

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

Année 2006

N°139

---

**THESE**

Pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Qualification en : Néphrologie

Par

**Frédéric LAVAINNE**

Né le 24 Janvier 1976 à Paris

---

Présentée et soutenue publiquement le 24 Octobre 2006

---

**INFLUENCES DES MODIFICATIONS DE DOSES DU  
MYCOPHENOLATE MOFETIL LORS DE LA  
PREMIERE ANNEE DE GREFFE RENALE SUR LE  
DEVENIR DE LA TRANSPLANTATION  
Analyse rétrospective de 323 greffes.**

**Président : Monsieur le Professeur J.P. SOULILLOU**

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur D. CANTAROVICH**

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	9
I) Avant-Propos.....	9
II) Historique de la greffe et du traitement immunosuppresseur.....	12
LE TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR.....	15
I) Principaux mécanismes d'action des immunosuppresseurs.....	16
II) Les glucocorticoïdes (GC).....	19
II.1) Généralités.....	19
II.2) Relation structure-activité.....	19
II.3) Mécanismes d'action.....	20
II.4) Propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives.....	21
II.5) Principaux effets secondaires des corticoïdes.....	22
II.6) La transplantation sans stéroïdes.....	22
III) Le tacrolimus.....	24
III.1) Généralités.....	24
III.2) Structure, mécanisme d'action.....	25
III.3) Cinétique et monitoring.....	25
III.4) Effets indésirables.....	26
III.5) Interactions médicamenteuses.....	28
IV) Le mycophénolate mofétil (MMF).....	29
IV.1) Historique.....	29
IV.2) Etudes ultérieures, indications actuelles.....	30
IV.3) Structure, mécanismes d'action.....	32
IV.4) Cinétique et monitoring.....	33
IV.5) Effets indésirables, contre-indications.....	34
IV.6) Interactions médicamenteuses.....	34
V) Les anticorps polyclonaux : le sérum antilymphocytaire.....	35
V.1) Historique.....	35
V.2) Présentation des SAL actuels, indications en transplantation rénale.....	36
V.3) Mécanismes d'action.....	37
V.4) Posologie, mode d'administration.....	38
V.5) Effets secondaires.....	39
VI) Les anticorps monoclonaux anti-CD25 ou anti-IL2-R.....	40
VI.1) Historique.....	40
VI.2) Anticorps anti-CD25 actuels et indications en transplantation rénale.....	41
VI.3) Structure, mécanismes d'action.....	42
VI.4) Posologie, mode d'administration.....	43
VI.5) Effets secondaires.....	44
FACTEURS INFLUANT SUR LA SURVIE DES GREFFONS.....	45
I) Généralités.....	46
II) Facteurs intervenant dans la genèse du rejet chronique ou de la CAN.....	46
III) Physiopathologie du rejet chronique.....	48
IV) Facteurs de progression du rejet chronique.....	49
MATERIELS ET METHODES.....	51
I) Critères d'inclusion dans l'étude.....	52
I.1) Critères généraux.....	52
I.2) Caractéristiques épidémiologiques.....	52
I.3) Caractéristiques immunologiques.....	53
I.4) Les traitements immunosuppresseurs.....	55
I.5) Patients exclus de l'étude.....	57
II) Méthodologie générale.....	58
II.1) Recueil des données.....	58
II.2) Description des paramètres étudiés.....	59
III) Méthodes statistiques.....	64

III.1) Données disponibles.....	64
III.2 Covariables .....	65
III.3 Stratégie d'analyse.....	66
PATIENTS.....	69
I) Paramètres démographiques .....	70
II) Paramètres pré-greffe caractérisant le receveur .....	72
III) Paramètres pré-greffe caractérisant le donneur .....	76
IV) Paramètres caractérisant le traitement initial.....	78
RESULTATS .....	79
I) Résultats globaux .....	80
I.1) Evaluation de la fonction du greffon.....	80
I.2) Traitement par mycophénolate mofétil (MMF).....	82
I.3) Traitements immunosuppresseurs (hors MMF).....	92
I.4) Infections.....	94
II) Analyse statistique des déterminants du rejet aigu .....	97
II.1) Les rejets aigus : caractéristiques.....	97
II.2) Analyse univariée.....	99
II.3) Analyse multivariée : modèle de Cox.....	109
III) Analyse statistique des déterminants de la survie.....	110
III.1) Survie des patients et des greffons de l'étude : .....	110
III.2) Analyse univariée.....	113
III.3) Analyse multivariée : modèle de Cox.....	120
IV) Analyse des paramètres prédictifs d'une créatininémie .....	121
IV.1) Régressions logistiques univariées : <b>Tableau 13</b> .....	121
IV.2) Régression logistique multivariée.....	123
DISCUSSION .....	125
I) Etude des déterminants du rejet aigu.....	126
II) Etude des déterminants de la survie de la greffe .....	135
III) Etude des paramètres prédictifs d'une créatininémie .....	138
CONCLUSION .....	140
BIBLIOGRAPHIE.....	142
LISTE DES ABREVIATIONS : .....	153
RESUME .....	155

## INTRODUCTION

### I) AVANT-PROPOS

La transplantation rénale est maintenant considérée comme le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale, pratiquement quelque soit l'âge du patient [1], [2]. Avant le début des années 70, les indications de greffe rénale étaient très limitées et proposées à un petit nombre de patients. L'épuration extra rénale (principalement l'hémodialyse) était la modalité majeure de traitement du patient insuffisant rénal au stade terminal.

Cependant, la transplantation rénale a vite connu des améliorations spectaculaires, qu'il s'agisse des techniques chirurgicales, des traitements immunosuppresseurs ou des traitements des différentes complications infectieuses liées à la défaillance immune. La transplantation est devenue un traitement de plus en plus individualisé [3]. Elle représente un moindre coût pour la société par rapport à la dialyse [4], [5]. D'après le registre de l'USRDS (United States Renal Data System), le coût d'un patient en hémodialyse est de 60 000 \$ par an et augmente chaque année [5] tandis que la transplantation rénale a un coût évalué à 95 000 \$ la première année, et 15 000 \$ environ ensuite pour les greffes fonctionnelles [5]. Ainsi au delà de trois à quatre ans le coût cumulatif de la greffe devient inférieur à celui de la dialyse. Cet argument économique est de taille si l'on considère qu'aux Etats-Unis, il y avait 196 000 patients dialysés en 1991, 382 000 en 2000, et que la prévision pour 2015 est de 712 000 patients [6]. La transplantation réussie est également garante d'une meilleure réinsertion professionnelle [7] et d'une meilleure qualité de vie.

Malgré l'introduction de nouvelles techniques d'épuration extra rénale telles que l'hémodiafiltration [8], associées à des modélisations mathématiques complexes [9], la dialyse reste inférieure à la greffe rénale pour pallier la fonction rénale déficiente. La clairance des petites molécules (urée en particulier) est faible (10 % de la clairance

théorique) et la clairance des molécules de grand poids moléculaire encore inférieure. Ces données ont une relevance clinique importante, car elles sont corrélées à la survie [10].

Transplantation et dialyse ne doivent pourtant pas être opposées, mais considérées comme des solutions complémentaires. Le patient s'inscrit presque toujours dans un programme de dialyse-transplantation. La greffe rénale est confrontée de plus en plus à une pénurie d'organes. Si l'on se réfère aux chiffres de l'Agence de la Biomédecine [11], l'augmentation du nombre de prélèvements sur des sujets en état de mort encéphalique est faible : de 1198 en 2002 à 1371 en 2005. Ces chiffres ne reflètent que partiellement le recensement des sujets en état de mort encéphalique ; le nombre de sujets non prélevés est en effet passé de 1138 à 1432 sur la même période. Le pourcentage de sujets non prélevés atteint ainsi symboliquement plus de 50 % des sujets recensés en 2005. En conséquence, l'augmentation de prévalence de l'insuffisance rénale terminale et l'extension des indications de greffe rénale ne sont pas compensées. Malgré 2572 greffes rénales réalisées en France en 2005 (pour 2253 en 2002), la liste d'attente est en constante augmentation (5226 en 2002, 5932 en 2005). La médiane d'attente avant la greffe est de 17 mois sur la période 2002-2005, alors qu'elle était de 15 mois sur la période 1999-2001 [11]. Pour compenser cette augmentation, deux stratégies sont envisageables :

1) Accroître le nombre de donneurs. Pour cela, différents moyens sont possibles. Tout d'abord, la poursuite du développement de la greffe à partir de donneurs vivants en élargissant les sources (cousins, oncles et tantes etc.) [12]. Egalement, le prélèvement des donneurs âgés ou « marginaux » (par exemple, le « Eurotransplant Senior Programme » [13]. Enfin, l'amélioration des prélèvements à cœur arrêté . Déjà courante dans de nombreux pays, cette pratique se heurte en France à des obstacles principalement éthiques et logistiques [14].

2) Améliorer la survie des greffons à long terme. En France, 17 % des inscriptions sur la liste d'attente en 2005 sont en effet des deuxièmes transplantations [11].

Améliorer la survie des greffons nécessite de diminuer l'incidence de la néphropathie chronique d'allogreffe, principale cause d'échec après la première année [15]. Cet objectif demande une meilleure compréhension des traitements immunosuppresseurs, ainsi qu'une optimisation des protocoles actuellement en vigueur.

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un nouvel immunosuppresseur qui a prouvé à la fois sa capacité de diminuer l'incidence des rejets aigus [16], et d'améliorer la survie des greffons à long terme [17]. Son intérêt est majeur en transplantation. Ses effets secondaires (leucopénie en tête) obligent souvent le clinicien à diminuer la dose, voire à arrêter le traitement (de façon transitoire ou définitive). L'absence de dosage sanguin réalisable en routine et cliniquement pertinent a été un obstacle à la définition d'une dose « optimale ». Les habitudes de prescription sont ainsi très variables d'une équipe à l'autre. Peu d'études ont cherché à évaluer le risque encouru par le patient lors des modifications des doses et des arrêts du MMF en terme de rejet aigu et de survie du greffon. Cette question semble pourtant d'un intérêt majeur, puisqu'elle revient à chercher si le bénéfice apporté par le MMF persiste même chez les patients qui doivent momentanément le diminuer ou l'interrompre.

Nous avons souhaité évaluer, dans une population homogène de patients greffés au CHU de Nantes, l'influence des diminutions et des arrêts du MMF durant la première année de greffe sur différents paramètres de survie de celle-ci. Notre étude constitue une analyse rétrospective de la pratique dans notre service de l'utilisation du MMF : l'objectif principal étant de comparer l'évolution des greffes rénales chez les patients ayant ou n'ayant pas eu de modification de la posologie du MMF lors des 12 premiers mois post-transplantation tant sur l'incidence du rejet aigu que sur la fonction rénale et la survie du greffon à court et moyen termes.

## II) HISTORIQUE DE LA GREFFE ET DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, Alexis Carrel [18] et Guthrie [19], mettent au point les techniques d'anastomose vasculaire. En 1933 Voronoy réussit la première transplantation rénale chez l'homme, à partir d'un rein de cadavre. Cette greffe ne durera que quelques jours ; l'échec étant dû à un rejet aigu, phénomène immunologique inconnu à l'époque.

Ainsi, avant les années cinquante, les travaux concernant la transplantation portaient sur de petits groupes, voire des cas isolés, et s'appuyaient seulement sur l'expérimentation. C'est à partir du milieu des années cinquante que s'ouvre ce qu'on peut appeler l'ère actuelle de la transplantation. En 1952, Jean Dausset découvre le système HLA (Human Leucocyte Antigen) [20]. Dans les années qui suivent, on réalise que lors d'une greffe d'organe la compatibilité tissulaire (HLA) entre donneur et receveur est fortement liée au taux de rejet. Lorsque cette compatibilité est absente, comme cela peut-être le cas lors de greffes à partir de reins de cadavres, ou bien incomplète, comme pour une greffe entre mère et enfant, les greffes rénales sont plus facilement rejetées [21]. Les mécanismes du rejet commencent ensuite à être mis en évidence, et parmi ceux-ci, la responsabilité du lymphocyte ([22]), confirmée ultérieurement par l'efficacité des sérums antilymphocytaires dans la prévention des rejets en transplantation rénale ([23]).

C'est à partir de ces découvertes que la notion d'immunosuppression apparaît. On comprend qu'en l'absence de traitement inhibant la réponse immune du receveur contre le donneur, il y aura échec.

Les premiers essais thérapeutiques concernent l'irradiation corporelle totale [24]. Cette forme peu spécifique d'immunosuppression a vite été abandonnée en raison des effets secondaires graves. Au début des années 60 apparaît l'azathioprine [25]. Elle n'est pas elle-même immunosuppressive, mais ses métabolites le sont, en particulier la 6-mercaptopurine. L'azathioprine agit sur les cellules en division, bloquant la synthèse de l'ADN à partir des bases puriques. Les deux voies de synthèse des bases puriques (la voie de novo et la voie de sauvetage), sont bloquées. De part ce mécanisme, son action s'exerce sur l'ensemble des cellules hématopoïétiques. Les effets secondaires sont principalement hématologiques (leucopénies, anémies macrocytaires). L'azathioprine

va rapidement constituer la base du traitement immunosuppresseur, en association avec les glucocorticoïdes dont nous parlerons plus loin. Son absence de néphrotoxicité est un atout majeur en transplantation rénale. Elle est toujours utilisée dans certaines stratégies thérapeutiques.

Au milieu des années 60, les préparations d'anticorps polyclonaux tels l'ATG (antithymocyte globulin) et l'ALG (antilymphocyte globulin) sont introduites. En les associant avec l'azathioprine et les corticoïdes, les anticorps polyclonaux ont significativement diminué le taux de rejet aigu et amélioré la survie du greffon [26]. D'autres agents immunosuppresseurs furent essayés (méthotrexate, cyclophosphamide), mais sans connaître de véritable succès.

Au début des années 80, l'introduction de la ciclosporine (CsA) va profondément modifier les résultats des greffes [27]. En combinaison avec les traitements précédemment décrits, la survie du greffon va dépasser les 90 % à un an [28]. Le traitement immunosuppresseur va alors comporter de la ciclosporine, de la prednisone, et de l'azathioprine . La présence de ciclosporine est corrélée également à une meilleure survie du greffon à long terme et permet pour la première fois d'envisager l'arrêt des stéroïdes à distance de la greffe ([29], [30]). Cependant, ce traitement a un inconvénient majeur qui est sa néphrotoxicité [31].

