People's Democratic Republic of Algeria
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministry of Higher Education and Scientific Research

Badji Mokhtar – Annaba University
Faculty of Medicine
Medicine department

جامعة باجي مختار
كلية الطب
قسم الطب

Mémoire pour l'obtention de Doctorat en Médecine

PREVALENCE DES COMPLICATIONS VIRALES POST TRANSPLANTATIONS RENALE

Présenté par : - HARID Hadia
- HAMZAOUI Ines
Encadré par : Pr TRIMA

Année universitaire :2026-2027

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أدوارها، في كل الظروف والأحوال، باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق

وأن أحفظ للناس كرامتهم وأستر عوراتهم وأكتم سرهم، وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد والصالح والطاطئ

وأن أثابر على طلب العلم أسخره لنفع الإنسان لا لأذاه وأن أوقر من علمني وأعلم من يصغرني وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية في نطاق البر والتقوى، وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي نقياً مما يشيننني أمام الله ورسوله والمؤمنين

والله على ما أقول شهيد

Le serment d’Hippocrate

“Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité. J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission.

Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité. Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque.”

Remerciements

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre encadreur **professeur TRIMA**, pour sa disponibilité, ses précieux conseils, son accompagnement et son soutien tout au long de la réalisation de ce mémoire. Son expertise, sa patience et sa rigueur scientifique nous ont guidées à chaque étape de ce travail. Nous la remercions sincèrement pour le temps qu'elle nous a consacré, ses encouragements ainsi que la confiance qu'elle nous a accordée. Qu'elle trouve ici l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

Nous adressons également nos sincères remerciements à toute l'équipe **du service de néphrologie, Dialyse et transplantation** à sa tête le **Professeur Rahmouni**, pour l'accueil chaleureux, la disponibilité, la bienveillance et la précieuse collaboration.

Dédicaces

Avant tout, je remercie Dieu le Tout-Puissant de m'avoir accordé la santé, la force et la persévérance nécessaires pour mener ce travail à son terme.

Je souhaite dédier ce mémoire aux personnes les plus précieuses de ma vie.

À ma chère mère, **Mehimdet Ghania**,

Tu es la lumière qui a éclairé mon chemin et la force qui m'a permis d'avancer malgré les difficultés. Merci pour ton amour infini, tes encouragements, ta tendresse et tous les sacrifices que tu as accomplis pour mon bonheur et ma réussite. Derrière chacune de mes réussites se trouvent tes prières, ta patience et ton soutien indéfectible. Je suis infiniment reconnaissante pour tout ce que tu m'as donné.

À mon père, **Harid Tahar**,

Merci d'avoir toujours été un modèle de courage, de travail et de persévérance. Tes conseils, ta confiance et les valeurs que tu m'as transmises m'ont guidée tout au long de mon parcours. Tu m'as appris à croire en moi et à ne jamais abandonner face aux obstacles. Je te remercie pour tous les efforts que tu as consentis afin de me permettre d'atteindre mes objectifs.

À vous deux, merci d'avoir été mon refuge dans les moments de doute et ma plus grande source de motivation. Je vous aime de tout mon cœur

À mes chères sœurs, **Warda, Yamina, Soumia et Zineb**, merci pour votre présence constante, votre soutien indéfectible, vos encouragements et tout l’amour que vous m’avez apporté tout au long de mon parcours ; votre confiance en moi a toujours été une source de force et de motivation, je vous aime profondément**.**

Merci du fond du cœur à mon frère **Ali** et à mes beaux-frères **Toufik, Fatah, Khaled et Sabri.** Votre aide et votre présence constante à mes côtés me sont infiniment précieuses.

À toutes mes nièces et neveux, merci pour votre affection et votre présence qui m'ont accompagnée avec beaucoup de bonheur et de force, et une pensée toute particulière à **Sirine,** qui a été pour moi une véritable source de joie et de tendresse tout au long de mon parcours.

À ma chère cousine **Kawther**, qui a été pour moi comme une sœur, merci pour ton amour et ton soutien.

À mes grands-parents, qui ont toujours occupé une place très spéciale dans ma vie, merci pour votre amour, votre sagesse et votre soutien que leur âme repose en paix.

Un immense merci à ma chère binôme **Hamzaoui Ines** pour sa précieuse aide, sa motivation constante et la belle collaboration que nous avons partagée. Je lui souhaite beaucoup de succès et d'épanouissement dans la suite de son parcours.

Harid Hadia

DIEU TOUT PUISSANT MERCI D'ETRE TOUJOURS AU PRES DE MOI

Avec un énorme plaisir ; un cœur ouvert et une immense joie ; que je dédie mon modeste travail a :

La mémoire de ma très chère mère **CHAOUCH RAMDA**, Sans toi, je n'aurais jamais pu arriver jusqu'ici. Ce mémoire est le fruit de ton amour inconditionnel, de tes innombrables sacrifices, de ton soutien et de tes encouragements qui ne m'ont jamais quittée, jusqu'aux derniers instants de ta vie. Tu as toujours cru en moi, même lorsque je doutais de moi-même. Ton absence est une douleur immense, mais ta force, tes valeurs et ton amour continueront de guider chacun de mes pas.

Mon très cher père HAMZAOUI **ABDELHAMID** je te remercie pour tous les sacrifices que tu as consentis afin de me permettre d'atteindre ce jour. Merci pour ton soutien indéfectible, ta patience, tes encouragements et ta confiance en moi tout au long de mon parcours.

A ma très chère sœur **HAMZAOUI MERIEM** ; tu as été un soutien indispensable tout au long de ce parcours. Sans toi ; il aurait été beaucoup plus difficile d'arriver jusqu'ici. Merci pour ton aide précieuse ; tes encouragements et la force que tu m'as donnée dans les moments les plus difficiles.

À ma chère binôme **HARID HADIA** ; Merci d'avoir partagé avec moi la réalisation de ce mémoire. J'ai beaucoup apprécié ton sérieux, ta rigueur, ton respect et ta gentillesse. Je te souhaite beaucoup de réussite pour la suite.

HAMZAOUI INES

Table des matières

Serment

Remerciement

Dédicace

Liste des abréviations

Listes des figures

Introduction……...01

Objectifs……03

Partie théorique

I. Historique…..……05

II. Données épidémiologiques……..……07

III. Traitement immunosuppresseur

- Mécanismes d'action des immunosuppresseurs……09
- Stratégies immunosuppressives……..……11

IV. Principales complications post transplantation

A. Cardiovasculaires……..……..12

B. Immunologiques…….. ……14

C. Infectieuses……..……15

- Chronologie des infections en post transplantation…….16

Les infections virales

I. Infection au cytomégalovirus humain

1. Définition..……19

2. Facteur de risque……..19

3. Physiopathologie……21

4. manifestation clinque……22

5. Diagnostic……23

6. Prise en charge……24

7. pronostic…… ……..…26

II. Infection à Epstein Barr Virus

1. Définition……28

2. Facteur de risque……29

3. Physiopathologie……29

4. manifestation clinque……..31

5. Diagnostic……32

6. Prise en charge……35

7. pronostic……38

III. Infection à BK virus

1. Définition……40

2. Facteur de risque……40

3. Physiopathologie……..……..41

4. manifestation clinque……..43

5. Diagnostic……45

6. Prise en charge……47

7. pronostic……49

IV. Infection au parvovirus B19

1. Définition……52

2. Facteur de risque……52

3. Physiopathologie……53

4. manifestation clinque……54

5. Diagnostic……55

6. Prise en charge……56

7. pronostic……58

V. Infection à l'Herpès simplex virus

1. Définition……60

2. Facteur de risque……60

3. Physiopathologie……61

4. manifestation clinque……62

5. Diagnostic……63

6. Prise en charge……65

7. pronostic……67

VI. Infection à l'Adénovirus……69

VII. Infection au VIH……74

VIII. Infection au virus de la varicelle et du zona……79

IX. Infection au virus de l'Hépatite B et C……84

Partie pratique

I. Matériel et méthode……93

1. Type de l'étude……93

2. Population étudiée……93

3. Source d'information……93

4. Recueil des données……..……93

5. Fiche technique……94

II. Résultats et commentaires……..……98

III. Discussion……114

IV. Conclusion……..……118

Liste des abréviations

- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **ARN** : Acide ribonucléique
- **ATG** : Anti-thymocyte globulin
- **BK** : BK Virus
- **BKV** : BK Virus
- **BKVAN** : BK Virus–Associated Nephropathy
- **CHU** : Centre hospitalo-universitaire
- **CMV** : Cytomégalovirus
- **CMVH** : Cytomégalovirus humain
- **CRP** : C-Reactive Protein
- **CT** : Computed Tomography (scanner)
- **DFG** : Débit de filtration glomérulaire
- **DNA** : Deoxyribonucleic Acid
- **EBER** : Epstein-Barr virus Encoded RNA
- **EBNA** : Epstein-Barr Nuclear Antigen
- **EBV** : Epstein-Barr Virus
- **ECIL** : European Conference on Infections in Leukemia
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **HHV** : Human Herpes Virus
- **HHV-4** : Human Herpes Virus type 4
- **HIV** : Human Immunodeficiency Virus
- **HLA** : Human Leukocyte Antigen
- **HSV** : Herpes Simplex Virus
- **HSV-1** : Herpes Simplex Virus type 1
- **HSV-2** : Herpes Simplex Virus type 2
- **IgG** : Immunoglobuline G
- **IgM** : Immunoglobuline M
- **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- **IG IV** : Immunoglobulines intraveineuses
- **PCR** : Polymerase Chain Reaction
- **PTLD** : Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder
- **SNC** : Système nerveux central

Liste des figures

Figure 01 : Saint Côme et Saint Damian en train de réaliser une transplantation de la jambe……...…05

Figures02 : Greffes réalisées toutes modalités (DV, EME) ……..08

Figures03 : Mécanismes d'action des immunosuppresseurs, tiré de Halloran et al ; NEJM 2004 ……...….11

Figure 04 : Chronologie des infections en post transplantation (72)…… 16

Figures 05 : Physiopathologie de l'infection et CMV.D'après Mazeron……21

Figure 06 : Aspect histologique d'une infection à CMV montrant des inclusions intranucléaires caractéristiques en « œil de hibou »……24

Figure 07 : Observation en microscopie électronique de particules du virus Epstein-Barr (EBV)……..……28

Figure 08 : Réponse immunitaire aux lymphocytes B infectés par l'EBV et développement de la PTLD sous immunosuppression……30

Figure 09 : Aspect histopathologique d'une maladie lymphoprolifération post-transplantation (PTLD) sur biopsie du greffon rénal, montrant une infiltration lymphoïde diffuse avec effacement de l'architecture rénale normale (coloration H&E)……33

Figure 10 : Aspect tomodensitométrique d'une maladie lymphoprolifération post-transplantation (PTLD) localisée au greffon rénal : masse rénale solide hypodense au pôle inférieur du rein transplanté……..34

Figure 11 : Mécanismes physiopathologiques de l'infection à polyomavirus BK (BKPyV) et de son intégration virale dans la cellule hôte……42

Figure 12 : Aspects histopathologiques caractéristiques de la néphropathie associée au BK polyomavirus dans le greffon rénal……46

Figure 13 : Physiopathologie de l'infection par le parvovirus B19 et mécanismes de la réponse immunitaire……..……...53

Figure 14 : Physiopathologie de l'infection par le virus Herpès simplex de type 1 (HSV-1) : infection primaire, latence neuronale et réactivation……62

Figure 15 : Biopsie rénale d'un greffon infecté par le virus Herpes simplex de type 2 (HSV-2), montrant des lésions cytopathiques et un marquage immunohistochimique positif……64

Figure 16 : Physiopathologie cellulaire et cycle infectieux de l'adénovirus……..69

Figure 17 : Analyse histologique d'une biopsie de greffon rénal objectivant une néphrite tubulo-interstitielle à adénovirus……..……71

Figure 18 : Cycle de réplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans le lymphocyte T CD4+……74

Figure 19 : Plaque de microtitration d'un test ELISA de dépistage du VIH……..76

Figure 20 : Structure du virus Varicelle-Zona……79

Figure 21 : Évolution des lésions cutanées de la varicelle au cours du temps……80

Figure 22 : Cycle de réplication du virus de l'hépatite B (VHB) dans l'hépatocyte……85

Figure 23 : Réponse immunitaire innée et adaptative induite par l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC)……...88

Figure 24 : Évolution histologique des différents stades de la fibrose hépatique (S0 à S3)……89

Introduction

La transplantation rénale est aujourd'hui une thérapeutique incontournable pour les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale. Elle améliore significativement la qualité de vie et la survie à long terme comparée à la dialyse. Cependant, cette intervention médicale majeure expose le receveur à de nombreuses complications, parmi lesquelles les infections occupent une place prépondérante. En raison du traitement immunosuppresseur nécessaire pour prévenir le rejet du greffon, le système immunitaire du patient est affaibli, créant un terrain favorable au développement d'infections, notamment virales (01). Les infections virales représentent un défi clinique majeur post-transplantation rénale. Elles peuvent entraîner des morbidités importantes, compromettre la fonction du greffon, voire engager le pronostic vital du patient. Parmi les virus les plus fréquemment impliqués figurent le cytomégalovirus (CMV), BK virus, le virus Epstein-Barr (EBV), et d'autres agents viraux opportunistes. La diversité des virus impliqués, leurs mécanismes d'infection, ainsi que la complexité de leur diagnostic et prise en charge, nécessitent une vigilance accrue et une optimisation des stratégies de prévention, de dépistage et de traitement.

À l'échelle internationale, de nombreuses études ont permis de mieux comprendre le profil de ces infections, leurs facteurs de risque et les stratégies prophylactiques adaptées. Cependant, au niveau national, le manque d'études spécifiques limite la connaissance précise de leur épidémiologie et des particularités locales, ce qui freine le développement de protocoles optimisés adaptés au contexte local d'où l'importance de notre travail qui a pour objectif de déterminer la prévalence réelle des infections virales et leurs facteurs de risque chez les transplantés rénaux suivis au niveau du service de néphrologie CHU Annaba.

Objectifs

- **Objectif principal :**

✓ Déterminer la prévalence des complications virales chez les transplantés rénaux suivis au service de néphrologie CHU Annaba.

- **Objectifs secondaires :**

✓ Identifier les facteurs de risque prédisposant aux infections virales après transplantation rénale.

✓ Evaluer l'impact des complications virales sur la fonction du greffon.

Partie théorique

I. Historique :

La transplantation d'organe est un rêve légendaire dont les premières tentatives remontent à l'Antiquité, mais elles étaient souvent mythiques ou expérimentales (02).

Au 3ème Siècle : la première représentation du don d'organes : une fresque de Fra Angelico représentant la greffe d'une jambe au Diacre Giustiniano par Saint Côme et Saint Damien : la jambe de Giustiniano était atteinte d'un cancer. Saint Côme et Saint Damien amputèrent le membre malade et le remplacèrent par celui d'un éthiopien récemment décédé.



Figure 01 : Saint Côme et Saint Damian en train de réaliser une transplantation de la jambe (03).

1947 : Tentative de transplantation à partir d'un donneur décédé :

A Boston, le Dr David Hume reçoit une jeune femme en insuffisance rénale aiguë à la suite d'un avortement. Le rein produit de l'urine, la malade se réveille, ses propres reins reprennent peu à peu leurs fonctions tandis que le greffon cesse les siennes et est retiré. La jeune femme a passé le cap critique et a été sauvée.

1951 : Greffe d'un rein de cadavre :

A Chicago, Richard Lawler greffe avec succès un rein de cadavre à une femme atteinte de polykystose. La malade survit pendant six mois.

En France, la même année, René Küss, avec Charles Dubost et Marceau Servelle, mettent au point une technique chirurgicale permettant de placer le greffon dans la fosse iliaque (04)

1952 : première tentative de greffe du rein à partir d'un donneur vivant,

Jean Hamburger et son équipe transplantent le rein gauche d'une femme dans la fosse iliaque droite de son fils.

L'opération est un succès, le rein fonctionne immédiatement. Pourtant, le greffon cessera progressivement de fonctionner, pour aboutir, vingt et un jours plus tard, à un rejet. (05)

1954 : La première greffe de rein réussie entre jumeaux identiques a été réalisée par le Dr. Joseph Murray à Boston. (02)

21 ème siècle : Les avancées en immunosuppression et en techniques chirurgicales ont considérablement amélioré les taux de réussite et la qualité de vie des patients transplantés.

En Algérie :

La réalisation de la première transplantation rénale à partir de donneur vivant apparenté en Algérie a eu lieu en Juin 1986 au CHU Mustapha puis au CHU Constantine en 1987 avec une coopération franco-algérienne des équipes des hôpitaux de Kremlin Bicêtre, Strasbourg, Montpellier, …

La transplantation en Algérie a connu par la suite une importante progression, avec le développement et l'ouverture de 10 centres de transplantation dans les CHU de Mustapha, CHU de Constantine puis EHS Daksi, Blida, Annaba, Tlemcen, Oran, Sidi Belabes, Bab El

Oued, HCA et Batna.

Actuellement, il existe 14 centres de transplantation rénale en Algérie.

En 2016, 244 greffes rénales à partir de DVA (donneur vivant apparenté) ont été réalisées en Algérie, 251 en 2017, 268 en 2018 et 283 en 2019 dont deux à partir d'un donneur en EME (état de mort encéphalique).

À Annaba :

Le projet de transplantation rénale au service de néphrologie du CHU Annaba a été préparé en 2003 et il a été concrétisé par la réalisation de ses premières greffes rénales en 2006 sous la direction du Pr Atik et de son équipe en collaboration avec les équipes du CHU d'Amiens et du Pr Chaouch et des différents spécialistes concernés par la transplantation

Bilan satisfaisant : **162** transplantations rénales réalisées à Annaba depuis 2006 jusqu'à ce jour et **188** patients transplantés suivis.

II. Données épidémiologiques :

C'est la transplantation d'organes la plus fréquente avec le taux de réussite le plus élevé. Elle peut se faire à partir d'un donneur vivant ou en

état de mort encéphalique. Selon l'USRDS, en 2021, 25 549 greffes de rein ont été réalisées, dont 19 569 à partir de donneurs décédés et 5979 à partir de donneurs vivants. Le nombre de patients en IRT inscrits sur liste d'attente pour une greffe de rein a atteint 72864 patients à la fin 2021 (06).

En Europe, selon les données du registre annuel ERA EDTA 2021, le taux (non ajusté) de transplantation rénale réalisé était de 37 pmh, 24 pmh à partir de donneurs décédés et 12 pmh à partir de donneurs vivants.

En France, le nombre estimé de malades porteurs d'un greffon rénal fonctionnel est de 42 586 au 31 décembre 2022, soit une prévalence de 623 par million d'habitants (pmh).

En 2022, 3 377 greffes rénales ont été réalisées en France (49,4 pmh) dont 514 à partir de donneurs vivants (7,5 pmh) (07).

Selon les données du colloque France Maghreb sur la transplantation rénale 2022 (Fig 2), 599 greffes rénales ont été réalisées en Algérie entre 2019 et 2021, 50 au Maroc et 131 en Tunisie (08).



Figures02: Greffes réalisées toutes modalités (DV, EME) (08)

III. Le traitement immunosuppresseur :

Les progrès considérables réalisés dans le domaine de la TR au cours des 20 dernières années sont dues à l'effet combiné d'une diminution très significative de l'incidence des rejets aigus, et d'une meilleure prévention des complications infectieuses.

Les enjeux actuels du traitement immunosuppresseur sont multiples.

- Il doit être efficace, à la période initiale.
- À plus long terme, il est important de définir une immunosuppression de maintenance, dont le rapport bénéfice/risque est le meilleur possible.

Les immunosuppresseurs ont pour principales cibles l'activation et la prolifération lymphocytaire T selon différents niveaux d'action, en l'absence de traitement, le rejet d'un organe allogénique est inéluctable.

- **Mécanismes d'action des immunosuppresseurs :**

❖ **Les corticoïdes :**

L'utilisation des glucocorticoïdes remonte aux années 1960, ils ont des effets anti-inflammatoires larges.

Ils agissent sur l'immunité cellulaire en respectant l'immunité humorale, leurs mécanismes d'action sont complexes. Ils agissent une fois fixés sur leurs récepteurs intracellulaires. L'effet immunosuppresseur est lié à la diminution de l'expression de cytokines (IL-1, IL6 et IL-2 et interféron gamma).

Ils sont utilisés dans le traitement d'attaque après la transplantation, et aussi pour le traitement curatif des épisodes de rejet aigu prouvé.

❖ **Les inhibiteurs de la calcineurine :**

La ciclosporine, utilisée depuis le début des années 1980 en transplantation, et le tacrolimus bloquent la transduction intranucléaire du premier signal.

Leur action passe par leur fixation sur leurs cibles protéiques spécifiques de la famille des immunophilines. Les complexes ainsi formés se lient à la calcineurine et bloquent son action par phénomène allostérique puis inhibent la synthèse d'IL-2 et des produits d'activation précoce.

Les anticalcineurines restent la pierre angulaire des traitements immunosuppresseurs utilisés actuellement, ils ont permis une amélioration de la survie des greffons (09).

❖ **Les inhibiteurs de mTOR :**

Le Sirolimus et l'Evérolimus bloquent une voie de signalisation en aval des récepteurs à l'IL-2 et l'IL-15. Pour être actif, ils doivent se lier, comme le tacrolimus, à la protéine FKBP12 mais n'ont aucun effet sur la phosphatase calcineurine. Ils sont efficaces pour la prévention des épisodes de rejet aigu mais plusieurs études ont montré que leur association aux inhibiteurs de la calcineurine est responsable d'une potentialisation de la néphrotoxicité (10).

❖ **Les inhibiteurs de la synthèse des bases puriques :**

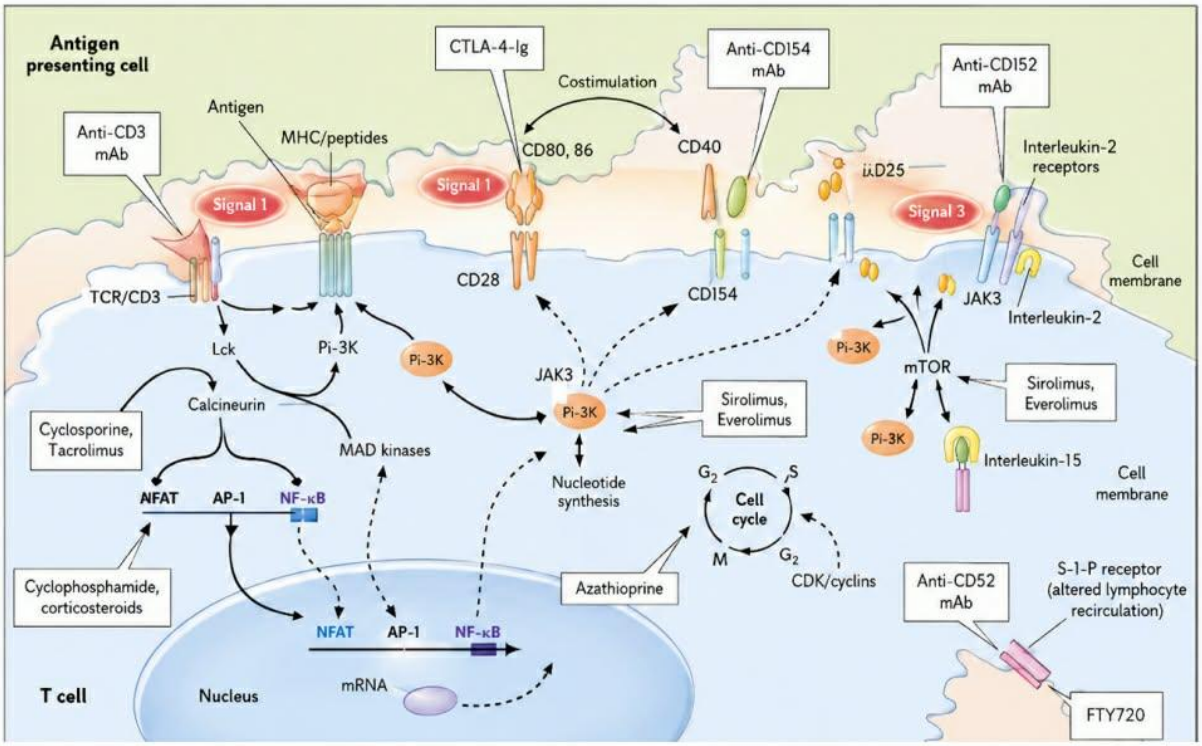
Ces médicaments inhibent la synthèse de novo des purines et perturbent l'interconversion de ces bases en bloquant la synthèse d'ADN et le passage en phase S.

-L'azathioprine est utilisé comme traitement adjuvant pour la prévention des rejets aigus et les Inhibiteurs de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) : Mycophénolate mofétil (MMF)

Le MMF est une prodrogue de l'acide mycophénolique (MPA), un inhibiteur de l'IMPDH. Son action principale est l'inhibition de l'isoforme de type II de l'IMPDH exprimé dans les lymphocytes T et B activés. Les monocytes sont aussi affectés par le MPA.

❖ **Les agents biologiques :**

Les anticorps déplétant et non déplétant, les plus utilisés sont le sérum anti lymphocytaire (Thymoglobuline) et les Ac anti CD25 (Basiliximab).



Figures03 : Mécanismes d'action des immunosuppresseurs, tiré de Halloran et al ;NEJM2004 (11)

- **Stratégies immunosuppressive :**

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

On distingue deux modalités d'utilisation des immunosuppresseurs :

- **Traitement d'induction** : pour prévenir les rejets à la phase initiale, les molécules utilisées sont les anticorps polyclonaux déplétant (patients à haut risque immunologique) ou anticorps monoclonaux non déplétant.
- **Traitement d'entretien :** pour prévenir la survenue des épisodes de rejet aigu sur le long terme, les molécules utilisées sont :
  - Les inhibiteurs de la calcineurine (Tacrolimus, Ciclosporine)
  - Les antiprolifératifs (Mycofénolate mofetyl - Azathioprine)
  - Les Corticoïdes

Des schémas alternatifs sont parfois utilisés pour pallier aux effets secondaires des corticoïdes et à la toxicité des anti-calcineurines.
Le traitement doit être pris à vie avec un monitoring pharmacologique pour les immunosuppresseurs à marge thérapeutique étroite tout en tenant compte des interactions médicamenteuses.

IV. Principales complications post transplantation :

Malgré les progrès réalisés dans le domaine de la transplantation rénale, de l'immunologie et des traitements immunosuppresseurs, la survie à long terme des allogreffes reste limitée surtout pour les greffons rénaux provenant de donneurs décédés, par conséquent, la plupart des greffés seront confrontés malheureusement un jour ou l'autre à la perte du greffon et au retour à la dialyse (12).
Les suites d'une TR peuvent être émaillées de diverses complications qui conditionnent parfois le pronostic fonctionnel du greffon et vital du transplanté.

A. Complications cardiovasculaires :

Les complications cardiovasculaires constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale (13). Parmi elles, l'infarctus du myocarde occupe une place prépondérante, avec une incidence significativement plus élevée que dans la population générale. Les formes sans élévation du segment ST (NSTEMI) sont particulièrement fréquentes et souvent sous-diagnostiquées en raison de leur présentation atypique chez le patient transplanté. Selon les cohortes, le risque d'événements cardiovasculaires après transplantation est estimé entre 30 et 45 % (14), reflétant l'importance clinique de cette problématique.

Cette vulnérabilité cardiovasculaire s'explique par la convergence de plusieurs facteurs. D'une part, la prévalence élevée des facteurs de risque traditionnels tels que l'hypertension artérielle, le diabète sucré et la dyslipidémie contribue significativement au risque cardiovasculaire. D'autre part, les traitements immunosuppresseurs, nécessaires pour prévenir le rejet du greffon, exacerbent ces facteurs : les corticostéroïdes favorisent l'hypertension et la dyslipidémie, tandis que les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, ciclosporine) peuvent induire une hypertension artérielle, une néphrotoxicité et des anomalies métaboliques (15).

Les complications post-opératoires, l'inflammation chronique et les désordres métaboliques liés à l'insuffisance rénale préalable ou résiduelle renforcent également le risque cardiovasculaire. L'atteinte endothéliale, l'inflammation chronique et l'accumulation de facteurs de stress oxydatif participent à l'accélération de l'athérosclérose, augmentant la probabilité d'événements coronariens, d'accidents vasculaires cérébraux et d'insuffisance cardiaque (16).

La prise en charge cardiovasculaire du patient transplanté inclut la prévention et le traitement des facteurs de risque classiques, l'optimisation des traitements immunosuppresseurs pour limiter leurs effets secondaires cardiovasculaires, ainsi que la surveillance régulière des complications cardiaques. Ces mesures contribuent à réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire et à améliorer le pronostic global des patients transplantés (17).

B. Complications immunologiques :

1. Rejet hyperaigu :

Le rejet hyperaigu est une complication immunologique rare mais grave, survenant immédiatement ou dans les premières heures suivant la transplantation. Il est dû à la présence d'anticorps préformés chez le receveur, dirigés contre les antigènes du donneur, notamment les antigènes HLA ou ABO. L'activation de ces anticorps entraîne des lésions endothéliales, une activation du complément, des thromboses vasculaires et une nécrose rapide du greffon, conduisant généralement à sa perte (18).

2. Rejet aigu à médiation cellulaire :

Le rejet aigu à médiation cellulaire, également appelé **TCMR** (*T-cell-mediated rejection*), résulte principalement de l'activation des lymphocytes T du receveur contre les antigènes du greffon. Sur le plan histologique, il se caractérise par une infiltration inflammatoire interstitielle, une tubulite et, dans les formes sévères, une atteinte vasculaire. Le diagnostic repose principalement sur la biopsie du greffon et l'évaluation des lésions selon la classification de Banff (19).

3. Rejet médié par les anticorps :

Le rejet médié par les anticorps, ou **ABMR** (*Antibody-Mediated Rejection*), est causé par la présence d'anticorps spécifiques dirigés contre le donneur, notamment les anticorps anti-HLA. Il peut être actif ou chronique actif. Son diagnostic repose sur l'association de critères histologiques, immunologiques et sérologiques, incluant notamment la mise en évidence de lésions de la microcirculation et la recherche d'anticorps spécifiques du donneur (*DSA*) (19,20).

4. Rejet chronique :

Le rejet chronique correspond à une détérioration progressive et généralement irréversible de la fonction du greffon. Il résulte de mécanismes immunologiques persistants et peut se manifester par une fibrose interstitielle, une atrophie tubulaire, des lésions vasculaires et une glomérulopathie du transplant. Ces lésions peuvent évoluer progressivement vers une insuffisance chronique et la perte du greffon (21).

5. Rejet mixte :

Le rejet mixte correspond à l'association, chez un même patient, d'un rejet à médiation cellulaire et d'un rejet médié par les anticorps. Cette association traduit l'implication simultanée de mécanismes immunitaires cellulaires et humoraux et peut contribuer à une atteinte plus importante du greffon (19).

6. Récidive de la maladie rénale initiale :

Certaines maladies rénales d'origine immunologique peuvent récidiver après transplantation et atteindre le greffon. Cette récidive concerne notamment certaines glomérulopathies et doit être distinguée des épisodes de rejet, car les mécanismes physiopathologiques et la prise en charge sont différents (22).

C. Complications infectieuses :

Cause majeure de morbi mortalité surtout la première année, tout tableau infectieux chez le transplanté doit être exploré rapidement pour poser le diagnostic et permettre une prise en charge thérapeutique dans les meilleurs délais.

Comme chez tout patient immunodéprimé, les agents infectieux potentiellement impliqués sont nombreux, en plus des infections bactériennes classiques (infections pulmonaires et urinaires), le statut immunodéprimé constitue un facteur de risque d'infections opportunistes bactériennes (Nocardiose, Légionnellose, Mycobactéries atypiques, Tuberculose…), virales (CMV, BK virus, parvovirus B19…), parasitaires (Pneumocystose, Toxoplasmose, Microsporidie, Cryptosporidies) et mycosique (Aspergillose, Candidoses...) (23).

