



**HAL**  
open science

# Impact de la minimisation des inhibiteurs de la calcineurine sur l'apparition d'anticorps dirigés contre le greffon en transplantation rénale

Johan Schikowski

► **To cite this version:**

Johan Schikowski. Impact de la minimisation des inhibiteurs de la calcineurine sur l'apparition d'anticorps dirigés contre le greffon en transplantation rénale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01931798

**HAL Id: hal-01931798**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931798v1>**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# THÈSE

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR en MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine spécialisée  
par

**Johan SCHIKOWSKI**

Le 19 Septembre 2016

**IMPACT DE LA MINIMISATION DES INHIBITEURS  
DE LA CALCINEURINE SUR L'APPARITION  
D'ANTICORPS DIRIGES CONTRE LE GREFFON EN  
TRANSPLANTATION RÉNALE**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Frimat Luc	Président
Madame le Professeur Rubio Marie-Thérèse	Juge
Monsieur le Docteur Gambier Nicolas	Juge
Madame le Professeur Kessler Michèle	Juge
Madame le Docteur Girerd Sophie	Juge
Madame le Docteur Kennel Anne	Juge



**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====  
**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER  
Professeur Henry COUDANE

=====  
**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE  
Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY  
Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL  
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY  
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE  
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD  
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN  
Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE  
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE  
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU  
Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS  
Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL  
Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT  
Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ  
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET  
Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER



=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER  
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN  
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT  
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT  
Professeur Michel VIDAILHET

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV– Professeur Bernard FOLIGUET

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL - Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME - Professeur Roland JAUSSAUD - Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO



**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====  
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====  
**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====  
**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (stagiaire)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS



**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE

Docteur Jean-Michel MARTY

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# REMERCIEMENTS

**À monsieur le Professeur Luc Frimat**

Professeur de Néphrologie, CHU Nancy

Vous me faites l'honneur de juger et de présider cette thèse.

Vous m'avez accueilli dans votre spécialité et transmis vos connaissances et votre passion.

Vous m'avez encouragé avec bienveillance tout au long de mon cursus.

Je vous en suis infiniment reconnaissant.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon admiration et de mon profond respect.

**À madame le Professeur Marie-Thérèse Rubio**

Professeur en Hématologie, médecine interne, CHU de Nancy

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de mon plus grand respect, de ma sincère admiration et de ma gratitude.



**À monsieur le Docteur Nicolas Gambier**

Maître de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier en  
pharmacologie-toxicologie, CHU de Nancy

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Merci de votre aide méthodologique pour la réalisation de ce travail.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude et de mon respect.

**À madame le Professeur Michèle Kessler**

Professeur de Néphrologie, CHU Nancy, Professeur émérite de l'Université de Lorraine, Officier de l'Ordre des Palmes Académiques, Chevalier National de l'Ordre du Mérite, Chevalier de la légion d'honneur.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Je vous remercie pour la transmission de vos connaissances et de la passion de la spécialité.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de mon plus profond respect, de mon admiration et de ma gratitude.

**À madame le Docteur Sophie Girerd**

Praticien Hospitalier de Néphrologie, CHU de Nancy

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Merci de m'avoir aidé, soutenu et conseillé tout au long de cet internat.

Merci de m'avoir apporté votre sens de la rigueur et de la méthodologie.

Merci de m'avoir aidé lors de la rédaction de ce travail.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de mon plus grand respect, de ma sincère admiration et de ma gratitude



**À Madame le Docteur Anne Kennel**

Docteur en Immunologie Biologie Histocompatibilité, CHU de Nancy

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Je vous suis reconnaissant pour les connaissances transmises et de votre aide pour la réalisation de ce travail.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de ma gratitude et de mon respect

À ceux qui nous ont quitté trop tôt. Une pensée toute particulière à ma **grand-mère Josette** qui me manque beaucoup et plus particulièrement ce jour. Durant tout ce chemin j'avais hâte que tu assistes à cette fête et j'espère que de là-haut tu es fière de ce que tu vois, je t'aime.

À mes Parents, **Daniel et Valérie**. Un simple paragraphe paraît trop court et ingrat pour exprimer toute ma gratitude. Je n'aurai pas pu réaliser tout cela sans votre aide, votre amour et vos sacrifices. Votre acharnement à nous donner, à moi et mes sœurs, tous les moyens pour réussir a été une source de motivation idéale pour accomplir ce travail et essayer de vous rendre fiers. Je sais ce que vous avez traversé pour qu'on puisse en arriver là, je n'oublie pas d'où je viens. Merci énormément. Je vous aime.

À mes sœurs, **Adeline et Andréa**. Merci pour votre soutien. Même si je n'ai pas souvent été présent il y aura toujours des moments de vie qui resteront dans ma mémoire. Je n'oublie pas les préparations de biberons pour l'une, les changes multiples pour l'autre ainsi que d'autres moments plus anodins mais qui me refont sourire à chaque fois (et que je ne citerai pas ici..). Je suis fier d'avoir deux sœurs comme vous et des jeunes femmes que vous devenez. Je vous aime.

À mes grands-parents, **André, Raymonde et Ben**, merci pour votre amour, votre soutien et votre réconfort. Merci pour tous ces souvenirs d'enfance et pour votre présence. Je vous aime.

À **Fanny, mon amour**, Merci pour ton amour, ton soutien et ton réconfort incomparable. Merci pour ton optimisme, ta très grande patience (je ne suis pas facile tous les jours) et ta bonne humeur infaillible qui me permet de tenir dans les moments difficiles. Merci d'avoir placé un peu de ton soleil natal dans ma vie. Je ne pouvais espérer meilleure compagnie en ce jour crucial. J'espère de tout mon cœur que tu seras aussi à mes côtés pour tous les autres moments importants de ma vie. Je t'aime très fort.

À **mes oncles et tantes, parrain, marraine, cousins, cousines et conjoint(e)s : Hélène, Angelo, Sandrine, Philippe, Cindy, Jonathan, Julien, Méghann, Laura, Damien, Léo, Julie et Jonathan**, merci pour tous ces moments partagés et ces souvenirs mémorables. Merci pour votre présence, pour votre confiance et votre soutien inébranlable depuis mes débuts. Je vous embrasse.

À **ma belle-famille : Nadine, Claude, Anaïs, Josette** : Merci pour votre accueil plus que chaleureux dans votre famille, votre hospitalité sans faille et votre aide, sur tous les plans, pour cette journée.

À **Pierre-Henry**. Je ne pouvais pas rêver meilleur compagnon de route ! Merci énormément d'avoir traversé toutes ces épreuves à mes côtés, merci pour ton sens de l'amitié et de la solidarité, merci d'être toi. Je suis tellement heureux d'avoir eu la chance de partager tous ces moments avec toi et j'espère que l'on continuera longtemps à en vivre d'autres !! Je te souhaite beaucoup de bonheur à toi et à ta future épouse, **Morgane**, que j'embrasse et remercie également.

À **Jonathan**. Je ne pense pas qu'il soit utile de détailler pourquoi notre amitié est si importante pour moi. Il me suffit de repenser à quelques phrases (que je ne citerai pas) pour me retrouver à me marrer tout seul ! Donc merci à toi pour tout ça, pour être toi. Je suis tellement content que tu aies rencontré **Andréa** à qui je fais également un gros bisou !! Merci à vous deux !

À ma deuxième famille, **Gautier, Clémence, Eléonore, Samuel, Laura, Pierre, Thibaud, Julie, Camille, Antoine**, sans oublier les bouts de chou **Rose, Charles** et **Agathe**. Ces 10 dernières années n'auraient pas été les mêmes sans vous et je n'envisage pas de vivre les prochaines sans vous avoir à mes côtés. Merci pour tous ces moments, ces fous rires et ces moments d'émotions. Comme le dit une grande philosophe contemporaine : « il y a la famille, les amis et les amis qui deviennent une famille », je vous aime.

À **Diane et Guillaume et les jumeaux** : Une autre belle rencontre de ces 4 dernières années. Vous avez été un peu mes « parents cools » qui m'accompagnent dans des soirées de folies mais me recadrent en même temps et me guident sur le droit chemin ! Merci pour tout ça, vous êtes au top et je vous souhaite beaucoup de bonheur pour votre future vie de famille !! Jeannot et Kévin vous remercient aussi !

À ceux présents depuis le début du début, **Romain, Zoé, Florian, Fred, Yohan, Lionel** : Désolé d'avoir été moins disponibles ces dernières années, merci pour tous ces moments d'anthologies qui remontent à loin mais me paraissent si récents et dont on parle encore!! J'espère que l'on en partagera encore ! Gros bisous à tous !



À **Clément**, mon frère d'armes . Merci pour le soutien surtout pendant cette dernière année. Ravi de t'avoir formé, de t'avoir appris toutes ces choses, ne t'inquiètes pas il me reste encore deux années pour affiner tes connaissances et ta pratique, tu peux compter sur moi.

À mes co-internes, aux plus jeunes et aux anciens devenus vieux : **Émilie, Benjamin, Ophélie, Pierre, Arielle, Sophie, Perrine, Alexandre, Alexandra, Fleuria, Asma, Alice, Nicolas, Clémence, Maël, Lucile, Jean-Baptiste, Laurie-Mathilde, Cyril**. Merci aux plus vieux de m'avoir formé et ravi d'avoir pu porter ma casquette de néphrologue à vos côtés. J'espère que ces deux prochaines années se passeront aussi bien que les quatre précédentes !

Aux médecins du service de Néphrologie du CHU de Nancy : **Mr Frimat, Joëlle, Nicolas, Emmanuelle, Pierre, Sophie** et **Marc**, Merci pour votre accueil, votre sympathie, votre formation, vos conseils, votre partage et votre disponibilité.

**À l'ensemble du personnel du service de néphrologie** (infirmières, aides-soignantes, cadres, secrétaires) : Merci d'avoir la patience de supporter mes accès de mauvaise humeur, et pour votre collaboration précieuse.

**À l'ensemble du personnel de l'ALTIR** : Merci pour ce dernier semestre très agréable, pour votre accessibilité, votre formation et de votre bonne humeur.

Merci à toutes les personnes que j'ai rencontré pendant cette longue route et que je n'ai pas pu citer ici et qui m'ont aidé à en arriver là.

## SERMENT

« **A**u moment d'être admis 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 dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 et méprisé si j'y manque ».

## **Abréviations :**

ADCC : Antibody dependent cellular cytotoxicity

AVC : Accident vasculaire cérébral

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

CMV : Cytomégalovirus

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DIVAT : Données Informatisées et VALidées en Transplantation

DSA : Donor specific antibodies

EBV : Epstein Barr Virus

EP : Embolie pulmonaire

HLA : Human leukocyte antigen

HR : Hazard ratio

IC : Intervalle de confiance

ICN : Inhibiteurs de la calcineurine

IL : Interleukine

IMC : Indice de masse corporelle

IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale

ITUN : Institut de Transplantation Urologie Néphrologie

MIF : Moyenne d'intensité de fluorescence

MMF : Mycophénolate mofétil

m-Tor : Mammalian target of rapamycin

NFAT : Nuclear factor of activated T cells

SAL : Sérum anti lymphocytaire

SCA : Syndrome coronarien aigu

TCR : T cell receptor

TGI : Taux de greffon incompatible

TR : Taux résiduel

TVP : Thrombose veineuse profonde



## SOMMAIRE

LISTE DES PROFESSEURS.....	2
REMERCIEMENTS.....	8
SERMENT.....	17
ABREVIATIONS.....	18
SOMMAIRE.....	19
RESUME.....	21
ABSTRACT.....	22
INTRODUCTION.....	23
ETAT DE L'ART.....	24
I. Pharmacologie des ICN.....	25
I-1. Action des immunosuppresseurs.....	25
I-2. Action des ICN.....	25
I-3. Classification des ICN.....	25
a) Ciclosporine A.....	25
b) Tacrolimus.....	26
II. Efficacité des ICN.....	26
III. Paradoxe des ICN.....	26
IV. Epargne en ICN.....	27
IV-1. Pourquoi une volonté d'épargne en ICN ?.....	27
IV-2. Protocoles de minimisation des ICN.....	28
a) Epargne en ICN chez des greffés anciens présentant une dysfonction du greffon.....	28
b) Epargne en ICN des patients transplantés rénaux anciens avec fonction rénale stable.....	30
c) Epargne en ICN précoce ou de novo.....	32
Synthèse sur la minimisation des ICN.....	34
V. DSA en transplantation rénale.....	35
V-1. DSA : définition.....	35
V-2. DSA : méthode de détection.....	36
V-3. DSA et impact sur la fonction du greffon.....	37
a) Sous classe de DSA et impact sur le greffon.....	38

b) Rejet humoral et DSA.....	39
c) Rejet vasculaire et DSA.....	39
d) Pouvoir pathogène global des DSA.....	40
VI. Problématique de l'étude et intérêt du travail.....	40
ARTICLE .....	42
Introduction .....	43
Patients et méthodes .....	44
Population.....	44
Variables recueillies.....	45
Variable d'exposition : définition de la minimisation.....	46
Méthodes statistiques.....	48
Résultats .....	49
Population globale.....	49
Caractéristiques des patients minimisés ou non minimisés.....	49
Impact de la minimisation sur survenue des DSA.....	50
Impact de la minimisation sur survenue des autres évènements.....	51
Discussion.....	52
Conclusion .....	56
DISCUSSION / SYNTHÈSE / OUVERTURE.....	57
BIBLIOGRAPHIE.....	63
ANNEXES.....	70

## **RESUME**

**Objectif** : L'épargne en inhibiteurs de la calcineurine (ICN) permet d'améliorer la fonction et la survie des greffons rénaux à court terme mais pas à long terme. Les DSA (= Donor Specific Antibodies) peuvent être impliqués dans la dysfonction du greffon à long terme. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de la minimisation des ICN sur la survenue des DSA.

**Patients et méthodes** : Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique réalisée entre Janvier 2007 et Décembre 2013. Les taux résiduels en ICN, les DSA avec leur MIF, le nombre de rejets, la survie des patients et des greffons ont été recueillis. Les patients étaient considérés comme minimisés si leur taux résiduel était inférieur aux cibles internationales plus de 50% du temps d'exposition aux ICN.

**Résultats/discussion** : 247 patients ont été inclus (173 hommes, âge moyen :50) .165 patients ont été minimisés. 21,8% des patients minimisés ont présenté des DSA versus 3,7% des patients non minimisés (HR=6,79 [2,08-22,15] p=0.001). 42% des patients minimisés ont présenté un rejet vs 21% des patients non minimisés (HR 2,17 [1,28-3,69] p = 0,04). 8,1% des patients minimisés sont décédés versus 10.3 % dans le groupe « non minimisé » HR=1,03 [0,44-2,43] p=0,94). 9,4% des patients minimisés sont retournés en dialyse versus 3,4% des patients non minimisés (HR=3,22[0,93-11,22] p=0,066).

**Conclusion** : La minimisation des ICN est un facteur de risque de développer des DSA en transplantation rénale. Ces résultats doivent être confirmés par une étude prospective de grande échelle.

## **ABSTRACT**

**Objective:** Calcineurin inhibitors sparing allow to improve the short-term function and survival of kidney transplants but not the long-term ones. DSA can be involved in the long-term dysfunction of the kidney transplant. The objective of this study is to determine the impact of the calcineurin inhibitors withdrawal on the occurrence of DSA de novo.

**Patients and Methods:** A retrospective monocentric study has been realised between January 2007 and December 2013. Blood residual rates of ICN, DSA, rejects rates, patient and graft survival have been collected. Several definitions of minimization have been used.

**Results/discuss:** 247 patients were included (173 males, mean age :50). 165 patients were minimized. 21.8% of the minimized patients have shown DSA versus 3.7% of the non-minimized patients (OR 2.17 [1.28-3.69] p = 0,04). Minimization in ICN was associated with an increased risk of acute rejection (42% vs 21% OR 2.17 [1.28-3.69] p = 0.04). The rate of death was similar in both groups: 10,3% versus 8,1% (HR=1,03 [0.44-2.43] p=0.94). 9.4% of the minimized patients lost their graft versus 3.4% of the « non-minimized » ones ((HR=3.22[0.93-11.22] p=0.066).)

**Conclusion:** Minimization in ICN increases the risk of the apparition of DSA in renal transplant recipients. These results must be confirmed by a controlled randomized prospective multicentric study.

# **Introduction**

Chaque année, le nombre de patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), dialysés et/ou sur liste d'attente de transplantation rénale augmente. En parallèle, avec l'amélioration des soins et le vieillissement de la population, le nombre de donneurs décédés tend à stagner. Cette tendance est partiellement compensée par l'augmentation progressive du nombre de greffes rénales avec un donneur vivant. Devant cette pénurie de greffons, l'un des enjeux pour les néphrologues est de prolonger au maximum la durée de vie des greffons transplantés.

Cette quête passe par l'optimisation de la répartition des greffons (attribuer le meilleur greffon possible à chaque patient) et surtout de la qualité du traitement immunosuppresseur. En effet, la question du protocole d'immunosuppression occupe une place centrale dans la prise en charge des patients greffés et dans la pratique des néphrologues. Ces derniers ont pour volonté de déterminer le protocole permettant d'obtenir une protection immunologique optimale tout en limitant les nombreux effets indésirables de ces traitements.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la première catégorie de traitement immunosuppresseur : les inhibiteurs de la calcineurine (ICN). Nous avons souhaité réaliser une mise au point sur les différentes modalités d'utilisation de ce traitement avec, pour chacune, leurs avantages et leurs inconvénients.

Face aux progrès récents de l'immunologie, avec notamment l'individualisation des anticorps anti-HLA (human leukocyte antigen) spécifique du donneur (donor specific antibodies (DSA)), et les avancées prochaines sur le rôle de ces DSA, il nous a semblé nécessaire de confronter ces nouvelles données biologiques avec notre pratique clinique.

Nous avons donc réalisé ce travail s'intéressant aux liens entre immunosuppression, risque immunologique, DSA et survie des greffons.



**1<sup>ère</sup> partie :**

**État de l'art : concept de minimisation des ICN et anticorps spécifiques du donneur (DSA) en transplantation rénale**

## **I-Pharmacologie des ICN**

### **I-1 Action des immunosuppresseurs**

Les réponses immunitaires non souhaitées et induites par une transplantation d'organe et pouvant aboutir au rejet de l'organe transplanté passent par plusieurs processus : la présentation de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigènes, l'activation et la prolifération lymphocytaire, la migration et l'infiltration tissulaire des lymphocytes. Les immunosuppresseurs utilisés en pratique actuellement ont pour but de freiner ces processus.

### **I-2 Action des ICN**

La calcineurine est une sérine thréonine phosphatase intracellulaire du lymphocyte T qui peut être activée par l'augmentation du calcium intracellulaire libre elle-même déclenchée par la stimulation du lymphocyte T (par stimulation de son récepteur TCR). L'activation de la calcineurine induit la déphosphorylation de NFAT (nuclear factor of activated cells), un facteur de transcription cytoplasmique pouvant induire la synthèse de cytokines telles que l'interleukine-2 (IL-2). Ces cytokines permettent, après liaison à leur récepteur de haute affinité, la progression du cycle cellulaire de la phase G1 en phase S, conduisant ensuite à la division et à la prolifération des lymphocytes T. Les inhibiteurs de la calcineurine sont des molécules lipophiles qui se fixent sur des immunophilines intracellulaires et luttent contre l'action de la calcineurine, contre l'activation de NFAT et donc contre la prolifération lymphocytaire.

Bien sûr, l'action de la calcineurine n'est pas suffisante pour provoquer une réaction immunitaire. Il existe plusieurs signaux de co-stimulation impliquant d'autres cellules (cellules présentatrices d'antigènes, lymphocytes régulateurs), d'autres facteurs de transcription (NF- $\kappa$ B, AP-1, OCT-1). Ces processus sont la cible d'autres catégories de traitement immunosuppresseurs. De plus, la mitose et la prolifération lymphocytaire nécessitent une synthèse d'acides nucléiques. Cette synthèse peut être inhibée par des antiprolifératifs, constituant un autre niveau d'action des immunosuppresseurs.

### **I-3 Classification des ICN**

#### **I-3-a Ciclosporine A**

La ciclosporine A a été isolé en 1970 à partir d'un champignon : *Trichoderma polysporum*. Son métabolisme est essentiellement hépatique au niveau du cytochrome P450, expliquant les possibles interactions avec certaines molécules. Comme décrit précédemment, la ciclosporine A inhibe la translocation de NFAT mais également de AP-1 et NF- $\kappa$ B, autres facteurs de transcription indispensables pour l'activation lymphocytaire. Elle

diminue également la synthèse d'autres cytokines telles que IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13. La ciclosporine a une toxicité dose-dépendante justifiant son utilisation avec une fenêtre thérapeutique étroite. Cette toxicité est rénale (ischémie réversible par vasoconstriction, fibrose chronique) et vasculaire (hypertension artérielle). Il existe d'autres effets indésirables, notamment métaboliques détaillés dans le tableau 1(cf annexes).