En 1985, apparaît le premier anticorps monoclonal utilisé en clinique. Il s'agit d'un anticorps anti-CD3 (OKT3). Sa toxicité [32] le limite à une utilisation dans le cas des rejets aigus résistants aux corticoïdes, et comme traitement d'induction dans des cas particuliers . Par la suite, l'introduction du Tacrolimus (FK506) [33] et du mycophénolate mofétil (MMF) [34] va diversifier encore les possibilités thérapeutiques, tout comme celle des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'IL-2 [35].

Depuis les années 90, les protocoles associent principalement le tacrolimus et le MMF, avec ou sans corticoïdes, et éventuel traitement d'induction. D'autres drogues ont encore élargi l'arsenal thérapeutique. Citons le sirolimus qui pourrait diminuer la prévalence de la néphropathie d'allogreffe dans des protocoles sans inhibiteurs des calcineurines [36]. Le CTLA4-Ig (Belatacept®) est actuellement évalué au niveau mondial. Les concepts actuels favorisent une immunosuppression forte au début de la transplantation et progressivement allégée à distance de la greffe. En associant plusieurs drogues ayant des mécanismes d'action complémentaires et synergiques, on recherche une diminution de la toxicité de chaque drogue et dans la mesure du possible, une minimisation des doses. L'arrêt de certains médicaments quelque temps après la greffe oriente vers une véritable individualisation du traitement, en évitant les effets secondaires sur le long terme [37].

Nous allons au préalable décrire en détail les différentes molécules utilisées dans notre étude.

# LE TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

## I) PRINCIPAUX MÉCANISMES D'ACTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS

En cas d'allogreffe d'organe, il existe schématiquement deux modes d'allorecognition :

1) La reconnaissance directe. Cette présentation dite directe de l'antigène a lieu lorsque les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) du donneur, localisées dans le greffon, présentent elles-mêmes les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) aux lymphocytes T alloréactifs du receveur. Les molécules du CMH allogénique sont reconnues sous leur forme intacte.

2) La reconnaissance indirecte. Les lymphocytes T du receveur répondent aux peptides du CMH du donneur présentés par les propres CPA du receveur. Les peptides du CMH sont ainsi reconnus à la surface de cellules du donneur, puis internalisés par les CPA du receveur, « processés », avant d'être présentés aux lymphocytes T du receveur selon le mode classique restreint par le CMH [38].

On considère actuellement que ces deux mécanismes ont un rôle capital dans le rejet d'une allogreffe, mais pas aux mêmes stades. Ainsi, le rejet aigu précoce serait principalement médié par la reconnaissance directe de l'antigène. Le greffon contient un nombre très élevé de CPA du donneur (en particulier des cellules dendritiques) qui expriment une forte densité de molécules du CMH. Ces CPA ont la capacité de délivrer les signaux de co-stimulation nécessaires à l'activation des lymphocytes T. Il y aurait ainsi 100 fois plus de cellules T alloréactives impliquées dans la voie directe que dans la voie indirecte à ce stade. [39], [40].

A un stade plus tardif, lorsque les CPA du donneur ont disparu, l'activation des lymphocytes T par la voie indirecte prendrait toute son importance, en étant le déterminant principal du rejet chronique d'allogreffe [40], [41].

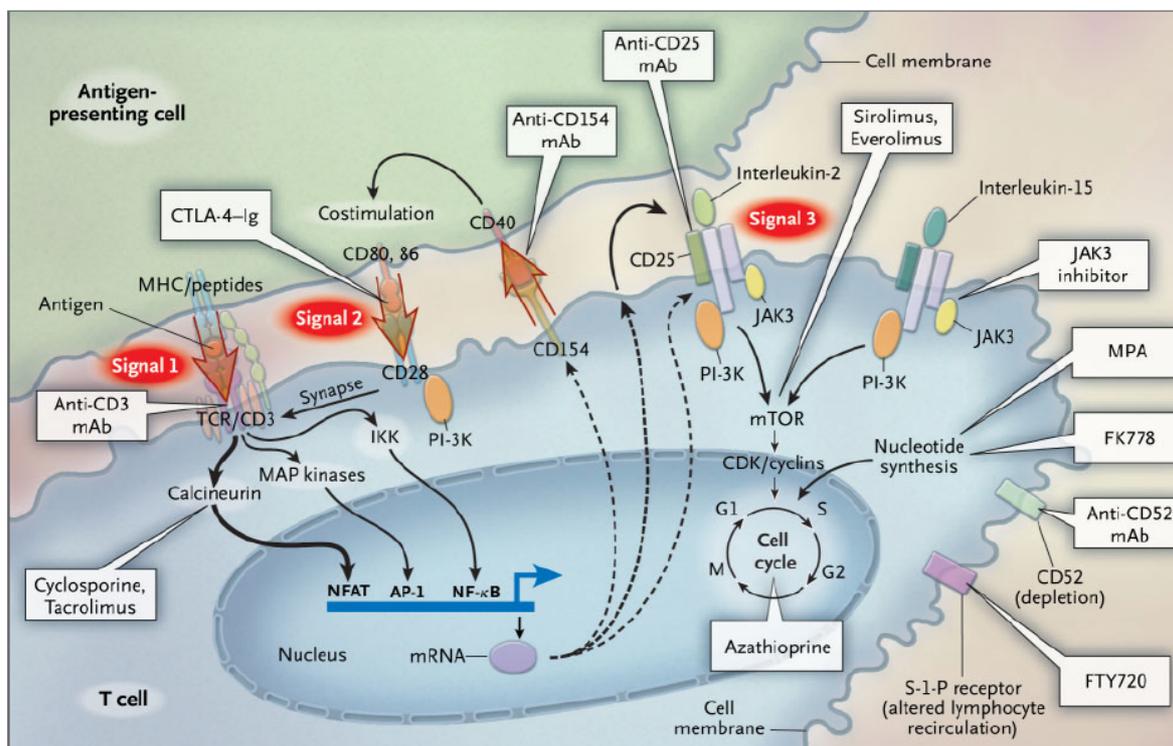
Quelque soit le type de reconnaissance, l'activation du lymphocyte T et la prolifération cellulaire ultérieure font intervenir de nombreux mécanismes moléculaires. Ceux-ci sont assez bien décrits par le modèle dit des « trois signaux » , qui permet en outre de bien comprendre quelles sont les cibles des traitements immunosuppresseurs. Nous allons donc l'exposer brièvement.

1) Le signal 1 : c'est le signal spécifique de l'antigène, conséquence de la liaison du TCR (T cell receptor) au complexe CMH-peptide à la surface des CPA (majoritairement les cellules dendritiques). S'ensuit une transduction du signal par l'intermédiaire du complexe CD3.

2) Le signal 2 : c'est le signal de costimulation, non spécifique d'antigène, délivré typiquement par la liaison des molécules CD80 et CD86 sur la CPA, avec CD28 sur le lymphocyte T. Il existe bien d'autres molécules de costimulation impliquées dans ce deuxième signal (CTLA-4, ICOS etc.). Cette voie fait l'objet de recherches intensives car la génèse de drogues bloquant spécifiquement ce cosignal pourrait être un pas important dans la recherche d'induction de tolérance [42], [43]. Le CTLA 4-Ig ou Belatacept®, est une molécule d'action spécifique sur le signal 2 actuellement en cours d'évaluation lors d'essais cliniques à grande échelle après de premiers résultats prometteurs [44].

3) Le signal 3 : le signal 1 et le signal 2 activent trois voies intracellulaires de transduction du signal : la voie des calcineurines (calcium

dépendante [45]), la voie des MAP kinases [46] et la voie NFκB [47]. Ces voies de transduction activent ensuite des facteurs de transcription, et l'expression d'IL-2 et d'autres cytokines comme l'IL-15. La stimulation du récepteur à l'IL-2 (CD25) active mTOR (mammalian target of rapamycin), déclenchant le signal 3 ce qui provoque la prolifération cellulaire [48]. Ces différentes étapes et les sites d'action des traitements immunosuppresseurs principaux sont illustrés dans la figure ci-dessous.



**Figure 1 : Sites d'action des immunosuppresseurs selon le modèle des 3 signaux .** In Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med 2004 Dec 23; 351(26) : 2715-29 [49].

## II) LES GLUCOCORTICOÏDES (GC)

### *II.1) Généralités*

Introduits en transplantation au début des années 50 [50], leur place reste toujours importante à ce jour. On les utilise tant dans la prévention que dans le traitement du rejet aigu. Leur puissante activité anti-inflammatoire et immunosuppressive et leur simplicité d'utilisation sont contrebalancées par l'importance des effets secondaires qu'ils entraînent. Cette ambivalence explique certainement pourquoi les protocoles d'immunosuppression ont souvent reflété à la fois la peur de les prescrire et celle de ne pas les prescrire. Actuellement, dans un certain consensus, la plupart des équipes utilisent de faibles doses de GC, et pour de courtes durées. Mais, si l'objectif minimal est de les arrêter à plus ou moins longue échéance après la greffe, le véritable but est de ne plus les prescrire, et ce dès le premier jour [51].

### *II.2) Relation structure-activité*

Les corticostéroïdes naturels synthétisés par les surrénales ont soit une activité glucocorticoïde prédominante (cortisol), soit une activité minéralocorticoïde prédominante (aldostérone). A partir du cortisol, ont été synthétisés des dérivés glucocorticoïdes de durée d'action plus longue, d'activité anti-inflammatoire plus importante et de propriétés minéralocorticoïdes moindres que la molécule naturelle. Si la séparation entre activité glucocorticoïde et activité minéralocorticoïde est possible, il est difficile de dissocier l'effet anti-inflammatoire recherché en clinique des

autres effets de type GC considérés le plus souvent comme des effets secondaires (en particulier les effets métaboliques) [52].

### II.3) Mécanismes d'action

Le récepteur aux GC, cloné en 1985 [53] comporte trois domaines fonctionnels majeurs : un domaine d'activation, un domaine de liaison à l'ADN et un domaine de liaison au ligand. Ce récepteur est quasiment ubiquitaire. Dans le cytosol, il est sous forme inactive, lié à un complexe protéique qui comporte les deux sous-unités de la *heat-shock protein* HSP90 (protéine de choc thermique) et une protéine de la famille des immunophilines, appelée p59 [54].

La fraction libre du corticoïde diffuse passivement à travers la membrane cellulaire et se lie au récepteur provoquant la dissociation des protéines de choc thermique. L'ensemble ligand-récepteur migre alors vers le noyau et se lie à l'ADN au niveau de sites nommés *glucocorticoid response elements (GRE)*. [55]. Ces GRE sont retrouvés sur les séquences promotrices de nombreux gènes de cytokines, et la liaison du complexe GC-récepteur au GRE peut alors moduler de façon positive ou négative la transcription de ces gènes. Par exemple, les GC stimulent la transcription de I $\kappa$ B, protéine de liaison et inhibiteur du facteur NF $\kappa$ B ou celle de l'annexine 1.

D'autres effets des GC ne sont pas liés à l'interaction directe avec un GRE, mais à une interaction avec des facteurs de transcription. Ainsi, les GC ont une action inhibitrice bien identifiée sur l'*activator protein-1 (AP-1)*, et le *nuclear factor-kappa B (NF $\kappa$ B)* [56], diminuant la synthèse protéique de nombreuses cytokines

comme l'IL-2, l'IL-3, le TNF $\alpha$ . Par ailleurs, les GC modifient la structure de la chromatine en déacétylant les histones, ce qui entraîne un enroulement plus serré de l'ADN, réduisant l'accès des facteurs de transcription à leurs sites de fixation [56]. Enfin, les GC ont un effet post-transcriptionnel diminuant ainsi la stabilité et la demi-vie de l'ARNm codant pour l'IL-1, l'IL-2, l'IL-6, l'IL-8, le TNF $\alpha$  et le GM-CSF [57].

#### *II.4) Propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives*

Elles font intervenir les différents mécanismes évoqués. Nous ne citerons ici que les plus importantes en greffe.

- Action sur les cytokines : les GC inhibent la transcription de nombreuses cytokines de la réaction inflammatoire chronique tels l'IL-1, le TNF $\alpha$ , l'interféron  $\gamma$ , le GM-CSF, les IL 3, 4, 5, 6 et 8 [58].
- Action sur les molécules d'adhésion : les GC peuvent inhiber l'expression de molécules d'adhésion notamment ICAM-1 (intercellular cell adhesion molecule-1).
- Action sur les lymphocytes T : induction de lyse cellulaire T par apoptose, inhibition de l'activation des lymphocytes T par diminution de production de l'IL-2 et inhibition de l'action de l'IL-2, diminution de la synthèse des cytokines sécrétées par les lymphocytes T activés.
- Action sur les lymphocytes B : inhibition de la prolifération des lymphocytes B, mais effet minime sur les plasmocytes et la sécrétion d'immunoglobulines.
- Action sur les cellules endothéliales : diminution de la perméabilité vasculaire et de l'activation des cellules endothéliales, inhibition de l'expression des antigènes HLA de classe II, et des molécules d'adhésion déjà citées.

### *II.5) Principaux effets secondaires des corticoïdes*

- Facteurs de risque cardio-vasculaire : les corticoïdes favorisent le diabète, l'HTA, l'hyperlipidémie, l'obésité.
- Actions sur le système ostéoarticulaire et musculaire : ostéopénie, ostéoporose, fractures, ostéonécrose, myopathie.
- Modifications physiques et psychologiques : aspect cushingoïde, acné, fragilité cutanée, hirsutisme, troubles neuropsychiques.
- Autres : cataracte, insuffisance surrénale aiguë (accidents de sevrage).

### *II.6) La transplantation sans stéroïdes*

Le traitement corticoïde est le premier traitement dont les patients souhaiteraient s'affranchir et de loin. Ainsi, 65 % des patients aimeraient pouvoir arrêter les stéroïdes [59]. Ce souhait est partagé par les transplantateurs, car les GC ont un coût élevé lié à leurs effets secondaires. Celui-ci est évalué sur 10 ans à 5300 dollars par patient transplanté [60]. Cependant, la crainte du rejet aigu et de la perte de greffon a longtemps empêché cette approche de manière systématique.