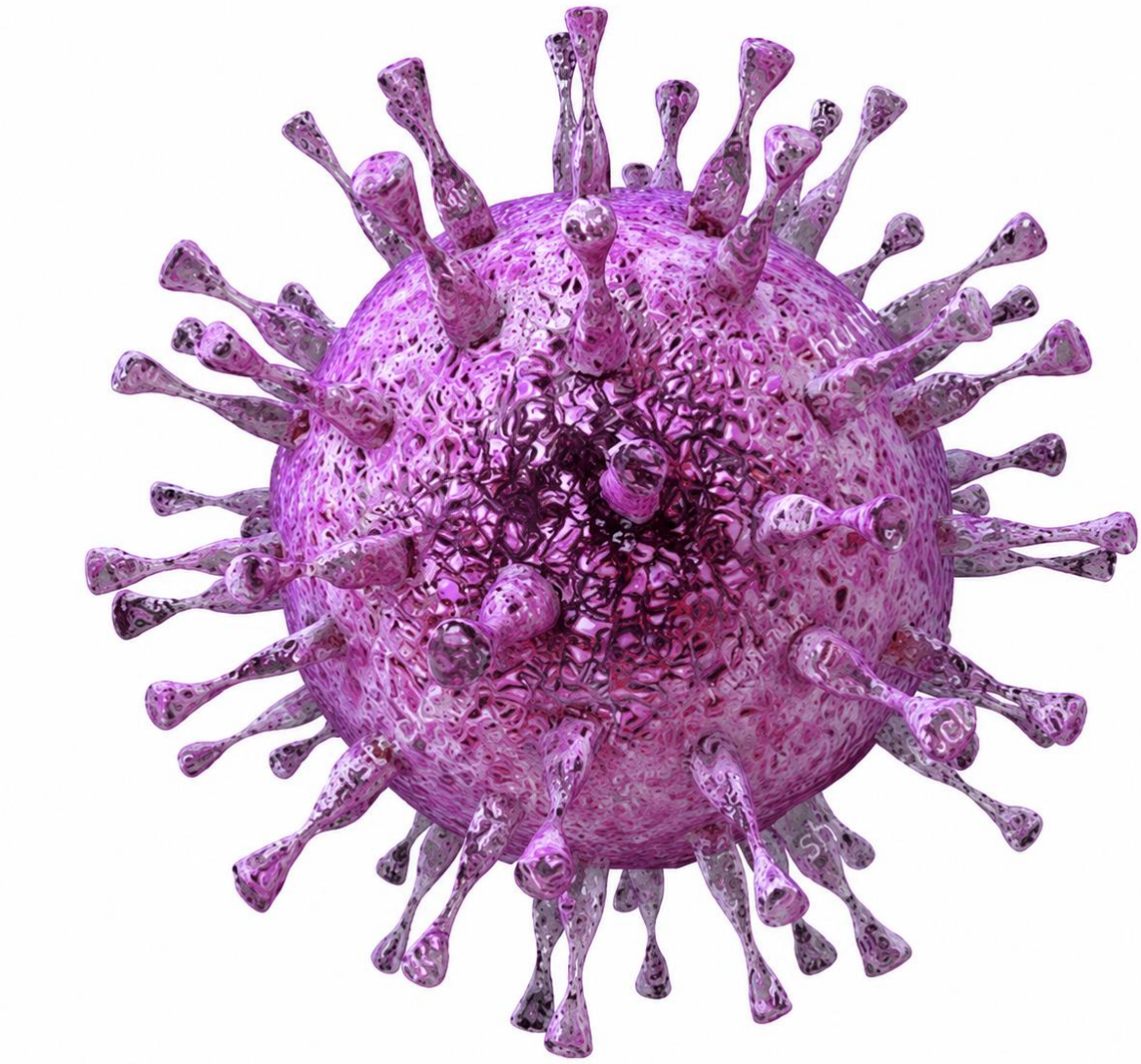
➢ Chronologie de infections post transplantation :

Early Post-Transplant Infections 0–30 Days Post-Transplant	Period of Peak Immunosuppression 31–365 Days Post-Transplant	Late-Onset Infections >365 Days Post-Transplant
Nosocomial Infections • MDRO: MRSA, VRE, ESLB/CRE • *C. difficile* colitis • Surgical site infections • Urinary tract infection • Catheter-related bloodstream infections • Pneumonia **Donor-Derived Infections** • Atypical post-transplant course -Examples: LCMV, WNV, *T. cruzi*, HCV, Bacteremia, endemic mycoses **Recipient-Derived Infections** • Incubating or colonizing -Influenza, Pseudomonas, Aspergillus	**With Prophylaxis** • Polyomaviruses • HCV • *Cryptococcus neoformans* • *M. tuberculosis* • Strongyloides • Leishmania • PTLD **After Prophylaxis Stops** • Pneumocystis • Herpesviruses (CMV, HSV, VZV) • HBV • Listeria, Nocardia, Toxoplasmosis • Community-Acquired Infections -Urinary tract infection -Pneumonia -*C. difficile* colitis	**Opportunistic Infections** • When these occur, must consider why they are happening late • CMV • JC/PML • PTLD/EBV • Nocardia **Community-Acquired Infections** • West Nile Virus • Community-acquired Pneumonia • Urinary tract infections • Influenza • Aspergillus, atypical molds • Hepatitis B or C

Figure 04 : Chronologie des infections en post transplantation (24)

Infections virales

Cytomégalovirus Humain



I. Infections à CMVH :

1. Définition :

Le Cytomégalovirus (CMV) est l'agent viral opportuniste le plus fréquent après la transplantation rénale (01). Sa prévalence globale varie entre 30 % et 70 % chez les transplantés (25), Le cytomégalovirus humain (CMVH) ou human herpes virus 5 (HHV-5) appartient à la famille des Herpesviridae, sous-famille des β-herpesvirinae, dans laquelle on retrouve également les 6e et 7e herpès virus humains (HHV-6 et HHV-7). Le cytomégalovirus (CMV) se transmet principalement par contact étroit avec des sécrétions corporelles infectées, telles que la salive, les urines, le sang, le sperme, les sécrétions génitales ou le lait maternel. Chez les patients transplantés rénaux, la transmission peut survenir selon trois mécanismes :

a) **Transmission primaire** : lorsque le receveur séronégatif reçoit un greffon provenant d'un donneur séronégatif ;
b) **Réactivation d'une infection latente** : fréquente chez les receveurs déjà séropositifs, sous l'effet de l'immunosuppression.
c) **Transmission par le greffon** : lorsque l'organe transplanté contient du virus latent susceptible de se réactiver après la transplantation (26).

2. Facteurs de risque :

✓ **Statut sérologique du couple donneur/receveur :**

• Le statut D^+/R^- correspond à la situation où le donneur est séropositif et le receveur séronégatif, ce qui représente le risque le plus élevé d'infection primaire, pouvant atteindre 60 à 80 %.

• Les situations D^+/R^+ ou D^-/R^+ présentent un risque intermédiaire, lié surtout à la réactivation d'un virus déjà latent chez le receveur

• Le statut D^-/R^- correspond à un risque faible d'infection (27).

✓ **Facteurs liés à l'immunosuppression :**

- Utilisation d'agents d'induction lymphodéplétants (ATG, OKT3).
- Traitements anti-rejet avec fortes doses de corticoïdes.
- Association de plusieurs immunosuppresseurs (tacrolimus, Mycophénolate, corticoïdes) (01).

✓ **Facteurs liés au receveur :**

• L'âge avancé s'accompagne d'une immunité affaiblie et d'une réponse antivirale plus lente

• Sexe masculin : parfois associé à un risque légèrement accru selon certaines études.

• Comorbidités : diabète, malnutrition, insuffisance hépatique ou autres causes d'immunodépression (01).

✓ **Facteurs liés à la greffe :**

• Type de donneur : risque plus élevé avec donneur décédé qu'avec donneur vivant.

• Plus le nombre d'épisodes de rejet aigu est élevé, plus le risque de réactivation du CMV augmente.

• Les greffes multiples ou combinées (rein associé à un autre organe) entraînent une exposition plus importante à l'immunosuppression (28).

✓ **Facteurs liés à la prophylaxie et au suivi:**

- Absence de prophylaxie antivirale (Valganciclovir, Ganciclovir) ou arrêt prématuré du traitement.
- Surveillance virologique insuffisante (PCR CMV non réalisée régulièrement).

3. **Physiopathologie:**

Le CMV infecte initialement les cellules épithéliales et endothéliales, ainsi que les monocytes et les macrophages, où il peut établir une latence prolongée. Après une transplantation rénale, sous l'effet de l'immunosuppression intense et/ou d'un greffon provenant d'un donneur séropositif, le virus latent peut se réactiver ou être transmis via le greffon ou la transfusion. Cette réactivation ou transmission conduit à une réplication virale active, favorisée par une diminution de la réponse antivirale de l'hôte (en particulier l'immunité cellulaire T CD8+ et CD4+), et à une dissémination virale systémique ou tissulaire (27). Dans le greffon rénal lui-même, le CMV peut provoquer une néphrite tubulo-interstitielle caractérisée par des lésions cytopathiques des cellules tubulaires et endothéliales, parfois associée à une atteinte glomérulaire ou vasculaire (ex. microangiopathie thrombotique). Cette atteinte virale directe s'ajoute à des effets immunomodulateurs du CMV (activation cytokinaire, expression accrue de molécules d'adhésion, perturbation des inhibiteurs de l'apoptose) qui peuvent favoriser le rejet aigu et chronique du greffon (01).

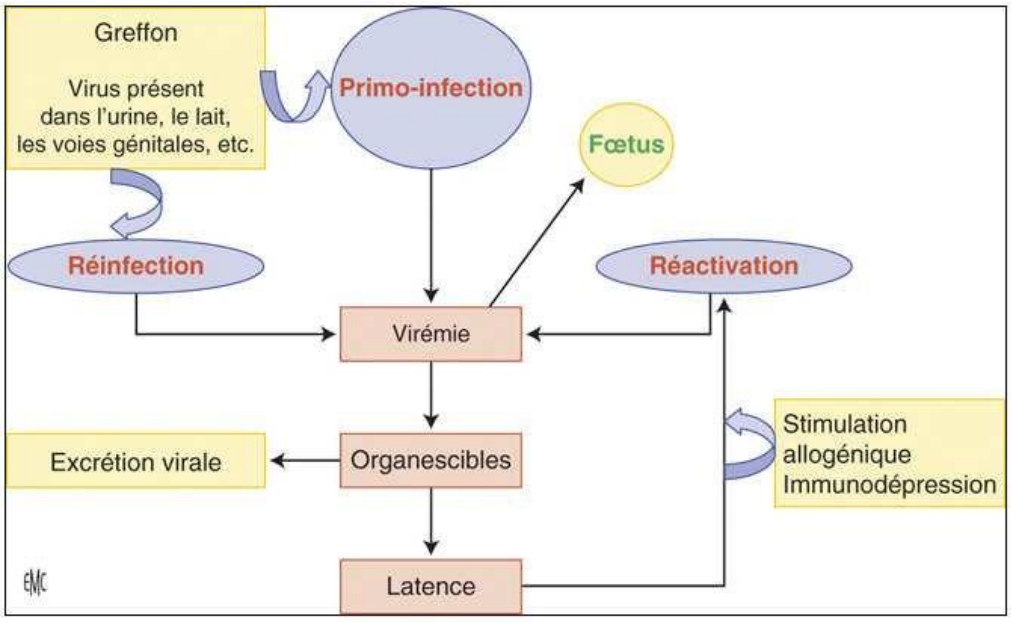


Figure 05 ; Physiopathologie de l'infection et CMV.D'après Mazeron (29)

4. Manifestations cliniques :

La période de survenue est généralement comprise entre 1 et 6 mois après la greffe, lorsque l'immunosuppression est maximale, mais elle peut être retardée si une prophylaxie antivirale a été administrée.

Elle peut se manifester sous deux formes principales :

– L'infection à CMV asymptomatique : correspondant à une réplication virale détectée en laboratoire sans signe clinique.

– La maladie à CMV, caractérisée par une virémie associée à des manifestations systémiques ou à une atteinte d'organe (27).

- ✓ **Les formes systémiques (syndrome viral) :**se traduisent souvent par des symptômes non spécifiques : fièvre prolongée, asthénie, myalgies, anorexie, perte de poids et céphalées. Ces signes sont fréquemment associés à des anomalies biologiques, notamment une leucopénie, une thrombocytopénie et une élévation modérée des transaminases. Une inflammation systémique avec élévation de la CRP et une dysfonction du greffon (élévation de la créatinine) peuvent également être observées (01).
- ✓ **Les formes tissulaires (maladie invasive à CMV):** le virus infiltre et détruit les cellules de différents organes :
  - ✓ Le greffon rénal : il provoque une néphrite interstitielle à CMV, entraînant une baisse du débit de filtration glomérulaire et un risque de dysfonction du greffon voire de rejet aigu.
  - ✓ Le tube digestif : les atteintes gastro-intestinales sont parmi les plus fréquentes (œsophagite, gastrite, entérite ou colite à CMV), responsables de douleurs abdominales, diarrhées, rectorragies ou perforation dans les formes sévères.

- ✓ Les poumons : une pneumopathie interstitielle à CMV peut survenir, se manifestant par une toux sèche, une dyspnée progressive, et des infiltrats bilatéraux à l'imagerie.
- ✓ Le foie : une hépatite à CMV se traduit par une cytolyse modérée, rarement ictérique.
- ✓ Les organes plus rares : le système nerveux central (encéphalite), la rétine (rétinite nécrosante, surtout chez les immunodéprimés sévères) et la peau (lésions ulcérées ou éruptives) (27).

5. Diagnostic :

a) Diagnostic virologique (méthodes de référence):

La PCR quantitative pour l'ADN du CMV dans le sang total ou le plasma est la méthode la plus sensible et la plus utilisée, elle permet de quantifier la charge virale et de suivre l'évolution sous traitement. La positivité de la PCR précède souvent les signes cliniques, ce qui permet une prise en charge préemptive (traitement avant la maladie déclarée) (27).

b) Antigénémie pp65 (alternative selon les centres):

La recherche de l'antigène pp65 du CMV dans les leucocytes sanguins est utile pour la détection précoce, mais moins sensible que la PCR chez les patients lymphopéniques.

c) Diagnostic sérologique (limité) :

La sérologie (IgG, IgM) n'a qu'un intérêt pré-transplantation pour déterminer le statut immunitaire du donneur (D^+/D^-) et du receveur (R^+/R^-). Après la greffe, elle n'est pas fiable pour diagnostiquer une infection active, en raison de la lenteur de la réponse immunitaire (01).

d) Diagnostic tissulaire (formes invasives) :

En cas de suspicion d'atteinte d'organe (ex. digestive, pulmonaire, rénale), il faut réaliser une biopsie avec recherche du virus par

immunohistochimie ou PCR tissulaire (30). Les lésions typiques comportent des cellules géantes cytomégaliques avec inclusions intranucléaires en “œil de hibou” (31).

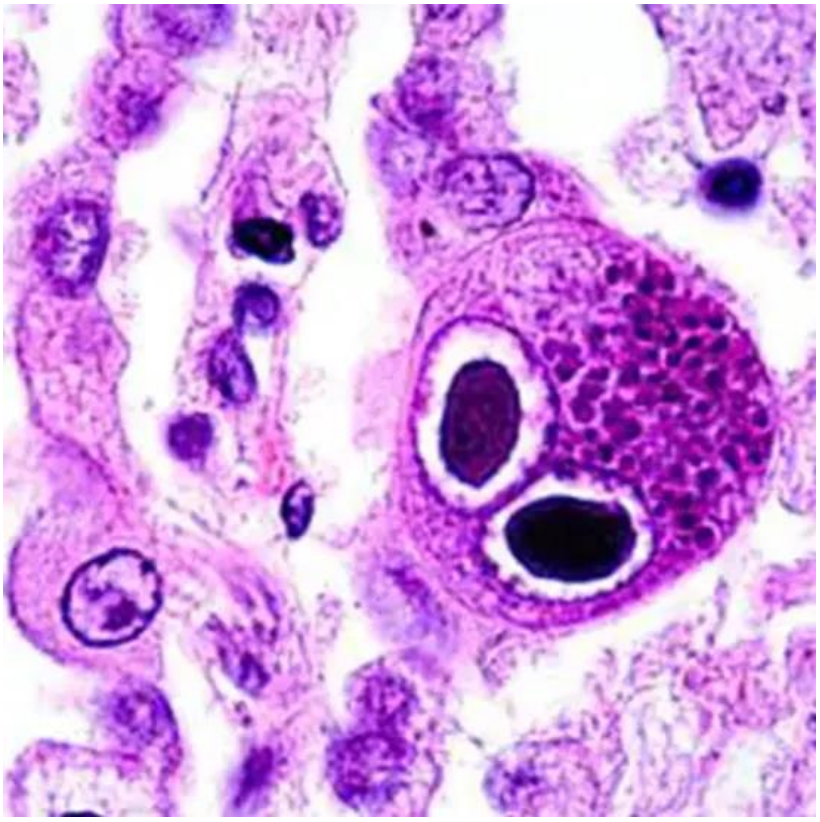


Figure 06 : Aspect histologique d’une infection à CMV montrant des inclusions intranucléaires caractéristiques en « œil de hibou » (32).

6. Prise en charge :

• Objectifs:

-Prévenir l’apparition de la maladie à CMV chez les patients à risque (prévention primaire).

-Dépister et traiter précocement les infections virales actives avant les complications graves.

-Éviter les rechutes et la résistance antivirale (27)

• Stratégies de prévention :

✓ **Prophylaxie antivirale systématique :**

Recommandée surtout pour les patients à haut risque (D^+/R^-).

Médicaments : Valganciclovir (900 mg/j per os) ou Ganciclovir IV (5 mg/kg/jour).

Durée : généralement 3 à 6 mois, parfois prolongée jusqu'à 200 jours pour les patients très immunodéprimés.

L'ajustement posologique selon la clairance rénale est obligatoire.

✓ **Stratégie préemptive** :

Basée sur une surveillance régulière de la virémie (PCR CMV), en général une fois par semaine.

Un traitement est instauré dès détection d'une réplication virale significative, avant l'apparition des symptômes.

Cette approche est souvent utilisée pour les receveurs R^+ (risque intermédiaire).

✓ **Traitement curatif :**

-Formes modérées (syndrome viral sans atteinte d'organe) :

Valganciclovir per os 900 mg deux fois par jour, jusqu'à disparition des symptômes et charge virale indétectable (au moins deux tests négatifs consécutifs).

-Formes sévères (atteinte d'organe, mauvaise absorption digestive, ou état général altéré) :

Ganciclovir IV 5 mg/kg toutes les 12 heures, ajusté à la fonction rénale.

Durée du traitement : au minimum 2 à 3 semaines, puis relais par Valganciclovir oral dès amélioration (27).

✓ **Ajustement de l'immunosuppression :**

-Réduire transitoirement les doses des immunosuppresseurs (en particulier l'antimétabolite comme le Mycophénolate) si possible. Cette réduction doit rester prudente pour éviter le risque de rejet aigu du greffon.

• Suivi et évaluation :

-Contrôle hebdomadaire de la charge virale pendant le traitement.

-Poursuivre le traitement jusqu'à 2 mesures PCR négatives consécutives.

-Surveiller la toxicité hématologique (neutropénie, thrombocytopénie) liée aux antiviraux.

-Rechercher une résistance au Ganciclovir si la virémie persiste ou récidive malgré un traitement adéquat (33).

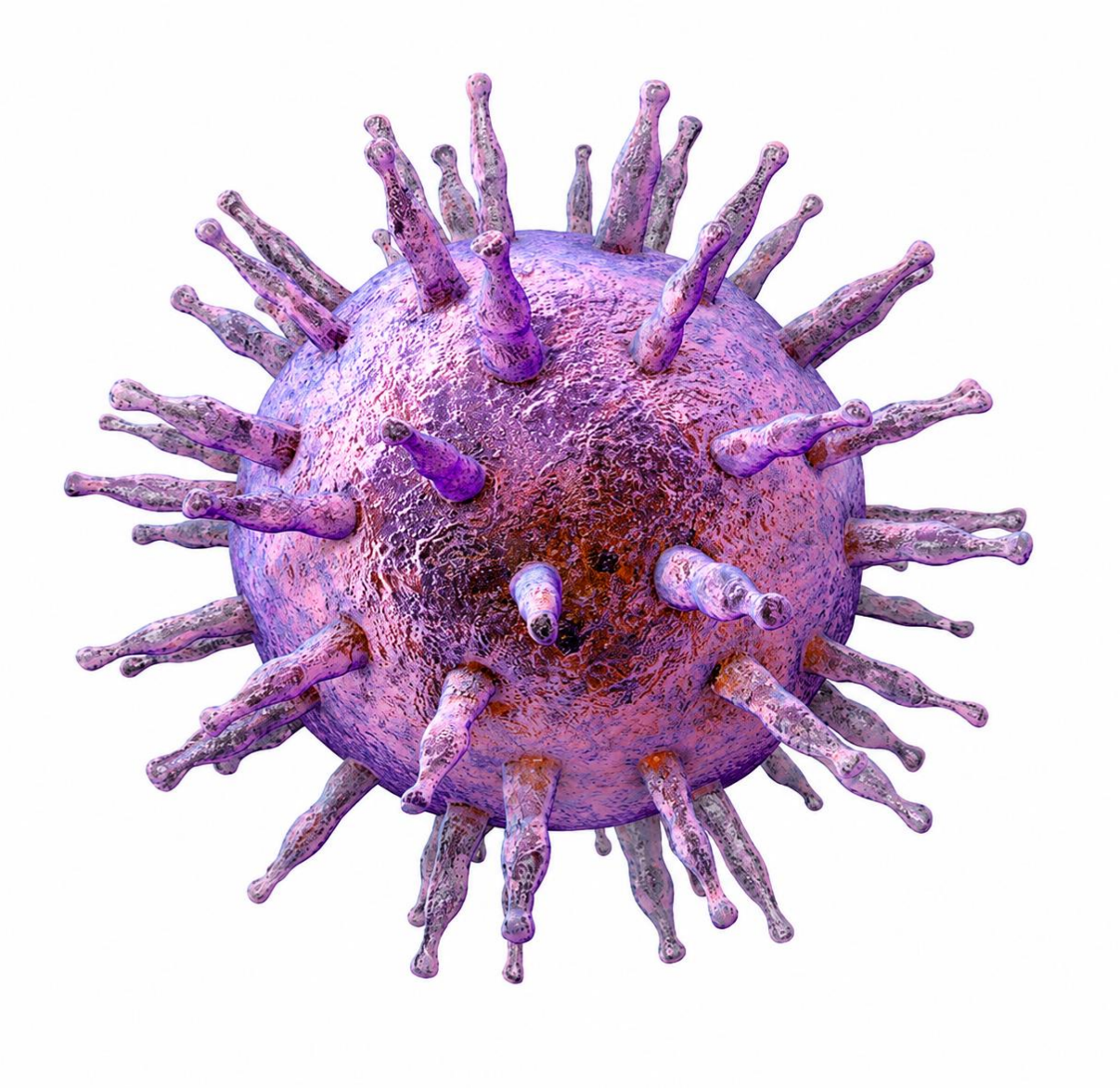
7. Pronostic :

L'infection ou la maladie à CMV peut affecter le greffon et augmenter le risque de rejet aigu. Elle peut favoriser d'autres infections, car le système immunitaire est affaibli.

Avec un traitement approprié et une surveillance régulière, la mortalité due au CMV est rare, mais l'infection peut réduire la durée de vie du greffon.

Une détection précoce et une prise en charge rapide améliorent le pronostic pour le patient et le greffon (27).

Epstein Barr Virus (EBV)



II. Infection à Epstein Barr Virus :

1. Définition :

Le virus Epstein-Barr (EBV), également appelé Human herpesvirus 4 (HHV-4), appartient à la famille des Herpesviridae, sous-famille des γ-herpèsvirus. C'est un virus à ADN double brin, ubiquitaire chez l'espèce humaine. La virémie EBV survient dans environ 20 à 60 % des receveurs au cours des premiers mois suivant la greffe, période de forte immunosuppression (34). Le virus se transmet principalement par la salive, via le contact direct, le partage d'ustensiles ou les baisers. Des voies de transmission secondaires existent, notamment la transfusion sanguine, la transplantation d'organes et, plus rarement, la transmission materno-fœtale (35).

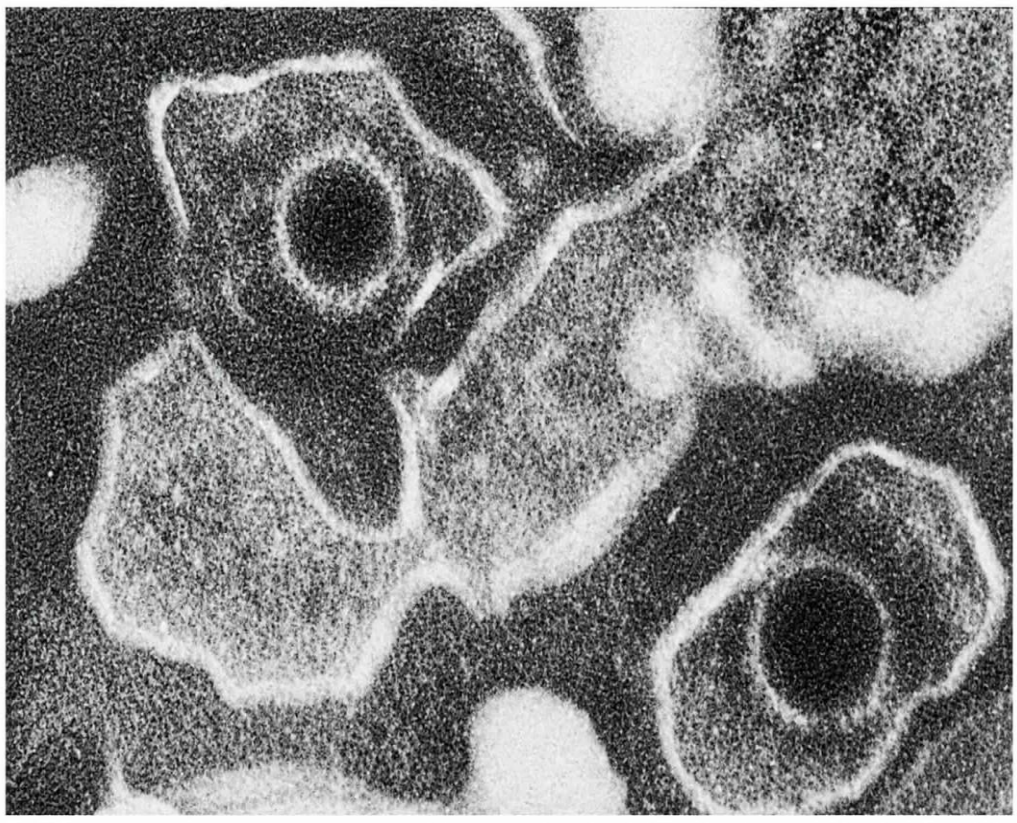


Figure 07 : Observation en microscopie électronique de particules du virus Epstein-Barr (EBV) (36)

2. Facteurs de risque :

-Statut sérologique du receveur : Les receveurs séronégatifs au moment de la greffe sont à risque élevé de primo-infection s'ils reçoivent un greffon EBV positif.

-Statut sérologique du donneur : Un donneur EBV positif augmente le risque pour un receveur séronégatif.

-Intensité de l'immunosuppression :

-Une immunosuppression forte ou prolongée, en particulier avec des agents de déplétion lymphocytaire (anticorps anti-thymocyte), favorise la réactivation virale et les complications.

-Âge du receveur : Les patients jeunes, souvent séronégatifs, présentent un risque accru de primo-infection et de développement de PTLD.

-Transplantation multi-organes ou antécédent de rejet : Les patients ayant subi des traitements immunosuppresseurs supplémentaires ou plusieurs greffes sont plus exposés (37).

3. Physiopathologie EBV :

Le virus Epstein-Barr infecte principalement les lymphocytes B via le récepteur CD21 et peut également infecter les cellules épithéliales oropharyngées. Après transplantation rénale, la physiopathologie repose sur deux mécanismes principaux :

a. Réactivation ou primo-infection :

-Chez un receveur séronégatif, l'infection provient du greffon ou de contacts externes, entraînant une primo-infection virale.

-Chez un receveur séropositif, le virus peut se réactiver sous l'effet de l'immunosuppression, en particulier dans les premiers mois post-transplantation (38).

b. Interaction avec le système immunitaire :

EBV possède des gènes latents (EBNA, LMP) qui favorisent la persistance virale en échappant à la surveillance immunitaire. L'immunosuppression nécessaire pour prévenir le rejet du greffon réduit la réponse des lymphocytes T cytotoxiques, permettant au virus de proliférer.

- Quel que soit le mécanisme la prolifération incontrôlée des lymphocytes B infectés peut évoluer vers des syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (PTLD).
- L'atteinte tissulaire est souvent liée à la combinaison de la réplication virale et de la suppression immunitaire, entraînant parfois une inflammation locale ou systémique (39).

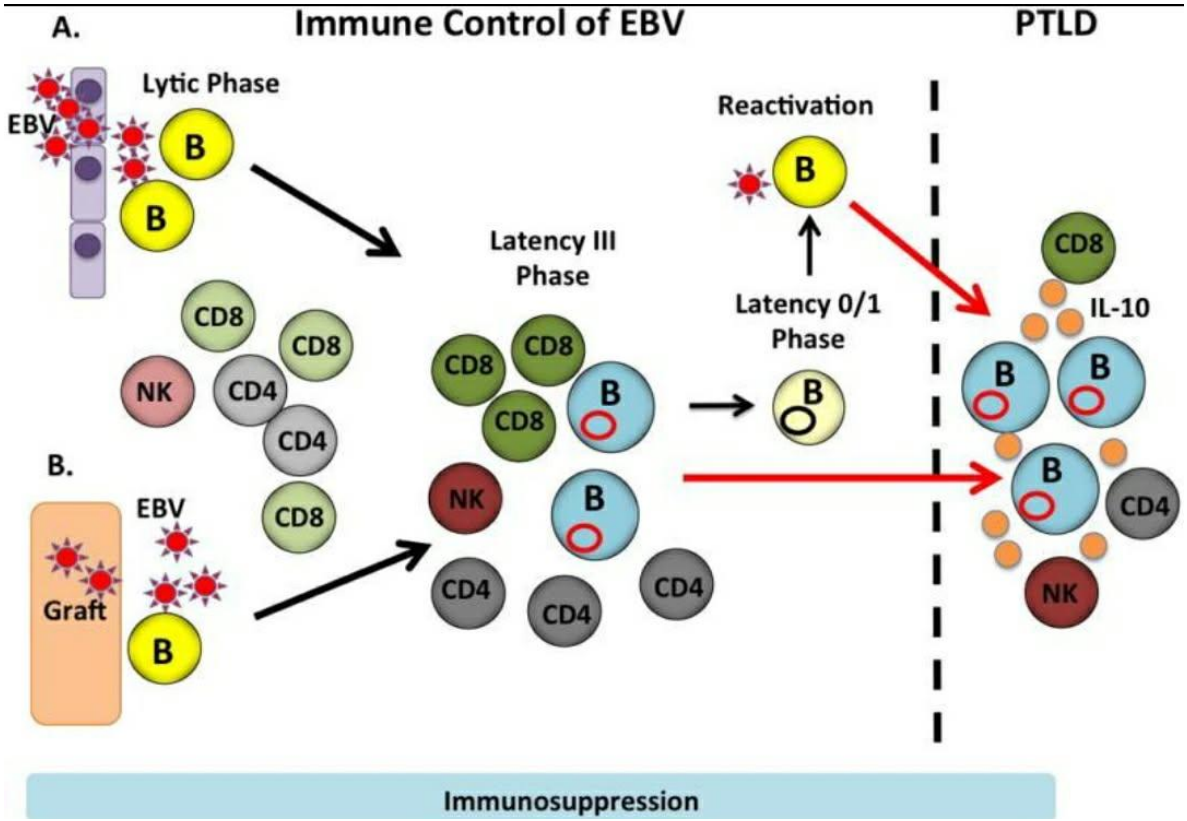


Figure 08 : Réponse immunitaire aux lymphocytes B infectés par l'EBV et développement de la PTLD sous immunosuppression (40).

4. Manifestations cliniques :

-**Infections asymptomatiques :** la majorité des patients séropositifs avant greffe restent asymptomatiques, avec seulement une virémie détectable par PCR.

-**Signes systémiques légers :** fièvre, fatigue, malaise général, perte d'appétit, parfois sueurs nocturnes (41).