### I-3-b Tacrolimus

Le tacrolimus possède des propriétés communes avec la ciclosporine A. En effet, il est également métabolisé par le foie par le même cytochrome : le cytochrome P450 IIIA. Il a également une action anticalcineurinique dont le résultat est l'inhibition de la synthèse des cytokines citées précédemment. En revanche, contrairement à la ciclosporine A, le tacrolimus diminuerait la transcription de TGF- $\beta$ , un puissant inhibiteur de la prolifération lymphocytaire. Ses effets secondaires sont similaires à ceux de la ciclosporine A, bien qu'il n'induit pas d'hypertrophie gingivale ni d'hyperpilosité. Des tremblements et des anomalies de la glycorégulation peuvent en revanche être observés avec l'utilisation du tacrolimus (tableau1).

## **II-Efficacité des ICN en transplantation rénale**

Depuis le début des années 1980, l'utilisation des ICN a significativement augmenté la survie des greffons rénaux. De même, depuis les années 1990, l'utilisation du tacrolimus dans la triple immunosuppression des transplantés rénaux est associée à un faible taux de rejet et une excellente survie des greffons [1]. Les ICN sont ainsi devenus la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur en transplantation rénale.

## **III- Paradoxe des ICN**

Les effets indésirables des ICN sont nombreux. Le type et l'incidence de ces effets indésirables peuvent être influencés par les modalités de prescription. En effet, les effets indésirables sont dépendants de la dose administrée (et donc de la concentration sanguine du traitement). Ils sont donc plus fréquents et/ou plus graves dans les indications nécessitant de plus fortes posologies, comme en transplantation rénale.

En néphrologie et plus précisément en transplantation rénale, les ICN représentent un réel paradoxe au centre des débats et de multiples investigations. En effet, bien que représentant un outil de protection immunologique efficace comme exposé précédemment, un des effets indésirables préoccupant et paradoxal de ce traitement est sa néphrotoxicité. Les autres effets indésirables sont d'ordre métabolique avec risque accru d'hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, pouvant eux même, via les lésions vasculaires induites, être responsables d'une dysfonction du greffon (tableau 1 cf annexes).

Sur un plan histologique, la néphrotoxicité peut se manifester par des modifications hémodynamiques, réversibles, dues à la vasoconstriction des artéioles afférentes qui peut provoquer une chute du débit de filtration glomérulaire (DFG). La néphrotoxicité peut aussi se traduire par des lésions tubulo-interstitielles et glomérulaires, essentiellement ischémiques et résultantes d'une hyalinose artériolaire. Ces lésions chroniques de néphrotoxicité liées aux ICN sont donc irréversibles. Cependant, ces lésions, chroniques ou aiguës, ne sont pas spécifiques de la toxicité des ICN et peuvent être rencontrées au cours de multiples circonstances pathologiques en transplantation rénale, compliquant le diagnostic. De plus, il existe une variabilité interindividuelle du risque de présenter des lésions de néphrotoxicité aux ICN, influencée par la concentration locale d'ICN au niveau du greffon qui dépend de plusieurs facteurs pharmacodynamiques et pharmacogénétiques.

Cette néphrotoxicité des ICN est étudiée depuis de nombreuses années. En effet, une étude de 1988 [2] suivait et analysait pendant 2 ans la fonction rénale de 37 transplantés cardiaques dont le traitement comprenait des ICN, en la comparant à celle de 24 transplantés cardiaques, indemnes de traitement par ICN. A 2 ans de suivi, le DFG moyen pour le groupe traité par ICN était de 47 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> versus 94 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pour le groupe épargné en ICN. Les résultats de cette étude sont toutefois à pondérer par le fait que les doses d'ICN sont plus importantes en transplantation cardiaque qu'en transplantation rénale. Mais ces résultats tendent tout de même à suggérer la néphrotoxicité des ICN.

De même, en 2003, Ojo et *al.*, à partir d'un registre de patients, ont analysé la fonction rénale de 69 321 patients ayant bénéficié d'une greffe non rénale [3]. 11 426 patients ont développé une insuffisance rénale chronique après 5 ans de suivi. Le risque relatif du traitement par ciclosporine sur l'apparition d'une insuffisance rénale était de 1,26 (IC [1,17-,130] p<0,05).

Enfin, plus récemment en 2010, Krejci et *al.* ont étudié 424 biopsies de greffons d'une cohorte de 158 patients transplantés rénaux et traités par ICN, mycophénolate mofétil (MMF) et corticoïdes [4]. 158 biopsies ont été réalisées à 3 semaines, 142 à 3 mois et 124 à un an. 20% des biopsies retrouvaient des signes de néphrotoxicité, liée aux ICN, à 3 semaines, 19% à 3 mois et 18,5% à un an.

#### **IV- Epargne en ICN**

##### **IV-1 Pourquoi une volonté d'épargne en ICN ?**

Les raisons motivant une volonté de diminuer ou d'arrêter des traitements immunosuppresseurs, et notamment des ICN, sont variées. Parmi elles, la prévention primaire des effets secondaires (néphrotoxicité, pathologies infectieuses, néoplasiques ou cardiovasculaires) est une raison essentielle. La prévention peut être aussi secondaire avec

arrêt ou diminution des ICN chez un patient ayant déjà présenté une complication inhérente aux immunosuppresseurs. La dernière raison peut être une mauvaise tolérance du traitement au quotidien, liée aux effets secondaires considérés comme bénin (hypertrophie gingivale, hypertrichose etc..). En effet, comme expliqué précédemment, les ICN doivent être utilisés avec une fenêtre thérapeutique étroite. Les praticiens doivent donc trouver la dose optimale permettant de lutter contre les rejets en limitant les effets indésirables. Les néphrologues minimisent donc parfois les doses d'ICN pour prévenir l'apparition d'effets indésirables gênants, pourvoyeurs d'une mauvaise adhésion au traitement et donc d'une mise en danger du greffon rénal.

Enfin, il peut arriver pendant le suivi post-greffe qu'un patient doive interrompre son traitement immunosuppresseur ou diminuer fortement les posologies à cause d'un événement indésirable grave (infection grave, néoplasie). Cependant, les greffons de certains de ces patients ne souffrent pas de l'arrêt des ICN ou d'une baisse importante et brutale de leur posologie, même à long terme. Dans ces conditions, le praticien peut se permettre de ne pas renforcer le traitement immunosuppresseur, sous réserve d'une surveillance rapprochée. Cela est permis par un phénomène appelé la tolérance immunologique qui peut être une autre cause de la minimisation des ICN. Les mécanismes impliqués dans cette tolérance immunologique avec notamment le rôle des lymphocytes T régulateurs (T-reg) sont encore aujourd'hui au centre des recherches [5].

#### IV-2 Protocoles de minimisation des ICN

L'épargne ou la minimisation des ICN est donc devenue un enjeu majeur en transplantation rénale. De ce fait, de nombreuses équipes ont réalisé de multiples études visant à étudier l'impact de la minimisation des ICN sur la survie des greffons, le nombre de rejets aigus et la survie des patients. Cette vaste littérature peut être toutefois triée et classée en plusieurs catégories correspondant à des protocoles de minimisation différents, étudiés sur différents types de population.

IV-2-a Epargne en ICN chez les greffés rénaux anciens présentant une dysfonction du greffon

Plusieurs études ont analysé l'efficacité et la sécurité d'une épargne en ICN au profit d'une bithérapie MMF + corticoïdes, chez des transplantés rénaux anciens présentant une altération de leur fonction rénale. La preuve histologique de rejet chronique ou de toxicité des ICN n'était pas apportée dans toutes ces études. La population étudiée avait des taux de créatininémie autour de 250  $\mu\text{mol/l}$  et un DFG entre 20 et 30  $\text{ml/min/1,73 m}^2$ . Les patients étaient greffés en moyenne depuis 2 ans et au minimum depuis 1 an. La période de suivi variait entre 6 mois et 2 ans [6].

Ainsi, en 2004, dans l'étude de Weir et *al.* [7], 105 patients transplantés rénaux depuis 30 mois en moyenne, avec dysfonction du greffon prouvée histologiquement, ont été inclus et suivis pendant 65 mois en moyenne. À l'inclusion, les ICN étaient supprimés ou leur posologie était diminuée (baisse de 30 à 50% du taux résiduel (TR) sérique). Le degré de minimisation et le choix entre minimisation et arrêt total étaient choisis arbitrairement par l'équipe. Ce choix était basé sur le nombre de mismatch HLA, les antécédents de rejet(s) et le degré d'insuffisance rénale. Tous les patients bénéficiaient d'un traitement par MMF (2g/j) et corticoïdes (5 mg/j). Une amélioration de la fonction du greffon a été constatée dans les 2 groupes avec un avantage pour l'arrêt complet des ICN. En effet, on recensait 33 pertes de greffon dans le groupe « minimisation » et 1 dans le groupe « arrêt complet des ICN ». Le risque relatif des ICN sur la non amélioration de la fonction rénale était de 4,07 (IC [1,05-31,6]  $p < 0,05$ ). De plus, les 2 groupes présentaient une amélioration de leur profil lipidique, glucidique et tensionnel à la fin du suivi.

Dudley et *al.* ont étudié l'impact de l'arrêt des ICN chez 122 patients transplantés entre novembre 1998 et avril 2002 [8]. Ces patients étaient greffés depuis au moins 12 mois et présentaient une détérioration progressive de la fonction de leur greffon. Après randomisation, un groupe de patients bénéficiait d'un arrêt des ICN et était comparé à un groupe contrôle qui poursuivait le traitement par ICN. Tous les patients étaient traités par MMF à raison de 2g/j et corticoïdes (10 mg/j). Une amélioration des chiffres de créatininémie a été retrouvée chez 58% des patients qui avaient arrêté les ICN versus 30% pour le groupe contrôle. Tout comme l'étude de Weir et *al.*, une amélioration du profil métabolique était retrouvée chez les patients du groupe « arrêt des ICN ». Aucun rejet n'a été retrouvé dans les 2 groupes.

Enfin, l'étude REFERENCE [9] a analysé l'évolution des chiffres de créatininémie de 101 transplantés rénaux depuis au moins un an, sur une période de suivi de 5 ans. Les chiffres de créatininémie à l'inclusion variaient entre 17 et 34 mg/l. Les patients étaient randomisés en deux groupes : un groupe recevait de la ciclosporine à demi dose (groupe A) et un groupe le même traitement à pleine dose (groupe B). Tous les groupes recevaient MMF+ corticoïdes. A 5 ans de suivi, la survie des greffons était de 95,8% pour le groupe A et 90% pour le groupe B. Une amélioration des chiffres moyens de créatininémie à 5 ans était retrouvée dans le groupe A.

Ces études ont donc tendu à prouver un impact positif de la minimisation des ICN, sous couverture d'un traitement par MMF, chez des transplantés rénaux anciens et présentant une altération de la fonction de leur greffon.



#### IV-2-b Epargne en ICN chez des transplantés anciens avec fonction rénale stable

##### Arrêt complet des ICN et bithérapie MMF + corticoïdes

Après des résultats encourageants sur l'amélioration de la fonction des greffons rénaux après arrêt des ICN, d'autres auteurs ont voulu poursuivre et compléter les explorations en étudiant l'impact de l'arrêt ou de la minimisation des ICN chez des transplantés rénaux mais avec une fonction rénale stable et satisfaisante, toujours au profit d'une bithérapie MMF + corticoïdes. Dans toutes ces études, la conversion thérapeutique s'effectuait à au moins an de greffe.

Par exemple, dans une étude prospective multicentrique, des patients transplantés rénaux, avec entre 12 et 30 mois de greffe, étaient randomisés en 2 groupes [10]. Un groupe continuait le traitement reçu initialement au moment de la greffe : ICN, MMF et corticoïdes (n=85), l'autre groupe interrompait le traitement par ICN et n'était traité que par MMF et corticoïdes (n=102). A 5 ans de suivi, la survie des patients et des greffons étaient similaires dans les deux groupes. Cependant, le taux de rejet aigu (essentiellement cellulaire) était plus important dans le groupe sans ICN (18,8% vs 3,5% p=0,003). Le DFG était globalement meilleur dans le groupe sans ICN, confirmant les résultats des études précédentes.

##### Diminution des ICN, poursuite MMF + corticoïdes

Pour tenter de contrer cette augmentation du nombre des rejets aigus, tout en préservant l'effet néphroprotecteur de l'épargne en ICN, d'autres auteurs ont tenté une « simple » minimisation au lieu d'un arrêt total des ICN. Le profil de la population était toujours le même : des transplantés rénaux depuis au moins un an, avec fonction rénale stable et à faible risque immunologique.

Ainsi, Etienne et *al.* ont suivi, pendant 2 ans, 208 transplantés rénaux depuis au moins un an et recevant initialement une trithérapie ICN, MMF, stéroïdes [11]. A l'inclusion, après randomisation, un premier groupe (n=102) continuait le même traitement et un second groupe (n=106) avait sa dose d'ICN diminuée de 50% (basée sur le TR). La fréquence des rejets aigus était légèrement plus importante dans le groupe avec une dose d'ICN diminuée (5,66% vs 2,6% p=0,03). Cependant, les survie des greffons et des patients étaient similaires dans les deux groupes. De plus, on notait une meilleure évolution des chiffres de DFG dans le groupe minimisé en ICN (+0,57 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> +/- 8,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) alors que les patients du groupe contrôle ont présenté un déclin de leur DFG à la fin du suivi (-4.27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> +/- 8,06 p<0.001).

Finalement, un arrêt complet des ICN chez des patients greffés depuis au moins un an, avec fonction rénale stable, s'associe à un taux et à un risque de rejet aigu important. Une minimisation serait un meilleur compromis permettant une diminution des effets

secondaires métaboliques, une prévention de la néphrotoxicité, un risque de rejet aigu acceptable et une survie du greffon similaire.

#### Arrêt ou minimisation au profit des inhibiteurs de m-Tor

Une méta-analyse [12] a étudié l'impact d'une minimisation des ICN avec parallèlement introduction des inhibiteurs de m-Tor, chez des greffés rénaux anciens avec fonction rénale stable. 21 études ont ainsi été recensées. Les conclusions communes de ces études étaient qu'une minimisation des ICN au profit des inhibiteurs de m-Tor permettait, sur un suivi de 2 à 5 ans, d'obtenir une meilleure fonction du greffon. Il n'y avait pas de différence significative en termes d'incidence des rejets aigus, de survie des greffons et de survie des patients. Le taux d'infection et de complication néoplasique était également plus faible, de même que les complications métaboliques (dyslipidémie, HTA, diabète).

#### Conversion ICN/ belatacept

Le bélatcept, un bloqueur sélectif de la co-stimulation, est une protéine de fusion soluble constituée du domaine extracellulaire modifié de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié à la partie Fc (domaines charnière-CH2-CH3) d'une immunoglobuline G1 humaine (IgG1). Le bélatcept se lie aux récepteurs CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices de l'antigène. Par conséquent, le bélatcept bloque la costimulation des lymphocytes T médiée par le CD28 et inhibe l'activation des lymphocytes T.

En 2011, Rostaing et *al.* ont étudié l'impact d'une conversion ICN/ belatacept chez des patients greffés depuis au moins un an avec une fonction rénale stable. Ainsi, 84 patients ont vu leur traitement modifié avec arrêt des ICN et introduction de belatacept et 89 patients ont poursuivi leur traitement par ICN à l'identique. 6 patients dans le groupe belatacept ont présenté un rejet aigu, aucun dans le groupe ICN. A un an de suivi, le DFG moyen était meilleur dans le groupe belatacept (61 ml/min/1,73m<sup>2</sup> versus 55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [13].

En 2012, Grinyo et *al.* ont publié les résultats de cette même cohorte, avec un suivi à 2 ans [14]. Il n'y avait pas de différence significative en termes de fréquence de rejet aigu. Les rejets aigus ont eu lieu la première année pour le groupe belatacept et la deuxième année pour le groupe ICN. Les résultats concernant la fonction rénale se sont confirmés avec une clairance moyenne à 2 ans de 62 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pour le groupe belatacept, versus 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pour le groupe ICN.

#### IV-2-c Épargne en ICN précoce, ou de novo

##### Utilisation de MMF + corticoïdes seuls

Devant les résultats encourageants des études précédentes, des équipes ont voulu étudier la possibilité d'une épargne totale en ICN, dès le premier jour de greffe, ou très précocement après la greffe [15-16]. Les études qui ont analysé la possibilité de ne pas introduire du tout d'ICN après la greffe et de n'entreprendre qu'un traitement par MMF+ corticoïdes après induction au basiliximab ou sérum anti lymphocytaire (SAL) ont été décevantes avec des taux de rejet allant de 24 à 70% et une nécessité de reprise des ICN dans 26 à 62% des cas. Ces protocoles ont donc rapidement été abandonnés.

De même, un arrêt précoce des ICN, après 3 à 4 mois de greffe, a montré des résultats péjoratifs similaires. Ainsi, dans l'étude CAESAR, un groupe de transplantés rénaux (n=179) subissait un arrêt des ICN à 4 mois de greffe alors qu'un autre groupe comparable (n=173) continuait ce traitement à dose pleine [17]. A un an de suivi, le taux de rejet dans le groupe sans ICN était de 40% versus 25% pour le groupe avec ICN.

##### Minimisation rapide des ICN au profit d'une bithérapie MMF + corticoïdes

L'arrêt total et précoce des ICN, en transplantation rénale, ne semble donc pas être une option recommandée. L'étude SYMPHONY [18] a permis d'étudier l'impact d'une « simple » minimisation précoce en ICN. Ainsi, environ 1 500 greffés rénaux étaient séparés en 4 groupes : un groupe recevait de la ciclosporine à posologie pleine, un groupe recevait de la ciclosporine avec une posologie réduite de moitié (basée sur les TR), un troisième groupe était traité par faible dose de tacrolimus et un dernier groupe par faible dose de sirolimus. Tous les groupes avaient bénéficié d'une induction par daclizumab et étaient également traités par MMF et corticoïdes. Les changements thérapeutiques ont été effectués à 3 mois de greffe. A un an de suivi, le taux de rejet aigu était plus bas dans le groupe « faible dose de tacrolimus ». Le taux de rejet aigu était comparable entre le groupe « faible dose de ciclosporine » et le groupe « pleine dose de ciclosporine ». Le taux de survie des greffons était meilleur dans le groupe « faible dose de tacrolimus » et similaire entre les autres groupes. Un protocole avec induction par daclizumab suivi d'un traitement d'entretien par tacrolimus avec diminution des doses de ce dernier dès 3 mois de greffe, associé à MMF et corticoïdes serait donc efficace en termes de protection immunologique tout en prévenant au maximum le risque de néphrotoxicité.

Cependant, il faut garder à l'esprit que la majorité de ces études ont été réalisées sur des patients transplantés avec un faible risque immunologique, c'est-à-dire bénéficiant d'une première greffe, avec un taux d'anticorps anti-HLA bas (taux de greffon incompatible

(TGI)  $\leq 20\%$ ), un faible nombre de mismatch HLA entre donneur et receveur et une durée d'ischémie froide peu importante.

#### Inhibiteurs de m-Tor de novo.

Plusieurs essais ont comparé la bithérapie inhibiteur de m-Tor + MMF et ICN + MMF, chez des transplantés rénaux de novo [19-20]. Ces études ont montré que l'incidence des rejets aigus était plus élevée pour les patients bénéficiant d'un traitement par sirolimus de novo. Une moins bonne fonction rénale à un an était retrouvée chez les patients traités par inhibiteurs de m-Tor. Cette option thérapeutique est donc peu utilisée actuellement en transplantation rénale.

#### Minimisation ICN et introduction précoce inhibiteur m-Tor

Budde et *al.* ont suivi prospectivement une cohorte de 300 transplantés rénaux. Une modification thérapeutique était réalisée de manière précoce, à 3 mois de greffe [21]. En effet, après randomisation, un groupe continuait le traitement débuté dès le premier jour de greffe (ICN + MMF + corticoïdes), l'autre groupe interrompait les ICN et débutait un traitement par éverolimus + MMF + corticoïdes. Une meilleure fonction rénale était retrouvée dans le groupe éverolimus (71 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> versus 61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) mais au prix d'un taux de rejet aigu plus important (10% vs 3%).

De même, Lebranchu et *al.* ont réalisé une étude similaire en 2009. 192 greffés ont vu leur traitement modifié à 3 mois de greffe avec arrêt des ICN et introduction de sirolimus [22]. De même que pour l'essai de Budde, la clairance de la créatinine était meilleure à un an pour le groupe sirolimus. En revanche, le taux de rejet, la survie des greffons et des patients étaient similaires dans les deux groupes.

#### Belatacept en traitement de novo

Plusieurs essais [23-24] ont suggéré que le belatacept apporte une protection immunologique efficace en transplantation rénale et offre en même temps une meilleure fonction du greffon et un moindre risque de développer des complications métaboliques et cardiovasculaires, en comparaison aux ICN.