Les premières études étaient en effet peu encourageantes, à l'ère de la ciclosporine et de l'azathioprine. La méta analyse de Kasiske [61] retrouvait une augmentation de 14 % des rejets aigus à l'arrêt des GC (sur 1461 patients) et un risque de perte du greffon supérieur de 38 % à celui des patients poursuivant les GC.

Par la suite, l'introduction du MMF va modifier les résultats, et l'on va différencier les arrêts tardifs (à 3 mois) et précoces (dès les premiers jours), ainsi que les greffes sans induction et celles avec induction. Ainsi, dans une étude sur 500 patients recevant CsA et MMF, avec un groupe contrôle recevant des GC au long

cours, et un groupe les arrêtant à 3 mois, on observait 29 % de rejets aigus à 12 mois dans le groupe arrêt, contre 15 % dans le groupe contrôle en l'absence de traitement d'induction. S'il y avait eu traitement d'induction, la différence était minime avec 17 % de rejet dans le groupe arrêt pour 15 % dans le groupe contrôle [62].

Sous tacrolimus et MMF, les résultats semblent plus prometteurs. Dans une population à faible risque immunologique, les rejets aigus sont légèrement plus fréquents en cas d'arrêt des GC, mais peu sévères et corticosensibles [63]. Au delà de 6 mois, l'incidence des rejets serait identique dans 3 groupes recevant l'association Tacrolimus/MMF/stéroïdes, Tacrolimus/MMF, ou Tacrolimus/stéroïdes [64]. Dans une méta analyse récente des essais comportant un arrêt des stéroïdes (4 essais avec la CsA, 2 avec le tacrolimus), on retrouve encore une tendance globale à l'augmentation des rejets aigus chez les patients arrêtant les GC [65]. Ces mêmes études ne mettent pas en évidence de différence entre les patients arrêtant les corticoïdes et ceux les poursuivant en terme de survie du greffon au moins à moyen terme. Dernièrement, les résultats d'une étude comparant 278 patients recevant un traitement par tacrolimus/MMF/stéroïdes à 260 patients sous traitement par tacrolimus/MMF sans stéroïdes, après induction par daclizumab (Ac monoclonal anti-CD25) ont été publiés [51]. Le taux de rejet de 16,5 % était similaire dans les deux groupes, avec une fonction rénale également comparable à 6 mois, et un nombre statistiquement moins important de diabète dans le groupe sans corticoïdes.

Il semble à ce jour licite de proposer des protocoles avec arrêt des corticoïdes aux patients à bas risque immunologique recevant un traitement d'induction. De tels protocoles sont utilisés à Nantes depuis 1981 avec de bons résultats [66]. Les protocoles sans corticoïdes sont prometteurs, mais reste encore à évaluer l'effet sur le long terme.

### III) LE TACROLIMUS

#### *III.1) Généralités*

Le tacrolimus ou FK 506 est un médicament de la famille des inhibiteurs de la calcineurine comme la CsA. Introduit d'abord en transplantation hépatique, il s'est progressivement imposé dans les différentes greffes d'organes [33], et en particulier en greffe rénale. Rapidement, des essais cliniques comparatifs avec la CsA vont montrer que l'incidence du rejet aigu est plus faible avec le tacrolimus.

Lors d'une étude multicentrique, la trithérapie tacrolimus-azathioprine-corticoïdes était associée à un taux de rejet aigu de 25,9 %, alors que dans le groupe ciclosporine-azathioprine-corticoïdes, on observait 45,7 % de rejet aigu [67]. Des résultats identiques ont été retrouvés en comparant le tacrolimus avec la forme microémulsion (Néoral<sup>®</sup>) de la ciclosporine [68]. Dans la même étude, le taux de rejet corticorésistant était beaucoup moins élevé dans le groupe tacrolimus (10,5 %) que dans le groupe Néoral<sup>®</sup> (24,4 %).

A plus long terme, les différences sur la survie du greffon ne sont pas aussi évidentes ou bien n'apparaissent que dans certains sous-groupes tels les patients afro-américains ou ceux avec un retard de reprise de fonction du greffon [69], [70]. La fonction rénale à 2 ans de la greffe semble meilleure sous tacrolimus que sous CsA [71], la créatininémie étant à 137  $\mu\text{mol/l}$  dans le groupe tacrolimus, contre 162  $\mu\text{mol/l}$  dans le groupe CsA.

### *III.2) Structure, mécanisme d'action*

Le tacrolimus appartient à la famille chimique des macrolides lactones. Il a été isolé de *Streptomyces tsukubaensis* en 1984 au Japon [72]. Appartenant à la famille des inhibiteurs de la calcineurine comme la CsA, il inhibe les voies d'activation calcium-dépendantes du lymphocyte T, par des mécanismes d'action similaires. Le tacrolimus (FK 506) se lie à un récepteur intracytoplasmique de la famille des immunophilines, le FK-BP (FK binding protein). Ce récepteur est également le site de liaison de la rapamycine. Le complexe tacrolimus/FK-BP se lie alors à la calcineurine et bloque son activité. La calcineurine déphosphoryle normalement des protéines régulatrices telles que NFAT (nuclear factor of activated T cell), facteur de transcription nucléaire, lui permettant ainsi de passer à travers la membrane nucléaire. Comme pour la CsA, la conséquence est donc le blocage de la transcription des gènes de nombreuses cytokines capitales pour l'activation et la prolifération des lymphocytes (IL-2, IL-4, IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ). Intervenant en amont du signal 1, le tacrolimus agit uniquement sur les lymphocytes T activés, n'entraîne pas de destruction des lymphocytes et a une action immunosuppressive totalement réversible à l'arrêt du traitement.

### *III.3) Cinétique et monitoring*

Le tacrolimus est métabolisé par le cytochrome P450 au niveau hépatique. Sa demi-vie d'élimination est de 8 heures environ, avec cependant de grandes variations individuelles.

Le dosage sanguin du tacrolimus est un élément primordial du suivi du patient transplanté. Il s'agit d'un taux résiduel, avant la prise du traitement (administré en deux prises par jour). Il est assez bien corrélé à l'AUC, et donc à l'exposition du patient à la drogue. Certains patients peuvent cependant recevoir une dose néphrotoxique, malgré des taux résiduels dans les normes [73] . Les motifs de variation de ce taux résiduel sont nombreux : l'âge et l'ethnie du patient, l'association avec des drogues interagissant avec le cytochrome P450 bien sur, et avec les stéroïdes. Ainsi, plus la dose de stéroïdes est élevée, plus il faut augmenter la dose de tacrolimus pour atteindre les taux résiduels souhaités [74] . En conséquence, il serait nécessaire lors de la diminution voire de l'arrêt des corticoïdes, de diminuer en parallèle les doses de tacrolimus [75] . En association avec le MMF, une étude en 1997 avait montré que la dose de MMF requise pour obtenir une concentration donnée de son métabolite était 1,5 fois plus élevée avec la CsA qu'avec le tacrolimus [76]. Il semble donc plutôt exister une influence du tacrolimus sur les taux sanguins des métabolites du MMF (comme nous le verrons plus loin), sans que la réciproque ne soit vraie.

#### *III.4) Effets indésirables*

Ils sont en grande partie similaires à ceux observés avec la CsA, mais avec des fréquences différentes. La néphrotoxicité serait ainsi moindre, justifiant pour de nombreuses études de remplacer la CsA par le tacrolimus en cas de toxicité de la ciclosporine ou de dysfonction chronique du greffon. Il serait ainsi possible d'obtenir une amélioration de la fonction rénale prolongée dans le temps, et peut-être une survie plus longue du greffon [77]. De même, l'hypercholestérolémie, l'hypertension

sont moins fréquentes. En revanche, on observe plus souvent une toxicité neurologique et des hyperkaliémies.

Mais le principal effet secondaire du tacrolimus est l'augmentation de l'incidence du diabète après transplantation. En effet, pour une incidence de diabète estimée à 6 % par an avant la transplantation, l'incidence cumulative du diabète après 2 ans de greffe est de 30 % sous tacrolimus, contre 18 % sous ciclosporine [78]. Dans un modèle multivarié évaluant les facteurs de risque de diabète après transplantation, le traitement immunosuppresseur initial par tacrolimus était un facteur de risque significatif (risque relatif 1,53) comme l'origine ethnique, l'obésité et l'infection par l'hépatite C [79]. L'apparition du diabète était en outre, dans cette même étude un facteur prédictif de perte du greffon et de mortalité. Dans une méta-analyse, l'incidence du diabète insulino-requérant après transplantation (tous organes confondus) a été calculée à 10,4 % pour les patients sous tacrolimus, contre 4,5 % pour ceux sous CsA [80]. Des anomalies du métabolisme du glucose en pré transplantation [81], des taux sanguins élevés de tacrolimus dans les premiers jours de la transplantation semblent être corrélés au risque de diabète post-transplantation [82]. Cependant, l'incidence du diabète sous tacrolimus, peut-être diminuée en visant des taux sanguins plus faibles (amélioration des capacités sécrétoires des cellules  $\beta$  pancréatiques) et en diminuant ou arrêtant rapidement les corticoïdes) [83]. Des doses initiales de 0,2 mg/kg/j de tacrolimus voire moins, en visant des taux sanguins inférieurs à 15 ng/ml avec décroissance rapide des corticoïdes, permettent de réduire l'incidence du diabète, en dessous de 10 % [84]. Pour les patients développant cependant un diabète, le passage du tacrolimus à la CsA semble permettre une régression du diabète dans bon nombre de cas [85].

### *III.5) Interactions médicamenteuses*

Elles ne diffèrent pas de celles observées avec la CsA, et sont rencontrées avec les inducteurs et les inhibiteurs du cytochrome p450. Ainsi, les inducteurs du cytochrome p450 (Rifampicine, anticonvulsivants, glucocorticoïdes) diminuent la concentration de tacrolimus, et ses inhibiteurs (antifongiques, inhibiteurs calciques, erythromycine, pamplemousse) l'augmentent.

On note également des interactions dues à la fixation du tacrolimus aux protéines plasmatiques (anticoagulants oraux par exemple), et une potentialisation de la néphrotoxicité du tacrolimus lorsqu'il est associé à d'autres traitements comme les aminosides, l'amphotéricine B.

## IV) LE MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL (MMF)

### *IV.1) Historique*

Le mycophénolate mofétile ou MMF a été introduit en transplantation rénale pour la prévention du rejet aigu à la suite de trois essais cliniques multicentriques, prospectifs en double aveugle, menés presque simultanément à travers le monde ([86],[16],[87]). Il s'agissait des premiers essais cliniques prospectifs randomisés et en double aveugle en transplantation. Le critère primaire était la survenue du rejet aigu ou un critère composite incluant le rejet aigu. Des études préliminaires avaient auparavant montré une certaine efficacité de la molécule dans le traitement du premier épisode de rejet aigu [88] et du rejet résistant aux corticoïdes [89].

L'étude européenne (European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group) sur 491 patients comparait trois bras de traitement chez des patients recevant par ailleurs de la CsA, des stéroïdes, et pas de traitement d'induction : un bras placebo, un bras MMF 2g/j et un bras MMF 3g/j. Le principal résultat était une diminution de l'incidence du rejet aigu prouvé par biopsie dans les deux groupes recevant le MMF (46,4% à 6 mois dans le groupe placebo, 17% dans le groupe MMF 2g/j, et 13,8% dans le groupe MMF 3g/j). Il existait une différence significative sur le critère primaire (combinant rejet aigu, perte du greffon, décès ou autre cause d'échec du traitement), qui n'était observé que chez 30,3% et 38,8% des patients sous MMF 2g et 3g respectivement, contre 56 % des patients du groupe placebo [87].

L'étude américaine (U.S Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group) portait sur 499 patients recevant leur première greffe rénale. Il existait également trois bras avec un bras MMF 2g/j, un bras MMF 3g/j, et un bras contrôle était sous azathioprine. Les patients recevaient une induction par sérum antilymphocytaire, de la CsA et des stéroïdes. Le pourcentage de patients présentant un premier épisode de rejet aigu

diminuait significativement ( $p = 0,002$ ) dans les 2 groupes MMF 2g et MMF 3g (19,8% et 17,5% respectivement) par rapport au groupe sous azathioprine (38%) [86].

L'étude « tricontinentale » (Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group Trial) incluant 503 patients ne différait de l'étude américaine que par l'absence d'induction. Les trois bras étaient par ailleurs identiques (MMF 2g, MMF 3g et azathioprine). L'incidence du rejet aigu à 6 mois (prouvé par biopsie) était à nouveau très inférieure dans les 2 bras MMF (19,7% pour le groupe MMF 2g, 15,9% pour le groupe MMF 3g, 35,5% pour le groupe azathioprine) [16].

Dans ces trois études, les effets secondaires n'étaient pas dans l'ensemble significativement supérieurs chez les patients sous MMF comparés aux autres groupes, bien que toutes trois aient retrouvé une incidence plus importante d'effets secondaires gastro-intestinaux sous MMF. Une analyse groupée de ces trois essais confirmera l'effet bénéfique du MMF pour la prévention du rejet aigu, sans parvenir cependant à mettre en évidence de supériorité de ce traitement en terme de survie du greffon ou du patient [90].

#### *IV.2) Etudes ultérieures, indications actuelles*

La plupart des études faisant suite aux 3 grands essais cités précédemment vont chercher à prouver que le MMF procure un bénéfice à long terme sur la survie, en plus du bénéfice sur la prévention du rejet aigu. Ce but ne sera atteint qu'avec l'étude d'Ojo et al [17] qui analyse en 2000 la survie de la greffe chez 66 774 patients. Il montre que la survie des patients à 4 ans est significativement plus élevée avec le MMF qu'avec l'azathioprine (respectivement 91,4% et 89,9%) et qu'il en est de même pour la survie du greffon à 4 ans (85,6% avec le MMF, contre 81,9% avec l'azathioprine,  $p < 0,0001$ ). Ce bénéfice est de plus indépendant de la survenue d'un rejet aigu [17]. Ces résultats étaient donc fortement en faveur d'une utilisation du MMF sur le long terme.

Le MMF va ensuite être associé à d'autres immunosuppresseurs que la CsA.