-Adénopathies : cervicales, axillaires, inguinales ou généralisées, parfois indolores.

-Atteinte hépatique et splénique : hépatosplénomégalie discrète ou modérée, anomalies biologiques parfois présentes (transaminases légèrement élevées).

-Symptômes digestifs : diarrhées, douleurs abdominales, nausées, surtout en cas de charge virale élevée ou PTLD.

-Symptômes respiratoires : toux, dyspnée, infections pulmonaires secondaires possibles, rares mais signalées.

-Lymphome post-transplantation associé à EBV (PTLD).

-Masse lymphoïde palpable ou infiltrations dans les organes internes.

-Hépatosplénomégalie marquée dans certains cas.

-Atteinte possible du système digestif, respiratoire, rénal ou nerveux central selon la localisation.

-Peut se présenter sous forme monomorphe (comme un lymphome classique) ou polymorphe (cellules B variées) (42).

5. Diagnostic :

-Surveillance virologique par PCR :

Elle permet de détecter l'ADN viral d'EBV dans le sang (EBV DNAémia), de quantifier la charge virale et de suivre l'évolution de l'infection. Elle est utile pour mettre en évidence précocement la réactivation ou la primo-infection (43).

-Sérologie EBV :

- La détermination du statut sérologique du receveur avant transplantation (IgG et IgM anti-EBV) permet d'identifier si le futur transplanté a déjà été en contact avec le virus d'Epstein-Barr (présence d'IgG) ou s'il présente une infection récente/active (IgM).
- Aide à identifier les receveurs à risque de primo-infection post-transplantation.

Un receveur séronégatif (IgG négatives) qui reçoit un greffon provenant d'un donneur séronégatif a plus de risque à développer une **primo-infection à EBV après la greffe (44).

-Biopsie tissulaire (en cas de suspicion de PTLD) :

La biopsie d'un tissu suspect constitue l'examen de référence pour confirmer ou exclure un désordre lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD). L'étude histopathologique permet d'observer l'architecture tissulaire et de caractériser les anomalies cellulaires, en particulier la prolifération de cellules B atypiques souvent induites par le virus d'Epstein-Barr. L'immunohistochimie complète cette analyse en mettant en évidence l'expression de marqueurs spécifiques (CD20, CD3, Ki-67, etc.) permettant de déterminer la nature et le degré de transformation des cellules impliquées. Parallèlement, la détection de l'ADN viral d'EBV dans les tissus — généralement réalisée par hybridation in situ (EBER-ISH) ou

par PCR — constitue un élément diagnostique essentiel, confirmant l'implication du virus dans la lésion. L'ensemble de ces examens fournit une évaluation morphologique, phénotypique et virologique indispensable pour classer précisément le PTLD et orienter la stratégie thérapeutique (45).

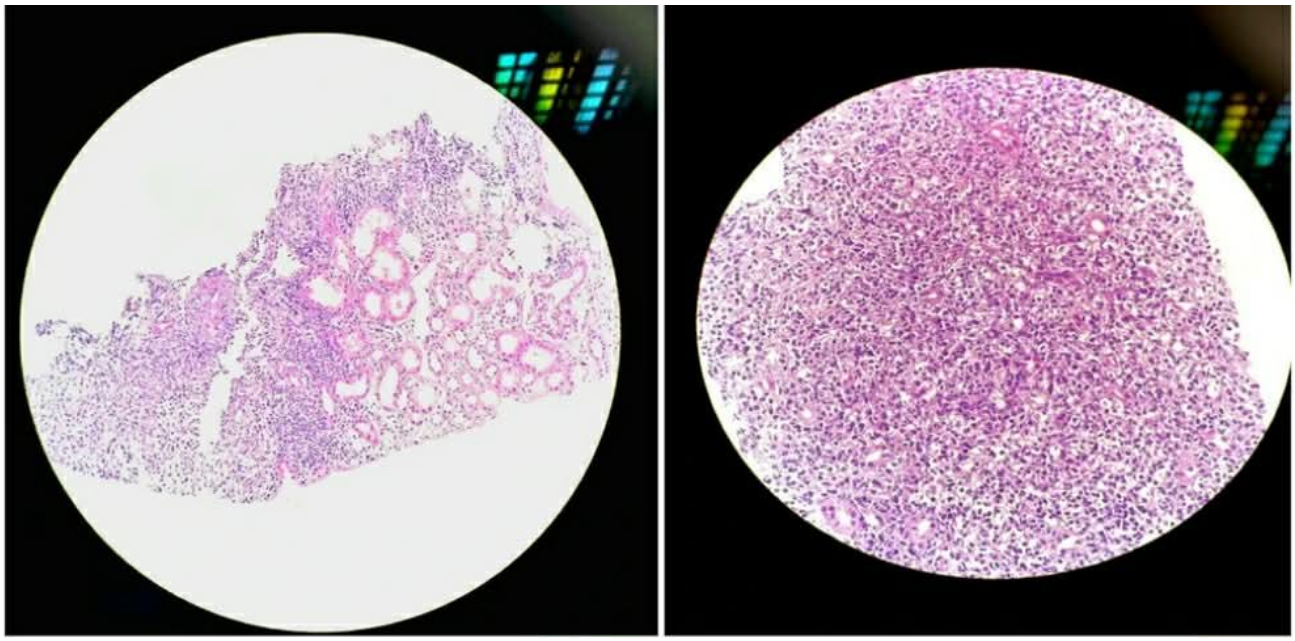


Figure 09 : Aspect histopathologique d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation (PTLD) sur biopsie du greffon rénal, montrant une infiltration lymphoïde diffuse avec effacement de l'architecture rénale normale (coloration H&E) (46).

-Examens biologiques complémentaires :

La numération sanguine, associée à l'évaluation des fonctions hépatique et rénale, permet de mettre en évidence d'éventuelles anomalies biologiques susceptibles de refléter une prolifération lymphoïde ou une atteinte systémique liée à l'infection (47).

-Imagerie (si suspicion de PTLD) :

Les examens d'imagerie, principalement le scanner et l'IRM, occupent une place essentielle dans l'évaluation initiale d'un PTLD suspecté.

Le scanner : permet une visualisation globale et rapide des structures thoraciques, abdominales et pelviennes, facilitant l'identification de masses lymphoïdes, d'adénomégalies, ou d'atteintes viscérales.



Figure 10 : Aspect tomodensitométrique d'une maladie lymphoprolifération post-transplantation (PTLD) localisée au greffon rénal : masse rénale solide hypodense au pôle inférieur du rein transplanté (48).

L'IRM: offre une meilleure résolution des tissus mous et est particulièrement utile pour explorer des localisations complexes, notamment au niveau du système nerveux central ou des organes profonds.

Ces techniques d'imagerie contribuent ainsi à préciser l'étendue des lésions, à orienter les sites potentiels de biopsie et à évaluer l'impact du processus lymphoprolifératif sur les organes internes, éléments indispensables pour le diagnostic, la stadification et la prise en charge thérapeutique du PTLD (49).

6. Prise en charge :

- **Objectifs:**

-Prévenir la progression vers un lymphome post-transplantation (PTLD).

-Réduire la charge virale d'EBV afin de limiter la réplication virale et la prolifération des cellules B porteuses du virus.

-Préserver la fonction du greffon rénal en ajustant l'immunosuppression sans induire de rejet aigu.

-Minimiser les effets secondaires de l'immunosuppression tout en maintenant un équilibre optimal entre prévention du rejet et contrôle de l'infection.

- **Traitement :**

a-Réduction de l'immunosuppression:

La réduction de l'immunosuppression constitue la première mesure thérapeutique en cas d'augmentation significative de la charge virale ou de suspicion de PTLD. Cette stratégie vise à restaurer une réponse immunitaire endogène plus efficace, capable de contrôler la réplication virale et la prolifération lymphocytaire. L'ajustement des agents immunosuppresseurs est progressif et individualisé, avec une surveillance rapprochée du risque de rejet, de la fonction du greffon et de l'évolution virologique (50).

b-Thérapie antivirale :

Bien que les antiviraux classiques présentent une efficacité limitée sur l'EBV latent, certains agents comme le Ganciclovir ou le Valganciclovir peuvent être utiles lors des phases de réplication active. Leur utilisation vise à réduire temporairement la charge virale et à freiner la propagation de l'infection. Ces traitements sont généralement utilisés en complément des autres approches plutôt qu'en monothérapie (51).

c-Immunothérapie :

L'immunothérapie, principalement par l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab), occupe une place essentielle dans la prise en charge des PTLD confirmés ou fortement suspects. Le rituximab permet une déplétion ciblée des lymphocytes B exprimant CD20, réduisant ainsi la masse tumorale et la prolifération des cellules infectées par EBV. Cette approche peut être utilisée seule ou en association avec une chimiothérapie, en fonction du type de PTLD et de la sévérité de l'atteinte (52).

d-Prise en charge des complications:

En cas de suspicion clinique ou radiologique de PTLD, une biopsie tissulaire est indispensable pour confirmer le diagnostic et orienter la stratégie thérapeutique. La prise en charge repose également sur une surveillance clinique, biologique et virologique étroite, incluant le suivi de la charge virale EBV, de la fonction du greffon et du statut immunitaire. Ce suivi permet d'adapter en continu les traitements pour optimiser le contrôle de l'infection tout en préservant la fonction rénale transplantée.

- **Suivi et surveillance :**

-La surveillance des patients transplantés vis-à-vis du virus d'Epstein-Barr repose sur un **suivi rigoureux et systématique**, en particulier chez les

receveurs séronégatifs avant la greffe, qui présentent un risque élevé de primo-infection post-transplantation.

- La PCR quantitative de la virémie constitue l'outil central pour détecter précocement la réplication virale, permettant d'identifier toute réactivation ou infection primaire avant l'apparition de signes cliniques.

-Cette stratégie de suivi vise à intervenir rapidement, afin de prévenir la progression vers des complications graves, notamment le désordre lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD).

- L'objectif global de la surveillance est de guider les ajustements thérapeutiques, d'optimiser la prévention des complications et de préserver la fonction du greffon (53).

•Prévention :

La prévention de l'infection à EBV chez le receveur d'une greffe rénale repose sur plusieurs mesures complémentaires visant à limiter le risque de primo-infection et de complications telles que le PTLD :

-Dépistage pré-transplantation : évaluation du statut sérologique du donneur et du receveur pour identifier les patients à risque élevé (54).

-Surveillance virologique : un suivi régulier de la charge virale par PCR, en particulier chez les receveurs séronégatifs, pour détecter précocement toute réactivation.

-Gestion de l'immunosuppression : adaptation progressive de la dose d'immunosuppresseurs selon la charge virale et la tolérance du greffon, afin de prévenir l'infection sans induire de rejet.

-Prophylaxie antivirale : utilisation ciblée d'agents antiviraux comme le Ganciclovir ou le Valganciclovir dans les phases de réplication active, surtout chez les patients à risque (55).

-Surveillance clinique et éducation du patient : vigilance vis-à-vis des signes infectieux et lymphoprolifératifs, avec information du patient pour un suivi efficace (56).

7. Pronostic :

-**Infections asymptomatiques ou réactivations légères :** généralement bonne évolution, surtout si détectées précocement et surveillées régulièrement (57).

-Primo-infection chez receveurs séronégatifs : risque plus élevé de complications, mais le pronostic reste favorable si la virémie est rapidement prise en charge (58).

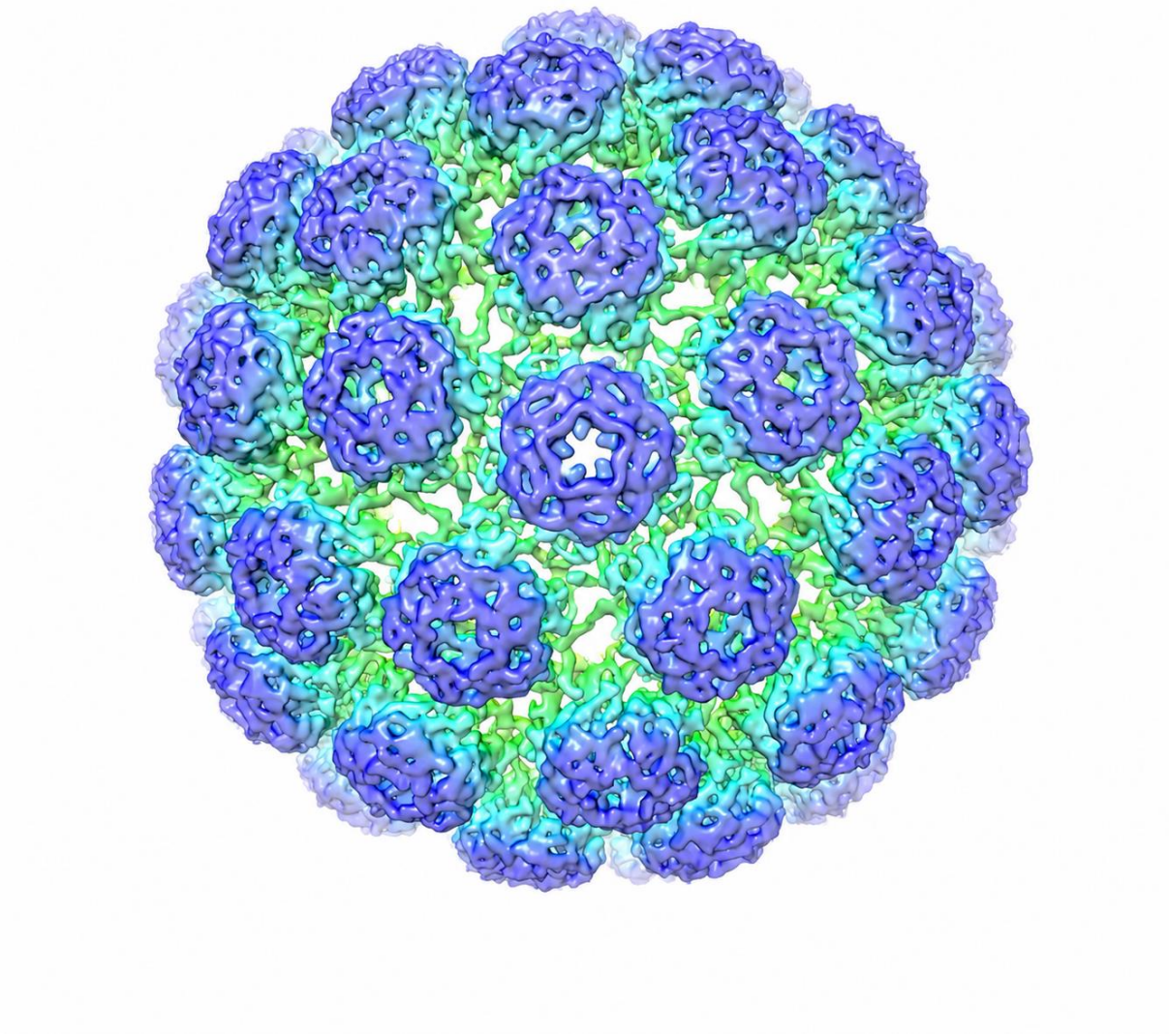
-PTLD (lymphome post-transplantation associé à EBV) : pronostic variable selon le type (monomorphe ou polymorphe), l'extension et la rapidité du traitement.

- Les formes localisées traitées rapidement ont souvent une bonne réponse.
- Les formes étendues ou multi-organes peuvent être sévèrement compliquées, parfois avec un risque vital (59).

-Facteurs influençant le pronostic : intensité de l'immunosuppression, statut sérologique du receveur, charge virale et délai de détection.

-Surveillance rapprochée et traitement précoce améliorent considérablement le pronostic global et permettent souvent de préserver la fonction du greffon (60).

BK virus



III. Infections à BK Virus :

1. Définition :

Le BK virus (BKV), également appelé Polyomavirus BK, est un virus à ADN double brin appartenant à la famille des Polyomaviridae. Acquis le plus souvent dans l'enfance lors d'une infection primaire asymptomatique, il persiste ensuite à l'état latent dans les cellules du tissu rénal et urothélial. Il se développe chez environ 1 à 10% des patients transplantés (61). La période critique pour la réactivation se situe entre 3 et 12 mois après la transplantation, coïncidant avec le pic d'immunosuppression et la plus grande vulnérabilité du greffon au virus (62).

2. Facteurs de risque :

a) Intensité et nature de l'immunosuppression :

La réactivation du BKV est fortement corrélée au degré d'immunosuppression, en particulier lors de l'utilisation combinée du Mycophénolate Mofétil, des inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, ciclosporine) et des anticorps anti-thymocytes. Ces agents altèrent profondément la réponse T cellulaire, indispensable au contrôle du virus latent. Les bolus de corticostéroïdes administrés lors d'épisodes de rejet aigu renforcent cette immunodépression et favorisent la réplication virale (71).

b) Réactions immunologiques et rejet aigu :

Le rejet aigu constitue un facteur majeur, tant par l'instabilité immunitaire qu'il reflète que par les intensifications thérapeutiques qu'il entraîne. Une forte incompatibilité HLA entre donneur et receveur accroît également le risque par augmentation de la pression immunitaire et de l'exposition à des immunosuppresseurs intensifs (62).

c) Caractéristiques du donneur et du greffon :

Le statut sérologique ou la charge virale du donneur influencent le risque de primo-infection ou de réactivation précoce. Les reins issus de donneurs âgés ou présentant une fonction initiale altérée sont plus susceptibles de permettre une réplication virale accrue, en raison de leur moindre réserve fonctionnelle et de leur vulnérabilité cellulaire (63).

d) Facteurs propres au receveur :

L'âge extrême (jeune ou avancé), le sexe masculin et la présence de co-infections constituent des déterminants connus de susceptibilité. Ces conditions modifient la capacité de surveillance immunitaire et peuvent indirectement favoriser l'augmentation de la réplication virale (63).

e) Charge virale et dynamique de réplication :

La virurie persistante et la virémie élevée représentent des marqueurs prédictifs solides de progression vers la néphropathie associée au BKV. Leur présence témoigne d'une réplication incontrôlée du virus dans le greffon et d'un risque accru de lésions tubulo-interstitielles évolutives .

3. Physiopathologie :

Le BK virus (BKV) est un polyomavirus latent qui persiste dans les cellules tubulaires rénales et l'urothélium après l'infection primaire, généralement acquise dans l'enfance. Chez le receveur de greffe rénale, l'immunosuppression nécessaire pour prévenir le rejet du greffon réduit la surveillance des lymphocytes T cytotoxiques, permettant au virus de se réactiver. La réactivation commence par une réplication virale dans les cellules urotéliales et tubulaires, entraînant une virurie, qui peut précéder l'apparition de symptômes cliniques (61). Si la réplication se prolonge et s'intensifie, elle peut atteindre le greffon, provoquant une inflammation tubulo-interstitielle et une nécrose cellulaire, caractéristiques de la

néphropathie à BKV (BKVAN) (62). Les cellules tubulaires infectées présentent des inclusions intranucléaires en forme d'œil de hibou, signe pathognomonique à l'histologie. La progression de l'atteinte dépend du déséquilibre entre la charge virale et la réponse immunitaire résiduelle (64).

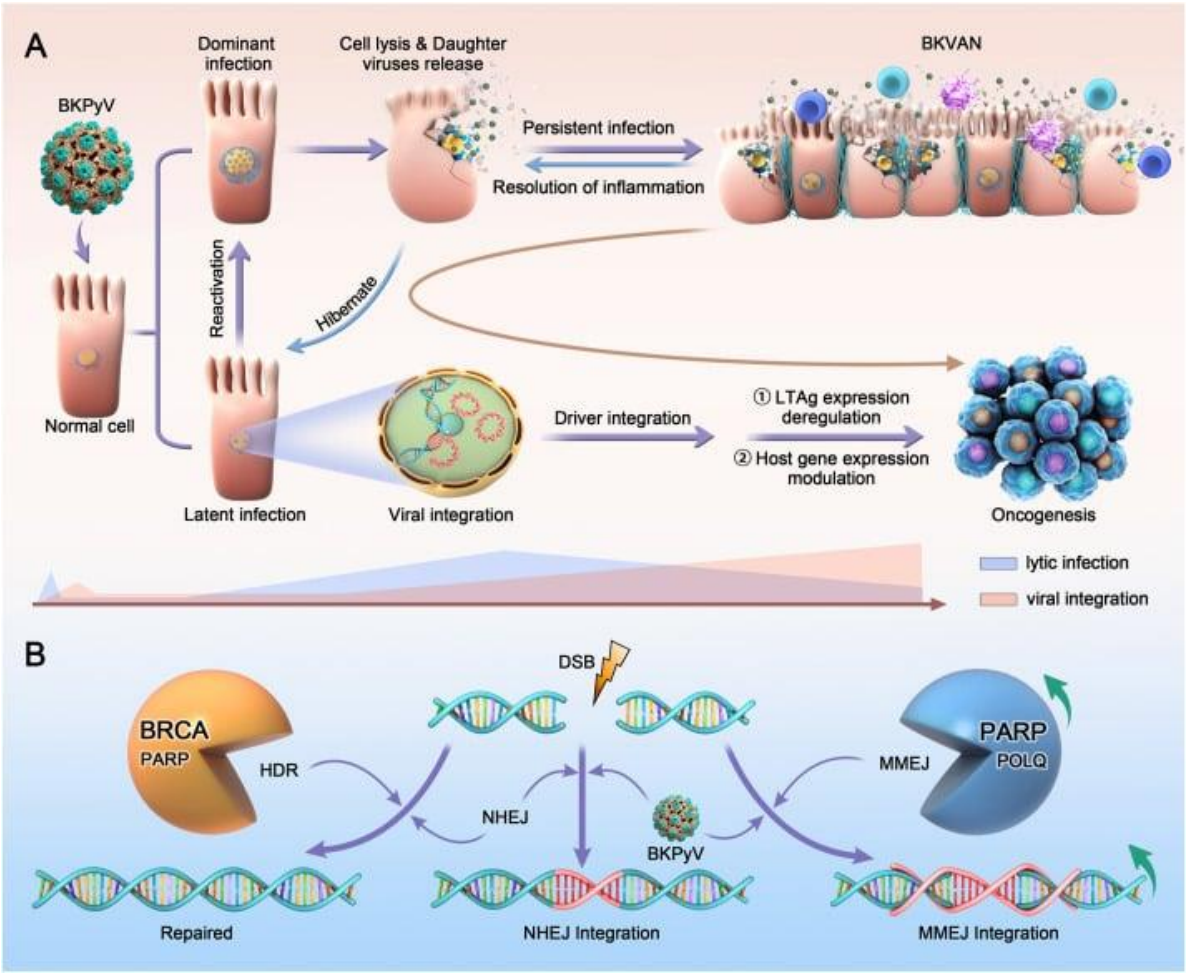


Figure 11 : Mécanismes physiopathologiques de l'infection à polyomavirus BK (BKPyV) et de son intégration virale dans la cellule hôte (65).

4. Manifestations Clinique :

a) Phase initiale :

La phase initiale de la réactivation du BK virus est le plus souvent **asymptomatique**. Il n'existe **aucun signe clinique spécifique** permettant de suspecter l'infection aux premiers stades, ce qui rend la **surveillance virologique systématique indispensable**, notamment chez les patients transplantés rénaux ou fortement immunodéprimés. La **virurie** est détectable par **PCR** chez environ **60 à 80 %** des patients à haut risque, parfois plusieurs semaines avant l'apparition d'une dysfonction rénale ou de toute manifestation clinique.

b) Dysfonction du greffon :

La dysfonction du greffon constitue la manifestation clinique la plus fréquente et la plus significative de l'infection à BKV chez les patients transplantés rénaux. Elle se caractérise par :

- Une **augmentation progressive de la créatinine sérique**, généralement étalée sur plusieurs semaines voire plusieurs mois ;
- Une **diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG)**, souvent silencieuse en l'absence de suivi biologique régulier (66).

Cette atteinte peut mimer un **rejet aigu** ou subaigu, ce qui justifie l'usage combiné de marqueurs virologiques et de l'examen histologique pour affiner le diagnostic.

c) Manifestations urinaires :

Les anomalies urinaires liées à l'infection à BKV sont souvent discrètes et non spécifiques. Elles comprennent :

- Une **hématurie microscopique**, généralement isolée et modérée ;
- Une **pyurie modérée**, en l'absence de documentation bactérienne ;

- La présence de **cylindres tubulaires** contenant des cellules épithéliales infectées, observables à l'analyse urinaire ;
- Plus rarement, des **symptômes urinaires macroscopiques** tels que la dysurie ou la pollakiurie, observés préférentiellement dans les formes évoluées ou en contexte d'immunodépression sévère.

d) Néphropathie associée au BK virus (BKVAN) :

La BKVAN constitue la forme la plus sévère de l'infection et correspond à l'atteinte tubulo-interstitielle induite par la réplication virale.

✓ **Atteinte histopathologique** :

Elle se caractérise par :

- Une **inflammation tubulo-interstitielle diffuse**, souvent intense ;
- Une **nécrose des cellules tubulaires** infectées ;
- La présence d'**inclusions intranucléaires virales** dans les cellules épithéliales tubulaires, évoquant l'**aspect en "œil de hibou"**, considérées comme un élément morphologique typique (67).

✓ **Manifestations cliniques et progression** :

Les patients présentent généralement :

- Une **protéinurie** d'intensité modérée à sévère, souvent progressive ;
- Une **hypertension artérielle secondaire** à l'altération de la fonction rénale ;
- Un **déclin rénal potentiellement irréversible**, particulièrement en cas de diagnostic tardif ou d'absence de réduction de l'immunosuppression.

Dans les cas avancés, la BKVAN peut conduire à la **perte fonctionnelle du greffon**.

e) Complications rares et extra-rénales :

Bien que le tropisme principal du BK virus demeure rénal et urinaire, certaines manifestations extra-rénales peuvent être observées, en particulier en contexte d'immunosuppression profonde.

Les complications décrites incluent :

- Une **sténose urétérale**, secondaire à l'atteinte et à l'inflammation de l'urothélium ;
- De manière exceptionnelle, des atteintes **pulmonaires** (pneumopathies virales) ou **rétiniennes** (rétinite) (68).

Ces manifestations extra-rénales restent rares et surviennent principalement dans des formes sévères ou atypiques de réactivation virale.

5. Diagnostic :

a) Surveillance virologique :

- **Virurie par PCR** :

La détection de l'ADN viral dans les urines constitue le marqueur le plus précoce de réactivation du BK virus. La PCR urinaire est hautement sensible et permet d'identifier la réplication virale avant toute altération fonctionnelle du greffon. Une charge virale urinaire élevée, classiquement supérieure à **10^7 copies/mL** (62), est associée à un risque accru d'évolution vers une néphropathie à BK (BKVAN). La virurie demeure cependant non spécifique, car elle peut précéder une virémie sans impliquer systématiquement une atteinte tissulaire.

- **Virémie par PCR** :

La mise en évidence d'ADN viral dans le sang est moins fréquente que la virurie mais revêt une valeur pronostique supérieure. Elle reflète une

réplication active dépassant les mécanismes de contrôle locaux et est fortement corrélée à l'atteinte histologique du greffon. La virémie représente ainsi un critère essentiel pour stratifier le risque de progression vers la BKVAN (62).

b) Biopsie rénale :

La biopsie constitue l'examen de référence lorsque survient une dysfonction du greffon ou lorsqu'une BKVAN est suspectée. Elle permet d'objectiver les lésions caractéristiques :

- Présence de cellules tubulaires infectées présentant des inclusions intranucléaires basophiles évoquant l'aspect en "œil de hibou",
- Néphrite tubulo-interstitielle avec infiltrat inflammatoire,
- Atteinte variable de l'épithélium tubulaire pouvant aller jusqu'à la nécrose (64).

La biopsie permet également de différencier une BKVAN d'un rejet aigu, ce qui conditionne la prise en charge thérapeutique.

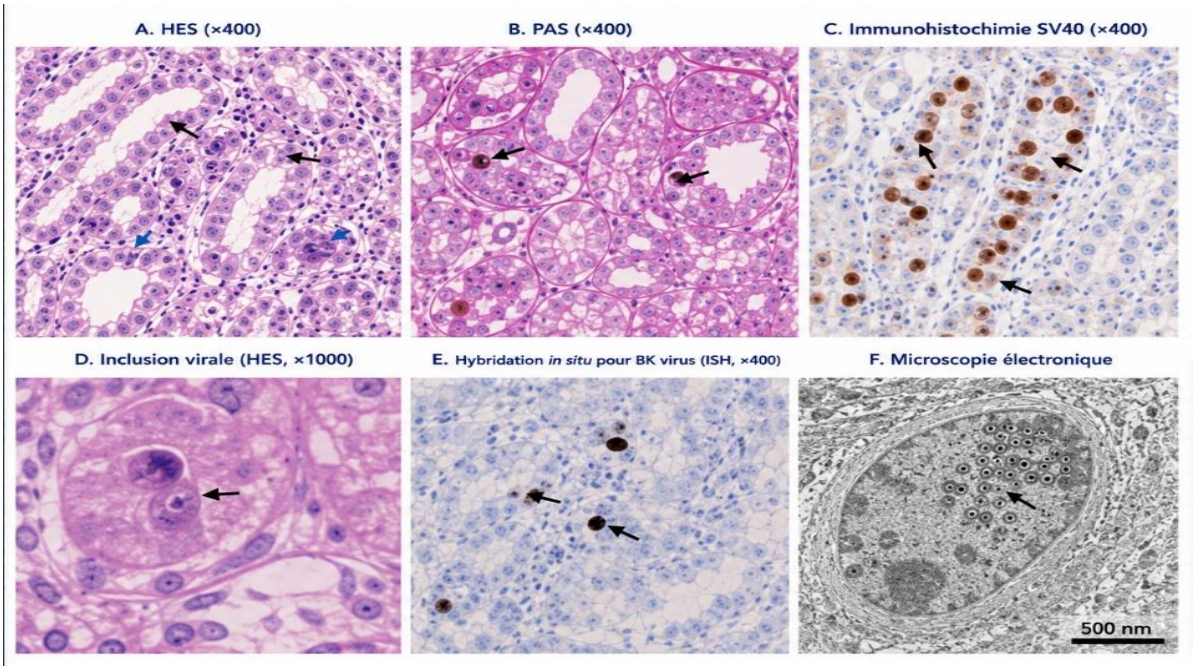


Figure 12 : Aspects histopathologiques caractéristiques de la néphropathie associée au BK polyomavirus dans le greffon rénal (69).

c) Analyse urinaire (peu spécifique) :

L'examen cytologique urinaire peut montrer :

- Des cellules épithéliales tubulaires infectées (dénommées decoy cells),
- Des cylindres contenant des inclusions virales.

Bien que suggestifs, ces éléments manquent de spécificité et ne suffisent pas au diagnostic, mais ils peuvent orienter vers une surveillance virologique plus rapprochée (62).

6. Prise en charge :

• Objectifs :

-Contrôler la réplication virale afin de prévenir la progression vers la néphropathie à BKV (BKVAN).

-Préserver la fonction du greffon rénal et éviter la perte du greffon.

-Éviter ou minimiser le rejet aigu tout en réduisant l'immunosuppression pour permettre la réponse immunitaire contre le virus.

-Surveiller et prévenir les complications urinaires ou extra-rénales associées à une infection sévère.

• Traitement :

a) Modulation de l'immunosuppression (stratégie de référence) :

La réduction contrôlée de l'immunosuppression constitue la pierre angulaire du traitement. Elle repose sur :

- Une diminution progressive des inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine),
- Une réduction, suspension ou substitution du Mycophénolate Mofétil, selon le profil immunologique et la tolérance clinique du receveur (70).

Cette stratégie vise à permettre la réactivation de la réponse T-cellulaire antivirale, tout en préservant un seuil minimal d'immunosuppression pour prévenir le rejet. Dans la majorité des situations, cette modulation suffit à obtenir une décroissance de la charge virale.

b) Thérapeutiques antivirales (indications limitées) :

Les agents antiviraux disponibles — Leflunomide, Cidofovir et, plus rarement, Ganciclovir — sont utilisés de manière **exceptionnelle** en raison de leur efficacité inconstante et de leur toxicité potentielle. Leur indication se limite aux formes **sévères, progressives ou associées à une BKVAN histologiquement confirmée**, et toujours dans le cadre d'une surveillance renforcée (70).