Ainsi, dans l'étude BENEFIT [24], une cohorte de greffés rénaux était randomisée en deux groupes : un groupe recevait de la ciclosporine à dose habituelle, et un groupe recevait de novo un traitement par belatacept. Même si l'incidence des rejets aigus était plus importante dans le groupe belatacept (22% versus 7% pour le groupe ciclosporine), la fonction rénale était meilleure au terme du suivi à 3 ans (65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> versus 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Les patients sous belatacept présentaient un meilleur profil cardiovasculaire

et métabolique. Une incidence de lymphome plus élevée, chez les patients séronégatifs pour l'Epstein Barr Virus (EBV), a toutefois été observée dans le groupe belatacept.

### **Synthèse sur la minimisation des ICN**

Bien que les ICN apportent une protection immunologique efficace en transplantation rénale, il semble nécessaire de minimiser les doses délivrées afin de prévenir l'apparition d'effets indésirables métaboliques, infectieux et néoplasiques mais aussi de limiter la néphrotoxicité. La littérature sur ce sujet est très vaste. Certaines études ont démontré qu'un arrêt ou une minimisation des ICN au profit d'un traitement par MMF permettait, chez des anciens greffés avec dysfonction du greffon, d'améliorer leur fonction rénale. En revanche, chez des patients greffés depuis au moins un an, un arrêt complet des ICN au profit du MMF est associé à un taux de rejet accru. Chez ces patients, une minimisation des ICN semble donc être le meilleur compromis entre diminution du risque de rejet et prévention des effets indésirables. De même, un switch ICN/inhibiteur de m-Tor ou switch ICN/belatacept serait associé à de meilleurs résultats en termes de fonction rénale et de prévention de rejet aigu.

Concernant l'épargne précoce des ICN ou dès les premiers jours de greffe, les différents essais ont montré qu'une bithérapie MMF + corticoïdes n'était pas recommandée devant le taux de rejet aigu inacceptable. De même, une trithérapie initiale inhibiteurs m-Tor/MMF/corticoïdes présente des résultats médiocres en termes de prévention des rejets et de fonction rénale par rapport à la trithérapie « classique » ICN + MMF + corticoïdes. En revanche, une minimisation rapide des ICN au profit de l'introduction différée d'inhibiteurs de m-Tor semble prévenir de manière efficace les effets indésirables liés aux ICN, permettant d'obtenir une meilleure fonction rénale à moyen terme avec des taux de rejet acceptable.

Enfin, le traitement par belatacept associé à un traitement par MMF et corticoïdes semble également être un schéma thérapeutique intéressant associant protection immunologique efficace et minimisation des effets indésirables. Il est toujours cependant peu utilisé pour les raisons citées précédemment.

Tous ces résultats ont été repris et synthétisés par plusieurs revues et méta-analyses [25-28]. Une première méta-analyse a repris les résultats des études s'étant intéressées à l'épargne en ICN au profit du MMF [26]. Ce travail a regroupé 19 études avec un total de 3 312 patients : 4 études analysaient la minimisation de novo, 9 l'épargne à distance de la greffe et 6 l'épargne en ICN chez des patients avec dysfonction du greffon. Les résultats retrouvaient une amélioration du DFG après minimisation/suppression des ICN au profit du MMF. Toutefois, il n'y avait pas de différence significative concernant la survie des patients

et la survie des greffons dans toutes ces études. Le risque de rejet aigu, prouvé histologiquement, était plus important dans la majorité de ces études.

Une seconde méta-analyse a repris les études analysant l'épargne en ICN au profit de MMF et/ou inhibiteurs de m-Tor et/ou belatacept [27]. 56 études randomisées avec un total de 11 337 patients ont ainsi été analysées. Les patients bénéficiant d'un traitement par ICN à faible dose présentaient une meilleure fonction du greffon, une meilleure survie du greffon à court terme mais un risque de rejet aigu plus important. De même, les études s'intéressant à l'utilisation de la bithérapie inhibiteur de m-Tor + MMF en comparaison à ICN+ MMF retrouvaient une meilleure fonction du greffon à court terme mais une moins bonne survie des greffons à moyen terme et pas de différence significative concernant la fréquence des rejets aigus. Enfin, l'utilisation d'une bithérapie MMF + belatacept était associée à une meilleure fonction du greffon et à une meilleure survie du greffon à court terme en comparaison à l'utilisation d'une bithérapie ICN + MMF. Il n'y avait pas de différence significative concernant la fréquence des rejets aigus. Ces résultats ont également été retrouvés dans la méta-analyse de Sawinski et *al.* en 2016 [28]. Comme nous l'avons dit précédemment, la majorité de ces études étaient réalisées chez des patients considérés à faible risque immunologique.

Finalement, quel que soit le protocole utilisé pour minimiser les ICN, l'ensemble des études tendent à montrer, qu'à long terme, la survie des greffons n'est pas modifiée de manière significative. L'une des hypothèses avancées par les auteurs est que la minimisation des ICN s'accompagnerait d'un développement accru d'anticorps dirigés contre le greffon.

## **V-DSA en transplantation rénale**

### **V-1 DSA : définitions**

Les DSA sont des anticorps anti-HLA dirigés contre les antigènes HLA du greffon, donc du donneur. Ces anticorps peuvent être préformés ou bien apparaître après la transplantation (DSA de novo). Leur délai d'apparition est alors variable.

Pour prévenir ce phénomène, il existe plusieurs niveaux de prévention. Premièrement, les anticorps anti-HLA (de classe I et II) sont dépistés de manière régulière chez les patients inscrits sur liste d'attente de greffe. Ces anticorps sont notamment recherchés après tout évènement immunisant : transfusion, grossesse, transplantation. Ce dépistage et l'établissement d'une « carte d'identité » HLA permet de réaliser un cross-match virtuel et d'éliminer les greffons théoriquement incompatibles, car à haut risque de rejet hyperaigu. Deuxièmement, avant toute transplantation, un cross-match est obligatoire et



systématiquement réalisé. Le principe du cross-match repose sur la mise en contact du sérum du receveur avec du tissu lymphoïde du donneur. En cas de présence d'anticorps, dirigés contre certains antigène HLA du donneur, dans le sérum du receveur, une réaction de cytotoxicité se produit et le cross match est dit positif, contre-indiquant la greffe. Cependant, la réaction du cross match ne permet de dépister que les DSA présents à un titre très important (avec une MIF (moyenne d'intensité de fluorescence) supérieure à 10 000). Cet examen ne peut donc pas remplacer un dépistage régulier d'anticorps anti-HLA et le cross match virtuel.

#### V-2 DSA : méthode de détection

Pour le dépistage des anticorps anti-HLA, la technique la plus utilisée actuellement est celle du « Luminex® ». Il s'agit d'un cytomètre capable d'identifier une centaine de billes grâce à leur contenu en fluorescence rouge et infra-rouge. Pour réaliser ce dépistage, les billes, recouvertes de molécules HLA (jusqu'à 50), sont mises en contact avec le sérum du patient (comportant d'éventuels anticorps anti-HLA). Ensuite, la fixation des anticorps anti-HLA est révélée par un anticorps anti-immunoglobuline G humaine marqué avec un fluorochrome. Pour chaque bille, le Luminex® évalue la fluorescence de la bille, le logiciel calcule une MIF et permet donc de déterminer la réactivité de chaque sérum, la présence d'anticorps anti-HLA et leur intensité.

Toutefois, il ne s'agit, à cette étape, que d'un test de dépistage. En effet, bien que ce test permette de définir la présence d'anticorps anti-HLA et leur classe (I ou II), il ne permet pas de définir contre quels antigènes HLA sont dirigés spécifiquement les anticorps. Un test d'identification des spécificités HLA, où chaque bille est recouverte d'un même antigène HLA est donc nécessaire. Chaque bille est recouverte d'une même molécule HLA mais la molécule HLA est différente pour chaque bille.

Cependant, cette technique du Luminex® a quelques limites. En effet, la technique n'est pas reproductible entre les différents laboratoires, justifiant la mise en place d'un laboratoire d'immunologie référent et centralisé pour chaque centre de transplantation. De plus, seul les immunoglobulines G sont détectées et cette technique ne peut pas préciser si l'anticorps détecté fixe ou non le complément et donc si l'anticorps est cytotoxique et délétère pour le greffon. D'ailleurs, pour détecter d'éventuels anticorps anti-HLA IgM non détectés par la technique de Luminex®, des recherches d'anticorps doivent être réalisées par une technique de lymphotoxicité sur lymphocytes T ou totaux sur un panel représentatif (à partir des donneurs représentant l'ensemble des molécules HLA les plus fréquentes dans la population caucasienne). Aussi, la spécificité de la technique n'est pas optimale puisque des anticorps anti-HLA ont été détectés chez des sujets n'ayant présenté aucun évènement

immunisant. L'origine, la nature et l'impact de ces anticorps sur le greffon sont encore mal connus.

Enfin, le seuil de MFI pour lequel un anticorps anti-HLA est considéré comme significatif n'est pas défini de manière consensuelle, chaque centre de transplantation interprétant et prenant en compte différemment les résultats de ces MFI. Un consensus national pour harmoniser les pratiques est au centre des travaux de groupes de biologistes et cliniciens.

### V-3 DSA et impact sur fonction du greffon

La prévalence des patients candidats à une transplantation rénale et porteurs d'anticorps anti-HLA est importante et en progression. Cette donnée explique l'importance de connaître l'impact clinique et histologique de la présence d'anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur. La recherche, la prévention et le dépistage précoce de l'apparition des DSA est l'une des priorités de la prise en charge d'un patient transplanté rénal [29]. En effet plusieurs études ont démontré que les DSA ont un impact péjoratif sur la survie du greffon [30-34]. En 2003, Worthington et *al.* ont comparé 2 groupes de patients transplantés rénaux [31]. Un premier groupe était constitué de 112 patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale et ayant perdu leur greffon (défini par une remise en dialyse ou une transplantectomie). Un deuxième groupe était constitué de 123 patients, transplantés pendant la même période que le premier groupe, mais avec un greffon fonctionnel au moment du recueil des données. Aucun patient ne présentait de DSA avant la greffe. 50,9% des patients dans le groupe A présentaient des DSA, survenus avant la perte du greffon et en majorité de classe I, contre 2% des patients pour le groupe B qui présentaient des DSA.

L'impact des DSA sur la survie des greffons et les facteurs de risque de développer des DSA ont été étudiés par l'équipe de Devos en 2014 [35]. Dans cette étude rétrospective, parmi les 503 patients greffés inclus, 24% ont développé des DSA. Le délai médian de survenue des DSA était de 6 mois. 35% des patients avec DSA ont présenté un rejet aigu versus 10% pour le groupe des patients sans DSA. En analyse multivariée, les principaux facteurs de risque de développer des DSA étaient l'origine ethnique africaine ou afro-américaine, le nombre de mismatch HLA, la couverture immunologique peu importante et les greffes combinées rein-pancréas. La survie des greffons des patients avec DSA était plus faible que dans le groupe contrôle (sans DSA).

Plus récemment, l'équipe de Zheng en 2015 a étudié la survenue des DSA, l'incidence des rejets et la survie des greffons chez 305 patients ayant bénéficié d'une première greffe rénale [36]. 66 patients (21%) présentaient des anticorps anti-HLA, sur une période de suivi de 6 mois, et 21 patients (6%) ont présenté un rejet aigu. Sur ces 66

patients, 6 ont présenté des DSA de novo et 5 patients sur 6 ont présenté un rejet aigu contre 11 patients sur les 60 du groupe anti-HLA+/DSA-. La survie des greffons après un rejet aigu était plus faible chez les patients avec des DSA.

La littérature a donc amplement démontré l'effet néfaste de la présence des DSA sur la fonction et la survie du greffon. Par ailleurs, le caractère délétère des DSA a été démontré même en l'absence de rejet cliniquement significatif, cellulaire ou humoral [37].

#### V-3-a Sous classe de DSA et impact sur le greffon

Il a été suggéré récemment par Lefaucheur et *al.*, en 2016, que l'impact de la présence des DSA sur la survie et sur la fonction du greffon dépendrait de la sous-classe des DSA présents [38]. En effet, l'étude a porté sur 635 patients non immunisés, ayant bénéficié de leur première transplantation rénale entre 2008 et 2010. La survenue des DSA, les sous-classes des DSA (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4), la survie du greffon, le nombre et le type des rejets ont été recueillis. Sur les 635 patients, 125 ont présenté des DSA dans la première année. 40% de ces patients ont présenté un rejet aigu humoral. Les analyses statistiques ont montré que les IgG3 étaient associées à des rejets aigus d'apparition plus précoce avec des lésions de la microcirculation plus importantes et des dépôts de C4d plus fréquents. Les sous-classes IgG4, elles, étaient plus fréquemment associées à des lésions glomérulaires et tubulo-interstitielles et à des délais de survenue de rejets plus longs. La recherche et la classification systématique des sous-classes de DSA pourraient donc avoir un intérêt diagnostique et pronostique majeur.

La liaison au complément des DSA semble également être un élément discriminant sur le plan pronostic. Ainsi, Loupy et *al.*, en 2013, ont suivi 1 016 patients transplantés rénaux, non immunisés au moment de la greffe et ayant présenté des DSA fixant le complément. Cette équipe a ainsi démontré que la présence de DSA liant le complément multipliait le risque de rejet aigu par 4 et que la survie du greffon à 5 ans était diminuée de 40% par rapport à une population contrôle de transplantés présentant des DSA ne fixant pas le complément [39].

En 2016, ces données ont été approfondies par un travail étudiant l'impact de la présence de DSA associés au C1q [40]. 346 transplantés rénaux et présentant des DSA de novo ont été suivis à 2 ans puis 5 ans. Les DSA étaient « rescreenés » à la recherche de la présence de C1q associée. Les résultats montrèrent que la survie du greffon était, à 5 ans, similaire chez les patients ne présentant pas de DSA et les patients présentant des DSA sans présence de C1q. Elle était en revanche diminuée chez les patients présentant des DSA avec C1q. Cependant, la survie des greffons chez les patients présentant des DSA sans C1q est tout de même diminuée par rapport à la population sans DSA, mais après une

période de suivi plus longue (10 ans pour cette étude). La présence de C1q associée à la présence de DSA provoquerait des lésions sur le greffon et une perte de fonction du greffon plus précoce.

### V-3-b Rejet humoral et DSA

La présence de DSA chez un patient greffé rénal peut se manifester par un rejet humoral défini selon les critères de la classification de Banff. Ce rejet peut alors se manifester par des évènements cliniques tels que la dégradation de la fonction du greffon, l'apparition ou la majoration d'une protéinurie. Toutefois, ces manifestations cliniques peuvent être absentes alors que les lésions histologiques liées à la présence des DSA sont présentes sur les biopsies (le plus souvent une inflammation microvasculaire). On parle alors de rejets indolents ou infra cliniques [41]. Une autre entité immunologique et histologique, associée au rejet humoral médié par DSA, et utilisée dans la classification de Banff a fait son apparition il y a plusieurs années : le C4d. Ce dernier correspond à une fraction du complément pouvant être retrouvé dans les capillaires péritubulaires en cas de rejet humoral aigu. Il existe cependant des rejets humoraux aigus sans C4d retrouvé sur les biopsies. En effet, des travaux ont prouvé la faible sensibilité du C4d pour le diagnostic de rejet humoral aigu [42-43]. Pour expliquer cette discordance, plusieurs hypothèses ont été avancées. Selon Colvin et *al.*, certains DSA auraient des propriétés particulières leur permettant d'activer les cellules endothéliales même s'ils possèdent une mauvaise capacité à fixer le complément [43]. La faible sensibilité du marquage du C4d est une autre explication. Enfin, certains traitements intensifs tels que le rituximab, les échanges plasmatiques ou les immunoglobulines intraveineuses, utilisés de manière prophylactique ou curative diminueraient l'activation du complément et donc le marquage de C4d.

Même s'ils permettent de freiner l'impact des DSA sur le greffon et sur la dysfonction aiguë de ce dernier, les traitements immunosuppresseurs actuels ne parviennent pas à épuiser totalement et durablement les plasmocytes sécréteurs de DSA. De ce fait, il peut persister un titre résiduel et variable de DSA détectables provoquant des lésions inflammatoires de la microcirculation à bas bruit avec des dépôts de C4d [44-45]. Ces lésions peuvent ensuite entraîner une perte de greffon, même retardée. C'est le mécanisme des rejets infra-cliniques aigus et des rejets humoraux chroniques.

### V-3-c Rejet vasculaires et DSA

Les rejets cellulaires correspondent à la présence de cellules inflammatoires et mononucléées provoquant des lésions tubulaires et interstitielles. Lorsqu'il existe une atteinte des cellules endothéliales, intimaux et musculaires des parois des artères de petit calibre par ces cellules mononucléées, on parle de rejet vasculaire. Des lésions de nécrose

fibrinoïde peuvent même être retrouvées dans les formes sévères et conduire à la rupture des parois vasculaires. Les rejets vasculaires étaient historiquement perçus comme des rejets sévères ne répondant pas à la corticothérapie et nécessitant une intensification thérapeutique par du sérum anti lymphocytaire.

Les rejets vasculaires étaient classiquement attribués à l'action des lymphocytes T CD4+ et CD8+ et sont considérés comme des rejets cellulaires par les classifications internationales. Les lésions endothéliales liées aux DSA sont peu connues. Cependant des études récentes tendent à prouver que les rejets aigus cellulaires médiés par les lymphocytes T, via l'inflammation induite, favoriseraient la survenue des rejets humoraux aigus et chroniques par le biais de l'apparition des DSA [46]. Enfin, des équipes ont récemment mis en évidence des types de rejets définis histologiquement comme vasculaires mais médiés par des anticorps anti HLA. Lorsque les patients présentaient un rejet vasculaire médié par un anticorps anti-HLA, le risque de perte du greffon était 9 fois plus important que pour les patients présentant un rejet vasculaire « classique » médié par la réaction lymphocytaire T cytotoxique [47].

#### V-3-d Pouvoir pathogène global des DSA

Selon certains travaux [48] les DSA pourraient également être délétères par une accélération des lésions d'artériosclérose, en plus de leur action inflammatoire et immunologique connue. En effet, dans cette étude, l'examen histologique des artérioles des greffons de patients présentant des DSA retrouvait une prolifération active des myofibroblastes fixant le collagène et une intima interne hypercellulaire. Ces lésions sont liées à la réaction inflammatoire liée à la réaction immunologique induite par la présence des DSA. Lorsque la réaction inflammatoire se résorbe, des lésions d'artériosclérose s'installent.

### **VI-Problématique de l'étude et intérêt du travail de thèse**

La minimisation des ICN est donc une question délicate, au centre des débats et des études dans le domaine de la transplantation rénale. Les multiples études citées précédemment ont, pour un grand nombre, démontré l'intérêt d'une minimisation ou d'une épargne en ICN à distance de la greffe. Cette intervention permettrait d'obtenir une meilleure fonction du greffon. Cependant tous ces résultats ont en commun d'être recueillis sur un court ou moyen terme avec des périodes de suivi allant de 2 à 5 ans. Sur le long terme, aucun protocole de minimisation en ICN, cité précédemment, n'a montré d'impact positif sur la survie des greffons. En effet, d'après le registre de l'Agence de Biomédecine de 2015, la survie des greffons rénaux est en moyenne de 90% à 1 an mais toujours à 80% à 5 ans et 65% à 10 ans. Aucun protocole de minimisation n'a apporté de résultat probant tendant à améliorer ces chiffres.

Les hypothèses physiologiques pour expliquer cette problématique sont de plusieurs ordres (Figure 1 cf annexes). En effet, la baisse de l'exposition aux ICN, à court terme, permet une levée de son effet vasoconstricteur et donc une meilleure perfusion rénale, expliquant les améliorations précoces des chiffres de créatininémie. A moyen et long terme, on pourrait s'attendre également à une amélioration des chiffres de la clairance de la créatinine par la diminution de la toxicité tubulo-interstitielle et donc par la limitation des lésions de fibrose. Ces deux effets positifs de la minimisation des ICN sont donc, a priori, contrebalancés par d'autres mécanismes. Ici encore plusieurs hypothèses peuvent être avancées : comme l'ont démontré les équipes citées précédemment, l'épargne en ICN s'associe souvent à un risque accru de rejet aigu pouvant avoir un impact sur la survie du greffon à long terme, surtout en cas de rejets aigus multiples et répétés.

L'autre hypothèse est que la minimisation des ICN pourrait favoriser la survenue de DSA qui, comme démontré précédemment, ont un impact négatif sur la survie du greffon et sont un facteur de risque de rejet chronique et de néphropathie chronique d'allogreffe [6]. De même, Snanoudj avance comme limite des principales études ayant analysé l'impact de la minimisation des ICN l'absence de prise en compte de l'apparition des DSA. En effet cette entité immunologique et son impact clinique sont des notions relativement récentes et il n'y a que très peu d'études ayant étudié la relation entre minimisation des ICN et DSA, faute de données disponibles et de recul suffisant [25].

