 92
VII. Survie des greffons et des patients 97
C. RECOMMANDATIONS 98

CONCLUSION 99

RÉSUMES 101

ANNEXES 109

BIBLIOGRAPHIE 119



INTRODUCTION



L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est une préoccupation majeure de santé publique en raison de sa prévalence élevée, sa gravité et son impact financier significatif [1]. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'IRCT représente actuellement la 17ème cause de morbidité et la 12ème cause de mortalité dans le monde [2] [3]. Au Maroc, l'incidence de l'IRCT est en constante augmentation. Elle est estimée entre 100 à 150 patients par million d'individus, comme le révèle le registre MAGREDIAL (Maroc greffe dialyse) [4] [5].

La transplantation rénale (TR) est actuellement considérée comme le traitement de choix de l'IRCT. Contrairement aux autres modalités thérapeutiques, elle permet non seulement d'améliorer la qualité de vie des patients, mais aussi de prolonger leur espérance de vie et de réduire à long terme les coûts de leur prise en charge médicale [6] [7]. Elle offre d'excellents résultats à court terme, avec des taux de survie du greffon à un an allant de 90 à 95 % selon les équipes [8].

Malgré les progrès significatifs réalisés en termes de techniques chirurgicales et de thérapeutiques immunosuppressives, le rejet immunologique reste un obstacle majeur en transplantation rénale, avec un taux d'environ 15 % au cours de la première année post-transplantation [9].

Le concept de rejet a été reconnu dès le début des années 1900 par Alexis Carrel, qui a introduit le terme « incompatibilité biologique » [10]. Il reflète une réaction immunitaire protectrice du receveur vis-à vis d'un greffon génétiquement différent, c'est la réponse allogénique [11]. Le rejet de greffe rénale induit des lésions au sein du tissu greffé, se traduisant par une altération de la fonction rénale à court et/ou à long terme, pouvant évoluer jusqu'à la destruction totale du greffon [12].

Par conséquent, l'étude des complications immunologiques de la TR est d'une importance capitale dans le domaine de néphrologie et de greffe d'organes. La compréhension des mécanismes sous-jacents et des facteurs de risques associés est nécessaire pour la prévention de ces complications et l'amélioration de la prise en charge. Un traitement immunosuppresseur

optimisé ainsi qu'un suivi adéquat des patients permettront de minimiser le risque de rejet du greffon et de prolonger sa fonction et sa survie.

Dans ce travail, nous rapportons l'expérience du service de Néphrologie-Hémodialyse-Transplantation rénale du CHU Mohamed VI de Marrakech en matière de complications immunologiques de la transplantation rénale. Nos objectifs sont définis comme suit :

- Décrire les différents types de rejet de greffe rénale,
- Évaluer le retentissement des rejets sur la fonction des greffons,
- Déterminer la survie des patients greffés et des greffons à un an et à 5 ans.



MATÉRIELS ET MÉTHODES



I. Caractéristiques de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive transversale, réalisée au niveau du service de Néphrologie-Hémodialyse-Transplantation rénale du CHU Mohamed VI de Marrakech, étalée sur une période de 6 mois (de février 2024 à août 2024).

II. Population cible :

1. Critères d'inclusion :

Les patients inclus étaient les greffés rénaux à partir de donneurs vivants ou en état de mort encéphalique au CHU Mohamed VI de Marrakech de décembre 2010 à février 2024, dont les données et le suivi étaient disponibles.

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de cette étude :

- Les patients greffés ou suivis en dehors du CHU Mohamed VI de Marrakech.
- Les patients ayant des dossiers incomplets.

III. Paramètres étudiés :

Les variables de notre étude étaient organisées sous forme d'une fiche d'exploitation préétablie destinée à chaque patient (annexe 1). La fiche d'exploitation comportait 7 sections :

- Évaluation des receveurs.
- Évaluation des donneurs.
- Bilan immunologique pré-greffe.
- Transplantation rénale.
- Protocoles d'immunosuppression.
- Complications immunologiques (rejet de greffe rénale).
- Survie des greffons et des patients.

IV. Recueil des données :

La collecte des données a été faite à partir des dossiers de transplantation rénale archivés au service, des registres individuels de suivi et des comptes rendus médicaux sauvegardés sur la plateforme Google Drive.

V. Analyse et saisie des données :

L'analyse des données a été réalisée sur Microsoft Excel 2016. La saisie des textes et des tableaux a été effectuée sur Microsoft Word 2016, celle des graphiques sur Microsoft Excel 2016. Les résultats ont été rapportés en pourcentages pour les variables qualitatives, et en moyennes avec leurs écarts-types pour les variables quantitatives.

VI. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été effectué en prenant en considération les règles globales d'éthique relatives au respect de la confidentialité, l'anonymat et la protection des données propres aux patients.



RÉSULTATS



I. Évaluation des receveurs :

1. Taille de l'échantillon :

Nous avons recensé dans cette étude une population de 62 transplantés rénaux, après les avoir sélectionnés selon les critères d'inclusion et d'exclusion cités juste avant.

2. Profil épidémiologique :

2.1 Âge :

L'âge des individus de notre échantillon varie entre 9 et 58 ans, avec une moyenne de 36,73 ± 7,98 ans. La majorité des greffés appartenaient à la tranche d'âge comprise entre 20 et 39 ans (66,12 %).

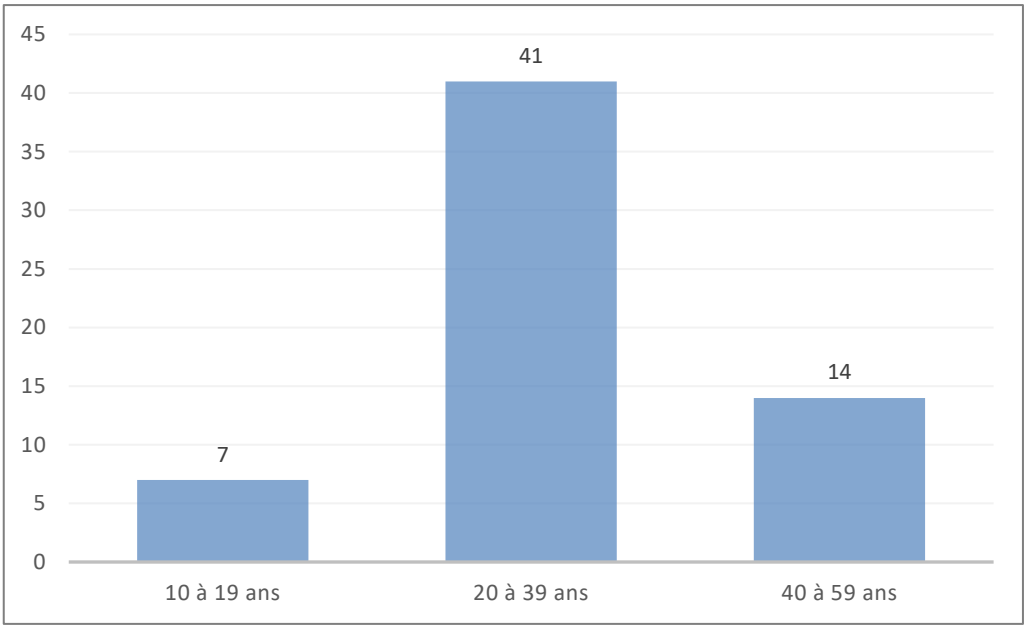


Figure 1 : Répartition des greffés selon les tranches d'âges.

2.2 Sexe :

Sur l'ensemble des patients, 37 étaient des hommes (59,67 %) et 25 étaient des femmes (40,32 %), avec un sexe ratio H/F de 1,48.

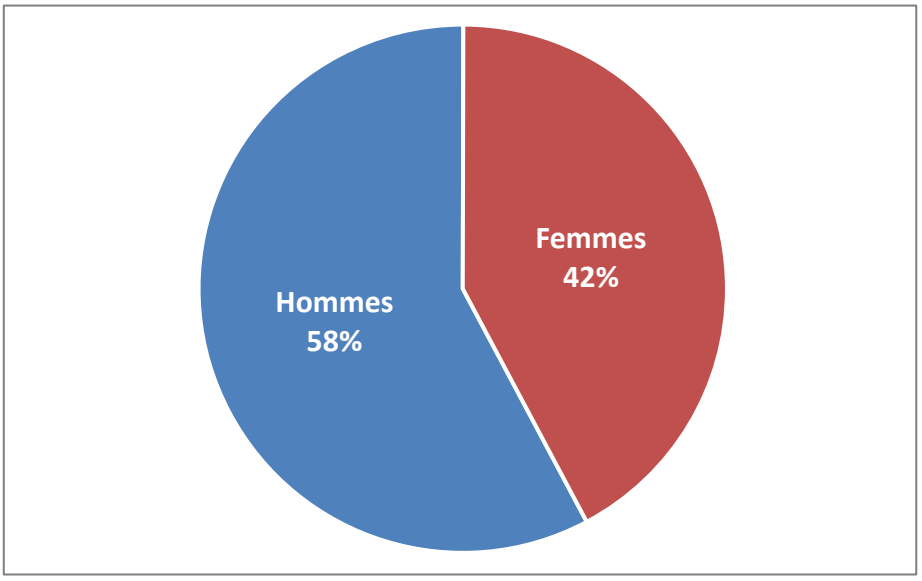


Figure 2 : Répartition des greffés selon le sexe.

2.3 Répartition démographique :

Dans notre étude, 57 patients provenaient du milieu urbain (91,93 %) et 5 patients venaient du milieu rural (8,06 %).

2.4 Indice de masse corporelle :

L'IMC moyen des receveurs était de 21,33 ± 3,75 kg/m².

- 12 patients étaient en insuffisance pondérale (19,35 %).
- 40 patients avaient un poids normal (64,51 %).
- 9 patients étaient en surpoids (14,51 %).
- L'obésité a été observé chez un patient (1,61 %).

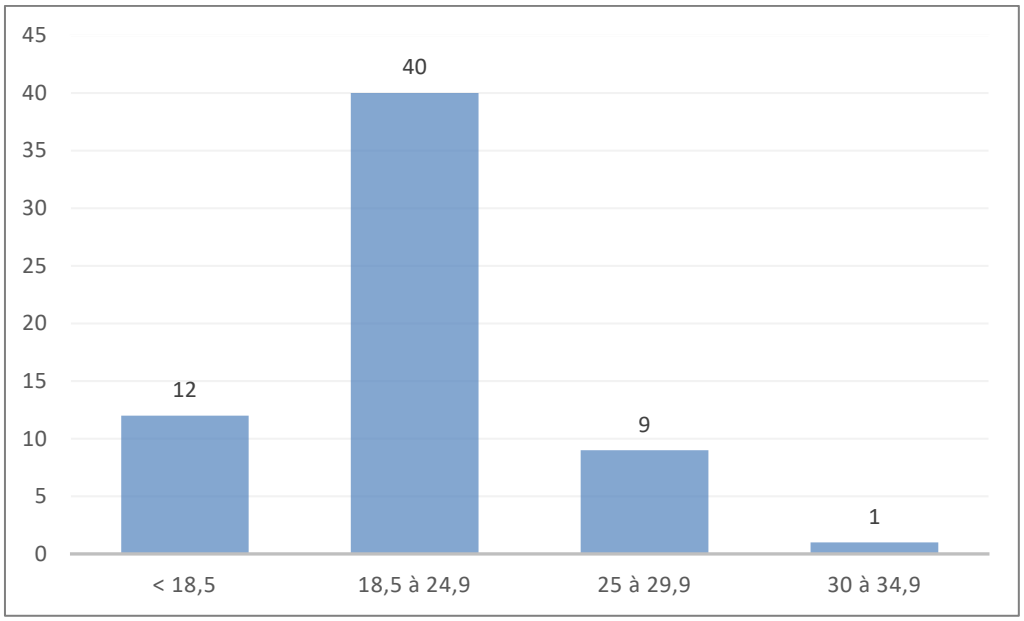


Figure 3 : Répartition des greffés selon l'IMC.

3. Néphropathie initiale :

Dans notre série, la néphropathie initiale était indéterminée chez 24 patients (38,7 %) et déterminée chez 38 patients (61,29 %). Les néphropathies déterminées étaient réparties comme suit :

- La néphropathie causale était glomérulaire dans 16 cas, soit 25,8 % des greffés (tableau I).
- La néphropathie tubulo-interstitielle était présente chez 6 patients (9,67 %). Elle regroupait 3 cas de néphropathie de reflux (4,83 %), 2 cas de néphrite tubulo-interstitielle chronique (3,22 %) et un cas de pyélonéphrite chronique (1,61 %).
- La néphropathie vasculaire a été rapportée chez 11 patients (17,74 %), avec 6 cas de néphropathie hypertensive (9,67 %) et 5 cas d'HSF (8,06 %).
- La néphropathie kystique était représentée par la PKRAD chez 3 patients (4,83 %).
- La néphropathie congénitale était présente chez 2 patients (3,22 %), avec 1 cas d'agénésie rénale (1,61 %) et 1 cas de rein unique hypoplasique (1,61 %).

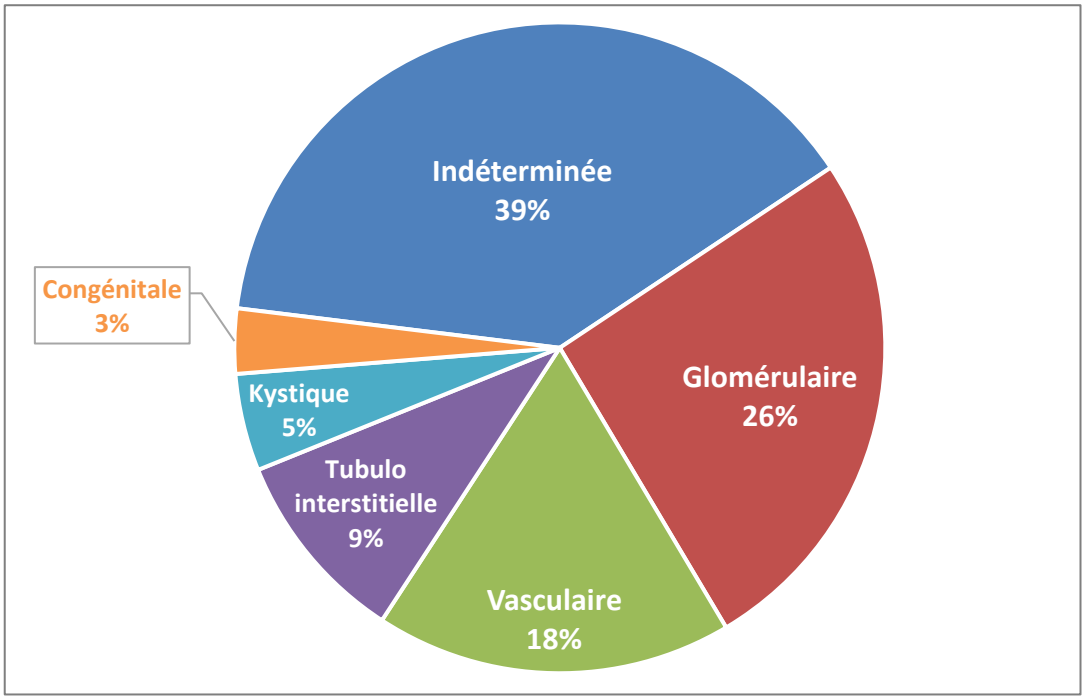


Figure 4 : Répartition des néphropathies initiales.

Tableau I: Répartition des glomérulopathies.

Glomérulopathie	Nombre de patients	Pourcentage (n=16)
Néphropathie lupique	3	18,75 %
Néphropathie à IgA	4	25 %
Néphropathie diabétique	1	6,25 %
Maladie de Goodpasture	1	6,25 %
GNMP	3	18,75 %
GNEC	3	18,75 %
GNRP	1	6,25 %

4. Antécédents :

Dans notre série, 5 patients n'avaient aucun antécédent particulier (8,05 %). Quant aux 57 autres patients (91,93 %), les antécédents ont été répartis comme suivant :

4.1 Antécédents médicaux :

Les antécédents médicaux ont été dominés par les néphropathies (glomérulaires, tubulo-interstitielles, vasculaires…) retrouvées chez 38 patients (61,29 %) puis l'hypertension artérielle chez 37 patients (59,67 %). Le diabète a été présent chez 2 patients (3,22 %) et la dyslipidémie chez 12 patients (19,35 %).

Concernant les maladies de système, seul le lupus a été observé, il a été retrouvé chez 3 patients (4,68 %).

Les uropathies (infections urinaires à répétition, reflux vésico-urétéral…) ont été notées chez 10 patients (16,12 %).

Un ATCD de tuberculose a été relevé chez 4 patients (6,45 %). La goutte a été présente chez 2 patients (3,22 %) et les cardiopathies (ischémiques, valvulaires et cardiomyopathies) ont été observées chez 8 patients (12,9 %).

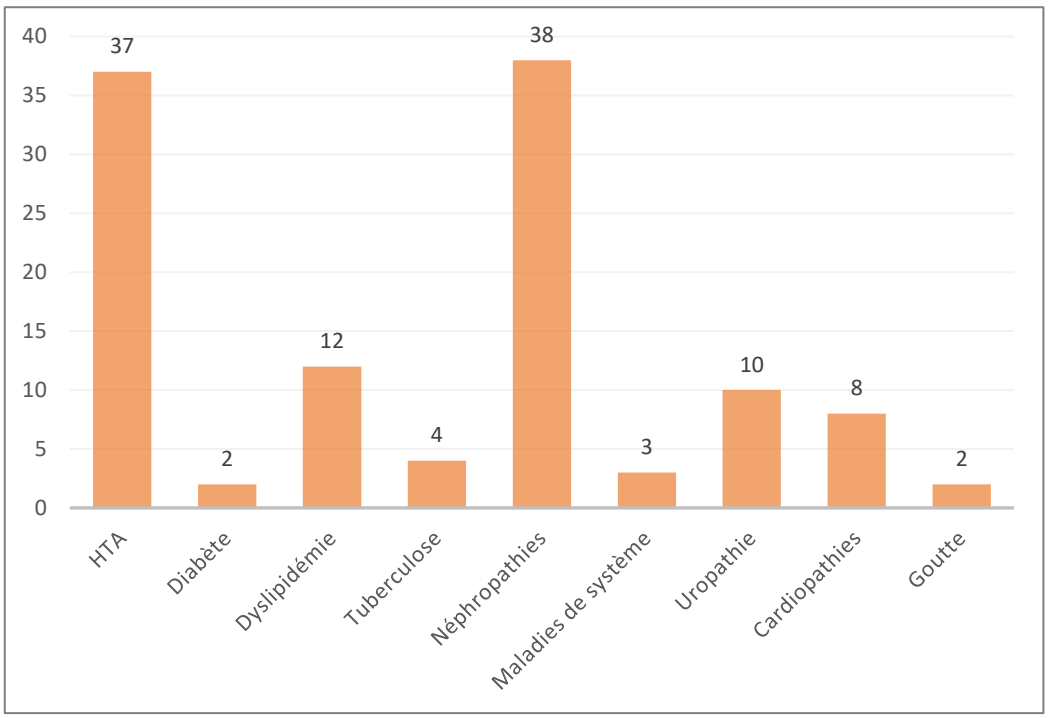


Figure 5 : Antécédents médicaux des greffés.

4.2 Antécédents chirurgicaux :

Dans notre série, 22 patients (35,48 %) ont présenté des antécédents chirurgicaux. Ces antécédents ont été dominés par la néphrectomie et la parathyroïdectomie comme illustré dans la figure ci-dessous :

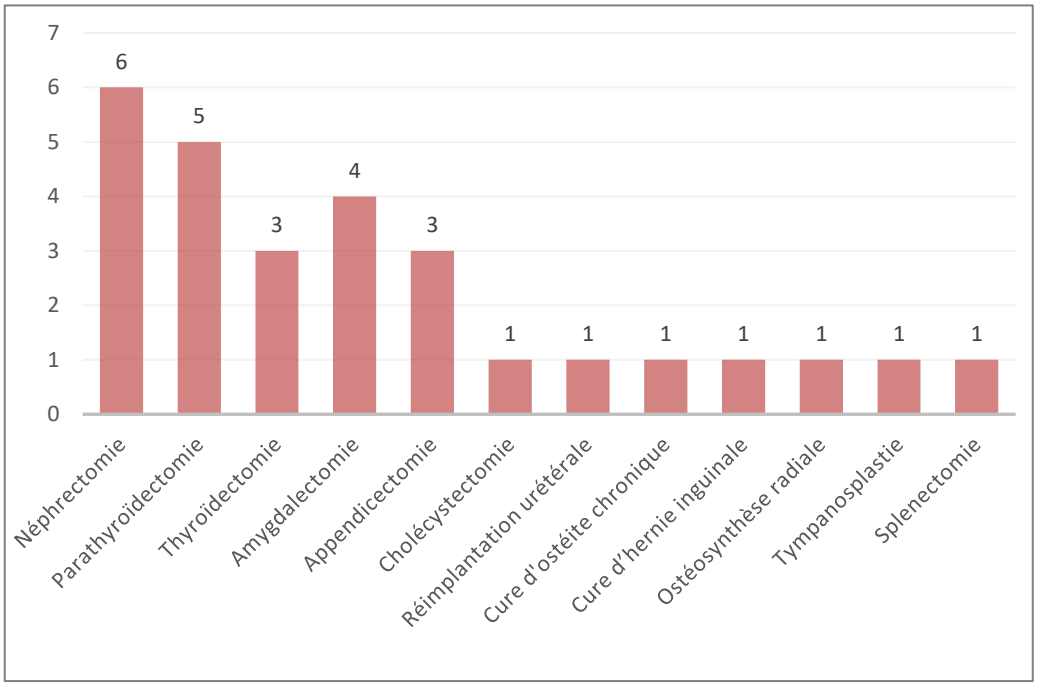


Figure 6 : Antécédents chirurgicaux des greffés.

4.3 Antécédents toxico-allergiques :

Dans notre série, 2 patients avaient un tabagisme chronique sevré (4,83 %), tandis que la consommation de cannabis a été signalée chez 1 patient (1,61 %).

L'allergie aux pénicillines a été rapportée dans 1 cas (1,61 %).

4.4 Antécédents gynéco-obstétricaux :

Parmi les 25 patientes greffées, 8 ont présenté des antécédents gynéco-obstétricaux particuliers (32 %). La prééclampsie était l'ATCD le plus courant, observé chez 12 % des patientes.

Tableau II : Antécédents gynéco-obstétricaux des greffées.

ATCD gynéco-obstétricaux	Nombre de patientes	Pourcentage (n=25)
Prééclampsie	3	12 %
Césarienne	2	8 %
Mort fœtale in utéro	2	8 %
HTA gravidique	1	4 %
Fausse couche	1	4 %
Fécondation in vitro	1	4 %
Kyste ovarien	2	8 %
Fibrome utérin	1	4 %

4.5 Antécédents familiaux :

Parmi les 62 patients, 9 patients avaient des antécédents familiaux de néphropathie, soit 14,51 % de l'échantillon.

Un antécédent familial d'hypertension artérielle a été noté dans 9 cas, soit 14,51 % des patients et un antécédent familial de diabète a été documenté chez 13 patients (20,96 %).

D'autres types d'antécédents familiaux (psychiatriques, maladies de système) ont été rapportés chez 2 patients (3,22 %).

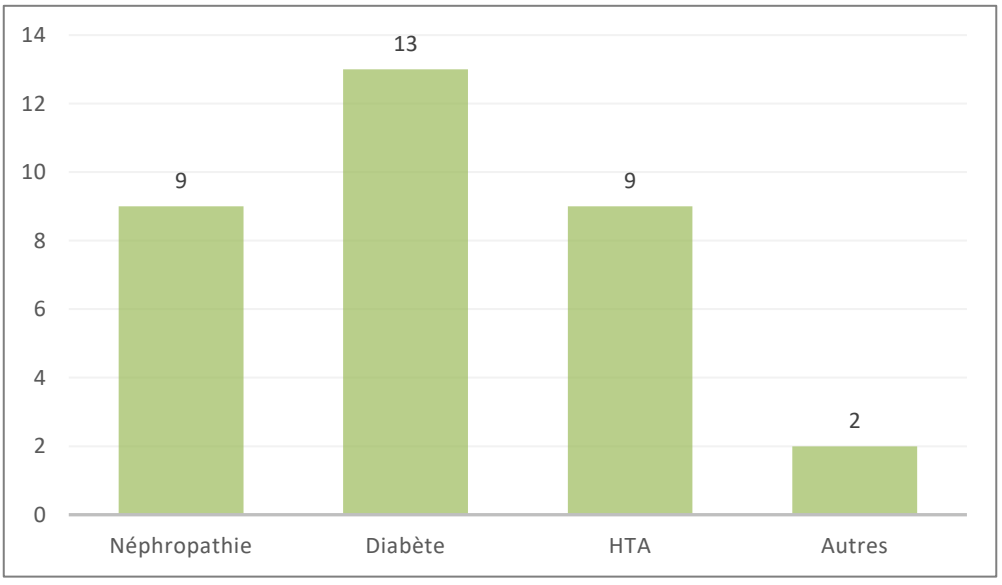


Figure 7 : Antécédents familiaux des greffés.

5. Épuration extra-rénale :

Dans notre étude, 60 patients étaient sous hémodialyse avant la greffe (96,77 %), tandis que 2 patients ont bénéficié d'une transplantation préemptive (3,22 %). L'hémodialyse était le seul mode d'épuration extra-rénale utilisé dans notre série.

5.1 Durée totale en dialyse :

Parmi les 60 patients hémodialysés, la durée totale passée en hémodialyse avant la greffe était de 4,25 ± 3,18 ans en moyenne avec des extrêmes allant de 9 mois à 13 ans :

- Dix-neuf patients étaient hémodialysés pendant moins de 2 ans (30,64 %).
- Vingt-huit patients étaient hémodialysés entre 2 et 6 ans (45,16 %).
- Treize patients étaient sous hémodialyse pendant plus de 6 ans (20,96 %).

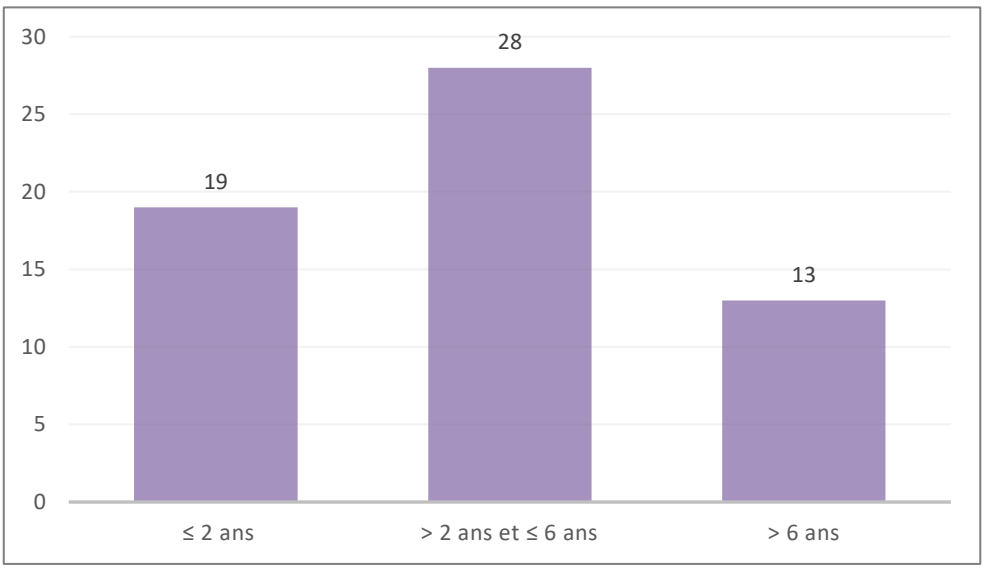


Figure 8 : Durée totale d'hémodialyse des greffés.

5.2 Abord vasculaire :

La fistule artério-veineuse (FAV) était la principale voie d'abord en hémodialyse, utilisée chez 48 patients soit 80 % des hémodialysés. Le cathéter d'hémodialyse tunnelisé (CHT) était utilisé chez 4 patients (6,66 %), tandis que 8 greffés avaient bénéficié de l'hémodialyse par CHT et FAV (13,33 %).

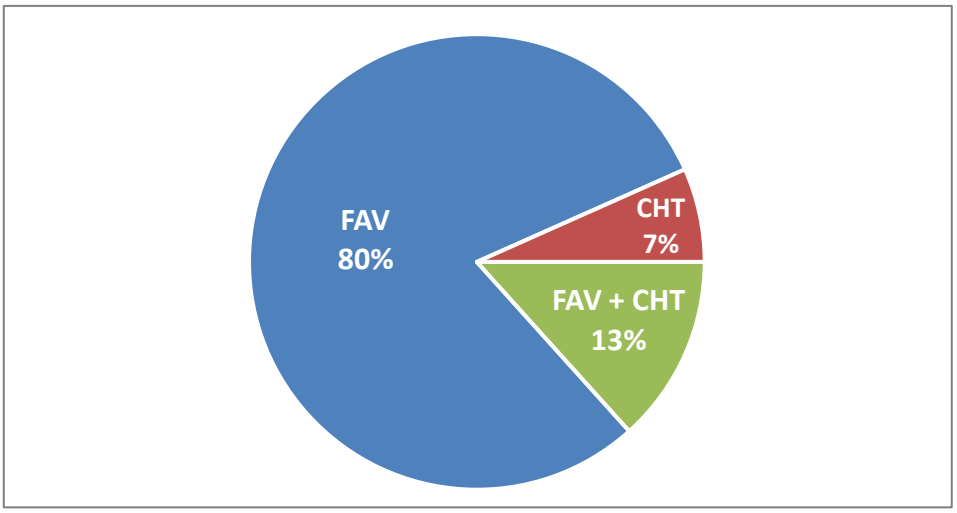


Figure 9 : Voies d'abord vasculaires chez les patients hémodialysés.

5.3 Traitements adjuvants :

Parmi les 60 greffés hémodialysés, 35 étaient traités par l'érythropoïétine (58,33 %), 44 recevaient une supplémentation calcique (73,33 %) et 32 étaient sous vitamine D (53,33 %). Par ailleurs, 37 patients prenaient des antihypertenseurs (61,66 %), 14 patients suivaient un traitement martial (23,33 %) et 11 patients étaient sous chélateurs de phosphore (17,74 %).

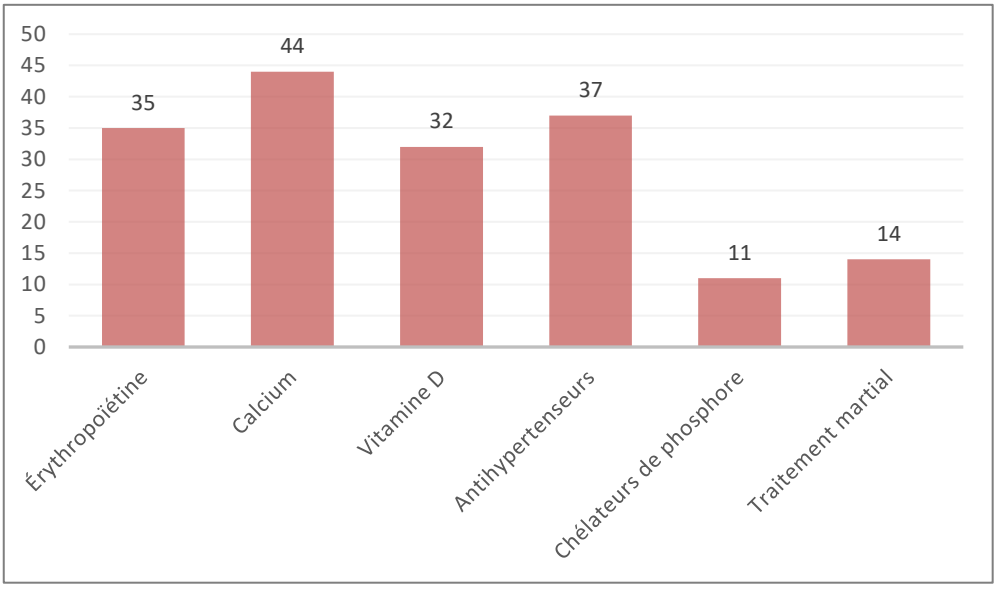


Figure 10 : Traitements adjuvants chez les patients hémodialysés.

6. Bilan infectieux :

Le bilan infectieux chez les receveurs n'avait retrouvé aucune infection active ou chronique pouvant contre-indiquer la transplantation.

- Sérologie VIH 1 et 2 : Tous les patients de notre série étaient séronégatifs pour le VIH.
- Sérologie HVB :
  - Quarante patients étaient immunisés (Ag HBs⊖, Ac anti HBs > 10 mUI/ml, Ac anti-HBc⊖) (64,61 %).
  - Dix-huit patients étaient séronégatifs (Ag HBs⊖, Ac anti-HBs⊖, Ac anti-HBc⊖) (29,03 %).
  - Quatre cas d'hépatite chronique guérie ont été notés (Ag Hbs⊖, Ac anti-HBs⊕, Ac anti-HBc⊕) (6,45 %).
- Sérologie HVC : 60 patients étaient séronégatifs pour l'hépatite C, 2 patients présentaient des anticorps anti-VHC positifs avec une PCR négative indiquant une exposition antérieure au virus sans preuve d'infection active.
- Sérologie CMV : 60 patients avaient un statut CMV positif (IgM⊖, IgG⊕) indiquant une infection antérieure et une immunité subséquente (96,77 %). Par ailleurs, 2 cas étaient séronégatifs (IgM⊖, IgG⊖) (3,22 %).
- Sérologie EBV : Un statut EBV positif (IgM⊖, IgG⊕) était retrouvé chez 58 patients (93,54 %), tandis que 4 patients (6,45 %) avaient un statut EBV négatif (IgM⊖, IgG⊖).
- Sérologie toxoplasmose : Le statut sérologique était négatif (IgM⊖, IgG⊖) chez 28 patients (45,16 %) et positif (IgM⊖, IgG⊕) chez 33 patients (53,22 %). Le statut n'a pas été mentionné chez un patient (1,61 %).
- Sérologie syphilis : Tous les patients étaient séronégatifs pour la syphilis (TPHA ⊖, VDRL ⊖).
- Sérologie rubéole : 40 patients avaient une immunité acquise par infection passée ou par vaccination (IgM⊖, IgG⊕) (64,51 %). Par ailleurs, 2 patients étaient non immunisés contre la rubéole (IgM⊖, IgG⊖) (3,22 %). Les données n'ont pas été trouvées dans 20 dossiers.

- Sérologie HSV 1 : 57 patients étaient séropositifs (IgM⊖, IgG⊕) (91,93 %), indiquant une exposition antérieure sans signe d'infection active. Seulement 5 patients étaient séronégatifs (IgM⊖, IgG⊖) (8,06 %).
- Sérologie HSV 2 : 5 patients étaient séropositifs (IgM⊖, IgG⊕) (8,06 %) et 57 patients étaient séronégatifs (IgM⊖, IgG⊖) (91,93 %).
- Sérologie HTLV 1 et 2 : 50 patients avaient une sérologie négative (80,64 %). Les données étaient indisponibles pour les 12 patients restants.
- Sérologie HHV 8 : Elle a été négative chez 14 patients. Les données étaient indisponibles pour les 48 patients restants.

7. Exploration urologique :

L'exploration urologique a été réalisée chez tous les patients afin de détecter d'éventuelles anomalies anatomiques ou fonctionnelles, telles que des obstructions, des infections chroniques ou des malformations qui pourraient compromettre le succès de la greffe. Aucune contre-indication à la transplantation rénale n'a été identifiée dans notre série.