Une des premières évaluations de l'association du MMF et du tacrolimus est menée par Shapiro et al, dans un essai incluant 206 patients randomisés entre deux traitements : Tacrolimus/stéroïdes et Tacrolimus/MMF/stéroïdes [91]. Dans le groupe recevant du MMF, l'incidence du rejet aigu est de 27%, significativement inférieure à celle du groupe contrôle (44%). Lors d'une étude multicentrique comparant Tacrolimus/azathioprine, Tacrolimus/MMF 1g/j et Tacrolimus/MMF 2g/j [92], l'incidence du rejet aigu était significativement inférieure pour le bras recevant 2g/j de MMF, par rapport aux 2 autres bras, mais sans conséquence sur la survie (greffon ou patient). L'association Tacrolimus/MMF n'était pas supérieure à celle par CsA/MMF (ou Tacrolimus/azathioprine) pour la prévention du rejet aigu ni la survie dans une autre étude américaine [93].

Des protocoles testant le MMF sans inhibiteurs de la calcineurine sont également mis en place. La combinaison du MMF avec le sirolimus permettrait une meilleure fonction rénale à un an par rapport à l'association CsA/Sirolimus [94]. Dans une étude où les patients recevaient une bithérapie MMF/stéroïdes après induction par Thymoglobulines® (sans inhibiteurs de la calcineurine), de nombreuses diminutions du MMF ont été observées, obligeant souvent à une introduction secondaire de la CsA. Le MMF était débuté à 3g/j dans ce protocole [95]. Dans une cohorte de 32 patients âgés de plus de 50 ans, le MMF à la dose de 2g/j associé à une induction par sérum antilymphocytaire sans stéroïdes ni inhibiteurs de la calcineurine a permis d'obtenir une survie du greffon supérieure à 90% à un an, avec moins de 20% de rejet [96].

Enfin, l'utilisation du MMF en traitement d'entretien après induction par anticorps monoclonaux anti-CD25 est très intéressante. Lorsqu'on compare l'induction par anti-CD25 avec tacrolimus faible dose, MMF et retrait précoce des stéroïdes avec un traitement associant tacrolimus dose standard, MMF et stéroïdes sans induction, cette combinaison anti-CD25/MMF autoriserait l'arrêt précoce des corticoïdes sans augmentation du risque de rejet aigu, permettant en outre l'utilisation de doses plus faibles de tacrolimus, avec une meilleure fonction rénale à un an [97].

### IV.3) Structure, mécanismes d'action

Le MMF est en fait une prodrogue. Il s'agit de l'ester 2-morpholinoéthylque de l'acide mycophénolique ou MPA. L'hydrolyse de cet ester donne donc la molécule active, le MPA produit de fermentation de différentes espèces de *Penicillium*. Le MPA est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH). L'IMPDH est une enzyme critique de la voie de synthèse *de novo* des nucléotides, qui catalyse la formation de nucléotides à base de guanosine à partir d'inosine. Le MPA inhibe donc, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse *de novo* des nucléotides à base de guanine. La prolifération des lymphocytes T et B est essentiellement dépendante de cette synthèse *de novo* des purines, alors que les autres types cellulaires peuvent utiliser la voie *de sauvetage* comme voie métabolique de suppléance pour fabriquer des nucléotides à base de guanosine à partir de guanine. Le MPA a donc un effet antiprolifératif plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules, et est plus sélectif que l'azathioprine.

Il inhibe la prolifération des lymphocytes T en supprimant la synthèse d'ADN, intervenant donc après le signal 3. Le principal mécanisme est la déplétion en deoxyguanosine triphosphate (dGTP) [98]. Il n'inhibe par contre ni la production d'IL-2 ou de son récepteur [98] comme le font les inhibiteurs de la calcineurine, ni l'apoptose des lymphocytes T induite par l'IL-2 [99].

In vitro, le MPA inhibe également la prolifération des lymphocytes B, et la production d'anticorps. La combinaison Tacrolimus/MMF diminue ainsi significativement la production d'anticorps spécifiques du donneur [100], et le MMF a montré son efficacité dans le lupus où il diminue le taux d'autoanticorps.

Le MPA peut aussi diminuer la maturation des cellules dendritiques et leurs fonctions allostimulatrices, restreignant leur capacité de présentation de l'antigène. Un autre effet très important est la diminution de l'expression de molécules d'adhésion et la modification de leur glycosylation sur les lymphocytes et les monocytes et sur les cellules endothéliales. En conséquence, le recrutement des lymphocytes et monocytes dans le

greffon est diminué, ainsi que leur capacité d'adhésion à l'endothélium activé [101], ce qui pourrait jouer un rôle important dans la prévention du rejet aigu et chronique.

#### *IV.4) Cinétique et monitoring*

Le MMF est rapidement absorbé puis transformé en MPA, le métabolite actif. La biodisponibilité est supérieure à 90%, mais le pic atteint en 1 à 2 heures peut-être diminué par la présence d'aliments, de près de 40%. Le MPA est lié à 97% à l'albumine plasmatique. Il subit un cycle entéro-hépatique responsable d'une augmentation secondaire de sa concentration plasmatique 6 à 12 heures après administration. Le MPA est métabolisé par la glucuronyl transférase en glucuronide phénolique du MPA, métabolite inactif, d'élimination principalement urinaire.

Les premières études de pharmacocinétique avaient permis de montrer que l'aire sous la courbe (AUC) était proportionnelle à la dose administrée, et que cette AUC pouvait être de 30 à 40% inférieure en période précoce après transplantation par comparaison à ce qui s'observait plus tardivement [102]. L'absence de corrélation entre la concentration à la vallée ou toute autre valeur prise isolément avec le risque de rejet aigu [103], et la nécessité en conséquence d'obtenir l'AUC ont fait abandonner le monitoring du MMF dans presque toutes les équipes de transplantation, sauf cas particuliers. Cependant, de nombreux facteurs peuvent modifier la cinétique du MMF : l'ethnie (les doses nécessaires sont supérieures chez les Afro-américains), les variations de la fonction rénale, ou l'association avec d'autres traitements, en particulier immunosuppresseurs. Ainsi, les patients recevant de la CsA ont une concentration de MPA plus basse que les patients n'en recevant pas, et cette concentration peut augmenter fortement à l'arrêt de la CsA. Les patients recevant du tacrolimus en association avec le MMF ont des taux de MPA supérieurs à ceux recevant de la CsA. Le tacrolimus interférerait avec le processus de glucuronidation, augmentant la concentration de MPA. Il existerait également des interférences entre MMF et stéroïdes. Les motifs de variation des taux de MPA étant nombreux et l'AUC semblant

corrélée au risque de rejet aigu [104], des modèles ont été développés pour prédire l'AUC à partir d'un nombre limité de prélèvements et rendre le monitoring du MPA réalisable dans la pratique clinique quotidienne. L'équipe de Limoges a ainsi développé un modèle d'absorption biphasique qui semble évaluer de façon fiable l'AUC du MPA à partir de 3 prélèvements (20 minutes, 1 heure, et 3 heures) en utilisant des estimateurs bayésiens [105]. Cet outil serait particulièrement utile et supérieur aux autres modèles dans les 3 premiers mois post-greffe, étant mieux corrélé à l'AUC à cette période (rappelons qu'elle est de 30 à 40% inférieure à ce qui s'observe après 3 mois) [105].

#### *IV.5) Effets indésirables, contre-indications*

Les principaux effets secondaires observés sont digestifs et hématologiques. Sur le plan digestif, la diarrhée est fréquente, rapportée dans certaines études pour jusqu'à 30% des patients. On observe également des nausées, parfois des vomissements, des dyspepsies. Les oesophagites et gastrites vraies sont rares, pouvant aller jusqu'à l'hémorragie digestive. Ces effets sont généralement doses-dépendants, et répondent bien à la diminution des doses. Sur le plan hématologique, bien que le MMF ait une action plus spécifique sur les lymphocytes que l'azathioprine, leucopénie (surtout), anémie et thrombopénie sont assez fréquentes, nécessitant également des diminutions des doses voire des arrêts transitoires.

Concernant les contre-indications, la plus importante concerne la femme enceinte et l'allaitement, contraignant à changer de stratégie immunosuppressive lors d'une grossesse.

#### *IV.6) Interactions médicamenteuses*

En plus de celles déjà signalées avec les immunosuppresseurs, les principales interactions concernent :

- l'aciclovir : l'administration concomitante d'aciclovir et de MMF s'accompagne d'une augmentation des concentrations des deux drogues
- les antiacides provoquent une diminution de l'absorption de MMF
- la cholestyramine et les médicaments interférant avec le cycle entéro-hépatique diminuent l'efficacité du MMF.

## V) LES ANTICORPS POLYCLONAUX : LE SÉRUM ANTILYMPHOCYTAIRE

### V.1) Historique

Les propriétés biologiques des sérums anti-leucocytes sont connues depuis les travaux pionniers de Metchnikoff à la fin du XIX ème siècle.

L'ère moderne des sérums ou globulines antilymphocytaires ou antithymocytaires (abréviation commune : SAL) débute dans les années 50, avec les travaux de Woodruff et Forman [106] qui démontrent qu'*in vivo* le SAL entraîne une déplétion lymphocytaire profonde périphérique (lymphopénie) et tissulaire. Cette déplétion s'associe à une suppression de la sensibilité de type retardée, première action immunosuppressive constatée du SAL.

Le rôle du SAL sur le rejet d'allogreffe est établi au début des années 60, lors d'expériences de greffes cutanées [107]. Il va ensuite rapidement montrer son efficacité dans la prévention du rejet d'allogreffe rénale canine [108], puis humaine, avec en particulier les travaux de Traeger à Lyon [26] [23]. C'est alors le début d'une large utilisation en transplantation rénale et d'organes en général.

## *V.2) Présentation des SAL actuels, indications en transplantation rénale*

Les sérums anti-lymphocytaires sont des bioréactifs, produits par immunisation de lapins ou de chevaux avec des tissus lymphoïdes humains. Les préparations par immunisation de lapins, sont actuellement utilisées majoritairement car elles sont plus efficaces ([109], [66]). Cette supériorité serait en rapport avec une spécificité en anticorps différente dans chaque préparation [110]. Les SAL de cheval gardent une place en seconde intention, en cas d'allergies au SAL de lapin.

Les SAL de lapin sont produits soit à partir de thymocytes fœtaux pour la Thymoglobuline® (utilisée majoritairement aux Etats-Unis), soit à partir d'une lignée lymphocytaire T humaine (lignée Jurkat), pour l'ATG-Fresenius® commercialisée principalement en Europe.

Les indications concernent surtout la transplantation d'organes solides (rein, pancréas, cœur etc.) et la greffe de moelle osseuse. En transplantation rénale, on retient :

1) La prévention du rejet aigu. C'est l'indication principale. Le SAL est utilisé en traitement prophylactique du rejet, principalement cellulaire. Il est administré durant la phase postopératoire immédiate pour une durée qui a diminué au cours des années, afin de limiter les effets secondaires à long terme (lymphomes principalement). Elle est actuellement d'environ 10 jours. C'est ce que l'on appelle classiquement le traitement d'induction. De nombreuses études ont prouvé l'efficacité de cette stratégie depuis les travaux de Traeger [26]. A Nantes, une étude a été réalisée sur des greffés rénaux, en suivant et en ajustant quotidiennement la dose de Thymoglobuline® sur le test des rosettes. L'incidence du rejet aigu cellulaire est alors presque nulle dans les premiers jours de la greffe, lorsque les rosettes restent inférieures à 10 % [111]. Ces chiffres ont été largement confirmés depuis dans notre centre puisqu' actuellement, sur plus de 700 patients adultes greffés rénaux ayant bénéficié d'un traitement d'induction par Thymoglobuline® depuis 1987, on observe un

rejet aigu durant les 15 premiers jours de la greffe chez seulement 2,2 % des patients. Cette prévention hautement efficace du rejet aigu est retrouvée dans toutes les études, et se traduit par une survie du greffon rénal significativement meilleure à 2 ans [112].

Un intérêt majeur de cette stratégie est de pouvoir introduire de façon retardée les inhibiteurs de la calcineurine, potentiellement néphrotoxiques. On peut également greffer sans corticoïdes avec un faible taux de rejet, l'absence de corticoïdes potentialisant peut-être l'effet du SAL [113]. Par contre, combiner absence de corticoïdes et introduction retardée de la ciclosporine semble exposer à une toxicité accrue du SAL (maladie sérique en particulier) [114].

En traitement d'induction, le SAL a ainsi rapidement été préféré à l'OKT3, du fait de résultats comparables voire meilleurs en terme de survie du greffon, avec une bien meilleure tolérance [115].

2) Le traitement du rejet aigu d'allogreffe. Les indications sont beaucoup moins bien définies, et fonctions des équipes. Lors d'un épisode de rejet aigu cellulaire, on utilise en général un traitement par bolus de corticoïdes avec de bons résultats et peu d'effets secondaires. Le traitement par SAL est très efficace lorsque ces rejets sont précoces (entre 80 et 90 % de rémission), mais reste souvent un traitement de deuxième intention en cas de réponse insuffisante ou d'absence de réponse aux corticoïdes. Cette stratégie s'explique par le souhait d'éviter une trop forte immunosuppression en particulier pour les patients ayant reçu un traitement d'induction. En cas de rejet sévère, son utilisation en première intention est à envisager. L'efficacité du SAL dans le traitement du rejet diminue dans le temps, au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la greffe.

### *V.3) Mécanismes d'action*

Plusieurs mécanismes ont été évoqués au fur et à mesure des études, et sont probablement associés pour expliquer l'efficacité de ce traitement. La première hypothèse

était celle d'une cytotoxicité directe avec lyse cellulaire dépendant du complément. Les anticorps composant le SAL se fixent sur le lymphocyte T et sont reconnus par le C1q, ce qui active la cascade du complément, avec lyse du lymphocyte T. On a également attribué un rôle à l'opsonisation par les monocytes et macrophages des lymphocytes reconnus par le SAL et à la cytotoxicité à médiation cellulaire. Ces différents mécanismes entraîneraient une déplétion T rapide, dose-dépendante et durable au moins dans le sang (lymphopénie). La persistance de l'activité immunosuppressive après récupération de la lymphopénie suggérait cependant d'autres mécanismes.