L'intérêt de réaliser ce travail découle donc de cette hypothèse et de cette question : quel est l'impact de la minimisation des ICN sur l'apparition des DSA chez les transplantés rénaux ? La réalisation de cette étude est d'autant plus justifiée par la rareté des études disponibles sur le sujet et qui, pour la plupart, comparaient seulement l'impact de l'utilisation des inhibiteurs de m-Tor à la place des ICN sur la survenue des DSA [27,49-50].



## **2<sup>ème</sup> Partie :**

**Manuscrit de l'étude menée dans le cadre de la thèse : « Impact de la minimisation des inhibiteurs de la calcineurine sur la survenue de DSA de-novo chez des patients transplantés rénaux non immunisés »**

## **Introduction**

Depuis les années 1980, l'apparition des ICN, généralement utilisés en trithérapie avec des antimétabolites et des corticoïdes, sont devenus la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur en transplantation rénale. Leur utilisation a permis une diminution importante du taux de rejet aigu et une amélioration majeure de la survie des greffons [1]. Cependant, les ICN s'accompagnent de nombreux effets indésirables métaboliques (HTA, dyslipidémie, diabète etc..) auxquels s'ajoutent les complications communes à tous les immunosuppresseurs : infections opportunistes et complications néoplasiques (cancers solides, hémopathies malignes). De plus, la prise d'ICN s'accompagne à terme d'une néphrotoxicité, liée à des lésions vasculaires et tubulo-interstitielles [3-4]. L'utilisation d'ICN participe donc paradoxalement à la survenue de la néphropathie chronique d'allogreffe qui, malgré la diminution du taux de rejet aigu et l'amélioration de la survie des greffons à court et moyen terme, reste la principale cause de perte du greffon (avec le décès avec greffon fonctionnel) [51].

Il existe donc depuis plusieurs années une volonté de diminution ou d'épargne en ICN, avec pour objectif de maintenir une protection immunologique optimale tout en prévenant la néphrotoxicité des ICN et la survenue de la néphropathie chronique d'allogreffe. Il s'agit du concept de minimisation des ICN. Plusieurs modalités de minimisation, au travers de très nombreuses études, ont ainsi été testées. Plusieurs méta-analyses en 2009, 2011 et 2016 [26-28] ont montré une amélioration du DFG après minimisation/suppression des ICN au profit d'un antimétabolite, le MMF, chez les transplantés anciens (depuis au moins un an) ou récents (depuis au moins 3 mois). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de survie des patients et de survie des greffons, bien que le risque de rejet aigu, prouvé histologiquement, soit plus important dans la majorité de ces études [26].

Les études comparant une bithérapie inhibiteur de m-Tor + MMF à ICN + MMF ont montré une meilleure fonction rénale à court terme mais une moins bonne survie du greffon à moyen terme et un risque accru de rejet aigu pour le groupe m-Tor + MMF [27]. Ces résultats ont été confirmés par la dernière méta-analyse de 2016 [28]. En revanche, la suppression des ICN de novo était associée à une augmentation significative de la fréquence des rejets et de la perte des greffons. De plus, quel que soit le protocole utilisé pour minimiser les ICN, l'ensemble des études s'accordent à dire que, à long terme, la durée de vie des greffons n'est pas modifiée de manière significative [6].

Sur le plan physiopathologique, on sait que la minimisation a des effets positifs sur la fonction rénale par différents mécanismes bien connus. Tout d'abord, la baisse de l'exposition aux ICN, à court terme, permet une levée de son effet vasoconstricteur et donc

une meilleure perfusion rénale, expliquant l'amélioration précoce de la fonction du greffon. À moyen et long terme, la minimisation des ICN est associée à une moindre toxicité tubulo-interstitielle et à une diminution des lésions de fibrose. Mais ces deux effets positifs de la minimisation des ICN sont donc vraisemblablement contrebalancés par d'autres mécanismes physiopathologiques délétères. Au-delà du risque accru de rejet aigu pouvant avoir un impact sur la survie du greffon à long terme, surtout en cas de rejets aigus multiples et répétés, la minimisation des ICN pourrait favoriser la survenue d'anticorps anti-HLA dirigés contre les antigènes du donneur, les DSA, dont la présence a un impact négatif prouvé sur la survie du greffon et est un facteur de risque de rejet chronique et de néphropathie chronique d'allogreffe [30-33].

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de la minimisation des ICN sur l'apparition des DSA chez des transplantés rénaux à faible risque immunologique.

## **Patients et méthodes**

### **\* Population**

Cette étude observationnelle rétrospective monocentrique a inclus les patients ayant bénéficié d'une première transplantation rénale au CHU de Nancy entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2013. Les patients mineurs, les patients ayant bénéficié d'une greffe non rénale et les patients non suivis au CHU de Nancy après leur greffe ont été exclus. Les patients ne recevant pas d'ICN au cours du suivi ou ayant arrêté ce traitement ont été exclus.

Afin de sélectionner une population à faible risque immunologique où une minimisation était possible et afin de mieux phénotyper les DSA de novo, nous avons inclus uniquement les patients non immunisés en classe I et en classe II avant la greffe. Les transplantations rénales ont été réalisées sans DSA pré-formés dans notre cohorte.

Le protocole d'immunosuppression comprenait une induction par sérum antilymphocytaire ou basiliximab et un traitement d'entretien par une trithérapie ICN + MMF + corticoïdes ou ICN + azathioprine + corticoïdes. La dose d'ICN initiale était en moyenne de 0,15 mg/kg/j pour le tacrolimus, 6 mg/kg/jour pour la ciclosporine. La dose initiale délivrée de MMF était de 1 g/j lorsqu'il était associé au tacrolimus et 2 g/j lorsqu'il était associé à la ciclosporine. Les patients recevaient également une corticothérapie (bolus initiaux, puis 20 mg/j à partir de J2, avec décroissance progressive jusqu'à 5 mg/j au long cours).

### \*Variables recueillies

Le logiciel DIVAT (Données Informatisées et Validées en Transplantation) a été mis en place depuis plusieurs années grâce à une collaboration entre le CHU de Nantes et Montpellier. Ce logiciel a permis la constitution d'une base de données informatique contenant des informations sur les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale et/ou pancréatique. Toutes ces données ont été recueillies dans les dossiers médicaux. Ces données sont disponibles via une connexion internet sécurisée. La Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) a émis un avis favorable pour la mise en place de cette base de données et de ce logiciel (Avis favorable du 17/09/2004 n°891735). Ce logiciel DIVAT a été utilisé pour recueillir les données cliniques, épidémiologiques et démographiques de notre cohorte.

Les patients ont été suivis depuis la date de la transplantation jusque :

- au décès
- ou à la date des dernières nouvelles de la base DIVAT pour les patients avec greffon fonctionnel (date de suivi annuel).

Les événements recueillis ont été : l'apparition de DSA, la créatininémie avec estimation du DFG selon MDRD, la survenue d'un rejet, les complications infectieuses, néoplasiques ou cardiovasculaires, le retour en dialyse et le décès. Nous avons défini les critères de jugement suivant pour les analyses :

1. Echec de greffe (miroir de la survie du greffon) défini comme le retour en dialyse ou le décès avec greffon fonctionnel (décès survenant avant le retour en dialyse)
2. Echec de greffe censuré sur le décès, défini comme le retour en dialyse, les patients décédés avant retour en dialyse étant censurés
3. Décès censuré sur le retour en dialyse, défini comme les décès au cours du suivi chez les porteurs d'un greffon fonctionnel, les patients retournés en dialyse étant censurés à leur retour en dialyse

Les variables recueillies ont été :

- Les caractéristiques du receveur : âge à la transplantation, néphropathie initiale, groupe sanguin, ancienneté de l'IRCT (définie comme le délai entre la mise en dialyse et la transplantation rénale), index de masse corporelle (IMC) (calculé selon la formule poids/taille<sup>2</sup>), antécédents notamment cardiovasculaires, facteurs de risque cardiovasculaires, statut sérologique (Cytomégalovirus (CMV), EBV, hépatite B, hépatite C, VIH).

- Les données de la transplantation rénale : le type de donneur (vivant ou décédé), le caractère préemptif de la transplantation, le nombre d'incompatibilités HLA (de 0 à 8, en considérant les loci A, B, DR et DQ), la durée d'ischémie froide, le traitement immunosuppresseur.

- Les résultats de la transplantation : le retard de prise de fonction (définie comme la nécessité d'au moins une séance de dialyse dans les sept jours suivant la transplantation), la créatininémie, l'estimation du DFG selon la formule MDRD, à 3mois, 6 mois, 1 an, puis chaque année.

\* Variable d'exposition : définition de la minimisation des ICN

Les TR des ICN ont été dosés dans le sang total par la méthode ACMIA « Antibody Conjugated Magnetic Immunoassay » sur automate DIMENSION de la société Siemens. Il s'agit d'une méthode d'immunodosage quantitative automatisée. La limite de quantification était de 25 ng/ml et 2 ng/ml pour la ciclosporine et le tacrolimus respectivement.

Les patients bénéficiaient d'une mesure du TR d'ICN à M3, M6, M12 puis tous les ans, jusqu'à la date du dernier recueil, date du décès ou date de remise en dialyse. Pour chaque patient et chaque évènement étudié, il a été recensé le nombre d'intervalles d'exposition aux ICN (=nombres d'occurrences) disponibles avant la survenue de l'évènement donné. Par exemple, pour un patient ayant présenté un DSA à M24, la survenue du DSA est l'évènement étudié. Les intervalles d'exposition sont donc M0-M3, M3-M6, M6-M12, M12-M24 soit 4 occurrences. A partir de cela, plusieurs définitions de minimisation ont été établies :

-Définition 1 : Un patient était dit minimisé si ses TR étaient dans le premier tertile plus de 50% du temps d'exposition ( $\geq 50\%$  des occurrences). Pour l'exemple cité précédemment, le patient était minimisé si ses TR étaient dans le premier tertile pour au moins 2 occurrences sur 4. Les tertiles étaient calculés, pour chaque date de visite, à partir de l'ensemble des taux résiduels des patients de notre cohorte.

-Définition 2 : Afin de montrer un « effet-dose » entre minimisation et survenue de DSA, 3 sous-groupes de patients ont été constitués :

- sous-groupe des patients fortement minimisés en ICN si les TR étaient dans le 1<sup>er</sup> tertile pour plus de 50% des occurrences,

- sous-groupe des patients faiblement minimisés en ICN si les TR du patient étaient dans le deuxième tertile pour plus de 50% des occurrences (mais < 50% du temps dans le premier tertile)

- sous-groupe des patients non minimisés : si aucune des conditions ci-dessus étaient réunies

-Définition 3 : Le patient était dit minimisé si, pour plus de 50% des occurrences, les TR étaient inférieurs à la borne inférieure des cibles internationales, qui ont été synthétisées de la manière suivante, en fonction du délai post-greffe [52-53]

Délai post-greffe	T0_ciclosporine	T2_ciclosporine	T0-tacrolimus
0-3 mois	250-350	1000-1300	10-15
3-6 mois	150-250	800-900	8-10
6-12 mois	125-200	700	6-8
>12 mois	100-150	600	5-8

Dans le centre de greffe de Nancy, concernant la ciclosporinémie, le TR au temps 0 (T0) avant la première prise du traitement est préférentiellement utilisé. Le TR deux heures après la prise du traitement (T2) est parfois utilisé, mais dans ce cas, toujours en complément d'information du T0. Ainsi, le T0 était le paramètre le plus souvent disponible, et c'est celui qui a été analysé pour l'étude.

Les patients ont été classés en deux groupes (minimisation des ICN présente ou absente) ou trois groupes (minimisation des ICN absente, faible ou forte). Les patients ayant ou non présenté des DSA au cours du suivi ont également été comparés.

Le dépistage des DSA et la mesure de leur MIF (intensité moyenne de fluorescence) ont été réalisés par le laboratoire d'immunologie du CHU de Nancy. Le dépistage et la spécificité de ces DSA sont déterminés par une technique de cytométrie de flux (Luminex®) [54]. Un dépistage est réalisé de manière systématique à 3 mois, 6 mois et un an après la greffe puis deux fois par an et après tout évènement immunisant ou suspicion de rejet, pour tous les patients transplantés. Les DSA étaient considérés comme significatif si leur MIF était supérieure ou égale à 1 000. Nous avons déterminé plusieurs seuils d'intensité de DSA pour

affiner nos résultats (MIF>2 000, MIF>3 000, MIF>6 000, MIF>10 000). De plus, la somme des DSA a également été réalisée si le patient a présenté des anticorps contre plusieurs loci. Nous avons également réalisé des analyses en sous-groupes en excluant les patients ayant présenté des complications néoplasiques et /ou infectieuses.

#### \* Méthodes statistiques

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R. Les groupes de patients ont été comparés à l'aide du test de Mann-Whitney pour les variables continues, et du test du Khi-2 ou du test exact de Fisher pour les variables catégorielles. Les analyses de survie ont été réalisées en utilisant le modèle de Cox. Pour les analyses multivariées, les facteurs d'ajustement utilisés étaient : le nombre d'incompatibilités HLA, le type de donneur, l'âge du receveur, le sexe du receveur, l'arrêt du MMF s'il était survenu avant l'évènement d'intérêt, le retard de reprise de fonction et le traitement d'induction. Les courbes de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier et sont présentées uniquement pour l'apparition d'un DSA. La différence entre les courbes de survie a été analysée en utilisant le test du log-rank.

Les intervalles d'exposition aux ICN ont été déterminés selon 2 règles. Selon la règle 1, pour déterminer les intervalles d'exposition, on retenait les dates de visite avant la survenue de l'évènement. Selon la règle 2, on retenait les dates de visite avant la survenue de l'évènement et la première date de visite après la survenue de l'évènement. Par exemple si un patient avait des DSA apparus à M 26, selon la règle 1 on utilisait les TR mesurés à M3 M6, M12, M24. Selon la règle 2 les dates utilisées étaient M3, M6, M12, M24 et M36. La règle 1 a été retenue pour la survenue des cancers et des infections car les cancers et les infections induisaient souvent des minimisations pouvant biaiser les résultats. La règle 2 a été utilisée pour les autres évènements. Ainsi pour chaque patient et pour chaque évènement étudié, le temps d'exposition aux ICN avant la survenue de l'évènement a été évalué, permettant de déterminer si le patient était minimisé ou non pour l'évènement donné et selon le temps d'exposition correspondant. Les temps d'exposition et le nombre de patients minimisés variaient donc en fonction de l'évènement étudié. Pour déterminer l'impact de la minimisation sur chaque évènement, chaque résultat a donc été calculé selon chaque règle et selon chaque définition de la minimisation.

L'objectif principal était de déterminer si la minimisation des ICN était associée ou non à une incidence d'apparition des DSA plus élevée.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'impact de la minimisation des ICN sur la survie du greffon, du patient et sur l'incidence des évènements indésirables liés à ces traitements.

## **Résultats**

### **\* Population globale**

289 patients, non immunisés au moment de la transplantation rénale (recherche d'anticorps négative en Classe I et en classe II), ont bénéficié d'une première transplantation rénale entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2013. 3 n'ont pas bénéficié d'un suivi néphrologique au CHU de Nancy et n'ont donc pas été inclus. 10 patients ne recevaient pas d'ICN au moment de la greffe et n'ont pas été inclus. Le traitement par ICN a été arrêté chez 22 patients. Pour 7 patients, les TR d'ICN n'étaient pas disponibles. 247 patients ont finalement été inclus dans cette étude. Le flow chart de l'étude est décrit dans la figure 2 (cf annexes).

L'âge moyen de la population étudiée était de 50,9 ans. 173 patients (70%) étaient des hommes. 179 patients (72,5%) ont bénéficié d'une transplantation avec un donneur décédé. La néphropathie initiale était une glomérulonéphrite chronique chez 63 patients (25,5%), une polykystose rénale chez 37 patients (15%) et une néphropathie diabétique chez 42 patients (14,5%). 235 patients (95,1%) ont bénéficié d'un traitement d'induction au moment de la greffe. Sur ces 235 patients, 165 (70,2%) ont été induits par sérum anti-lymphocytaire (SAL). Le traitement d'entretien comprenait un ICN associé à du MMF ou acide mycophénolique ou de l'azathioprine. La majorité des patients recevait également une corticothérapie au long cours à la dose de 5 mg/j en moyenne.

### **\* Caractéristiques des patients ayant eu ou non une minimisation des ICN**

Au cours du suivi, 165 patients (66,8%) ont bénéficié d'une minimisation en ICN selon la définition 3 (définie comme la présence d'un TR inférieur à la borne inférieure des cibles internationales pendant plus de la moitié de la période d'exposition concernée). A titre indicatif, les valeurs des différents tertiles des TR en ciclosporinémie et tacrolémie ainsi que les valeurs des cibles internationales (borne inférieure des cibles) de la population sont représentées dans la figure 3. Les caractéristiques de base ainsi que les données du suivi des patients, selon qu'ils ont été ou non minimisés en ICN, sont présentées dans le tableau 2 (cf annexes).

On ne retrouvait pas de différence significative, entre les groupes « minimisés » et « non minimisés », sur l'âge, le sexe, le tabagisme ou les autres facteurs de risque cardiovasculaires et le type de néphropathie initiale. 4,9% des patients minimisés avaient un



antécédent de cancer contre 3,6% des patients non minimisés ( $p=0,73$ ). Les 2 groupes bénéficiaient d'un traitement par dialyse depuis 2 ans en moyenne (2,1 ans vs 2,2 ans). Le pourcentage de greffes à partir d'un donneur vivant était de 33,3% dans le groupe « minimisés » versus 15,9% dans le groupe « non minimisés » ( $p=0,0008$ ). Le traitement d'induction n'était pas significativement différent entre les deux groupes et le délai de reprise de fonction du greffon était comparable entre les deux groupes. La durée d'ischémie froide était de 12,4 heures en moyenne chez les patients minimisés versus 14,5 heures pour les patients non minimisés ( $p=0,023$ ). Concernant le nombre d'incompatibilités HLA, 44 patients (26,7%) du groupe « minimisés » présentaient entre 0 et 3 incompatibilités HLA contre 17 patients du groupe non minimisés (20,7%). De plus, un nombre d'incompatibilités HLA compris entre 6 et 8 était également plus souvent rencontré dans le groupe minimisé (41,8% vs 31,7%  $p=0,048$ ). Les statuts sérologiques concernant l'EBV, le CMV, les hépatites B, C et le VIH étaient comparables entre les deux groupes.

#### \* Impact de la minimisation des ICN sur la survenue de DSA

En utilisant la définition 3 (qui considère les cibles internationales), 21,8% des patients du groupe « minimisés » ont développé des DSA à un titre significatif ( $MIF > 1000$ ) au cours du suivi, contre 3,7% dans le groupe « non minimisés » ( $p=0,001$ ). Après analyse multivariée ajustée sur les facteurs retenus précédemment (âge et sexe du receveur, incompatibilités HLA, retard de reprise de fonction, arrêt du MMF, traitement d'induction), on observe une majoration du risque de développer un DSA dans le groupe « minimisés » ( $HR=6,79$  (2,08 – 22,15),  $p=0,002$ ) (tableau 3). Les analyses considérant des seuils de MFI plus élevés ( $>3000$ ,  $>6000$ ,  $>10\ 000$ ) sont également présentées dans le tableau 3.

En utilisant la définition 1 (qui considère les tertiles des TR), 17/83 patients minimisés ont présenté des DSA versus 22/164 pour les patients non minimisés (20,5% versus 13,4% ( $HR=1,78$  [0,94-3,36]) (tableau 4).

Des résultats similaires étaient retrouvés avec la définition 2 (Tableau 5).

Les courbes de survie pour l'apparition de DSA sont représentées dans les figures 4,5 et 6 (cf annexes).

59% des patients DSA+ avaient un nombre d'incompatibilités HLA compris entre 6 et 8, 25,6% avaient un nombre d'incompatibilités entre 4 et 5 et 15,4% entre 0 et 3. Il n'y avait pas de différence significative sur le traitement d'induction, le type de néphropathie, les facteurs de risque cardiovasculaires ou les autres antécédents des patients. On note en revanche que les patients ayant présenté des DSA étaient significativement plus jeunes (tableau 6 cf annexes).

### \* Impact de la minimisation des ICN sur les autres évènements

Si on utilise la définition 3 de la minimisation, un rejet aigu est survenu chez 71 patients minimisés versus 17 patients du groupe « non minimisés » (42% vs 21,8%,  $p=0,004$ ) (tableau 3 cf annexes). En analyse multivariée ajustée sur les facteurs retenus et cités précédemment, on note une majoration du risque de risque de rejet aigu (HR= 2,17 [1,28 – 3,69],  $p=0,004$ ) dans le groupe des patients minimisés. Dans les deux groupes, le délai moyen de survenu des rejets était comparable : 5 mois post greffe. Parmi les 71 patients du groupe « minimisés » avec rejet, 54,7% ont présenté un rejet borderline et 45,3% un rejet cellulaire. Aucun rejet humoral n'a été mis en évidence. 51,3% des patients DSA+ ont développé un rejet aigu versus 32,7% des patients DSA- ( $p=0,026$ ). Selon les définitions 1 et 2, les résultats étaient similaires et retrouvaient respectivement 38% et 37,9% de patients minimisés avec un rejet aigu versus 34,5% et 34,4% pour les patients non minimisés (tableau 4 et 5).