Le dosage du PSA a été demandé chez 14 receveurs. Il était normal dans 100 % des cas.

L'angioscanner abdominal et des vaisseaux iliaques et fémoraux a été réalisé chez tous les patients. Il était normal dans 85,48 % des cas, et a mis en évidence des plaques d'athéromes calcifiées non sténosantes sans retentissement hémodynamique chez 9 patients (14,51 %).

L'urétrocystographie rétrograde (UCR) a été réalisée chez 3 patients, objectivant un reflux vésico-urétéral (RVU) de grade 1 dans un premier cas et un RVU de grade 2 dans un second cas. Le bilan urodynamique chez ces 2 patient était sans anomalie (cystomanométrie, débimétrie). Le 3ème patient avait une urétrocystographie normale.

II. Évaluation des donneurs :

1. Profil épidémiologique :

1.1 Types de donneurs :

Dans notre série, 55 transplantations rénales étaient réalisées à partir de donneurs vivants (DV) (88,7 %), tandis que 7 patients étaient greffés à partir de donneurs en état de mort encéphalique (DEME) (11,29 %).

Parmi les 55 donneurs vivants, 33 étaient des parents (60 %), 13 étaient des frères et sœurs (23,6 %), 2 étaient un oncle et une tante (3,63 %) et 7 étaient des conjoints (12,72 %).

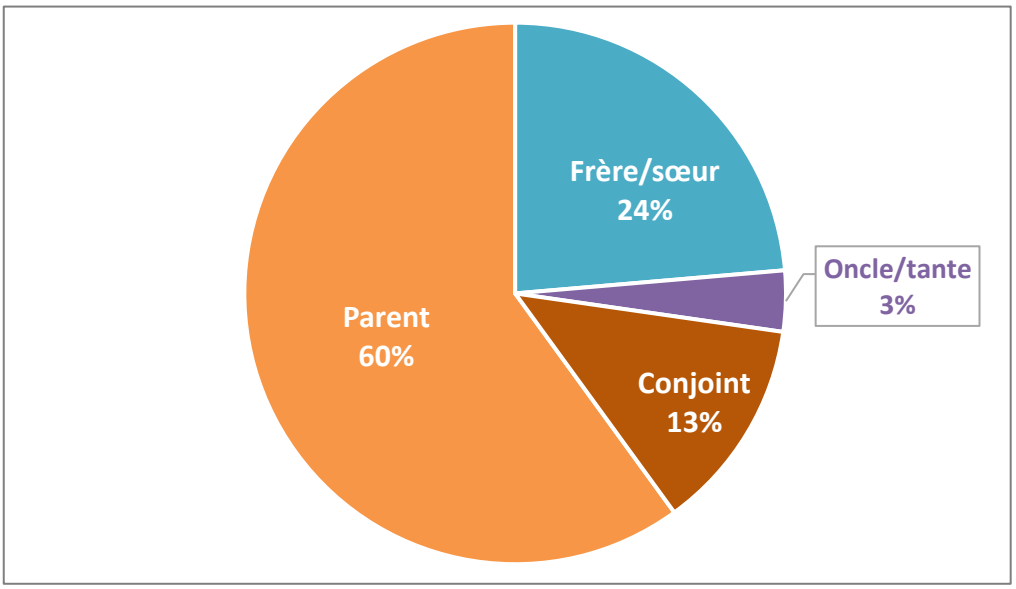


Figure 11 : Relation donneur/receveur (donneurs vivants).

1.2 Âge :

La moyenne d'âge des donneurs au moment de la transplantation était de 47,91 ± 12,52 ans. La majorité des donneurs appartenaient à la tranche d'âge comprise entre 40 et 59 ans (53,22 %). En raison du manque de données concernant les DEME, nous n'avons pas pu préciser l'âge de 3 DEME.

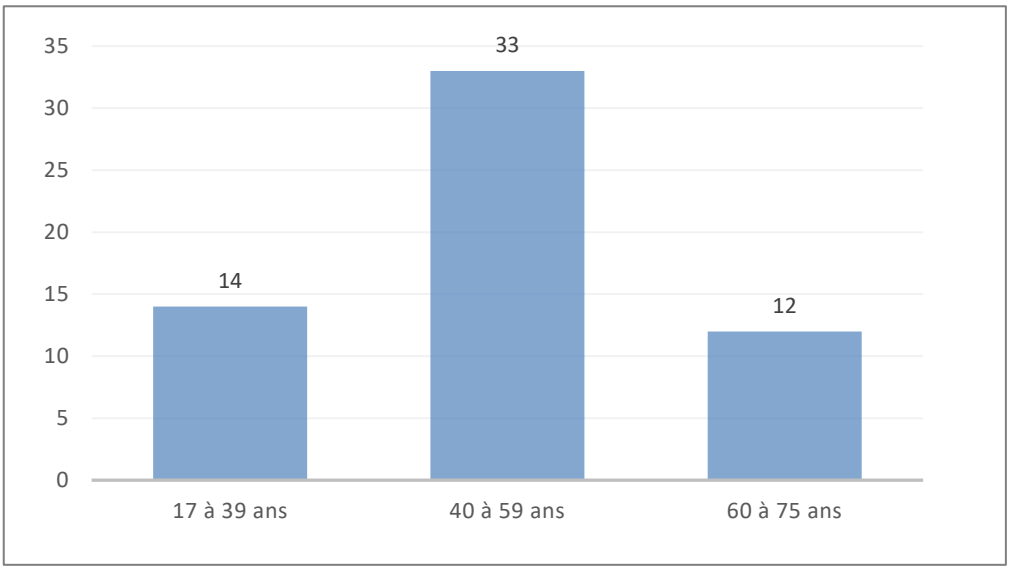


Figure 12 : Répartition des donneurs selon les tranches d'âges.

1.3 Sexe :

Nos donneurs étaient répartis selon le sexe en 22 hommes (35,48 %) et 37 femmes (59,67 %) avec un sexe ratio H/F de 0,59. Le sexe n'était pas mentionné chez 3 DEME.

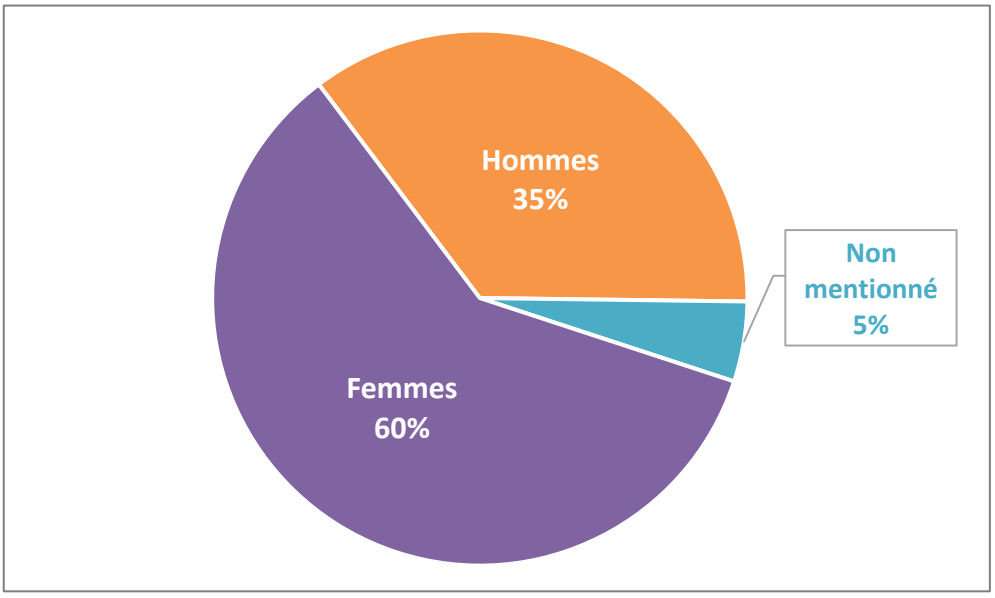


Figure 13 : Répartition des donneurs selon le sexe.

1.4 Indice de masse corporelle :

L'IMC des donneurs vivants dans notre série était de 25,01 ± 3,5 kg/m² en moyenne.

- 1 donneur était en insuffisance pondérale (1,81 %).
- 26 donneurs avaient un poids normal (47,27 %).
- 24 donneurs étaient en surpoids (43,63 %).
- L'obésité a été observé chez 3 donneurs (5,45 %).
- L'obésité sévère a été observé chez un seul donneur (1,81 %).

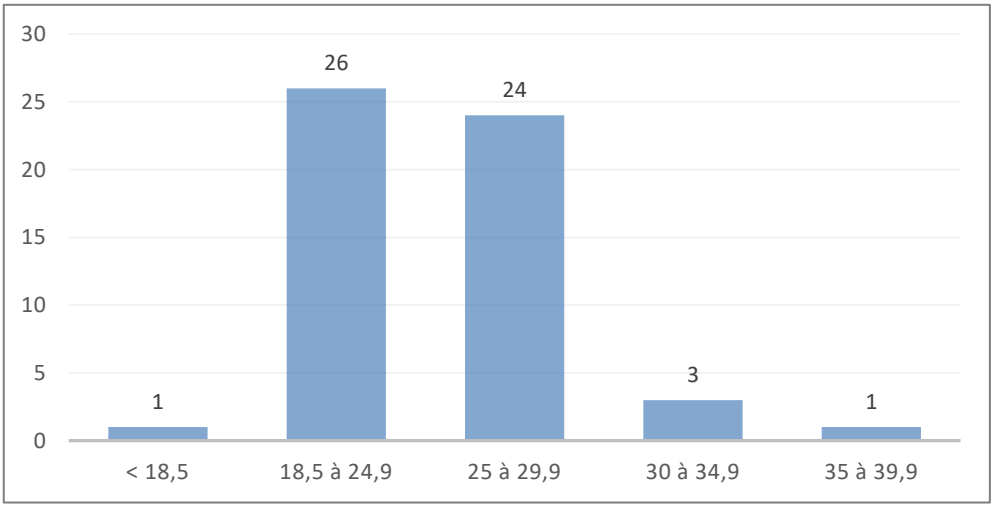


Figure 14 : Répartition des donneurs selon l'IMC.

1.5 Comorbidités :

Dans notre série, les comorbidités et facteurs de risque relevés chez les donneurs étaient répartis comme suit :

Tableau III : Comorbidités et facteurs de risque chez les donneurs.

Comorbidités	Nombre de donneurs	Pourcentage
Diabète	2	3,22 %
HTA	3	4,83 %
Tabagisme chronique	4	6,45 %
Obésité	4	6,45 %
Dyslipidémie	20	32,25 %

2. Évaluation rénale :

2.1 Créatinine :

Chez 59 donneurs, le dosage sanguin de la créatinine était normal, avec une moyenne de 7,05 ± 2,17 mg/L et des extrêmes allant de de 3,2 mg/L à 15 mg/L.

La créatininémie n'était pas mentionnée chez 3 DEME.

2.2 Débit de filtration glomérulaire :

La moyenne du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) des donneurs était de 111,17 ± 23,53 mL/min/1,73 m² (formule CKD-EPI).

- DFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m² : 50 donneurs (80,64 %).
- DFGe 60 ≤ DFG < 90 mL/min/1,73 m² : 8 donneurs (12,9 %)
- Le DFGe n'était pas mentionné dans 4 dossiers de DEME (6,45 %).

2.3 Échographie rénale :

L'échographie rénale, réalisée chez 59 donneurs, n'avait objectivé aucune contre-indication à la transplantation, montrant des reins de taille normale bien différenciés. Toutefois, elle avait révélé un kyste rénal simple dans 5 cas (8,06 %).

Le compte rendu échographique n'a pas été retrouvé chez 3 DEME.

2.4 Angioscanner rénal :

L'angioscanner rénal était sans anomalie avec artère rénale unique chez 51 patients (82,25 %).

Par ailleurs, il avait objectivé une calcification athéromateuse sans sténose au niveau de l'ostium de l'artère rénale dans 2 cas (3,22 %) et au niveau de l'aorte sous-rénale dans 3 cas (4,83 %), un aspect de syndrome de casse-noisette dans un cas (1,61 %) et une double artère rénale dans un cas (1,61 %).

Le compte rendu de l'angioscanner n'a pas été retrouvé chez 4 DEME.

3. Bilan infectieux :

Le bilan infectieux chez les donneurs vivants avait indiqué l'absence d'infections actives ou de conditions infectieuses chroniques pouvant compromettre la santé du receveur et du greffon.

4. Exploration urologique :

À l'exception d'un donneur présentant une hypertrophie bénigne de la prostate, l'exploration urologique était normale chez tous les donneurs, ne révélant aucune anomalie structurelle ou fonctionnelle de l'appareil urinaire.

III. Bilan immunologique pré-greffe :

1. Compatibilité ABO – rhésus :

Dans notre étude, le groupe sanguin le plus fréquent des greffés était le groupe O chez 29 patients (46,77 %), suivi du groupe A chez 21 patients (33,87 %) puis du groupe B chez 7 patients (11,29 %) et finalement du groupe AB chez 5 patients (8,06 %).

Concernant le phénotypage rhésus, 58 greffés étaient rhésus positifs (93,54%) et 4 greffés étaient rhésus négatifs (6,45 %).

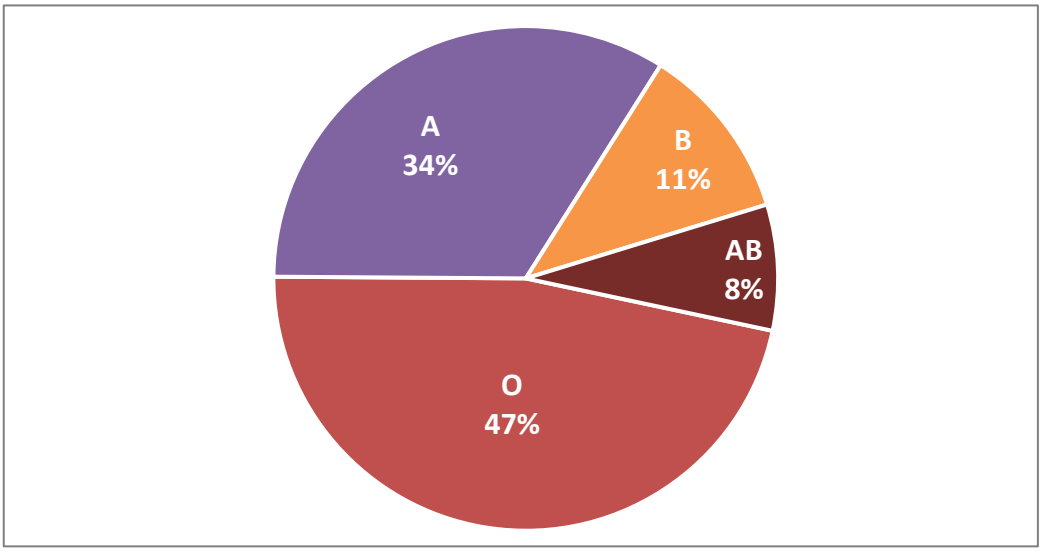


Figure 15 : Groupage ABO des greffés.

Les groupages ABO des donneurs et ceux des receveurs étaient compatibles dans 58 cas (93,54 %). Les phénotypes rhésus des donneurs et ceux des receveurs étaient compatibles dans 56 cas (90,32 %) et incompatibles dans 2 cas (3,22 %).

Les données concernant le groupage ABO et le phénotypage rhésus de 4 DEME étaient indisponibles.

2. Situations immunisantes :

Dans notre série, 24 patients n'avaient aucun ATCD d'événement immunisant préalable à la greffe (38,7 %). Par ailleurs, 29 patients avaient été transfusés, ce qui correspond à 46,77 % de l'échantillon, et 9 patientes avaient eu des grossesses (14,51 %). Aucun patient n'avait été transplanté auparavant.

3. Compatibilité HLA :

Le typage HLA de classe I chez les donneurs et les receveurs a été réalisé en lymphocytotoxicité (LCT) dépendante du complément (Lambda monoclonal typing, USA). Le typage HLA de classe II a été effectué par une technique de biologie moléculaie (PCR-SSP OneLambda, PCR-SSO OneLambda).

La médiane d'incompatibilités HLA (mismatchs) entre les receveurs et leurs donneurs correspondants concernant les loci A, B, DR, DQ était de 3,74 ± 2,02. Nous avons relevé 3 niveaux de compatibilité concernant les couples donneur-receveur :

- HLA identique (0 mismatch) : 3 couples (4,83 %), indiquant une compatibilité optimale.
- HLA semi-identique (1 à 4 mismatchs) : 44 couples (70,96 %), risque minimal à modéré de rejet.
- HLA différent (>4 mismatchs) : 15 couples (24,19 %), associés à un risque significatif de rejet.

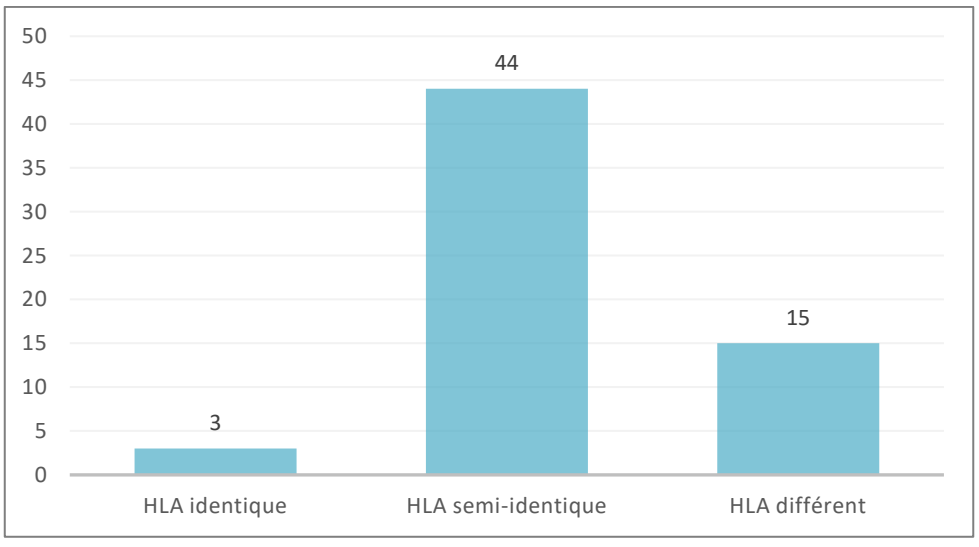


Figure 16 : Niveaux de compatibilité HLA des couples donneur-receveur.

4. Recherche d'anticorps anti-HLA :

La recherche d'Ac anti-HLA en pré-greffe a été réalisée chez tous nos patients à l'aide de la technologie Luminex® (Immucor LIFECODES).

Le dépistage des Ac anti-HLA était négatif chez 42 patients (67,74 %). Il s'est révélé positif en classe I dans 7 cas (11,29 %), en classe II dans 6 cas (9,67 %) et en classe I et en classe II dans 4 cas (6,45 %). Le résultat du dépistage était douteux chez 3 patients (4,83 %).

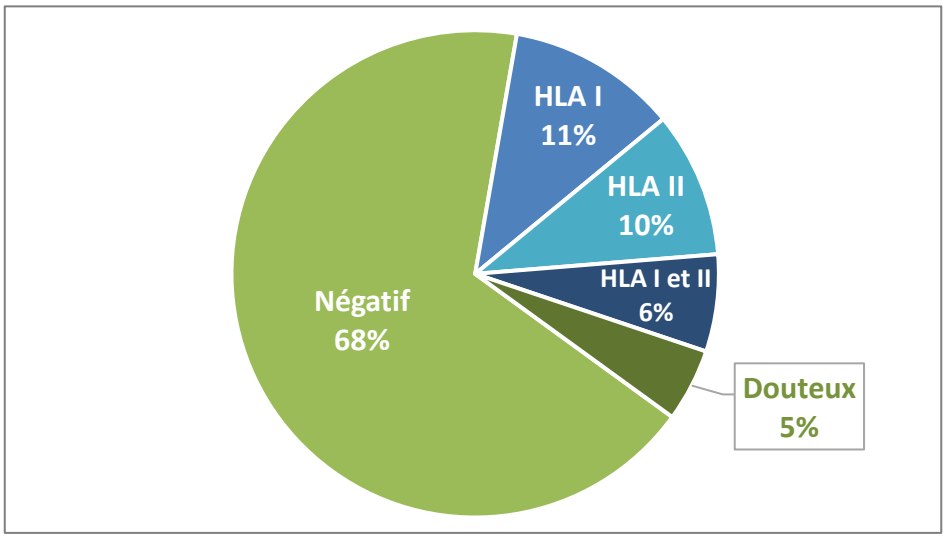


Figure 17 : Dépistage des anticorps anti-HLA.

L'identification spécifique des Ac en « Single Antigen » était négative chez 50 patients (80,64 %), tandis qu'elle s'est révélée positive chez 12 patients (19,35 %). Des DSA préformés ont été identifiés chez 2 patients (3,22 %) avec une MFI moyenne de 951,75. Il s'agissait d'un Ac anti-HLA de classe I chez un patient et de 3 Ac anti-HLA de classe II chez l'autre patient.

Tableau IV : DSA identifiés en pré-greffe.

DSA en pré-greffe	Classe HLA	MFI
A*23:01	Classe I	1061
DQB1*03:01	Classe II	700
DQB1*03:02	Classe II	1400
DQB1*05:03	Classe II	646

5. Cross-match lymphocytaire :

Dans notre série, le cross-match (CM) a été réalisé en lymphocytotoxicité dépendante du complément, sensibilisé et non sensibilisé à l'AGH. Chez 59 patients, tous les CM du jour et historiques réalisés était négatifs (95,16 %), alors que 3 patients ont présenté un CM positif (4,83 %) :

- Un patient avait un CM T historique faiblement positif en IgG puis un CM du jour négatif.
- Un patient avait 2 CM B positifs en IgG.
- Un patient avait un CM T positif en IgM.

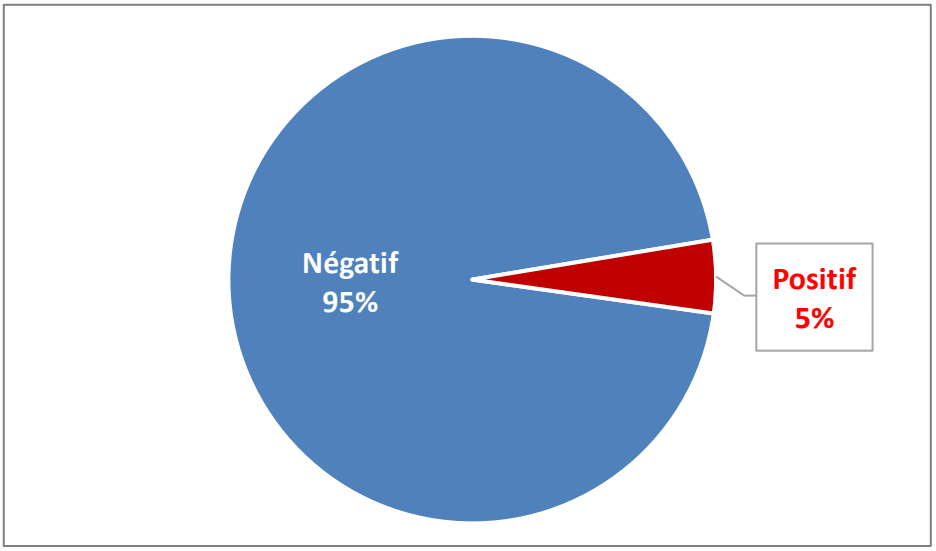


Figure 18 : Résultats du cross-match lymphocytaire.

IV. Transplantation rénale :

1. Activité de la transplantation rénale :

Le nombre de greffes rénales effectuées au sein de notre CHU varie d'année en année. Nous avons observé une tendance générale à la hausse au fil des années, bien que cette augmentation ait été ponctuée par une diminution durant la période entre 2019 et 2021 (figure 19). Cette baisse peut être imputée à l'impact de la pandémie de Covid-19, qui a conduit à la suspension temporaire de l'activité de la transplantation rénale.

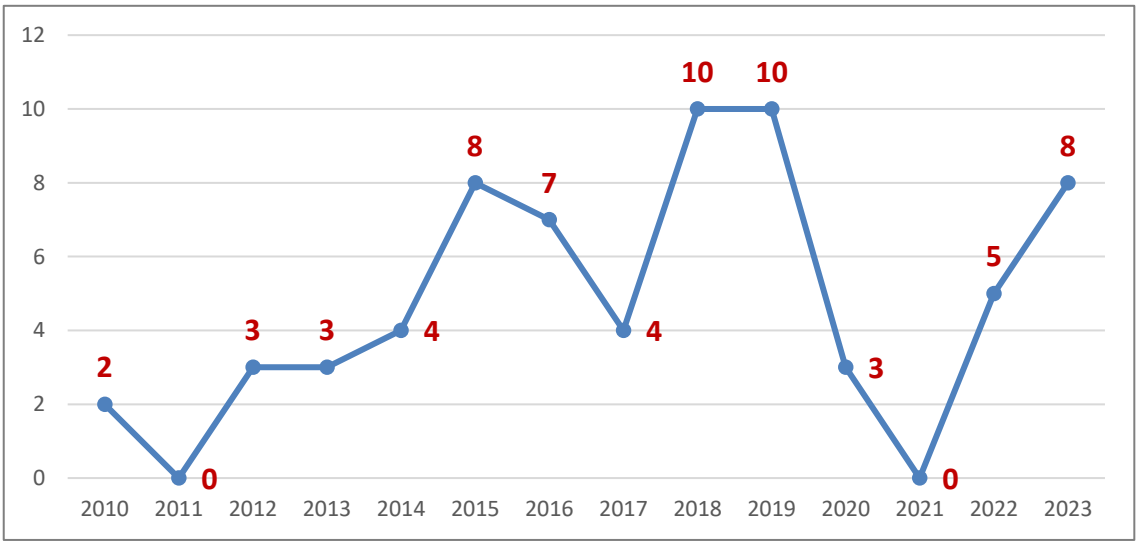


Figure 19 : Activité de la transplantation rénale au CHU Mohamed VI de Marrakech.

2. Temps d'ischémie :

Dans notre série, le temps d'ischémie totale était de 330,09 ± 370,18 minutes.

Le temps d'ischémie froide était en moyenne de 115,25 ± 37,07 minutes pour les greffes à partir de donneurs vivants, avec des extrêmes allant de 60 à 190 minutes.

Quant aux 7 transplantations à partir de DEME, le temps d'ischémie froide était en moyenne de 1247,71 ± 153,73 minutes, avec des extrêmes allant de 985 à 1500 minutes.

3. Type d'anastomose :

L'anastomose urétéro-vésicale a été réalisée chez 60 patients (96,77 %), tandis que 2 patients ont eu une anastomose de urétéro-urétérale (3,22 %).

4. Complications per-opératoires :

Dans notre série, 53 patients n'ont présenté aucune complication per-opératoire (85,48 %). Pour les 9 patients restants (14,51 %), les complications per-opératoires ont été réparties comme suit :

- Saignement dans 6 cas (9,67 %).
- Rupture de la veine rénale dans un cas (1,61 %).
- Thrombose de la veine iliaque externe chez un patient (1,61 %).
- Dissection de l'artère rénale du greffon chez un patient (1,61 %).

5. Reprise de la fonction rénale :

La reprise de la fonction rénale a été immédiate chez 50 greffés, soit 80,64 % de notre population. Le retard de reprise de la fonction rénale avec recours à l'hémodialyse a été noté chez 12 patients (19,35 %). Il s'agissait de greffe à partir de DV dans 10 cas, et de greffe à partir de DEME dans 2 cas.

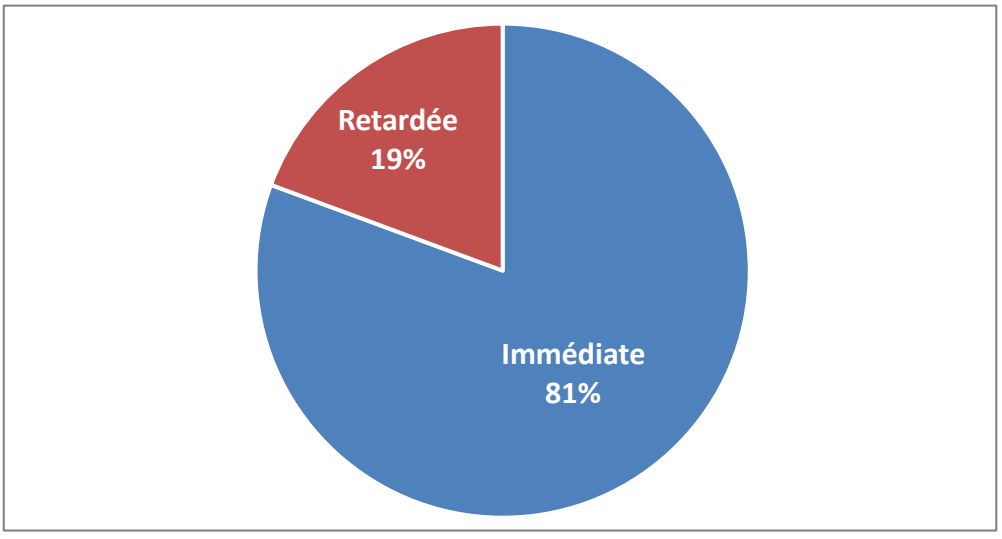


Figure 20 : Reprise de la fonction rénale en post-greffe.

V. Protocoles d'immunosuppression :

Tous nos patients ont reçu des immunosuppresseurs selon deux phases distinctes :

- **Phase d'induction :** Le traitement est administré avant le passage au bloc opératoire et au cours des premiers jours suivant l'intervention chirurgicale. Tous les greffés ont reçu des corticoïdes à forte dose les premiers jours suivant la greffe, associés aux Ac anti-IL-2R (basiliximab) ou aux Ac polyclonaux antilymphocytaires (ALG) ± IgIV, selon leur statut immunologique :
  - Basiliximab : patients sans facteur de risque immunologique (aucune spécificité anti-HLA identifiée ; néphropathie à risque de récidive ; maladie de système).
  - ALG : patients avec facteur de risque immunologique (spécificité anti-HLA identifiée ; immunisation contre l'EBV).
  - ALG + IgIV : patients à haut risque immunologique (présence de DSA ou CM historique positif).

Tableau V : Protocoles d'induction.

Protocole d'induction	Nombre de patients	Pourcentage
Basiliximab	40	64,51 %
ALG	20	32,25 %
ALG + IgIV	2	3,22 %

- **Phase d'entretien :** Le traitement est initié quelques jours précédant la chirurgie et se poursuit pendant toute la durée de vie du greffon. Chez tous les patients, il s'agissait d'une trithérapie composée de corticoïdes, de MMF et d'un inhibiteur de la calcineurine. Le choix du tacrolimus ou de la ciclosporine se fait au cas-par-cas et dépend du risque d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses ou de la présence d'une contre-indication à l'utilisation.

Tableau VI : Protocoles d'entretien.

Protocole d'entretien	Nombre de patients	Pourcentage
Tacrolimus	54	87,09 %
Ciclosporine	8	12,9 %

Certains patients ont nécessité un ajustement du traitement d'entretien « switch », afin d'améliorer la tolérance, minimiser les effets secondaires et optimiser l'immunosuppression.

- Le switch du tacrolimus vers la ciclosporine a été réalisé chez 5 patients, soit 8,06 % de notre population en raison de sa néphrotoxicité dans 4 cas et de sa neurotoxicité dans un cas.
- Le switch de la ciclosporine vers le tacrolimus a été fait chez 3 patients, soit 4,83 % de notre population, afin d'optimiser l'effet antirejet et de prévenir ses interactions avec le ganciclovir prescrit comme traitement de l'infection à CMV.
- Le switch du MMF vers l'azathioprine chez 3 patients, soit 4,83 % de notre population, s'est justifié par la récurrence d'infections gastro-intestinales et l'amélioration de la tolérance digestive.

VI. Complications immunologiques :

Dans notre population de 62 greffés, 13 patients ont présenté un rejet de greffe rénale, ce qui correspond à 20,96 % de l'ensemble de l'échantillon. Parmi ces 13 patients, 11 ont présenté un seul épisode de rejet, tandis que 2 patients ont connu deux épisodes, totalisant ainsi 15 épisodes de rejet.

1. Types de rejet :

Parmi les 15 épisodes de rejets, 13 épisodes de rejet aigu ont été noté chez 11 patients soit 17,74 % de la population (2 patients ont présenté 2 épisodes) ; et 2 patients ont présenté un rejet chronique (3,22 %). Aucun cas de rejet hyperaigu n'a été enregistré dans notre série.

Le rejet aigu cellulaire a été le type de rejet aigu le plus fréquent avec 8 épisodes rapportés chez 6 patients, soit 9,67 % de l'ensemble de l'échantillon, suivi du rejet aigu mixte observé chez 3 greffés (4,83 %). Enfin, 2 patients ont présenté un épisode de rejet aigu humoral (3,22 %).

Concernant les 2 rejets chroniques observés dans notre série, il s'agissait d'un rejet à médiation cellulaire dans un cas (1,61 %) et d'un rejet à médiation humorale dans l'autre cas (1,61 %).

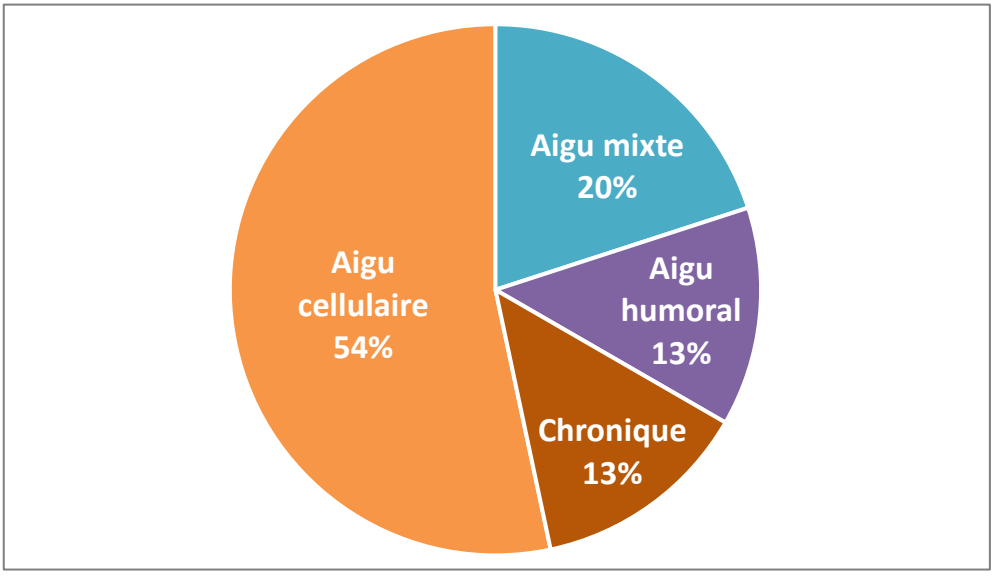


Figure 21 : Répartition des différents types de rejets

2. Délai de survenue :

Le délai moyen de survenue du rejet était de 264 ± 393 jours (8,67 ± 12,92 mois), avec des valeurs extrêmes allant de 4 jours à 5 ans. Les délais de survenue des différents types de rejet étaient comme suit :

- Rejet aigu cellulaire : 104 ± 115 jours (3,41 ± 3,78 mois).
- Rejet aigu humoral : 425 ± 43 jours (13,97 ± 1,41 mois).
- Rejet aigu mixte : 32 ± 26 jours (1,05 ± 0,85 mois).
- Rejet chronique : 1095 ± 516 jours (35,99 ± 16,96 mois).