L'analyse des composantes du SAL a confirmé une partie des anciennes hypothèses, tout en en faisant envisager d'autres. L'étude de la globuline antithymocyte de lapin a ainsi permis d'identifier 23 spécificités d'anticorps, la plupart dirigées contre des spécificités antigéniques non T [110]. Des travaux récents ont démontré que la lymphopénie induite par le SAL résultait de mécanismes différents en fonction de la dose. A forte dose, il y a effectivement activation de la voie classique du complément, et lyse des lymphocytes activés ou au repos. A des taux plus faibles, il y a uniquement lyse des cellules activées. Enfin, quelle que soit la dose, le SAL induit *in vitro* l'expression de Fas (CD95) et de Fas-ligand, augmentant l'apoptose des lymphocytes T activés induite par l'interaction Fas/Fas-ligand [116]. Merion et al [117] ont proposé à la même période un mécanisme d'action immunosuppresseur non lié à la déplétion. Le SAL reconnaîtrait plusieurs récepteurs de surface et molécules de costimulation à la surface du lymphocyte T (faisant parfois un pont entre eux ou « cross-linking »). L'engagement simultané de ces différents récepteurs et molécules par le SAL après stimulation antigénique aboutirait à une activation partielle et à un état d'anergie du lymphocyte T.

#### V.4) Posologie, mode d'administration

La dose standard de Thymoglobuline® dans son indication prophylactique (traitement d'induction) est de 1,25 à 1,5 mg/kg/j, pendant 7 à 10 jours, en perfusion réalisée sur une voie centrale ou sur la fistule artério-veineuse. Le suivi du traitement peut se faire sur l'immunophénotypage lymphocytaire (nombre de CD2, CD3 etc.) ou par le test fonctionnel des rosettes. En présence d'érythrocytes de mouton exprimant naturellement la molécule d'adhésion LFA-3 qui interagit spécifiquement avec le CD2 (marqueur pan-T), les lymphocytes T forment des images de rosette (fixation d'au moins 3 érythrocytes). Le pourcentage de cellules formant des rosettes dans une suspension de cellules mononuclées renseigne ainsi sur l'importance de la déplétion T. Dans la pratique de notre centre, un taux de rosettes inférieur à 10 % est associé à une faible incidence de rejet aigu.

Dans l'indication de traitement du rejet aigu, les doses utilisées sont variables selon les équipes, certaines administrant jusqu'à 2,5 mg/kg/j pendant 7 à 10 jours.

#### *V.5) Effets secondaires*

La plupart des effets indésirables sont à rapporter à la nature hétérologue des protéines administrées. Le frisson, la fièvre et des arthralgies diffuses sont assez fréquentes, surtout lors des premières doses. Le tableau est cependant beaucoup moins sévère que ce qui peut-être observé avec l'OKT3. Les manifestations anaphylactoïdes sont rares, avec exceptionnel choc anaphylactique. La maladie sérique est observée dans 10 % des cas environ [118] ; la production d'anticorps antiidiotypes et les dépôts de complexes immuns sont limités par la présence des autres immunosuppresseurs. En cas de maladie sérique sévère, le traitement doit être interrompu. On peut aussi observer des thrombocytopenies, des leucopénies, des anémies.

Il est important de noter que les traitements prolongés ou à trop fortes doses de SAL exposent à une augmentation des complications infectieuses, en particulier virales (CMV), et tumorales (lymphomes) [119].

## VI) LES ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-CD25 OU ANTI-IL2-R

### *VI.1) Historique*

L'interleukine 2 est produite par les lymphocytes T activés, et constitue leur principal facteur de croissance. Il est rapidement apparu que le fait d'empêcher cette cytokine de délivrer son signal serait une voie d'immunosuppression beaucoup plus spécifique en allogreffe que l'utilisation d'anticorps polyclonaux. Dans les années 80, différentes équipes prouvent qu'un anticorps monoclonal dirigé contre la chaîne légère du récepteur à l'IL-2 (chaîne  $\alpha$  ou Tac) peut prévenir efficacement le rejet d'allogreffe chez l'animal [120], [121].

Suivent des études chez l'homme, en particulier à Nantes avec l'anticorps 33B3.1, un anticorps monoclonal xénogénique (IgG2a de rat) dirigé contre la chaîne Tac du récepteur à l'IL-2 humain. Ces études confirment la capacité de prévention du rejet aigu [122], mais ne retrouvent pas d'efficacité dans le traitement du rejet aigu déclaré [123]. Un essai clinique randomisé portant sur 100 patients compare pour la première fois le traitement prophylactique du rejet par les globulines antithymocytaires de lapin à un traitement prophylactique par anticorps 33B3.1 [111]. Les résultats sont très prometteurs, avec un taux de rejet comparable à 90 jours, une survie du greffon et du patient ainsi qu'une fonction rénale à un an similaires dans les 2 groupes. De plus, les complications infectieuses semblent moins fréquentes dans le groupe recevant le 33B3.1. Dans le cas de deuxièmes greffes, l'efficacité du 33B3.1 semble par contre inférieure à celle des globulines antithymocytaires, en particulier du fait d'une immunisation forte contre l'anticorps monoclonal : 70 % des patients développent des anticorps anti-33B3.1 [124]. Cette forte immunisation liée à l'origine xénogénique de l'anticorps va conduire au développement d'anticorps anti-CD25 chimériques et humanisés ([125], [126]).

## *VI.2) Anticorps anti-CD25 actuels et indications en transplantation rénale*

Le basiliximab (Simulect®) et le daclizumab (Zenapax®) ont donc été introduits en transplantation rénale à la suite de deux grands essais thérapeutiques randomisés prouvant leur efficacité dans la prévention du rejet aigu. Dans l'étude sur le daclizumab [125], l'anticorps monoclonal était comparé à un placebo, chez des patients recevant un traitement par CsA, azathioprine et stéroïdes. A 6 mois, le taux de rejet confirmé par biopsie était de 35 % dans le groupe placebo, contre 22 % dans le groupe Daclizumab (différence significative). Le basiliximab était également étudié contre placebo, le traitement comprenant dans les deux groupes CsA et stéroïdes. Le taux de rejet à 6 mois était diminué de 32 % dans le groupe Basiliximab par rapport au groupe contrôle [126]. D'autres études ont par la suite confirmé ces résultats en association avec la ciclosporine et les stéroïdes [127], l'une d'elles retrouvant même une meilleure survie du patient à 6 mois dans le groupe Daclizumab par rapport au groupe placebo, avec moins d'infections sévères [128]. Les anticorps anti-CD25 semblaient par ailleurs diminuer le taux de rejets cortico-résistants avec en conséquence une dose de corticoïdes plus faible à 2 et 4 semaines après transplantation [126].

L'efficacité et la sélectivité de l'immunosuppression par ces anticorps ayant par ailleurs peu d'effets secondaires, ont encouragé leur utilisation sans ou avec de faibles doses d'inhibiteurs des calcineurines. Les résultats de ces études n'apportent pas de consensus actuellement. En effet, lorsque le traitement associe l'induction par anti-CD25 à du tacrolimus, du MMF et des stéroïdes, la diminution des doses de tacrolimus et l'arrêt rapide des corticoïdes semblent possibles sans conséquence sur la survie à un an [97]. En revanche, une étude non randomisée portant sur 98 patients recevant daclizumab, corticostéroïdes et 3g/j de MMF, sans inhibiteurs de calcineurine, a retrouvé un taux de rejet à 6 mois de 48%[129].Le risque de cette stratégie a été confirmé récemment chez des patients sans anticorps anti-HLA et recevant des greffes compatibles dans le locus DR [130]. L'addition de sirolimus à ce traitement pourrait cependant diminuer l'incidence du rejet [129].

De nombreuses études ont comparé SAL et anticorps anti-CD25 en terme d'efficacité et de sécurité d'emploi. Lebranchu et al [131] ont ainsi évalué deux stratégies en première greffe chez des patients non hyperimmunisés : l'une associait basiliximab et CsA introduite dès J0, l'autre ATG et CsA introduite de façon retardée. Les patients recevaient par ailleurs MMF et stéroïdes. Les résultats principaux étaient : un taux de rejet identique dans les deux groupes (8 %), une survie patient et greffon à 12 mois similaires (respectivement 98 et 94 % dans le groupe Basiliximab et 100 et 96 % dans le groupe Thymoglobuline), avec moins d'infections CMV dans le groupe Basiliximab. Concernant le risque tumoral, le fait de recevoir un traitement d'induction est un facteur de risque de survenue de lymphome post-transplantation (RR = 1,78), mais pas de survenue de tumeur solide (RR = 1,07, non significatif) sur une analyse rétrospective de plus de 40 000 patients ayant bénéficié d'une première transplantation [132]. Par contre, il ne semble pas exister de différence que l'induction ait comporté un anticorps anti-CD25 ou du SAL. Ces deux traitements ont également été comparés chez des patients à « haut risque immunologique ». L'étude randomisée multicentrique a été arrêtée prématurément, l'incidence du rejet aigu étant significativement supérieure dans le groupe Basiliximab par rapport au groupe Thymoglobuline [133].

A la lumière de ces résultats, les anticorps anti-CD25 sont actuellement recommandés comme traitement d'induction lors de premières greffes rénale chez des patients non hyperimmunisés. Ils ne doivent pas être utilisés comme traitement du rejet aigu déclaré, n'étant pas plus efficaces dans cette indication que les anti-CD25 xénogéniques [123].

### *VI.3) Structure, mécanismes d'action*

A partir des anticorps monoclonaux xénogéniques dirigés contre le récepteur de l'IL-2, le génie génétique a permis de concevoir les deux anticorps actuellement utilisés à

travers le monde. Le basiliximab est un anticorps chimérique (approximativement 70 % humain, 30 % murin), et le daclizumab un anticorps humanisé (90 % humain, 10 % murin).

Ces deux anticorps sont dirigés contre la chaîne légère  $\alpha$  ou Tac du récepteur à l'IL-2. Cette chaîne est un marqueur d'activation, puisqu'elle n'est produite que sur les lymphocytes T activés qui expriment ainsi un récepteur à l'IL-2 de haute affinité. Au repos, seules les chaînes  $\beta$  et  $\gamma$  sont exprimées à la surface du lymphocyte T, constituant un récepteur à l'IL-2 de moindre affinité. Les anticorps monoclonaux agissent comme antagonistes compétitifs, bloquant la liaison de l'IL-2 à son récepteur de haute affinité. Ils empêchent donc l'IL-2 de délivrer le signal 3 de prolifération permettant la progression vers la phase S du cycle cellulaire en agissant sélectivement sur les lymphocytes T activés. La prolifération des lymphocytes T activés est donc bloquée (et en particulier celle des clones T alloréactifs) sans qu'ils ne soient détruits. En effet, la densité des molécules CD25 à la surface des cellules n'est pas suffisante pour permettre la liaison de C1q et l'activation de la cascade du complément. Ces anticorps ne sont donc pas déplétants, il n'y a pas de délétion clonale. A contrario, ils ne bloquent pas l'apoptose induite par l'IL-2. Enfin, du fait de leur mécanisme d'action, leur effet est limité dans le temps et disparaît lorsque leur concentration devient inférieure à un certain seuil, d'autres cytokines comme l'IL-7, l'IL-15 et l'IL-21 pouvant par ailleurs contourner leur effet bloquant [134].

#### *VI.4) Posologie, mode d'administration*

Les deux anticorps sont d'une utilisation très simple. Le basiliximab est administré en deux doses de 20 mg intraveineux à J0 et J4 de la transplantation, les sites de liaison sur la chaîne  $\alpha$  du récepteur à l'IL-2 étant ainsi saturés pendant 30 à 45 jours. Pour le daclizumab, cinq doses de 1mg/kg sont préconisées, à J0, puis toutes les deux semaines. Aucun monitoring n'est nécessaire.

### *VI.5) Effets secondaires*

Ces produits sont particulièrement bien tolérés, en dehors de rares réactions anaphylactiques et effets de première dose, bien moins sévères qu'avec l'OKT3. Lors des essais cliniques qui ont mené à leur introduction, les effets secondaires rapportés par les patients n'étaient pas supérieurs dans les groupes recevant ces anticorps par rapport aux groupes placebo.

# FACTEURS INFLUANT SUR LA SURVIE DES GREFFONS

## I) GÉNÉRALITÉS

La cause la plus fréquente de perte d'un greffon rénal est actuellement le rejet chronique, également appelé néphropathie chronique de l'allogreffe (CAN = Chronic allograft nephropathy). Sa présentation clinique est insidieuse, avec en général une perte progressive de fonction associée souvent à une protéinurie se majorant et à une hypertension artérielle. Sur le plan histopathologique, les lésions observées ne sont pas spécifiques, mais comportent principalement une glomérulopathie du transplant et une atteinte des capillaires péri-tubulaires avec également fibrose interstitielle et atrophie tubulaire. La CAN serait présente 10 ans après la transplantation chez plus de 50 % des patients[135]. De nombreux facteurs de risque ont été décrits.

## II) FACTEURS INTERVENANT DANS LA GENÈSE DU REJET CHRONIQUE OU DE LA CAN

Le facteur de risque majeur de rejet chronique reste à ce jour l'existence d'un ou plusieurs épisodes de rejet aigu antérieurs. Dans une analyse portant sur 93 934 greffes et cherchant à mettre en évidence les facteurs d'amélioration de la survie des greffons sur un période de 8 ans (1988 à 1996), on constata que la diminution moyenne du risque relatif d'échec de greffe après 1 an était de 4,2 % pour la période, tous receveurs confondus. Elle augmentait à 6,3 % pour les patients n'ayant pas présenté d'épisodes de rejet aigu, mais n'était que de 0,4 % pour ceux qui avaient un tel antécédent [15]. Cependant, tous les épisodes de rejet aigu ne conduisent pas à la genèse d'un rejet chronique. Cela dépend du type, de la sévérité, du nombre et du délai de survenue du rejet aigu par rapport à la greffe. Le rejet vasculaire est ainsi de bien moins bon pronostic que le rejet cellulaire en terme de risque de rejet chronique ultérieur. Les rejets aigus suivis d'une dégradation de la fonction rénale sont plus à risque de rejet chronique que ceux pour lesquels la récupération de la fonction rénale est complète [136]. Les receveurs ayant plus d'un épisode de rejet aigu ont

une survie du greffon inférieure à celles des receveurs ayant un seul épisode de rejet ou n'ayant pas de rejet [137]. Le délai de survenue du rejet aigu semble également très important en regard de la survie de la greffe à long terme : les épisodes de rejet aigu survenant dans les 3 premiers mois ont moins d'effet sur le rejet chronique, que ceux survenant ultérieurement [138]. Dans une étude récente, la survie du greffon à 10 ans (excluant les pertes de greffon d'autres origines que le rejet chronique) était de 94 % en l'absence de rejet aigu, de 86 % en cas de rejet aigu précoce, et de seulement 45 % pour les patients avec un rejet aigu tardif [139]. L'existence de rejets aigus subcliniques peut aussi favoriser le rejet chronique.