• Suivi et évaluation :

L'évaluation de la réponse thérapeutique requiert une surveillance multidimensionnelle :

- ✓ Quantification sériée de la virurie et de la virémie par PCR, permettant d'apprécier la dynamique de la réplication virale.
- ✓ Suivi fonctionnel du greffon (créatininémie, estimation du débit de filtration glomérulaire).
- ✓ Biopsie rénale en cas de dégradation fonctionnelle ou de discordance clinique, indispensable pour distinguer une BKVAN d'un rejet aigu et orienter l'ajustement de l'immunosuppression (66).

- **Prévention :**

a) Surveillance virologique systématique :

La prévention repose essentiellement sur une stratégie de dépistage précoce. Il est recommandé de réaliser une PCR urinaire et plasmatique à une fréquence comprise entre 1 et 4 semaines durant les 3 à 12 premiers mois post-transplantation, période de susceptibilité maximale. Ce suivi

permet une intervention avant l'établissement de lésions histologiques irréversibles.

b) Ajustement raisonné de l'immunosuppression :

La prévention impose le maintien d'une immunosuppression adaptée individuellement, visant à éviter tout excès favorisant la réactivation virale. Elle repose sur l'utilisation de la dose minimale efficace pour prévenir le rejet, modulée en fonction de la cinétique virale et de la fonction du greffon.

c) Absence de prophylaxie spécifique :

À ce jour, aucune stratégie antivirale prophylactique ni vaccin n'a démontré d'efficacité pour prévenir l'infection ou la réactivation du BK virus(66).

7. Pronostic :

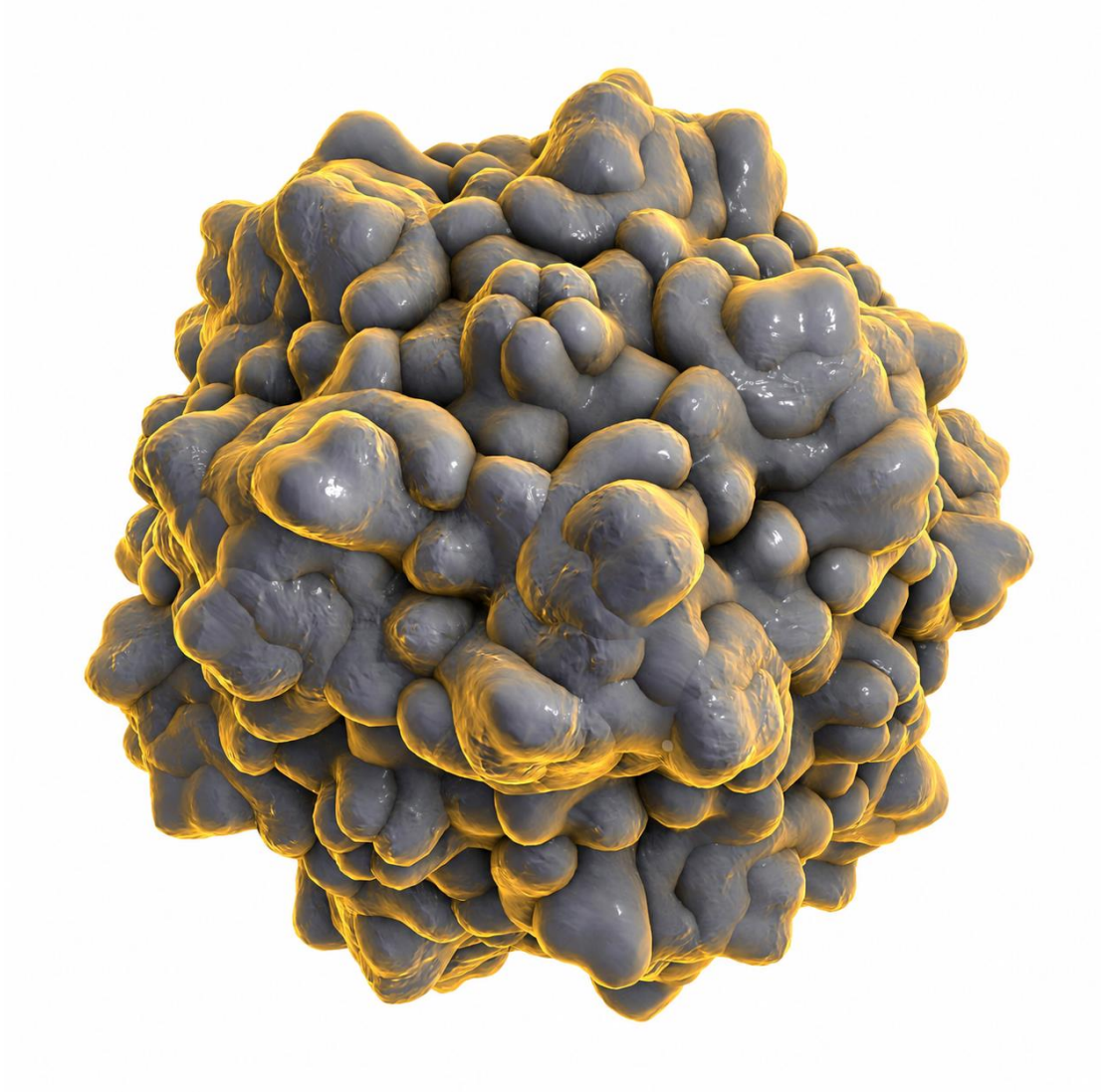
Le pronostic de l'infection à polyomavirus BK chez le receveur de greffon rénal est étroitement corrélé à la **détection précoce** et à la **mise en œuvre rapide de mesures thérapeutiques appropriées**. Lorsqu'elle est identifiée à un stade précoce, limité à la **virurie ou à une virémie isolée**, la **réduction contrôlée de l'immunosuppression** permet généralement de maîtriser la réplication virale et de préserver la fonction du greffon.

En revanche, la progression vers une **néphropathie à BK (BKVAN) avancée** s'accompagne d'un **risque accru de perte du greffon** et d'une détérioration irréversible de la fonction rénale. Dans ce contexte, la surveillance régulière de la virémie et la réalisation de **biopsies guidées par l'altération fonctionnelle du greffon** demeurent des outils essentiels pour optimiser la prise en charge et améliorer le pronostic.

Globalement, le pronostic global demeure **favorable en cas de détection précoce**, tandis que la BKVAN avancée constitue un facteur majeur de

morbidité, pouvant entraîner **insuffisance rénale terminale** et, éventuellement, **retransplantation (62)**.

Parvovirus B19



IV. Infection à parvovirus B19 :

1. Définition :

Le Parvovirus B19 est un petit virus à ADN simple brin, non enveloppé, qui appartient à la famille des Parvoviridae, sous-famille Parvovirinae, et au genre Erythroparvovirus. Ce virus est strictement humain, sa prévalence est d'environ 10 % au cours de la première année post-greffe. La transmission du virus s'effectue principalement par voie respiratoire, via des gouttelettes émises lors de la toux ou des éternuements d'un sujet infecté, mais d'autres voies existent : la transmission sanguine par transfusion ou par produits dérivés du sang et la transmission mère-fœtus (in utero) (71).

2. Facteurs de risque :

-Immunosuppression élevée : doses importantes d'inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, ciclosporine) ou association avec Mycophénolate Mofétil favorisent la réactivation virale.

-Primo-infection du donneur : greffon contenant l'ADN viral du Parvovirus B19 au moment de la transplantation.

-Statut sérologique du receveur : receveurs séronégatifs (IgG négative) ayant reçu un greffon d'un donneur séropositif, augmentant le risque de primo-infection.

-Antécédents de rejet aigu : traitement intensif par immunosuppresseurs puissants après un épisode de rejet favorise la réactivation virale.

-Greffe récente : risque plus élevé au cours de la première année post-transplantation, période de pic d'immunosuppression (72).

3. Physiopathologie :

Le Parvovirus B19 est un virus qui affiche une tropisme marqué pour les précurseurs érythroïdes exprimant le P-antigène (globoside-P) à leur surface ; l'infection de ces cellules conduit à une lyse ou un blocage de la maturation des érythroblastes, provoquant ainsi une anémie arégénérative ou une aplasie pure des globules rouges. Chez les receveurs de greffe rénale, l'immunosuppression affaiblit la réponse immunitaire T et humorale nécessaire pour contrôler le virus latent ou acquérir un contrôle après une primo-infection, favorisant ainsi la persistance virale, la virémie et la virurie. Il existe chez certains patients une localisation virale au niveau du greffon, entraînant une dysfonction du greffon rénal via des mécanismes indirects (inflammation tubulo-interstitielle, microangiopathie thrombotique) ou directs (atteinte endothéliale ou épithéliale) encore mal élucidés (71).

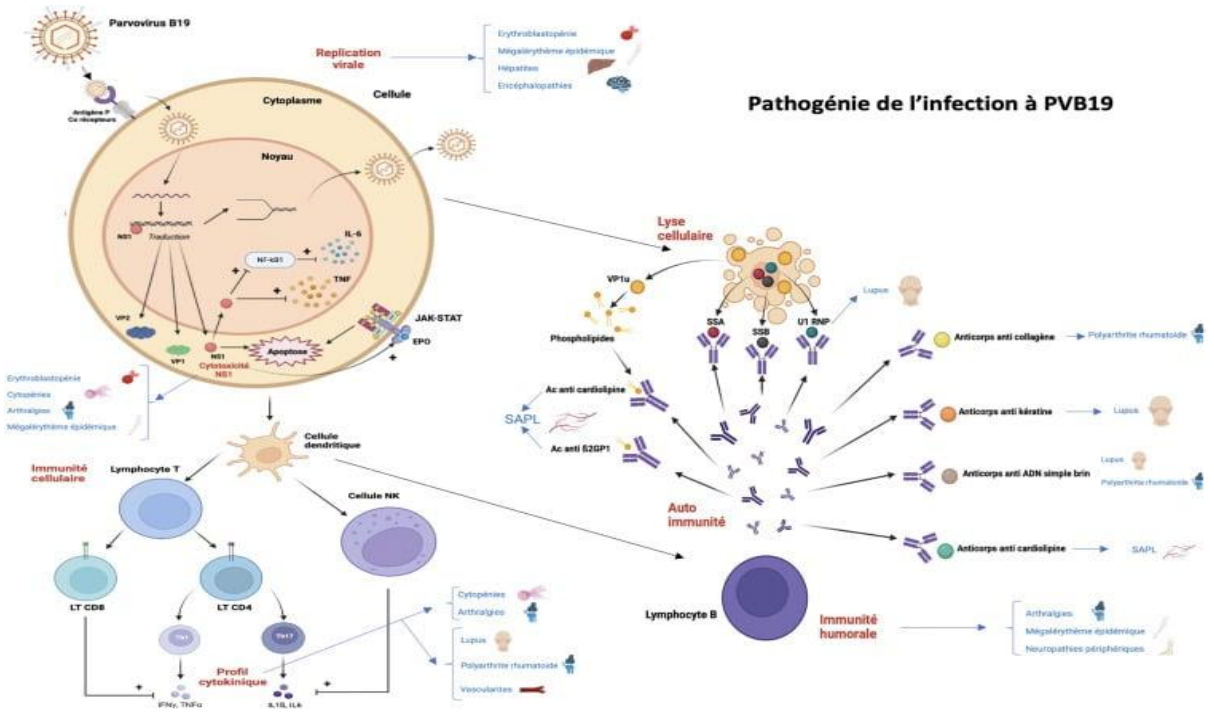


Figure 13 : Physiopathologie de l'infection par le parvovirus B19 et mécanismes de la réponse immunitaire (73).

4. Manifestations cliniques :

L'infection à polyomavirus BK peut se manifester par des atteintes hématologiques, systémiques, cutanées et rénales, dont la sévérité dépend de l'intensité de l'immunosuppression et de la charge virale.

-**Anémie arégénérative** : Cette forme d'anémie résulte de la lyse des précurseurs érythroïdes ou d'un blocage de leur maturation au niveau de l'érythroblastome médullaire. Elle se traduit cliniquement par une **fatigue marquée**, une **pâleur** et un **essoufflement** à l'effort.

- **Cytopénies associées** : Des anomalies quantitatives des autres lignées peuvent survenir, notamment **leucopénie** et **thrombocytopénie**, surtout chez les patients présentant une immunodépression intense. Ces cytopénies augmentent le risque infectieux et hémorragique.

-**Aplasie pure des globules rouges** : Complication hématologique sévère, correspondant à un blocage isolé de la lignée érythroïde. Elle peut nécessiter des **transfusions sanguines répétées** pour prévenir l'anémie sévère et ses complications cardiovasculaires.

-**Symptômes systémiques** : L'infection peut s'accompagner de manifestations générales telles que **fièvre légère à modérée**, **malaise général**, **asthénie**, ainsi que **arthralgies transitoires**. Ces signes sont souvent non spécifiques mais doivent alerter en contexte post-transplantation.

-**Manifestations cutanées** : Des **éruptions cutanées légères** ou des **rashs érythémateux** peuvent apparaître, généralement bénins et transitoires, mais leur présence peut signaler une réactivation virale systémique.

-**Atteinte du greffon rénal** : Le BKV peut affecter directement ou indirectement le greffon. Les mécanismes incluent une **atteinte tubulo-**

interstitielle, une **microangiopathie thrombotique** et des processus **immuno-inflammatoires secondaires**. Ces atteintes se traduisent cliniquement par une **dysfonction du greffon**, souvent détectée par une élévation progressive de la créatinine ou une réduction du débit de filtration glomérulaire (72).

5. Diagnostic :

-**PCR virale :** La détection de l'ADN viral par PCR constitue la méthode la plus sensible et la plus précoce pour identifier une infection active. Elle peut être réalisée sur le **sang (virémie)** ou sur l'**urine (virurie)**. La PCR permet de diagnostiquer l'infection **avant l'apparition des manifestations cliniques**, telles que l'anémie ou les cytopénies, et constitue un outil indispensable pour le **suivi virologique post-transplantation**. La quantification de la charge virale fournit également des informations pronostiques, en particulier pour la progression vers la néphropathie à BK.

-Sérodiagnostic : La détection des **anticorps IgM** renseigne sur une infection récente, tandis que les **IgG** reflètent une infection antérieure ou une immunité acquise. Cette approche reste toutefois limitée chez les patients immunodéprimés, car la **réponse humorale peut être retardée, atténuée ou absente**, réduisant la sensibilité du test et sa valeur diagnostique dans ce contexte clinique.

-Biopsie médullaire : Cette exploration est rarement nécessaire et se réserve aux cas d'**anémie sévère ou persistante**, résistante aux mesures de soutien. L'examen histologique objective un **blocage de la maturation des érythroblastes** au sein de la moelle osseuse ainsi que la présence **d'inclusions virales intranucléaires caractéristiques**, confirmant l'implication directe du polyomavirus BK dans la suppression de la lignée érythroïde (72).

6. Prise en charge :

• Objectifs :

-Éliminer ou contrôler la virémie.

-Corriger l'anémie et les cytopénies.

-Préserver la fonction du greffon rénal.

-Limiter la réactivation chronique (74).

• Traitement :

- **Réduction ou adaptation de l'immunosuppression** : La stratégie thérapeutique de première intention consiste à ajuster progressivement les doses d'inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine) et/ou du Mycophénolate Mofétil. Cet ajustement doit être réalisé sous surveillance étroite, afin de prévenir à la fois la progression de l'infection et le risque de rejet aigu du greffon. L'adaptation individualisée des doses repose sur la charge virale, la fonction rénale et le profil immunologique du patient (74).

-**Immunoglobulines intraveineuses (IVIG)** : Indiquées en cas d'anémie sévère persistante, de virémie prolongée ou de réactivation chronique, les IVIG apportent des anticorps neutralisants dirigés contre le virus. Les schémas thérapeutiques couramment utilisés comprennent l'administration de 400 mg/kg/jour pendant cinq jours, avec possibilité de répétition selon la réponse clinique et biologique (75).

-**Transfusions sanguines** : Les transfusions sont indiquées pour corriger une anémie sévère ou symptomatique, permettant de stabiliser le patient le temps que la production érythrocytaire redémarre sous l'effet de la réduction immunosuppressive ou du traitement antiviral (72).

• suivi et évaluation :

La prise en charge requiert un **monitorage rigoureux** incluant la **PCR régulière pour suivre la virémie et évaluer la réponse thérapeutique**, des **hémogrammes fréquents** pour suivre l'évolution de l'anémie et des autres cytopénies, ainsi que le **contrôle de la fonction rénale**, afin de détecter toute dysfonction liée au virus ou à l'ajustement de l'immunosuppression (74).

• Prévention :

-Dépistage pré-transplantation : Il est recommandé de vérifier le statut sérologique IgG du donneur et du receveur afin d'identifier les receveurs séronégatifs à risque de primo-infection. Cette étape permet de planifier une surveillance renforcée et d'adapter la stratégie immunosuppressive (74).

- **Surveillance post-transplantation** : La PCR régulière constitue l'outil central pour détecter précocement la virémie chez les patients à risque. Le suivi de l'anémie et des autres cytopénies permet une intervention rapide avant la survenue de complications sévères (72).

-**Optimisation de l'immunosuppression** : Il convient de maintenir la dose minimale efficace pour prévenir le rejet aigu tout en réduisant le risque de réactivation virale. Les ajustements doivent être individualisés en fonction de la charge virale, de la fonction du greffon et de l'état immunologique du patient (71).

-**Précautions transfusionnelles** : L'utilisation, si possible, de sang ou de produits sanguins testés pour le Parvovirus B19 est recommandée chez les receveurs immunodéprimés afin de prévenir une transmission iatrogénique (72).

- **Mesures d'isolement et d'hygiène** : Les receveurs séronégatifs ou fortement immunodéprimés doivent limiter le contact avec des sujets infectés, en particulier les enfants ou adultes présentant des symptômes compatibles avec une infection virale (74).

-**Absence de prophylaxie vaccinale spécifique** : À ce jour, **aucun vaccin prophylactique standardisé** n'est disponible pour prévenir l'infection à BK, rendant la surveillance virologique et l'optimisation de l'immunosuppression essentielles (71).

7. Pronostic :

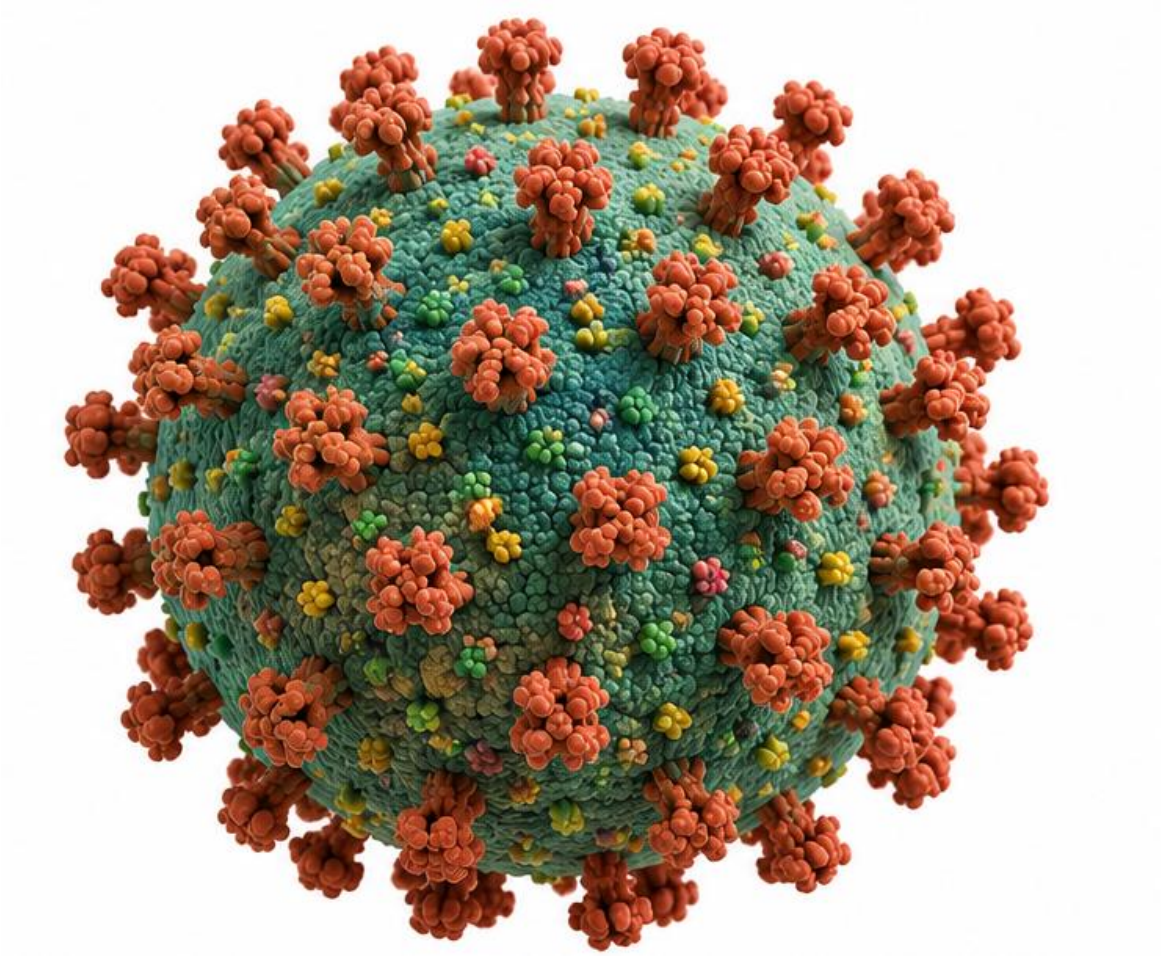
-La majorité des infections à Parvovirus B19 chez les receveurs de greffon rénal peuvent être **contrôlées efficacement** si elles sont détectées précocement et traitées de manière appropriée.

-Le pronostic dépend principalement de la **rapidité du diagnostic** et de la **gestion adaptée de l'immunosuppression**. Une prise en charge tardive ou insuffisante, notamment en cas d'**anémie sévère** ou d'**aplasie pure des globules rouges**, augmente le risque de complications hématologiques et de **dysfonction du greffon rénal**.

- Les patients bénéficiant d'un traitement par **immunoglobulines intraveineuses (IVIG)** associé à un **ajustement contrôlé de l'immunosuppression** présentent généralement une **récupération complète de l'hématopoïèse** et une **fonction rénale préservée**.

-La **virémie persistante** peut prolonger le temps de récupération, mais, dans le cadre d'un **suivi adéquat**, la mortalité reste faible et la récupération fonctionnelle du greffon est généralement favorable (72).

Herpès Simplex Virus



V. Infection à Herpès Simplex Virus :

1. Définition :

Le virus Herpès simplex (HSV) est un virus à ADN de la famille des Herpesviridae qui infecte largement l'humain et persiste à vie dans l'organisme en se latent notamment dans les ganglions nerveux sensoriels après une primo-infection. Il existe principalement deux types : HSV-1, surtout associé à l'herpès orofacial (lèvres et face), et HSV-2, traditionnellement responsable de l'herpès génital, bien que les deux types puissent infecter différentes zones du corps (76).

La transmission du HSV se fait par contact direct peau à peau avec une personne excrétant le virus, que ce soit à partir de lésions visibles ou lors d'un déversement viral asymptomatique. Le HSV-1 se transmet principalement par contact oral ou salivaire conduisant souvent à l'herpès labial, tandis que le HSV-2 se transmet majoritairement par contact sexuel direct au niveau génital ou anal. Dans de rares cas, une infection materno-fœtale peut survenir lorsque le virus est transmis de la mère à l'enfant pendant l'accouchement.

2. Facteurs de risque :

-Statut sérologique du receveur avant la transplantation : un receveur séropositif pour HSV est plus susceptible de développer une réactivation clinique après la greffe en l'absence de prophylaxie antivirale.

-Réactivation du virus latent : chez les patients qui étaient déjà porteurs de HSV avant la transplantation, l'immunosuppression favorise la réactivation du virus latent, ce qui augmente le risque d'infection symptomatique.

-Possibilité d'acquisition primaire post-transplantation : un receveur séronégatif peut acquérir une nouvelle infection après la transplantation, potentiellement plus sévère en raison de l'absence d'immunité antérieure.

Immunosuppression prolongée ou intense : bien que les données spécifiques aux différents protocoles soient moins bien établies, l'utilisation d'immunosuppresseurs pour prévenir le rejet favorise la réactivation de HSV (77).

3. Physiopathologie :

Le virus Herpès simplex (HSV) pénètre dans l'organisme principalement par contact direct avec une muqueuse ou une lésion cutanée infectée. Lors de la primo-infection, le virus se réplique dans les cellules épithéliales de la peau ou des muqueuses, provoquant des lésions caractéristiques (vésicules, ulcérations). Ensuite, le virus migre le long des fibres nerveuses sensorielles jusqu'aux ganglions nerveux correspondants (trijumeau pour HSV-1, sacrés pour HSV-2), où il entre en phase de latence. Chez les patients transplantés rénaux, l'immunosuppression, nécessaire pour prévenir le rejet du greffon, réduit la surveillance immunitaire, notamment la réponse cellulaire T, qui contrôle normalement la réplication virale. Cette situation favorise la réactivation du virus latent, qui se déplace à nouveau le long des nerfs vers la peau ou les muqueuses, entraînant des lésions locales (herpès labial ou génital). Dans les cas d'immunodépression sévère, le virus peut provoquer une infection systémique, touchant parfois les organes internes (œsophage, poumons, foie, cerveau) (78).

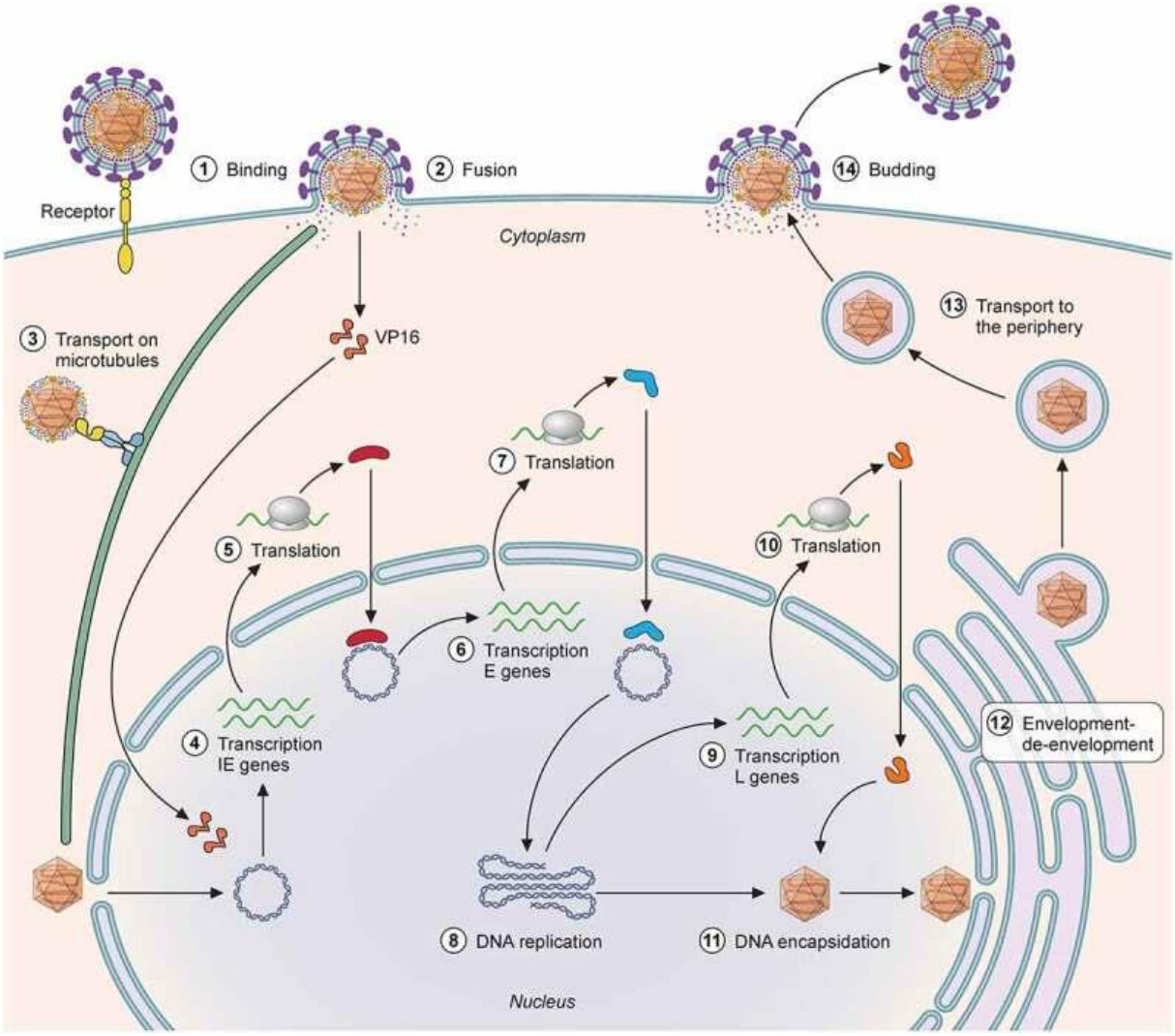


Figure 14 : Physiopathologie de l'infection par le virus Herpès simplex de type 1 (HSV-1) : infection primaire, latence neuronale et réactivation (79).

4. Manifestations cliniques :

Chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale, l'infection par le virus Herpès simplex (HSV) se caractérise par une expression clinique variable, modulée par le degré d'immunosuppression et le statut sérologique du receveur. Les formes locales constituent la présentation la plus fréquente. Pour le HSV-1, les manifestations typiques incluent des

lésions orolabiales récurrentes, telles que des vésicules douloureuses sur les lèvres ou la muqueuse buccale. Le HSV-2 se traduit par des lésions génitales ou périnéales, souvent ulcérées, qui peuvent être plus étendues et persistantes que chez l'individu immunocompétent. Les formes viscérales ou disséminées, bien que rares, sont cliniquement significatives et surviennent surtout chez les patients recevant une immunosuppression intense. Elles comprennent l'œsophagite herpétique, la pneumonie, l'hépatite et l'encéphalite, et peuvent entraîner une morbidité et une mortalité importantes si elles ne sont pas rapidement identifiées et traitées. Des manifestations systémiques telles que fièvre, malaise général, leucopénie ou thrombopénie peuvent accompagner la réactivation virale étendue. En outre, l'infection par HSV peut indirectement perturber la fonction du greffon en favorisant des épisodes de rejet ou en aggravant l'immunosuppression (80).

5. Diagnostic :

a) Clinique:

Le diagnostic de l'infection à HSV après transplantation rénale repose avant tout sur l'examen clinique, à savoir l'identification des lésions cutanéo-muqueuses caractéristiques (vésicules regroupées sur une base érythémateuse, ulcérations douloureuses), tandis que les techniques virologiques (PCR quantitative, culture cellulaire),

b) Diagnostic virologique et moléculaire :

- **PCR quantitative (HSV-DNA PCR)** : méthode de référence, permettant détection et quantification du virus dans le sang, les lésions cutanées, les sécrétions ou les biopsies tissulaires. Très utile pour confirmer le diagnostic dans les formes atypiques ou viscérales.

- **Culture cellulaire :** isolement du virus à partir des lésions vésiculaires ou des sécrétions. Moins rapide que la PCR mais permet parfois de déterminer la sensibilité antivirale.
- **Sérologie (IgM et IgG) :** utile avant la greffe pour identifier le statut immunitaire du receveur et le risque d'infection primaire, mais peu utile pour le diagnostic post-transplantation, car la réponse sérologique peut être retardée ou absente en cas d'immunosuppression.

c) Diagnostic histopathologique :

Biopsie des lésions : permet de mettre en évidence des cellules avec inclusions intranucléaires caractéristiques (inclusions en "œil de hibou"), confirmant une infection active par HSV, particulièrement en cas de lésions atypiques ou viscérales (81).