3. Circonstances de découverte :

L'insuffisance rénale aigüe était la circonstance de découverte la plus fréquente, observée dans 10 cas, soit 66,66 % des rejets. Le retard de reprise de la fonction rénale était révélateur dans 2 cas (13,33 %). Une protéinurie avec fonction rénale conservée a été rapportée dans 2 cas (13,33 %). Un cas de rejet infraclinique a été enregistré dans notre série, révélé par une biopsie protocolaire (6,66 %).

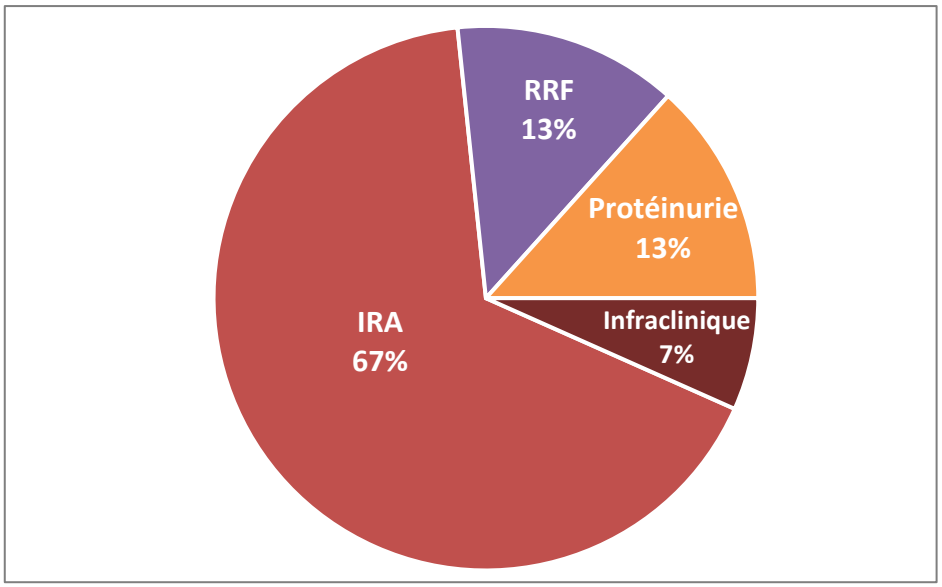


Figure 22 : Circonstances de découverte des rejets.

Sur le plan clinique, l'hypertension artérielle a été présente dans 4 cas (26,66 %) et les œdèmes des membres inférieurs dans 2 cas (13,33 %).

Sur le plan biologique, l'élévation de la créatininémie a été notée dans 13 épisodes (86,66 %). Une protéinurie de 24h augmentée a été observée dans 4 cas (26,66 %).

4. Recherche d'anticorps anti-HLA :

La recherche d'anticorps anti-HLA a été réalisée chez tous les patients. Des DSA ont été identifiés dans 6 épisodes de rejets (40 %), avec une intensité de fluorescence de 3086,37 en moyenne. Il s'agissait d'Ac anti-HLA de classe I chez 2 patients, d'Ac anti-HLA de classe II chez 3 patients, et d'Ac anti-HLA de classe I et de classe II chez un patient. Tous les DSA étaient de novo.

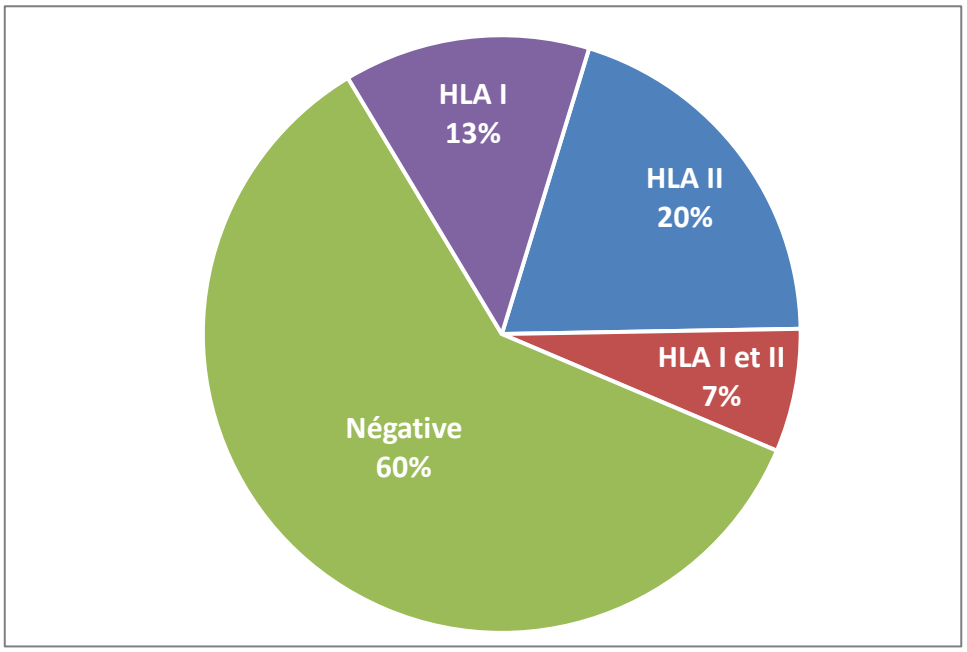


Figure 23 : Identification de DSA.

Tableau VII : DSA identifiés en cas de rejet à médiation humorale.

Type de rejet	DSA identifiés	MFI
Aigu humoral	Ac anti-A*26:01	4000
Aigu humoral	Ac anti-DQB1*02:01	4228
Aigu mixte	Ac anti-DQB1*02:01 Ac anti-DQB1*02:02	5726 2187
Aigu mixte	Ac anti-B*78:01 Ac anti-DPA1*02:02	2380 1579
Aigu mixte	Ac anti-B*37:01	1091
Chronique humoral	Ac anti-DQB1*02:01	3500

5. Échographie rénale :

L'échographie rénale a été normale chez les patients sujets de rejets dans 12 épisodes (80 %). Les anomalies observées comprenaient un cas d'hydronéphrose minime, un cas d'hématome périrénal et un cas de greffon augmenté de taille.

6. Ponction biopsie rénale :

Le diagnostic des 15 rejets de notre série a été confirmé par ponction biopsie rénale (PBR). Les résultats de la PBR interprétés selon la classification de Banff 2022 (annexe 2) sont décrits dans le tableau suivant :

Tableau VIII : Répartition des rejets selon la classification de Banff 2022.

Type de rejet	Ponction biopsie rénale	Nombre	Pourcentage (n=15)
Rejet aigu cellulaire	TCMR borderline	5	33,33 %
	TCMR grade IA	1	6,66 %
	TCMR grade IIA	2	13,33 %
Rejet aigu humoral	AMR actif	2	13,33 %
Rejet aigu mixte	TCMR borderline + AMR probable	1	6,66 %
	TCMR grade IIA + AMR actif	2	13,33 %
Rejet chronique	TCMR chronique actif grade IA	1	6,66 %
	AMR chronique actif	1	6,66 %

Tableau IX : Taux des différents types histologiques retrouvés.

Rejet à médiation	Ponction biopsie rénale	Nombre	Pourcentage (n=18)
Cellulaire	TCMR borderline	6	33,33 %
	TCMR grade IA	1	5,55 %
	TCMR grade IIA	4	22,22 %
	TCMR chronique actif grade IA	1	5,55 %
Humorale	AMR probable	1	5,55 %
	AMR actif	4	22,22 %
	AMR chronique actif	1	5,55 %

Par ailleurs, les lésions de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire (IFTA) ont été associées à 5 épisodes de rejet (33,33 %). L'IFTA de grade I (discrète) a été observée dans 2 cas et l'IFTA de grade II (modérée) a été trouvée dans 3 cas.

7. Traitement curatif du rejet :

7.1 Rejet aigu cellulaire :

Tous les rejets aigus cellulaires ont été traités par les corticoïdes à forte dose (bolus de 500 mg/j de méthylprednisolone pendant 3 jours). Nous avons noté une bonne réponse au traitement dans 7 cas (87,5 %). Un cas de corticorésistance a été observé (12,5 %) et a nécessité l'administration des ALG sans retour à la fonction rénale de base.

7.2 Rejet aigu humoral :

Dans notre série, l'un des 2 rejets humoraux retenus a été traité par les corticoïdes à forte dose associés aux échanges plasmatiques (à J0, J2, J4, J7 et J9) avec bonne réponse thérapeutique. Dans l'autre cas, les corticoïdes ont été associés aux ALG avec échec thérapeutique et recours à la détransplantation. La plasmaphérèse n'était pas incluse dans la prise en charge de ce patient faute de disponibilité.

7.3 Rejet aigu mixte :

Tous les rejets mixtes ont été traités par les corticoïdes à forte dose, associés aux IgIV (2 g/kg) dans un cas. On a noté une bonne réponse thérapeutique dans les 3 cas.

7.4 Rejet chronique :

Aucun traitement spécifique n'a été administré concernant les 2 cas de rejet chronique. La prise en charge a reposé sur les mesures de néphroprotection.

- **Synthèse** : En plus de l'optimisation du traitement d'entretien et des mesures de néphroprotection, les patients ont bénéficié d'un traitement curatif spécifique concernant tous les épisodes de rejet aigu. Une bonne réponse thérapeutique a été observée dans 11 cas avec retour à une fonction rénale normale. L'échec thérapeutique a été noté dans 2 cas.

8. Évolution :

8.1 Dosage de la créatininémie :

Nous avons noté les variations de la créatinine sérique pendant trois phases : avant la survenue du rejet (créatinine de base), pendant l'épisode de rejet et après la prise en charge.

- La moyenne de la créatinine de base chez les 13 patients ayant présenté un rejet était de 12,19 ± 6,84 mg/L.
- Pendant l'épisode de rejet, la créatinine avait considérablement augmenté, atteignant en moyenne 28,7 ± 26,8 mg/L.
- Après la prise en charge, la créatinine sérique a baissé pour atteindre 17,8 ± 13,87 mg/L en moyenne.

Tableau X : Évolution de la créatininémie selon le type de rejet.

Rejet à médiation	Créatinine (mg/L)		
	De base	Pendant le rejet	Après le rejet
Tous les rejets (n=15)	12,19 ± 6,84	28,7 ± 26,8	17,8 ± 13,87
Cellulaire (n=9)	11,25 ± 2,72	20,2 ± 5,41	12,82 ± 3,67
Mixte (n=3)	16,7 ± 14,23	30,66 ± 21,93	12,8 ± 1,3
Humorale (n=3)	9,57 ± 3,5	61,35 ± 68,51	37,51 ± 23,85

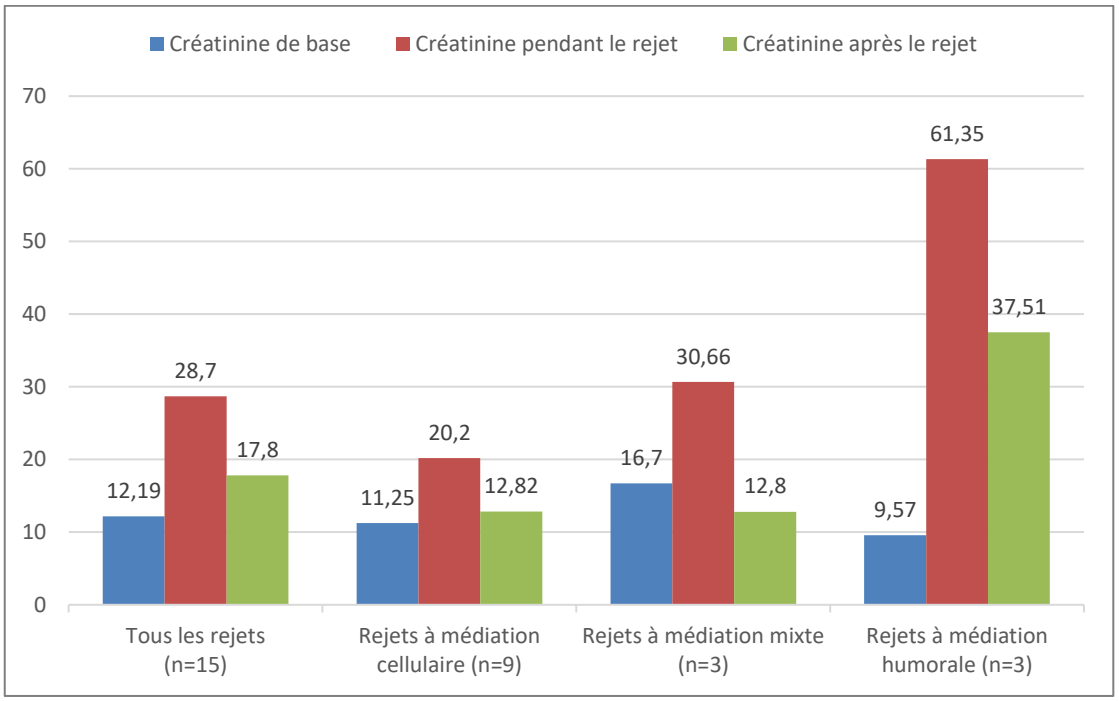


Figure 24 : Évolution de la créatininémie pendant et après le rejet.

8.2 Retentissement du rejet sur la fonction des greffons :

Parmi les 13 patients ayant présenté un rejet, le retour à une fonction stable du greffon après la prise en charge a été noté dans 6 cas (46,15 %). Une insuffisance rénale séquellaire a été observée chez 5 patients (38,46 %) et 2 patients ont nécessité un retour définitif en dialyse (15,38 %). Il s'agissait de rejet à médiation humorale pour ces 2 patients (figure 25).

Tableau XI : Évaluation du débit de filtration glomérulaire (formule CKD-EPI).

	DFGe	Nombre de patients	Pourcentage
À 1 an (n=13)	≥ 60	8	61,53 %
	≥ 30 et 60 <	4	30,76 %
	< 30	1	7,69 %
À 5 ans (n=9)*	≥ 60	3	33,33 %
	≥ 30 et 60 <	4	44,44 %
	< 30	2	22,22 %

*Quatre patients ayant présenté un rejet n'avaient pas encore atteint 5 ans de suivi post-greffe au moment de l'étude.

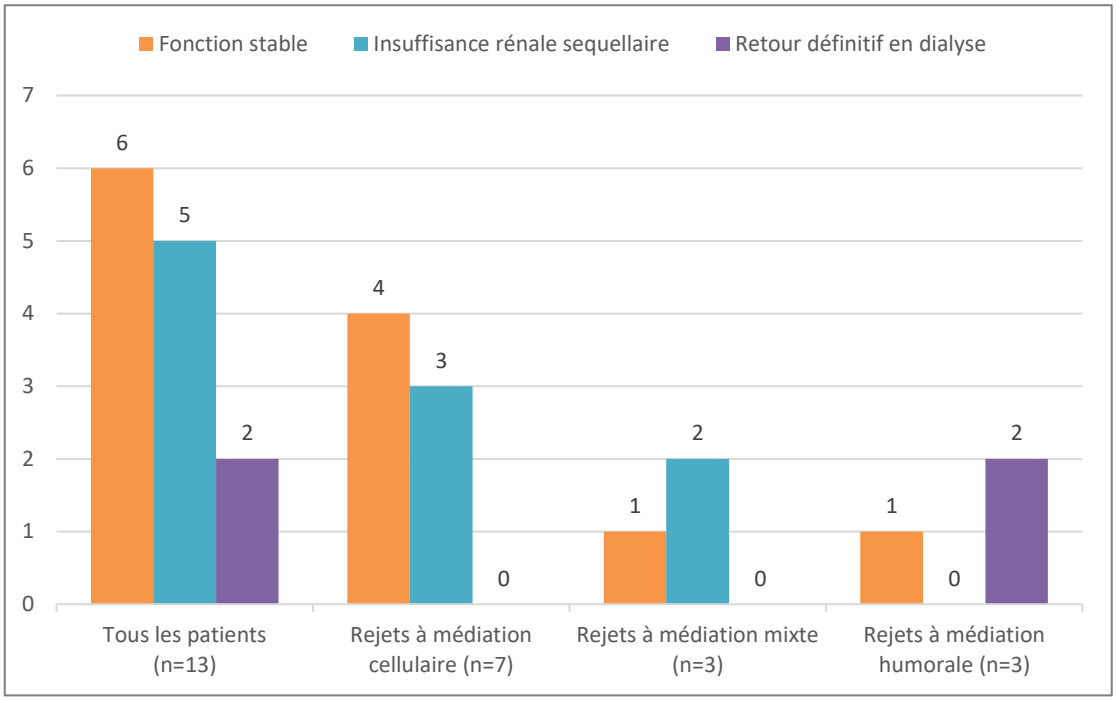


Figure 25 : Retentissement du rejet sur la fonction des greffons.

VII. Survie des greffons et des patients :

1. Survie des greffons :

La perte de greffon est définie comme la défaillance complète du greffon, nécessitant un retour définitif en dialyse ou une nouvelle transplantation.

Parmi les 62 greffés de notre étude, cinq patients ont perdu leur greffons (8,06 %). Le rejet en était la principale cause représentant 40 % des pertes de greffons. Il s'agissait du rejet aigu humoral dans un cas et du rejet chronique humoral dans l'autre cas.

Tableau XII : Étiologies de perte de greffons.

Cause de perte de greffon	Nombre	Pourcentage (n=62)
Rejet	2	3,22 %
Récidive de la néphropathie initiale	2	3,22 %
Vasculaire	1	1,61 %
Total	5	8,06 %

Un seul patient est retourné définitivement en dialyse à un an (rejet aigu humoral), tandis que les quatre autres patients ont perdu leurs greffons à 5 ans.

Ainsi, le taux de survie des greffons dans notre série est de 98,38 % à un an, et de 93,44 % à 5 ans.

2. Survie des patients :

Tous les patients ont survécu à un an post-greffe, alors que 3 patients sont décédés à 5 ans post-greffe. La cause du décès était infectieuse dans 2 cas et néoplasique dans un cas ; aucun décès à 5 ans n'était attribué au rejet de greffe.

Le taux de survie des patients correspond donc à 100 % à un an et à 95,16 % à 5 ans.



DISCUSSION



A.RAPPELS

I. Histoire du rejet d'allogreffe rénale :

1. Premiers constats :

Au début du XXème siècle, la transplantation n'existait pas encore. Elle n'aurait pas vu le jour sans les efforts d'Alexis Carrel qui mit au point les techniques d'anastomose vasculaire dès 1902, puis Jaboulay et Ullmann qui réalisèrent les premières tentatives de xénogreffe rénale chez l'homme en 1906 [13].

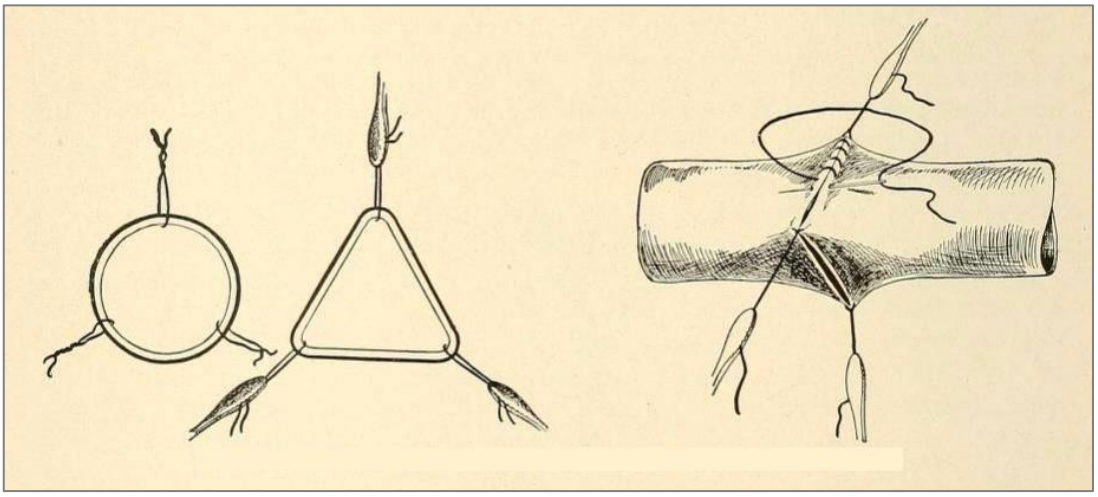


Figure 26 : Anastomose vasculaire de Carrel : technique de triangulation [15].

Carrel pratiqua des autogreffes et des allogreffes de reins et d'autres organes chez l'animal. Ces expériences lui permirent de réaliser que les autogreffes et les allogreffes ne se comportaient pas de la même façon, et que l'échec des allogreffes ne pouvait pas s'expliquer que par des problèmes techniques. Il s'agit de la 1ère constatation de la réaction allogénique [14].

Williamson observa que la fonction des autogreffes et allogreffes était initialement comparable, mais qu'ensuite les allogreffes s'altéraient, contrairement aux autogreffes, soulignant encore une fois le rôle délétère de l'alloréactivité. Une survie prolongée d'allogreffe s'expliquait selon lui par des similitudes dans la composition des tissus des donneurs et des receveurs, suggérant une meilleure compatibilité [16].

Après la deuxième guerre mondiale, la transplantation et la biologie sous-jacente connurent un nouvel essor [17]. Entre 1951 et 1953, deux grandes séries de greffes rénales furent réalisées à Paris et à Boston, à partir de donneurs décédés ou de malades néphrectomisés (free-kidneys) [18]. Toutes échouèrent rapidement, sauf une. Ce dernier patient mourut au 176ème jour de sa greffe [19].

2. Premiers succès :

En 1952, à Paris, J. Hamburger réalisa la 1ère transplantation rénale à partir d'un donneur vivant en bonne santé [20]. Bien que le rein ait fonctionné transitoirement, le patient décéda après 22 jours [21]. Pour la première fois, on assistait au passage d'un greffon parfaitement fonctionnel à l'insuffisance rénale. Malgré que cette expérience puisse être perçue comme un échec, elle permit de décrire pour la première fois la crise aigüe du transplant, bientôt reconnue comme le rejet aigu [22].

En 1954, l'équipe de J. Murray à Boston réalisa une greffe de rein entre jumeaux monozygotes, n'exprimant par conséquent aucune incompatibilité antigénique [23]. Cette transplantation fut un prodigieux succès.



Figure 27 : Les frères Herrick et l'équipe de transplantation de l'hôpital Peter Bent Brigham [24].

De gauche à droite : J. Murray (chirurgien du receveur) ; Ronald Herrick (donneur) ; J. Merrill (néphrologue) ; Richard Herrick (receveur) ; J. Harrison (chirurgien du donneur).

Cette fois, on acquit la conviction que le système immunitaire était responsable de la destruction de greffons provenant de donneurs génétiquement différents, soulignant le rôle de la compatibilité tissulaire. C'était donc en essayant de « tromper » ce système que l'on pourrait obtenir les premiers succès [14].

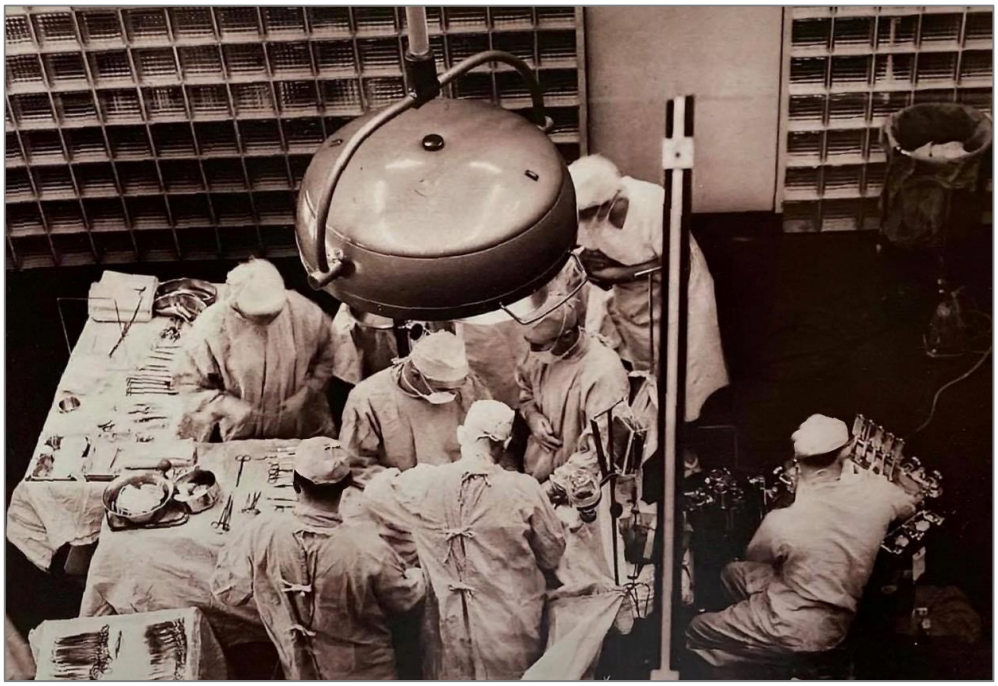


Figure 28: Première transplantation d'organe réussie [25].

Équipe de transplantation de l'hôpital Peter Bent Brigham à Boston (23 décembre 1954).

3. Apports de la biologie, de l'immunologie et de la pharmacologie :

L'ère de l'immunosuppression commença à partir de 1959 par l'utilisation de l'irradiation totale du receveur pour la première fois en clinique humaine par J. Hamburger [26]. Cette méthode lourde et mal supportée par les patients précipita le développement d'agents chimiques visant à diminuer la réponse allogénique lors des crises de rejet. D'abord, les corticoïdes à faible dose et le méthotrexate furent essayés avec un certain succès par l'équipe de R. Küss en 1960. Un an plus tard, l'azathioprine fut testée pour la première fois chez l'homme. Elle fit preuve d'une meilleure efficacité [27].

L'immunologie de la transplantation, qui progressait à une vitesse considérable, permit de comprendre les mécanismes de tolérance et de rejet d'allogreffe. Le rôle central des lymphocytes T dans la réaction allo-immune commença à être compris. Plus tard, les voies directes et indirectes de reconnaissance des antigènes de transplantation seront décrites. En 1962, Dausset (prix Nobel en 1980) et Van Rood développèrent des techniques d'identification des antigènes majeurs du système d'histocompatibilité [28].

D'autre part, des moyens de détection de traces d'immunisation chez le receveur en attente de greffe (anticorps anti-HLA) furent élaborés. Terasaki mit au point une technique pour dépister ces anticorps dite de cross-match par microlymphotoxicité [29]. La positivité de cette réaction permettait de ne pas envisager la transplantation. Cette découverte fondamentale permit l'éradication des rejets hyperaigus. Plus de 40 ans plus tard, cette méthode est encore utilisée [29].

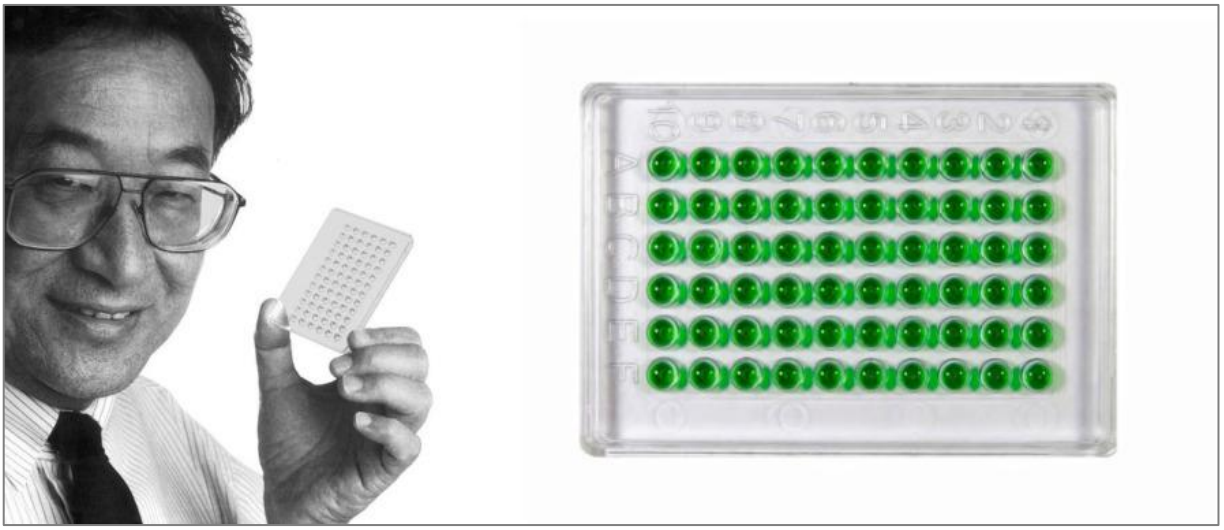


Figure 29 : Paul Terasaki, pionnier du test de cross-match lymphocytaire [30].

La découverte de la ciclosporine en 1976 révolutionna la transplantation rénale en améliorant sensiblement la survie du greffon [31]. Cependant, on constatera son implication dans plusieurs effets secondaires. Ainsi, de nouvelles molécules furent testées, dont certaines dépourvues de néphrotoxicité ou d'autres plus puissantes, telles que le mycophénolate mofétil,

la rapamycine et le tacrolimus. Par ailleurs, le développement de la pharmacologie et la possibilité de doser les médicaments administrés permirent une meilleure adaptation des doses au cas par cas [14].

En 1899, les sérums antilymphocytaires furent découverts par Metchnikoff et appliqués en transplantation par Woodruff. Ils devinrent rapidement une thérapeutique de routine et marquèrent le début de l'utilisation thérapeutique des anticorps [32].

En somme, la transplantation rénale a énormément évolué grâce aux progrès réalisés en médecine, chirurgie, biologie et immunologie. Les avancées en matière de prise en charge du rejet d'allogreffe ont rendu la transplantation rénale un acte possible et une solution efficace, offrant une meilleure qualité de vie aux patients [14].

II. Immunophysiopathologie du rejet d'allogreffe rénale :

1. Aspects génétiques de la réaction allo-immune :

1.1 Complexe majeur d'histocompatibilité :

L'élément clé de la réaction allo-immune est le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Chez l'homme, il est représenté par des molécules appelées Human Leukocyte Antigens (HLA). Ces molécules jouent un rôle fondamental dans la reconnaissance des éléments du soi et du non-soi et ont la capacité de présenter un peptide antigénique. Les loci codant le HLA sont localisés sur le bras court du chromosome 6. Ils incluent les gènes codant pour les molécules HLA de classe I (HLA-A, HLA-B et HLA-C) exprimées par toutes les cellules nucléées de l'organisme, et les gènes codant pour les molécules HLA de classe II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) exprimées par les cellules dendritiques, les macrophages, les lymphocytes B et les cellules endothéliales vasculaires [33].

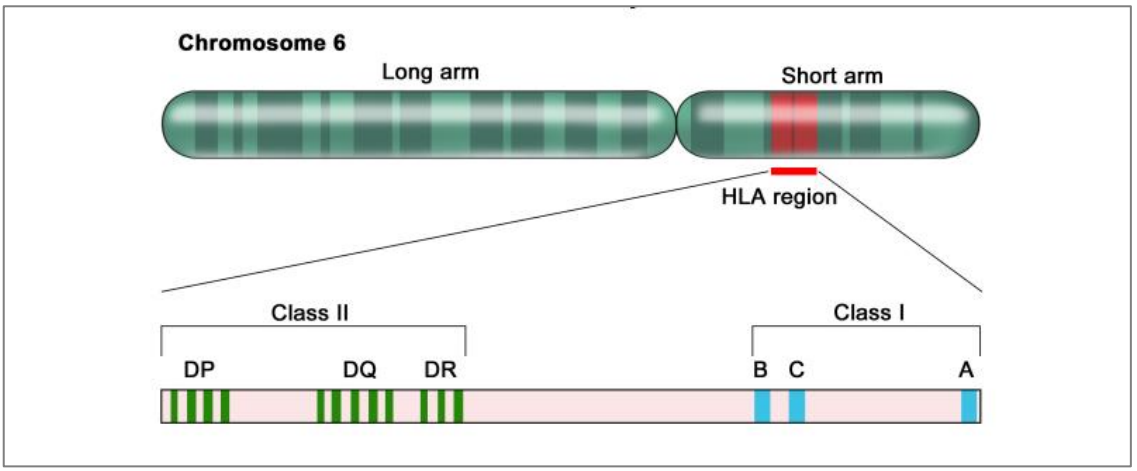


Figure 30 : Loci des molécules HLA de classe I et de classe II [34].

Le génotype HLA d'un individu comporte 12 molécules HLA différentes (2 allèles pour chacun des 6 loci). Les principaux loci impliqués dans la réponse allo-immune en transplantation sont les loci HLA-A, HLA-B, HLA-DR et DQ. Les loci HLA-C et HLA-DP ne sont pas pris en compte en routine [33].

Le système HLA est caractérisé par un très grand polymorphisme. Ainsi chaque locus HLA peut exprimer plusieurs dizaines de molécules différentes. Ceci explique la très grande variété de génotypes HLA créant un obstacle à l'acceptation du greffon. En effet, en dehors de jumeaux monozygotes ayant le même génotype HLA, la transplantation se heurte au « mismatch ». Pour minimiser les risques d'allo-reconnaissance et de réaction immunitaire, un appariement plus ou moins précis entre le génotype HLA du donneur et celui du receveur est indispensable pour la survie du greffon [35] [36].

1.2 Antigènes mineurs d'histocompatibilité :

Les antigènes mineurs d'histocompatibilité peuvent jouer un rôle dans le rejet d'allogreffe, notamment en cas de greffe avec un CMH identique entre le donneur et le receveur. La réponse immunitaire développée est identique à la réponse antibactérienne avec un mode de présentation d'antigène indirecte [33].

2. Acteurs de la réaction allo-immune :

- **Les cellules** : les lymphocytes T et B, les cellules dendritiques, les monocytes/macrophages, les cellules NK (Natural Killer) [12].
- **Les antigènes (Ag)** qui vont être reconnues par le système immunitaire de l'hôte :
  - Ag HLA de classe I et de classe II : Ce sont les principales cibles sur le greffon.
  - Ag érythrocytaires ABO : Exprimés par les cellules endothéliales du greffon, ils peuvent être attaqués par les Ac naturels anti-A et anti-B du receveur. Il n'est tenu aucun compte de la compatibilité rhésus [12].
  - D'autres Ag cibles (non-HLA) peuvent être impliqués : les MICA et MICB [37] [38], le récepteur de type 1 de l'angiotensine II [39], le collagène, la vimentine et le perlécan [40].
- **Les anticorps (Ac)** dirigés contre les Ag du greffon. Il peut s'agir d'Ac préexistants chez le receveur apparus après un événement immunisant (grossesse, transfusion, transplantation) ou d'Ac secrétés par les plasmocytes après une cascade d'événements initiée par la reconnaissance des Ag du donneur [12].

3. Mécanismes du rejet d'allogreffe :

La séquence d'événements conduisant au rejet de greffe allogénique est complexe. Elle fait intervenir les mécanismes de l'immunité innée et adaptative [41] [42].