En utilisant la définition 3 et concernant la survie du greffon, 15 patients du groupe « minimisés » sont retournés en dialyse contre 3 patients pour le groupe « non minimisés » (respectivement 9,4% et 3,4%, (HR=3,22 [0,93-11,22]  $p=0,066$ ). 9 patients du groupe « non minimisés » ont présenté un DFG inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, à au moins une visite, contre 45 patients pour le groupe « minimisés » (10,8% vs 27,4% HR= 3,52 [1,70-7,27]  $p=0,0007$ ) (tableau 3). Parmi les patients DSA+, 20,5% ont été remis en dialyse contre 4,8% pour les patients DSA- ( $p=0,003$ ). Les résultats pour les définitions 1 et 2 sont détaillés dans les tableaux 4 et 5 (cf annexes).

On a recensé 22 décès dans notre cohorte (8,9%). Les maladies néoplasiques étaient responsables de 10 décès, les causes infectieuses étaient impliquées dans 9 décès. 3 décès étaient non étiquetés dans DIVAT. Il n'y avait pas de différence significative sur la survie des patients dans les 2 groupes avec 8,1% de décès dans le groupe « minimisés » versus 10,3% dans le groupe « non minimisés » ( $p=0,94$ ). Tous les patients décédés avaient un greffon fonctionnel au moment du décès. Ces résultats étaient similaires selon la définition de minimisation utilisée.

Sur le plan infectieux, en utilisant la définition 3 de la minimisation et la règle 1, 67/166 (40,4%) patients minimisés ont présenté une infection sévère pendant leur suivi versus 15/81 (18,5%) patients non minimisés (HR=2,86 [1,86-5,03]  $p<0,0002$ ). Le délai moyen de l'apparition des infections sévères était comparable dans les 2 groupes (1,8 années) Les infections les plus fréquentes étaient : pyélonéphrite (25%), bactériémie (20%), infection à Herpès simplex virus (HSV) (19%). 4% des patients minimisés ont présenté une

réactivation CMV ou primo-infection CMV symptomatique versus 15,4% des patients non minimisés.

18/159 (11,3%) patients du groupe « minimisés » ont présenté une complication oncologique (cancer solide ou hémopathie maligne) au cours de leur suivi versus 10/88 (11,4%) patients du groupe « non minimisés » (HR=1,20 [0,55-2,62] p=0,64). 3/39 (7,7%) patients du groupe DSA+ ont présenté une complication cancéreuse versus 26/208 (12,5%) patients du groupe DSA- (p=0,59).

Concernant les effets métaboliques des traitements et notamment des ICN, 37% des patients minimisés ont présenté une dyslipidémie contre 48,8% des patients non minimisés (p=0,075). Les incidences du diabète et de l'HTA survenus après transplantation rénale étaient similaires dans les deux groupes avec 1,2% de diabète dans les deux groupes et 21,8% d'HTA dans le groupe « minimisés » versus 19,5% dans le groupe « non minimisés » (p=0,68). Enfin 18/165 (10,9%) patients minimisés ont présentés une hyperuricémie versus 12/82 patients (14,6%) non minimisés. 19,4% des patients minimisés ont présenté un évènement cardiovasculaire (EP, SCA, TVP, AOMI, AVC) versus 13,4% des patients non minimisés (HR=1,74 [0,88-3,48] p=0,11).

En excluant les patients ayant présenté des complications infectieuses et/ou néoplasiques, on obtient une cohorte de 136 patients. 26,7% des patients minimisés ont présenté des DSA avec une MIF supérieure ou égale à 1 000 contre 4% des patients non minimisés (HR=7,5 [1,77-31,88] p=0,006). Le nombre de décès, le nombre de perte des greffons et de retour en dialyse étaient similaires dans les 2 groupes. 15,5% des patients minimisés présentant un DFG inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> versus 3,8% des patients non minimisés (HR=4,46 [1,00-19,81] p=0,049). Ces résultats ne différaient pas avec la définition de la minimisation.

## **Discussion**

Dans notre étude, la majorité des patients inclus ont bénéficié d'une minimisation des ICN, quelle que soit la définition retenue. La minimisation était significativement plus fréquente chez les patients greffés avec un donneur vivant, ayant une ischémie froide moins longue et pour les patients les mieux appariés en HLA, soit les patients à plus faible risque immunologique. Après relecture des dossiers, les étiologies de la minimisation étaient diverses : décision arbitraire de l'équipe médicale, prévention primaire de la néphrotoxicité, prévention secondaire de la néphrotoxicité après dégradation de la fonction rénale, minimisation suite à une infection sévère ou une complication néoplasique. Pour rappel, nous n'avons pris en compte que l'exposition précédant les cancers ou les infections. L'importance du nombre de patients minimisés peut s'expliquer par un « effet centre » avec

une politique de minimisation conduite au CHU de Nancy, notamment pour les greffes avec donneur vivant. Toutefois, il semble important de préciser que même si le centre de Nancy réalise une politique de minimisation relativement importante, ces pratiques restent sous le contrôle de l'Agence de Biomédecine. Par ailleurs, les comparaisons, par l'Agence de Biomédecine, des survies des patients et des greffons ne montrent pas de différence entre le CHU de Nancy et les autres centres de transplantation français. En analysant les caractéristiques des patients minimisés, une hypothèse se soulève : deux types de population minimisée coexisterait. D'un côté on retrouverait les patients jeunes, sans comorbidités, avec peu de mismatch HLA, greffés avec un donneur vivant, minimisés car à faible risque immunologique et en prévention des effets indésirables. De l'autre côté, on retrouverait une population de sujets minimisés plus âgés, avec plusieurs comorbidités, greffés avec des donneurs à critères élargis et avec un nombre de mismatch plus important, minimisés car « fragiles » et à risque de complications infectieuses et/ou néoplasiques ou cardiovasculaires. Cette distinction pourrait expliquer certains résultats discordants.

Dans cette observation, une minimisation des ICN était associée à un risque accru de développer des DSA de novo avec 92,3% des patients présentant de DSA situés dans le groupe « minimisés ». D'autres travaux avaient également conclu à cette tendance : Cooper et *al.* ont suivi 244 patients ayant reçu une transplantation rénale ou rein/pancréas. La proportion de patients présentant des DSA de novo était significativement plus faible chez les patients traités par ICN (77% versus 90%  $p=0,004$ ) [30]. Cependant, la prévalence de DSA chez les patients traités par ICN à pleine dose restait relativement élevée [55]. L'effet protecteur des ICN peut s'expliquer par leur action inhibitrice sur les lymphocytes T « helper » et les lymphocytes B mais aussi sur les cellules Natural-Killers qui favorisent les réactions de cytotoxicité médiée par les anticorps (ADCC) [56].

Les chiffres de notre travail sont toutefois à pondérer par plusieurs éléments. Premièrement, la forte prévalence d'une importante incompatibilité HLA entre donneur et receveur retrouvée chez nos sujets présentant des DSA est un des facteurs de risque connu de développer des DSA [55]. Deuxièmement, les DSA étaient également significativement plus fréquents chez les patients jeunes. Cela peut être expliqué par la présence d'un système immunitaire plus « puissant » mais aussi à une inobservance thérapeutique plus fréquente chez le sujet jeune. Cette particularité a d'ailleurs été retrouvée dans d'autres études [43,57]. Toutefois, les analyses ajustées notamment sur l'âge du receveur et sur le nombre d'incompatibilités HLA confirmaient ces résultats. Enfin, d'autres facteurs de risque connus de développer des DSA n'ont pas été pris en compte dans notre analyse : la présence de BK virus [58], la présence de certains traitements associés pouvant majorer le

risque d'apparition de DSA [59] ou les autres évènements immunisants (transfusion, grossesse).

Dans notre cohorte, la fréquence des rejets aigus était plus importante dans la population « minimisée », ce qui est en accord avec les résultats retrouvés dans la littérature [10-11]. Les rejets aigus étaient également plus fréquents dans le groupe des patients avec DSA. Or les rejets aigus sont un facteur de risque connu de développer des DSA [60]. On peut alors se poser la question : est ce que les rejets ont favorisé l'apparition de DSA ? Ou est-ce que ces derniers ont été un facteur de risque de présenter un rejet aigu ? Etant donné le délai moyen d'apparition des rejets et l'absence de rejet humoral, considérer les rejets aigus comme un facteur de risque de développer des DSA semble être l'hypothèse la plus raisonnable.

Comme dans d'autres travaux [11], la survie des patients dans les groupes « minimisés » et « non minimisés » était comparable dans notre cohorte. De même, conformément aux résultats retrouvés dans d'autres observations [18], la survie des greffons et le nombre de retour en dialyse n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Enfin, concernant les complications métaboliques des ICN, on retrouvait une différence non statistiquement significative sur l'incidence des dyslipidémies et de l'hyperuricémie entre les deux groupes. On ne recensait pas plus de diabète dans le groupe « minimisés » versus « non minimisés ». Ces résultats sont cohérents avec plusieurs travaux qui retrouvaient une amélioration des profils lipidique et glycémique après épargne en ICN.

L'incidence des infections sévères dans la période post-greffe était significativement plus importante dans le groupe « minimisés ». Ces résultats étaient confirmés par les analyses ajustées. La période d'exposition aux ICN étant calculée en fonction des taux disponibles avant l'évènement étudié, les infections sont survenues chez les patients minimisés avant la minimisation. L'hypothèse selon laquelle l'infection a provoqué la minimisation ne peut pas être retenue. On peut expliquer ces résultats en partie par le fait que les doses de MMF n'aient pas été comparées dans les deux groupes (minimisés et non minimisés). Or, il n'est pas rare qu'une minimisation des ICN s'accompagne d'une majoration des doses de MMF qui peut avoir un impact non négligeable sur la survenue d'évènements infectieux. De plus, les infections les plus fréquentes étaient les infections « typiques » de l'immunodéprimé (HSV, VZV, bactériémie) et particulièrement du greffé rénal (pyélonéphrite).

Enfin, comme nous l'avons dit précédemment, les infections ont pu survenir dans la majorité des cas chez les patients minimisés et considérés comme « fragiles ». En effet, nous n'avons recueilli que les infections sévères mais il est possible qu'un patient ait été

minimisé car considéré comme fragile, avec des lourdes comorbidités (cancer, complications cardiovasculaires, infections non sévères répétées) et donc plus à risque de présenter des infections sévères même en étant minimisé. La dernière hypothèse est une imprécision dans la définition de l'infection sévère ayant probablement provoqué des biais de mesure. Pour tenter de corriger ces anomalies et ces biais, nous avons réalisé des analyses secondaires en excluant les patients ayant présenté des infections et des complications néoplasiques. Les résultats concernant l'incidence des DSA et des rejets, la survie des patients et de greffons étaient similaires.

Les points forts de notre travail sont, sur un plan méthodologique, l'utilisation des TR et non des posologies des ICN permettant d'éviter les biais de mesure liés à la variabilité interindividuelle de la pharmacodynamie de ces traitements. De plus, nous avons défini nos seuils de minimisation par rapport aux recommandations internationales renforçant la reproductibilité de ce travail. De même, nous avons pu bénéficier d'un recueil centralisé, indépendant et en aveugle des DSA ce qui est important quand on connaît la reproductibilité médiocre du dépistage des DSA entre les différents laboratoires, par la technique de Luminex<sup>®</sup>. De plus, la période d'exposition et le nombre de sujets minimisés ont été calculés pour chaque événement pour lequel nous souhaitions étudier l'impact de la minimisation. Aussi, les groupes étaient comparables, avec des effectifs non négligeables et des biais de sélection minimes. Enfin, la majorité des résultats de ce travail jouit d'une validité externe et est cohérente avec les principales données de la littérature ayant traité cette problématique.

Les limites de notre travail sont de plusieurs ordres. Sur un plan pharmacologique et toxicologique, les mesures des TR ont été réalisées par une technique immunologique. Cette technique présente l'avantage, par rapport aux méthodes séparatives conventionnelles, de pouvoir effectuer des analyses avec un débit relativement élevé et une certaine facilité d'emploi. Ces méthodes ont cependant le désavantage de donner des réactions croisées avec certains métabolites pouvant ainsi conduire à une surestimation des taux réels en immunosuppresseur et donc sous-estimer la population minimisée [61]. De plus, nous n'avons pas étudié séparément les effets de la minimisation du tacrolimus et de la ciclosporine mais avons étudié les ICN de manière générale. Or certains travaux ont tendance à démontrer que la tacrolimus a un effet protecteur, contre les rejets, plus puissant que la ciclosporine [18]. Enfin, faute de données facilement disponibles lié au caractère rétrospectif de l'étude, nous n'avons pas pu prendre en compte les autres événements immunisants à savoir les transfusions et les grossesses. Or ces événements peuvent avoir un impact sur la survenue des DSA et représentent donc un biais de confusion potentiel.

Le caractère rétrospectif et monocentrique de ce travail limite son niveau de preuve. Cependant, sur un plan statistique, les résultats ont bénéficié d'une analyse multivariée ajustée selon le modèle de Cox, renforçant leur validité.

### **Conclusion**

Les patients non immunisés, bénéficiant d'une première transplantation rénale ont un risque accru de développer des DSA de novo s'ils bénéficient d'une minimisation des ICN, en association avec MMF et corticoïdes. Les DSA ont un impact péjoratif prouvé sur la fonction et sur la survie du greffon. Ces résultats peuvent donc expliquer les résultats de la majorité des travaux à savoir que la survie des greffons et la fonction des greffon étaient améliorées à court et moyen terme mais pas à long terme. La minimisation permettrait une diminution des lésions de néphrotoxicité (lésions tubulaires, interstitielles et vasculaires) permettant une amélioration de la fonction du greffon. Mais en contrepartie cette minimisation augmenterait le risque de survenue de DSA impactant la survie du greffon à long terme. Il serait intéressant d'étudier séparément l'impact de la minimisation du tacrolimus et de la ciclosporine sur la survenue des DSA. De manière générale, le dépistage et les conséquences des DSA sont des données relativement récentes en transplantation et en immunologie expliquant le faible nombre d'études prospectives contrôlées à grande échelle sur ce problème.

**3ème partie :**

**DISCUSSION/SYNTHESE/OUVERTURE**



Trouver le traitement immunosuppresseur d'entretien optimal en transplantation rénale, permettant d'obtenir l'équilibre entre immunoprotection efficace et effets indésirables minimales est le défi quotidien du néphrologue depuis plusieurs décennies. Ce débat occupe une place centrale dans la prise en charge des patients transplantés rénaux, d'autant plus depuis l'apparition des ICN. En effet, comme dit précédemment, l'efficacité de ces traitements a été prouvée mais au prix d'effets indésirables gênants surtout en transplantation rénale du fait de la néphrotoxicité de ces traitements. La littérature sur le sujet est donc très vaste. Les études et les protocoles d'immunosuppression se sont multipliés afin de trouver le traitement idéal. Ces travaux aboutissent à des conclusions communes : l'utilisation des ICN paraît indispensable, au moins au début de la greffe, pour limiter le risque de rejet aigu. Cette utilisation doit être associée à un traitement par MMF et corticoïdes pour obtenir une protection immunologique optimale. Ces résultats expliquent l'utilisation très fréquente de la trithérapie ICN, MMF et corticoïdes dans les protocoles d'immunosuppression dans la plupart des centres de transplantation rénale en France.

Les travaux qui cherchent à épargner, supprimer et/ou minimiser l'utilisation des ICN ont également des conclusions communes : l'arrêt complet des ICN peut être envisagé, à distance de la greffe, chez des patients présentant une dysfonction du greffon. En revanche, ne pas utiliser ces traitements de novo ou très précocement après la greffe est difficilement envisageable devant le risque de rejet aigu inacceptable. Toutefois, une minimisation des ICN peut être envisagée, souvent avec majoration des doses de MMF en compensation, après quelques mois de greffe. Cette minimisation permet en effet de maintenir une protection immunologique et un taux de rejet aigu acceptable en limitant les effets indésirables métaboliques et néphrologiques. Cependant un autre résultat est commun à ces études et plus contraignant : la minimisation des ICN, bien qu'améliorant la fonction du greffon à court et moyen terme, ne montre pas d'impact sur la survie du greffon à long terme. En effet, la durée de vie moyenne des greffons rénaux n'a pas évolué de manière significative ces dernières années (92% de survie à 1 an, 80% à 5 ans, 65% à 10 ans).

Les hypothèses pour expliquer ces résultats discordants sont multiples. Parmi elles, une des plus récentes et qui nous a intéressé est donc le rôle des DSA dans la survie des greffons à long terme. L'impact péjoratif de la présence des DSA sur la survie et sur la fonction des greffons est déjà prouvé dans la littérature. Nous avons souhaité tester dans ce travail l'impact de la minimisation des ICN sur la survenue des DSA. Les données disponibles sur cette problématique sont rares, car les DSA sont une entité immunologique récente. Son utilisation en pratique l'est donc également. Ainsi, le recul depuis l'utilisation des DSA dans la surveillance des greffés rénaux est relativement faible, expliquant le

manque de données disponibles. Cela explique la difficulté à réaliser des études prospectives à grandes échelles sur le sujet actuellement.

Notre travail, bien qu'étant une étude rétrospective monocentrique, présente des résultats statistiquement significatifs. Minimiser le traitement en ICN chez un patient transplanté rénal à faible risque immunologique est associé, dans notre travail, à une majoration du risque de développer des DSA. Majorer le risque de survenue de DSA implique un risque accru de diminuer l'espérance de vie du greffon et sa fonction. La fréquence des rejets aigus était plus importante dans le groupe « minimisés » et chez les patients ayant présenté des DSA. Cependant, la survie des greffons et la survie des patients étaient similaires dans les deux groupes.

Toutefois, il semble excessif et inadapté de déconseiller la minimisation devant le risque seul de survenue des DSA. En effet, il s'agit ici d'un premier travail qui doit être confirmé par d'autres travaux, si possible prospectifs, contrôlés, randomisés. De plus, la minimisation a également des effets bénéfiques décrits précédemment. En pratique, la gestion de la minimisation des ICN et du traitement immunosuppresseur en général est une question de nuance, d'évaluation permanent du rapport bénéfice/risque, nécessitant une prise en charge spécialisée, chronique, pointue et difficile par les spécialistes.

L'absence de consensus sur la définition de la minimisation était la première difficulté dans l'établissement du protocole de ce travail. Les essais cliniques randomisés utilisaient les posologies pour définir leur minimisation (baisse de 25 à 50% de la dose administrée). Le design de ces études était différent et l'utilisation de cette définition ne semblait donc pas appropriée et présentait un risque de biais de mesure important. D'autres études utilisaient comme définition de la minimisation une diminution de 25 à 50% des TR. Là encore, des biais de mesures pouvaient apparaître car les TR pouvaient être ponctuellement bas (inobservance ponctuelle, interaction médicamenteuse, variabilité intra-individuelle). Nous avons donc dans un premier temps déterminé la minimisation en utilisant les tertiles des TR, déterminés pour chaque intervalle d'exposition. Puis, pour renforcer la validité externe et la reproductibilité de ce travail, nous avons défini la minimisation en comparant les TR de nos patients aux cibles internationales. Enfin, afin de tenter de mettre en évidence un effet « dose-dépendant », nous avons établi une troisième définition de la minimisation prenant en compte deux niveaux d'intensité de la minimisation différents. Nous avons finalement pris le parti de réaliser des analyses séparées avec chaque définition pour obtenir des analyses exhaustives. De plus, pour tenter d'optimiser nos statistiques, malgré le caractère observationnel de notre travail, nous avons défini deux règles pour déterminer les périodes d'exposition aux ICN afin d'être le plus précis possible sur la définition de la minimisation. En

effet, afin de limiter les biais de mesure liés notamment aux minimisations causées par l'évènement lui-même (notamment pour les infections et les cancers), nous n'avons retenu que les données disponibles avant l'évènement.

Un autre point de discussion potentiel est le seuil de significativité des DSA. En effet, dans notre centre, le seuil retenu pour conclure à une significativité d'un DSA est une MIF supérieure ou égale à 1000. Il n'y a pas de consensus national ou international pour déterminer ce seuil qui est donc variable selon les centres. En effet, certains centres préfèrent fixer un seuil de significativité des anticorps anti-HLA haut (par exemple  $MIF > 2000$ ) afin d'élargir l'accessibilité à la greffe pour leurs patients mais au risque de rejet plus important. Au contraire, d'autres centres fixent un seuil de significativité bas (par exemple 500). Cela augmente la probabilité, pour un patient sur liste d'attente, d'avoir des anticorps anti-HLA significatifs et sa probabilité de recevoir un greffon est donc plus faible. D'un autre côté, ces patients recevront un greffon « optimisé » sur le plan immunologique et le risque de rejet est donc minimisé. Ce choix résulte des différents résultats des travaux de la littérature et de la politique du centre. Néanmoins, ces remarques sont vraies pour les DSA préformés. Pour les DSA de novo, le seuil de significativité dépend de la MIF d'une part mais aussi de l'interprétation et du jugement du clinicien en fonction des antécédents du receveur et du donneur, de l'évolution de la fonction du greffon, de la MIF, de la protéinurie... Au CHU de Nancy, nous ne réalisons pas de transplantation avec des DSA préformés. Pour ce travail, le seuil de significativité est fixé à une MIF supérieure ou égale à 1000. Nos résultats peuvent donc varier avec ce seuil et donc en fonction des centres. Cependant, dans nos résultats, l'apparition des DSA était plus fréquente chez les patients minimisés, même avec des MIF élevées.