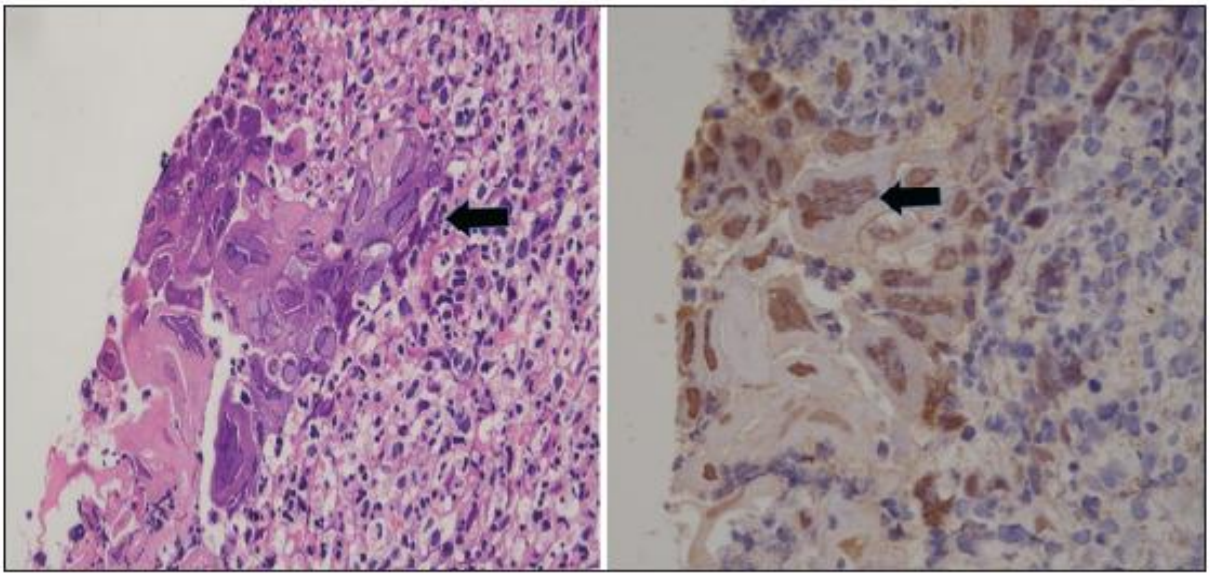


Figure 15 : Biopsie rénale d'un greffon infecté par le virus Herpes simplex de type 2 (HSV-2), montrant des lésions cytopathiques et un marquage immunohistochimique positif (82).

6. Prise en charge :

• Objectifs :

-Contrôler la réplication virale pour limiter la multiplication du virus dans l'organisme.

-Réduire la morbidité clinique en diminuant la sévérité et la durée des lésions cutanéo-muqueuses.

-Prévenir la dissémination du virus vers d'autres tissus ou vers d'autres patients.

-Préserver la fonction du greffon en évitant que l'infection n'affecte le rein transplanté.

-Diminuer le risque de récidive grâce à une prophylaxie antivirale chez les patients à haut risque (83).

• Traitement :

a) **Antiviraux spécifiques Acyclovir :** traitement de première intention, administré par voie orale pour les formes légères à modérées et par voie intraveineuse pour les formes sévères ou disséminées. Valacyclovir ou famciclovir : alternatives orales avec une meilleure biodisponibilité, adaptées aux patients capables de recevoir un traitement ambulatoire. Durée du traitement : généralement jusqu'à résolution complète des lésions, variable selon la sévérité, le type de virus (HSV-1 ou HSV-2) et l'état immunitaire du patient.

b) **Ajustement de l'immunosuppression** :Une réduction temporaire de l'immunosuppression peut être envisagée pour favoriser la réponse immunitaire contre le virus, tout en surveillant le risque de rejet du greffon.

c) **Prise en charge des complications** : Les infections viscérales ou disséminées nécessitent un traitement intraveineux prolongé et une

surveillance étroite en milieu hospitalier, incluant le suivi biologique et l'évaluation de la fonction du greffon. Les symptômes systémiques (fièvre, malaise général, leucopénie) doivent être pris en charge de manière supportive parallèlement au traitement antiviral (83).

• Suivi et évaluation :

-Évaluation clinique régulière : observer l'évolution des lésions cutanéo-muqueuses et surveiller tout signe de récidive ou de complication.

-Contrôle virologique : utilisation de la PCR pour détecter la persistance du virus ou une réactivation silencieuse.

-Suivi biologique : analyses sanguines pour surveiller la fonction rénale, la numération sanguine et ajuster l'immunosuppression si nécessaire.

-Vérification de la prophylaxie : contrôler l'efficacité du traitement préventif chez les patients à risque élevé et adapter la stratégie si besoin (83).

• Stratégies de prévention :

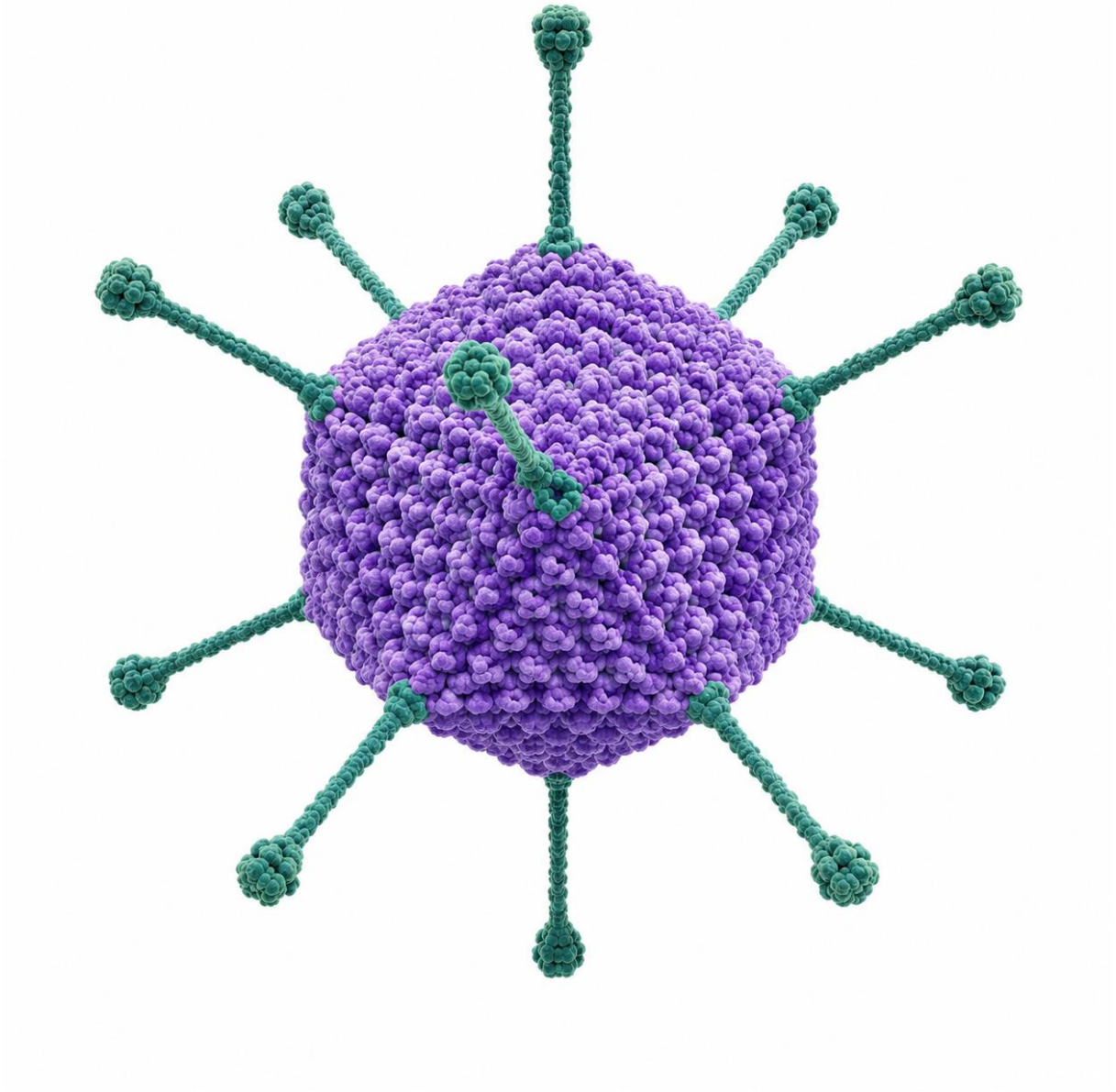
- ✓ **Prophylaxie antivirale ciblée :** administration préventive d'acyclovir ou de valacyclovir chez les patients à haut risque, en particulier les receveurs séropositifs ou ceux dont le donneur est séropositif. La prophylaxie est recommandée surtout dans les premiers mois post-transplantation, période de forte immunosuppression, avec ajustement de la dose selon la fonction rénale et le protocole immunosuppresseur.
- ✓ **Surveillance clinique et virologique régulière :** examen systématique des muqueuses et de la peau pour détecter toute lésion précoce ou atypique. La PCR virale peut être utilisée pour identifier les réactivations asymptomatiques, permettant un traitement précoce avant la survenue de formes sévères ou disséminées.

- ✓ **Mesures d'hygiène strictes :** lavage fréquent des mains, désinfection des surfaces et objets en contact avec le patient, port éventuel de gants ou de masques si des lésions actives sont présentes. Ces mesures sont essentielles pour limiter la transmission nosocomiale ou interindividuelle.
- ✓ **Éducation des patients et de l'entourage :** information sur la reconnaissance précoce des lésions, sur l'importance de signaler toute manifestation suspecte et sur les comportements préventifs, notamment éviter le partage d'objets personnels ou les contacts intimes lors d'épisodes d'herpès actif.
- ✓ **Gestion des contacts à risque :** éviter tout contact direct avec des personnes présentant un herpès actif ou récent. Pour les patients fortement immunodéprimés, l'isolement temporaire ou des mesures supplémentaires peuvent être nécessaires afin de prévenir la transmission et protéger la fonction du greffon (84).

7. Pronostic :

Le pronostic des infections à HSV chez le transplanté rénal est généralement bon pour les formes localisées, surtout si le diagnostic est précoce et le traitement antiviral rapide. Les formes étendues ou viscérales peuvent entraîner une morbidité élevée et, dans certains cas, un risque de mortalité, particulièrement chez les patients fortement immunodéprimés. La surveillance et la prophylaxie antivirale permettent de limiter les récidives et de protéger la fonction du greffon. La sévérité de l'infection et la rapidité de la prise en charge restent les principaux facteurs déterminants du pronostic (83).

Adénovirus



VI. Infections à Adénovirus :

L'adénovirus est un virus à ADN double brin non enveloppé, reconnu comme un agent pathogène opportuniste non négligeable chez les receveurs d'une allogreffe rénale. Chez ces patients, la baisse de l'immunité cellulaire induite par le traitement immunosuppresseur favorise la survenue de l'infection. Celle-ci peut résulter de la réactivation d'un virus latent chez le receveur, d'une primo-infection acquise dans la communauté, ou plus rarement d'une transmission directe à partir de l'organe du donneur (85).

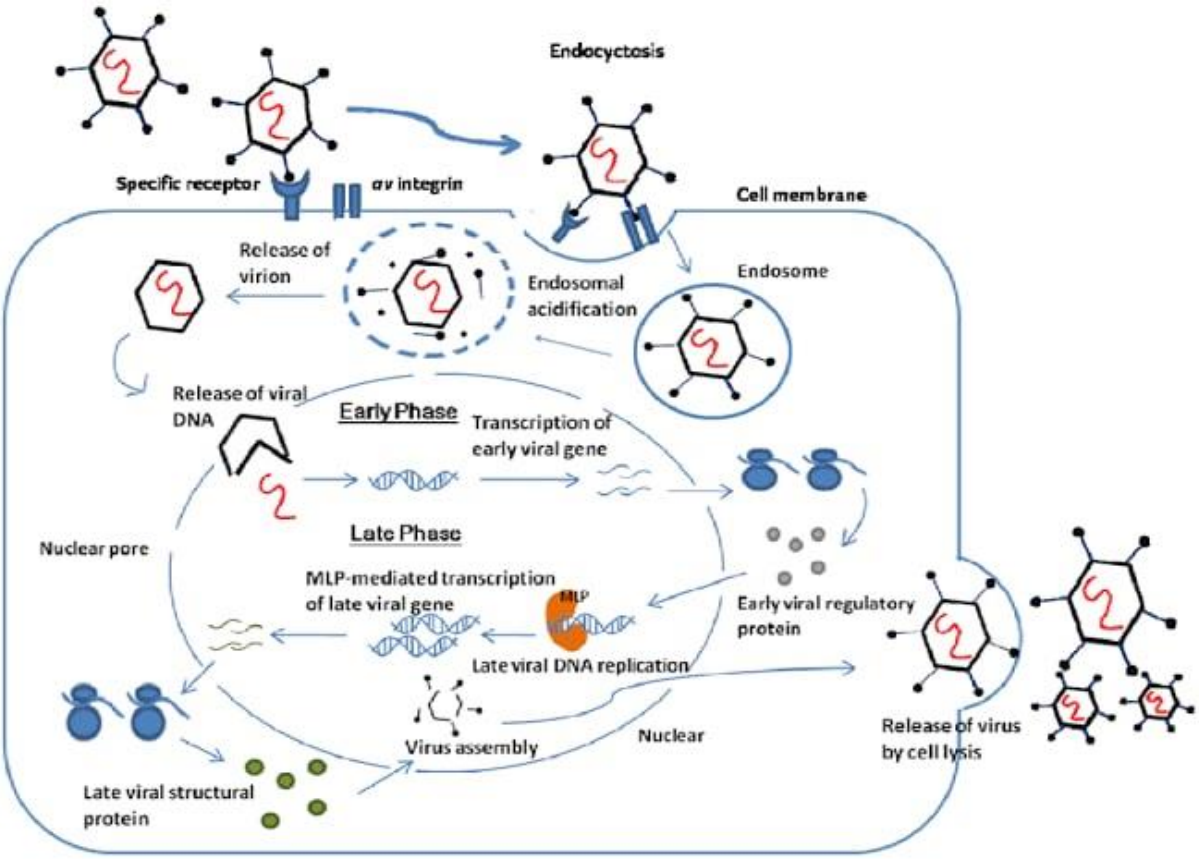


Figure 16 : Physiopathologie cellulaire et cycle infectieux de l'adénovirus (86).

Les facteurs de risque majeurs d'infection à adénovirus regroupent **le degré global d'immunosuppression**, en particulier lors de l'utilisation de traitements d'induction déplétifs comme le sérum antilymphocytaire ou la survenue de bolus de corticoïdes pour rejet aigu. **L'âge jeune** (notamment chez les receveurs pédiatriques), **le statut sérologique négatif du receveur associé à un donneur positif**, ainsi que la présence de **co-infections par d'autres virus** immunomodulateurs comme le cytomégalovirus (CMV) augmentent considérablement la vulnérabilité du patient (87-89).

Sur le plan clinique, l'infection touche préférentiellement l'appareil urinaire et le greffon rénal. Elle se manifeste fréquemment par une **cystite hémorragique** caractérisée par une hématurie macroscopique, une dysurie, des brûlures mictionnelles et une fièvre. L'atteinte peut également évoluer vers une néphrite interstitielle de l'allogreffe entraînant une dégradation rapide de la fonction rénale. Dans les formes les plus sévères ou chez les patients fortement immunodéprimés, une dissémination systémique peut survenir, entraînant des manifestations respiratoires, une hépatite, une entérite ou une défaillance multi organique (90).

Le diagnostic repose principalement sur la détection de l'ADN viral par réaction en chaîne par polymérase (PCR) quantitative, réalisée dans les urines et le sang pour évaluer la virémie et la charge virale urinaire. Bien que la PCR permette une orientation rapide, la confirmation diagnostique d'une néphrite à adénovirus requiert la réalisation d'une biopsie du greffon rénal. L'analyse histologique met en évidence une néphrite interstitielle nécrosante avec formation de granulomes, accompagnée d'inclusions intranucléaires virales caractéristiques dans les cellules épithéliales tubulaires (90).

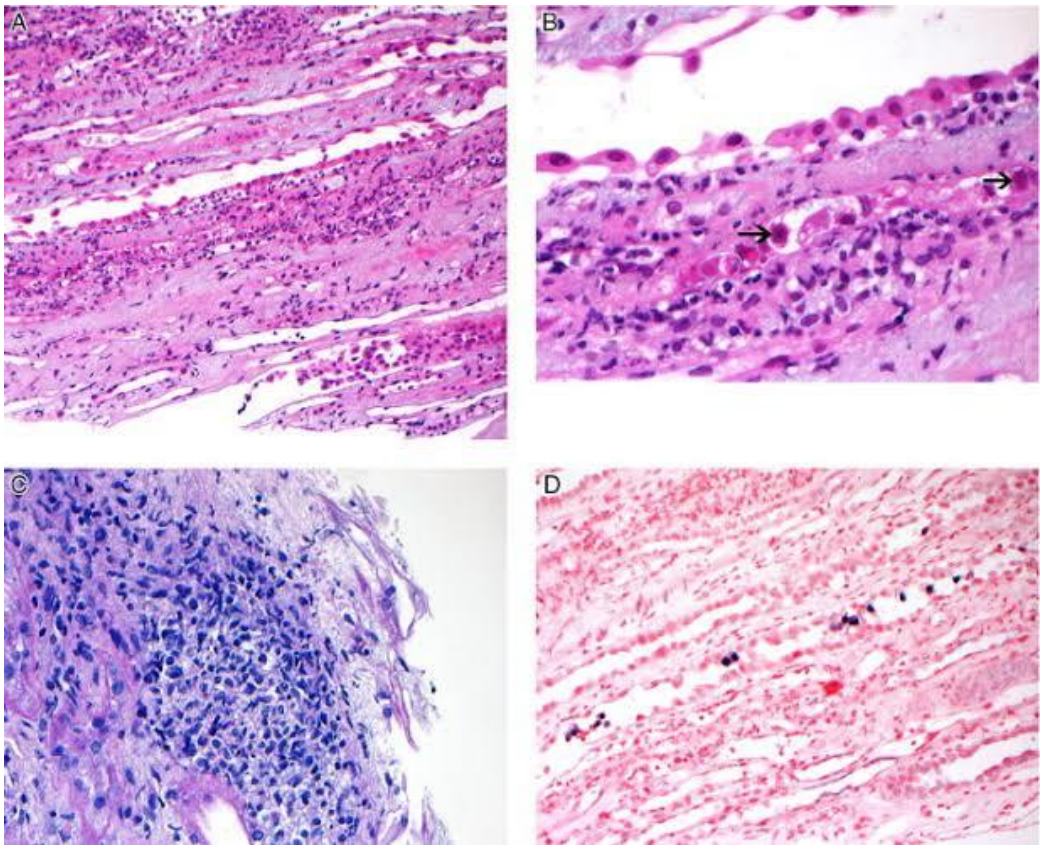
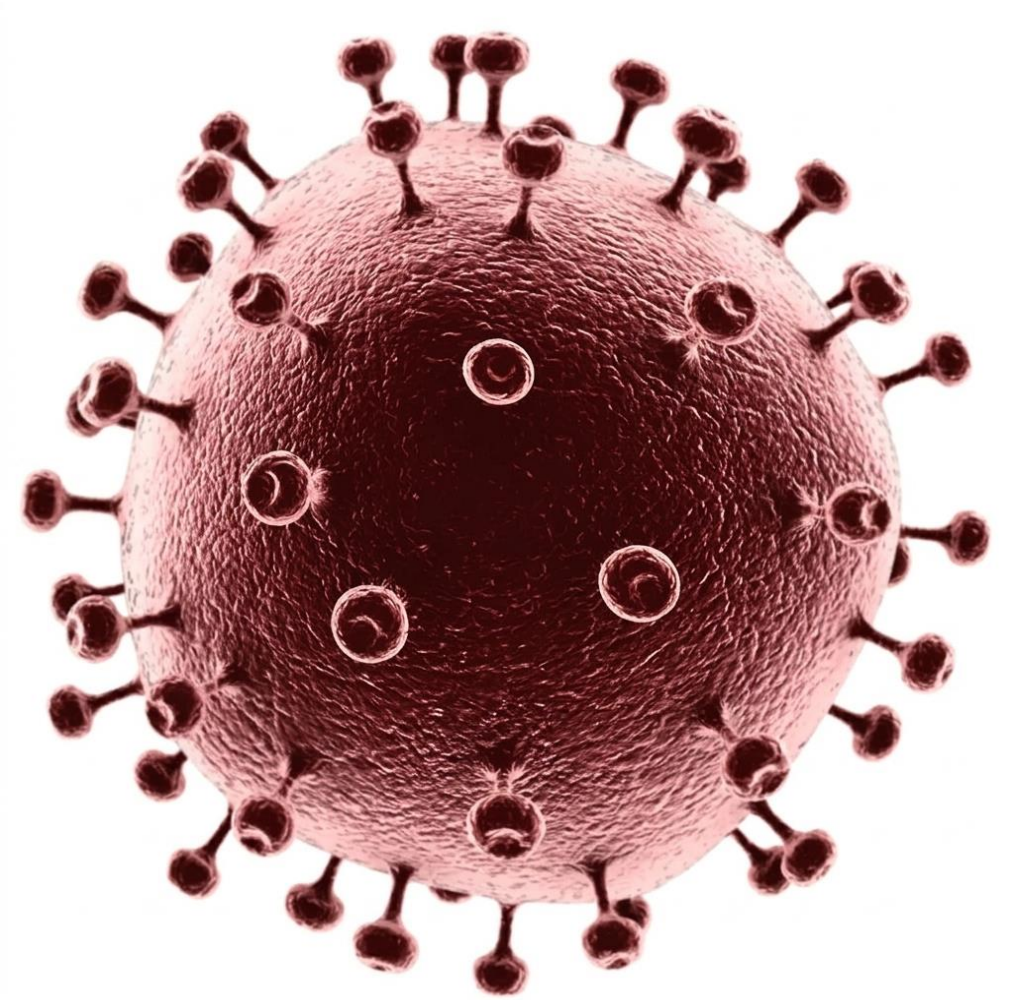


Figure 17 : Analyse histologique d'une biopsie de greffon rénal objectivant une néphrite tubulo-interstitielle à adénovirus (91).

La prise en charge thérapeutique repose avant tout sur la réduction modulée et progressive du traitement immunosuppresseur afin de permettre au système immunitaire du hôte de contrôler la réplication virale, associée à un traitement de support (hydratation hyperdiurèse, antalgiques). Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique validé, mais en cas de forme sévère, disséminée ou de dégradation rapide du greffon, l'utilisation de cidofovir (associé au probénécide) ou de cidofovir conjugué (brincidofovir) peut être envisagée. L'administration d'immunoglobulines intraveineuses est également parfois proposée en complément (92).

Le pronostic vital est généralement favorable dans les formes localisées, mais la mortalité augmente nettement en cas de dissémination systémique. Sur le plan rénal, le pronostic est réservé : la néphrite adénovirale expose à un risque important de séquelles parenchymateuses, de dysfonction chronique, voire de perte définitive du greffon. De plus, la réduction obligatoire de l'immunosuppression expose le patient à un risque ultérieur de rejet aigu, rendant indispensable un suivi strict de la fonction rénale et de la charge virale à court et moyen termes (93).

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)



VII. Infections à VIH :

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez le transplanté rénal représente une entité virologique et immunologique particulièrement complexe. Chez ces patients, la baisse progressive ou brutale du taux de lymphocytes T CD4 induite par la réplication rétrovirale vient s'ajouter à l'immunosuppression iatrogène ciblant l'immunité cellulaire. L'infection résulte le plus souvent d'une contamination post-transplantation par voie sexuelle ou sanguine, la transmission directe par le greffon rénal étant devenue extrêmement rare en raison du dépistage sérologique et génomique systématique chez les donneurs d'organes (94).

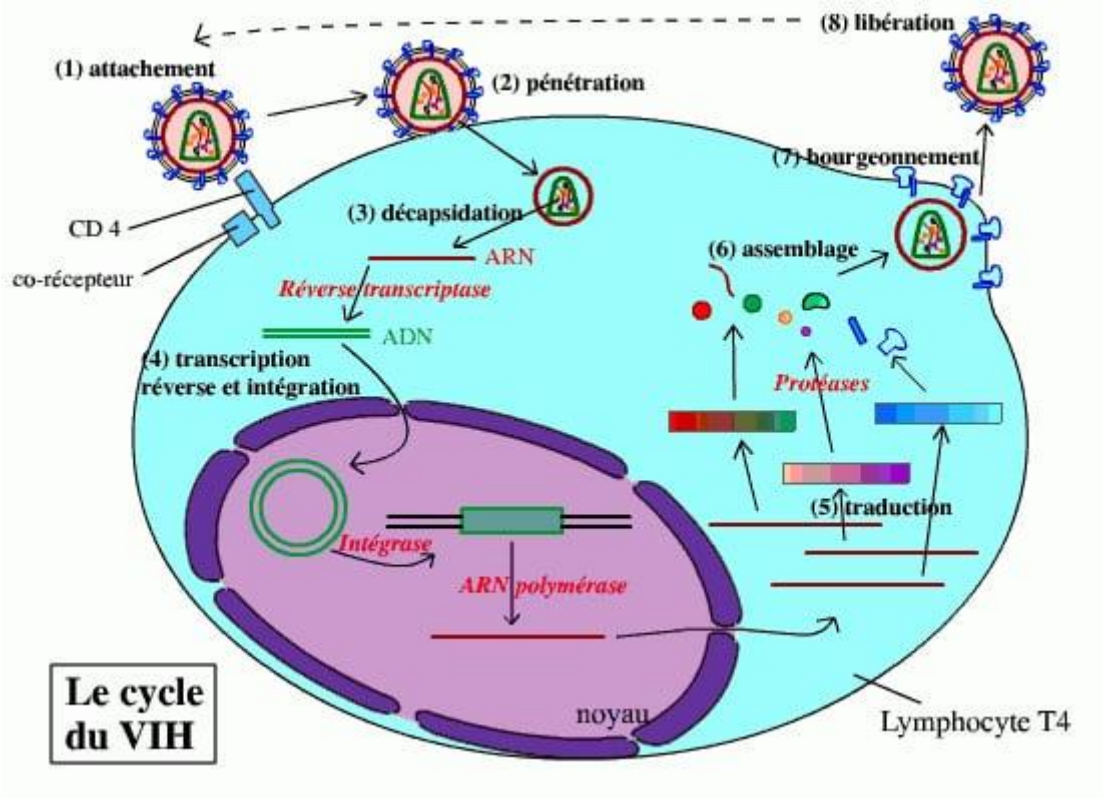


Figure 18 : Cycle de réplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans le lymphocyte T CD4+ (94).

Les facteurs de risque majeurs de développer cette complication ou de voir son évolution s'aggraver regroupent des facteurs comportementaux et thérapeutiques. L'exposition à des rapports sexuels non protégés ou des interventions invasives en zone d'endémie constituent les principaux modes d'acquisition post-greffe. La séronégativité initiale du receveur combinée à un suivi virologique relâché, le jeune âge, ainsi qu'une immunosuppression de fond particulièrement lourde (notamment lors de l'utilisation d'anticorps déplétifs) représentent des éléments aggravant considérablement la vulnérabilité de l'hôte et la vitesse de déplétion CD4 (95).

Sur le plan clinique, la phase de primo-infection peut passer totalement inaperçue ou se manifester sous la forme d'un syndrome pseudo-grippal banal associé à de la fièvre, des adénopathies, une éruption cutanée ou une asthénie. En l'absence de diagnostic précoce, l'interaction entre le VIH et le traitement immunosuppresseur accélère l'altération immunitaire. Le tableau évolue alors vers des manifestations opportunistes sévères (telles que la pneumocystose, la toxoplasmose cérébrale ou la cytomégalovirose) et augmente significativement l'incidence de néoplasies induites par les virus oncogènes, notamment le sarcome de Kaposi ou les lymphomes non hodgkiniens (96).

Le diagnostic repose sur une démarche biologique rigoureuse combinant le dépistage sérologique (test ELISA de 4e génération combinant la détection des anticorps anti-VIH 1/2 et de l'antigène p24) et la confirmation par immuno-empreinte (Western Blot). L'évaluation de la gravité et du retentissement immunologique impose la mesure quantitative de la charge virale plasmatique par PCR (ARN-VIH) ainsi que le dénombrement absolu et relatif des lymphocytes T CD4 et CD8. Un bilan de co-infection

virale (VHB, VHC, CMV) et une évaluation de la fonction rénale du greffon complètent systématiquement le bilan initial (97).

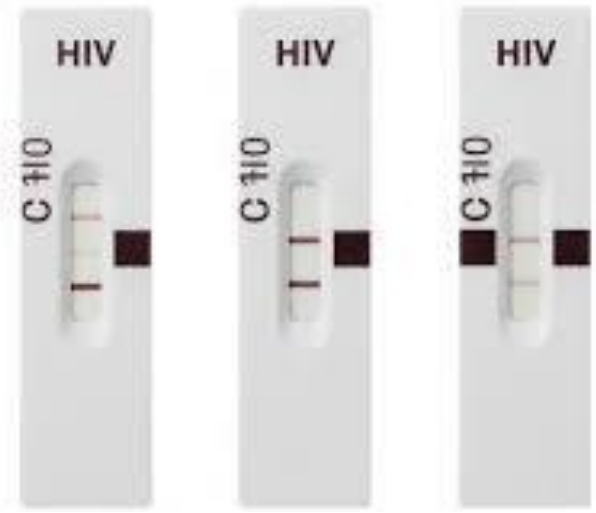
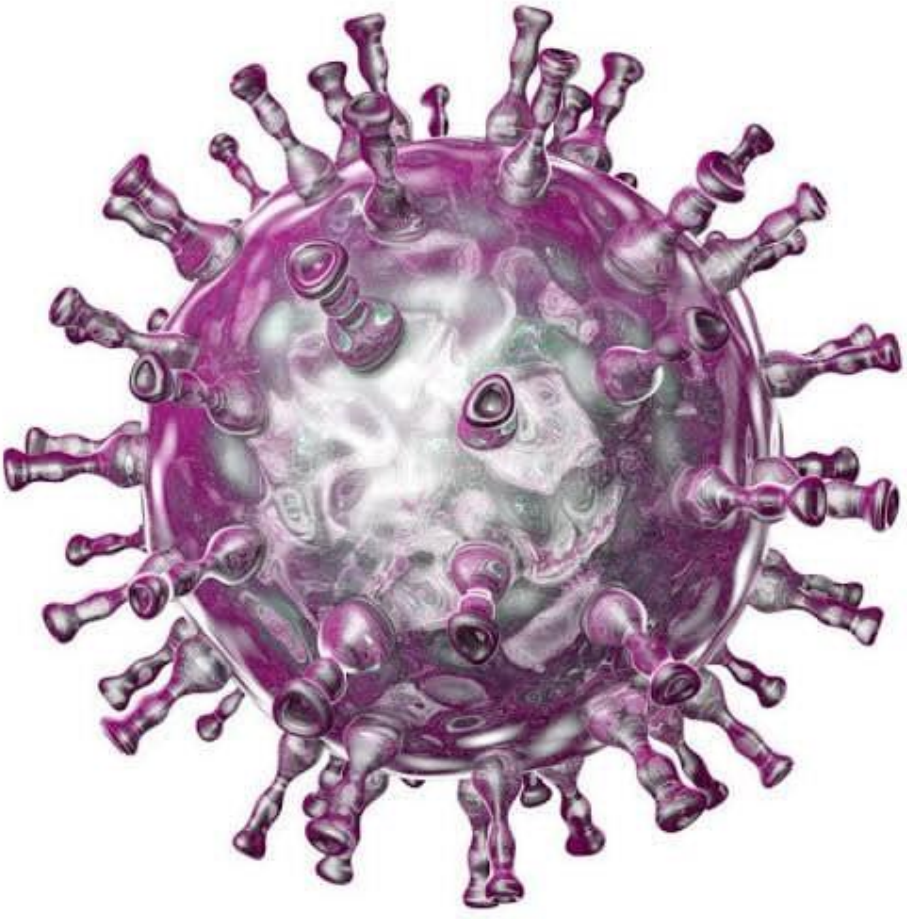


Figure 19 : Plaque de microtitration d'un test ELISA de dépistage du VIH (98)

La prise en charge thérapeutique est particulièrement délicate et repose sur l'instauration sans délai d'une thérapie antirétrovirale combinée (cART) efficace. Le choix du schéma thérapeutique doit prendre en compte les interactions médicamenteuses majeures, en particulier entre les inhibiteurs de la protéase ou les boosters pharmacologiques (ritonavir, cobicistat) et les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, ciclosporine) ou les inhibiteurs de mTOR, dont ils augmentent massivement les concentrations plasmatiques. Une adaptation minutieuse du traitement immunosuppresseur est requise pour éviter à la fois la survenue d'un syndrome d'immunoreconstitution (IRIS), la toxicité médicamenteuse et le risque de rejet de l'allogreffe (99).