3.1 Immunité innée :

L'immunité innée, non spécifique d'un allo-antigène, est la première étape de la réponse immunitaire. Suite au stress chirurgical et aux lésions d'ischémie reperfusion, des dérivés de l'oxygène nommés Reactive Oxygen Species (ROS) sont générés. Ils réalisent une véritable attaque oxydative. Cette attaque aboutit à la nécrose, l'apoptose cellulaire et la libération de molécules appelées Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs) [43] [44]. Les DAMPS sont les ligands des Toll Like Receptors (TLR), les récepteurs de l'immunité innée. Les TLR sont exprimés dans le rein par les cellules dendritiques, les cellules endothéliales vasculaires, les monocytes, les cellules tubulaires épithéliales et les cellules mésangiales [45]. Ils jouent un rôle important dans l'initiation du rejet d'allogreffe [46] [47].

Les cellules dendritiques immatures du greffon reconnaissent les DAMPs par l'intermédiaire de leur TLR et deviennent matures. Elles sécrètent des cytokines et des chimiokines responsables du recrutement de nombreuses cellules immunitaires (macrophages, polynucléaires, cellules NK, cellules dendritiques…), créant ainsi un environnement inflammatoire dans le parenchyme du greffon [33].

3.2 Immunité adaptative :

Elle prend le relais de l'immunité innée et intervient dans la reconnaissance de l'Ag, l'activation des lymphocytes T (LT), l'infiltration du greffon et l'agression des cellules parenchymateuses [12].

3.2.1 Reconnaissance allogénique :

Le point de départ de la réponse immunitaire adaptative est la présentation aux lymphocytes T CD4+ d'antigènes étrangers provenant du greffon [48]. Trois types de présentation sont actuellement connus [49] :

❖ **Présentation directe :**

Dans la présentation directe, les cellules dendritiques du greffon jouent le rôle de cellule présentatrice d'antigènes (CPA). Dès leur activation, elles migrent vers les organes lymphoïdes secondaires du receveur et présentent les Ag du donneur aux LT du receveur. Cette présentation est particulièrement impliquée dans le rejet aigu [12].

❖ **Présentation indirecte :**

Elle remplace progressivement la présentation directe [50]. Les cellules dendritiques du receveur colonisent le greffon et remplacent celles du donneur. Elles captent localement les Ag du donneur puis migrent vers les organes lymphoïdes secondaires pour les présenter aux LT du receveur. Il s'agit de la principale voie d'activation des T CD4+. Cette présentation est particulièrement impliquée dans le rejet chronique [51].

❖ **Présentation semi-directe :**

Découverte plus tardivement, elle 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 [52].

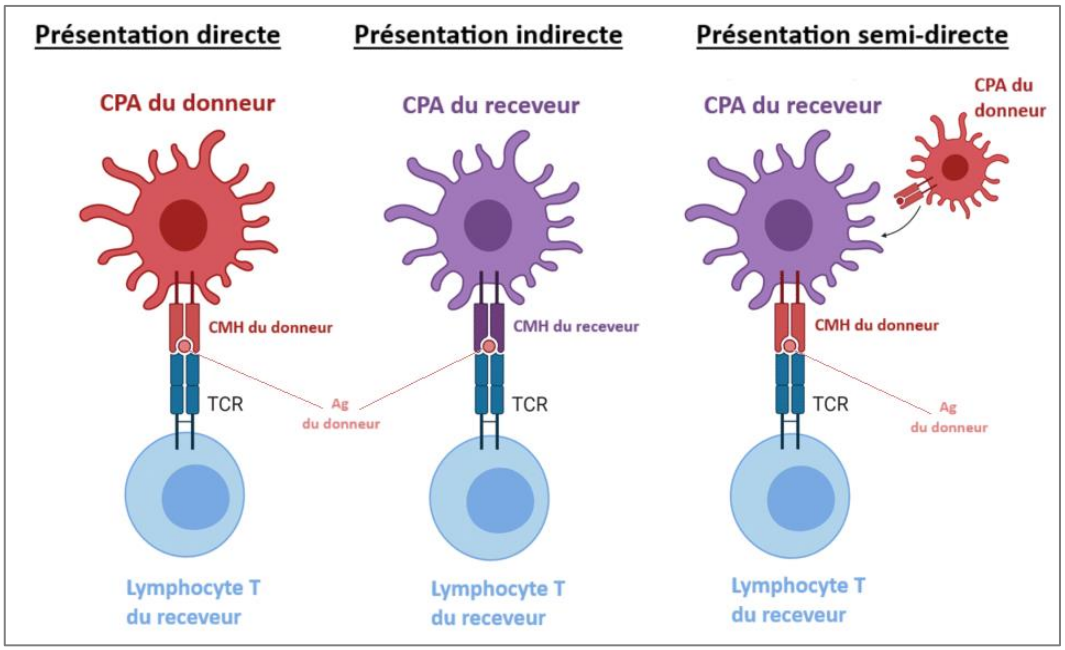


Figure 31 : Modes de présentation d'antigènes aux lymphocytes T [53].

3.2.2 Activation des lymphocytes T :

L'activation du T CD4+ naïf, indispensable au développement de la réponse allogénique, nécessite trois signaux. En absence de l'un de ces signaux, la réponse est alors incomplète ou modulée. De ce fait, ces signaux d'activation représentent une cible thérapeutique de l'immunosuppression [33].

- **Premier signal :**

L'activation du LT naît de la reconnaissance d'un Ag du donneur portant le CMH, par le récepteur du lymphocyte T (TCR). L'interaction entre le complexe TCR-CD3 et le complexe CMH-Ag permet la transmission d'un 1er signal moléculaire intracellulaire [54]. Ce dernier aboutit à l'activation de facteurs nucléaires de transcriptions (NFkB, NFAT, AP-1) par trois voies de signalisation (calcineurine, MAP kinases, protéine kinase C). Ces facteurs sont responsables de la régulation de la prolifération du LT [55] [56].

- **Deuxième signal « de costimulation » :**

Le second signal est fourni essentiellement par l'interaction entre les molécules d'adhésion cellulaire (CAM) du LT et ceux de la CPA. Cette adhésion forte engage les molécules de costimulation des LT (CD40-L, CD28), qui se fixent sur leurs ligands présents à la surface des CPA (CD40, CD80, CD86), permettant ainsi le renforcement du premier signal [57]. L'action coordonnée du premier et du deuxième signal aboutit à la synthèse de protéines d'activation lymphocytaire : l'interleukine 2 (IL-2) et la chaîne α du récepteur de l'IL-2 (IL-2R).

Ce signal est indispensable pour l'activation du lymphocyte. En son absence, le premier signal aboutit à des états d'anergie ou d'apoptose favorisant la tolérance du greffon [33].

- **Troisième signal « de prolifération » :**

Le troisième signal est déclenché par la liaison de l'IL-2 à son récepteur de haute affinité (IL-2R). Cette liaison mène à l'activation d'une des trois voies de signalisation suivantes : la voie des MAPK, la voie JAK3 ou la voie PI3K. Cette dernière suscite la protéine mTOR (mammalian target of rapamycin) impliquée dans la progression du cycle cellulaire (passage de la phase G1 à la phase S) et par la suite la prolifération des LT [58].

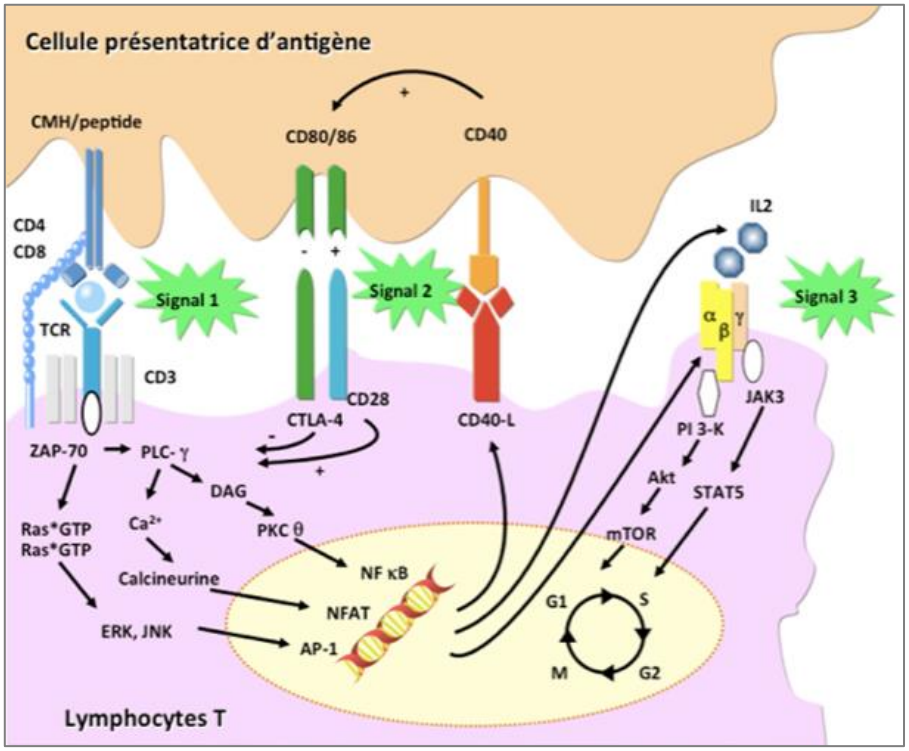


Figure 32 : Signaux d'activation des lymphocytes T [33].

3.2.3 Infiltration et agression du greffon :

Les cellules activées migrent par voie sanguine des ganglions vers le greffon. Les chimiokines synthétisées par l'endothélium vasculaire attirent les lymphocytes. Les CAM (sélectines, intégrines) permettent leur adhésion et infiltration. Ainsi, tous les acteurs de la réponse immunitaire adaptative sont présents sur le site du greffon [12].

Le lymphocyte T CD4+ activé est le pilier central de la réaction allogénique envers le greffon. Sa différentiation en Th1 et Th2 entraîne le recrutement de cellules effectrices de l'immunité cellulaire (LT CD8+, cellules NK, macrophages) et humorale (lymphocytes B) par l'intermédiaire de différentes cytokines [59].

Plusieurs mécanismes immunologiques et inflammatoires sont impliqués dans l'agression du greffon :

❖ **La réaction médiée par les lymphocytes T CD8+** :

Le T CD8+ a une action cytotoxique directe enzymatique par la libération de granules cytolytiques : les perforines et les granzymes. 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. Un autre mécanisme d'action implique la liaison de la protéine Fas de la cellule cible avec son ligand Fas-L situé sur le LT CD8+. Cette liaison induit un signal de mort cellulaire par apoptose. Ces deux mécanismes passent par l'activation de la voie des caspases et aboutissent à la mort de la cellule cible par apoptose [12].

❖ **L'hypersensibilité retardée (DTH)** :

C'est une réaction inflammatoire localisée induite par des cytokines produites par une sous-population de LT. Ces cytokines sont responsables du recrutement et de l'activation des macrophages en cellules plus destructrices. Certaines cytokines, comme le TNFβ, ont un effet cytotoxique direct sur les cellules du greffon [12].

❖ **La réaction médiée par des lymphocytes B** :

Après leur activation, les LB se différencient en plasmocytes sécrétant des Ac anti-HLA de haute affinité. 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. Les LB mémoires ont une longue durée de vie et sont capables d'une prolifération rapide avec sécrétion permanente d'Ac anti-HLA spécifiques du donneur (DSA) [12].

❖ **La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)** :

Certaines cellules à potentiel cytotoxique (cellules NK, macrophages) sont capables 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 [12].

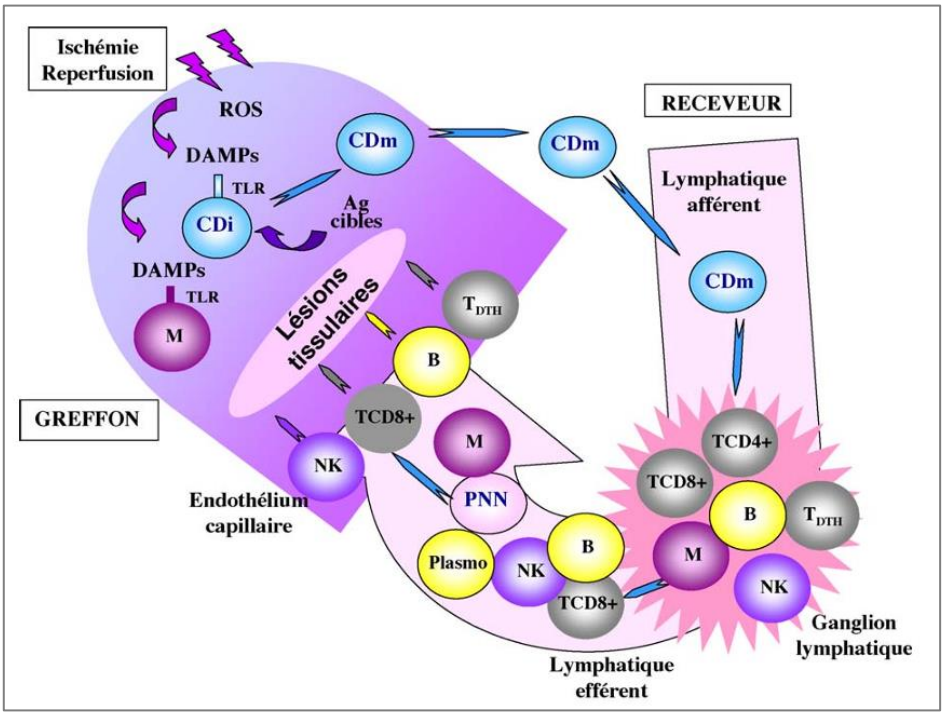


Figure 33 : Mécanismes immunitaires du rejet d'allogreffe [12].

III. Bilan immunologique pré-greffe :

Afin de minimiser le risque de survenue du rejet de greffe rénale, un bilan immunologique pré-greffe est réalisé de manière systématique chez le donneur et le receveur. Il permet d'évaluer le statut immunologique du malade et d'établir la meilleure compatibilité entre le donneur et le receveur. Il comprend : le groupage ABO, le typage HLA, la recherche d'anticorps anti-HLA et l'épreuve de cross-match (CM) [60].

1. Groupage ABO :

Le groupage ABO se fait chez le donneur et le receveur. Les Ag érythrocytaires ABO sont exprimés par les cellules endothéliales et épithéliales du greffon. De ce fait, les Ac naturels anti-A et anti-B du receveur peuvent attaquer les vaisseaux du greffon ABO incompatible et entraîner un rejet [61]. L'incompatibilité ABO augmente le risque de rejet du greffon de 10 à 20 %. Cependant, certaines équipes envisagent la réalisation de greffes ABO incompatibles en raison des nouvelles stratégies thérapeutiques [62] [63].

2. Typage HLA :

Le typage HLA est réalisé chez les donneurs potentiels et le receveur afin d'établir la meilleure compatibilité tissulaire possible. Le degré de compatibilité conditionne le succès de la greffe de 5 à 15 ans [64]. La probabilité d'avoir deux profils HLA identiques est rare, d'autant plus en cas de donneur non-apparenté, on se heurte donc à des disparités ou « mismatchs ». L'appariement se fait avec le donneur ayant le moins de mismatchs au locus DR, puis B, puis A [65]. Le typage HLA peut être réalisé soit par une méthode sérologique soit par des techniques de biologie moléculaire.

La méthode sérologique utilise la réaction de lymphocytotoxicité dépendante du complément [66]. Elle permet d'identifier les Ag exprimés à la surface des cellules. C'est une technique rapide et peu coûteuse. Cependant, son utilisation aujourd'hui est limitée au typage HLA de classe I en raison de l'existence de nombreuses réactions croisées compliquant l'interprétation [11].

Les techniques de biologie moléculaire recherchent les allèles au niveau de l'ADN [64]. Elles offrent plus de sensibilité et de rapidité que la sérologie et génèrent peu d'ambiguïtés [67]. Elles regroupent la PCR-SSP [68], la PCR-SSO [69], le Luminex qui associe la PCR et la cytométrie en flux [70] et le séquençage d'ADN [71].

Le Luminex, récemment développé, tend à se généraliser en routine. En plus d'être rapide et sensible, il est adapté aux grandes séries et permet de diminuer de façon très significative le nombre d'ambiguïtés [72].

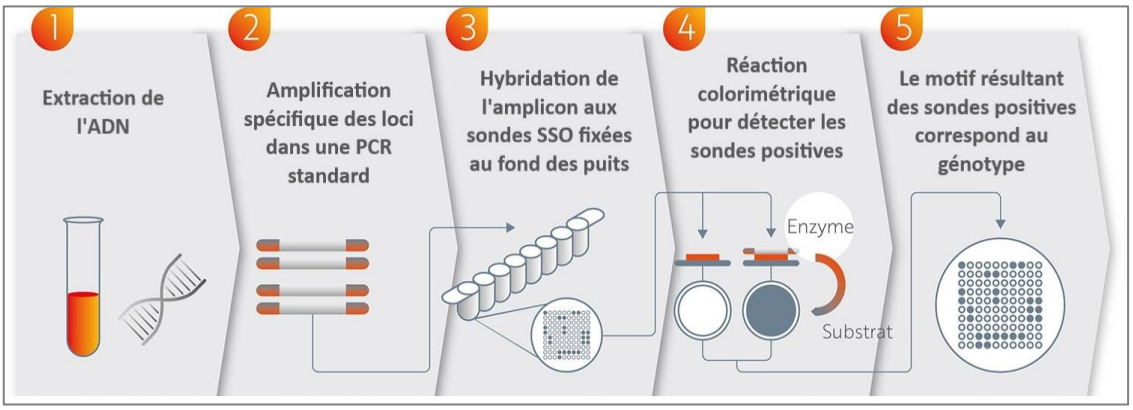


Figure 34 : Étapes du typage HLA par technique de biologie moléculaire [69].

Donneur : **Mère**

Réf laboratoire : **Age :** 50 ans

Typage HLA classe I :

Locus A :	A2	A34
Locus B :	B8	B49

Méthode : *Test de microlymphocytotoxicité complément dépendante, Lambda monoclonal typing, USA.*

Typage HLA classe II :

Locus DR :	DRB1*01	DRB1*03
Locus DQ :	DQB1*02	DQB1*05

Méthode : *Technique de Biologie Moléculaire (PCR-SSP OneLambda).*

Figure 35 : Typage HLA d'un donneur.

Laboratoire HLA et Immunologie de la transplantation du CHU Mohamed VI de Marrakech.

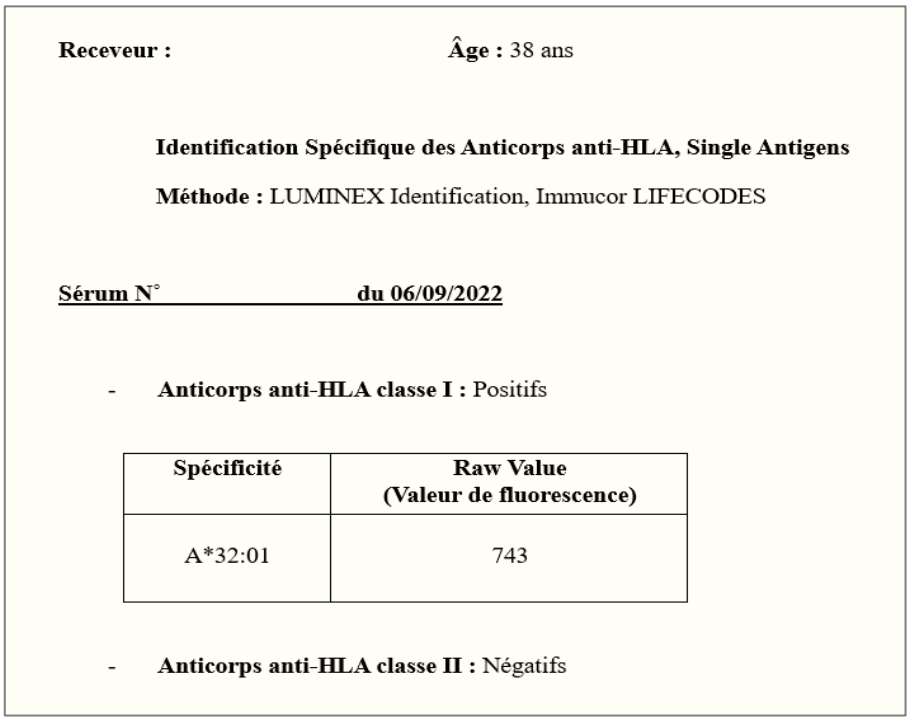
3. Recherche d'anticorps anti-HLA :

La recherche d'Ac anti-HLA chez le receveur est capitale avant la transplantation. Elle permet de définir le statut immunologique du malade (non immunisé, immunisé ou hyperimmunisé) afin d'adapter le traitement immunosuppresseur [11]. Elle permet aussi de détecter la présence d'Ac anti-HLA préformés suite à une situation immunisante (transfusion, grossesse, transplantation) responsables de la majorité des rejets hyperaigus [73]. Les sérums des patients en attente de greffe doivent être analysés régulièrement, à J15 et J30 après un événement immunisant et tous les trois mois en dehors d'événements immunisants [12].

La présence d'un Ac anti-HLA n'interdit pas systématiquement la greffe. Cependant, l'identification d'Ac dirigés contre les Ag spécifiques du donneur (DSA) avec une MFI élevée est souvent considérée comme contre-indication à la greffe car elle est associée à un risque accru de rejet aigu humoral. Il est donc nécessaire de différencier les DSA des Ac anti-HLA non dirigés contre les Ag spécifiques du donneur [12].

La recherche d'Ac anti-HLA se déroule en deux étapes. Un dépistage en premier lieu permet de détecter la présence ou non d'Ac anti-HLA, de définir l'isotype IgG ou IgM et de calculer le pourcentage d'Ac réactifs par rapport à un panel d'Ag HLA connus (PRA) [60]. En deuxième lieu, une identification spécifique en « Single Antigen » est réalisée en cas de dépistage positif. Il est nécessaire d'utiliser des techniques sensibles et spécifiques comme le Luminex, l'Elisa et la cytométrie en flux. La technologie Luminex est la plus utilisée actuellement. Elle présente une sensibilité égale ou supérieure à l'Elisa et une meilleure spécificité que la cytométrie en flux [74].

Les patients ayant un PRA > 80 % sont dits hyperimmunisés et présentent un haut risque de rejet. Dans ce cas, il est difficile d'établir la liste des Ag HLA contre lesquels ils sont immunisés. On recourt alors aux « Ag acceptables » ou « Ag permis », pour lesquels la réactivité des sérums testés est négative par une technique de haute définition. Cette stratégie a énormément facilité l'accès des patients hyperimmunisés à la transplantation [75].



Receveur : **Âge :** 38 ans

Identification Spécifique des Anticorps anti-HLA, Single Antigens

Méthode : LUMINEX Identification, Immucor LIFECODES

Sérum N° **du 06/09/2022**

- **Anticorps anti-HLA classe I :** Positifs

Spécificité	Raw Value (Valeur de fluorescence)
A*32:01	743

- **Anticorps anti-HLA classe II :** Négatifs

Figure 36 : Identification spécifique des Ac anti-HLA chez un receveur.

Laboratoire HLA et Immunologie de la transplantation du CHU Mohamed VI de Marrakech.

4. Cross-match lymphocytaire :

Le cross-match ou compatibilité lymphocytaire est l'épreuve ultime qui va autoriser ou non la transplantation. Il explore essentiellement la réponse humorale. Il consiste à mettre en contact les lymphocytes T et B du donneur avec le sérum du receveur. Une réactivité renseigne sur la présence d'Ac anti-HLA de classe I ou II respectivement [76]. Plusieurs sérums sont testés : le sérum du jour, les sérums les plus récents ainsi que tous les sérums historiques connus positifs. Certaines équipes testent tous les sérums disponibles y compris ceux ayant une recherche négative ; le taux d'Ac peut fluctuer dans le temps, une immunisation peut donc échapper au CM et provoquer un rejet aigu [60].

La technique de référence du CM est la LCT dépendante du complément. L'adjonction de l'antiglobuline humaine (AGH) permet d'améliorer la sensibilité. Elle favorise la fixation du complément en liant les Ac anti-HLA entre eux. Cependant, la spécificité peut parfois être difficile à établir [60].

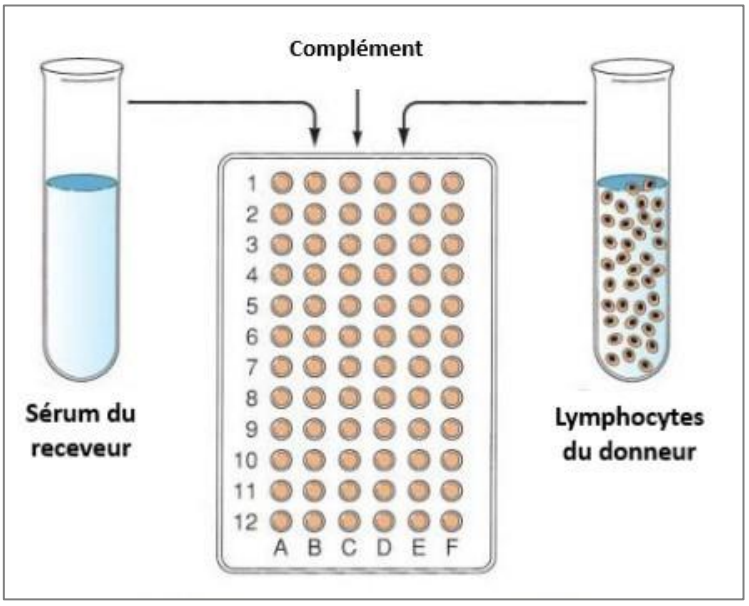


Figure 37 : Cross-match par LCT dépendante du complément [77].

En règle générale :

- Un CM négatif chez un receveur ayant un suivi immunologique régulier autorise la greffe.
- Un CM T positif (Ac anti-HLA de classe I) contre-indique la greffe.
- L'attitude vis-à-vis du CM B positif est moins unanime ; la décision de greffer dépend des équipes et prend compte de plusieurs paramètres :
  - La spécificité de l'Ac détecté : il peut s'agir d'Ac anti-HLA délétère pour la greffe, ou d'Ac non délétère créant des faux positifs (Ac non-HLA, auto Ac).
  - L'isotype de l'Ac : les IgG sont dangereuses ; les IgM sont souvent dirigées contre des molécules non HLA et ne sont pas délétères. Une discussion clinico-biologique est parfois nécessaire pour évaluer le rapport bénéfices/risques de la transplantation [78] [79].
  - La sensibilité de la technique utilisée.

L'interprétation du cross-match par LCT dépendante du complément est réalisée à l'aide d'un microscope inversé à champ clair. Le score est déterminé par l'identification du pourcentage de cellules mortes [77].

Tableau XIII : Interprétation du cross-match par LCT dépendante du complément [77].

Scores	1	2	4	6	8
Cellules mortes	0 – 10 %	11 – 20 %	21 – 50%	51 – 80 %	81 – 100 %
Interprétation	Négatif	Négatif Douteux	Faiblement positif	Positif	Fortement positif

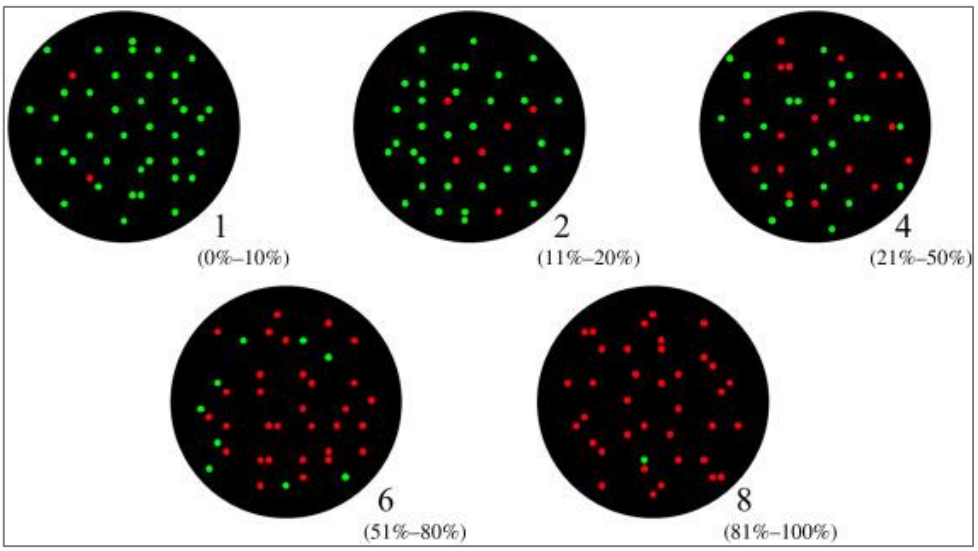


Figure 38 : Scores du cross-match par LCT dépendante du complément [77].

L'évolution des connaissances et des techniques a permis de réaliser des greffes à CM historiques positifs et CM du jour négatif [80]. Cette stratégie consiste à désensibiliser le receveur afin d'éliminer les Ac anti-HLA, puis à le transplanter dès que le CM devient négatif. Les principaux protocoles de désensibilisation, utilisés seuls ou en association, sont les échanges plasmatiques, les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) [81], et le rituximab [82].

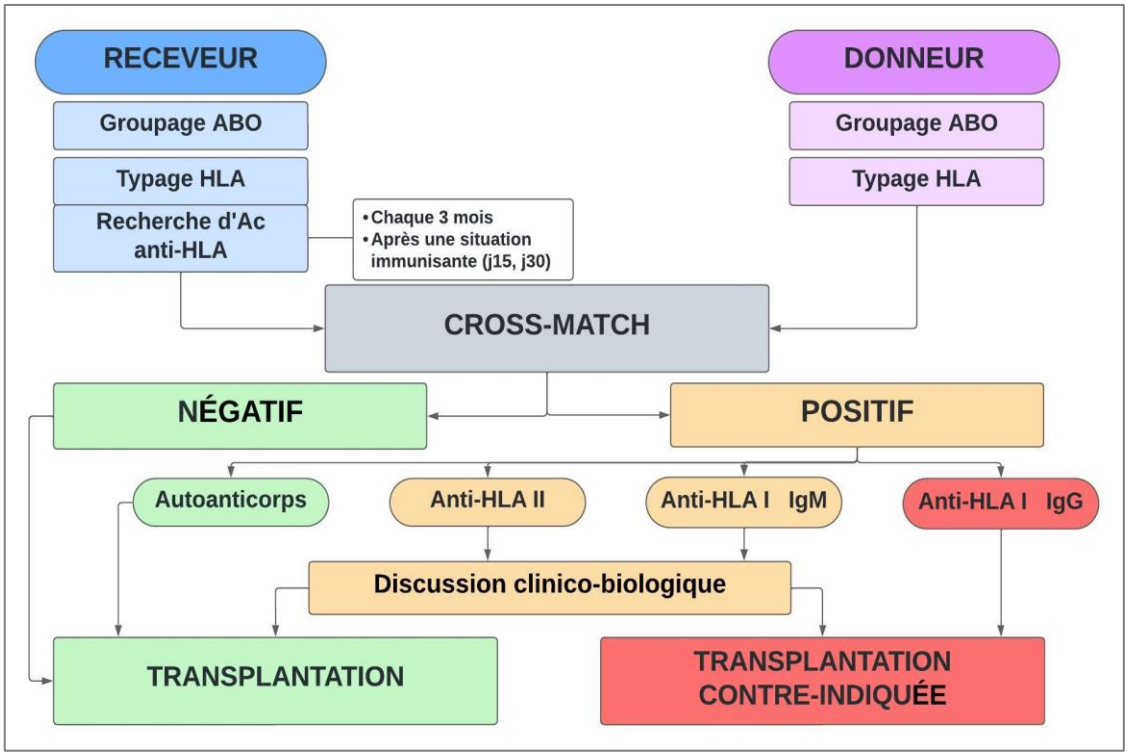


Figure 39 : Bilan immunologique pré-greffe [11].

IV. Traitement immunosuppresseur :

Le succès d'une greffe rénale repose sur la gestion optimale des immunosuppresseurs (IS). Ils jouent un rôle fondamental dans la prévention du rejet à la phase initiale, ainsi que pendant toute la durée de vie du greffon. Le défi majeur consiste à assurer une efficacité antirejet tout en évitant les complications infectieuses, toxiques et néoplasiques liées à un excès d'immunosuppression. Il existe plusieurs familles d'IS qui interviennent au niveau des différents mécanismes et signaux impliqués dans la réaction allo-immune [83].

1. Agents déplétants des lymphocytes :

1.1 Immunoglobulines antilymphocytaires (ALG) - (Thymoglobuline®) :

Il s'agit d'Ac polyclonaux obtenus par l'immunisation d'un animal avec des LT ou des thymocytes humains. Ils induisent une lymphopénie profonde et durable pouvant s'étendre à plus d'un an [84] [85]. Ils sont utilisés au début de la transplantation comme traitement d'induction, en particulier chez les patients à haut risque immunologique, ou parfois comme traitement curatif du rejet aigu corticorésistant [83].

1.2 Rituximab - Ac anti-CD20 (Mabthera®) :

C'est un Ac monoclonal chimérique (souris/homme) qui se lie à l'Ag CD20, exprimé par les LB. Il provoque la destruction des LB par cytotoxicité dépendante du complément, cytotoxicité dépendante des Ac et induction de l'apoptose [86]. Le rituximab n'a pas prouvé d'intérêt dans la prévention du rejet en induction [87] [88]. Sa principale indication est le traitement du rejet aigu humoral et de la maladie lymphoprolifération post-transplantation (PTLD) associée à l'EBV [89] [90]. Il est aussi utilisé dans les protocoles de désensibilisation des patients immunisés et en greffes ABO incompatibles [91].

1.3 Alemtuzumab - Ac anti-CD52 (CAMPATH 1®) :

C'est un Ac monoclonal humanisé qui reconnaît pratiquement toutes les cellules mononucléées du sang périphérique. Il entraine une déplétion rapide, profonde et durable des LT et LB, des monocytes et des cellules NK en favorisant leur lyse.

L'alemtuzumab a été utilisé en association dans des protocoles sans corticoïdes. Actuellement, il n'est quasiment plus utilisé en transplantation rénale en raison du risque infectieux et néoplasique important associé [48].

1.4 Muromonab - Ac anti-CD3 (OKT3®) :

Cet Ac monoclonal a comme cible la protéine CD3, qui fait partie intégrante du complexe récepteur des LT. Il possède un effet déplétant des LT activés par induction de l'apoptose. En outre, il peut aussi induire l'endocytose du complexe CD3, ce qui empêche l'interaction entre le peptide antigénique du donneur et le TCR et donc bloque le 1er signal. L'introduction du muromonab peut provoquer un « Sd de relargage de cytokines », responsable d'une symptomatologie sévère (fièvre, œdème pulmonaire). Ainsi, son utilisation est aujourd'hui limitée au traitement curatif du rejet aigu cellulaire sévère ou récidivant [33].

2. Corticostéroïdes :

Ces molécules possèdent des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Elles sont capables de moduler la transcription des gènes codant pour les cytokines impliquées dans la réaction allogénique comme l'IL-2. Elles peuvent aussi induire la déplétion des LT par apoptose, bloquer leur différenciation en Th1 et altérer la fonction des macrophages [33].

Les corticostéroïdes sont utilisés à titre curatif des rejets aigus (forte dose) ou à titre préventif en induction (forte dose) et en entretien (faible dose). Cependant, leur utilisation au long cours peut être responsable de plusieurs effets secondaires (diabète, ostéoporose, cataracte…) [83].