La présence d'anticorps anti-HLA en classe I et en classe II reste associée à un risque plus important de rejet chronique, même pour les patients ayant un cross-match négatif en pré-greffe [140]. Les patients porteurs d'anticorps HLA classe I et II rejettent plus facilement les greffes HLA incompatibles [141]. L'existence d'anticorps anti-HLA de novo après transplantation est également corrélée à la survenue du rejet chronique [142]. La compatibilité HLA reste un facteur pronostique important malgré l'existence de nouveaux immunosuppresseurs [143]. Les greffes HLA compatibles ont une survie de 12,4 ans, à comparer à 8,6 années pour les greffes HLA incompatibles [144].

Le retard de reprise de fonction du greffon semble avoir un rôle plus complexe dans la genèse du rejet chronique. Les phénomènes d'ischémie-reperfusion principalement liés à l'ischémie froide peuvent avoir pour conséquence un retard de reprise de fonction, avec déclenchement d'une cascade inflammatoire, une augmentation de la production de cytokines, et une surexpression de molécules d'adhésion et HLA-DR [145]. Lorsqu'on utilise la nécessité de dialyse comme critère de retard de fonction du greffon, il semble exister un risque faiblement augmenté de rejet chronique [140]. Mais, ce critère n'est pas nécessairement le plus pertinent. Une étude réalisée à Nantes par Giral et al [146] utilisant comme paramètre de reprise de fonction le temps nécessaire pour obtenir une clairance de la créatinine supérieure à 10 ml/min selon la formule de Cockcroft, a ainsi retrouvé qu'un délai

supérieur à 6 jours par cette méthode était associé à une survie du greffon à long terme significativement moins bonne qu'un délai inférieur ou égal à 6 jours.

Les receveurs jeunes auraient une tendance plus importante au rejet chronique que les plus âgés . Le rôle de ce facteur semble cependant beaucoup plus difficile à appréhender que le rôle de l'ethnie. Les sujets noirs ont ainsi une demie-vie de leur greffon estimée à 7,2 ans, pour 13,3 ans chez les sujets blancs [15]. Finalement, et cela est sans doute le facteur le plus difficile à évaluer en clinique, la compliance du receveur joue également un rôle très important.

### III) PHYSIOPATHOLOGIE DU REJET CHRONIQUE

La majorité des facteurs de risque que nous venons de détailler est associée à une activation du système immunitaire, et donc à la reconnaissance d'antigènes étrangers du greffon par le receveur. L'importance de la réponse allogénique est le résultat d'une balance entre immunogénicité du greffon, capacité de réponse du receveur, et degré d'immunosuppression. La reconnaissance indirecte pourrait jouer un rôle important dans la genèse du rejet chronique [40]. Les mécanismes mis en jeu par ce type de reconnaissance impliqueraient fortement l'activation des réponses lymphocytaires B et par conséquent la production d'alloanticorps.

L'importance des voies de costimulation dans ces mécanismes commence à apparaître. Les voies B7h-ICOS et CD28-B7 sembleraient toutes deux impliquées dans la genèse du rejet chronique ([147], [148]). Comme elles interviennent toutes les deux dans la production d'anticorps, ces résultats sont en faveur d'un rôle des réponses humorales dans la pathogenèse du rejet chronique.

Le C4d est un des produits de dégradation du composant C4 du complément. Il reste lié de façon covalente au tissu dans lequel il a été activé et est utilisé comme marqueur histologique préférentiel du rejet humoral depuis quelques années. Dans une étude portant sur des biopsies du greffon rénal, 61 % des biopsies des patients ayant un

rejet chronique diagnostiqué sur l'histologie, et 53 % de celles des patients ayant une glomérulopathie du transplant étaient positives pour le C4d [149]. La présence de C4d sur les biopsies de greffon semble ainsi être un facteur de risque indépendant de dysfonction du greffon, l'existence de dépôts de C4d sur les capillaires péri-tubulaires dans les 6 premiers mois après la transplantation étant associée à une survie du greffon inférieure à 1 an [150]. La même corrélation pourrait exister avec les dépôts de C4d glomérulaires.

Le rôle des anticorps anti-HLA est évidemment majeur dans ces réponses humorales, ce qu'illustre la positivité des anticorps anti-HLA anti donneurs 88 % des patients ayant des dépôts de C4d sur leur biopsie (67 %). Les anticorps non dirigés contre des antigènes HLA ont également un rôle, en particulier ceux réagissant avec des composants des membranes basales glomérulaires [151]. La place précise de ces anticorps dans la pathogenèse du rejet chronique reste cependant à identifier précisément.

#### IV) FACTEURS DE PROGRESSION DU REJET CHRONIQUE

Un âge élevé du donneur est associé à une moins bonne fonction rénale à long terme [152], et apparaît même dans certaines études comme un facteur de risque indépendant de rejet chronique [153]. Avoir un donneur de plus de 55 ans augmente le risque de rejet chronique, mais aussi de perte du greffon par une autre cause [140]. Les receveurs de rein de donneurs âgés présenteraient plus souvent des rejets aigus du fait d'une plus grande immunogénicité du greffon [154], liée à l'athérosclérose, la glomérulosclérose, la fibrose interstitielle, et l'hyperfiltration.

La relation donneur/receveur est également importante. Les receveurs de reins de donneurs vivants non apparentés ont une survie à long terme supérieure à celle de receveurs de reins de cadavres ayant une meilleure compatibilité HLA [155]. La perte du greffon par rejet chronique s'observe dans 30 % des greffes de rein de cadavres, contre 16 % des greffes de donneur vivant [156].

D'autres facteurs interviennent à des degrés divers, tels que l'hypertension artérielle, la protéinurie, l'hypercholestérolémie et le tabagisme.

# MATERIELS ET METHODES

## I) CRITÈRES D'INCLUSION DANS L'ÉTUDE

### *I.1) Critères généraux*

Cette étude a porté sur une population initiale de 381 patients adultes (plus de 18 ans) ayant reçu une transplantation rénale dans le service de Néphrologie-Immunologie Clinique-Transplantation du Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes. Après recueil de tous les paramètres nécessaires, l'étude a finalement comporté 323 patients, 58 ayant dû être exclus. Les motifs d'exclusion sont détaillés plus loin. Nous ne nous référerons par la suite qu'aux 323 patients de la population définitive.

Les patients étudiés ont bénéficié d'une greffe rénale isolée (greffes combinées rein-pancréas exclues), réalisée entre le 01/01/1998 et le 31/03/2005, afin d'avoir pour tous un suivi minimal de 12 mois. Il pouvait s'agir d'une première ou d'une deuxième greffe rénale sur cette période, certains patients pouvant donc être inclus deux fois, à condition d'avoir eu deux transplantations sur la période définie. Les troisièmes et quatrièmes greffes n'ont pas été incluses. Le greffon provenait soit d'un donneur décédé (n = 283), soit d'un donneur vivant (n = 40). Le traitement d'entretien administré au début de la greffe devait obligatoirement comporter l'association mycophénolate mofétil-tacrolimus (critère d'inclusion majeur).

### *I.2) Caractéristiques épidémiologiques*

Les receveurs étudiés étaient donc des hommes et des femmes ayant au minimum 18 ans. Il n'y avait pas de limite d'âge supérieure. Concernant les donneurs, il n'y avait ni limite inférieure, ni limite supérieure pour l'âge. Les bigreffes de rein (n = 4) ont également été incluses.

S'ils répondaient aux autres critères, les patients étaient inclus, quel que soit le type de néphropathie initiale. Ils pouvaient être dialysés ou non encore dialysés avant la greffe. Comme précisé plus haut, il pouvait s'agir d'une première ou d'une deuxième greffe. Le donneur pouvait être un sujet en état de mort encéphalique ou un donneur vivant apparenté. Le statut sérologique vis à vis du cytomégalovirus (CMV) était relevé pour le donneur et le receveur, sans intervenir comme critère d'inclusion.

### *1.3) Caractéristiques immunologiques*

Aucune caractéristique immunologique particulière n'était exigée pour les patients de l'étude.

#### *1.3.1) Immunisation anti-HLA :*

L'immunisation anti-HLA est définie par la présence chez le receveur, avant la greffe, d'anticorps (Ac) cytotoxiques dirigés contre les antigènes HLA, de classe I ou II. Cette situation survient dans trois circonstances : la grossesse, une transfusion sanguine préalable, ou bien une transplantation antérieure. Le taux d'Ac anti-HLA est déterminé lors de l'inscription du patient sur la liste de transplantation rénale, puis suivi régulièrement et en particulier après tout événement immunisant. Ce taux est évalué de manière approximative par le « PRA » de l'anglais « panel reactive antibody ». Les techniques utilisées sont : technique de cytotoxicité complément dépendante, ELISA, cytométrie en flux.

Pour notre étude, étaient inclus les patients immunisés et non immunisés, quel que soit le « PRA ». Nous n'avons pas étudié de façon séparée les patients hyperimmunisés (« PRA » supérieur à 80 % anti-T ou anti-B) qui représentaient un nombre de patients trop petit pour une étude statistique ultérieure. Dans l'étude, les patients étaient donc immunisés ( PRA supérieur à 0 en T et/ou en B) ou non immunisés (PRA égal à 0 en T et en B).

### I.3.2) « Cross-match » :

Il s'agit d'un test obligatoire avant la transplantation, test permettant de vérifier l'absence d'immunisation du receveur potentiel contre des antigènes HLA du donneur. La positivité de ce test est, sauf cas particulier, une contre-indication à la greffe (il y aurait alors rejet hyperaigu). Le test est réalisé sur les lymphocytes totaux, et les lymphocytes T et B. Le « cross-match » est effectué avec le sérum du jour de la transplantation, mais également avec des sérums antérieurs (sérums « historiques »), en choisissant les plus informatifs. Il est réalisé à Nantes par technique de cytotoxicité complément-dépendante, ou en cytométrie en flux.

La greffe rénale n'est possible que si le « cross-match » T du jour est négatif. Le « cross-match » T historique positif est autorisé dans certaines situations. Le « cross-match » B positif est autorisé, quel que soit le sérum, sauf si le donneur est porteur d'une spécificité HLA contre laquelle le receveur s'est immunisé (cependant, une étude réalisée à Nantes semble indiquer que la présence d'anticorps anti-HLA de classe II ne doit pas systématiquement contre-indiquer la greffe, en particulier si le « cross-match » B du jour est négatif [157]).

### I.3.3) Compatibilité HLA donneur/receveur :

Le groupage tissulaire du donneur est réalisé par technique sérologique (microlymphocytotoxicité). Pour le receveur, le groupage HLA est effectué par la méthode sérologique pour les antigènes de classe I, HLA-A et HLA-B. Les antigènes de classe II (HLA-DR) sont étudiés, en plus, par une méthode de biologie moléculaire, qui est plus précise. Lors d'une première greffe, aucune compatibilité minimale n'est exigée (greffe possible avec 6 incompatibilités). Par contre, les exigences sont plus importantes en cas de deuxième transplantation. Antérieurement, notre centre exigeait quatre compatibilités. Actuellement, du fait de l'amélioration des traitements immunosuppresseurs, et en tenant

compte de la difficulté d'accès à la greffe pour certains patients, ces exigences ont été diminuées.

#### *1.4) Les traitements immunosuppresseurs*

##### I.4.1) Traitement d'induction

Le traitement d'induction comportait un anticorps monoclonal anti-CD25, le basiliximab (SIMULECT®) administré à la dose de 20 mg en intraveineux à J0 et J4 de la greffe, pour les premières greffes rénales avec ou sans corticoïdes, qui répondaient aux critères suivants : anticorps anti-HLA inférieurs à 25 %, ischémie froide inférieure à 36 heures, crossmatch T négatif. Deux patients ont reçu du Basiliximab pour une deuxième greffe. La première était déjà greffée cœur-poumon et la seconde avait fait une maladie sérique à l'ATG lors de la première greffe. Pour 11 patients, l'anticorps anti-CD25 était du daclizumab (ZENAPAX®).

Les deuxième greffes et les premières greffes dites « non standard » (anticorps anti-HLA > 25 %, ischémie froide > 36 heures, crossmatch historique positif sur les lymphocytes T) recevaient pour traitement d'induction du SAL de lapin (Thymoglobuline®) à la dose de 75 mg / 24h en intra veineux, pendant 7 à 10 jours, avec adaptation des doses sur le test des rosettes. Pour 12 patients, la Thymoglobuline® a été remplacée par du SAL de cheval (Lymphoglobuline®) du fait d'une immunisation préalable au SAL de lapin.

##### I.4.2) Traitement d'entretien

Tous les patients de notre étude devaient avoir un traitement d'entretien associant tacrolimus (Prograf®) et MMF (Cellcept®). C'était le critère majeur d'inclusion. Ce traitement pouvait être associé ou non à des corticoïdes.

Le tacrolimus (FK506) est introduit à la dose de 0,1/mg/kg/j dès le premier jour de la greffe en cas de traitement d'induction par anticorps monoclonal anti-CD25, et entre le premier et le dixième jour si le traitement d'induction comporte du SAL. Le tacrolimus devait être le traitement initial du patient, mais un « switch » vers la CsA ou la Rapamycine, n'excluait pas le patient de l'étude (à condition qu'il n'ait pas eu lieu dans les sept premiers jours de la greffe).