Le pronostic à court et à long terme est intimement lié à la précocité du diagnostic et à la rapidité de la suppression virologique. Lorsque l'infection est prise en charge à un stade précoce avec une charge virale indétectable et un contrôle strict des interactions médicamenteuses, la survie du patient et du greffon est comparable à celle des receveurs non infectés. En revanche, un diagnostic tardif au stade de SIDA avéré est associé à une morbi-mortalité élevée, à une perte accélérée du greffon rénal et à un risque accru de rejet aigu en raison de la difficulté d'équilibrer l'immunosuppression et le traitement antirétroviral (100).

Virus de la Varicelle et du Zona



VIII. Infection à VZV :

Le virus varicelle-zona (VZV), virus à ADN double brin appartenant à la famille des *Herpesviridae*, est un agent pathogène opportuniste majeur chez les récepteurs d'une allogreffe rénale. Chez ces patients, la baisse de l'immunité cellulaire induite par les traitements immunosuppresseurs d'entretien favorise la réactivation du virus resté latent dans les ganglions sensitifs après une primoinfection. Bien que le zona représente la forme clinique la plus fréquente résultant de cette réactivation, une primoinfection sous forme de varicelle peut également survenir chez les sujets séronégatifs au moment de la transplantation, avec un risque accru de sévérité (101).

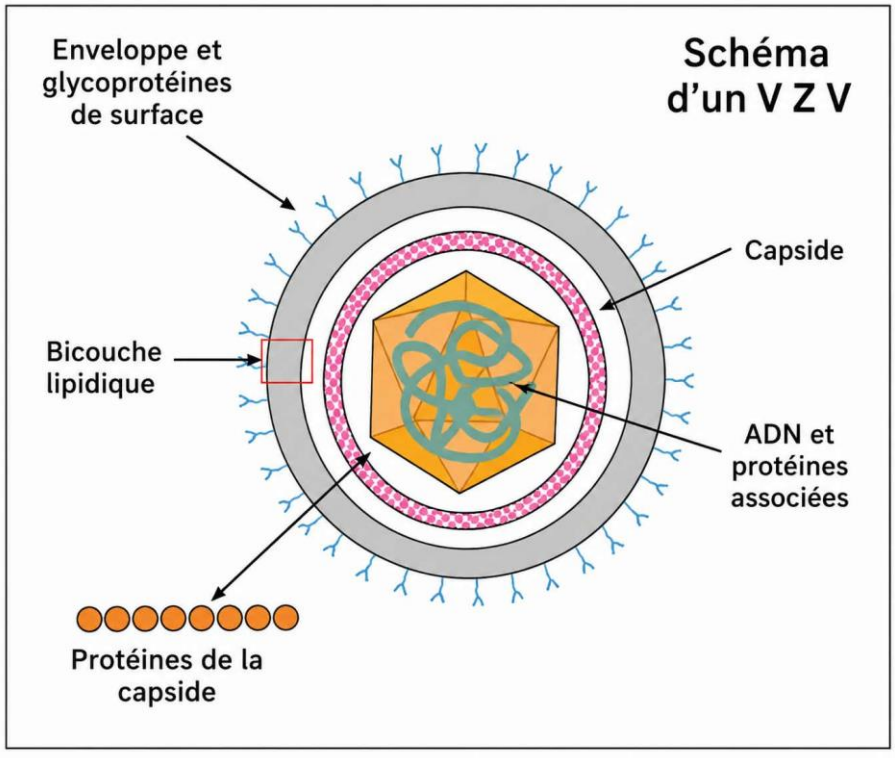


Figure 20 : Structure du virus Varicelle-Zona (102).

Les facteurs de risque majeurs de développer une infection sévère à VZV après une greffe rénale incluent l'intensité globale de l'immunosuppression, en particulier lors de l'utilisation de sérum antilymphocytaire ou après le traitement d'un rejet aigu. L'âge avancé du receveur, une séronégativité pré-transplantation, l'absence de vaccination préalable ainsi que la co-infection par d'autres virus immunomodulateurs comme le cytomégalovirus (CMV) augmentent considérablement le risque de survenue et de gravité des manifestations cliniques (103).

Sur le plan clinique, la réactivation se manifeste typiquement par un zona localisé, caractérisé par une éruption vésiculeuse unilatérale, douloureuse et distribuée selon un métamère cutané. Cependant, chez le transplanté rénal, le tableau peut être atypique ou d'emblée grave, évoluant vers un zona disséminé touchant plusieurs dermatomes ou vers des atteintes viscérales systémiques. Les complications fulminantes incluent la pneumopathie interstitielle, l'hépatite aiguë fulminante, la pancréatite et les atteintes du système nerveux central telles que l'encéphalite ou la méningo-encéphalite, souvent accompagnées d'un syndrome de détresse respiratoire ou d'une défaillance multi organique (104).



Figure 21 : Évolution des lésions cutanées de la varicelle au cours du temps (105).

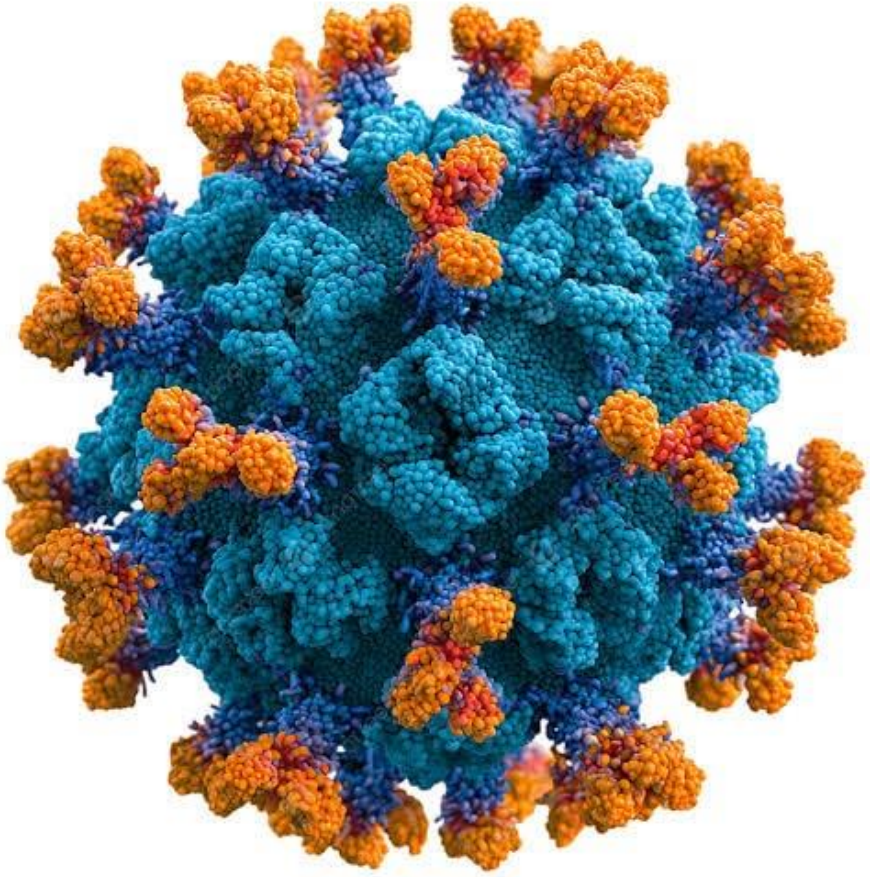
Le diagnostic repose avant tout sur l'examen clinique devant des lésions cutanées évocatrices, mais la confirmation biologique est indispensable en contexte d'immunosuppression ou de forme atypique. La méthode de référence est la réaction en chaîne par polymérase (PCR VZV), réalisée à partir du liquide des vésicules cutanées ou du sang en cas de suspicion de virémie et de forme disséminée. La PCR peut également être effectuée sur le liquide céphalorachidien ou le lavage broncho-alvéolaire selon les points d'appel viscéraux. L'évaluation est complétée par un bilan biologique global et d'imagerie afin d'éliminer une atteinte d'organe cible (106).

La prise en charge thérapeutique constitue une urgence médicale et repose sur la mise en route rapide d'un traitement antiviral d'emblée efficace. Pour les formes compliquées, disséminées ou d'atteinte viscérale, l'aciclovir par voie intraveineuse est indiqué à posologie adaptée à la fonction rénale du greffon. Dans les formes localisées et strictement cutanées chez un patient stable, un traitement oral par valaciclovir ou brivudine peut être envisagé sous surveillance étroite. Cette thérapie antivirale doit impérativement s'accompagner d'une réévaluation et d'une réduction temporaire et prudente du traitement immunosuppresseur pour restaurer l'immunité antivirale sans induire de rejet du greffon (107).

Le pronostic des infections à VZV chez le transplanté rénal dépend directement de la précocité de la prise en charge antivirale et de l'extension initiale des lésions. Si le pronostic des formes localisées cutanées reste favorable sous traitement rapide, la survenue d'une forme disséminée ou d'une atteinte viscérale conserve une morbi-mortalité élevée. À long terme, ces complications infectieuses graves exposent le patient à un risque accru de dégradation de la fonction rénale, de perte du

greffon, ainsi qu'à la persistance de douleurs neuropathiques invalidantes de type algies post-zostériennes (108).

Les hépatites B et C



IX. Infection à hépatite B et C :

1) Hépatite B :

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus enveloppé appartenant à la famille des *Hepadnaviridae*, dont le génome est constitué d'un ADN circulaire partiellement double brin. Son tropisme préférentiel pour les hépatocytes conduit à la formation d'ADN circulaire clos par covalence (ADNccc) au sein du noyau cellulaire, établissant ainsi une latence virale particulièrement persistance. Chez le sujet immunocompétent, la réponse immunitaire cellulaire permet d'éliminer ou de contrôler l'infection. En revanche, l'immunosuppression sévère instaurée chez le transplanté rénal altère ce contrôle immunologique, favorisant une réplication virale incontrôlée ou la réactivation de formes jusqu'alors quiescentes (109).

L'infection par le VHB chez le receveur d'allogreffe rénale est une complication hépatique majeure qui résulte de l'interaction entre le virus et l'immunosuppression iatrogène ciblant préférentiellement les lymphocytes T. La pénétration du virus s'effectue via le récepteur hépatocytaire NTCP. L'inhibition de la réponse cytotoxique empêche la clairance des cellules infectées et accélère la chronicité des lésions anatomopathologiques. L'infection provient le plus souvent de la réactivation d'une forme latente préexistante, d'une Primo-infection acquise après la greffe ou, plus rarement, d'une transmission par le greffon rénal issu d'un donneur porteur d'antigènes HBs ou d'anticorps anti-HBc isolés (110).

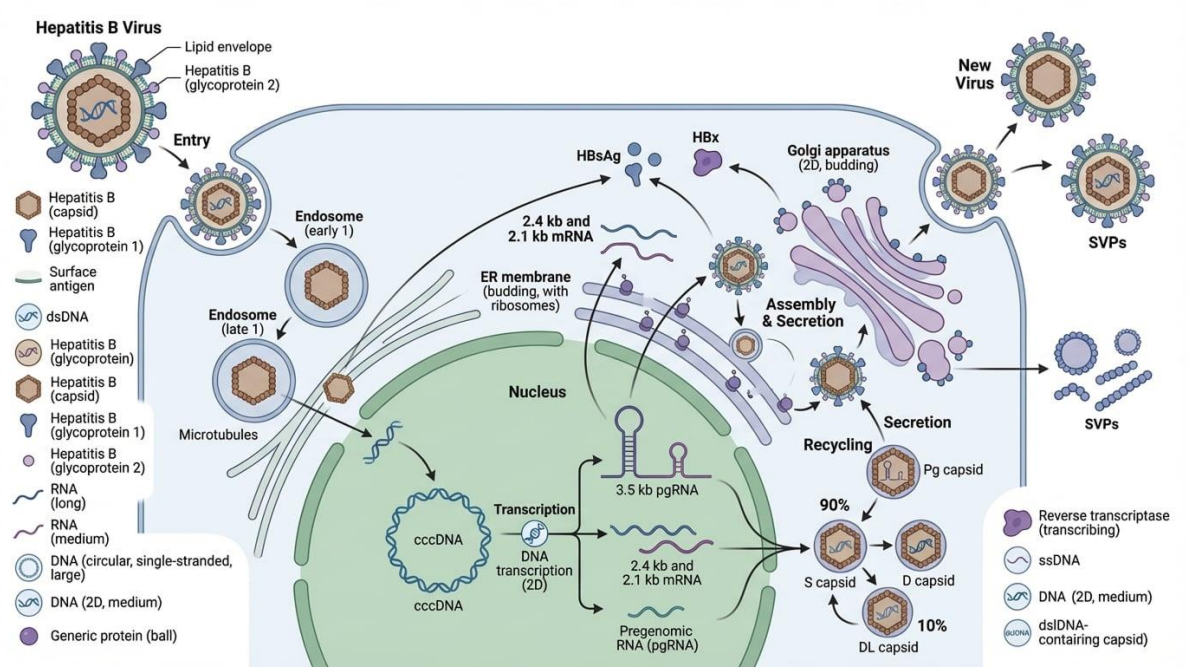


Figure 22 : Cycle de réplication du virus de l'hépatite B (VHB) dans l'hépatocyte (111).

Les facteurs d'exposition et d'aggravation regroupent principalement la survenue d'une réactivation virale sous traitement chez des receveurs porteurs de l'Ag HBs ou des anticorps anti-HBc, l'exposition à des transfusions de produits sanguins contaminés ou des actes invasifs en zone d'endémie. La gravité de la maladie est particulièrement majorée en l'absence de traitement antiviral préventif ou prophylactique, sous l'effet d'une immunosuppression de fond renforcée (notamment lors de l'utilisation d'anticorps anti-CD20 tels que le rituximab ou de fortes doses de corticoïdes), en cas de co-infections virales (VHD, VHC, VIH), ou en présence d'une séronégativité initiale du receveur pour l'anticorps anti-HBs traduisant un défaut de couverture vaccinale (112).

Sur le plan clinique, la maladie demeure fréquemment paucisymptomatique ou indolente en raison de la diminution de l'inflammation induite par les immunosuppresseurs. Une réactivation peut toutefois s'exprimer par une élévation notable des transaminases témoignant d'une cytolyse hépatique. En l'absence de prise en charge, l'infection peut rapidement progresser vers une hépatite chronique active, une cirrhose ou une hépatite fulminante avec insuffisance hépatocellulaire. De surcroît, la chronicité expose le patient à un risque accru de carcinome hépatocellulaire et au développement de glomérulonéphrites associées au VHB sur le greffon rénal (113).

Le diagnostic biologique s'appuie sur la réalisation d'un bilan sérologique complet identifiant l'Ag HBs, les anticorps anti-HBs et les anticorps anti-HBc totaux, complété par la recherche de l'Ag HBe et des anticorps anti-HBe pour préciser le profil de réplication. La quantification de l'ADN-VHB plasmatique par PCR en temps réel est indispensable pour affirmer la réactivation, évaluer l'intensité de la charge virale et guider le traitement. Ce bilan est systématiquement associé à une surveillance hépatique biologique, à un dépistage des co-infections virales, à l'évaluation de la fonction rénale du greffon et au suivi non invasif de la fibrose par élastomère (114).

La prise en charge thérapeutique s'articule autour de l'administration préventive ou curative d'analogues nucléosidiques de dernière génération disposant d'une forte barrière génétique à la résistance, au premier rang desquels figurent l'entécavir et le ténofovir (TDF ou TAF). Une prophylaxie antivirale est impérative chez les receveurs Ag HBs positifs et doit être envisagée chez les patients présentant des anticorps anti-HBc isolés soumis à une immunosuppression lourde, conjointement à la vaccination pré-transplantation des candidats

séronégatifs. L'adaptation rigoureuse de la posologie des antiviraux selon la fonction rénale du greffon et l'ajustement prudent de l'immunosuppression sont essentiels pour éviter toute toxicité ou décompensation (115).

Le pronostic à court et à long terme est aujourd'hui largement favorable grâce à l'efficacité des antiviraux modernes qui permettent d'obtenir une suppression virologique durable, assurant une survie du patient et du greffon rénal équivalente à celle des receveurs non infectés. Néanmoins, un contrôle virologique insuffisant ou un échappement thérapeutique secondaire à une inobservance expose au risque de progression vers la cirrhose, de perte du greffon et d'une survenance accrue de rejet aigu (116).

2) Hépatite C :

L'infection par le **virus de l'hépatite C (VHC)** constitue une problématique importante chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique et chez les receveurs d'une transplantation rénale. Le VHC est un **virus enveloppé à ARN simple brin de polarité positive**, appartenant à la famille des *Flaviviridae*. Son principal tropisme est hépatique, où il infecte les hépatocytes et peut évoluer vers une infection chronique (117).

Chez le patient transplanté rénal, l'infection par le VHC peut correspondre à une **infection chronique préexistante**, acquise avant la transplantation et persistante après celle-ci. Plus rarement, elle peut être liée à une **transmission virale par le donneur**, notamment dans certaines situations particulières où un greffon provenant d'un donneur infecté est utilisé selon des protocoles strictement encadrés (118).

Il convient toutefois de distinguer le VHC du VHB : **le VHC n'établit pas de réservoir latent sous forme de cccDNA**, et le terme de «réactivation» doit donc être utilisé avec prudence. Chez un patient immunodéprimé, une augmentation de la réplication virale ou une aggravation d'une infection persistante peut néanmoins être observée (119).

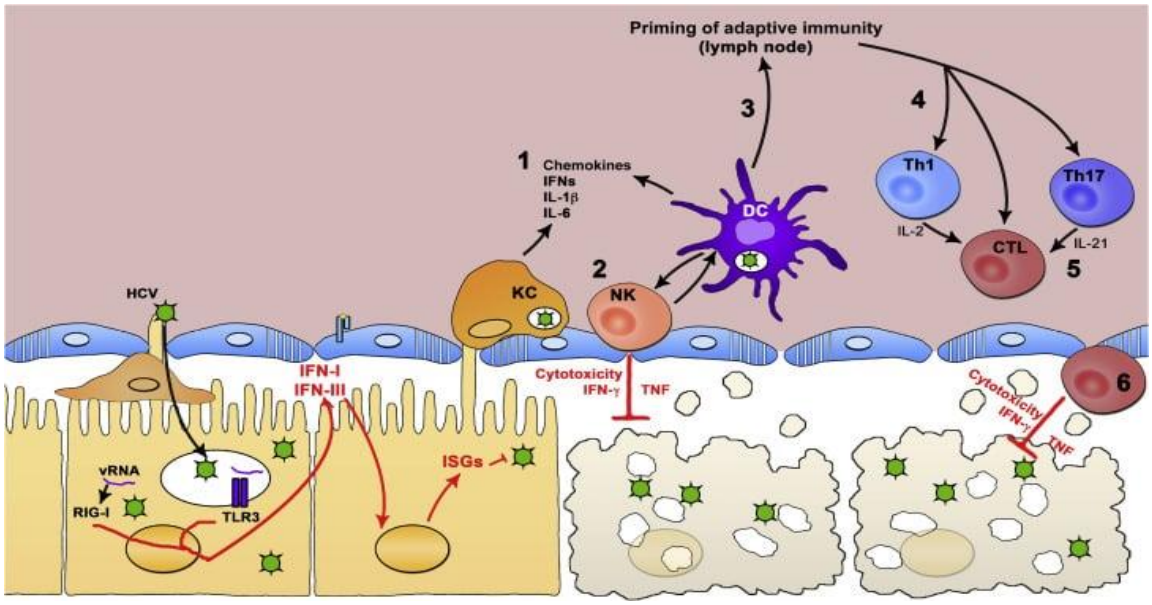


Figure 23 : Réponse immunitaire innée et adaptative induite par l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) (120).

Après la transplantation rénale, l'**immunosuppression** peut modifier l'histoire naturelle de l'infection et favoriser une réplication virale persistante ainsi qu'une progression plus rapide de l'atteinte hépatique chez les patients présentant une infection chronique non traitée. L'infection est souvent **pauci-symptomatique ou asymptomatique**, ce qui explique l'importance d'un dépistage systématique et d'une surveillance virologique régulière. Certains patients peuvent présenter une asthénie, une élévation des transaminases ou d'autres signes

biologiques d'atteinte hépatique, mais ces manifestations peuvent être discrètes (121).

En l'absence de traitement efficace, l'infection chronique par le VHC peut évoluer progressivement vers une **fibrose hépatique**, puis vers une **cirrhose** et, à un stade avancé, vers un **carcinome hépatocellulaire**. Chez le patient transplanté, ces complications peuvent contribuer à une augmentation de la morbidité et de la mortalité à long terme (122).

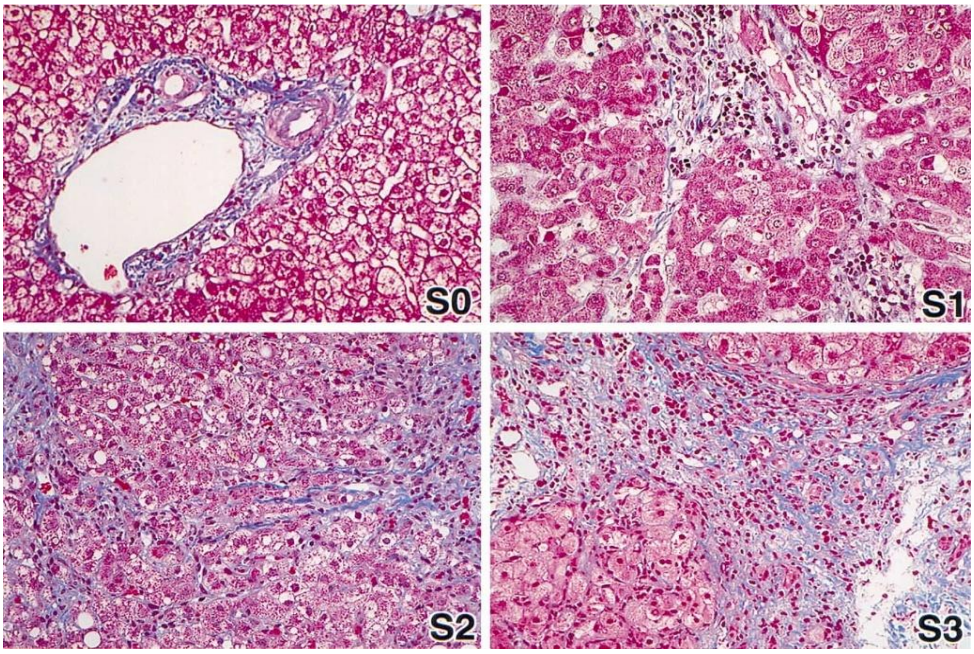


Figure 24 : Évolution histologique des différents stades de la fibrose hépatique (S0 à S3) (123).

Le VHC peut également être responsable de **manifestations extra-hépatiques**, dont certaines présentent un intérêt particulier en néphrologie. L'infection chronique peut être associée à la production de complexes immuns et à des affections telles que la **cryoglobulinémie mixte**, ainsi qu'à différentes glomérulopathies, notamment la

glomérulonéphrite membrano-proliférative, souvent associée à une cryoglobulinémie. Ces manifestations peuvent affecter la fonction rénale et, dans certains cas, concerner le greffon (124).

Le diagnostic repose initialement sur la recherche des **anticorps anti-VHC**, qui témoignent d'un contact avec le virus. Cependant, la positivité des anticorps ne permet pas à elle seule de confirmer une infection active. La confirmation diagnostique repose donc sur la mise en évidence de l'**ARN du VHC par PCR**, qui permet de confirmer la réplication virale. La charge virale constitue également un élément utile pour l'évaluation et le suivi de l'infection. Une évaluation de l'atteinte hépatique, notamment du degré de fibrose, peut compléter le bilan (125).

La prise en charge de l'infection par le VHC a été profondément transformée par l'introduction des **antiviraux à action directe (AAD)**. Ces traitements ciblent différentes étapes du cycle de réplication virale et permettent aujourd'hui d'obtenir des taux très élevés de **réponse virologique soutenue**, correspondant à une guérison virologique. Ils présentent généralement une bonne tolérance et peuvent être utilisés chez les patients transplantés rénaux, sous réserve d'une adaptation du traitement à la fonction rénale et d'une surveillance attentive des **interactions médicamenteuses avec les traitements immunosuppresseurs (126)**.

L'éradication du VHC chez le transplanté rénal permet ainsi de réduire le risque de complications hépatiques et extra-hépatiques et d'améliorer le pronostic à long terme. Grâce aux progrès thérapeutiques apportés par les AAD, le pronostic des patients transplantés rénaux infectés par le VHC s'est considérablement amélioré, faisant de cette infection une affection aujourd'hui **largement curable**, à condition d'un dépistage précoce, d'une

prise en charge adaptée et d’un suivi multidisciplinaire associant néphrologues, hépatologues et infectiologues (118).

Partie pratique

I. Matériels et méthodes :

1) Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale descriptive rétrospective concernant 143 patients transplantés rénaux suivis au niveau de l'unité de transplantation rénale du service de néphrologie CHU Annaba.

2) Population étudiée :

L'étude a intéressé tous les patients transplantés rénaux suivi au niveau de l'unité de transplantation rénale du service de néphrologie CHU Annaba de l'année 2012 à l'année 2021.

3) Sources d'informations :

Le matériel du travail est constitué de

- Dossiers médicaux de suivi.
- Dossiers d'hospitalisation.
- Données des examens biologiques de surveillance.

4) Recueil des données :

Le recueil des données a été effectué à partir d'une fiche technique élaboré par nos soins.

5) Fiche technique :

Fiche technique

Etat civil :

●Nom :

●Prénom :

●Age :

●Willaya :

●Situation sociale :

ATCD personnels :

1-Néphropathie causale :

2-Données en rapport avec la dialyse :

●Date de début de la dialyse :

●Type de dialyse : Hémodialyse □

TR préemptive □

Dialyse péritonéale □

●Duré de la dialyse :

3-donnée en rapport avec la TR :

●Date de la TR :

●Terme de la TR :

●Lien de parenté du donneur :

4-Antécédents :

●HTA oui □ non □

●Diabète oui □ non □

●Cardiopathie oui □ non □ type :

●Autre comorbidités :

●Obésité poids : taille : IMC :

●Tabac oui □ non □

Profil sérologique avent TR :

●Standards positif négatif

-HIV □ □

-HSV □ □

-HBS □ □

-Syphilis □ □

● Spécifique

-CMV IgM : IgG :

-EBV IgM : IgG :

-HSV IgM : IgG :

Traitement :

D'induction : Sal □ Simulect □

D'entretien :

-Corticoïde □

-Ciclosporine □

-Tacrolimus □

-Evérolimus □

-MMF □

-Azathioprine □

Fonction du greffon :

Créatinine :

DFG :

Protéinurie :

Complication post TR :

Complication immunologique :

-Rejet : cellulaire □ humorale □

Complication infectieuse :

Bactérienne :

-Infection ORL □ type :

-Infection urinaire □ type :

-pneumopathie □

-Infection digestive □

Fongique :

-cutanée □

-Aspergillose □

-Pneumocystose □

-Candidose □

-Cryptococcose □

Virales :

-Date d'apparition :

-Terme de la greffe :

-Type:

*CMV □

*EBV □

*HSV simple □

*Zona □

*Parvovirus □

*BK virus □

Tableau clinique :

●Fièvre : ● AEG :

● frisson : ● site d'infection :

Bilan Biochimique :

●Retentissement sur la fonction du greffon :

●Créatinine : DFG :

●FNS avant l'infection :

●FNS au moment du suivi :

●VS : ● CRP :

●Bilan hépatique :

Prise en charge :

●Hospitalisation : oui □ non □

●Duré :

●TRT médicamenteux :

-Antibiothérapie :

-TRT antiviral : -Acyclovir :

-Ganciclovir :

-Valaganciclovir :

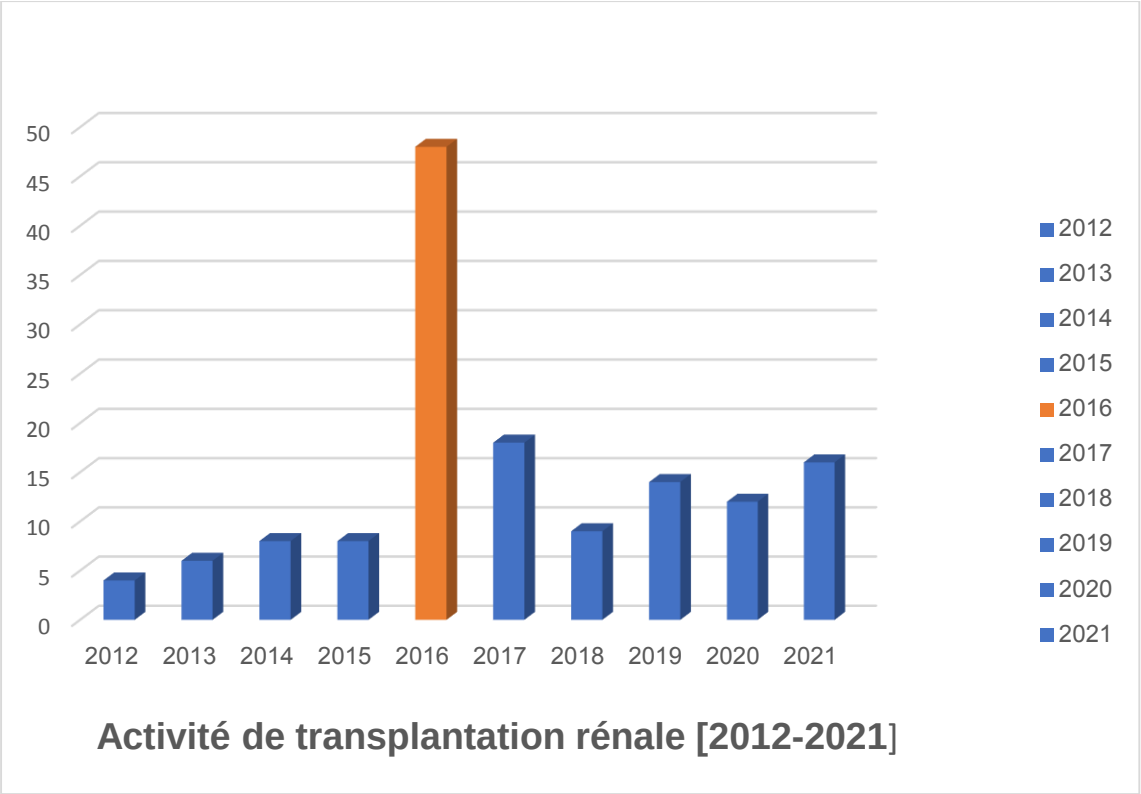
-Ig Iv :

Evolution :

II. Résultats et commentaires :

A. Population générale :

1) Répartition des patients en fonctions de la date de TR :



La majorité des patients ont été transplantés en 2016 soit 48 transplantés.

2) Répartition selon le sexe :

Sexe	Femme	Homme	Total
Nombre	67	76	143
Pourcentage	46,85%	53,15%	100%

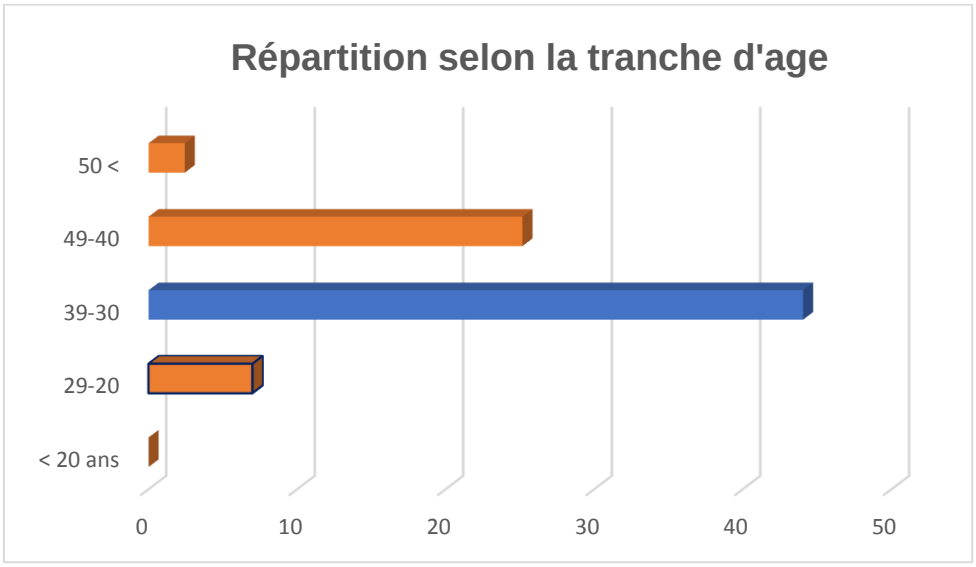


Sex-Ratio =1,13 **Moyenne d'âge : 41,1**

Notre population est assez jeune avec une moyenne d'âge de 41,1 et une prédominance masculine soit un sexe ratio de 1,13.