3. Inhibiteurs du 1er signal :

3.1 Inhibiteurs de la calcineurine - ciclosporine (Néoral®), tacrolimus (Prograf®) :

Ces molécules ont révolutionné la greffe d'organes au début des années 1980. Elles constituent, encore de nos jours, la pierre angulaire du traitement IS en transplantation rénale. En se fixant sur leur récepteur intracellulaire, elles bloquent l'activité de la calcineurine responsable de l'activation du facteur NFAT. Cela empêche la transcription du gène codant pour l'IL-2 nécessaire à la prolifération des LT [48]. Le tacrolimus semble avoir une efficacité légèrement supérieure à la ciclosporine dans la prévention du rejet aigu [92]. L'utilisation des

inhibiteurs de la calcineurine (CNI) peut s'accompagner d'effets indésirables en particulier la néphrotoxicité et la neurotoxicité. Ainsi, un monitoring pharmacologique régulier par dosage de concentration résiduelle est essentiel pour éviter les doses toxiques [93].

4. Inhibiteurs du 2ème signal :

4.1 Bélatacept (Nulojix®) :

Il s'agit d'une protéine de fusion qui bloque de façon compétitive l'interaction des CD80/CD86 des CPA et avec la molécule CD28 des LT, bloquant ainsi la costimulation [94]. Le Bélatacept est employé en transplantation rénale comme traitement d'entretien. Des études récentes ont montré une efficacité comparable à la ciclosporine dans la prévention du rejet aigu, ainsi qu'une incidence plus faible de rejets chroniques [95] [96] [97]. Son utilisation est dépourvue de néphrotoxicité, mais elle est limitée aux patients séropositifs pour l'EBV en raison du risque accru de PTLD chez les receveurs séronégatifs [98].

5. Inhibiteurs du 3ème signal :

5.1 Basiliximab - Ac anti-CD25 (Simulect®) :

Il s'agit d'un Ac monoclonal chimérique (souris/homme) dirigé contre la chaîne α de l'IL-2R. Ainsi, il empêche l'activation du IL-2R et donc la prolifération cellulaire. Il est utilisé comme traitement d'induction en transplantation rénale [99]. Le basiliximab réduit le risque relatif de rejet aigu à six mois de 30 à 40 % [100]. D'autre part, il permet de diminuer les doses des IS utilisés en association (corticoïdes, CNI) et limite donc leurs effets secondaires [101] [102].

5.2 Antimétabolites - azathioprine (Imurel®), acide mycophénolique :

Ils agissent sur la synthèse de nucléotides puriques indispensables à la prolifération cellulaire. Ils empêchent l'entrée en mitose des LT et bloquent leur multiplication.

L'azathioprine est un agent antiprolifératif non spécifique qui inhibe la synthèse d'ADN par compétition avec les purines. Il est de moins en moins utilisé en transplantation en raison de sa potentielle oncogénicité cutanée [103].

L'acide mycophénolique est un inhibiteur puissant, réversible et non compétitif de l'IMPDH, une enzyme clé de la voie de synthèse de novo des bases puriques. En raison de l'utilisation préférentielle de cette voie par les lymphocytes activés, l'acide mycophénolique a

une action antiproliférative beaucoup plus ciblée que l'azathioprine [104]. Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) est aujourd'hui la molécule antiproliférative la plus utilisée [33].

5.3 Inhibiteurs de mTOR – sirolimus (Rapamune®), évérolimus (Certican®) :

Ces dérivés de macrolides bloquent la transduction du signal de prolifération cellulaire déclenché par la fixation de l'IL-2 sur son récepteur. Ils ciblent la protéine intracytoplasmique mTOR impliquée dans la croissance, la survie et le cycle cellulaire. Ils s'opposent au passage des LT de la phase G1 à la phase S ce qui empêche leur prolifération et facilite leur apoptose.

Les inhibiteurs de mTOR ont un effet préventif sur la survenue du rejet aigu. Ils sont le plus souvent utilisés comme traitement d'entretien, se substituant aux CNI [105]. À long terme, ils sont associés à un moindre risque de néoplasie et de rejet chronique [106] [107].

6. Stratégies d'immunosuppression :

On distingue deux modalités d'utilisation des IS en transplantation rénale :

- Traitement d'induction : Il permet d'instaurer une immunosuppression forte au cours des premiers jours de la transplantation où le risque de rejet est le plus élevé [108]. Les molécules utilisées sont :
  - un Ac monoclonal : basiliximab (Simulect®) (patients sans facteur de risque immunologique),
  - ou les Ac polyclonaux antilymphocytaires (patients avec facteur de risque immunologique ou à haut risque immunologique) [83].
- Traitement d'entretien : L'objectif est de prévenir la survenue du rejet aigu à long terme avec la plus faible iatrogénie possible. Étant donné la multiplicité des molécules disponibles, de nombreuses combinaisons sont possibles. Le schéma de référence actuel est basé sur une trithérapie associant :
  - un CNI : tacrolimus (Prograf®) ou ciclosporine (Néoral®),
  - un antimétabolite : mycophénolate mofétil (Cellcept®),
  - et des corticoïdes [83].

Cette association d'IS permet d'obtenir un effet synergique et de contrecarrer les redondances du système immunitaire. Elle permet également de diminuer les doses de chaque molécule afin de minimiser les effets indésirables [109].

Des schémas alternatifs sont parfois initiés pour limiter les effets secondaires des corticoïdes (arrêt précoce ou protocole sans corticoïdes) ou pour limiter la néphrotoxicité des CNI (inhibiteurs de mTOR ou bélatacept) [110] [111] [112].

Les protocoles d'IS actuels ont permis de diminuer considérablement l'incidence du rejet aigu (10 à 20 %) et d'améliorer le taux de survie du greffon à un an (90 à 95 %) [113].

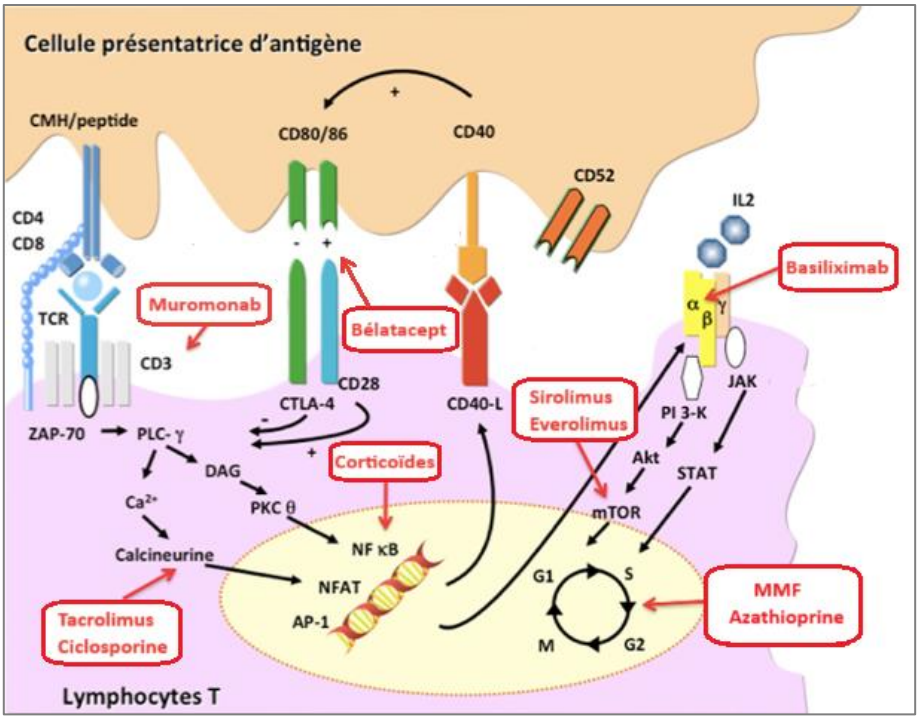


Figure 40 : Modes d'action des immunosuppresseurs [33].

V. Suivi immunologique en post-greffe :

Le suivi post-greffe est crucial pour la survie du patient et du greffon. De nombreuses complications, telles que les rejets, les infections, les effets indésirables des IS, les problèmes cardiovasculaires et métaboliques et les cancers, peuvent survenir à tout moment après la greffe. Les méthodes de surveillance incluent des évaluations cliniques (diurèse, température, poids, tension artérielle…), biologiques (créatinine, urée, protéinurie, ionogramme, dosage des IS, recherche de virus et de bactéries, recherche d'Ac anti-HLA), radiologiques (écho-doppler, angio-IRM, artériographie) et histologiques (biopsie du greffon) [12].

La stratégie universelle de surveillance du rejet immunologique implique la recherche régulière d'une alloimmunisation dirigée contre le greffon et la réalisation de biopsies [114].

1. Recherche d'anticorps anti-HLA :

Les Ac anti-HLA peuvent apparaître à tout moment après la transplantation, même après plusieurs années [115]. Ils représentent un facteur de risque majeur de perte du greffon [116] [117]. D'après certaines études, la survie du greffon en absence d'Ac anti-HLA est de 95 %, alors qu'elle baisse à 64 % chez les patients ayant ces Ac [118]. Le monitoring des Ac est donc un outil précieux pour détecter un début de rejet humoral et éviter des dommages irréversibles. Toutefois, il faut noter que l'absence d'Ac n'élimine pas le diagnostic de rejet [12].

En routine, la recherche d'Ac anti-HLA chez le transplanté est faite sur les sérums prélevés à J15 et J30 après la greffe, à trois mois, à six mois, à un an, puis tous les ans pour les patients non immunisés ou tous les trois mois pour les patients immunisés [119]. De plus, elle doit être réalisée en cas de suspicion de rejet ou après un événement immunisant. Toute recherche positive est suivie d'une identification spécifique afin d'établir s'il s'agit de DSA [120].



Figure 41 : Appareil LABScan3D pour la détection d'Ac anti-HLA (Luminex®).

Photo du laboratoire HLA et Immunologie de la transplantation du CHU Mohamed VI de Marrakech.

2. Biopsie du greffon :

La PBR du greffon rénal demeure actuellement l'examen clé pour le diagnostic de rejet. Elle est généralement indiquée devant des signes cliniques évocateurs, une augmentation de la créatinine, une oligurie/anurie prolongée, une recherche d'Ac positive et devant tous les diagnostics difficiles. Certaines équipes pratiquent des PBR systématiques de dépistage car elles permettent de mettre en évidence les lésions infracliniques qui précèdent la détérioration de la fonction rénale. Toutefois, l'intérêt des biopsies systématiques est encore sujet à controverse en raison des risques encourus, des difficultés d'interprétation et du bénéfice du traitement des rejets infracliniques lorsqu'ils sont détectés [121].

L'étude histologique du greffon permet de confirmer le diagnostic de rejet, de préciser son type, d'apprécier sa sévérité et d'écarter les diagnostics différentiels. Pour cette raison, une classification dite « Banff » a été instaurée afin d'uniformiser les critères diagnostiques des rejets et de toute autre lésion du transplant (annexe 2) [122]. Depuis sa création en 1993, cette

classification fait l'objet de révisions régulières pour améliorer sa précision et intégrer les nouvelles avancées médicales [123].

L'identification sérologique d'un DSA indique la réalisation d'une PBR à la recherche de dépôts de la fraction C4d du complément au niveau des capillaires péritubulaires [124] [125]. Sa présence signifie une interaction Ag-Ac récente et représente un facteur de mauvais pronostic [126] [127]. La détection et le traitement précoce des sujets C4d positifs permet d'améliorer le pronostic [128]. Le marquage du C4d dans les PBR est donc un outil précieux pour le diagnostic du rejet humoral, mais également pour prédire le pronostic de la greffe et guider le traitement [129].

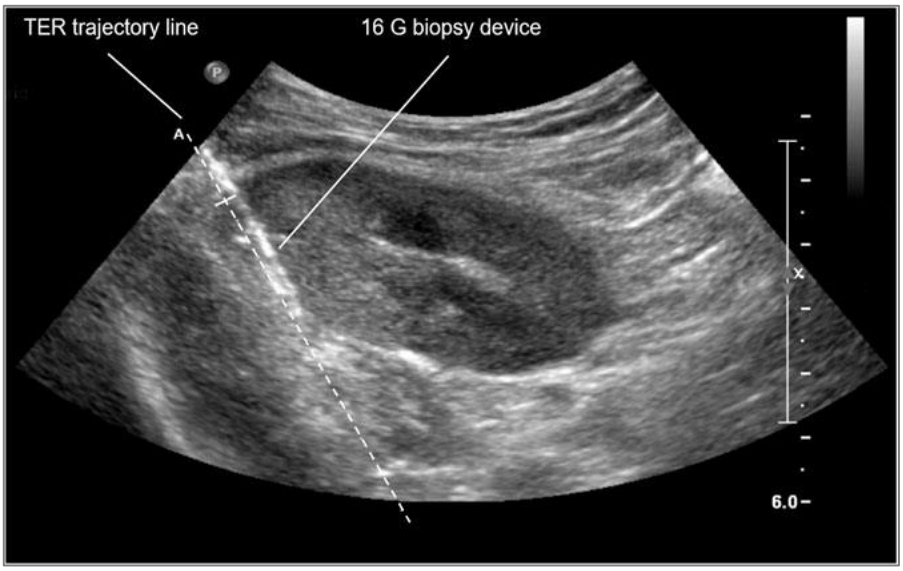


Figure 42 : Biopsie échoguidée d'un greffon implanté au niveau de la fosse iliaque droite [130].

VI. Rejet de greffe rénale :

Le rejet de greffe est une complication immunologique redoutable en transplantation rénale. En absence de traitement, il peut provoquer une défaillance partielle ou totale du greffon imposant le retour en dialyse ou une nouvelle transplantation. Il existe principalement quatre types de rejet définis selon le délai de survenue et les lésions histologiques rencontrées.

1. Rejet hyperaigu humoral :

Le rejet hyperaigu survient dans les minutes ou les heures suivant la réalisation des anastomoses vasculaires et le déclampage. Il est lié à la présence chez le receveur au moment de la transplantation d'Ac anti-HLA préformés dirigés spécifiquement contre les Ag du donneur (DSA) [59] [131]. Ces DSA apparaissent souvent après un événement immunisant (transfusion, grossesse, transplantation) [123].

Cliniquement, le greffon devient rapidement cyanotique, violacé, mou et œdématié avec absence de reprise de diurèse. Les techniques d'imagerie (échodoppler, scintigraphie et IRM) ne mettent en évidence aucune vascularisation rénale. L'artériographie, lorsqu'elle est réalisée, peut montrer un aspect en « arbre mort » [123].

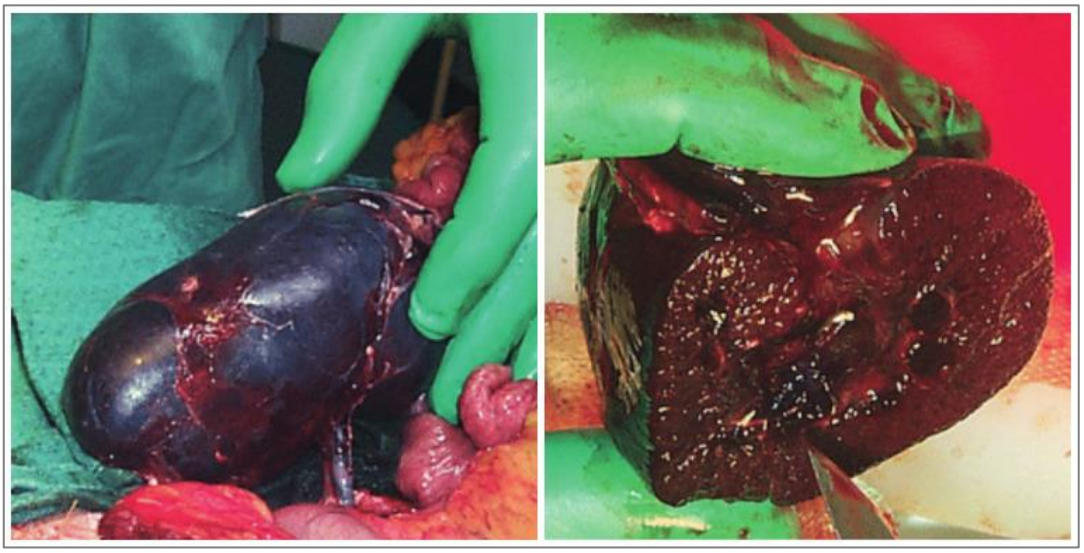


Figure 43 : Rejet hyperaigu d'un greffon rénal 1h après la revascularisation [132].

Aspect violacé, thrombose vasculaire, engorgement et œdème de la pulpe du greffon.

Sur le plan histologique, les lésions sont principalement vasculaires avec congestion des capillaires péritubulaires, thrombose de toutes les sections vasculaires et nécrose fibrinoïde des parois. L'ischémie provoque une nécrose cellulaire majeure et l'infarctus rénal complet survient en quelques heures [133].

Sur le plan immunologique, les DSA se fixent sur les cellules endothéliales du greffon et activent la cascade du complément. Cela aboutit à la sécrétion de facteurs de coagulation responsables de la formation de thrombi intravasculaires. L'analyse immunohistochimique du greffon retrouve la présence d'IgM, d'IgG et de fragment C3 du complément, ainsi que de nombreux polynucléaires neutrophiles (PNN) dans les capillaires sanguins. La détransplantation est la seule issue devant un rejet hyperaigu [123].

Aujourd'hui, les rejets hyperaigus ont quasiment disparus grâce à la recherche régulière d'Ac anti-HLA et à la réalisation systématique du CM avant la transplantation [123].

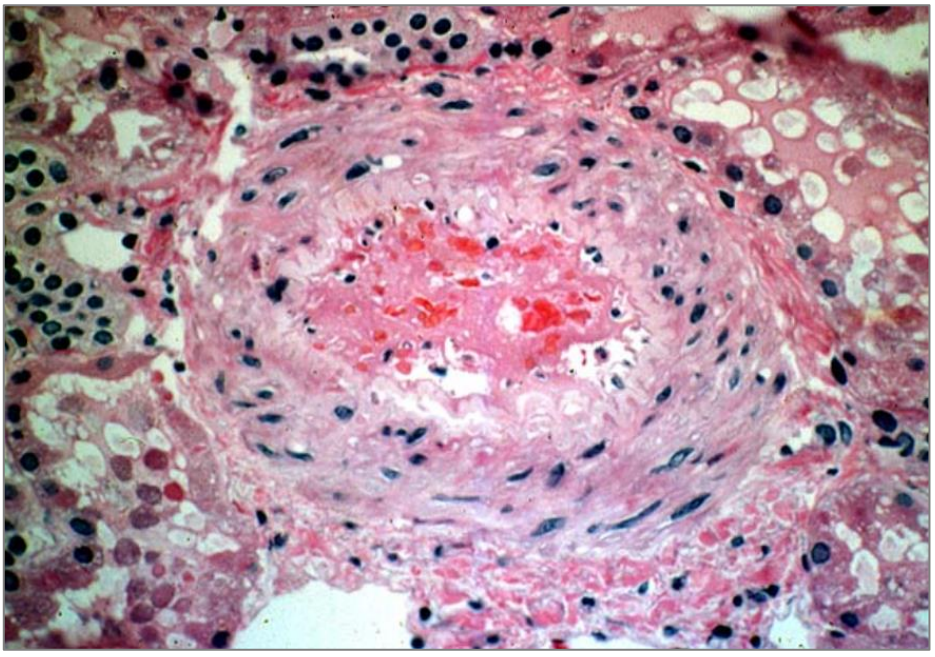


Figure 44 : Aspect histologique d'un rejet hyperaigu humoral [134].

Artère du greffon presque totalement occluse par un caillot de fibrine.

2. Rejet aigu cellulaire (TCMR) :

C'est le type le plus fréquent de rejet. Il survient généralement au cours des 3 premiers mois de greffe. Son incidence est évaluée entre 5 et 15 % des patients au cours de la 1ère année [83]. Le rejet aigu cellulaire est évoqué devant une insuffisance rénale aiguë (IRA) chez un patient ayant repris ou non la diurèse ou la fonction rénale. Le diagnostic repose d'une part sur des critères négatifs, c'est-à-dire l'élimination des autres causes d'IRA (obstructives, infectieuses, toxiques...), et d'autre part sur des critères positifs dont aucun n'est absolument spécifique. Parmi ces critères, on peut retrouver : un greffon gros et sensible, une fosse iliaque empâtée, une HTA, une oligurie/anurie, un état subfébrile, une créatininémie élevée, une protéinurie, une natriurèse effondrée et une créatininurie élevée [123].

Histologiquement, le TCMR se présente le plus souvent sous une forme tubulo-interstitielle. Les lésions observées sont l'œdème inflammatoire interstitiel, l'infiltration cellulaire, et les lésions de tubulite. Le tissu de soutien est envahi par un œdème qui dissocie les éléments du parenchyme. L'infiltrat cellulaire se compose principalement de LT et de monocytes. L'infiltration peut être diffuse ou focale, renforcée autour des structures vasculaires avec intrusion au niveau des éléments tubulaires entraînant une altération des cellules épithéliales (tubulite). La nécrose tubulaire aiguë survient à un stade plus tardif [114].

Une forme moins habituelle mais plus grave du TCMR, caractérisée par une atteinte vasculaire, peut être rencontrée. L'intrusion de LT et de monocytes au niveau de l'intima des artérioles et des artères interlobulaires provoque des lésions d'artérite intimale. Les cellules endothéliales peuvent proliférer (endartérite proliférative) et la lumière se thromboser avec désorganisation des cellules de la média. À un stade plus avancé, on observe une nécrose endothéliale avec accumulation de plaquettes, de fibrine et de débris cellulaires, puis une nécrose transmurale réalisant une véritable lésion d'angéite nécrosante [123].

La classification de Banff 2022 décrit trois grades de TCMR selon l'extension de l'inflammation (i), les lésions de tubulite (t) et les lésions d'artérite (v). Ces paramètres sont quantifiés sur une échelle de 0 à 3. Le grade I correspond à un rejet aigu minime qui peut être de type IA (i2 ou i3 + t2) ou IB (i2 ou i3 + t3). Le grade II définit un rejet aigu modéré de type IIA (v1) ou IIB (v2). Le grade III correspond au rejet aigu sévère (v3). La classification de Banff a également défini un seuil pour le diagnostic de TCMR au-dessous duquel on parle de suspicion de rejet aigu ou « rejet borderline » ($t > 0$ et $i \leq 1$; ou $t1$ et $i \geq 2$) [114].

Le traitement curatif du TCMR repose avant tout sur les stéroïdes à forte dose en injection intraveineuse, suivis d'une dégression progressive sur quelques semaines jusqu'au retour à la dose d'entretien. Le pronostic est généralement bon avec réversibilité des lésions le plus souvent. L'absence d'amélioration de la fonction rénale témoigne d'une corticorésistance et fait appel aux globulines antilymphocytaires (ALG), voire aux Ac anti-CD3 [58]. La présence d'emblée d'une artérite intimale fait également discuter les ALG en première intention. L'attitude vis-à-vis du rejet cellulaire infraclinique et du rejet borderline n'est pas équivoque et dépend des équipes [123].

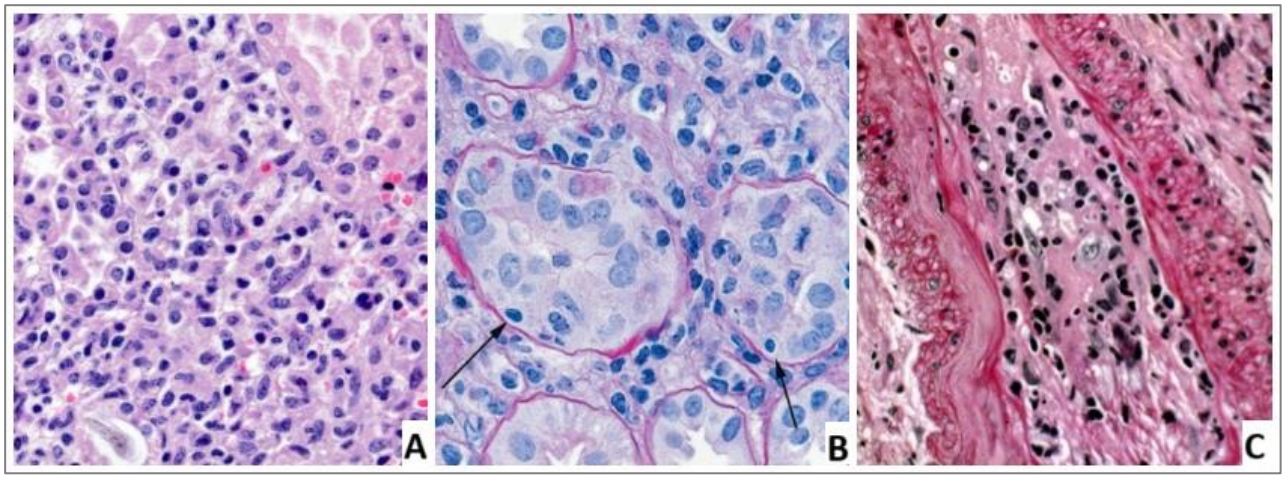


Figure 45 : Aspect histologique d'un rejet aigu cellulaire [135] [136] [134].

A : Infiltration de cellules mononucléées ; B : Tubulite ; C : Artérite intimale.

3. Rejet aigu humoral (AMR) :

Le rejet aigu humoral est une complication sévère de la transplantation rénale. Il se produit typiquement entre la première et la troisième semaine après la greffe [137], mais peut également survenir de façon plus tardive. Son incidence est évaluée entre 3 et 10 % des patients au cours de la 1ère année [138] . Il est dû à l'apparition de DSA dirigés essentiellement contre un Ag HLA, ou plus rarement des Ag non-HLA [114].

L'AMR est évoqué devant une reprise retardée de la fonction rénale ou une IRA précoce. L'intensité des lésions vasculaires peut être responsable d'un authentique tableau de microangiopathie thrombotique [123]. L'échodoppler met en évidence une augmentation des résistances intrarénales avec parfois un reflux protodiastolique. L'IRM nucléaire avec injection de DOTA-gadolinium permet d'apprécier l'ampleur de la destruction du parenchyme rénal [123]. Le diagnostic d'AMR repose sur l'association de trois critères : la présence de signes morphologiques de lésion tissulaire, la mise en évidence de dépôts de C4d dans les capillaires péritubulaires et l'identification sérologique de DSA [114].

Histologiquement, l'AMR se caractérise principalement par des lésions vasculaires de capillarite péritubulaire. L'inflammation des glomérules (glomérulite) est fréquemment associée. Les formes sévères d'AMR peuvent inclure une nécrose tubulaire aiguë pouvant aller jusqu'à la nécrose transmurale fibrinoïde. L'immunohistochimie permet la détection de PNN et de dépôts du produit de dégradation du complément C4d dans les capillaires péritubulaires [123].

L'AMR est généralement de mauvais pronostic [136] [142] [143]. Il est connu pour sa résistance aux traitements conventionnels et responsable de nombreuses pertes de greffons. L'évolution est souvent marquée par une réversibilité incomplète des lésions et un passage à la chronicité. Cependant, on peut assister à une authentique récupération en cas de prise en charge précoce et intense. Les options thérapeutiques disponibles pour le traitement d'AMR sont les stéroïdes à forte dose, les IgIV à forte dose [144], les échanges plasmatiques répétés (plasmaphérèse) [145], le rituximab [146] [147] et l'immunoadsorption [148]. L'association des différents traitements donne habituellement de meilleurs résultats [81] [149] [150].

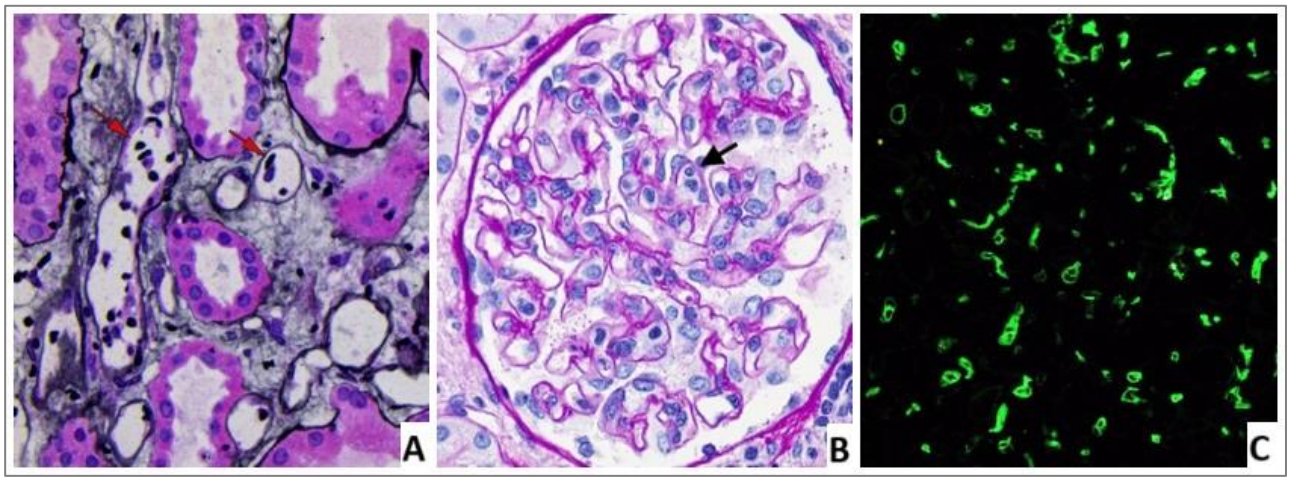


Figure 46 : Aspect histologique d'un rejet aigu humoral [139] [140] [141].

A : Capillarite péritubulaire ; B : Glomérulite ;
C : Dépôts linéaires de C4d au niveau des capillaires péritubulaires.

4. Néphropathie chronique d'allogreffe (CAN) :

La néphropathie chronique d'allogreffe, anciennement nommée rejet chronique, constitue la principale cause de perte de greffons rénaux [151]. Il s'agit d'une entité hétérogène liée à des facteurs immunologiques et non immunologiques [152] [153]. Son mécanisme physiopathologique n'est pas encore bien élucidé. Elle se manifeste par une dégradation du débit de filtration glomérulaire (DFG) et une protéinurie aboutissant à la perte progressive de la fonction du greffon. À terme, la reprise des méthodes de suppléance ou le recours à une nouvelle transplantation peuvent être nécessaires [123].

Tableau XIV : Facteurs de risque de néphropathie chronique d'allogreffe [33].

Facteurs immunologiques	Facteurs non immunologiques	
Rejets aigus sévères ou de survenue tardive (après 3 mois) [154] [155]	Âge du donneur [156]	Lésions héritées du donneur
Forte incompatibilité HLA	HTA [157] [158]	Lésions d'ischémie reperfusion
Immunisation anti-HLA (DSA)	Diabète, dyslipidémie	Retard de reprise de fonction [159] [160]
	Tabagisme	Néphrotoxicité des CNI [48] [93]
	Hyperfiltration	Infections (PNA, CMV)
	Sénescence du greffon	Récidive de la maladie initiale
		Glomérulopathie de novo

Le diagnostic de CAN est histologique. La classification de Banff 2022 décrit quatre types de CAN : le rejet chronique médié par les Ac, le rejet chronique actif médié par les Ac, le rejet chronique médié par les LT et le rejet chronique actif médié par les LT (annexe 2).

Le rejet chronique actif médié par les LT se caractérise par des lésions vasculaires avec artériopathie, fibrose intimale et infiltration de cellules mononucléées. Le rejet chronique actif médié par les Ac se définit par des lésions histologiques spécifiques (glomérules avec doubles contours, capillaires péritubulaires avec membranes basales feuilletées, fibrose touchant les artères et les capillaires), des dépôts diffus de C4d le long des capillaires péritubulaires et la présence de DSA [123].

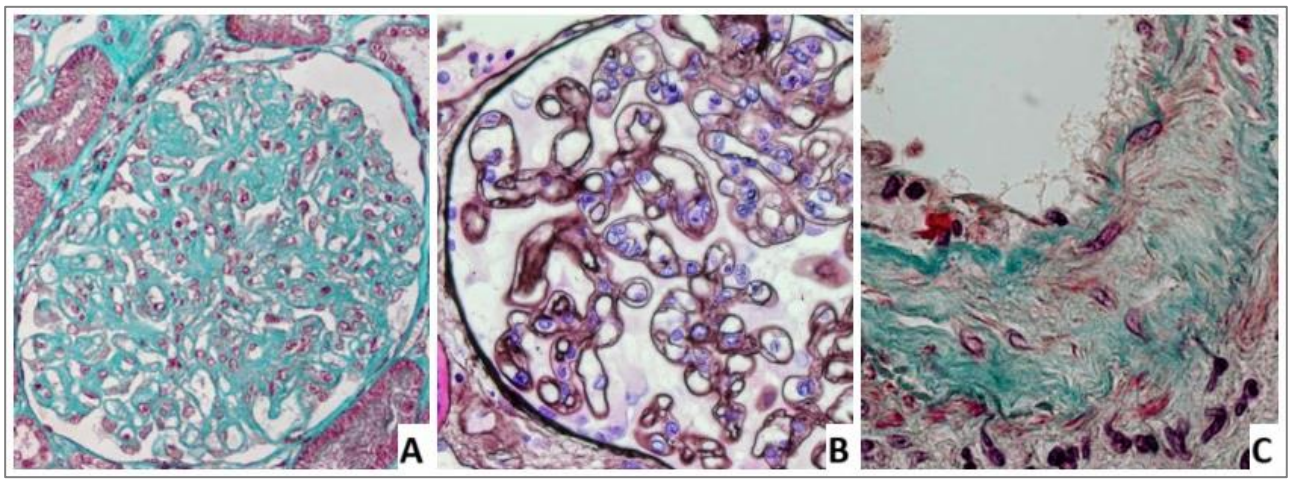


Figure 47 : Aspect histologique d'une néphropathie chronique d'allogreffe [161] [162] [161].

A : Hypertrophie mésangiale ; B : Aspect en double contour de la membrane basale glomérulaire ; C : Épaississement intimal fibreux d'une petite artère interlobulaire.

Les lésions de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire (IFTA) sont souvent associées. Elles correspondent aux lésions chroniques sans preuve d'étiologie spécifique. Elles occupent une catégorie spécifique dans la classification de Banff 2022 et sont réparties en trois grades selon la sévérité de l'atteinte : grade I (discrète), grade II (modérée) et grade III (sévère) [114].

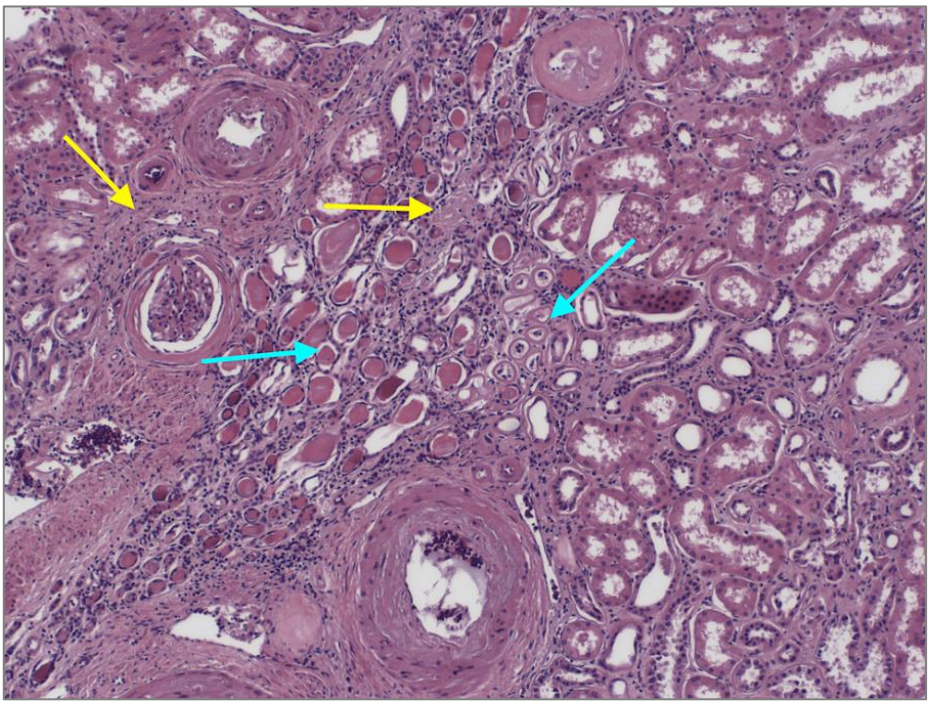


Figure 48 : Lésions de fibrose interstitielle (jaune) et d'atrophie tubulaire (bleu) [163].