Une autre hypothèse émise à la lecture de ces résultats et pouvant les expliquer partiellement est qu'il existe deux sous-groupes dans la population des patients minimisés. En effet, on peut distinguer d'un côté les patients jeunes, à faible risque immunologique, greffés avec un donneur vivant et/ou un bon « matching » HLA, à faibles comorbidités et d'un autre côté les patients plus âgés, avec des comorbidités plus fréquentes, plus lourdes, recevant des greffons avec donneurs à critères élargis et avec un mismatch HLA plus important. L'étiologie et la logique de minimisation et/ou d'épargne en ICN n'est donc pas la même dans les deux sous-groupes de la population. Dans le premier cas, les patients ont été possiblement minimisés car le risque immunologique était faible et que l'on pouvait se permettre de limiter l'exposition aux ICN afin d'en prévenir la néphrotoxicité. Dans le second cas, les patients étaient minimisés car « fragiles » et donc plus à risque de présenter des complications inhérentes à l'immunosuppression notamment infectieuses et néoplasiques. Cette nuance peut possiblement expliquer en partie les résultats concernant les incidences

des infections dans le groupe « minimisés » et les variabilités des incompatibilités HLA dans le groupe « minimisés ». Pour optimiser nos résultats, il serait donc intéressant de réajuster les statistiques en analysant les deux sous-groupes séparément, nécessitant une définition précise des deux types de population minimisée. Cela n'a pas été réalisé dans ce travail car il s'agit d'une observation constatée à posteriori, après analyse des résultats disponibles.

L'autre problématique de ces résultats concerne l'incidence des infections dans les différents groupes. En effet, la fréquence des infections est significativement plus importante dans le groupe des patients minimisés. Ces résultats ne sont pas concordants avec la pratique et la logique clinique, ni avec les résultats d'autres travaux de la littérature. Ces résultats sont d'interprétation difficile et plusieurs hypothèses en découlent. Comme nous l'avons expliqué précédemment, il est possible qu'une partie de la population minimisée soit une population pouvant être décrite comme fragile, à lourdes comorbidités et donc à risque de développer des complications infectieuses. Il est possible que ce sous-groupe de la population minimisée concentre la majeure partie des infections incidentes. Une autre hypothèse est que la minimisation des ICN s'associe souvent à une majoration du traitement par MMF, pourvoyeur d'infections. La dernière hypothèse est que ces résultats sont faussés par un biais de mesure lié à une définition insuffisamment précise de l'infection sévère. En effet, les données relatives aux complications post-greffe sont issues du logiciel DIVAT. Dans cette base de données, la donnée « infection » est relativement imprécise. Par exemple, pour l'entité « sepsis » il est difficile de distinguer s'il s'agit d'un sepsis, d'un sepsis sévère ou d'un choc septique. De même, pour les entités « pyélonéphrite » ou « pneumopathie », il est difficile de savoir s'il s'agissait d'infections « simples » facilement contrôlées par une simple antibiothérapie, en ambulatoire ou s'il s'agissait d'infections sévères nécessitant des hospitalisations prolongées voire des séjours en soins intensifs. Pour améliorer nos résultats, nous pourrions donc redéfinir avec précision l'infection sévère et rechercher avec précision dans les dossiers des patients les caractéristiques de l'épisode infectieux.

L'une des forces majeures de ce travail est que l'on a pu bénéficier d'un recueil centralisé, par un opérateur indépendant, des DSA pour chaque patient. En revanche, toujours sur un plan biologique et pharmacologique, notre travail souffre de plusieurs limites. Le traitement par MMF n'a été pris que partiellement en compte. Pour obtenir des résultats optimaux, un ajustement des résultats avec l'utilisation de l'aire sous la courbe (AUC) du MMF serait éventuellement nécessaire. Cette donnée était malheureusement rarement disponible dans les dossiers des patients. De plus, comme dit précédemment, bien que la méthode de dosage des TR ait été identique pendant notre période de suivi (jusqu'en Avril 2016), cette dernière repose sur une méthode immunologique qui peut être pourvoyeuse de

surestimation des dosages des TR et d'imprécisions vis-à-vis de nos résultats. Un dosage par spectrophotométrie de masse serait plus adapté et précis pour ce travail.

L'impact clinique et les perspectives potentielles engendrés par ce travail sont multiples. Avoir connaissance de la probabilité accrue de développer des DSA en cas d'épargne en ICN peut être un argument supplémentaire dans la prise en charge pratique des patients transplantés que l'on souhaite minimiser. Cet argument peut également être un outil pronostique pour les patients qui ont dû bénéficier d'une minimisation « obligatoire » suite à une infection sévère ou une complication néoplasique ou encore chez les patients présentant une dysfonction du greffon. Ces résultats peuvent également apporter un outil supplémentaire pour gérer les traitements immunosuppresseurs des patients présentant une tolérance immunologique après un arrêt ou une diminution obligatoire des traitements immunosuppresseurs.

Les perspectives sont nombreuses du fait des découvertes récentes sur les propriétés des DSA. De très récentes études ont démontré qu'il existe, d'un point de vue immunologique, différentes catégories de DSA et que les conséquences cliniques étaient différentes en fonction des types de DSA. Il a en effet été démontré que les sous-classes de DSA avaient un impact clinique différent. Les IgG4 provoquaient des lésions plus volontiers glomérulaires et tubulo-interstitielles, avec des délais de rejet plus longs alors que la présence de DSA de type IgG3 était associée à des lésions de la microcirculation et provoquait des rejets plus précoces et plus sévères. De même, les DSA fixant le complément et particulièrement les DSA associés au C1q seraient associés à une survie du greffon moindre et à un risque accru de rejet aigu en comparaison aux patients présentant des DSA ne fixant pas le complément. Ces découvertes sont probablement pionnières dans le domaine de l'exploration des DSA qui sont eux même une entité immunologique récente et utilisés en pratique clinique relativement récemment. Il serait donc très intéressant, pour en revenir à notre problématique, de déterminer l'impact de la minimisation sur la survenue des différentes catégories de DSA, ou encore d'étudier quelle catégorie d'immunosuppresseur a le plus d'impact sur la survenue des DSA et sur quelle catégorie de DSA. Ces résultats pourraient nous apporter des outils diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques non négligeables lorsque la question épineuse de l'allègement des immunosuppresseurs vient à se poser dans le suivi des patients transplantés rénaux.

Enfin, comme la quasi-totalité des études rétrospectives, les résultats de ce travail sont à conforter par un essai randomisé prospectif multicentrique à grande échelle, qui nous permettrait de conforter nos résultats et de les ancrer dans notre pratique clinique.

## **Bibliographie :**

1. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351:2715-29.
2. Myers BD, Sibley R, Newton L, Tomlanovich SJ, Boshkos C, Stinson E, Luetscher JA, Whitney DJ, Krasny D, Coplon NS. The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 1988; 33:590-600.
3. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349:931-40.
4. Krejci K, Tichy T, Hruby M, Horak P, Ciferska H, Horcicka V, Strebl P, Al-Jabry S, Bachleda P, Zadrazil J. Subclinical toxicity of calcineurin inhibitors in repeated protocol biopsies: an independent risk factor for chronic kidney allograft damage. *Transpl Int* 2010; 23:364-73.
5. Hu M, Wang YM, Wang Y, Zhang GY, Zheng G, Yi S, O'Connell PJ, Harris DC, Alexander SI. Regulatory T Cells in kidney disease and transplantation. *Kidney Int* 2016 ; 90 :502-14.
6. Kamar N, Del Bello A, Belliere J, Rostaing L. Calcineurin inhibitor-sparing regimens based on mycophenolate acid after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2015; 28: 928-3.
7. Weir MR, Blahut S, Drachenburg C, Young C, Papademitriou J, Klassen DK, Cangro CB, Bartlett ST, Fink JC. Late calcineurin inhibitor withdrawal as a strategy to prevent graft loss in patients with suboptimal kidney transplant function. *Am J Nephrol* 2004; 24:379-86.
8. Dudley C, Pohanka E, Riad H, Dedochova J, Wijngaard P, Sutter C, Silva HT Jr. Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction : the « creeping creatinine study ». *Transplantation* 2005; 79:466-75.
9. Frimat L, Cassuto-Viguier E, Provôt F, Rostaing L, Charpentier B, Akposso K, Moal MC, Lang P, Glotz D, Caillard S, Ducloux D, Pouteil-Noble C, Girardot-Seguin S, Kessler M. Long-term impact of cyclosporin reduction with MMF treatment in chronic allograft dysfunction : REFERENCE study 3-year follow up. *J Transplant.* 2010.
10. Abramowicz D, Manas D, Lao M, Vanrenterghem Y, Del Castillo D, Wijngaard P, Fung S. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomized, controlled study. *Transplantation* 2002; 74:1725-34.

11. Etienne I, Toupance O, Bénichou J, Thierry A, Al Najjar A, Hurault de Ligny B, Le Meur Y, Westeel PF, Marquet P, François A, Hellot MF, Godin M. A 50% reduction in cyclosporine exposure in stable renal transplant recipients: renal function benefits. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3096-106.
12. Peddi VR, Wiseman A, Chavin K, Slakey D. Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation. *Transplant Rev* 2013; 27:97-107.
13. Rostaing L, Massari P, Garcia VD, Mancilla-Urrea E, Nainan G, Del Carmen Rial M, Steinberg S, Vincenti F, Shi R, Di Russo G, Thomas D, Grinyo J. Switching from calcineurin inhibitor-based regimens to a belatacept-based regimen in renal transplant recipients : a randomized phase II study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:430-9.
14. Grinyo J, Alberu J, Contieri FL, Manfro RC, Mondragon G, Nainan G, Rial Mdel C, Steinberg S, Vicenti F, Dong Y, Thomas D, Kamar N. Improvement in renal function in kidney transplant recipients switched from cyclosporine or tacrolimus to belatacept: 2-years results from the long-term extension of a phase II study. *Transplant Int* 2012 ; 25:1059-64.
15. Tran HT, Acharya MK, McKay DB, Sayegh MH, Carpentier CB, Auchinclos H, Kirkman RL, Milford EL. Avoidance of cyclosporine in renal transplantation : effects of daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1903-9.
16. Guba M, Rentsch M, Wimmer CD, Uemeksuez A, Illner WD, Schönermarck U, Land WG, Jauch KW, Arbogast H. Calcineurin-inhibitor avoidance in elderly renal allograft recipients using ATG and basiliximab combined with mycophenolate mofetil. *Transplant Int* 2008; 21:637-45.
17. Ekberg H, Grinyo J, Nashan B, Vanrenterghem Y, Vicenti F, Voulgari ,Truman M, Nasmyth-Miller C, Rashford M. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients : the CAESAR study. *Am J Transplant* 2007; 7:560-70.
18. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyo JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P, Halloran PF. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation, ELITE-symphony study. *N Engl J Med* 2007; 35:2562-75.
19. Flechner SM, Kurian SM, Solez K, Cook DJ, Burke JT, Rollin H, Hammond JA, Whisenant T, Lanigan CM, Head SR, Salomon DR. De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplant* 2004; 4:1776-85.

20. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, Grinyo J, Legendre Ch, Russ G, Steinberg S, Wissing KM, Tai SS. The ORION study: comparison of two sirolimus based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2011; 11:1633-44.
21. Budde K, Becker T, Aros W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, Kramer S, Fischer W, Gscheidmeier H, Pietruck F. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 377:837-47.
22. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF, Etienne I, Thervet E, Moulin B, Frouget T, Le Meur Y, Glotz D, Heng AE, Onno C, Buchler M, Girardot-Seguin S, Hurault de Ligny B. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation : concept study. *Am J Transplant* 2009; 9:1115-23.
23. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, Rial Mdel C, Florman S, Block A, Di Russo G, Xing J, Garg P, Grinyo J. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant* 2010; 10:547-57.
24. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J, Lang P, Urrea EM, Massari P, Mondragon-Ramirez G, Reyes-Acevedo R, Rice K, Rostaing L, Steinberg S, Xing J, Agarwal M, Harler MB, Charpentier B. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2012; 12:210-7.
25. Snanoudj R, Tinel C, Legendre C. Immunological risks of minimization strategies. *Transplant Int* 2015 ; 28 :901-10.
26. Moore J, Middleton L, Cockwell P, Adu D, Ball S, Little MA, Ready A, Wheatley K, Borrows R. Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2009; 87:591-605.
27. Sharif A, Shabir S, Chand S, Cockwell P, Ball S, Borrows R. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:2107-18.
28. Sawinski D, Trofe-Clark J, Leas B, Uhl S, Tuteja S, Kaczmarek JL, French B, Umscheid CA. Calcineurin inhibitor minimization, conversion, withdrawal, and avoidance strategies in renal transplantation: a systematic review and meta-Analysis. *Am J Transplant* 2016; 16:2117-38.



29. Pouliquen E, Koenig A, Chen CC, Sicard A, Rabeyrin M, Morelon E, Dubois V, Thaumat O. Recent advances in renal transplantation: antibody-mediated rejection takes center stage. *F1000Prime Rep* 2015; 12:7-51.
30. Cooper JE, Gralla J, Cagle L, Goldberg R, Chan L, Wiseman AC. Inferior kidney allograft outcomes in patients with de novo donor-specific antibodies are due to acute rejection episodes. *Transplantation* 2011; 91:1103-9.
31. Worthington JE, Martin S, Al-Husseini DM, Dyer PA, Johnson RW. Post-transplantation production of donor HLA-specific antibodies as a predictor of renal transplant outcome. *Transplantation* 2003; 75:1034-40.
32. Lachmann N, Terasaki PI, Budde K, Liefeldt L, Kahl A, Reinke P, Pratschke J, Rudolph B, Schmidt D, Salama A, Schönemann C. Anti-human leukocyte antigen and donor-specific antibodies detected by luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 2009 May; 87:1505-13.
33. Terasaki PI, Ozawa M. Prediction kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2004; 4:438-43.
34. Lee PC, Zhu L, Terasaki PI, Everly MJ. HLA specific antibodies developed in the first year posttransplant are predictive of chronic rejection and renal graft loss. *Transplantation* 2009; 88:568-74.
35. Devos JM, Gaber AO, Teeter LD, Graviss EA, Patel SJ, Land GA, Moore LW, Knight RJ. Intermediate-term graft loss after renal transplantation is associated with both donor-specific antibody and acute rejection. *Transplantation* 2014; 97:534-40.
36. Zheng J, Xue W, Jing X, Hou J, Tian X, Tian P, Ding X, Pan X, Yan H, Feng X, Xiang H, Li Y, Ding C. Influence of de novo donor-specific antibody on early renal allograft function recovery. *Ren Fail* 2015; 37:462-8.
37. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, Kaplan B, Halloran PF. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant* 2009; 9:2520-31.
38. Lefaucheur C, Viglietti D, Bentelejewski C, Duong van Huyen JP, Vernerey D, Aubert O, Verine J, Jouven X, Legendre C, Glotz D, Loupy A, Zeevi A. IgG donor-specific anti-human HLA antibody subclasses and kidney allograft antibody-mediated injury. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:293-304.
39. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, Duong van Huyen JP, Mooney N, Suberbielle C, Fremeaux-Bacchi V, Mejean A, Desgrandchamps F, Anglicheau D, Nochy D, Charron D, Empana JP, Delahousse M, Legendre C, Glotz D, Hill GS, Zeevi A, Jouven X. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med* 2013; 369:1215-26.

40. Guidicelli G, Guerville F, Lepreux S, Wiebe C, Thauinat O, Dubois V, Visentin J, Bachelet T, Morelon E, Nickerson P, Merville P, Taupin JL, Couzi L. Non complement-binding de novo donor-specific anti HLA antibodies and kidney allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:615-25.
41. Haas M, Montgomery RA, Segev DL, Rahman MH, Racusen LC, Bagnasco SM, Simpkins CE, Warren DS, Lepley D, Zachary AA, Kraus ES. Subclinical acute antibody-mediated rejection in positive crossmatch renal allografts. *Am J Transplant*. 2007; 7:576-85.
42. Sis B, Jhangri GS, Bunnag S, Allanach K, Kaplan B, Halloran PF, Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates antibody-mediated damage despite lack of C4D staining. *Am J Transplant* 2009; 9:2312-23.
43. Colvin RB, Antibody-mediated renal allograft rejection : diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1046-56.
44. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Lefaucheur C, Anglicheau D, Zuber J, Martinez F, Thervet E, Mejean A, Charron D, Duong Van Huyen JP, Bruneval P, Legendre C, Nochy D. Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant* 2009; 9:256-70.
45. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, Goldberg A, Birk PE, Rush DN, Nickerson PW. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant* 2012; 12:1157-67.
46. Chemouny JM, Suberbielle C, Rabant M, Zuber J, Alyanakian MA, Lebreton X, Carmagnat M, Pinheiro N, Loupy A, Van Huyen JP, Timsit MO, Charron D, Legendre C, Anglicheau D. De novo donor specific human leukocyte antigen antibodies in nonsensitized kidney transplant recipients after T cell-mediated rejection. *Transplantation* 2015; 99:965-72.
47. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen JP, Suberbielle C, Anglicheau D, Vérine J, Beuscart T, Nochy D, Bruneval P, Charron D, Delahousse M, Empana JP, Hill GS, Glotz D, Legendre C, Jouven X. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *Lancet* 2013; 381:313-9.
48. Hill GS, Nochy D, Bruneval P, Duong ven Huyen JP, Glotz D, Suberbielle C, Zuber J, Anglicheau D, Empana JP, Legendre C, Loupy A. Donor-specific antibodies accelerate arteriosclerosis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:975-83.

49. Perbos E, Junier E, Guidicelli G, Dromer C, Merville P, Billes MA, Taupin JL, Neau-Cransac M. Evolution of donor specific antibodies (DSA) and incidence of de novo DSA in solid organ transplant recipients after switch to everolimus alone or associated with low dose of calcineurin inhibitors. *Clin Transplant* 2014; 28:1054-60.
50. Liefeldt L, Brakemeier S, Glander P, Waiser J, Lachmann N, Schönemann C, Zukunft B, Illigens P, Schmidt D, Wu K, Rudolph B, Neumayer HH, Budde K. Donor –specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12:1192-8.
51. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, Cosio FG. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009; 9:527-35.
52. Oellerich M, Armstrong VW, Schütz E, Shaw LM. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. Update on Lake Louise Consensus Conference on cyclosporin and tacrolimus. *Clin Biochem* 1998; 31:309-16.
53. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic Monitoring of Calcineurin Inhibitors for the Nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 :374-384.
54. Tait BD, Susal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH, Reed EF, Bray RA, Campbell P, Chapman JR, Coates PT, Colvin RB, Cozzi E, Doxiadis II, Fuggle SV, Gill J, Glotz D, Lachmann N, Mohanakumar T, Suciú-Foca N, Sumitran-Holgersson S, Tanabe K, Taylor CJ, Tyan DB, Webster A, Zeevi A, Opelz G. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation* 2013; 95:19–47.
55. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, Ozawa M, Parker K, Briley KP, Catrou PG, Bolin P, Kendrick WT, Kendrick SA, Harland RC, Terasaki PI. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation* 2013; 95:410-7.
56. Shin BH, Ge S, Mirocha J, Karasyov A, Vo A, Jordan SC, Toyoda M. Regulation of anti-HLA antibody-dependent natural killer cell activation by immunosuppressive agents. *Transplantation* 2014; 97:294-300.
57. Kaneku H, O’Leary JG, Banuelos N, Jennings LW, Susskind BM, Klintmalm GB, Terasaki PI. De novo donor-specific HLA antibodies decrease patient and graft survival in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2013; 13:1541-8.
58. Sawinski D, Forde KA, Trofe-Clark J, Patel P, Olivera B, Goral S, Bloom RD. Persistent BK viremia does not increase intermediate-term graft loss but is associated with de novo donor-specific antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:966–975.