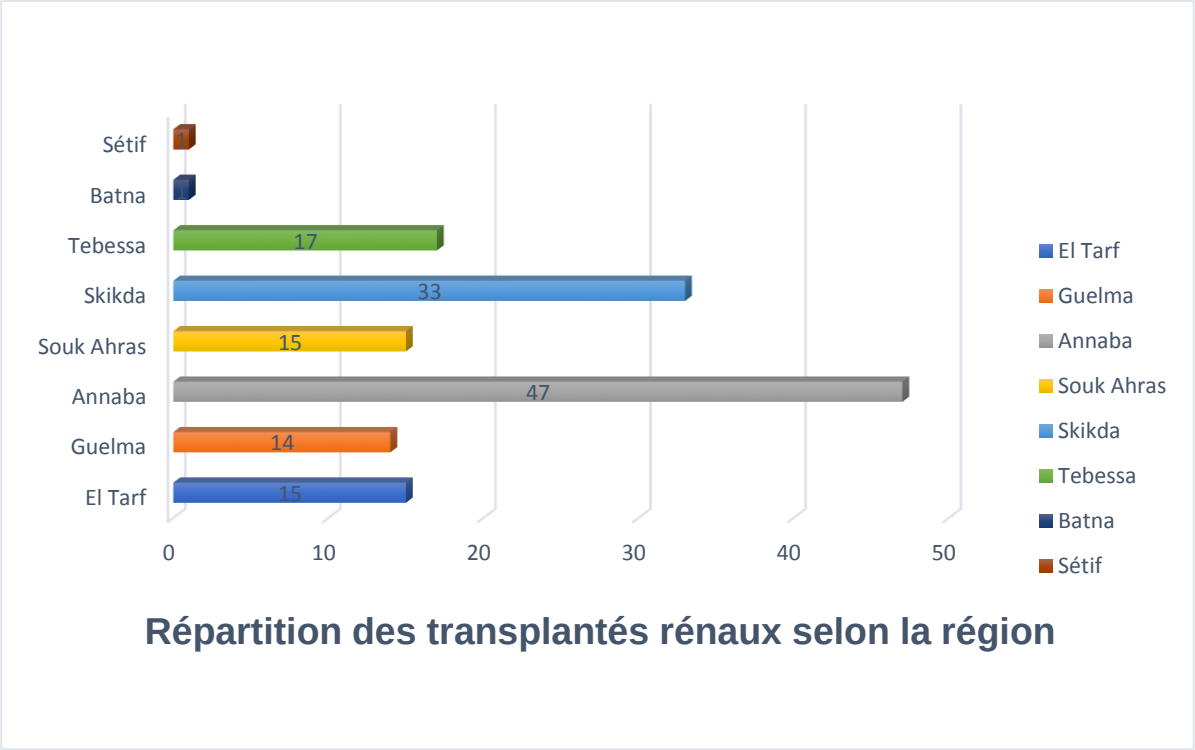
3) Répartition selon la tranche d'âge :

Classe d'âge	Nombre	Pourcentage (%)
< 20 ans	0	0
20–29 ans	10	6,99
30–39 ans	63	44,06
40–49 ans	36	25,17
≥ 50 ans	34	23,78



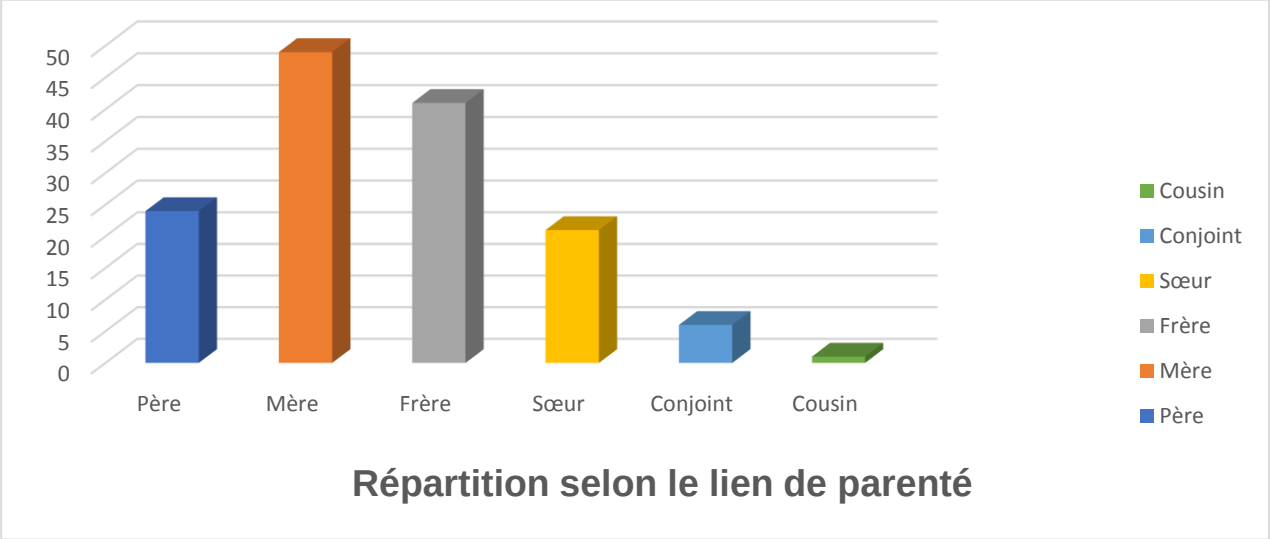
La population étudiée est assez jeune avec une tranche d'âge comprise entre 30 à 39 ans (44.06%).

4) Répartition selon l'origine géographique :



La plupart de nos patients sont originaires de Annaba, les autres résidents respectivement à Skikda ; Tébessa, Souk Ahras, El Tarf, Guelma, Sétif et Batna.

5) Répartition selon le lien de parenté des donneurs :



La mère occupe le podium avec plus de 45% des dons, suivie des frères et sœurs puis les pères et enfin les conjoints.

6) Prévalence des infections virales après transplantation rénale :

$$\text{Prévalence} = \frac{Nombre\ des\ patients\ infectés}{Nombre\ total\ des\ patients\ étudiés} \times 100$$

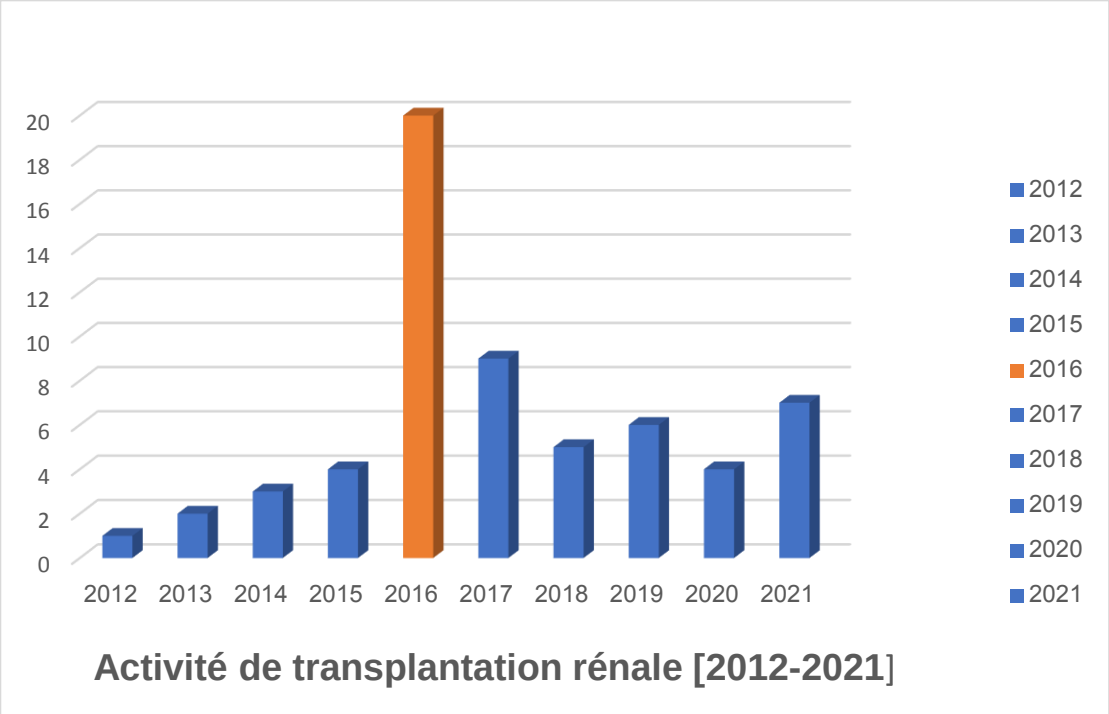
$$= \frac{61}{143} \times 100$$

$$\text{Prévalence} = 42{,}65\%$$

Dans notre série, 61 transplantés sur 143 **(42,7 %)** ont présenté une infection virale après transplantation rénale, témoignant d'une fréquence importante de ces infections chez les receveurs

B. Population infectée :

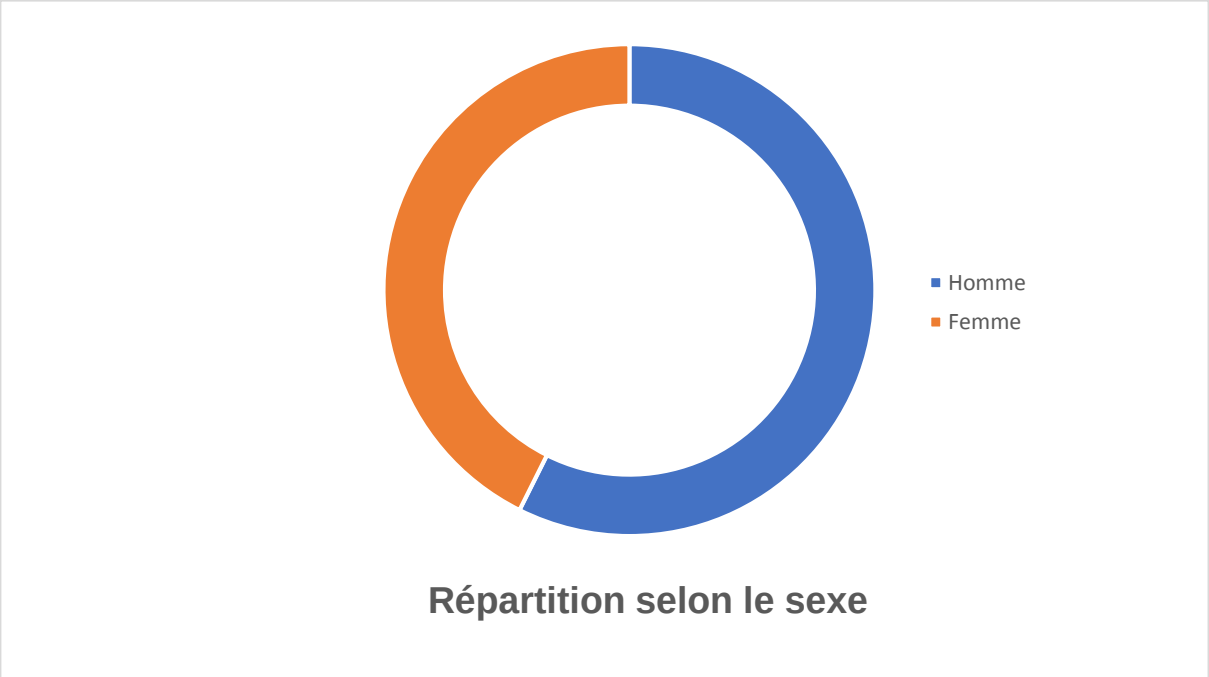
1) Répartition en fonction de la date de la TR :



La majorité des patients infectés ont été transplantés en 2016

2) Répartition selon le sexe :

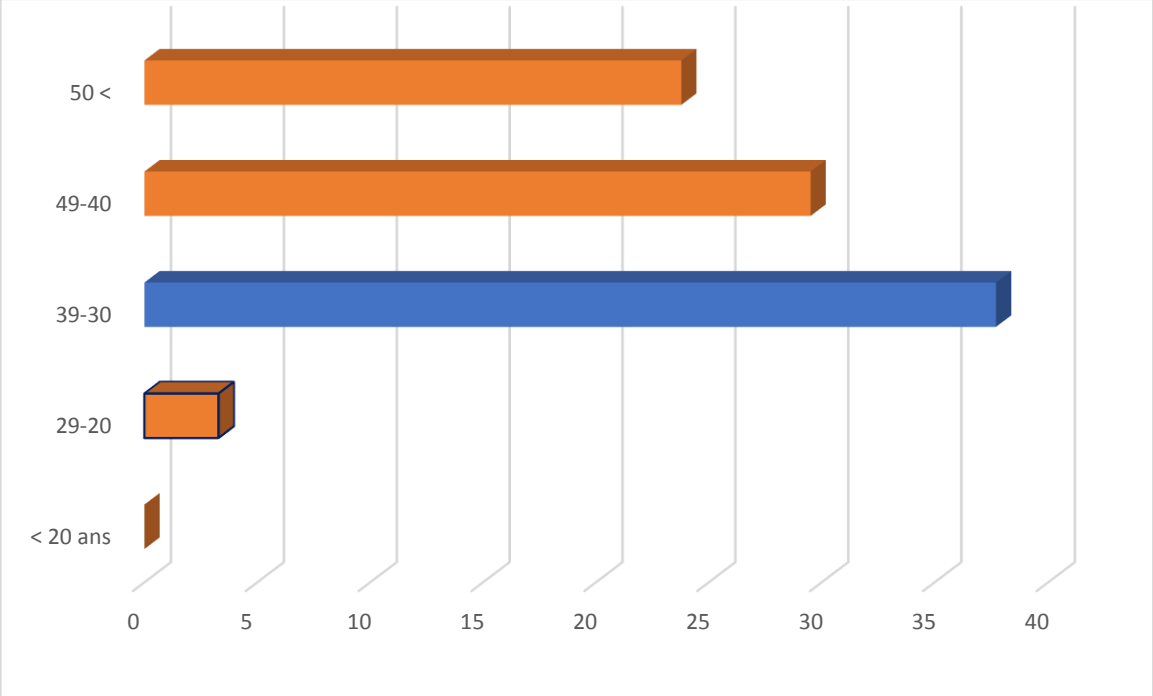
Sexe	Femme	Homme	Total
Nombre	26	35	61
Pourcentage	42,62%	57,38%	100%



Une prédominance masculine a été observée parmi les patients ayant développé une infection virale post-transplantation avec sex-ratio de 1,35.

3) Répartition selon la tranche d’âge :

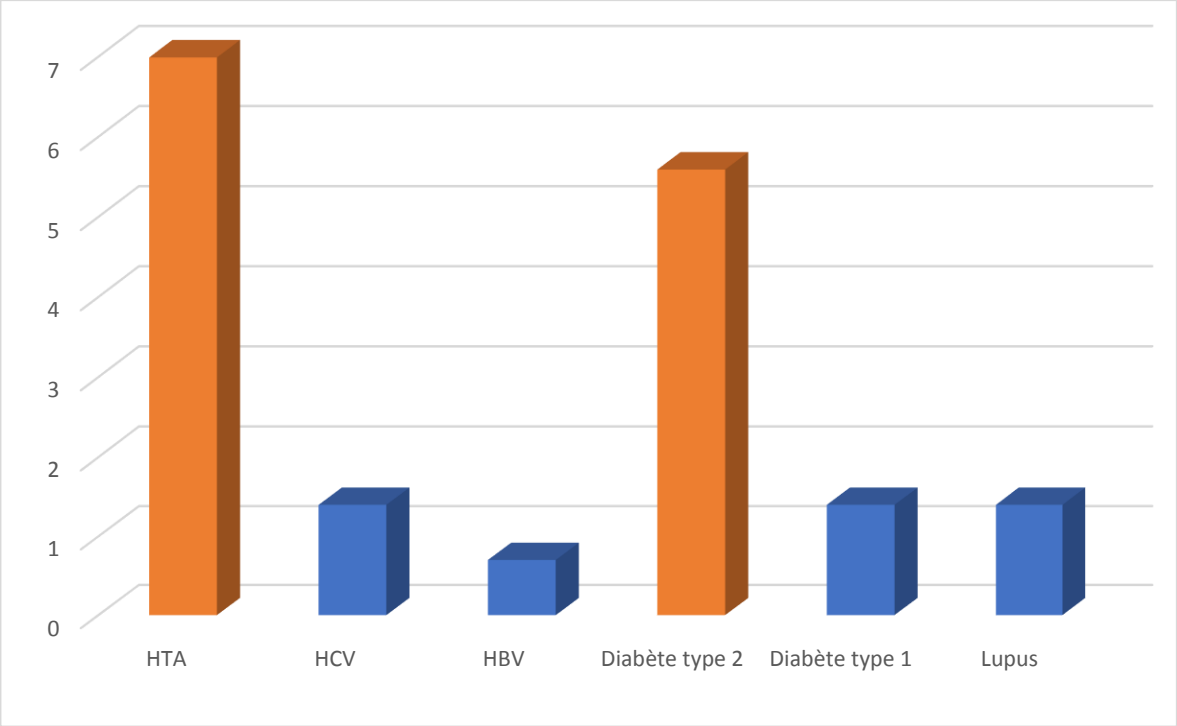
Classe d'âge	Nombre	Pourcentage (%)
< 20 ans	0	0
20–29 ans	2	3,28
30–39 ans	23	37,7
40–49 ans	18	29,51
≥ 50 ans	18	29,51



Les patients âgés entre 30 et 39 ans ont développé plus d’infections virales en comparaison avec les autres tranches d’âge.

4) Répartition selon les ATCDs :

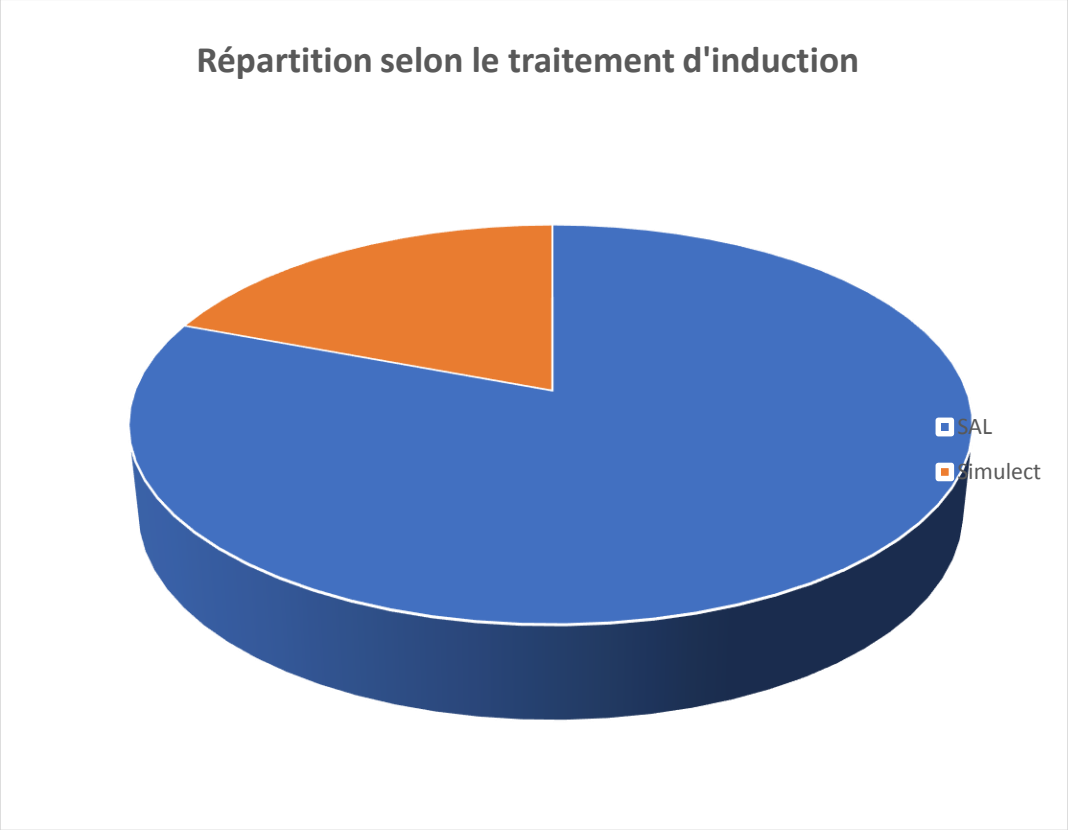
ATCDs	Nombre	Pourcentage
HTA	10	6,99
HCV	2	1,4
HBV	1	0,7
Diabète type 2	8	5,59
Diabète type 1	2	1,4
Lupus	2	1,4



L'HTA constitue l'antécédent médical le plus fréquent chez nos patients suivis du diabète type 2.

5) Répartition selon le TRT IS d'induction :

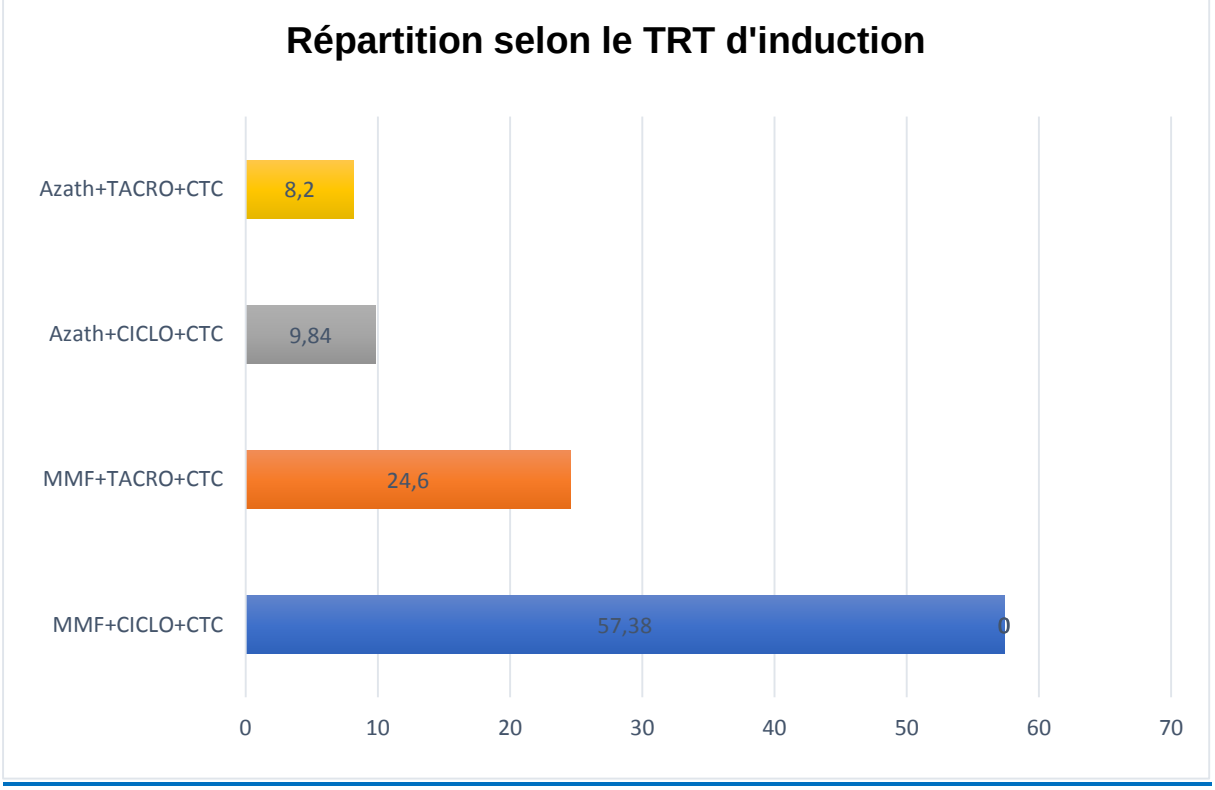
	Nombre des malades	Pourcentage
SAL	56	91,8
SIMULECT	5	8,2



Le SAL constituait le traitement d'induction le plus fréquemment utilisé chez les transplantés rénaux, comparativement au Simulect.

6) Répartition selon le TRT IS d'entretien :

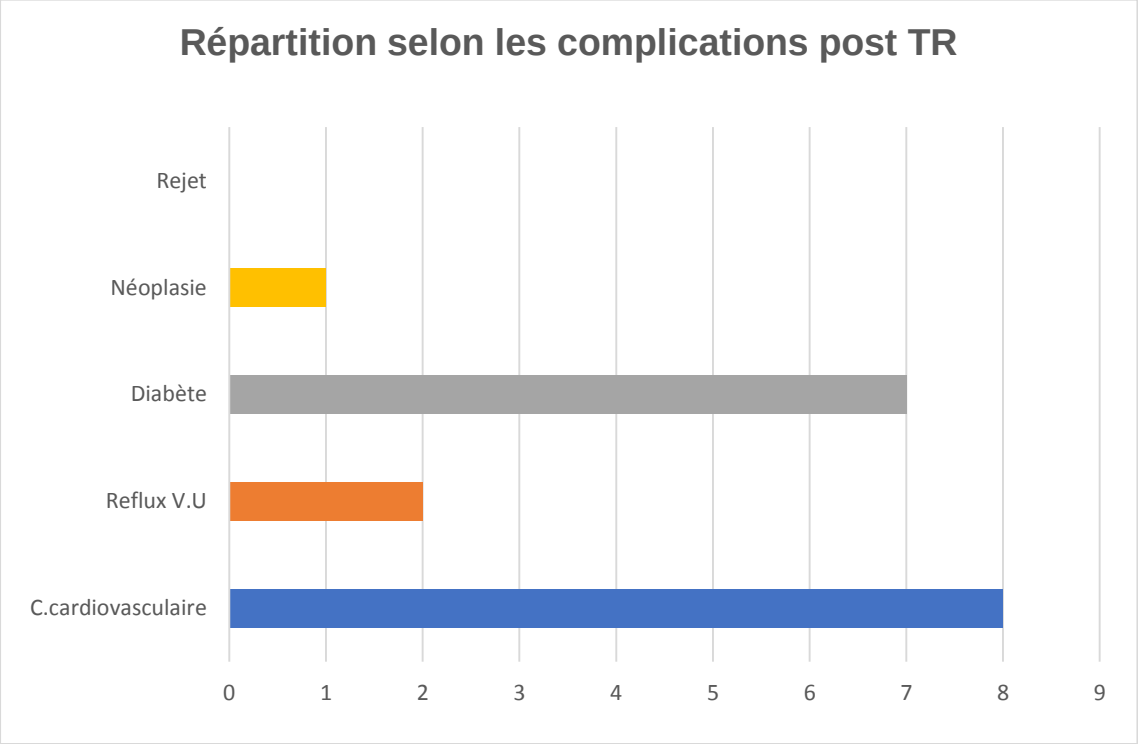
TRT	Nombre	Pourcentage
MMF+CICLO+CTC	35	57,38
MMF+TACRO+CTC	15	24,6
Azath+CICLO+CTC	6	9,84
Azath+TACRO+CTC	5	8,2



L'association MMF–ciclosporine corticoïdes constituait le schéma thérapeutique d'entretien le plus utilisé.

7) Répartition selon les complications post TR :

Complications	Nombre des malades
C.cardiovasculaire	8
Reflux V.U	2
Diabète	7
Néoplasie	1
Rejet	0



Les maladies cardiovasculaires et le diabète étaient les complications les plus fréquemment observées, tandis que le reflux vésico-urétéral et les complications néoplasiques étaient moins représentés.

8) Répartition selon le moment de survenue de l'infection :

Moment de survenue	Nombre du malades	Pourcentage
< 1 an	2	2,44
1-5 ans	16	26,83
6-10 ans	33	56,1
> 10 ans	10	14 ,63



Les infections virales post-transplantation rénale étaient plus fréquemment observées au-delà de 6 ans après la transplantation, notamment entre 6 et 10 ans.

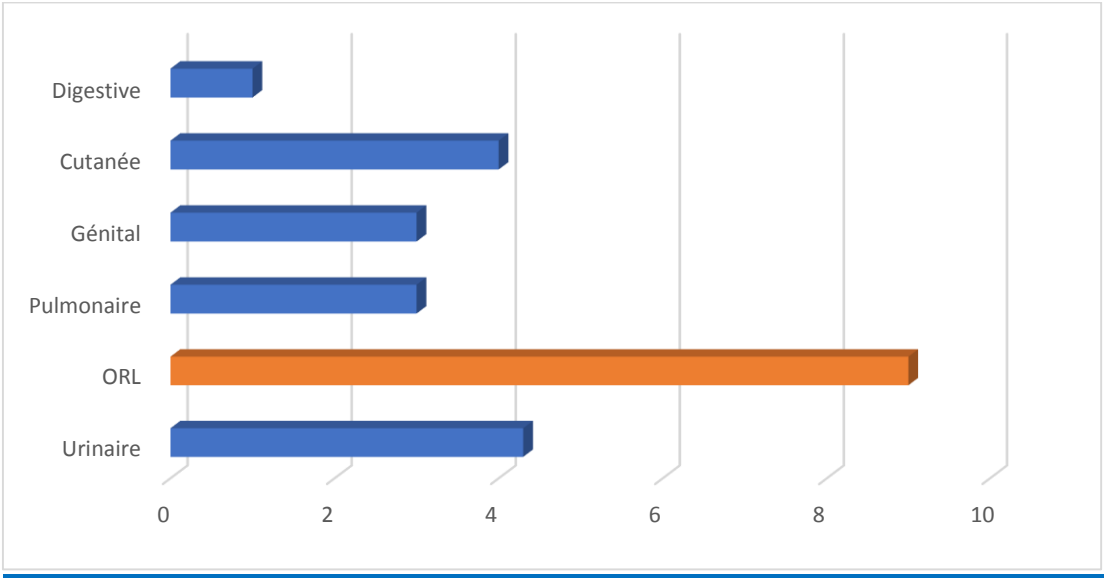
9) Répartition selon le profil sérologique :

	D +/R +	D +/R -
CMV	61	0
HSV	61	0
EBV	59	0

On note :

La distribution selon le statut sérologique donneur–receveur (D/R) met en évidence une prédominance des infections virales chez les receveurs présentant un profil D+/R+, pour le CMV, le HSV et l'EBV, aucun patient n'a présenté un profil D+/R−.