La CAN reste une difficulté majeure en transplantation rénale. Malgré les progrès réalisés en thérapeutiques immunosuppressives, le taux de perte de greffons par rejet chronique reste inchangé [164] [165] [166]. Il n'existe pas de traitement réellement efficace contre la CAN. La prise en charge repose essentiellement sur les mesures de néphroprotection [123].

B. DISCUSSION

I. Évaluation des receveurs :

1. Profil épidémiologique :

1.1 Âge :

L'âge moyen des patients transplantés de notre étude était de 36,73 ± 7,98 ans, ce qui est proche des moyennes trouvées dans les études de Gupta, de Raoundi et d'Abderrahim, et plus bas que celles observées dans les pays développés (tableau XV) [167] [168] [169]. Ces résultats reflètent la survenue à un âge relativement jeune de l'IRCT au Maroc et aux pays en voie de développement [170].

Tableau XV : Âge des greffés selon la littérature.

Série	Pays	Moyenne d'âge (années)
Potluri [171]	États-Unis	55 ± 12,5
Senev [172]	Belgique	53,5 ± 13,2
Lohéac [173]	France	49,9 ± 14,21
Wu [174]	Allemagne	49,3 ± 14,4
Gupta [167]	Inde	35,61 ± 10,66
Raoundi [168]	Maroc (Rabat)	33,6 ± 10
Abderrahim [169]	Tunisie	32,7 ± 11,5
Notre série	Maroc (Marrakech)	36,73 ± 7,98

L'âge avancé des receveurs n'est pas une contre-indication à la greffe rénale. Diverses études ont mis en évidence les bénéfices de la TR sur la survie des receveurs âgés. Le risque de décès diminue de 40 % chez les transplantés rénaux âgés de plus de 70 ans par rapport aux patients du même âge inscrits sur la liste d'attente [175].

1.2 Sexe :

Dans notre série, nous avons constaté une prédominance masculine (59,67 %) dans la population des greffés avec un sexe ratio H/F de 1,48, ce qui est conforme à l'épidémiologie de l'IRCT et similaire aux autres études (tableau XVI) [176].

Tableau XVI : Sexe ratio H/F des greffés selon la littérature.

Série	Pays	Sexe ratio H/F
Abderrahim [169]	Tunisie	2,2
Malheiro [177]	Portugal	1,7
Potluri [171]	États-Unis	1,7
Raoundi [168]	Maroc (Rabat)	1,7
Senev [172]	Belgique	1,57
Lohéac [173]	France	1,46
Almisfer [178]	Arabie Saoudite	1,3
Notre série	Maroc (Marrakech)	1,48

1.3 Indice de masse corporelle :

L'IMC médian de nos patients était de 21,33 kg/m², ce qui est proche des résultats l'étude marocaine de Bahadi et inférieur à ceux des séries étrangères (tableau XVII) [179].

L'obésité était présente chez 1,61 % des greffés de notre série. Ce taux est nettement plus bas que celui retrouvé dans l'étude de Sambuis et celle d'Almisfer, qui ont rapporté des taux d'obésité de 11 % et 25,4 % respectivement [178] [180].

La différence observée peut être attribuée au niveau socio-économique bas de notre pays comparé aux pays développés.

L'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) est associée à une baisse insuffisante de la créatinine à un an de la greffe. Il est essentiel d'informer les patients de la relation entre l'obésité et la fonction rénale, et de lutter activement contre l'obésité en pré et post-transplantation [181].

Tableau XVII : IMC des greffés selon la littérature.

Série	Pays	IMC (kg/m²)
Senev [172]	Belgique	25,4
Wu [174]	Allemagne	24,6
Sambuis [180]	France	24
Bahadi [179]	Maroc (Rabat)	20,09
Notre série	Maroc (Marrakech)	21,33

2. Néphropathie initiale :

Dans notre série, la néphropathie initiale était déterminée chez la plupart des patients (61,29 %) et indéterminée dans 38,7 % des cas.

La néphropathie glomérulaire était prédominante par rapports aux autres types de néphropathies, identifiée dans 25,8 % des cas, ce qui rejoint l'étude de Wu et celle de Lohéac [173] [174]. La néphropathie initiale principale était diabétique dans la série de Potluri et vasculaire dans les séries d'Almisfer et de Basiri [171] [178] [182].

Cette disparité de résultats peut être expliquée par les caractéristiques démographiques et ethniques propres à chaque pays.

Tableau XVIII : Néphropathie initiale selon la littérature.

Série	Pays	Néphropathie initiale
Potluri [171]	États-Unis	Diabétique (33 %)
Almisfer [178]	Arabie Saoudite	Vasculaire (35 %)
Basiri [182]	Iran	Vasculaire (31,49 %)
Wu [174]	Allemagne	Glomérulaire (34,1 %)
Lohéac [173]	France	Glomérulaire (27,36 %)
Notre série	Maroc (Marrakech)	Glomérulaire (25,8 %)

3. Épuration extra-rénale :

Dans notre étude, 96,77 % des patients étaient sous hémodialyse avant la transplantation, ce qui rejoint les résultats des séries marocaines d'El Mountahi, de Bahadi et de Haddiya, où les taux se situaient respectivement aux alentours de 92,12 %, 94,4 % et 97 % [179] [183] [184]. Les séries d'Abderrahim et de Sambuis ont enregistré des taux plus élevés de dialyse péritonéale comparées aux séries marocaines [169] [180].

La méthode d'épuration extra-rénale adoptée en pré-greffe peut influencer les résultats de la TR. Une étude tunisienne a établi que les patients traités par hémodialyse avant la greffe présentaient un taux plus élevé d'infections, une mortalité accrue, ainsi qu'un nombre plus important de rejets aigus et chroniques, comparés aux patients initialement pris en charge par dialyse péritonéale [185].

Tableau XIX : Techniques d'épuration extra-rénale chez les greffés selon la littérature.

Série	Hémodialyse	Dialyse péritonéale
Haddiya [184]	97 %	2,9 %
Bahadi [179]	94,4 %	0 %
El Mountahi [183]	92,12 %	4,42 %
Abderrahim [169]	78 %	20,3 %
Sambuis [180]	69 %	18 %
Notre série	96,77 %	0 %

Dans notre série, 3,22 % des patients ont bénéficié d'une greffe préemptive. Des taux similaires ont été observés par Bahadi, El Mountahi et Abderrahim (5,55 %, 5,3 % et 1,7 %) [169] [179] [183]. Ces résultats restent faibles par rapport à ceux de Lohéac, qui rapporte un taux de transplantation préemptive de 20,54 % [173].

La greffe préemptive doit être préconisée par rapport à la greffe non préemptive [186]. Une large cohorte américaine a démontré que la transplantation préemptive est associée à un taux plus faible de retard de reprise de la fonction rénale (RRF), de défaillance de greffon et de mortalité par rapport à la TR après une période de dialyse [187].

4. Durée totale en dialyse :

Le temps passé en dialyse est un facteur pronostique important de la TR [187]. Les greffés à partir de donneurs décédés avec une durée d'IRCT inférieure à 6 mois ont une survie de greffon équivalente à celle des greffés à partir de DV en dialyse pendant plus de 2 ans [27].

Dans notre série, le temps moyen passé en dialyse était de 4,25 ± 3,18 ans, ce qui est similaire aux résultats d'Aubert et de Potluri [171] [188]. La durée de dialyse était plus longue dans la série de Lohéac et celle de Bahadi avec 5,9 et 6,3 ans respectivement [171] [179].

Tableau XX : Durée de dialyse en pré-greffe selon la littérature.

Série	Pays	Durée en dialyse (années)
Bahadi [179]	Maroc (Rabat)	6,3
Lohéac [173]	France	5,9
Aubert [188]	France	4,42
Potluri [171]	États-Unis	4,4
Notre série	Maroc (Marrakech)	4,25

II. Évaluation des donneurs :

1. Profil épidémiologique :

1.1 Types de donneurs :

Les donneurs de notre série étaient majoritairement vivants (88,7 %), tandis que les DEME représentaient 11,29 %. Les taux de greffes cadavériques rapportés dans les études maghrébines restent nettement plus bas comparés aux autres études (tableau XXI).

Tableau XXI : Types de donneurs selon la littérature.

Série	Pays	Donneurs vivants
Kernig [189]	Allemagne	9,65 %
Lohéac [173]	France	21,18 %
Da Silva [190]	Brésil	26,7 %
Willicombe [191]	Angleterre	46,25 %
Lee [192]	Corée du sud	59,39 %
Abderrahim [169]	Tunisie	78,6 %
Brick [193]	Maroc	97,4 %
Notre série	Maroc (Marrakech)	88,7 %

Malgré l'existence d'un plan national de promotion du don d'organes au Maroc, le DEME reste rare et constitue un frein au développement de la transplantation rénale dans notre pays [193]. Ceci explique le nombre limité de greffes cadavériques dans notre série.

Les études ont démontré que les greffes à partir de DV offrent de meilleurs résultats que celles issues de donneurs cadavériques, avec une baisse significative de la créatinine ainsi qu'une réduction importante des complications médicales en post-greffe [182]. Ce point est bénéfique pour notre série puisque la majorité des donneurs étaient vivants.

1.2 Âge :

L'âge du donneur est un facteur prédictif important du résultat de la TR. Les donneurs ayant un âge avancé présentent un risque significatif de RRF, de complications en post-greffe notamment le rejet aigu, et de perte du greffon [194]. De même, l'âge très jeune du donneur est aussi lié à un mauvais pronostic de la transplantation [194].

Dans notre série, la moyenne d'âge des donneurs était de 47,91 ± 12,52 ans. Ce résultat est attribuable au fait que la majorité des donneurs dans notre population étaient les parents des greffés (53,22 %). Senev et Da Silva rapportent une moyenne d'âge similaire, tandis que les donneurs étaient relativement plus jeunes dans les séries d'Abderrahim, de Potluri et de Haddiya [169] [171] [172] [184] [190].

Tableau XXII : Âge des donneurs selon la littérature.

Série	Pays	Moyenne d'âge (années)
Lohéac [173]	France	53,72 ± 17,13
Senev [172]	Belgique	47,6 ± 14,9
Da Silva [190]	Brésil	47 ± 10,2
Haddiya [184]	Maroc (Rabat)	42,4 ± 11,08
Potluri [171]	États-Unis	42 ± 13,7
Abderrahim [169]	Tunisie	40,2 ± 12,4
Notre série	Maroc (Marrakech)	47,91 ± 12,52

1.3 Sexe :

Les données mondiales montrent que 6 donneurs de rein sur 10 sont de sexe féminin [195]. Dans notre série, la plupart des donneurs étaient de sexe féminin (59,67 %) avec un sexe ratio H/F de 0,59 à l'image de l'étude de Haddiya et celle d'Abderrahim [169] [184]. En revanche, le sexe masculin était majoritaire dans les études de Potluri, de Lohéac et de Fidler [171] [173] [196]. Ces résultats s'expliquent par la prédominance des mères puis des sœurs dans le rang des donneurs dans les études maghrébines.

Selon la littérature, le sexe du donneur pourrait influencer l'issue de la TR. Certaines études indiquent que le sexe féminin du donneur est lié à un taux significatif de perte de greffon à 5 ans [197] [198]. D'autres études rapportent un risque plus élevé de rejet aigu mais de bons résultats à long terme en cas de donneur de sexe féminin, tandis que le sexe masculin s'accompagne d'un risque plus important de perte de greffon après 5 ans [199]. Jusqu'à présent, il n'existe pas de consensus concernant l'importance de l'appariement des donneurs et des receveurs selon le sexe.

Tableau XXIII : Sexe ratio H/F des donneurs selon la littérature.

Série	Pays	Sexe ratio H/F
Potluri [171]	États-Unis	1,63
Fidler [196]	Australie	1,15
Lohéac [173]	France	1,08
Abderrahim [169]	Tunisie	0,99
Haddiya [184]	Maroc (Rabat)	0,42
Notre série	Maroc (Marrakech)	0,59

2. Évaluation rénale :

L'évaluation rénale chez le donneur permet de s'assurer que sa fonction rénale assez suffisante pour maintenir une bonne qualité de vie après le don, et de garantir un greffon parfaitement fonctionnel pour le receveur.

En pratique, le calcul du DFG constitue le pilier de l'évaluation rénale. La fondation KDIGO recommande un seuil de DFG de 60 mL/min/1,73 m² en dessous duquel le don de rein est contre-indiqué. Pour les donneurs avec un DFG compris entre 60 et 89 mL/min/1,73 m², le risque de survenue d'IRCT doit être évalué à l'aide d'un calculateur médical en ligne. Pour les donneurs avec un DFG supérieur à 90 mL/min/1,73 m², l'estimation du risque d'IRCT n'est pas nécessaire [200].

Dans notre série, le DFG estimé par la formule CKD-EPI chez les donneurs était de 111,17 ± 23,53 mL/min/1,73 m², ce qui est en accord avec les recommandations sus-citées.

III. Bilan immunologique pré-greffe :

1. Compatibilité ABO :

Aucune greffe en ABO incompatible n'a été réalisée dans notre service, à l'image des autres CHU du Maroc comme le rapporte Brick dans son étude multicentrique [193].

Bien qu'elle soit possible sous certaines conditions, la greffe en ABO incompatible n'est pas encore pratiquée dans notre pays contrairement aux pays développés [62] [63].

2. Compatibilité HLA :

La compatibilité HLA constitue un facteur prédictif majeur du succès de la greffe à court et à long terme [66] [201].

Dans notre série, 4,83 % des couples donneur-receveur présentaient une compatibilité HLA totale, la semi-identité a été observée dans 70,96 % des greffes, tandis que le couple donneur-receveur était HLA différent dans 24,19 % des cas.

Nos résultats sont proches de ceux de Raoundi et d'Abderrahim et sont supérieurs à ceux de Sambuis, de Potluri et de Lee [168] [169] [171] [180] [192]. Cela s'explique par la prédominance de DV apparentés dans les séries maghrébines comparées aux autres séries, offrant une meilleure compatibilité tissulaire.

Tableau XXIV : Niveaux de compatibilité HLA selon la littérature.

Série	Pays	HLA identique	HLA semi-identique	HLA différent
Raoundi [168]	Maroc	18,5 %	79 %	2,5 %
Abderrahim [169]	Tunisie	14 %	81,2 %	4,7 %
Lee [192]	Corée du sud	6,7 %	47,74 %	45,48 %
Potluri [171]	États-Unis	4 %	43 %	53 %
Sambuis [180]	France	1 %	4 %	94 %
Notre série	Maroc	4,83 %	70,96 %	24,19 %

3. Recherche d'anticorps anti-HLA :

La recherche d'Ac anti-HLA préformés est cruciale avant la TR vu leur implication dans la survenue du rejet humoral [202], mais aussi du rejet cellulaire selon certaines études [203]. La présence de DSA préformés n'est pas forcément une contre-indication à la greffe dans un contexte de CM négatif, par contre, elle pourrait avoir un effet délétère sur la survie du greffon à 5 ans même en cas de MFI non élevée [190] [204] [205].

L'identification spécifique d'Ac anti-HLA était positive chez 19,35 % des greffés de notre série. Il s'agissait de DSA dans 3,22 % des cas. Nos résultats sont proches de ceux de Brick et restent moins élevés que ceux de Senev, Fidler, Malheiro et Willicombe [172] [177] [191] [193] [196].

Cette différence peut être attribuée aux différentes méthodes et seuils de détection des Ac ainsi qu'aux caractéristiques démographiques et ethniques de chaque population.

Tableau XXV : Identification d'anticorps anti-HLA et de DSA selon la littérature.

Série	Pays	Ac anti-HLA	DSA
Senev [172]	Belgique	26,4 %	11,6 %
Fidler [196]	Australie	25,19 %	14,34 %
Malheiro [177]	Portugal	20,6 %	8,65 %
Willicombe [191]	Angleterre	17,2 %	9,4 %
Brick [193]	Maroc	16,66 %	4,38 %
Notre série	Maroc	19,35 %	3,22 %

4. Cross-match lymphocytaire :

Le cross-match lymphocytaire est l'épreuve ultime à réaliser avant la TR. La condition immunologique requise pour autoriser la greffe est la négativité du CM T en IgG effectué sur le sérum du jour [173]. Dans notre série tous les patients avaient un CM T du jour négatif en IgG conformément aux guidelines.

IV. Transplantation rénale :

1. Temps d'ischémie :

Le temps d'ischémie est un paramètre important en TR. Il participe au pronostic de la greffe à court et à long terme, surtout en cas de greffe issue de donneur cadavérique où le temps d'ischémie froide est particulièrement long. Un temps d'ischémie prolongé augmente le risque de RRF, de rejet aigu et de perte de greffon [206] [207]. Ainsi, quel que soit le type de donneur, le temps d'ischémie doit toujours être réduit au minimum.

Dans notre série, le temps d'ischémie total était de 5,5 ± 6,16 heures en moyenne. Il est relativement court du fait que 88,7 % des greffes étaient réalisées à partir de DV.

2. Reprise de la fonction rénale :

La RRF est classiquement définie comme la nécessité de recourir à au moins une séance d'hémodialyse au cours de la première semaine post-opératoire. C'est une complication fréquente retrouvée dans 3 à 30 % des cas selon les études [208]. Elle est d'autant plus fréquente en cas de donneur cadavérique qu'en cas de DV [178]. La RRF est associée à un risque accru de rejet et de perte de greffon à un an [208].

Dans notre série, la reprise de la fonction rénale a été immédiate chez 80,64 % des patients, tandis que 19,35 % ont présenté une RRF ce qui est similaire à l'étude de Malheiro et celle de Fidler [177] [196]. Lohéac et Kernig rapportent des taux plus élevés de RRF, soulignant encore une fois les bénéfices de la greffe à partir de DV par rapport au donneur cadavérique [173] [189].

Tableau XXVI : Retard de reprise de fonction rénale selon la littérature.

Série	Pays	RRF
Kernig [189]	Allemagne	32,2 %
Lohéac [173]	France	30,69 %
Malheiro [177]	Portugal	19,48 %
Fidler [196]	Australie	18,21 %
Notre série	Maroc (Marrakech)	19,35 %

V. Protocoles d'immunosuppression :

1. Traitement d'induction :

Dans notre série, tous les greffés ont bénéficié d'un traitement d'induction. La majorité des patients (64,51 %) ont reçu un traitement à base d'Ac anti-IL-2R (basiliximab). Les ALG ont été utilisés chez 35,48 % des greffés.

D'une manière similaire, le basiliximab était le principal traitement d'induction dans la série de Bahadi et celle de Malheiro [177] [179]. Par contre, les ALG ont été administrées chez la plupart des patients dans les séries de Lohéac, d'El-Zoghby et d'Abderrahim [169] [173] [209]. La moitié des greffés de la série de Fidler n'ont pas reçu de traitement d'induction [196].

Tableau XXVII : Protocoles d'induction selon la littérature.

Série	Pays	Basiliximab	ALG	Pas d'induction
Bahadi [179]	Maroc	83,33 %	16,6 %	0 %
Malheiro [177]	Portugal	69,04 %	20,34 %	10,6 %
Fidler [196]	Australie	49,22 %	2,23 %	51,55 %
Lohéac [173]	France	44,44 %	55,56 %	0 %
El-Zoghby [209]	États-Unis	9 %	81 %	9 %
Abderrahim [169]	Tunisie	6 %	78 %	14,6 %
Notre série	Maroc	64,51 %	35,48 %	0 %

2. Traitement d'entretien :

Selon KDIGO, plusieurs méta-analyses ont démontré un taux de survie de greffon supérieur à 90 % à un an et un taux de rejet aigu inférieur à 20 % avec une trithérapie composée de corticoïdes, d'un antimétabolite et d'un CNI [210]. Conformément aux recommandations, tous nos greffés ont bénéficié d'une trithérapie immunosuppressive en phase d'entretien.

Le tacrolimus était le principal CNI utilisé dans notre série (87,09 %), à l'image des séries de Bahadi, d'El-Zoghby et de Fidler [179] [196] [209]. La ciclosporine a été prescrite initialement chez 12,9 % de nos greffés. Elle a été préconisée par rapport au tacrolimus dans les séries de Sambuis, de Kernig et d'Abderrahim [169] [180] [189]. Le sirolimus était la molécule la moins prescrite dans l'ensemble des études. Elle n'a pas été utilisée dans notre série en raison de son indisponibilité au Maroc.

Tableau XXVIII : Protocoles d'entretien selon la littérature.

Série	Pays	Tacrolimus	Ciclosporine	Sirolimus
Bahadi [179]	Maroc	94,44 %	5,55 %	0 %
El-Zoghby [209]	États-Unis	73 %	18 %	10 %
Fidler [196]	Australie	64,72 %	35,27 %	0 %
Abderrahim [169]	Tunisie	41 %	48,1 %	1,6 %
Kernig [189]	Allemagne	36 %	51,2 %	3,7 %
Sambuis [180]	France	6,7 %	87,7 %	4,4 %
Notre série	Maroc	87,09 %	12,9 %	0 %

VI. Complications immunologiques :

1. Types de rejet :

1.1 Rejet hyperaigu humoral :

Les rejets hyperaigus sont devenus exceptionnels aujourd'hui grâce à la réalisation systématique du CM avant la transplantation [123]. Conformément aux données de la littérature, aucun cas de rejet hyperaigu n'a été enregistré dans notre étude.

1.2 Rejet aigu :

Dans notre série, 17,74 % des patients ont présenté un rejet aigu, ce qui est supérieur au taux rapporté par Malheiro (13,41 %) et proche des taux observés par El Mountahi (18,19 %) et Willicombe (19,16 %) [183] [191]. Les études de Gupta, de Da Silva et de Fidler ont enregistré des taux plus élevés avec 26,2 %, 36,27 % et 40,31 % respectivement [167] [190] [196].

Tableau XXIX : Taux de rejet aigu selon la littérature.

Série	Pays	Rejet aigu
Fidler [196]	Australie	40,31 %
Da Silva [190]	Brésil	36,27 %
Gupta [167]	Inde	26,2 %
Willicombe [191]	Angleterre	19,16 %
El Mountahi [183]	Maroc	18,19 %
Malheiro [177]	Portugal	13,41 %
Notre série	Maroc (Marrakech)	17,74 %

1.2.1 Rejet aigu cellulaire :

Le rejet aigu cellulaire était le type de rejet le plus fréquent dans notre étude, observé chez 9,67 % des patients, similaire aux taux trouvés par Malheiro (9,52 %) et Willicombe (8,75 %) [177] [191]. Cependant, la série de Gupta rapporte un pourcentage plus bas de rejet aigu cellulaire (4,1 %) et celles de Fidler et de Da Silva rapportent des taux supérieurs (31 % et 33,59 %) [167] [190] [196].

Tableau XXX : Taux de rejet aigu cellulaire selon la littérature.

Série	Pays	Rejet aigu cellulaire
Da Silva [190]	Brésil	33,59 %
Fidler [196]	Australie	31 %
Malheiro [177]	Portugal	9,52 %
Willicombe [191]	Angleterre	8,75 %
Gupta [167]	Inde	4,1 %
Notre série	Maroc (Marrakech)	9,67 %

Le rejet borderline représentait 62,5 % des rejets aigu cellulaires notés dans notre série (5/8). Ce ratio excède ceux trouvés par Wu (33,33 %) et Oblak (29,62 %), tandis que l'étude de Lohéac indique un ratio supérieur avec 72,25 % [174] [173] [211].

Le TCMR de grade I était moins fréquent que le TCMR de grade II chez nos patients ayant présenté un rejet cellulaire aigu (12,5 % vs 25 %). En revanche, le TCMR de grade I était prédominant par rapport au TCMR de grade II/III dans la série de Wu (40 % vs 26,66 %) et celle d'Oblak (37,03 % vs 33,33 %) [174] [211]. L'étude de Malheiro rapporte un taux identique de TCMR de grade I et de TCMR de grade II/III [177].

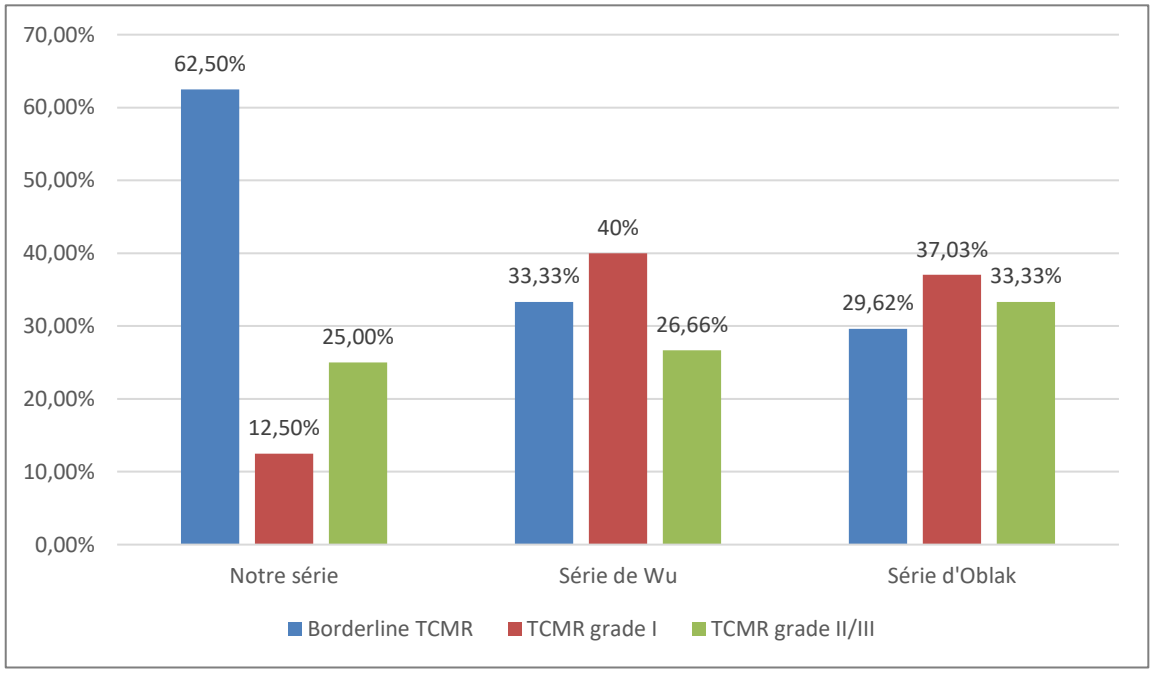


Figure 49 : Grades de rejet aigu cellulaire selon la littérature.

Plusieurs études ont montré que la survenue d'un rejet cellulaire était un facteur de risque d'apparition de DSA de novo [212]. En outre, Wiebe et al. ont montré que la survenue d'un rejet cellulaire précoce était le facteur de risque principal de développement de lésions de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire [213].

1.3 Rejet aigu mixte :

Notre étude a révélé un pourcentage de rejet aigu mixte de 4,83 % de l'ensemble des greffés, dépassant les 1,73 % retrouvés dans la série de Malheiro, tout en restant inférieur au taux de 7,9 % rapporté par Gupta [167] [177].

1.4 Rejet aigu humoral :

Avec un taux de 3,22 % de rejet aigu humoral, nos résultats se rapprochent de ceux de Malheiro (2,16 %) et de Da Silva (2,68 %), et restent en deçà de ceux de Gupta, de Willicombe et de Fidler qui rapportent des taux de 14,8 %, 10,41 % et 9,3 % respectivement [167] [177] [190] [191] [196].

Tableau XXXI : Taux de rejet aigu humoral selon la littérature.

Série	Pays	Rejet aigu humoral
Gupta [167]	Inde	14,8 %
Willicombe [191]	Angleterre	10,41 %
Fidler [196]	Australie	9,3 %%
Da Silva [190]	Brésil	2,68 %
Malheiro [177]	Portugal	2,16 %
Notre série	Maroc (Marrakech)	3,22 %

Comme décrit par Sellarés, le rejet aigu humoral a tendance à survenir plus tardivement par rapport au rejet aigu cellulaire [214], une observation également confirmée dans notre série (425 ± 43 jours vs 104 ± 115 jours) ainsi que celle de Lohéac [173]. En effet, le rejet aigu humoral s'est progressivement transformé en forme subaiguë. Dans la série de Sellarés, plus de 90 % des rejets aigus humoraux sont survenus après un an [214].

L'observance thérapeutique des patients est un point clé dans la prévention des rejets humoraux [215]. Une étude américaine avait constaté, à l'aide d'une surveillance électronique, que 22,4 % des patients avaient diminué leur dose d'IS de 7 % ou plus à 2 mois de la greffe. Cette inobservance était à l'origine de plus de rejets humoraux [216]. Une étude canadienne a montré que 47 % des patients ayant un rejet humoral étaient non observants [214]. Malheureusement, l'évaluation de l'observance par monitorage électronique est difficile à mettre en place dans notre contexte.

1.5 Rejet chronique :

Dans notre série, 3,22 % des patients ont évolué vers une néphropathie chronique d'allogreffe, un taux similaire à celui rapporté par Willicombe (3,95 %) [191].

2. Traitement curatif du rejet :

2.1 Rejet aigu cellulaire :

Le traitement de 1ère intention du TCMR chez nos patients reposait essentiellement sur les corticoïdes à forte dose (bolus de 500 mg/j de méthylprednisolone pendant 3 jours consécutifs) puis relai par voie orale jusqu'au retour à la posologie antérieure. En cas de corticorésistance, un traitement à base d'ALG était établi. Ce schéma thérapeutique est le protocole de choix adopté par la plupart des équipes [172] [177] [191] [190].

2.2 Rejet aigu humoral :

Le schéma thérapeutique du rejet aigu humoral de notre service est basé sur le protocole « Marrakech » qui associe 5 séances de plasmaphérèse (60 ml/kg/échange) aux IgIV (2 g/kg) et au rituximab (375 mg/m^2) [217]. Le rituximab n'a pas été utilisé dans notre série suite aux résultats de l'étude multicentrique française « RITUX-ERAH » qui n'ont pas démontré son utilité dans le traitement du rejet aigu humoral [218]. Le même protocole sans rituximab a été utilisé dans la majorité des séries [177] [190] [191] [219].

2.3 Rejet chronique :

Il n'existe actuellement pas de consensus ni de traitement spécifique pour la néphropathie chronique d'allogreffe. Malgré les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes sous-jacents, aucune immunothérapie n'a prouvé d'efficacité pour traiter ce type de rejet [220].

3. Perte de greffon :

La perte de greffon est définie comme la défaillance complète du greffon, nécessitant un retour définitif en dialyse ou une nouvelle transplantation.

Dans notre série, le rejet était la principale cause de perte de greffon représentant 40 % de toutes les pertes, à l'instar de la majorité des études [169] [173] [190] [191].

En concordance avec les résultats de Brick, 3,22 % de nos patients ont perdu leurs greffons suite au rejet. Il s'agissait de rejet à médiation humoral dans tous les cas, ce qui rejoint les données de la littérature concernant son mauvais pronostic [136] [142].

Des taux plus élevés de greffons perdus à cause du rejet ont été rapportés dans les autres séries (tableau XXXII). La différence constatée est attribuée au fait qu'une grande partie des greffés de notre population (33,8 %) n'avaient pas encore atteint 5 ans de suivi en post-greffe et 8,06 % étaient encore au cours de leur 1ère année post-greffe.

Tableau XXXII : Perte de greffon par rejet selon la littérature.

Série	Pays	Greffons perdus à cause du rejet
Abderrahim [169]	Tunisie	13,6 %
El-Zoghby [209]	États-Unis	11,6 %
Fidler [196]	Australie	9,3 %
Lohéac [173]	France	7,03 %
Da Silva [190]	Brésil	5,36 %
Brick [193]	Maroc	4,38 %
Notre série	Maroc (Marrakech)	3,22 %

VII. Survie des greffons et des patients :

Selon la littérature, la survie des greffons est estimée à environ 95 % à un an et à 86 % à 5 ans [169] [173].

Dans notre série, la survie des greffons était de 98,38 % à un an et de 93,44 % à 5 ans, ce qui est relativement supérieur aux données de la littérature. Ces résultats pourraient s'expliquer par la prédominance de greffes à partir de DV dans notre population (88,7 %).

La survie des patients correspondait à 100 % à un an et à 95,16 % à 5 ans. Aucun décès n'a été attribué au rejet de greffe dans notre étude.

Bien qu'il puisse altérer la fonction du greffon, le rejet de greffe rénale n'a pas d'impact direct sur la survie des patients d'une manière générale. La mortalité dépend souvent de multiples facteurs, tels que les comorbidités et la présence d'autres complications (infections, néoplasies) plutôt que par le rejet de greffe isolé [221] [222].

C.RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude, nous soulignons important de proposer quelques recommandations dans le but de promouvoir la transplantation rénale au Maroc et d'améliorer la prise en charge globale du rejet de greffe rénale :

- Promotion du don d'organes en organisant des campagnes médiatiques et des événements de sensibilisation, pour informer la population sur le manque critique d'organes disponibles et l'impact vital de chaque don sur les patients en attente de greffe.
- Mobilisation active et concertée des différentes équipes de transplantation du Maroc en vue de réviser les lois liées au don d'organe, à partir de donneurs décédés en particulier, et de simplifier les procédures administratives afin de rendre le processus plus fluide et accessible.
- Renforcement de la collaboration interdisciplinaire entre néphrologues, urologues, immunologistes et anatomopathologistes pour garantir une gestion optimale des complications immunologiques de la transplantation rénale.
- Formation des généralistes, première ligne de soins, en médecine de transplantation afin de pouvoir collaborer avec les spécialistes et détecter les complications liées à la greffe à un stade précoce pour une prise en charge plus efficace.
- Éducation des patients concernant l'importance de l'observance thérapeutique et du suivi régulier dans la prévention du rejet, tout en les intégrant activement dans leur prise en charge. Mise en place d'outils tels que des rappels numériques pour optimiser l'adhésion au traitement.
- Nécessité d'une formation continue et actualisée pour se tenir à jour au sujet des nouvelles approches diagnostiques et thérapies immunosuppressives.



CONCLUSION



La transplantation rénale est actuellement le meilleur traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale autant sur le plan médical que sur le plan économique. Ses résultats ont nettement amélioré la qualité de vie et la survie des patients.

Malgré les avancées significatives en biologie et en thérapies immunosuppressives, le rejet immunologique de greffe rénal demeure une complication redoutable de la transplantation rénale. Le rejet aigu est une cause fréquente d'échec de la greffe à court terme. Le rejet chronique, souvent insidieux, représente la principale cause de perte de greffon à long terme.

La prise en charge du rejet est complexe et nécessite une approche multidisciplinaire intégrant une prévention optimale, un diagnostic précoce, un traitement adapté et une surveillance rigoureuse.

En comprenant le profil épidémiologique et les facteurs de risque du rejet de greffe rénale, nous sommes désormais mieux préparés à anticiper et à gérer cette complication, en mettant particulièrement l'accent sur la prévention qui reste le traitement le moins coûteux et le plus efficace.