59. Baid S, Tolkoff-Rubin N, Saidman S, Chung R, Williams WW, Auchincloss H, Colvin RB, Delmonico FL, Cosimi AB, Pascual M. Acute humoral rejection in hepatitis C-infected renal transplant recipients receiving antiviral therapy. *Am J Transplant* 2003; 3 :74-8.
60. O'Leary JG, Samaniego M, Barrio MC, Potena L, Zeevi A, Djamali A, Cozzi E. The influence of Immunosuppressive agents on the risk of de novo donor-specific HLA antibody production in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2016; 100:39-53.
61. Deters M, Kaefer V, Kirchner GI. Liquid Chromatography/Mass Spectrometry For Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressants. *Analytica Chimica Acta* 2003; 492:133-45.

## ANNEXES

**Tableau 1.** Principaux effets indésirables liés aux inhibiteurs de la calcineurine.

Molécule	Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	Description des effets indésirables
Ciclosporine	Toxicité rénale	Potentiellement très grave	5–21% selon le type de toxicité	
	Toxicité neurologique	grave	12–26%	
	Désordre glucidique	grave	7%	Hyperglycémie - diabète
	Désordres digestifs	modérée	8-35%	Constipation, douleurs abdominales, diarrhée, nausée, vomissements
	Désordres cardiovasculaires	grave	3–40%	HTA, arythmies, insuffisance coronarienne
	Infections bactériennes, fongiques et virales	grave	10–50%	
	Hyperplasie gingivale	modérée	6%	
	Hirsutisme, acnée	modérée	10%	
	Cancers et syndromes lymphoprolifératifs	Potentiellement très grave	2%	Tumeurs cutanées, syndromes lymphoprolifératifs, sarcome de kaposi
	Désordres biologiques	modérée	10–15%	Hyperkaliémie, anémie, leucopénie, acidose
Tacrolimus	Toxicité rénale	Potentiellement très grave	10–35% selon le type de toxicité	Ressemble à la néphrotoxicité de la ciclosporine
	Toxicité neurologique	grave	20–35%	
	Désordre glucidique	grave	12-16%	Hyperglycémie - diabète
	Désordres digestifs	modérée	12-31%	Constipation, douleurs abdominales, diarrhée, nausée, vomissements
	Désordres cardiovasculaires	grave	1–37%	HTA, arythmies, insuffisance coronarienne
	Infections bactériennes, fongiques et virales	grave	18–44%	
	Hyperplasie gingivale	modérée	1%	
	Acnée	modérée	3%	

**Figure 1** : Impact établi et supposé de la minimisation des inhibiteurs de la calcineurine sur la fonction du greffon, en fonction du délai et des mécanismes potentiellement impliqués

	Court terme	Long terme
Effets immunologiques	Risque accru rejet aigu	Rejet chronique / Survenue DSA
Effets non immunologiques	Meilleure perfusion greffon Moins de néphrotoxicité tubulaire et interstitielle	Minimisation fibrose
Effets métaboliques	Minimisation HTA, diabète, dyslipidémie	Minimisation artériosclérose
Fonction greffon	Améliorée	Inchangée ?

**Figure 2** : Flow chart de l'étude

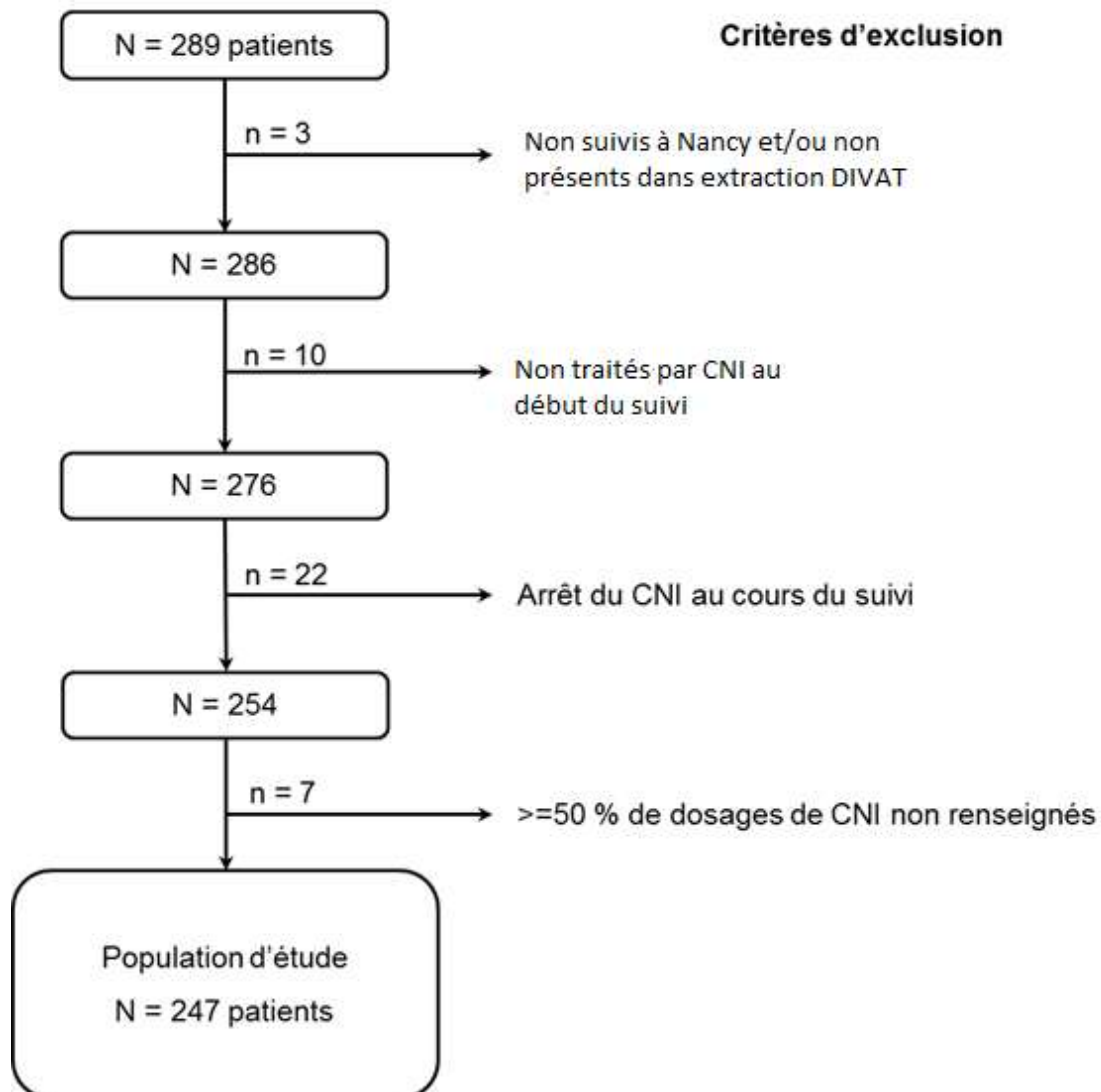


Figure 3 : Valeur des tertiles des différents traitements en fonction du temps.

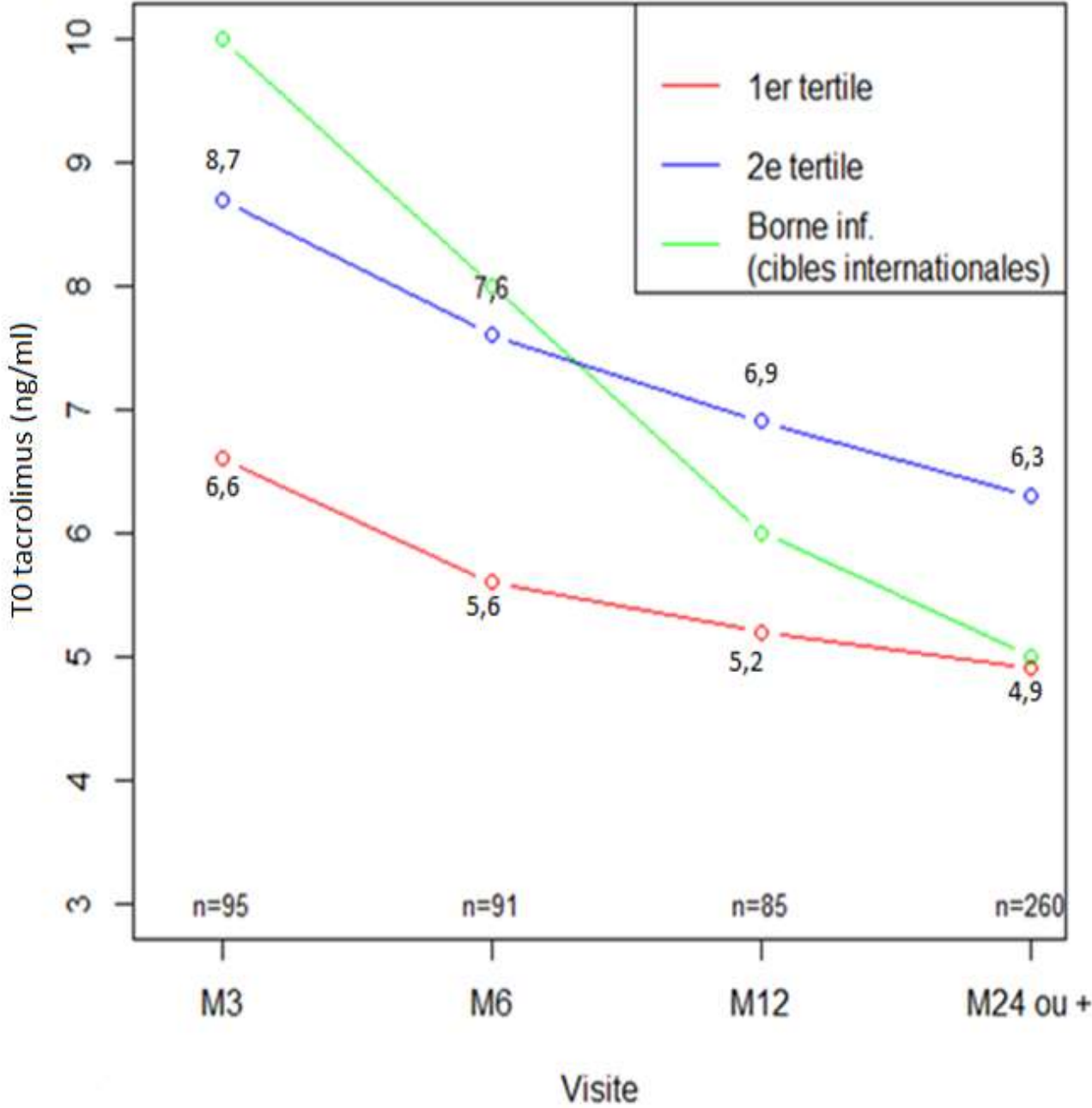
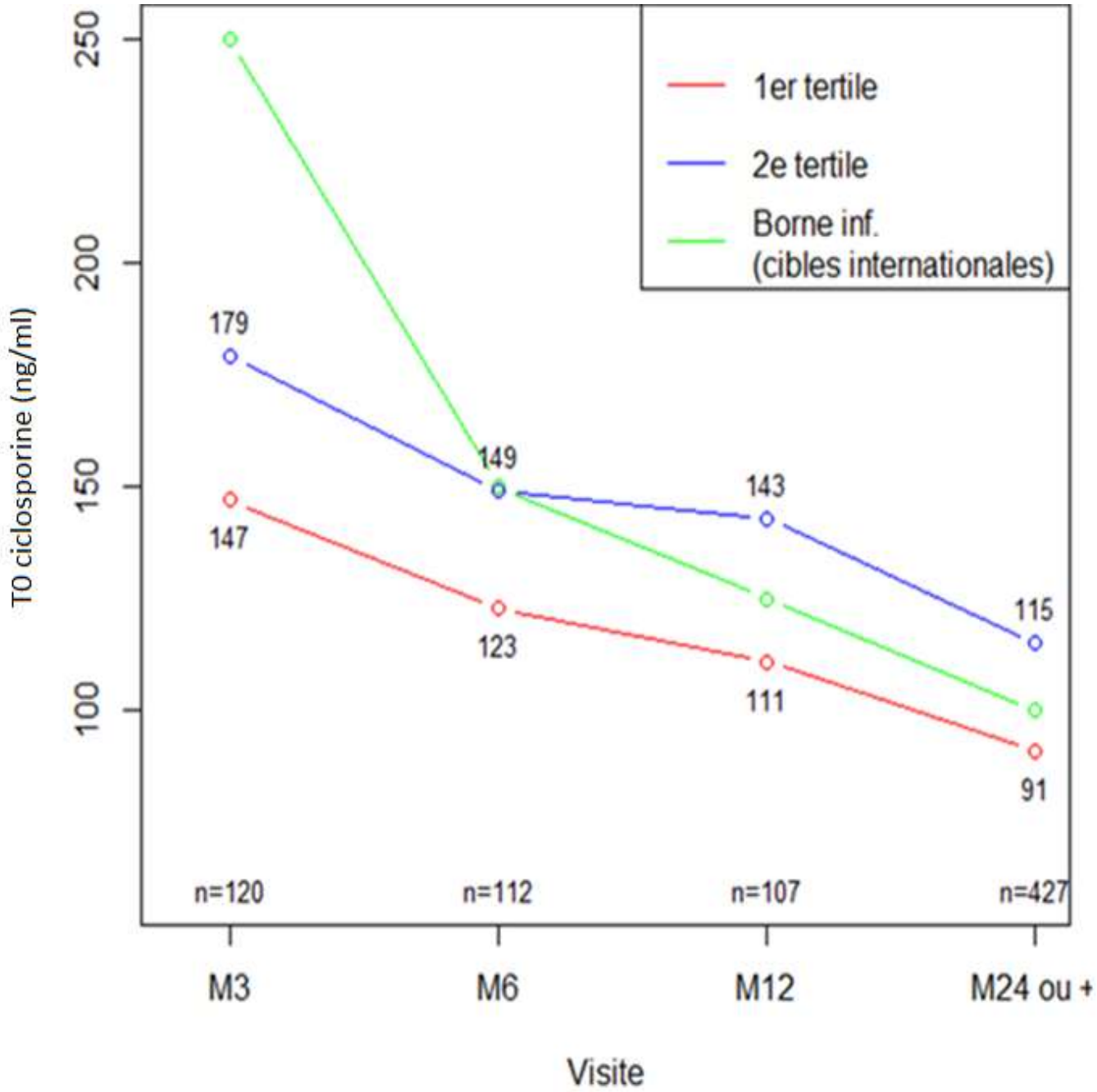




Figure 3 (suite) :



**Tableau 2** : Statistiques descriptives de la population selon le fait d'être minimisé ou non avant la survenue d'un DSA au cours du suivi (définition 3, règle 2)

	<b>Total (n=247)</b>	<b>Non minimisé (n=82)</b>	<b>Minimisé (n=165)</b>	<b>p-value</b>
<b>Démographiques</b>				
Age (années)	50,9 ± 14,1	51,1 ± 13,1	50,8 ± 14,6	0,91
Homme	173 (70,0%)	62 (75,6%)	111 (67,3%)	0,18
IMC	25,5 ± 4,8	26,2 ± 4,3	25,1 ± 4,9	0,026
<b>Antécédents</b>				
HTA	235 (95,1%)	77 (93,9%)	158 (95,8%)	0,54
Tabac				0,64
Non-fumeur	122 (49,4%)	44 (53,7%)	78 (47,3%)	
Tabagisme sévère	93 (37,7%)	28 (34,1%)	65 (39,4%)	
Tabagisme toujours actif	32 (13,0%)	10 (12,2%)	22 (13,3%)	
AVC	11 (4,5%)	5 (6,1%)	6 (3,6%)	0,51
Diabète	55 (22,3%)	20 (24,4%)	35 (21,2%)	0,57
Coronaropathie	25 (10,1%)	9 (11,0%)	16 (9,7%)	0,75
Insuffisance cardiaque	41 (16,6%)	17 (20,7%)	24 (14,5%)	0,22
AOMI	19 (7,7%)	4 (4,9%)	15 (9,1%)	0,24
VIH	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
VHB	2 (0,8%)	1 (1,2%)	1 (0,6%)	1,00
VHC	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Tuberculose	2 (0,8%)	0 (0,0%)	2 (1,2%)	1,00
BPCO	8 (3,2%)	5 (6,1%)	3 (1,8%)	0,12
Néoplasie	10 (4,0%)	4 (4,9%)	6 (3,6%)	0,73
Dialyse	209 (84,6%)	73 (89,0%)	136 (82,4%)	0,18
Dialyse péritonéale	38 (18,2%)	15 (20,5%)	23 (16,9%)	
Hémodialyse	171 (81,8%)	58 (79,5%)	113 (83,1%)	
Ancienneté dialyse	2,1 ± 2,0	2,1 ± 2,0	2,2 ± 2,0	

**Tableau 2 (suite)**

	Total (n=247)	Non Minimisés	Minimisés	
Néphropathie initiale				0,27
Autre	25 (10,1%)	4 (4,9%)	21 (12,7%)	
Glomérulonephrite chronique				
(hors vascularite)	63 (25,5%)	21 (25,6%)	42 (25,5%)	
Médicamenteuse	2 (0,8%)	1 (1,2%)	1 (0,6%)	
Néphropathie diabétique	37 (15,0%)	10 (12,2%)	27 (16,4%)	
Néphropathie vasculaire	20 (8,1%)	9 (11,0%)	11 (6,7%)	
Non étiquetée	37 (15,0%)	14 (17,1%)	23 (13,9%)	
Polykystose	45 (18,2%)	13 (15,9%)	32 (19,4%)	
Rein unique acquis	2 (0,8%)	1 (1,2%)	1 (0,6%)	
Uropathie malformative	12 (4,9%)	6 (7,3%)	6 (3,6%)	
Vascularite	4 (1,6%)	3 (3,7%)	1 (0,6%)	
Type de donneur				0,008
Décédé - critères élargis	63 (25,5%)	17 (20,7%)	46 (27,9%)	
Décédé - critères standards	116 (47,0%)	52 (63,4%)	64 (38,8%)	
Vivant	68 (27,5%)	13 (15,9%)	55 (33,3%)	
Ischémie froide (en heures)	13,1 ± 8,9	14,5 ± 8,0	12,4 ± 9,3	0,023
Induction	235 (95,1%)	77 (93,9%)	158 (95,8%)	0,54
SAL	165 (70,2%)	56 (72,7%)	109 (69,0%)	
Simulect	70 (29,8%)	21 (27,3%)	49 (31,0%)	
Retard de reprise de fonction	72 (29,1%)	30 (36,6%)	42 (25,5%)	0,070
HLA incompatibilités				
0-3	61 (24,7%)	17 (20,7%)	44 (26,7%)	0,048
4-5	91 (36,8%)	39 (47,6%)	52 (31,5%)	
6-8	95 (38,5%)	26 (31,7%)	69 (41,8%)	

IMC : Indice de masse corporelle ; HTA : Hypertension artérielle ; AVC : Accident vasculaire cérébral ; AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres inférieurs ; VHC : Virus de l'hépatite C ; VHB : Virus de l'hépatite B ; VIH : Virus d'immunodéficience humaine ; BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; SAL : Sérum anti-lymphocytaire ; HLA : Human Leukocyte antigen.