Concernant le MMF, les patients inclus dans l'étude recevaient une dose de 2 g/j durant les quinze premiers jours post-greffe (introduction dès le premier jour de la greffe), suivie d'1 g/j par la suite. La date exacte du passage à 1 g était bien entendu laissée à l'appréciation du prescripteur. Ceci est valable pour les premières greffes avec ou sans corticoïdes, les premières greffes « non standard » et les deuxièmes greffes. Quelques patients de l'étude n'ont cependant pas reçu ces doses, étant inclus dans des protocoles d'étude, ou du fait de caractéristiques individuelles particulières. Ainsi, 7 patients (soit 8 greffes, une patiente apparaissant deux fois dans ce groupe) ont reçu une dose inférieure à 2 g de MMF dès le premier jour de la greffe : dans 4 cas, la raison était l'existence d'un traitement immunosuppresseur en cours avant la greffe (patient déjà greffé d'un autre organe), les 4 autres cas correspondent aux 4 greffes d'octobre 1999, où les patients ont tous reçu 1 g comme dose initiale, sans qu'il n'y ait d'explication particulière. Pour ces 8 greffes, il a été considéré lors de l'étude statistique qu'il existait une diminution du MMF sur la période J0-J15 de la greffe.

Les corticoïdes, lorsqu'ils faisaient partie du traitement d'entretien, étaient administrés à la dose de 1mg/kg dès le premier jour de la greffe, avec baisse de 10 mg tous les 5 à 7 jours, jusqu'à 20 mg, puis par paliers de 5 mg jusqu'à l'arrêt entre le 60 et le 90<sup>ème</sup> jour.

### *1.5) Patients exclus de l'étude*

Sur les 381 patients pour lesquels les données ont été recherchées, 58 ont du être exclus :

- 29 patients parmi la population de départ recevant l'association Tacrolimus et MMF, n'ont pas eu de traitement d'induction. Ils ont donc été exclus de l'étude, car ils ne représentaient pas une population suffisante pour l'analyse statistique.

- 5 patients ont connu un échec précoce (thrombose de la veine rénale, infection du transplant) dans les 7 premiers jours post-greffe, et n'ont pas été retenus.

- pour 24 patients, au moins une donnée était manquante parmi celles retenues comme covariables pour nos modèles multivariés.

## II) MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE

### *II.1) Recueil des données*

Il s'agit d'une étude rétrospective, pour laquelle la base de données a été établie à partir de deux sources principales :

- la première source était un logiciel informatique mis au point dans le service de Nantes et actuellement utilisé par d'autres centres de transplantation en France et à l'étranger. Ce logiciel nommé DIVAT (Données Informatiques VALidées en Transplantation) permet le suivi des patients greffés dans le centre grâce à la saisie au fur et à mesure des données cliniques, immunologiques et des traitements concernant chaque transplantation. Ces données et événements sont consignés soit par les médecins du service au cours des consultations de suivi post-greffe et des hospitalisations, soit par des Assistants de Recherche Clinique. DIVAT a donc permis la construction de la plus grande partie de la base de données de l'étude.

La deuxième source était le dossier du patient qui est constitué du dossier clinique regroupant la biologie, les examens complémentaires, les pancartes et les prescriptions d'hospitalisation, et d'un cahier de greffe dans lequel sont uniquement consignées les observations cliniques.

Pour toutes les données pré-greffe, DIVAT a été la source d'information principale, avec recherche éventuelle dans les dossiers sources pour compléter les données manquantes. En revanche, tous les éléments concernant le suivi post-greffe ont été recueillis en utilisant en parallèle DIVAT et le dossier source du patient, avec donc une double vérification des données. En particulier, toutes les modifications de la posologie du MMF (type de modification, durée, mesures associées) durant la

première année de greffe ont été obtenues à partir des pancartes d'hospitalisation, du cahier du patient et des ordonnances de DIVAT.

## *II.2) Description des paramètres étudiés*

Les paramètres ont été regroupés en trois grandes catégories : paramètres administratifs et démographiques, paramètres pré-greffe et paramètres post-greffe.

### II.2.1) Paramètres administratifs et démographiques

#### Pour le receveur :

- Nom, prénom
- Numéro de greffe, numéro de population, et numéro informatique (IPP)
- Date de naissance et date de greffe
- Age et sexe

#### Pour le donneur :

- Age et sexe

### II.2.2) Paramètres pré-greffe

#### Pour le receveur :

- Taille, poids et BMI (Body Mass index ou Index de Masse Corporelle)

- Maladie initiale regroupée en cause urologique, glomérulopathie ou autre cause
- Date de mise en dialyse, délai entre la dialyse et la greffe (mois)
- Rang de la greffe (première ou deuxième greffe)
- Taux d'immunisation anti-HLA avec :
  - Pic historique d'anticorps anti-T (%)
  - Pic historique d'anticorps anti-B (%)
- « cross-match »
  - T, du jour de la greffe et historique (positif ou négatif)
  - B, du jour de la greffe et historique (positif ou négatif)
- Statut sérologique vis à vis du cytomégalovirus (+ ou -)

Pour le donneur :

- Ischémie froide en minutes
- Relation donneur/receveur (donneur cadavérique ou vivant)
- Nombre d'incompatibilités HLA avec le receveur
- Statut sérologique vis à vis du cytomégalovirus (+ ou -)

### II.2.3) Paramètres post-greffe

Evaluation de la fonction du greffon

- Reprise de fonction du greffon, évaluée par la nécessité d'au moins une dialyse post-greffe, qui définit le retard au démarrage du greffon (delayed graft function ou « DGF »).

- Créatininémie (en  $\mu\text{mol/l}$ ) à un an, puis tous les ans lors du suivi (maximum 8 ans)
- Protéinurie (en g/j) à un an, puis tous les ans lors du suivi (maximum 8 ans)

#### Traitements reçus hors MMF

- Type de traitement d'induction
- Traitement associé par corticoïdes ou non, et si oui, dose de corticoïdes au Mois 1 (M1), M3, M6 et M12 de la greffe
- Dose de Tacrolimus en mg/j à M1, M3, M6 et M12
- Dosage sanguin du tacrolimus (vallée en ng/ml) à M1, M3, M6, M12
- Présence ou non d'un « switch » du tacrolimus vers la CsA ou la Rapamycine, avec doses éventuelles à M1, M3, M6, M12 et dosages sanguins
- Traitements associés : présence ou non d'une prophylaxie de l'infection à cytomégalovirus (valacyclovir, valgancyclovir)

#### Traitement par MMF

- Période de J0 à J15
  - Dose initiale de MMF en g/j (J0)
  - Nombre de modifications (diminution et arrêt) du MMF ,
  - Pour chaque modification :
    - ✓ cause de la modification : leucopénie, anémie/thrombopénie, diarrhée, autres troubles digestifs, infection, ou cause inconnue

- ✓ nombre de globules blancs si la modification est due à une leucopénie
  - ✓ durée et délai par rapport à la greffe
  - ✓ nouvelle dose de MMF en cas de diminution
  - ✓ mesures associées (aucune, introduction de corticoïdes, autres)
- Période de J16 à J365
    - Nombre de modification (diminution et arrêt) du MMF, avec étude des mêmes paramètres que pour la période J0 à J15
  - Dose de MMF à M1, M3, M6, M12
  - Nombre de jours passés à chaque dose de MMF en g (de 0 à 3 g)

#### Rejet aigu

- Nombre total de rejets aigus
- Date et délai par rapport à la greffe
- Classification histologique si disponible
- C4d : négatif, positif, non fait
- Dose de MMF et de corticoïdes au moment du rejet
- Dosage sanguin du tacrolimus (ou de CsA) au moment du rejet
- Type de traitement du rejet aigu (stéroïdes, SAL, OKT3, plasmaphérèses)

#### Infections

- Nombre total d'infections dans le suivi (bactériennes, virales, parasitaires)
- Nombre d'infections bactériennes et type : urologiques, pulmonaires, ORL, septicémies, infections de la peau, autres
- Nombre d'infections virales et type : CMV, herpès, virus varicelle-zona, BK virus, autres
- Nombre d'infections parasitaires et type

#### Survie du greffon et survie patient

- Date éventuelle de retour en dialyse et motif : rejet aigu, dysfonction chronique, autres
- Date éventuelle de décès et cause : cardiovasculaire, infectieuse, néoplasique, et autres
- Pour tous les autres patients : date de dernière nouvelle

### III) MÉTHODES STATISTIQUES

#### *III.1) Données disponibles*

La base de données comptait 381 patients initialement. Nous souhaitons réaliser trois études pour évaluer l'influence des diminutions et arrêt du MMF durant la première année de greffe. La première étude consistait à déterminer les facteurs de risque de survenue d'un rejet aigu. La seconde étude était une analyse de la survie et donc des caractéristiques à risque d'échec de la greffe. Enfin, nous avons voulu déterminer les facteurs de risque d'avoir une créatininémie supérieure à 200  $\mu\text{mol/l}$  à un an de la greffe.

Pour l'étude sur les facteurs de risque de rejet aigu, seuls 323 patients ont été retenus. L'événement dans cette étude correspond à l'apparition d'un rejet aigu (date d'événement : date d'apparition du rejet aigu).

Pour l'étude sur la survie, les 323 mêmes patients ont pu être retenus. L'événement étudié correspond ici à l'échec de la greffe, défini par le retour du patient en dialyse ou par le décès du patient avec un greffon fonctionnel.

Pour ces deux études, le temps de survie est donc défini comme le délai entre la date de greffe et la date de l'événement. En l'absence de survenue de l'événement, ce temps peut-être censuré à droite. Dans l'étude sur la survie, les censures à droite sont constituées des sujets perdus de vue. Dans celle sur le rejet aigu, en plus des sujets perdus de vue, les sujets décédés avant la survenue d'un rejet aigu sont également des censures à droite.

Pour la troisième étude (facteurs de risque de créatininémie supérieure à 200  $\mu\text{mol/l}$  à un an), seuls ont été pris en compte les patients qui avaient une greffe

fonctionnelle à un an. Sur les 323 patients retenus pour les deux premières études, 300 patients ont pu être inclus (23 patients n'avaient pas de valeur de créatininémie à un an). On admet ici l'hypothèse que toutes les créatininémies ont été prélevées à un an exactement. Précisons que contrairement aux deux autres, cette étude n'avait pas pour objectif d'étudier un temps de survie.

### *III.2 Covariables*

Afin de déterminer les facteurs de risque ayant trait aux différentes études, nous avons utilisé des modèles multivariés. Les paramètres influençant la survenue d'un rejet aigu (1<sup>ère</sup> étude) ou la survie des greffons (2<sup>ème</sup> étude) ont été déterminées à partir d'un modèle de Cox. En revanche, l'étude consistant à déterminer les facteurs de risque d'avoir une créatinémie > 200  $\mu\text{mol/L}$  à un an a été basée sur une régression logistique, le temps  $t$  n'entrant pas ici en compte. L'emploi de ces modèles multivariés a nécessité le choix des covariables à tester. Ces variables correspondent à des paramètres recueillis dans la base de données, caractérisant à la fois le donneur, le receveur, et la greffe elle-même. En accord avec la littérature, et afin de respecter l'hypothèse de log-linéarité du modèle de Cox, les covariables suivantes ont été choisies et codées :

- Age, BMI et sexe du receveur
- Age et sexe du donneur, relation donneur-receveur
- Rang de la greffe
- Maladie initiale, Temps entre la dialyse et la greffe
- Ischémie froide
- Retard de la reprise de la fonction du greffon (i.e dialyse post-greffe)
- Traitement d'induction, traitement par corticoïdes
- Incompatibilité ABDR

- Anticorps anti-T et Anticorps anti-B
- Infection CMV
- Variation de MMF durant la première année post-greffe

Pour cette variable, précisons que dans l'étude sur les paramètres influençant la survenue du rejet aigu, le codage a été réalisé différemment. Pour les patients ayant eu un rejet aigu, les modifications survenues après le rejet n'ont pas été codées. Par exemple, un patient ayant eu une diminution de MMF avant un rejet aigu, et un arrêt après ce rejet sera codé comme ayant eu une diminution, et pas un arrêt.

- Rejet aigu. Cette covariable n'a pas été utilisée dans l'étude des facteurs de risque d'apparition d'un rejet aigu, puisqu'elle constituait l'évènement d'intérêt.

### *III.3 Stratégie d'analyse*

#### III.3.1 Modèle de Cox

##### Stratégie univariée

Tout d'abord précisons que toutes les analyses ont été réalisées à partir du logiciel S-Plus 6.0.

La méthode actuarielle de Kaplan-Meier, référence des analyses univariées, a été utilisée pour l'analyse du rejet aigu et de la survie des greffons. Ensuite, l'influence de chaque covariable retenue sur le rejet aigu et sur la survie a été analysée, en recherchant une différence significative par le test du « log-rank » entre deux ou plusieurs courbes de survie, correspondant à la distribution des patients pour le facteur étudié. Les limites de ce type d'approche sont de ne pouvoir prendre en compte qu'une seule variable explicative et de ne pas mesurer son

impact sur l'événement étudié de manière indépendante des autres variables. La réponse à cette question nécessite une approche multivariée.

Le modèle de Cox, dit des risques proportionnels, référence des analyses multivariées, a donc ensuite été utilisé pour déterminer quels paramètres agissent de façon indépendante les uns des autres sur la survenue d'un rejet aigu, et la survie des greffons. Rappelons que les variables à inclure dans le modèle de Cox (stratégie multivariée) doivent toutes satisfaire deux critères. Premièrement, la statistique issue du test du log-rank doit être suffisamment élevée de façon à obtenir une P-value inférieure ou égale à 0,2. Deuxièmement, l'hypothèse de proportionnalité des risques du modèle de Cox doit être satisfaite, ce qui a été vérifié pour chaque covariable.

Les covariables sont toutes soit discrètes, soit continues mais discrétisées par l'attribution de valeurs seuils destinées à établir des populations à risque.

#### Stratégie multivariée

Cette stratégie teste donc la contribution des variables retenues suite à la stratégie univariée. Les covariables ayant un impact significatif sur la survie dans la stratégie multivariée (modèle multivarié semi-paramétrique de Cox) sont celles pour lesquelles le risque relatif est significativement différent de 1 (c'est-à-dire que la valeur 1 n'est pas comprise dans l'intervalle de confiance à 95 % du risque relatif). Ces covariables possèdent donc une P-value inférieure à 0,05.

Après avoir effectué le modèle de Cox sur l'ensemble des covariables retenues suite à la stratégie univariée, on a, suivant une stratégie de sélection descendante, supprimé les covariables n'ayant pas un impact significatif sur la survie, c'est-à-dire celles ayant une P-value supérieure à 0,05. Ce sont ces résultats finaux qui seront présentés et commentés.