RÉSUMÉS



RÉSUMÉ

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale. Elle permet d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire à long terme les coûts de leur prise en charge médicale. Cependant, le rejet immunologique reste un obstacle majeur en transplantation rénale en raison de ses effets délétères sur le greffon pouvant entraîner sa destruction.

Les objectifs de notre étude étaient de décrire les différents types de rejet de greffe rénale, d'évaluer le retentissement sur la fonction des greffons et de déterminer la survie des patients et des greffons à 1 an et à 5 ans. Pour cela, nous avons réalisé une étude descriptive transversale, menée au sein du service de Néphrologie-Hémodialyse-Transplantation rénale du CHU Mohamed VI de Marrakech, étalée sur une période de 6 mois.

Soixante-deux patients ont été inclus dans notre étude, 59,67 % étaient de sexe masculin et 40,32 % étaient de sexe féminin (sexe ratio H/F = 1,48). L'âge moyen de notre population était de 36,73 ± 7,98 ans. La néphropathie initiale était indéterminée chez 38,7 % des greffés, alors que 25,8 % avaient une néphropathie glomérulaire. La majorité des patients étaient sous hémodialyse avant la greffe (96,77 %) avec une durée de 4,25 ± 3,18 ans en moyenne. La transplantation préemptive a été réalisée dans 3,22 % des cas.

L'âge moyen des donneurs était de 47,91 ± 12,52 ans. Il y avait une prédominance féminine dans la population des donneurs avec 59,67 % de femmes et 35,48 % d'hommes (sexe ratio H/F = 0,59). Il s'agissait de donneurs vivants dans 88,7 %. Le donneur en état de mort encéphalique était rare dans notre étude et représentait 11,29 % des cas.

Concernant le bilan immunologique, 61,29 % des greffés avaient eu une situation immunisante auparavant. Le couple donneur-receveur était HLA identique dans 4,83 % des cas, HLA semi-identique dans 70,96 % des cas et HLA différent dans 24,19 % des cas (loci A, B, DR, DQ), avec une médiane de mismatchs de 3,74 ± 2,02. La recherche d'anticorps anti-HLA

en pré-greffe s'est révélée positive chez 19,35 % des patients, des DSA ont été identifiés dans 3,22 % des cas. Tous les patients avaient un cross-match T du jour négatif en IgG.

Le temps d'ischémie total était de 330,09 ± 370,18 minutes (5,5 ± 6,16 heures). La reprise de la fonction rénale a été immédiate chez 80,64 % des patients, tandis que le retard de reprise de fonction a été observé dans 19,35 % des cas. Tous les patients ont reçu un traitement d'induction. Les anticorps anti-IL-2R (basiliximab) ont été administrés dans 64,51 % des cas et les anticorps polyclonaux antilymphocytaires ont été utilisés dans 35,48 % des cas. Le traitement d'entretien reposait sur une trithérapie immunosuppressive composée de corticostéroïdes, de mycophénolate mofétil et d'un inhibiteur de la calcineurine. Le tacrolimus a été prescrit initialement chez 87,09 % des patients et 12,9 % étaient sous ciclosporine.

Un total de 15 épisodes de rejet de greffe rénale ont été observés chez 13 patients (20,96 %), avec un délai de survenue de 264 ± 393 jours en moyenne. Le rejet aigu cellulaire était le type de rejet le plus fréquent avec 8 épisodes rapportés chez 6 patients, soit 9,67 % de l'échantillon. Le rejet aigu mixte a été observé chez 3 greffés (4,83 %) et le rejet aigu humoral a été noté chez 2 patients (3,22 %). Deux patients ont évolué vers un rejet chronique (3,22 %).

Le traitement du rejet reposait essentiellement sur l'administration de stéroïdes à forte dose, associés aux anticorps polyclonaux antilymphocytaires en cas de rejet cellulaire corticorésistant ou à la plasmaphérèse et les immunoglobulines intraveineuses en cas de rejet humoral ou de rejet mixte. Le retour à une fonction stable du greffon après la prise en charge a été noté chez 6 patients. Cinq patients ont développé une insuffisance rénale séquellaire et 2 autres ont nécessité un retour définitif en dialyse.

Le taux de survie des greffons était de 98,38 % à un an et de 93,44 % à 5 ans. Le taux de survie des patients était de 100 % à un an et de 95,16 % à 5 ans.

En conclusion, le rejet immunologique est une complication courante en transplantation rénale et une cause importante de perte de greffon. Son évolution reste imprévisible malgré une prise en charge adaptée. Il est à noter que la meilleure approche thérapeutique reste la prévention.

ABSTRACT

Kidney transplantation is the treatment of choice for end-stage renal disease. It improves patients' quality of life and reduces the long-term costs of their medical care. However, immunological rejection remains a major obstacle in renal transplantation due to its deleterious effects on the graft, which can lead to its destruction.

The aims of our study were to describe the different types of renal transplant rejection, assess the impact on graft function and determine patient and graft survival at 1 year and at 5 years. To this end, we conducted a cross-sectional descriptive study over a 6-month period in the Nephrology-Hemodialysis-Renal transplantation department of Mohamed VI's university hospital center in Marrakech.

Sixty-two patients were included in our study, 59,67 % were male and 40,32 % were female (sex ratio M/F = 1,48). The mean age of our population was 36,73 ± 7,98 years. The cause of end-stage renal disease was unknown in 38,7 % of recipients, while 25,8 % had a glomerular nephropathy. The majority of patients were on hemodialysis prior to transplantation (96,77 %), with a mean duration of 4,25 ± 3,18 years. Pre-emptive transplantation was performed in 3,22 % of cases.

The mean age of donors was 47,91 ± 12,52 years. The donor population was predominantly female, with 59,67 % women and 35,48 % men (sex ratio M/F = 0,59). Living donors represented 88,7 % of cases, most of whom were related to the recipients. Brain-dead donors were rare in our study, accounting for 11,29 % of cases.

Regarding the immunological status, 61,29 % of recipients had previously been immunized. As for recipient-donor pairing, HLA identity was found in 4,83 % of cases, semi-identity was observed in 70,96 % of cases and complete HLA mismatch was found in 24,19 % of cases (loci A, B, DR, DQ). Mean mismatch was 3,74 ± 2,02. Pre-transplant anti-HLA antibody

testing was positive in 19,35 % of patients, and DSA were identified in 3,22 %. All patients had an IgG-negative T-lymphocyte cross-match of the day.

Total ischemia time was 330,09 ± 370,18 minutes (5,5 ± 6,16 hours). Graft function was immediate in 80,64% of patients, while 19,35% of patients had delayed graft function. All recipients received induction therapy. Anti-IL-2R antibodies (basiliximab) were administered in 64,51 % of cases, and polyclonal anti-lymphocyte antibodies were used in 35,48 %. Maintenance treatment was based on a triple immunosuppressive therapy associating corticosteroids, mycophenolate mofetil and a calcineurin inhibitor. Tacrolimus was initially prescribed in 87,09 % of patients and 12,9 % of recipients were taking ciclosporin.

A total of 15 episodes of renal graft rejection were observed in 13 recipients (20,96 %), with a mean time to onset of 264 ± 393 days. Acute cellular rejection was the most frequent type of rejection, with 8 episodes reported in 6 patients (9,67 % of the sample). Acute mixed rejection was observed in 3 transplant recipients (4,83 %), and acute humoral rejection was noted in 2 patients (3,22 %). Two patients progressed to chronic rejection (3,22 %).

Treatment of rejection was essentially based on the administration of high-dose steroids, combined with polyclonal anti-lymphocyte antibodies in case of steroid resistant cellular rejection, or plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in case of humoral or mixed rejection. Return to stable graft function after treatment was noted in 6 patients. Five patients developed sequelae of renal failure and two others required a definitive return to dialysis.

Graft survival rate was 98,38 % at one-year and 93,44 % at 5 years. The survival rate of patients was 100 % at one-year and 95,16 % at 5 years.

In conclusion, immunological rejection is a common complication in kidney transplantation and a major cause of graft loss. Its evolution remains unpredictable despite appropriate treatment. It should be noted that the best therapeutic approach remains prevention.

ملخص

زراعة الكلى هي العلاج المفضل للقصور الكلوي المزمن في مراحله النهائية. فهو يحسن من جودة حياة المرضى ويقلل من تكاليف الرعاية الطبية على المدى الطويل. ومع ذلك، لا يزال الرفض المناعي عقبة رئيسية في زراعة الكلى بسبب آثاره الضارة على الطعم، والتي يمكن أن تؤدي إلى فقدانه.

تمثلت أهداف دراستنا في وصف الأنواع المختلفة لرفض زرع الكلى وتقييم تأثيره على وظيفة الطعم بالإضافة إلى تحديد مدى عيش المريض والطعم بعد مرو عام و5 أعوام. تحقيقًا لهاته الغاية، أجرينا دراسة وصفية مقطعية مستعرضة في قسم أمراض الكلى وتصفية الدم وزراعة الكلى في المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، على مدار 6 أشهر.

شملت دراستنا 62 مريضًا، 59.67% منهم ذكور و40.32% إناث. كان متوسط أعمار أفراد مجموعتنا 36.73 ± 7.98 سنة. كان اعتلال الكلى الأولي غير محدد لدى 38.7% من متلقي الزرع، بينما كان 25.8% من متلقي الزرع مصابين باعتلال الكلية الكبيبي. خضعت غالبية المرضى لغسيل الكلى قبل الزرع (96.77%) لفترة إجمالية متوسطة بلغت 4.25 ± 3.18 سنوات. تم إجراء الزرع الوقائي لدى 3.22% من المرضى.

كان متوسط أعمار المتبرعين 47.91 ± 12.52 سنة. معظم المتبرعين كان من الإناث، حيث بلغت نسبة النساء 59.67% بينما بلغت نسبة الرجال 35.48%. شارك المتبرعون الأحياء في 88.7% من الحالات، وكان معظمهم من أقارب المتلقين. كانت نسبة المتبرعين المتوفين دماغيًا ضئيلة في دراستنا، حيث مثلوا 11.29% من إجمالي الحالات.

فيما يتعلق بالتقييم المناعي، كان 61.29% من متلقي الزرع قد خضعوا للتحصين من قبل. أسفر تصنيف مستضد الكريات البيض لدى المتلقين والمتبرعين عن تطابق في 4.83% من الحالات، وعن شبه تطابق في 70.96% من الحالات، وعن اختلاف في 24.19% من الحالات، بمتوسط عدم تطابق 3.74 ± 2.02. كان اختبار ما قبل الزرع للأجسام المضادة لمستضد الكريات البيض البشرية إيجابيًا لدى 19.35% من المرضى، وتم تحديد الأجسام المضادة للكريات البيضاء البشرية لدى 3.22% من المرضى. باتت نتيجة الفحص اليومي للمطابقة التبادلية التائية سلبية لدى جميع المرضى.

بلغ إجمالي زمن الإقفار 330.09 ± 370.18 دقيقة (5.5 ± 6.16 ساعات). كانت استعادة وظيفة الكلى فوريًة لدى 80.64% من المرضى، بينما لوحظ تأخر استعادة الوظيفة في 19.35% من الحالات. تلقى جميع المرضى العلاج التحريضي. تم إعطاء الأمصال المضادة لمستقبل الانترلوكين 2 (باسيليكسماب) لدى 64.51% من المرضى، واستخدمت

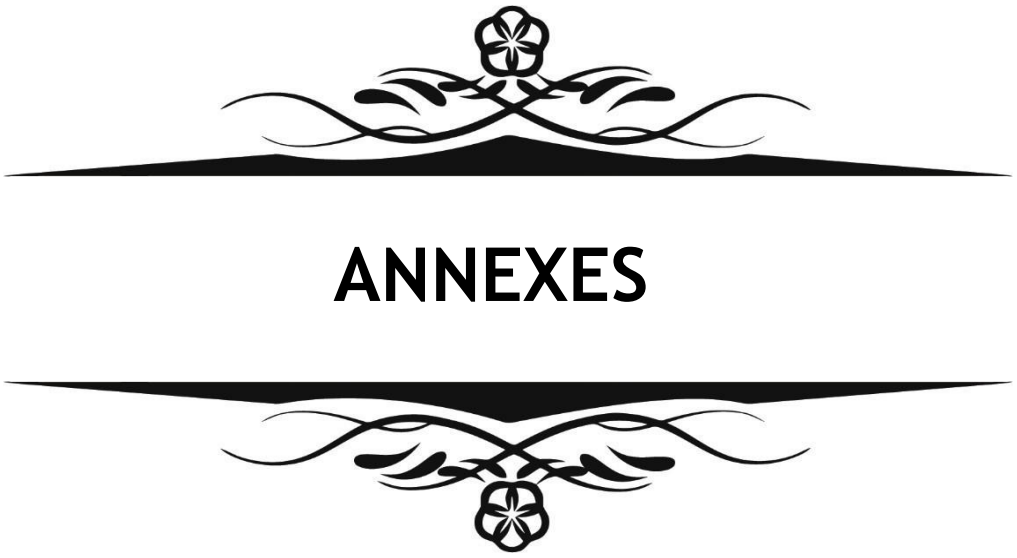
الأمصال المضادة للكريات اللمفاوية متعددة النسيلة في 35.48% من الحالات. استند علاج المداومة على العلاج الثلاثي المثبط للمناعة الذي يتكون من الكورتيكوستيرويدات والميكوفينولات موفيتيل ومثبط الكالسينيورين. وُصِفَ تاكروليموس ل 87.09% من المرضى بينما 12.9% من المرضى تناولوا السيكلوسبورين.

حدث ما مجموعه 15 نوبة رفض للطعوم الكلوية لدى 13 مريضًا (20.96%)، بعد متوسط زمني بلغ 264 يوم. كان الرفض الخلوي الحاد هو أكثر أنواع الرفض شيوعًا، حيث تم رصد 8 نوبات لدى 6 مرضى (9.67% من العينة). لوحظ الرفض الحاد المختلط لدى 3 مرضى (4.83%) والرفض الحاد الخلطي لدى مريضين (3.22%). تطور مريضان إلى الرفض المزمن (3.22%). لم يتم تسجيل أي حالة رفض حاد مفرط في مجموعتنا .

استند علاج الرفض بشكل أساسي على إعطاء جرعة عالية من الستيرويدات، إضافة إلى الأمصال المضادة للكريات اللمفاوية متعددة النسيلة في حالة الرفض الخلوي المقاوم للستيرويدات، وتبديل البلازما أو الغلوبولين المناعي الوريدي في حالة الرفض الخلطي أو الرفض المختلط. لوحظت عودة الطعم لوظيفة مستقرة بعد العلاج لدى 6 مرضى. أصيب 5 مرضى بعواقب الفشل الكلوي، واستوجبت العودة الدائمة إلى الغسيل الكلوي لدى مريضين.

كان معدل عيش الطعم 98.38% بعد سنة واحدة، و93.44% بعد 5 سنوات. بلغ معدل عيش المرضى 100% بعد السنة الأولى و95,16% بعد 5 سنوات.

في الختام، الرفض المناعي هو أحد المضاعفات الشائعة في زراعة الكلى وسبب رئيسي لفقدان الطعم. ويظل تطوره غير قابل للتنبؤ على الرغم من علاج مناسب. وتجدر الإشارة إلى أن أفضل نهج علاجي يبقى الوقاية.



ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

I. ÉVALUATION DES RECEVEURS :

1. Profil épidémiologique :

- ❖ Âge :
- ❖ Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin
- ❖ IMC :
- ❖ Origine :

2. Néphropathie initiale : ☐ Indéterminée ☐ Déterminée :

3. Épuration extra-rénale :

- ❖ Épuration extra-rénale : ☐ Non (greffe préemptive)
  ☐ Oui Ancienneté :
- ❖ Mode : ☐ Hémodialyse ☐ Dialyse péritonéale
- ❖ Voie d'abord : ☐ Fistule AV ☐ Cathéter
- ❖ Complications : ☐ Non ☐ Oui :
- ❖ Traitement per-dialytique :

4. Antécédents : ☐ Non ☐ Oui :

5. Exploration urologique :

- ❖ Imagerie rénale :
  - ◆ Échographie : ☐ Normale ☐ Anormale :
  - ◆ Angioscanner : ☐ Normal ☐ Anormal :
- ❖ Exploration urologique :
  ☐ Normale ☐ Lithiase ☐ RVU
  ☐ Malformation ☐ Autre :

II. ÉVALUATION DES DONNEURS :

1. Profil épidémiologique :

- ❖ Âge :
- ❖ Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin
- ❖ IMC :
- ❖ Type de donneur : ☐ Vivant
  ☐ En état de mort encéphalique
- ❖ Relation donneur/receveur :
  - Apparenté : ☐ Parent ☐ Frère/Sœur
    ☐ Oncle/Tante ☐ Cousin/Cousine
  - Non apparenté : ☐ Conjoint ☐ Conjointe
- ❖ Comorbidités : ☐ Non ☐ Oui :
- ❖ Groupage ABO : ☐ A ☐ B ☐ AB ☐ O
- ❖ Rhésus : ☐ Positif ☐ Négatif

2. Évaluation rénale :

- ❖ Créatinine (mg/L) :
- ❖ DFGe (mL/min) :
- ❖ ECBU : ☐ Normal ☐ Leucocyturie
  ☐ Glycosurie ☐ Germe :

3. Exploration urologique :

- ❖ Imagerie rénale :
  - Échographie : ☐ Normale ☐ Anormale :
  - Angioscanner : ☐ Normal ☐ Anormal :
- ❖ Exploration urologique :
  ☐ Normale ☐ Lithiase ☐ RVU
  ☐ Malformation ☐ Autre :

III. BILAN IMMUNOLOGIQUE PRÉ-GREFFE :

- Compatibilité ABO – rhésus :
  - Receveur : ☐ A ☐ B ☐ AB ☐ O
    ☐ Rhésus positif ☐ Rhésus négatif
  - Donneur : ☐ A ☐ B ☐ AB ☐ O
    ☐ Rhésus positif ☐ Rhésus négatif
- Situation immunisante : ☐ Aucune ☐ Transfusion
  ☐ Grossesse ☐ Avortement ☐ Greffe
- Typage HLA :
  - Technique :
  - Receveur :
  - Donneur :
  - Mismatchs : ☐ 0 ☐ 1- 4 ☐ > 4
- Recherche d'anticorps anti-HLA :
  - Technique :
  - Identification : ☐ Négative ☐ Positive :
  - Si positive : ☐ DSA ☐ Non-DSA
  - MFI :
- Cross-match :
  - Technique :
  - Résultat : ☐ Négatif ☐ Positif :

IV. TRANSPLANTATION RÉNALE :

- Date de l'intervention :
- Temps d'ischémie froide :
- Temps d'ischémie total :
- Anastomose urologique : ☐ Urétéro-urétérale ☐ Urétéro-vésicale
- Reprise de la diurèse : ☐ Immédiate ☐ Retardée
- Nadir de créatinine :

V. PROTOCOLES D'IMMUNOSUPPRESSION :

1. Traitement d'induction :

☐ Corticostéroïdes – Méthylprednisolone (Solumédrol®)

☐ Ac polyclonaux antilymphocytaires (Thymoglobuline®)

☐ Basiliximab – Ac anti-CD20 (Simulect®)

☐ Rituximab – Ac anti-CD20 (MabThera®)

☐ IgIV

2. Traitement d'entretien :

☐ Corticostéroïdes – Prednisone

☐ MMF – Anti prolifératif (Cellcept®)

☐ Azathioprine – Anti prolifératif (Imurel®)

☐ Ciclosporine – Inhibiteur de la calcineurine (Néoral®)

☐ Tacrolimus – Inhibiteur de la calcineurine (Prograf®)

VI. COMPLICATIONS IMMUNOLOGIQUES :

1. Diagnostic :

- Type de rejet retenu :
- Délai post-transplantation :
- Circonstances de découverte :
- Bilan biologique :
  - Créatininémie :
  - Protéinurie de 24h :
  - Identification de DSA : ☐ Négative
    ☐ Positive : MFI :
- Échographie rénale :
- Ponction biopsie rénale (Banff 2022) :

2. Traitement :

☐ Corticostéroïdes - Méthylprednisolone (Solumédrol®)

☐ IgIV

☐ Échanges plasmatiques

☐ Ac polyclonaux antilymphocytaires (Thymoglobuline®)

☐ Rituximab - Ac anti-CD20 (MabThera®)

❖ Réponse au traitement :

☐ Bonne réponse ☐ Résistance ☐ Échec thérapeutique

3. Évolution :

❖ Créatinine de base :

❖ Créatinine après l'épisode de rejet :

❖ Retour à une fonction stable du greffon ☐

❖ Insuffisance rénale séquellaire ☐

❖ Retour définitif en dialyse (perte du greffon) ☐

❖ DFGe à 1 an (mL/min) : ☐ < 30 ☐ ≥ 30 et 60 < ☐ ≥ 60

❖ DFGe à 5 ans (mL/min) : ☐ < 30 ☐ ≥ 30 et 60 < ☐ ≥ 60

VII. SURVIE DES GREFFONS ET DES PATIENTS :

❖ Perte de greffon : ☐ Non

☐ ≤ 1 an ☐ > 1 an et ≤ 5 ans ☐ > 5 ans

❖ Décès : ☐ Non

☐ ≤ 1 an ☐ > 1 an et ≤ 5 ans ☐ > 5 ans

Annexe 2 : Classification de Banff 2022

Banff lesion score,	Abbreviation	0	1	2	3
Interstitial inflammation	*i*	<10%	10-25%	26-50%	>50%
Tubulitis	*t*	None	1-4/tubular cross section or 10 tubular epithelial cells	5-10	>10 OR (foci of tubular basement membrane destruction with i ≥ 2 and t2 elsewhere)
Intimal arteritis	*v*	None	<25% luminal area lost	≥25% luminal area lost	Transmural and/or fibrinoid change and medial smooth muscle necrosis
Glomerulitis	*g*	None	<25%	25-75%	>75%
Peritubular capillaritis	*ptc*	<3 leukocytes/ PTC	≥1 leukocyte in ≥10% of PTCs with max. of 3-4/PTC	≥1 leukocyte in ≥10% of PTCs with max. of 5-10/PTC	≥1 leukocyte in ≥10% of PTCs with max. of >10/PTC
C4d	*C4d*	None	<10%	10-50%	>50%
Interstitial fibrosis	*ci*	≤5%	6-25%	26-50%	>50%
Tubular atrophy	*ct*	None	≤25%	26-50%	>50%
Vascular fibrous Intimal thickening	*cv*	None	≤25%	26-50%	>50% reduction in luminal area
GBM double contours	*cg*	None	1a: only by EM 1b: ≤25% by LM	26-50%	>50% of the most affected nonischemic, nonsclerotic glomerulus
Mesangial matrix expansion	*mm*	None	≤25%	26-50%	>50% of nonsclerotic glomeruli
Arteriolar hyalinosis	*ah*	None	Mild to moderate in ≥1	Moderate to severe in >1	Severe in many
Hyaline arteriolar thickening	*aah*	None	1 without circumferentia	≥1 without circumferentia	circumferential
Total inflammation	*ti*	<10%	10-25%	26-50%	>50%
Inflammation in the area of IFTA	*i-IFTA*	<10%	10-25%	26-50%	>50%
Tubulitis in areas of interstitial fibrosis	*t-IFTA*	None	1-4/tubular cross section or 10 tubular epithelial cells	5-10	>10
Polyomavirus Load	*pvl*	≤1%	>1%	≤10%	>10%

The user of this table should be familiar with the exact definitions underlying each individual Banff Lesion Score. Reliance on these thresholds alone without consideration of the regulatory statutes behind these scores is strongly discouraged. max.:, maximum; PTC, peritubular capillary.

CATEGORY 1: Normal Biopsy Or Nonspecific Changes Requires exclusion of any diagnosis from the Banff Diagnostic Categories 2-4, 6 below.

CATEGORY 2: Antibody-mediated rejection and microvascular inflammation/injury (AMR/MVI)

Active AMR: All 3 criteria must be met for diagnosis

1. Active lesions* of AMR present, at least 1 of the following:

- Microvascular inflammation (g > 0 and/or ptc > 0), in the absence of recurrent or de novo glomerulonephritis, although in the presence of acute TCMR, borderline infiltrate, or infection, ptc ≥ 1 alone is not sufficient and g must be ≥ 1
- Intimal or transmural arteritis (v > 0)
- Acute thrombotic microangiopathy, in the absence of any other cause

2. At least 1 or more of the following:

- Linear C4d staining in peritubular capillaries or medullary vasa recta (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or C4d > 0 by IHC on paraffin sections)
- At least moderate microvascular inflammation ([g + ptc] ≥2) in the absence of recurrent or de novo glomerulonephritis, although in the presence of acute TCMR, borderline infiltrate, or infection, ptc ≥ 2 alone is not sufficient and g must be ≥1
- Biopsy-based transcript diagnostics for AMR/MVI above a defined threshold, if thoroughly validated for use as substitute for MVI and available

3. Evidence of circulating donor-specific antibodies (DSA to HLA or other antigens). If thorough testing for DSA (anti-HLA or other specificity) has not yet been performed, this should be done, following the STAR guidelines. Detection of non-HLA antibodies (including ABO antibodies in ABO-incompatible transplantation) can be used as serologic Banff criterion for diagnosis of AMR, if the testing protocols are sufficiently standardized and clinically validated for the appropriate clinical context. C4d staining as noted above in Criterion 2 may substitute for DSA.

*Can be observed in AMR and strengthen the diagnosis but not diagnostic in itself: acute tubular injury, in the absence of any other apparent cause

Chronic active AMR: all 3 criteria must be met for diagnosis

1. Chronic lesions* of AMR present, at least 1 of the following:

- Transplant glomerulopathy (cg > 0) if no evidence of chronic TMA or chronic recurrent/de novo glomerulonephritis; includes changes evident by electron microscopy (EM) alone (cg1a)
- Severe peritubular capillary basement membrane multilayering (requires EM)

2. Identical to criterion 2 for active AMR, above
3. Identical to criterion 3 for active AMR, above, including strong recommendation for DSA testing whenever criteria 1 and 2 are met.

*Other lesions can be observed in AMR and strengthen the diagnosis but are not diagnostic by themselves: arterial intimal fibrosis (cv) of new onset, excluding other causes; leukocytes within the sclerotic intima favour chronic AMR if there is no prior history of TCMR;

Chronic AMR: all 3 criteria must be met for diagnosis

1. cg > 0 and/or severe ptcml
2. Absence of criterion 2 as defined for active and chronic active AMR, above
3. Prior documented diagnosis of active or chronic active ABMR and/or documented prior (post-transplant) and/or current evidence of DSA (DSA as defined in above criterion 3 for active AMR)

C4d staining without evidence of rejection: all 4 features must be met for diagnosis[c]

1. Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or C4d > 0 by IHC on paraffin sections)
2. Criterion 1 for active or chronic active AMR not met
3. Negative biopsy-based transcript diagnostics for AMR/MVI as in criterion 2 for active and chronic active AMR
4. No acute or chronic active TCMR, or borderline changes

Microvascular inflammation/injury (MVI), DSA-negative and C4d-negative; all 3 criteria must be met for diagnosis

1. At least moderate microvascular inflammation ([g + ptc] ≥2) in the absence of recurrent or de novo glomerulonephritis, although in the presence of acute TCMR, borderline infiltrate, or infection, ptc ≥ 2 alone is not sufficient and g must be ≥1
2. No linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d0 or C4d1 by IF on frozen sections, or C4d = 0 by IHC on paraffin sections)
3. No serologic evidence of circulating donor-specific antibodies (DSA to HLA or other antigens, as defined in above criterion 3 for active AMR)

Probable AMR; all 4 criteria must be met for diagnosis

1. Identical to criterion 1 for active AMR, above
2. Criterion 1 for chronic active and chronic AMR not met
3. Absence of criterion 2 defined for active and chronic active AMR, above
4. Identical to criterion 3 for active AMR, above (but C4d must be negative)

C4d staining with acute tubular injury (ATI); all 3 criteria must be met for diagnosis

1. Acute tubular injury (ATI) is present
2. Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or C4d > 0 by IHC on paraffin sections)
3. Criterion 1 for active or chronic active AMR not met

Clinical scenarios:

- Early posttransplant in crossmatch positive DSA sensitised patient -> "Probable AMR"
- ABO-incompatibility -> "Accommodation"
- DSA negative in conventional transplants -> "No AMR"

CATEGORY 3: Suspicious (Borderline) For Acute TCMR Foci of Banff Lesion Score t>0 AND Banff Lesions Score i=1 OR Foci of Banff Lesion Score t1 AND Banff Lesion Score i ≥ 2

CATEGORY 4: TCMR *Acute TCMR IA* Banff Lesion Score i ≥ 2 AND Banff Lesion Score t2

Acute TCMR IB Banff Lesion Score i ≥ 2 AND Banff Lesion Score t3

Acute TCMR IIA Banff Lesion Score v1 regardless of Banff Lesion Scores i or t

Acute TCMR IIB Banff Lesion Score v2 regardless of Banff Lesion Scores i or t

Acute TCMR III Banff Lesion Score v3 regardless of Banff Lesion Scores i or t

Chronic Active TCMR Grade IA Banff Lesion Score ti ≥ 2 AND Banff Lesion Score i-IFTA ≥ 2, other known causes of i-IFTA (eg, pyelonephritis, BK-virus nephritis etc.) ruled out

AND Banff Lesion Score t2

Chronic Active TCMR Grade IB Banff Lesion Score ti ≥ 2 AND Banff Lesion Score i-IFTA ≥ 2, other known causes of i-IFTA ruled out AND Banff Lesion Score t3

Chronic Active TCMR Grade II Arterial intimal fibrosis with mononuclear cell inflammation in fibrosis and formation of neointima

CATEGORY 5: IFTA

Grade I (Mild) Banff Lesion Score ci1

OR Banff Lesion Score ct1

Grade II (Moderate) Banff Lesion Score ci2 OR Banff Lesion Score ct2

Grade III (Severe) Banff Lesion Score ci3 OR Banff Lesion Score ct3

CATEGORY 6: Other Changes Not Considered To Be Caused By Acute Or Chronic Rejection (Figure 20)

Polyomavirus Nephropathy, Posttransplant Lymphoproliferative Disorder, Calcineurin Inhibitor Toxicity, Acute Tubular Injury, Recurrent Disease, De Novo Glomerulopathy (Other Than TG), Pyelonephritis, Drug-Induced Interstitial Nephritis



BIBLIOGRAPHIE

1. **Marissal JP, Sailly JC.**
   Éléments de problématique économique dans le domaine de l'épuration extra-rénale: *Santé Publique* 2002; Vol. 14: 107-119.
2. **Initiative KDOQ.**
   Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification.
3. **Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, et al.**
   Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-2100.
4. **Boly A, El Hassane Trabelsi M, Ramdani B, et al.**
   Estimation des besoins en greffe rénale au Maroc. *Néphrologie Thérapeutique* 2014; 10: 512-517.
5. Direction des hôpitaux et des soins ambulatoires du Maroc. Magredial : registre de l'insuffisance rénale chronique terminale. Rabat : Royaume du Maroc, ministère de la Santé.
6. **Wong G, Howard K, Chapman JR, et al.**
   Comparative Survival and Economic Benefits of Deceased Donor Kidney Transplantation and Dialysis in People with Varying Ages and Co-Morbidities. *PLoS ONE* 2012; 7: e29591.
7. **Garcia GG, Harden P, Chapman J.**
   The Global Role of Kidney Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: e1-e5.
8. **Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al.**
   Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57: 307-313.
9. **Cohen DJ, St. Martin L, Christensen LL, et al.**
   Kidney and Pancreas Transplantation in the United States, 1995-2004. *Am J Transplant* 2006; 6: 1153-1169.
10. **Doyle AM, Lechler RI, Turka LA.**
    Organ Transplantation: Halfway through the First Century. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2965-2971.
11. **Mellal Y, Lounici Y.**
    Bilan immunologique en pré- et en post-transplantation rénale.
12. **Brick C, Atouf O, Benseffaj N, et al.**
    Rejet de la greffe rénale : mécanisme et prévention. *Néphrologie Thérapeutique* 2011; 7: 18-26.
13. **Jaboulay M.**
    Greffe de reins au pli du coude par sutures artérielles et veineuses. *Lyon méd* 1906; 107: 575-580.
14. **Legendre C.**
    La transplantation rénale. Paris: Médecine-sciences publications-[Lavoisier], 2011.
15. **Aida L. Alexis Carrel**
    (1873-1944): Visionary vascular surgeon and pioneer in organ transplantation. *J Med Biogr* 2014; 22: 172-175.
16. **Williamson CS.**
    Further studies on the transplantation of the kidney. *J Urol* 1926; 16: 231-254.

17. Lacombe M.
La transplantation rénale, une épopée centenaire. In: *Annales de chirurgie*. Elsevier, pp. 542-548.
18. Servelle M, Soulie P, Rouguelle J, et al.
Greffe d'un rein de supplicié à une malade avec rein unique congénital, atteinte de néphrite chronique hypertensive azotémique. *Bull Soc Med Hop Paris* 1951; 67: 99-104.
19. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, et al.
Experiences with renal homotransplantation in the human : report of nine cases. *J Clin Invest* 1955; 34: 327.
20. Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J.
Homotransplantation rénale chez l'homme. *Presse Méd*, 1962, pp. 671-674.
21. Oeconomos N, Hamburger J, Delinotte P, et al.
Tentative d'homogreffe rénale (rein maternel) après néphrectomie pour traumatisme d'un rein unique. *Mem Acad Chir Paris* 1953; 79: 642-652.
22. [Michon L, Hamburger J, Oeconomos N, et al.
Une tentative de transplantation rénale chez l'homme : aspects médicaux et biologiques. *Presse Méd* 1953; 61: 1419.
23. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, et al.
Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc* 1956; 160: 277.
24. Salas Photo NY.
Herrick brothers with the transplant team, https://collections.countway.harvard.edu/onview/items/show/12690 (accessed 27 September 2024).
25. Bailey MJ. Joseph E.
Murray, 93, performed first successful organ transplant. *Globe Staff*, 2012, https://www.bostonglobe.com/2012/11/27/joseph-murray-who-performed-first-successful-organ-transplant-dies/IvEeI0foncsE3IIZAoag5J/story.html (2012).
26. Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J, et al.
Transplantation d'un rein entre jumeaux non monozygotes après irradiation du receveur. *Presse Médicale* 1959; 67: 1771-1775.
27. Kuss R, Legrain M, Mathe G, et al.
Epilogue on a renal homotransplantation from sister to non-twin brother. *Presse Médicale* 1960; 68: 1473.
28. Dausset J. Leuco-agglutinins. IV.
Leuco-agglutinins and blood transfusion. *Vox Sang* 1954; 4: 190.
29. Terasaki P, Mcclelland J.
Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 1964; 204: 998.
30. Gale RP, Opelz G.
Paul I Terasaki (10 September, 1929-25 January, 2016). *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 621-622.

31. **Borel JF.**
Ciclosporin and its future. In: *Ciclosporin*. Karger Publishers, pp. 9–18.

32. **Woodruff MFA.**
Antilymphocytic serum. In: *The Immune Response and Its Suppression*. Karger Publishers, pp. 234–249.

33. **Kleinclauss F, Frontczak A, Terrier N, et al.**
Aspects immunologiques et immunosuppression en transplantation rénale, transplantations rénales ABO et HLA-incompatibles. *Prog En Urol* 2016; 26: 977–992.

34. **Board PPTE.**
Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (PDQ®). In: *PDQ Cancer Information Summaries [Internet]*. National Cancer Institute (US), https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK577656/ (2022, accessed 21 September 2024).