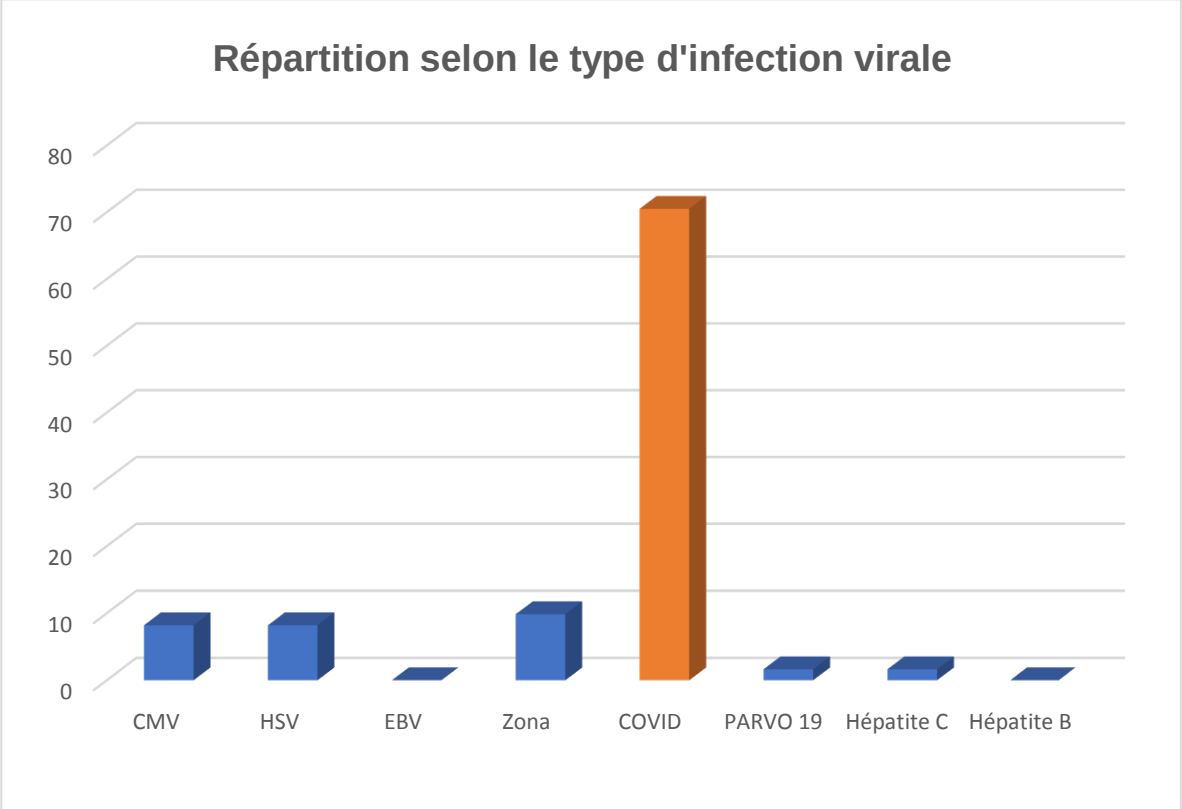
10) Répartition selon le type d'infection bactérienne :



La répartition des infections bactériennes post-transplantation rénale selon leur localisation montrait une prédominance des infections ORL, suivies des infections urinaires, cutanées, génitales et pulmonaires, tandis que les infections digestives étaient minoritaires.

11) Répartition selon le type d'infection virale :

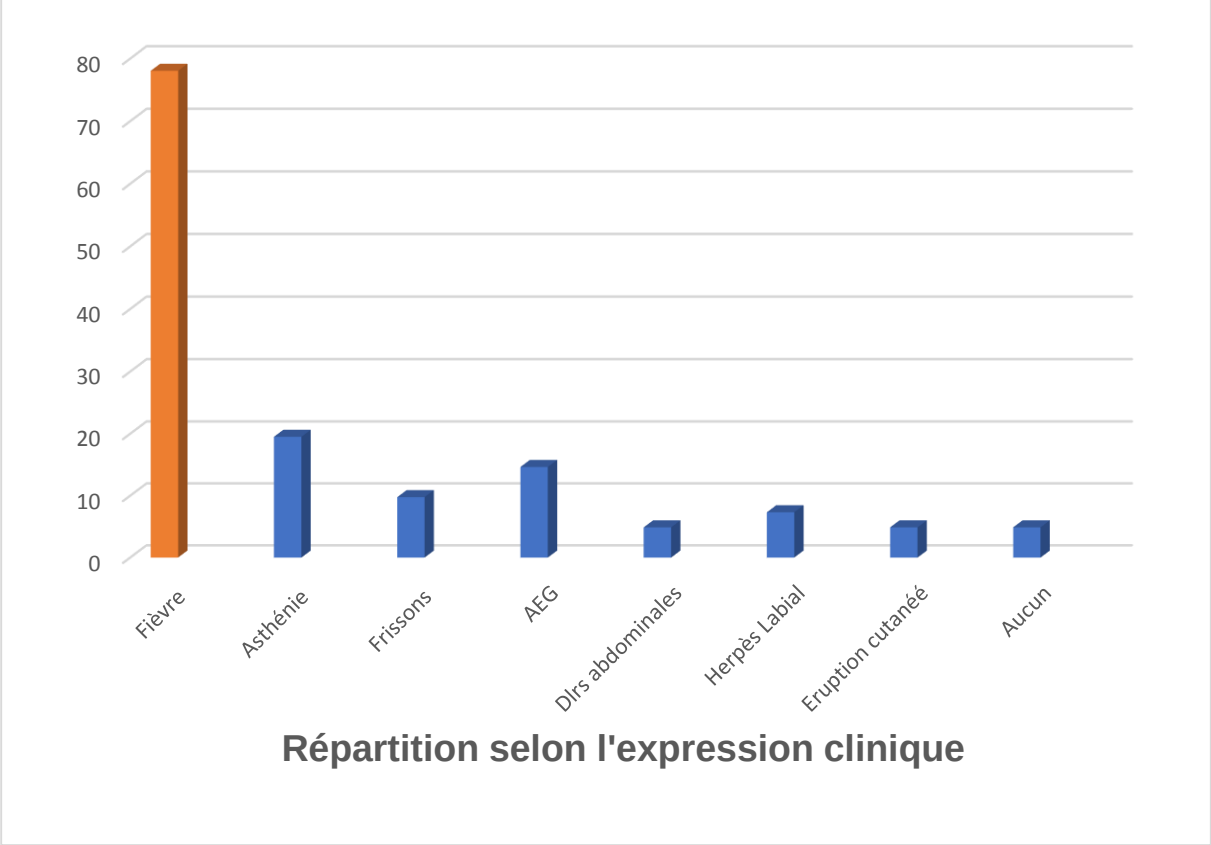
	Nombre	Pourcentage
CMV	5	8,2
HSV	5	8,2
EBV	0	0
Zona	6	9,84
COVID	43	70,5
PARVO 19	1	1,64
Hépatite C	1	1,64
Hépatite B	0	0



La COVID-19 représentait l'infection virale post-transplantation la plus fréquemment observée chez les transplantés rénaux, suivie respectivement du zona, du CMV, de HSV, du parvovirus B19 et de l'hépatite C.

12) Répartition selon l'expression clinique des infections virales :

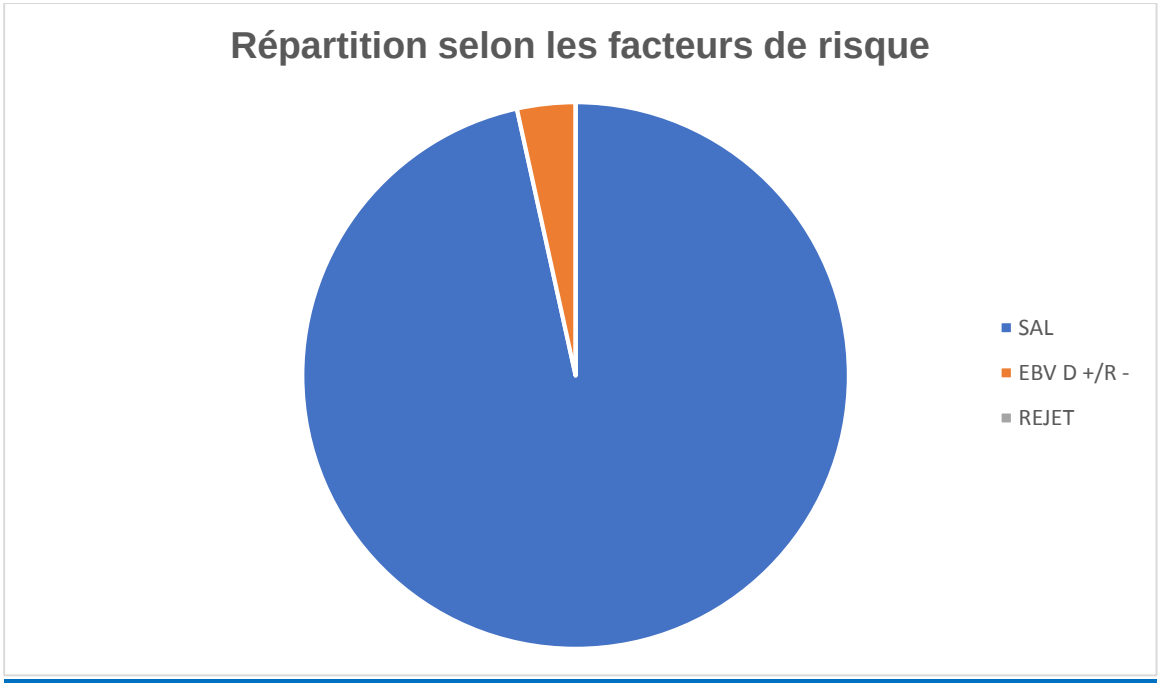
Symptômes	Nombre de malades	Pourcentage
Fièvre	45	73,77
Asthénie	15	24,59
Frissons	7	11,48
AEG	11	18,03
Dlrs abdominales	7	11,48
Herpès labial	3	4,92
Eruption cutanée	2	3,28
Aucun	2	3,28



La fièvre constitue la manifestation clinique prédominante, suivie de l'asthénie et de l'altération de l'état général (AEG). Les frissons, les douleurs abdominales, les manifestations herpétiques et les éruptions cutanées sont moins fréquemment rapportés.

13) Répartition selon les facteurs de risque :

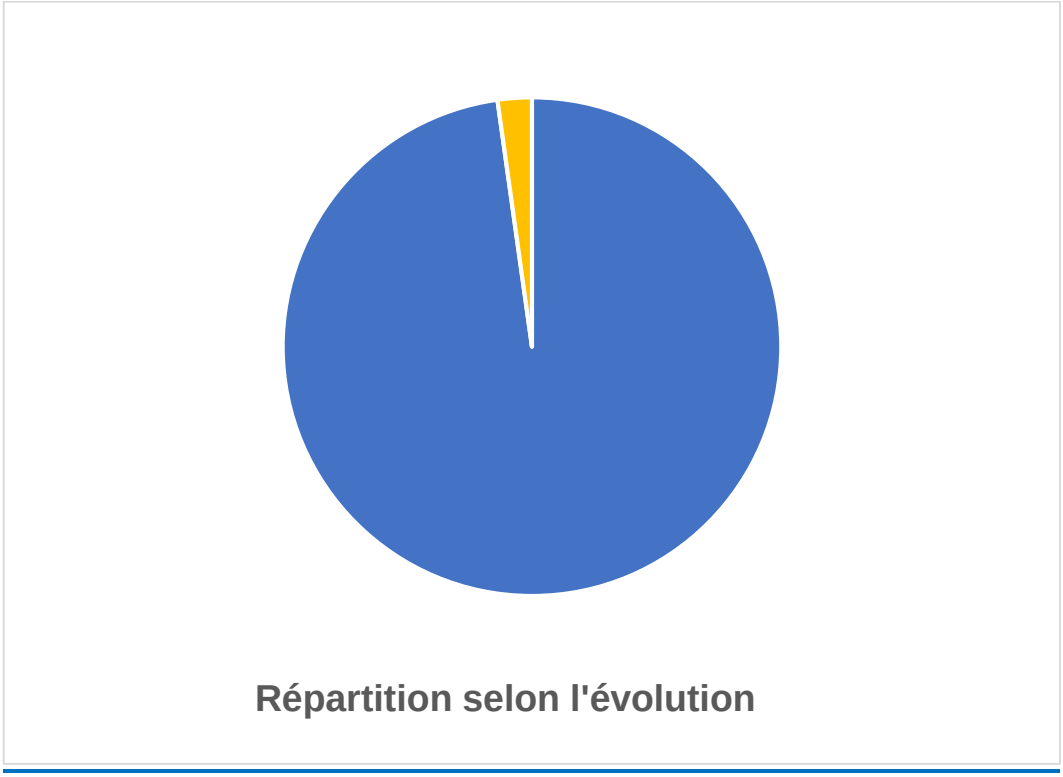
Facteurs de risque	Nombre des malades	Pourcentage
SAL	56	91,8
EBV D +/R -	2	3,28
Rejet	0	0



La prise de SAL constitue un facteur de risque majeur de survenue des infections virales post-transplantation rénale.

14) Répartition selon l'évolution :

Evolution	Nombre	Pourcentage
Survie	53	86,89
Décès	8	13,11



L'évolution des patients transplantés était favorable dans la majorité des cas avec un taux de survie à 87% environ, néanmoins nous avons enregistré 8 décès en majorité en rapport avec l'infection Sars Covid 19 et 2 cas en rapport avec une infection CMV grave.

III. Discussion :

Notre étude rétrospective a porté sur 143 patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale suivis au service de néphrologie du CHU Annaba entre 2012 et 2021.Parmi cette population 61 patients ont présenté au moins une infection virale au cours de la période post-transplantation donc en réponse à notre objectif principal, la prévalence des infections virales dans notre population est de 42.64%.

En analysant les caractéristiques cliniques et épidémiologiques de notre population nous avons constaté que :

Dans notre population générale, il existait une prédominance avec un sexe ratio à 1.13.

Il s'agit d'une population jeune et la tranche d'âge la plus représentée était celle des 30 à 39 ans, correspondant à 44,05 % des patients. Sur le plan géographique, la région d'Annaba regroupait la proportion la plus importante des patients, avec 32 % des cas.

Enfin, la majorité de nos patients ont été transplantés en 2016.

Concernant les patients qui ont présenté des infections virales, nous avons observé une prédominance masculine (57 % Hommes contre 43% des femmes).

La tranche d'âge la plus représentée était celle de 30 à 39 ans, avec 37,7 % des cas.

En ce qui concerne le traitement immunosuppresseur d'induction, le SAL était largement plus utilisé que le Simulect (Basiliximab), avec respectivement 91,8 % et 8,2 % des patients.

Quant au traitement d'entretien, l'association MMF + ciclosporine + corticoïdes était la plus utilisée (57,38 % des patients).

Le délai de survenue des infections virales après transplantation rénale était majoritairement compris entre 6 et 10 ans après la transplantation, avec 33 patients, soit 56,1 % des cas.

Parmi les infections virales recensées, l'infection par le Sars COVID-19 était la plus fréquente, représentant 70,5 % des cas, suivie du zona (9,84%), de l'infection à CMV (8,2 %), de l'herpès labial (3,28 %) et de l'hépatite C (1,64 %).

Nous avons également observé des infections bactériennes après transplantation rénale, principalement des infections ORL, représentant

15 % des cas, suivies des infections urinaires et cutanées, avec une fréquence de 6 % chacune.

Sur le plan clinique, la fièvre constituait la manifestation la plus fréquemment observée chez les patients après transplantation rénale, retrouvée dans 73,77 % des cas.

L'évolution clinique était globalement favorable, avec une survie de 86,89 % des patients, tandis que le décès concernait 13,11 % des cas en majorité en rapport avec le Sars Covid 19.

A travers ces résultats nous pouvons affirmer que l'infection virale constitue une complication qui peut survenir à différents moments après une transplantation rénale, sans être limitée à une période spécifique du suivi post-transplantation.

Nous pouvons également souligner que le SAL constitue le facteur de risque le plus incriminé dans la survenue d'infections virales après transplantation rénale.

L’immunodépression liée à la transplantation représente un terrain particulièrement favorable à la réactivation ou à l’acquisition d’infections virales.

La prévention repose notamment sur une surveillance régulière, la prévention des expositions infectieuses et l’adaptation du traitement immunosuppresseur lorsque cela est nécessaire.

Une prise en charge précoce des infections virales permet de limiter leur impact sur l’état général du patient et sur l’évolution du greffon rénal.

Conclusion

La transplantation rénale constitue le traitement de référence de l’insuffisance rénale terminale et l’une des avancées majeures de la médecine moderne. Néanmoins, elle demeure grevée de nombreuses complications, parmi lesquelles les infections virales occupent une place prépondérante en raison de leur fréquence, de leur présentation clinique polymorphe et de leur impact potentiel sur la survie du greffon et du patient. La prévention de ces complications repose sur une évaluation rigoureuse avant la transplantation, une surveillance clinique et virologique régulière après la greffe, une gestion optimale de l’immunosuppression ainsi que l’application de mesures prophylactiques adaptées. Le renforcement des moyens diagnostiques et l’amélioration de l’accès aux traitements antiviraux constituent également des éléments essentiels pour optimiser la prise en charge. En définitive, une stratégie préventive globale permet de préserver la fonction du greffon, d’améliorer la survie des patients transplantés et d’optimiser leur qualité de vie.

Références :

1. **Fishman JA.** Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2601-2614.
2. **Fondation Greffe de Vie.** *Histoire de la greffe*. Paris : Fondation de l'Académie de Médecine ; 2023.
3. **Berruguete P.** *Miracle of the Black Leg* [peinture]. Covarrubias : Museo Diocesano ; c. 1470-1500.
4. **Dumesnil R, Bonnet-Roy F.** *Les Médecins célèbres*. Paris : Éditions d'Art Lucien Mazenod ; 1974.
5. **Michon L, Hamburger J, Oeconomos N, Delinotte P, Richet G, Vaysse J, et al.** An attempted kidney transplantation in man: medical and biological aspects. *Presse Med.* 1953;61(70):1419-1423.
6. **United States Renal Data System (USRDS).** *2021 USRDS Annual Data Report: End-stage Renal Disease (ESRD) in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2021.
7. **Agence de la biomédecine.** *Rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France : Activité de greffe rénale 2022*. Saint-Denis : Agence de la biomédecine ; 2023.
8. **Agence de la biomédecine.** *Données épidémiologiques de la transplantation rénale*. Actes de la 9ème édition du Colloque France-Maghreb ; 2022.
9. **Sayegh MH.** Why do we reject a graft? Role of indirect allorecognition in graft rejection. *Kidney Int.* 1999;56(5):1967-1979.
10. **Smith JD, Hamour IM, Banner NR, Rose ML.** C4d fixing, luminex binding antibodies - a new tool for prediction of graft failure after heart transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7(12):2809-2815.
11. **Liberman AC, Druker J, Refojo D, Arzt E.** Molecular mechanisms of action of some immunosuppressive drugs. *Medicina (B Aires).* 2008;68(6):455-464.
12. **Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU.** Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant.* 2011;11(3):450-462.
13. **Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al.** Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates. *Circulation.* 2012;126(5):617-663.

14. **Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B.** Cardiovascular disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(2):306-314.
15. **Legendre C, Kreis H.** *Transplantation rénale*. Paris : Lavoisier Médecine Sciences ; 2015.
16. **Ojo AO.** Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation.* 2006;82(5):603-611.
17. **Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al.** KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 3):S1-S155.
18. **European Association of Urology.** *EAU Guidelines on Renal Transplantation: Hyperacute rejection*. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2026.
19. **Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, et al.** The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2020;20(9):2318-2331.
20. **Banff Working Group.** The Banff 2022 Kidney Meeting Report: Reappraisal of microvascular inflammation and the role of biopsy-based transcript diagnostics. *Am J Transplant.* 2024;24(3):350-365.
21. **KDIGO Transplant Work Group.** KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* 2009;75(6):585-587.
22. **Lim WH, Shingde M, Wong G.** Recurrent and de novo glomerulonephritis after kidney transplantation. *Front Immunol.* 2019;10:194.
23. **Moulin B, Peraldi MN.** *Néphrologie*. 8e éd. Paris : Ellipses ; 2018. (Collection Réussir l'iECN).
24. **Alsharidi A, Kumar D, Humar A.** Chapter 35 - Infections in kidney transplant recipients. In: Orlando G, Remuzzi G, Williams DF, editors. *Kidney Transplantation, Bioengineering and Regeneration*. London: Academic Press; 2017. p. 485-498.
25. **UpToDate.** Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. Waltham, MA: UpToDate; 2024.
26. **Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors.** *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

27. **Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al.** The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation. *Transplantation.* 2018;102(6):900-931.
28. **Humar A, Snydman D.** Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 4):S78-S86.
29. **Mazeron MC, Alain S, Leruez-Ville M, Schnepf N.** Infections à cytomégalovirus. *EMC - Maladies infectieuses.* 2009;8-052-C-10.
30. **Matsumura T, Okada T, Tanaka T, Nakagawa T.** Cytomegalovirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Clin Nephrol.* 2014;81(4):285-290.
31. **Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors.** *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
32. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** *Cytomegalovirus inclusions in human cells*. Public Health Image Library (PHIL) #958. Atlanta: CDC; 1982.
33. **Razonable RR, Hayden RT.** Clinical utility of viral load testing for the diagnosis and management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(4):703-727.
34. **Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, et al.** Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica.* 2016;101(7):803-811.
35. **Allen U, Preiksaitis J.** Epstein-Barr virus infection in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;35(6):768-772.
36. **Hart T, Shears P.** *Atlas de poche de microbiologie médicale*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion ; 1997. p. 58.
37. **Opelz G, Döhler B.** Posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2004;78(2):222-228.
38. **Babel N, Volk HD, Reinke P.** EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorders: Pathogenesis and treatment strategies. *Transpl Infect Dis.* 2011;13(5):441-450.
39. **Thorley-Lawson DA.** Epstein-Barr virus latent gene expression and oncogenesis. *Life (Basel).* 2023;13(4):980.

40. **Merlo A, Turrini R, Dolcetti R, Zanovello P, Rosato A.** The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: a rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders. *Haematologica.* 2010;95(6):925-932.
41. **Cohen JI.** Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med.* 2000;343(7):481-492.
42. **Dierickx D, Habermann TM.** Post-transplantation lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients. *Blood.* 2018;132(18):1895-1905.
43. **Tsai DE, Nearey M, Hardy CL, Tomaszewski JE, Olthoff KM, Schuster SJ, et al.** Use of EBV PCR for diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant.* 2002;2(10):946-954.
44. **Green M, Michaelson MD.** Epstein-Barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(Suppl 3):91-108.
45. **Medscape.** *Posttransplant Lymphoproliferative Disease (PTLD) Guidelines: Histology and EBV detection*. New York: WebMD; 2025.
46. **Derakhshan D, Derakhshan A, Bashir F.** Allograft-localized post-transplant lymphoproliferative disorder in a pediatric kidney transplant recipient: a case report and focused review. *BMC Pediatr.* 2026;26:201.
47. **PTLD Hub.** *Clinical presentation and diagnosis of EBV+ PTLD*. Lausanne: Scientific Education Support; 2024.
48. **Lampe A, Duddalwar VA, Djaladat H, Aron M, Gulati M.** Contrast-enhanced ultrasound findings of post-transplant lymphoproliferative disorder in a transplanted kidney: A case report and literature review. *J Radiol Case Rep.* 2015;9(10):26-34.
49. **Medscape.** *Posttransplant Lymphoproliferative Disease (PTLD) Diagnostic Guidelines: Role of CT, PET-CT, and MRI*. New York: WebMD; 2025.
50. **StatPearls.** *Posttransplant Lymphoproliferative Disorders: Treatment & Management*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
51. **Cai Q, Chen K, Young KH.** Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorders: Pathogenesis and management. *Cancers (Basel).* 2023;15(2):328.

52. **StatPearls.** *Posttransplant Lymphoproliferative Disorders: Rituximab Therapy*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
53. **Allen U, Preiksaitis J.** Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13652.
54. **Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al.** ECIL/EBMT Guidelines: Management of EBV infection and PTLD in transplantation. *Haematologica.* 2020;105(5):1201-1212.
55. **Cai Q, Chen K, Young KH.** Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorders: Pathogenesis and management. *Cancers (Basel).* 2023;12(2):328.
56. **Haute Autorité de Santé (HAS).** *Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Transplantation rénale chez l'enfant*. Saint-Denis : HAS ; 2023.
57. **Allen U, Preiksaitis J.** Post-transplant lymphoproliferative disorders, EBV infection, and disease in solid organ transplantation. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13652.
58. **StatPearls.** *Posttransplant Lymphoproliferative Disorders: Treatment & Management*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
59. **Cai Q, Chen K, Young KH.** Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorders: Pathogenesis and management. *Cancers (Basel).* 2023;12(2):328.
60. **Allen U, Preiksaitis J.** Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13652.
61. **Nourie N, Boueri C, Tran Minh H, Divard G, Lefaucheur C, Salmona M, et al.** BK Polyomavirus infection in kidney transplantation: A comprehensive review of current challenges and future directions. *Int J Mol Sci.* 2024;25(23):12801.
62. **Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al.** Polyomavirus BK nephropathy in renal transplantation: Interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation.* 2005;79(10):1277-1286.
63. **Hirsch HH, Randhawa P.** BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(Suppl 4):179-188.

64. **Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Johnstone B, et al.** Polyomavirus: The Midwest Transplant Network experience. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2005;1(1):S23-S29.
65. **Wang Y, Yan S, Liu Y, Cheng Z, Xu J, Wu C, et al.** Dynamic viral integration patterns actively participate in the progression of BK polyomavirus-associated diseases after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2023;23(11):1694-1708.
66. **Nickeleit V, Singh HK.** Polyomavirus nephropathy: Pathology, classification, and clinical correlations. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(8):1831-1845.
67. **KDIGO.** Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Kidney Int Suppl.* 2009;(113):S1-S155.
68. **Drachenberg CB, Beskow CO, Cangro CB, Bourquin PM, Simsir A, Fink J, et al.** Polyomavirus disease in renal transplantation: Review of pathological findings and diagnostic methods. *Hum Pathol.* 2005;36(12):1245-1255.
69. **Comoli P, Hirsch HH, Ginevri F.** BK polyomavirus-associated nephropathy: Diagnostic and treatment standards. *Nephrol Dial Transplant.* 2025;40(4):651-663.
70. **Dropulic LK, Jones RJ.** Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(1):11-18.
71. **Hirsch HH, Randhawa P.** BK polyomavirus in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Transplantation.* 2019;104(4):713-726.
72. **Young NS, Brown KE.** Parvovirus B19. *N Engl J Med.* 2004;350(6):586-597.
73. **Meyer O.** Parvovirus B19 et maladies auto-immunes. *Rev Rhum.* 2003;70(1):9-15.
74. **Eid AJ, Brown RA, Patel R, Razonable RR.** Parvovirus B19 infection after solid organ transplantation: A review of 98 cases. *Clin Infect Dis.* 2006;43(1):40-48.
75. **Zhong Q, Zeng J, Lin T, Song T.** The detection and treatment of Parvovirus B19 infection-induced anemia in solid organ transplant recipients: A case series and literature review of 194 patients. *Transfus Clin Biol.* 2022;29(2):168-174.

76. **Aranda AM, Epstein AL.** Latence et réactivation du virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1). *Med Sci (Paris).* 2015;31(5):506-514.
77. **Ison MG, Hirsch HH.** Herpes simplex virus infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2019;19(Suppl 3):121-132.
78. **Aranda AM, Epstein AL.** Latence et réactivation du virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1). *Med Sci (Paris).* 2015;31(5):506-514.
79. **Liu Y, Zhou J, Tian J, Zhang X.** The role of VP16 in the life cycle of alphaherpesviruses. *Front Microbiol.* 2020;11:1910.
80. **Cukuranovic J, Ugrenovic S, Jovanovic I, Visnjic M, Stefanovic V.** Viral infection in renal transplant recipients. *Int J Clin Pract.* 2012;66(12):1140-1147.
81. **Nath N.** Diagnosis of Herpes Simplex Virus: Laboratory and point-of-care techniques. *J Clin Virol.* 2021;139:104840.
82. **Hemmersbach-Miller M, Duronville J, Sethi S, Roberts JK.** Hemorrhagic Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) nephritis: An unusual cause of acute allograft dysfunction. *Am J Transplant.* 2017;17(1):287-291.
83. **Lee DH, Zuckerman RA.** Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis.* 2019;69(12):2121-2130.
84. **AST Infectious Diseases Community of Practice.** Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13526.
85. **Kiran PVS, Gupta N, Prabhu AR, et al.** Adenovirus nephritis in adult kidney allograft recipients: A systematic review of literature. *Infection.* 2025;53(1):25-37.
86. **Waye MMY, Sing CW.** Anti-viral drugs for human adenoviruses. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010;3(10):3343-3354.
87. **Florescu DF, Schaenman JM.** Adenovirus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13527.
88. **Al-Heeti OM, Cathro HP, Ison MG.** Adenovirus infection and transplantation. *Transplantation.* 2022;106(5):920-927.

89. **Ison MG.** Adenovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 4):S161-S165.
90. **Al-Heeti OM, Cathro HP, Ison MG.** Adenovirus infection and transplantation. *Transplantation.* 2022;106(5):920-927.
91. **Parasuraman R, Zhang PL, Samarapungavan D, Rocher L, Koffron A.** Severe necrotizing adenovirus tubulointerstitial nephritis in a kidney transplant recipient. *Case Rep Transplant.* 2013;2013:969186.
92. **Florescu DF, Hoffman JA.** Respiratory viruses in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(4):945-967.
93. **Kiran PVS, Gupta N, Prabhu AR.** Adenovirus nephritis in adult kidney allograft recipients: A systematic review of literature. *Infection.* 2025;53(1):25-37.
94. **Pavie B, Furelaud G.** *Le cycle du VIH en images*. Lyon : École Normale Supérieure de Lyon (Planet-Vie) ; 2020.
95. **Bodsworth NJ, et al.** Sexual acquisition of HIV infection after solid organ transplantation: Late presentation and potentially fatal complications. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(3):e12868.
96. **Harbell J, Terrault NA, Stock P.** Solid organ transplants in HIV-infected patients. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2013;10(3):217-225.
97. **Branson BM, Owen SM, Wesolowski LG, et al.** *Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC) & Association of Public Health Laboratories (APHL); 2014.
98. **Evancare Diagnostic.** *HIV 1/2 Antibody Rapid Test Cassette (Whole Blood/Serum/Plasma): Package Insert*. Nantong: Evancare Medical Co., Ltd.; 2022.
99. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents.** *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV: Transplantation in People With HIV*. Bethesda, MD: National Institutes of Health (NIH); 2024.
100. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents.** *Special Populations: Transplantation in People With HIV*. Bethesda, MD: National Institutes of Health (NIH); 2024.
101. **Weikert BC, Blumberg EA.** Viral infection after renal transplantation: Surveillance and management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(Suppl 2):S76-S86.

102. **Arvin AM, et al.** La régulation des cycles infectieux du virus de la varicelle et du zona. *Med Sci (Paris).* 1998;14(5):556-565.
103. **Pergam SA, Limaye AP.** Varicella zoster virus in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13622.
104. **World Health Organization (WHO).** Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014;89(25):265-288.
105. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** Vaccins contre la varicelle et le zona : Note d'information de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire.* 2014;89(25):265-288.
106. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** *Clinical Overview of Shingles (Herpes Zoster)*. Atlanta: CDC; 2024.
107. **World Health Organization (WHO).** *Shingles (herpes zoster) Fact Sheet*. Geneva: WHO; 2025.
108. **World Health Organization (WHO).** WHO position paper on herpes zoster vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 2025;100(3):15-32.
109. **World Health Organization (WHO).** *Hepatitis B Fact Sheet*. Geneva: WHO; 2024.
110. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** *Clinical Overview of Hepatitis B*. Atlanta: CDC; 2024.
111. **BioRender.** *Hepatitis B Virus (HBV) Life Cycle and Replication Schema*. Toronto: BioRender Science Suite; 2023.
112. **Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al.** Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-1599.
113. **European Association for the Study of the Liver (EASL).** EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398.
114. **World Health Organization (WHO).** *Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection*. Geneva: WHO; 2024.
115. **World Health Organization (WHO).** *WHO Guidelines on Hepatitis B and C Testing*. Geneva: WHO; 2017.

116. **European Association for the Study of the Liver (EASL).** EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2025;82(1):110-142.
117. **Pol S, Parlati L, Jadoul M.** Hepatitis C virus and the kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(2):73-86.
118. **KDIGO Hepatitis C Work Group.** KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2018;8(3):91-165.
119. **KDIGO.** 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2018;8(3):91-165.
120. **Pol S, Parlati L, Jadoul M.** Hepatitis C virus and the kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(2):73-86.
121. **Morales JM, Fabrizi F.** Hepatitis C and its impact on renal transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(3):172-182.
122. **Huskey J, Wiseman AC.** Chronic viral hepatitis in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(3):156-166.
123. **Bedossa P, Poynard T.** An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24(2):289-293.
124. **Huskey J, Wiseman AC.** Chronic viral hepatitis in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(3):156-166.
125. **European Association for the Study of the Liver (EASL).** EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461-511.
126. **AASLD-IDSA.** Hepatitis C Guidance 2018 Update: Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-1599.