**Tableau 3** : Impact de la minimisation des ICN, analyse uni et multivariée selon modèle de Cox (définition 3)

Événement	Variable d'exposition	Nb d'événements / Nb de patients	Modèle univariable		Modèle ajusté*	
			HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
DSA > 1000	Non minimisé	3/82 (3,7%)	1,00		1,00	
	Minimisé	36/165 (21,8%)	7,26 (2,23-23,62)	0,001	6,79 (2,08-22,15)	0,001
DSA > 3000	Non minimisé	3/84 (3,6%)	1,00		1,00	
	Minimisé	24/163 (14,7%)	4,67 (1,40-15,53)	0,012	4,51 (1,35-15,01)	0,014
DSA > 6000	Non minimisé	3/84 (3,6%)	1,00		1,00	
	Minimisé	20/163 (12,3%)	3,83 (1,14-12,91)	0,030	3,67 (1,09-12,40)	0,036
DSA > 10000	Non minimisé	2/85 (2,4%)	1,00		1,00	
	Minimisé	15/162 (9,3%)	4,20 (0,96-18,38)	0,057	3,58 (0,81-15,81)	0,092
Rejet	Non minimisé	17/78 (21,8%)	1,00		1,00	
	Minimisé	71/169 (42,0%)	2,17 (1,28-3,69)	0,004	2,17 (1,28-3,69)	0,004
DFG<30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	Non minimisé	9/83 (10,8%)	1,00		1,00	
	Minimisé	45/164 (27,4%)	2,94 (1,44-6,03)	0,003	3,52 (1,70-7,27)	0,0007
Retour en dialyse	Non minimisé	3/87 (3,4%)	1,00		1,00	
	Minimisé	15/160 (9,4%)	3,22 (0,93–11,22)	0,066	3,22 (0,93 – 11,22)	0,066
Décès	Non minimisé	9/87 (10,3%)	1,00		1,00	
	Minimisé	13/160 (8,1%)	1,01 (0,43-2,38)	0,97	1,03 (0,44–2,43)	0,94
Survie greffon	Non minimisé	12/87 (13,8%)	1,00		1,00	
	Minimisé	28/160 (17,5%)	1,57 (0,80–3,11)	0,19	1,64 (0,82–3,28)	0,16

Nb : Nombre ; DSA : Donor Specific Antibodies ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de confiance

\*Ajusté sur : âge et sexe du receveur, arrêt du MMF, nombre d'incompatibilités HLA, traitement d'induction, retard de reprise de fonction

**Tableau 4** : Impact de la minimisation des ICN, analyse uni et multivariée selon modèle de Cox (définition1)

Événement	Variable d'exposition	Nb d'événements / Nb de patients	Modèle univarié		Modèle ajusté*	
			HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
<b>DSA &gt; 1000</b>	Non minimisé	22/164 (13,4%)	1,00		1,00	
	Minimisé	17/83 (20,5%)	1,62 (0,86–3,05)	0,14	1,78 (0,94–3,36)	0,077
<b>DSA &gt; 3000</b>	Non minimisé	16/163 (9,8%)	1,00		1,00	
	Minimisé	11/84 (13,1%)	1,38 (0,64–2,97)	0,41	1,59 (0,73–3,46)	0,24
<b>DSA &gt; 6000</b>	Non minimisé	14/164 (8,5%)	1,00		1,00	
	Minimisé	9/83 (10,8%)	1,28 (0,56–2,97)	0,56	1,55 (0,67–3,61)	0,31
<b>DSA &gt; 10000</b>	Non minimisé	12/166 (7,2%)	1,00		1,00	
	Minimisé	5/81 (6,2%)	0,83 (0,29–2,37)	0,73	0,98 (0,34–2,80)	0,97
<b>Rejet</b>	Non minimisé	58/168 (34,5%)	1,00		1,00	
	Minimisé	30/79 (38,0%)	1,13 (0,73–1,76)	0,58	1,13 (0,73–1,76)	0,58
<b>DFG &lt; 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>	Non minimisé	37/171 (21,6%)	1,00		1,00	
	Minimisé	17/76 (22,4%)	1,04 (0,59–1,85)	0,89	1,10 (0,62–1,96)	0,75
<b>Retour dialyse</b>	Non minimisé	9/163 (5,5%)	1,00		1,00	
	Minimisé	9/84 (10,7%)	1,94 (0,77–4,89)	0,16	1,94 (0,77–4,89)	0,16
<b>Survie patient</b>	Non minimisé	14/163 (8,6%)	1,00		1,00	
	Minimisé	8/84 (9,5%)	1,19 (0,50–2,85)	0,69	1,07 (0,44–2,57)	0,89

Nb : Nombre ; DSA : Donor Specific Antibodies ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de confiance

\*Ajusté sur : âge et sexe du receveur, arrêt du MMF, nombre d'incompatibilités HLA, traitement d'induction, retard de reprise de fonction

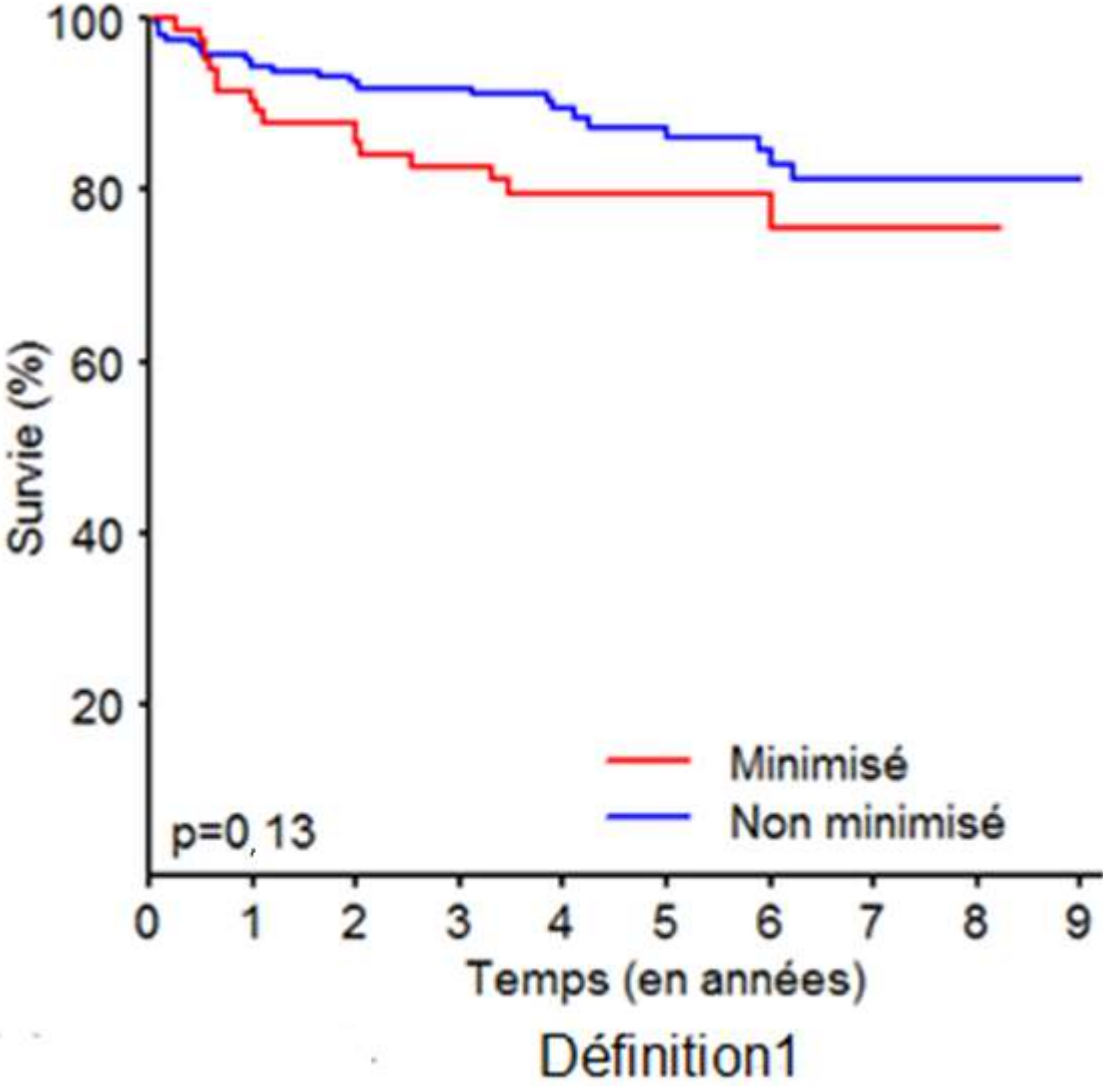
**Tableau 5 : Impact de la minimisation des ICN, analyse uni et multivariée selon modèle de Cox (définition2)**

Événement	Variable d'exposition	Nb d'événements / Nb de patients	Modèle univariable		Modèle ajusté*	
			HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
<b>DSA &gt; 1000</b>	NM	13/101 (12,9%)	1,00	0,27	1,00	0,21
	FaM	9/63 (14,3%)	1,34 (0,57–3,15)	0,50	1,03 (0,43–2,46)	0,94
	FoM	17/83 (20,5%)	1,81 (0,88–3,73)	0,11	1,80 (0,87–3,71)	0,11
<b>DSA &gt; 3000</b>	NM	10/99 (10,1%)	1,00	0,71	1,00	0,44
	FaM	6/64 (9,4%)	1,06 (0,38–2,93)	0,91	0,74 (0,27–2,08)	0,57
	FoM	11/84 (13,1%)	1,41 (0,60–3,33)	0,43	1,42 (0,60–3,35)	0,43
<b>DSA &gt; 6000</b>	NM	8/99 (8,1%)	1,00	0,74	1,00	0,59
	FaM	6/65 (9,2%)	1,34 (0,46–3,87)	0,59	0,90 (0,31–2,63)	0,84
	FoM	9/83 (10,8%)	1,44 (0,55–3,74)	0,45	1,48 (0,57–3,85)	0,42
<b>DSA &gt; 10000</b>	NM	7/102 (6,9%)	1,00	0,84	1,00	0,92
	FaM	5/64 (7,8%)	1,33 (0,42–4,20)	0,63	0,78 (0,25–2,49)	0,68
	FoM	5/81 (6,2%)	0,93 (0,29–2,94)	0,90	0,88 (0,28–2,79)	0,83
<b>Rejet</b>	NM	33/96 (34,4%)	1,00	0,86	1,00	0,86
	FaM	25/72 (34,7%)	1,02 (0,61–1,72)	0,94	1,02 (0,61–1,72)	0,94
	FoM	30/79 (38,0%)	1,14 (0,70–1,87)	0,60	1,14 (0,70–1,87)	0,60
<b>DFG &lt; 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>	NM	17/100 (17,0%)	1,00	0,060	1,00	0,025
	FaM	20/71 (28,2%)	2,20 (1,15–4,23)	0,018	2,48 (1,29–4,78)	0,007
	FoM	17/76 (22,4%)	1,48 (0,75–2,90)	0,26	1,64 (0,83–3,23)	0,15
<b>Retour dialyse</b>	NM	4/100 (4,0%)	1,00	0,19	1,00	0,19
	FaM	5/63 (7,9%)	2,52 (0,68–9,41)	0,17	2,52 (0,68–9,41)	0,17
	FoM	9/84 (10,7%)	2,92 (0,90–9,48)	0,075	2,92 (0,90–9,48)	0,075
<b>Survie patient</b>	NM	11/100 (11,0%)	1,00	0,76	1,00	0,93
	FaM	3/63 (4,8%)	0,65 (0,18–2,35)	0,51	0,78 (0,22–2,83)	0,71
	FoM	8/84 (9,5%)	1,07 (0,43–2,67)	0,89	1,01 (0,40–2,52)	0,99
<b>Survie greffon</b>	NM	15/100 (15,0%)	1,00	0,43	1,00	0,60
	FaM	8/63 (12,7%)	1,18 (0,50–2,80)	0,70	1,15 (0,49–2,72)	0,75
	FoM	17/84 (20,2%)	1,58 (0,79–3,17)	0,20	1,43 (0,71–2,90)	0,32

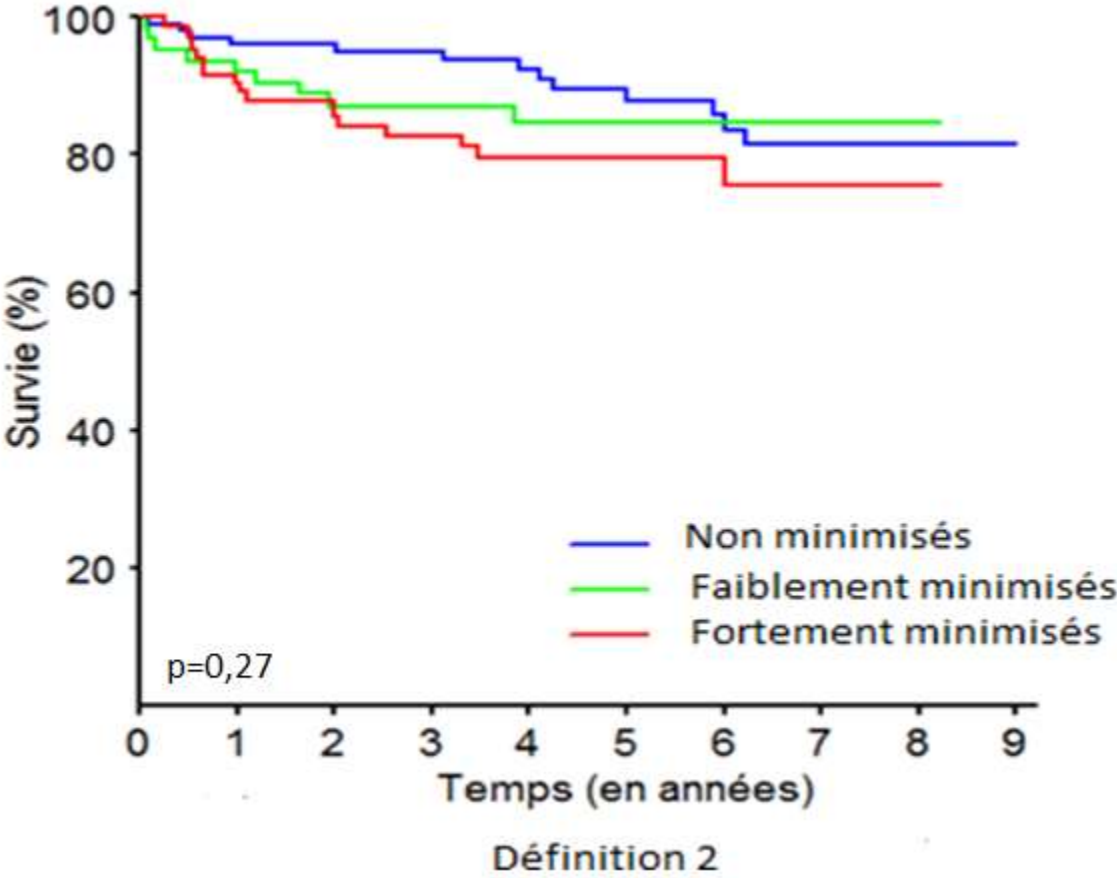
Nb : Nombres ; NM : Non Minimisés ; FaM : Faiblement minimisés ; FoM : Fortement Minimisés ; DSA : Donor Specific Antibodies ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de confiance

\*Ajusté sur : âge et sexe du receveur, arrêt du MMF, nombre d'incompatibilités HLA, traitement d'induction, retard de reprise de fonction.

**Figure 4 :** Courbe de survie pour l'apparition DSA selon définition 1 de minimisation (Kaplan Meier).

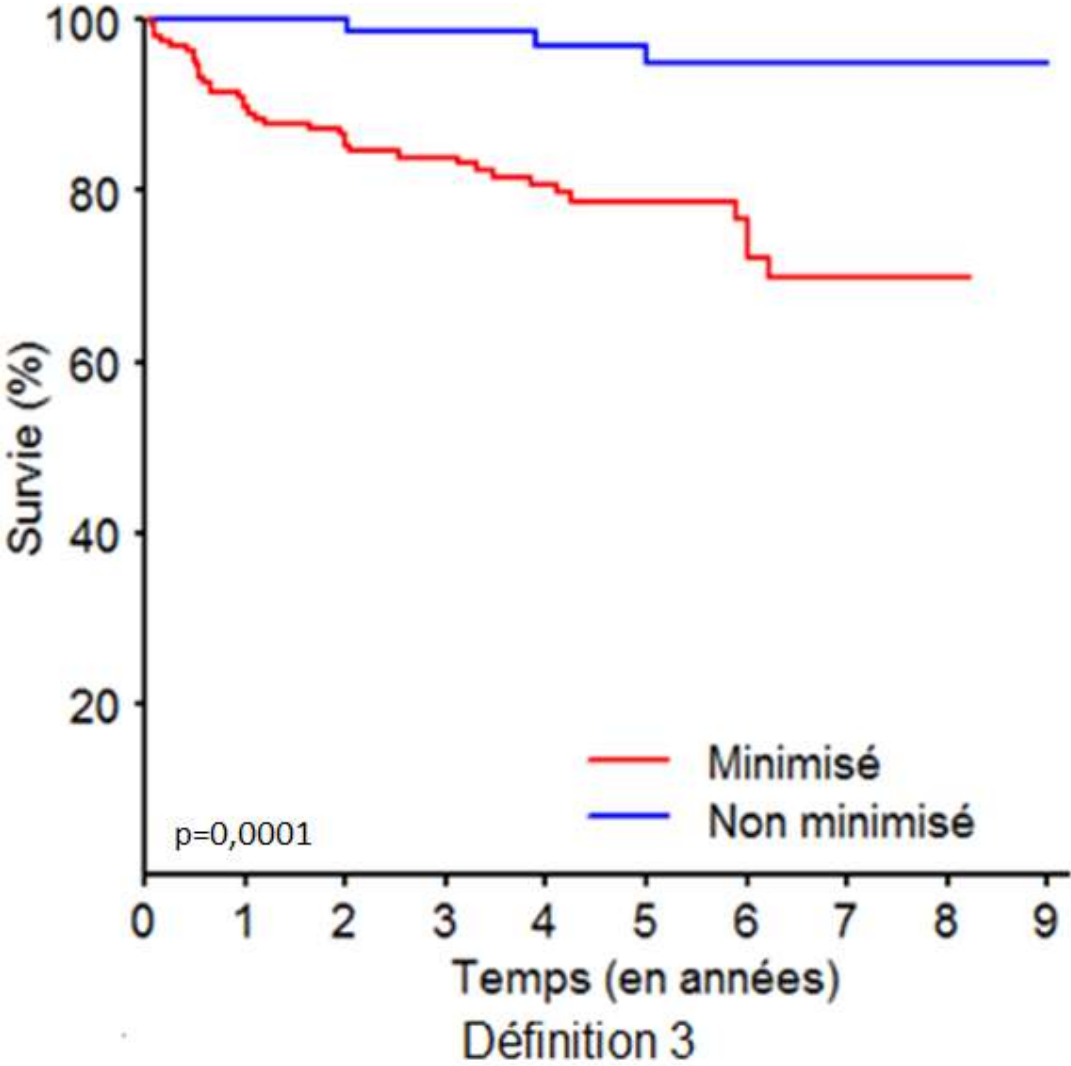


**Figure 5** : Courbe de survie pour l'apparition DSA selon définition 2 de la minimisation (Kaplan Meier).





**Figure 6** : Courbe de survie pour l'apparition DSA selon la définition 3 de la minimisation (Kaplan Meier).



**Tableau 6** : Statistiques descriptives de la population selon l'apparition ou non d'un DSA au cours du suivi

	<b>Population (n=247)</b>	<b>Pas de DSA (n=208)</b>	<b>DSA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Démographiques</b>				
Age (années)	50,9 +/- 14,1	51,7 +/-14,0	46,6+/-13,8	0,039
Homme	173 (70,0%)	142 (68,3%)	31 (79,5%)	0,16
Type de donneur				0,72
Décédé-critères élargis	63 (25,5%)	55 (26,4%)	8 (20,5%)	
Décédé-critères standards	116 (47,0%)	97 (46,6%)	19 (48,7%)	
Vivant	68 (27,5%)	56 (26,9%)	12 (30,8%)	
Induction	235 (95,1%)	196 (94,2%)	39 (100,0%)	0,22
Traitement induction				
SAL	165 (70,2%)	136 (69,4%)	29 (74,4%)	
Basiliximab	70 (29,8%)	60 (30,6%)	10 (25,6%)	
Retard de reprise de fonction	72 (29,1%)	62 (29,8%)	10 (25,6%)	0,60
HLA incompatibilités				0,016
0-3	61 (24,7%)	55 (26,4%)	6 (15,4%)	
4-5	91 (36,8%)	81 (38,9%)	10 (25,6%)	
6-8	95 (38,5%)	72 (34,6%)	23 (59,0%)	

DSA : Donor Specific Antibodies ; SAL : Sérum Anti Lymphocytaire ; HLA : Human Leukocyte Antigen.



---

## RESUME

**Objectif :** L'épargne en inhibiteurs de la calcineurine (ICN) permet d'améliorer la fonction et la survie des greffons rénaux à court terme mais pas à long terme. Les DSA (= Donor Specific Antibodies) peuvent être impliqués dans la dysfonction du greffon à long terme. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de la minimisation des ICN sur la survenue des DSA.

**Patients et méthodes :** Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique réalisée entre Janvier 2007 et Décembre 2013. Les taux résiduels en ICN, les DSA avec leur MIF, le nombre de rejets, la survie des patients et des greffons ont été recueillis. Les patients étaient considérés comme minimisés si leur taux résiduel était inférieur aux cibles internationales plus de 50% du temps d'exposition aux ICN.

**Résultats/discussion :** 247 patients ont été inclus (173 hommes, âge moyen : 50) .165 patients ont été minimisés. 21,8% des patients minimisés ont présenté des DSA versus 3,7% des patients non minimisés (HR=6,79 [2,08-22,15] p=0.001). 42% des patients minimisés ont présenté un rejet vs 21% des patients non minimisés (HR 2,17 [1,28-3,69] p = 0,04). 8,1% des patients minimisés sont décédés versus 10.3 % dans le groupe « non minimisé » HR=1,03 [0,44-2,43] p=0,94). 9,4% des patients minimisés sont retournés en dialyse versus 3,4% des patients non minimisés (HR=3,22[0,93-11,22] p=0,066).

**Conclusion :** La minimisation des ICN est un facteur de risque de développer des DSA en transplantation rénale. Ces résultats doivent être confirmés par une étude prospective de grande échelle.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** IMPACT OF CALCINEURIN INHIBITORS MINIMIZATION ON INCIDENCE OF DE-NOVO DSA IN RENAL TRANSPLANTATION.

---

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE NÉPHROLOGIE-ANNÉE 2016

---

**MOTS CLES :** inhibiteurs calcineurine, immunosuppresseurs, minimisation, DSA, transplantation rénale.

---

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---