35. **Cho YW, Cecka JM, Terasaki PI.**
HLA matching effect: better survival rates and graft quality. *Clin Transpl* 1994; 435–449.

36. **Takemoto SK, Terasaki PI, Gjertson DW, et al.**
Twelve Years' Experience with National Sharing of HLA-Matched Cadaveric Kidneys for Transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 1078–1084.

37. **Mizutani K, Terasaki PI, Shih RNJ, et al.**
Frequency of MIC Antibody in Rejected Renal Transplant Patients without HLA Antibody. *Hum Immunol* 2006; 67: 223–229.

38. **Mizutani K, Terasaki P, Rosen A, et al.**
Serial Ten-Year Follow-Up of HLA and MICA Antibody Production Prior to Kidney Graft Failure. *Am J Transplant* 2005; 5: 2265–2272.

39. **Dragun D, Müller DN, Bräsen JH, et al.**
Angiotensin II Type 1–Receptor Activating Antibodies in Renal–Allograft Rejection. *N Engl J Med* 2005; 352: 558–569.

40. **Joosten SA, Van Dixhoorn MGA, Borrias MC, et al.**
Antibody Response Against Perlecan and Collagen Types IV and VI in Chronic Renal Allograft Rejection in the Rat. *Am J Pathol* 2002; 160: 1301–1310.

41. **Matzinger P.**
TOLERANCE, DANGER, AND THE EXTENDED FAMILY.

42. **He H, Stone JR, Perkins DL.**
Analysis of robust innate immune response after transplantation in the absence of adaptive immunity1: *Transplantation* 2002; 73: 853–861.

43. **Kanzler H, Barrat FJ, Hessel EM, et al.**
Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists. *Nat Med* 2007; 13: 552–559.

44. **Lolmède K, Rovere-Querini P.**
Rôle du facteur high mobility group box 1 (HMGB1) dans l'induction des réponses immunitaires dirigées contre les cellules mortes. *Pathol Biol* 2009; 3: 217–218.

45. **Essakalli M, Atouf O, Bennani N, et al.**
Toll-like récepteurs. *Pathol Biol* 2009; 57: 430-438.

46. **Nogueira E, Ponciano VC, Naka ÉL, et al.**
Toll-like receptors-related genes in kidney transplant patients with chronic allograft nephropathy and acute rejection. *Int Immunopharmacol* 2009; 9: 673-676.

47. **Goldstein DR.**
Toll like receptors and acute allograft rejection. *Transpl Immunol* 2006; 17: 11-15.

48. **Wiseman AC.**
Immunosuppressive medications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 332-343.

49. **Jiang S, Herrera O, Lechler RI.**
New spectrum of allorecognition pathways: implications for graft rejection and transplantation tolerance. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 550-557.

50. **Gökmen MR, Lombardi G, Lechler RI.**
The importance of the indirect pathway of allorecognition in clinical transplantation. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 568-574.

51. **Sayegh MH.**
Why do we reject a graft? Role of indirect allorecognition in graft rejection. *Kidney Int* 1999; 56: 1967-1979.

52. **Herrera OB, Golshayan D, Tibbott R, et al.**
A Novel Pathway of Alloantigen Presentation by Dendritic Cells. *J Immunol* 2004; 173: 4828-4837.

53. **Demkes EJ, Rijken S, Szymanski MK, et al.**
Requirements for Proper Immunosuppressive Regimens to Limit Translational Failure of Cardiac Cell Therapy in Preclinical Large Animal Models. *J Cardiovasc Transl Res* 2021; 14: 88-99.

54. **Delves PJ, Roitt IM.**
The Immune System. *N Engl J Med* 2000; 343: 37-49.

55. **Balssa L, Bittard H, Kleinclauss F, et al.**
Immunosuppression en transplantation rénale. *Prog En Urol* 2011; 21: 250-253.

56. **Legendre C, Zuber J, Anglicheau D, et al.**
Immunosuppression en transplantation rénale. In: *Annales d'urologie*. Elsevier, pp. 276-284.

57. **Sayegh MH, Turka LA.**
The Role of T-Cell Costimulatory Activation Pathways in Transplant Rejection. *N Engl J Med* 1998; 338: 1813-1821.

58. **Halloran PF.**
Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-2729.

59. **Nankivell BJ, Alexander SI.**
Rejection of the Kidney Allograft. *N Engl J Med* 2010; 363: 1451-1462.

60. **BRICK C, ATOUF O, BENNANI N, et al.**
ASPECTS IMMUNOLOGIQUES DE LA TRANSPLANTATION RÉNALE. *Maroc Méd* 2013; Vol. 30: No 2 (2008).

61. **Cinqualbre J, Wolf P, Berthroux F.**
Greffe rénale. Masson. 2004.

62. **Futagawa Y, Terasaki PI.**
ABO incompatible kidney transplantation – an analysis of UNOS Registry data. *Clin Transplant* 2006; 20: 122–126.

63. **Magee CC.**
Transplantation across previously incompatible immunological barriers. *Transpl Int* 2006; 19: 87–97.

64. **Aydingoz SE, Takemoto SK, Pinsky BW, et al.**
The impact of human leukocyte antigen matching on transplant complications and immunosuppression dosage. *Hum Immunol* 2007; 68: 491–499.

65. **Roberts JP, Wolfe RA, Bragg-Gresham JL, et al.**
Effect of Changing the Priority for HLA Matching on the Rates and Outcomes of Kidney Transplantation in Minority Groups. *N Engl J Med* 2004; 350: 545–551.

66. **Takemoto S, Port FK, Claas FH, et al.**
HLA matching for kidney transplantation. *Hum Immunol* 2004; 65: 1489–1505.

67. **Moalic V.**
Comment est réalisé un typage HLA ? *Réanimation* 2008; 17: 407–411.

68. **Olerup O, Zetterquist H. HLA-**
DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: An alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue Antigens* 1992; 39: 225–235.

69. **Saiki RK, Walsh PS, Levenson CH, et al.**
Genetic analysis of amplified DNA with immobilized sequence-specific oligonucleotide probes. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86: 6230–6234.

70. **Cesbron-Gautier A, Simon P, Achard L, et al.**
[Luminex technology for HLA typing by PCR-SSO and identification of HLA antibody specificities]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2004; 62: 93–98.

71. **Moalic V, Ferec C. Typage HLA,**
méthodes d'analyses et applications cliniques. *Presse Médicale* 2005; 34: 1101–1108.

72. **Osowski LD, Jakubek J, Woronkowicz M, et al.**
The LUMINEX (TM) microbead array assay is an excellent sequence specific oligonucleotide probe (SSOP) method for HLA-A, B and DR antigen level typing. *Hum Immunol* 2003; 10: S97.

73. **Mao Q, Terasaki PI, Cai J, et al.**
Analysis of HLA Class I Specific Antibodies in Patients with Failed Allografts: *Transplantation* 2007; 83: 54–61.

74. **Moalic V, Mercier B, Ferec C.**
Technologie Luminex™ : principe, applications, et perspectives. *Immuno-Anal Biol Spéc* 2004; 19: 181–187.

75. **Antoine C.**
Les stratégies de greffe chez les patients immunisés ou hyperimmunisés. *Néphrologie Thérapeutique* 2008; 4: S174–S178.

76. **Kolopp-Sarda M-N, Malcus C, Kohler C.**
77. Immunologie de la transplantation : rejets et infections en transplantation d'organes solides. *Rev Francoph Lab* 2008; 2008: 23–30.
78. **Kumar Sah A.**
Complement Dependent Cytotoxicity-Cross Match (CDC-XM), https://fr.slideshare.net/slideshow/cdcxm-complement-dependent-cytotoxicity-crossmatch/242544348#1 (2021).
79. **Khodadadi L, Adib M, Pourazar A.**
Immunoglobulin class (IgG, IgM) determination by dithiothreitol in sensitized kidney transplant candidates. In: *Transplantation proceedings*. Elsevier, pp. 2813–2815.
80. **TEN HOOR GM, COOPMANS M, ALLEBES WA.**
Specificity and Ig class of preformed alloantibodies causing a positive crossmatch in renal transplantation: the implications for graft survival. *Transplantation* 1993; 56: 298–303.
81. **Legendre C, Anglicheau D, Loupy A, et al.**
TRANSPLANTATION RÉNALE CHEZ LES PATIENTS À « HAUT RISQUE IMMUNOLOGIQUE ».
82. **Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, et al.**
PLASMAPHERESIS AND INTRAVENOUS IMMUNE GLOBULIN PROVIDES EFFECTIVE RESCUE THERAPY FOR REFRACTORY HUMORAL REJECTION AND ALLOWS KIDNEYS TO BE SUCCESSFULLY TRANSPLANTED INTO CROSS-MATCH-POSITIVE RECIPIENTS: *Transplantation* 2000; 70: 887–895.
83. **Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al.**
Comparison of Combination Plasmapheresis/IVIg/ Anti-CD20 Versus High-Dose IVIg in the Treatment of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant* 2009; 9: 1099–1107.
84. Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie. Néphrologie. In: *Néphrologie*. Ellipses, 2018, p. 413.
85. **Brennan DC, Flavin K, Lowell JA, et al.**
A randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant Recipients1, 2. *Transplantation* 1999; 67: 1011–1018.
86. **Préville X, Flacher M, LeMauff B, et al.**
Mechanisms Involved in Antithymocyte Globulin Immunosuppressive Activity in a Nonhuman Primate Model 1. *Transplantation* 2001; 71: 460–468.
87. **Pescovitz MD.**
Rituximab, an Anti-CD20 Monoclonal Antibody: History and Mechanism of Action. *Am J Transplant* 2006; 6: 859–866.
88. **Clatworthy MR, Watson CJE, Plotnek G, et al.**
B-Cell-Depleting Induction Therapy and Acute Cellular Rejection. *N Engl J Med* 2009; 360: 2683–2685.
89. **Van Den Hoogen MWF, Kamburova EG, Baas MC, et al.**
Rituximab as Induction Therapy After Renal Transplantation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Efficacy and Safety. *Am J Transplant* 2015; 15: 407–416.

90. **Choquet S, Oertel S, LeBlond V, et al.**
Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Ann Hematol* 2007; 86: 599–607.

91. **Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, et al.**
Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clin Transplant* 2009; 23: 63–73.

92. **Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, et al.**
Plasmapheresis, CMV Hyperimmune Globulin, and Anti-CD20 Allow ABO-Incompatible Renal Transplantation Without Splenectomy. *Am J Transplant* 2004; 4: 1315–1322.

93. **Webster AC, Taylor RR, Chapman JR, et al.**
Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. Epub ahead of print 19 October 2005. DOI: 10.1002/14651858.CD003961.pub2.

94. **Noble S, Markham A.**
Cyclosporin: A Review of the Pharmacokinetic Properties, Clinical Efficacy and Tolerability of a Microemulsion-Based Formulation (Neoral®). *Drugs* 1995; 50: 924–941.

95. **Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, et al.**
Rational Development of LEA29Y (belatacept), a High-Affinity Variant of CTLA4-Ig with Potent Immunosuppressive Properties. *Am J Transplant* 2005; 5: 443–453.

96. **Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al.**
Costimulation Blockade with Belatacept in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 2005; 353: 770–781.

97. **Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, et al.**
Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2016; 374: 333–343.

98. **Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, et al.**
A Phase III Study of Belatacept-based Immunosuppression Regimens versus Cyclosporine in Renal Transplant Recipients (BENEFIT Study). *Am J Transplant* 2010; 10: 535–546.

99. **Archdeacon P, Dixon C, Belen O, et al.**
Summary of the US FDA Approval of Belatacept. *Am J Transplant* 2012; 12: 554–562.

100. **Webster AC, Ruster LP, McGee RG, et al.**
Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. Epub ahead of print 20 January 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD003897.pub3.

101. **Nashan B, Moore R, Amlot P, et al.**
Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *The Lancet* 1997; 350: 1193–1198.

102. **Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S, et al.**
A Randomized, Multicenter Study of Steroid Avoidance, Early Steroid Withdrawal or Standard Steroid Therapy in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2008; 8: 307–316.

103. **Ekberg H, Grinyó J, Nashan B, et al.**
Cyclosporine Sparing with Mycophenolate Mofetil, Daclizumab and Corticosteroids in Renal Allograft Recipients: The CAESAR Study. *Am J Transplant* 2007; 7: 560–570.

104. **Wagner M, Earley AK, Webster AC, et al.**
Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*; 2015. Epub ahead of print 3 December 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD007746.pub2.

105. **David KM, Morris JA, Steffen BJ, et al.**
Mycophenolate mofetil vs. azathioprine is associated with decreased acute rejection, late acute rejection, and risk for cardiovascular death in renal transplant recipients with pre-transplant diabetes. *Clin Transplant* 2005; 19: 279–285.

106. **Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, et al.**
Efficacy on Renal Function of Early Conversion from Cyclosporine to Sirolimus 3 Months After Renal Transplantation: Concept Study. *Am J Transplant* 2009; 9: 1115–1123.

107. **Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al.**
Sirolimus Therapy after Early Cyclosporine Withdrawal Reduces the Risk for Cancer in Adult Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 581–589.

108. **Lim WH, Eris J, Kanellis J, et al.**
A Systematic Review of Conversion From Calcineurin Inhibitor to Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors for Maintenance Immunosuppression in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2014; 14: 2106–2119.

109. **Clere N.**
Les immunosuppresseurs dans la prévention du rejet de greffe rénale. *Actual Pharm* 2019; 58: 26–30.

110. **Hulin A.**
Mécanismes moléculaires de l'activité des immunosuppresseurs actuels en transplantation : rôles du pharmacien. *Ann Pharm Fr* 2008; 66: 102–114.

111. **Knight SR, Morris PJ.**
Steroid Avoidance or Withdrawal After Renal Transplantation Increases the Risk of Acute Rejection but Decreases Cardiovascular Risk. A Meta-Analysis. *Transplantation* 2010; 89: 1–14.

112. **Thervet É, Zuber J, Sberro R, et al.**
Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. *Néphrologie Thérapeutique* 2011; 7: 566–581.

113. **Hertig A, Rondeau E.**
Immunomodulation dans la greffe rénale : ce qui a changé en 20 ans. *Réanimation* 2006; 15: 253–258.

114. **Danovitch GM.**
Handbook of kidney transplantation. Lippincott Williams & Wilkins, [114] Brick C, Atouf O, Benseffaj N, et al. Rejet de la greffe rénale : mécanisme et prévention. *Néphrologie Thérapeutique* 2011; 7: 18–26.

115. **Büchler M.**
Rôle des anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur ou non au cours de la dysfonction chronique du greffon rénal. *Néphrologie Thérapeutique* 2008; 4: S200-S203.

116. **Pelletier RP, Hennessy PK, Adams PW, et al.**
Clinical Significance of MHC-Reactive Alloantibodies that Develop after Kidney or Kidney-pancreas Transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 134-141.

117. **Mao Q, Terasaki P, Cai J, et al.**
Extremely High Association Between Appearance of HLA Antibodies and Failure of Kidney Grafts in a Five-Year Longitudinal Study. *Am J Transplant* 2007; 7: 864-871.

118. **Glotz D.**
Intérêt du monitoring du rejet aigu médié par anticorps post-transplantation ? *Néphrologie Thérapeutique* 2008; 4: S8-S12.

119. **Mizutani K, Terasaki P, Hamdani E, et al.**
The Importance of Anti-HLA-Specific Antibody Strength in Monitoring Kidney Transplant Patients. *Am J Transplant* 2007; 7: 1027-1031.

120. **Seveso M, Bosio E, Ancona E, et al.**
De novo Anti-HLA Antibody Responses after Renal Transplantation: Detection and Clinical Impact. In: Remuzzi G, Chiaramonte S, Perico N, et al. (eds) *Contributions to Nephrology*. Basel: KARGER, pp. 87-98.

121. **Noël L-H, Legendre C.**
Intérêt des biopsies systématiques du greffon rénal ? *Néphrologie Thérapeutique* 2008; 4: S18-S24.

122. **Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, et al.**
International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44: 411-422.

123. **Anglicheau D, Zuber J, Martinez F, et al.**
Transplantation rénale: réalisation et complications. *EMC Néphrologie Paris Elsevier Masson*.

124. **Rotman S, Collins AB, Colvin RB.**
C4d deposition in allografts: current concepts and interpretation. *Transplant Rev* 2005; 19: 65-77.

125. **Tinckam KJ, Chandraker A.**
Mechanisms and Role of HLA and non-HLA Alloantibodies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 404-414.

126. **Jianghua C, Wenqing X, Huiping W, et al.**
C4d as a significant predictor for humoral rejection in renal allografts. *Clin Transplant* 2005; 19: 785-791.

127. **Ghisdal L, Touchard G, Goujon J-M, et al.**
Premier épisode de rejet aigu après transplantation rénale : étude des caractéristiques histopathologiques en fonction du risque immunologique du patient. *Néphrologie Thérapeutique* 2008; 4: 173-180.

128. **Nickeleit V, Zeiler M, Gudat F, et al.**
Detection of the Complement Degradation Product C4d in Renal Allografts: Diagnostic and Therapeutic Implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 242–251.

129. **Watschinger B, Pascual M.**
Capillary C4d Deposition as a Marker of Humoral Immunity in Renal Allograft Rejection. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2420–2423.

130. **Pirklbauer M, Berger M, Boban MD, et al.**
The Tangential Extraperitoneal Retrorenal Approach in Kidney Transplant Biopsy: An Observational Study to Assess Complication and Adequacy Rates. *Transpl Int* 2022; 35: 10068.

131. **Terasaki PI.**
Humoral Theory of Transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 665–673.

132. **Hawthorne W.**
Moving Islet Cell Xenotransplantation to the Clinic. In: Miyagawa S (ed) *Xenotransplantation - New Insights*. InTech. Epub ahead of print 12 July 2017. DOI: 10.5772/intechopen.69379.

133. **Matas A, Scheinman J, Rattazzi L, et al.**
Immunopathological studies of the ruptured human renal allograft. *Transplantation* 1976; 22: 420–426.

134. **Khurram N, Randhawa P, Nalesnik M, et al.**
Moderate Acute Rejection. *Transplant Pathology Internet Services*, https://tpis.upmc.com/changeBody.cfm?url=/tpis/GU/G00024h.jsp (2009).

135. **Sağlam A.**
Acute / chronic active T cell mediated rejection. *PathologyOutlines*, https://www.pathologyoutlines.com/topic/kidneyacutechroniccellularrejection.html (2021, accessed 24 September 2024).

136. **Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, et al.**
Acute Humoral Rejection in Kidney Transplantation: II. Morphology, Immunopathology, and Pathologic Classification. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 779–787.

137. **Mauiyyedi S, Colvin RB.**
Humoral rejection in kidney transplantation: new concepts in diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 609–618.

138. **Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, et al.**
Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* 2001; 71: 652–658.

139. **Najafian B, Fogo AB, Lusco MA, et al.**
AJKD Atlas of Renal Pathology: Acute Antibody-Mediated Rejection. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: e39–e40.

140. **Haas M, Sis B, Racusen LC, et al.**
Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-Negative Antibody-Mediated Rejection and Antibody-Associated Arterial Lesions. *Am J Transplant* 2014; 14: 272–283.

141. **Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al.**
The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2018; 18: 293–307.

142. **Regele H, Exner M, Watschinger B, et al.**
Endothelial C4d deposition is associated with inferior kidney allograft outcome independently of cellular rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2058–2066.

143. **Herzenberg AM, Gill JS, Djurdjev O, et al.**
C4d Deposition in Acute Rejection: An Independent Long-Term Prognostic Factor. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 234–241.

144. **Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al.**
Rituximab and Intravenous Immune Globulin for Desensitization during Renal Transplantation. *N Engl J Med* 2008; 359: 242–251.

145. **Stegall MD, Gloor J, Winters JL, et al.**
A Comparison of Plasmapheresis Versus High-Dose IVIG Desensitization in Renal Allograft Recipients with High Levels of Donor Specific Alloantibody. *Am J Transplant* 2006; 6: 346–351.

146. **Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW.**
The emerging role of rituximab in organ transplantation. *Transpl Int* 2006; 19: 621–628.

147. **Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, et al.**
Rituximab as Treatment for Refractory Kidney Transplant Rejection. *Am J Transplant* 2004; 4: 996–1001.

148. **Moll S, Pascual M.**
Humoral Rejection of Organ Allografts. *Am J Transplant* 2005; 5: 2611–2618.

149. **Rocha PN, Butterly DW, Greenberg A, et al.**
Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection1. *Transplantation* 2003; 75: 1490–1495.

150. **Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, et al.**
Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 83: 1277–1280.

151. **Cornell LD, Colvin RB.**
Chronic allograft nephropathy: *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 229–234.

152. **Tilney N, Whitley W, Diamond J.**
Chronic rejection-An undefined conundrum. *Transplantation* 1991; 52: 389–398.

153. **Vathsala A, Verani R, Schoenberg L, et al.**
Proteinuria in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 35–40.

154. **Kasiske BL.**
Clinical correlates to chronic renal allograft rejection. *Kidney Int Suppl* 1997; 71–74.

155. **Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, et al.**
Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996; 49: 518–524.

156. **Woo YM, Gill JS, Johnson N, et al.**
The advanced age deceased kidney donor: Current outcomes and future opportunities. *Kidney Int* 2005; 67: 2407–2414.

157. **Modena F.**
Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection. *Transplantation* 1991; 52: 239–244.

158. **Brazy PC, Pirsch JD, Belzer FO.**
Factors Affecting Renal Allograft Function in Long-Term Recipients. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 558–566.

159. **Hariharan S, Mcbride MA, Cherikh WS, et al.**
Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; 62: 311–318.

160. **Siddiqi N, McBride MA, Hariharan S.**
Similar risk profiles for post-transplant renal dysfunction and long-term graft failure: UNOS/OPTN database analysis. *Kidney Int* 2004; 65: 1906–1913.

161. **Rabant M, Bruneval P, Van Huyen J-PD.**
Anatomopathologie du rejet de greffe humoral en transplantation rénale et cardiaque. *Rev Francoph Lab* 2014; 2014: 41–49.

162. **Haas M.**
The relationship between pathologic lesions of active and chronic antibody-mediated rejection in renal allografts. *Am J Transplant* 2018; 18: 2849–2856.

163. **Al Zahrani RA, Al Harthi FK, Irfan Butt F, et al.**
The Effect of Body Mass Index on the Degree of Renal Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy - A Retrospective Case-Control Study. *Cureus*. Epub ahead of print 2 September 2022. DOI: 10.7759/cureus.28694.

164. **Gjertson DW.**
Survival trends in long-term first cadaver-donor kidney transplants. *Clin Transpl* 1991; 225–235.

165. **Knechtle SJ, Pirsch JD, D'Alessandro AM, et al.**
Renal transplantation at the University of Wisconsin in the cyclosporine era. *Clin Transpl* 1993; 211–218.

166. **Bradley BA, Gilks WR, Gore SM.**
A preliminary analysis of late renal allograft failure. *Clin Transpl* 1989; 175–183.

167. **Gupta KL, Pattanashetti N, Ramachandran R, et al.**
Renal Transplant and Its Outcomes: Single-Center Experience From India. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant* 2019; 17: 78–82.

168. **Raoundi O.**
Résultats de la transplantation rénale à partir de donneurs vivants: expérience du CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc. *Néphrologie Thérapeutique* 2016; 12: 393–394.

169. **Chebil M, Abdallah TB.**
Thirty years of experience at the first tunisian kidney transplant center. *Exp Clin Transplant* 2017; 1: 84–89.

170. **Bourquia A.**
Etat actuel du traitement de l'insuffisance rénale chronique au Maroc. *Néphrologie Genève* 1999; 20: 75–80.

171. **Potluri VS, Parikh CR, Hall IE, et al.**
Validating Early Post-Transplant Outcomes Reported for Recipients of Deceased Donor Kidney Transplants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 324–331.

172. **Senev A, Ray B, Lerut E, et al.**
The Pre-Transplant Non-HLA Antibody Burden Associates With the Development of Histology of Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Front Immunol* 2022; 13: 809059.

173. **Lohéac C, Aubert O, Loupy A, et al.**
Étude des étiologies spécifiques de perte des greffons rénaux: place du rejet médié par les anticorps et approche en population. *Néphrologie Thérapeutique* 2018; 14: S39–S50.

174. **Wu K, Budde K, Lu H, et al.**
The Severity of Acute Cellular Rejection Defined by Banff Classification Is Associated With Kidney Allograft Outcomes. *Transplantation* 2014; 97: 1146–1154.

175. **Rao PS, Merion RM, Ashby VB, et al.**
Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation* 2007; 83: 1069–1074.

176. **Asserraji M, Maoujoud O, Belarbi M, et al.**
[Epidemiological profile of end stage renal disease at the Military Hospital in Rabat, Morocco]. *Pan Afr Med J* 2015; 20: 439.

177. **Malheiro J, Tafulo S, Dias L, et al.**
Analysis of preformed donor-specific anti-HLA antibodies characteristics for prediction of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Transpl Immunol* 2015; 32: 66–71.

178. **Almisfer AK, Qasim SS, Alqahtani MA, et al.**
Incidence Rate and Predictors of Delayed Graft Function Among Adult Kidney Transplant Recipients at a Tertiary Care Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Cureus*. Epub ahead of print 12 May 2021. DOI: 10.7759/cureus.14985.

179. **Bahadi A, Rafik H, Sobhi A, et al.**
LA TRANSPLANTATION RENALE A L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V DE RABAT: EVOLUTION ET COMPLICATIONS. *Rev Marocaine Santé Publique*; 8, https://revues.imist.ma/index.php/RMSP/article/view/12272 (2021, accessed 5 August 2024).

180. **Sambuis C, Dugardin F, Barbier S, et al.**
Analyse monocentrique et rétrospective des complications vasculaires de la transplantation rénale sur cinq années. *Prog En Urol* 2010; 20: 40–48.

181. **Bayoud Y, Nanfack MK, Marchand C, et al.**
Impact de l'obésité sur la fonction rénale à 1 an chez les transplantés rénaux: expérience mono centrique. *Prog En Urol* 2014; 24: 1063–1068.

182. **Basiri A, Taheri M, Khoshdel A, et al.**
Living or deceased-donor kidney transplant: the role of psycho-socioeconomic factors and outcomes associated with each type of transplant. *Int J Equity Health* 2020; 19: 79.

183. **El Mountahi F, Houmaid Z, Aazair N, et al.**
La greffe rénale à partir de donneur vivant au Maroc: expérience multicentrique. *Néphrologie Thérapeutique* 2014; 10: 388.

184. **Haddiya I, Skalli Z, Benamar L, et al.**
Les complications chirurgicales de la transplantation rénale à partir du donneur vivant: expérience du CHU Ibn Sina de Rabat. *Pan Afr Med J*; 6, https://www.ajol.info/index.php/pamj/article/view/69092 (2010, accessed 6 August 2024).

185. **Guedri Y, Dammak N, Sahtout W, et al.**
Impact de la technique de dialyse sur l'évolution post-greffe et la survie du greffon rénal. *Néphrologie Thérapeutique* 2015; 11: 294–295.

186. **Meier-Kriesche H-U, Kaplan B.**
Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: A paired donor kidney analysis: 1. *Transplantation* 2002; 74: 1377–1381.

187. **Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, et al.**
Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1358–1364.

188. **Aubert O.**
Résultats des transplantations rénales réalisées à partir de donneurs à critères élargis: expérience multicentrique sur 10 années de greffe, https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=0bbb5e3f1cb6b7449b307acd81b9477b151838c2 (accessed 8 August 2024).

189. **Kernig K, Albrecht V, Dräger D-L, et al.**
Predictors of Delayed Graft Function in Renal Transplantation. *Urol Int* 2022; 106: 512–517.

190. **Da Silva CK, Meinerz G, Bruno RM, et al.**
Late impact of preformed anti-HLA antibodies on kidney graft outcome. *Transpl Immunol* 2019; 55: 101212.

191. **Willicombe M, Brookes P, Santos-Nunez E, et al.**
Outcome of Patients with Preformed Donor-Specific Antibodies Following Alemtuzumab Induction and Tacrolimus Monotherapy. *Am J Transplant* 2011; 11: 470–477.

192. **Lee S, Kim J, Shin M, et al.**
Comparison of Outcomes of Living and Deceased Donor Kidney Grafts Surviving Longer Than 5 Years in Korea. *Transplant Proc* 2010; 42: 775–777.

193. **Brick C, Atouf O, Essakalli M.**
Suivi immunologique en transplantation rénale : 13 ans d'expérience d'un laboratoire d'histocompatibilité marocain. *Transfus Clin Biol* 2016; 23: 86–94.

194. **Oweira H, Ramouz A, Ghamarnejad O, et al.**
Risk Factors of Rejection in Renal Transplant Recipients: A Narrative Review. *J Clin Med* 2022; 11: 1392.

195. **Rota-Musoll L, Brigidi S, Molina-Robles E, et al.**
An intersectional gender analysis in kidney transplantation: women who donate a kidney. *BMC Nephrol* 2021; 22: 59.

196. **Fidler SJ, Irish AB, Lim W, et al.**
Pre-transplant donor specific anti-HLA antibody is associated with antibody-mediated rejection, progressive graft dysfunction and patient death. *Transpl Immunol* 2013; 28: 148-153.

197. **Ge F, Huang T, Yuan S, et al.**
Gender issues in solid organ donation and transplantation. *Ann Transpl* 2013; 18: 14.

198. **Zeier M, Do B, Opelz G, et al.**
The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2570-2576.

199. **Puoti F, Ricci A, Nanni-Costa A, et al.**
Organ transplantation and gender differences: a paradigmatic example of intertwining between biological and sociocultural determinants. *Biol Sex Differ* 2016; 7: 35, s13293-016-0088-4.

200. **Gaillard F, Courbebaisse M.**
Évaluation de la fonction rénale chez les donneurs vivants de rein. *Néphrologie Thérapeutique* 2018; 14: S67-S72.

201. **Claas FH, Dankers MK, Oudshoorn M, et al.**
Differential immunogenicity of HLA mismatches in clinical transplantation. *Transpl Immunol* 2005; 14: 187-191.

202. **Lefaucheur C, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, et al.**
Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 324-331.

203. **Caro-Oleas JL, González-Escribano MF, Gentil-Govantes MÁ, et al.**
Clinical relevance of anti-HLA donor-specific antibodies detected by Luminex assay in the development of rejection after renal transplantation. *Transplantation* 2012; 94: 338-344.

204. **Michielsen LA, Wisse BW, Kamburova EG, et al.**
A paired kidney analysis on the impact of pre-transplant anti-HLA antibodies on graft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 1056-1063.

205. **Kamburova EG, Wisse BW, Joosten I, et al.**
Differential effects of donor-specific HLA antibodies in living versus deceased donor transplant. *Am J Transplant* 2018; 18: 2274-2284.

206. **Heilman RL, Mathur A, Smith ML, et al.**
Increasing the use of kidneys from unconventional and high-risk deceased donors. *Am J Transplant* 2016; 16: 3086-3092.

207. **Kulu Y, Fathi P, Golriz M, et al.**
Impact of surgeon's experience on vascular and haemorrhagic complications after kidney transplantation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 57: 139-149.

208. **Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, et al.**
Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2995-3003.

209. **El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, et al.**
Identifying Specific Causes of Kidney Allograft Loss. *Am J Transplant* 2009; 9: 527–535.
210. Group KDIGO (KDIGO) TW. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2009; 9: S1–S155.
211. **Oblak M, Mlinšek G, Kojc N, et al.**
Spot urine protein excretion in the first year following kidney transplantation associates with allograft rejection phenotype at 1-year surveillance biopsies: an observational national-cohort study. *Front Med* 2021; 8: 781195.
212. **Moreso F, Carrera M, Goma M, et al.**
Early subclinical rejection as a risk factor for late chronic humoral rejection. *Transplantation* 2012; 93: 41–46.
213. **Wiebe C, Nevins TE, Robiner WN, et al.**
The Synergistic Effect of Class II HLA Epitope-Mismatch and Nonadherence on Acute Rejection and Graft Survival. *Am J Transplant* 2015; 15: 2197–2202.
214. **Sellarés J, De Freitas DG, Mengel M, et al.**
Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012; 12: 388–399.
215. **Moreso F, Ibernon M, Goma M, et al.**
Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. *Am J Transplant* 2006; 6: 747–752.
216. **Nevins TE, Robiner WN, Thomas W.**
Predictive patterns of early medication adherence in renal transplantation. *Transplantation* 2014; 98: 878–884.
217. **Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Zuber J, et al.**
Combined posttransplant prophylactic IVIg/anti-CD 20/plasmapheresis in kidney recipients with preformed donor-specific antibodies: a pilot study. *Transplantation* 2010; 89: 1403–1410.
218. **Bailly E, Ville S, Blancho G, et al.**
An extension of the RITUX-ERAH study, multicenter randomized clinical trial comparing rituximab to placebo in acute antibody-mediated rejection after renal transplantation. *Transpl Int* 2020; 33: 786–795.
219. **Betjes MGH, Roelen DL, Van Agteren M, et al.**
Causes of Kidney Graft Failure in a Cohort of Recipients With a Very Long-Time Follow-Up After Transplantation. *Front Med* 2022; 9: 842419.
220. **Joosten SA, Sijpkens YWJ, Van Kooten C, et al.**
Chronic renal allograft rejection: Pathophysiologic considerations. *Kidney Int* 2005; 68: 1–13.
221. **Hand BN, Hyer JM, Schenk A, et al.**
Comparing Kidney Transplant Rates and Outcomes Among Adults With and Without Intellectual and Developmental Disabilities. *JAMA Surg* 2023; 158: 386.
222. **Pinto-Ramirez J, Garcia-Lopez A, Salcedo-Herrera S, et al.**
Risk factors for graft loss and death among kidney transplant recipients: A competing risk analysis. *PLOS ONE* 2022; 17: e0269990.

قسم الطبيب

أقْسِم بِالله العَظِيم

أن أراقبَ الله في مِهْنَتِي.

وأن أصُونَ حياة الإنسان في كآفّةِ أطوَارهَا في كل الظروف والأحَوال باذلا وسْعِي في استنقاذها مِن الهَلاكِ والمرَضِ والألَم والقَلَق.

وأن أحفَظَ لِلنَاسِ كرَامَتهُم، وأسْتر عَوْرَتهُم، وأكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ عَلى الدوَام من وسائِل رحمة الله، باذلا رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسَخِّرَه لِنَفْعِ الإِنْسَان لا لأذَاه.

وأن أُوَقّرَ مَن عَلَّمَني، وأعَلّمَ مَن يصغرني، وأكون أخا لِكُلّ زَميلٍ في المِهنَةِ الطِّبّيَة مُتعَاونِينَ عَلى البرّ والتقوى.

وأن تكون حياتي مِصْدَاق إيماني في سِرّي وَعَلانيَتي، نَقِيَّة مِمّا يشينها تجَاهَ الله وَرَسُولِهِ وَالمؤمِنين.

والله على ما أقول شهيد

كليـــــــة الـطـب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

سنة 2024 الأطروحة رقم 182

المضاعفات المناعية لزراعة الكلى

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2024/10/14

من طرف

السيد: محمد زكرياء بنشقرون

المزداد في 12 يناير 1999 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

زراعة الكلى – رفض – مثبطات المناعة – فقدان الطعم

اللجنة

السيدة	إ. العواد أستاذة في أمراض الكلى	الرئيسة
السيدة	م. شتاتي أستاذة في أمراض الكلى	المشرفة
السيد	ز. الدحامي أستاذ في جراحة المسالك البولية	الحكام
السيد	إ. آدمو أستاذ في علم المناعة	
السيد	م. السراجي أستاذ في أمراض الكلى	