### III.3.2 Régression logistique

#### Stratégie univariée

Pour chacune des covariables à tester, on réalise une régression logistique univariée. Les variables à inclure dans le modèle de régression logistique multivariée doivent avoir un seuil de significativité inférieur ou égal à 0,2 lors de la régression univariée.

Pour la même raison que dans le cadre du modèle de Cox, on se soustrait à l'hypothèse de log-linéarité.

### Stratégie multivariée

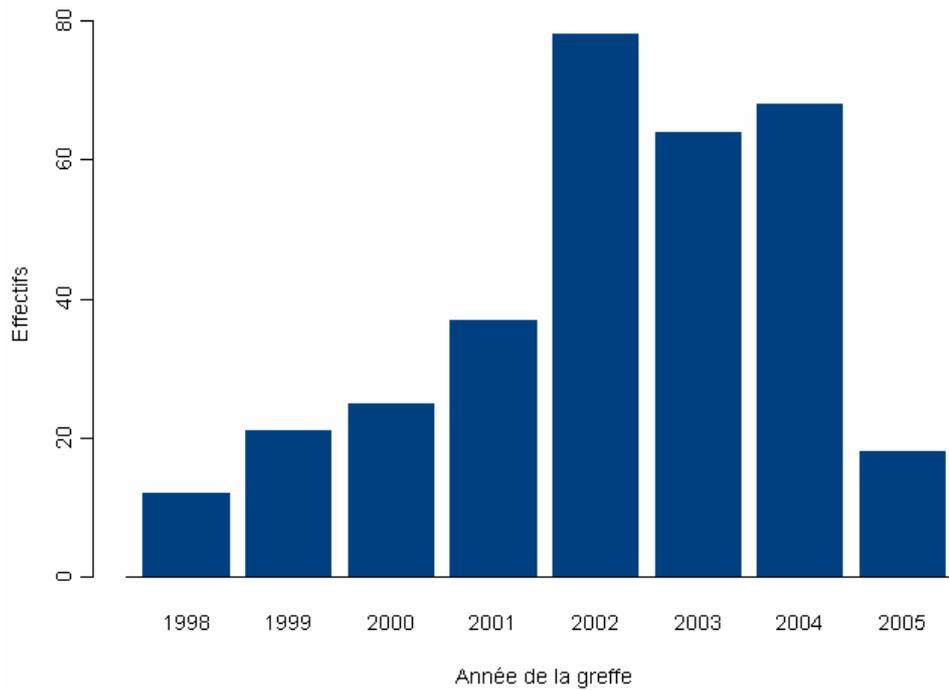
Les covariables ayant un impact significatif sur la survie dans la stratégie multivariée (régression logistique) sont là encore celles qui possèdent une P-value inférieure à 0,05.

Après avoir effectué le modèle de Cox sur l'ensemble des covariables retenues suite à la stratégie univariée, on a, suivant une stratégie de sélection descendante, supprimé les covariables n'ayant pas un impact significatif sur la survie, c'est-à-dire celle ayant une P-value supérieure à 0,05. Ce sont ces résultats finaux qui seront présentés et commentés.

PATIENTS

## I) PARAMÈTRES DÉMOGRAPHIQUES

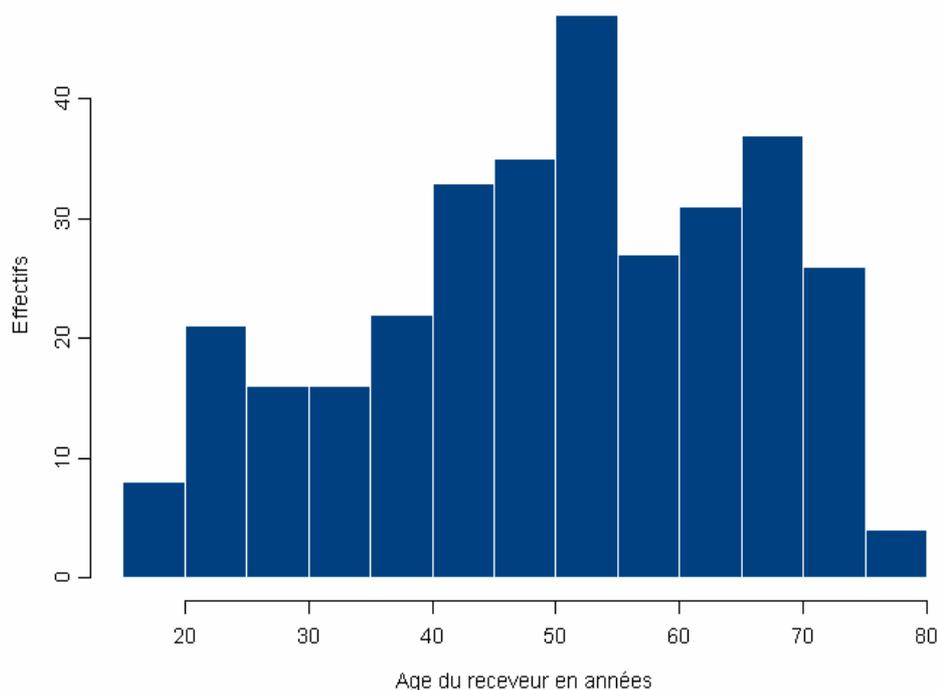
**Figure 2 : Répartition des patients selon l'année de la greffe**



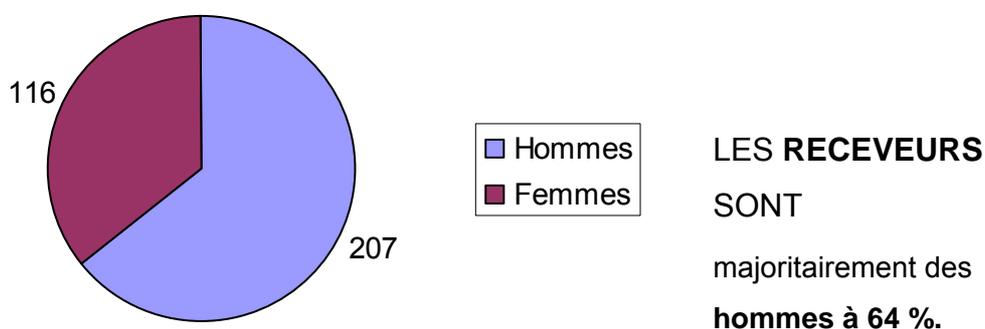
**n = 323 patients, identique pour tous les figures et  
tableaux qui suivent sauf mention contraire**

**Figure 3 : Age du receveur**

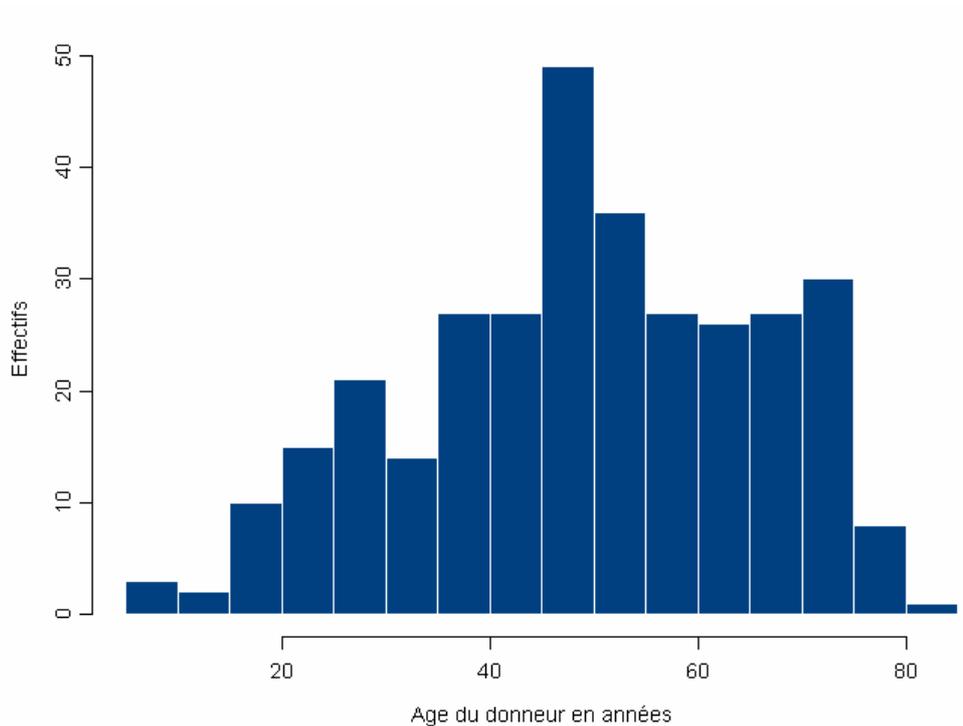
La tranche d'âge la plus représentée est 50-55 ans. **L'âge moyen est de 50,5 ans (médiane 51 ans)**, avec un écart-type de 15,44. L'âge varie entre 18 et 77 ans. 9,3 % des receveurs ont plus de 70 ans.



**Figure 4 : Sexe du receveur**

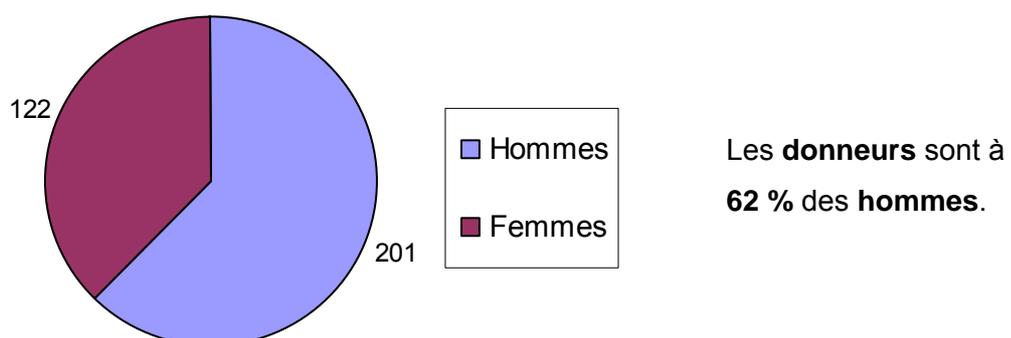


**Figure 5 : Age du donneur**



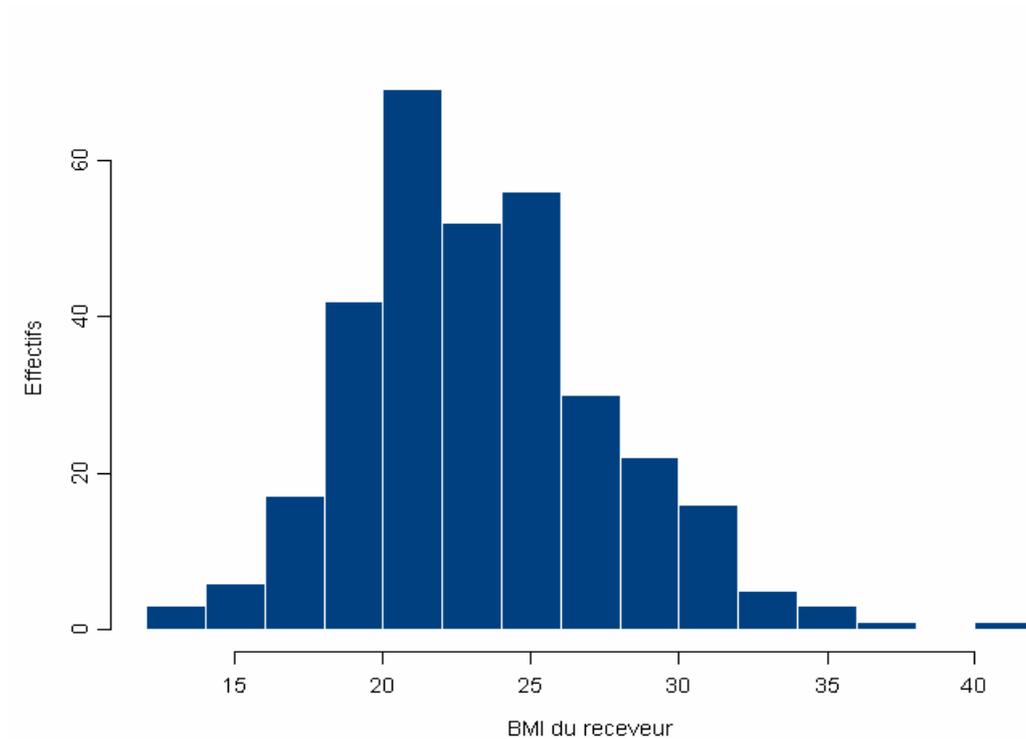
Seuls 26 % des donneurs ont moins de 40 ans et 12 % ont plus de 70 ans. **L'âge moyen est de 49,5 ans (médiane 50 ans)**, avec un écart-type de 16,4. L'âge varie de 5 à 83 ans.

**Figure 6 : Sexe du donneur**



## II) PARAMÈTRES PRÉ-GREFFE CARACTÉRISANT LE RECEVEUR

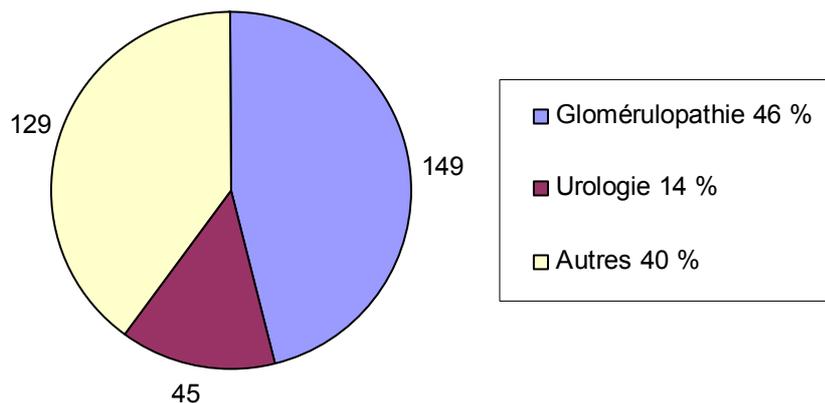
**Figure 7 : BMI du receveur (ou Index de Masse Corporelle)**



Le **BMI médian** est de **23**, avec des valeurs comprises entre 13 et 40.

34 % des patients ont un BMI > 25.

**Figure 8 : Maladie initiale**



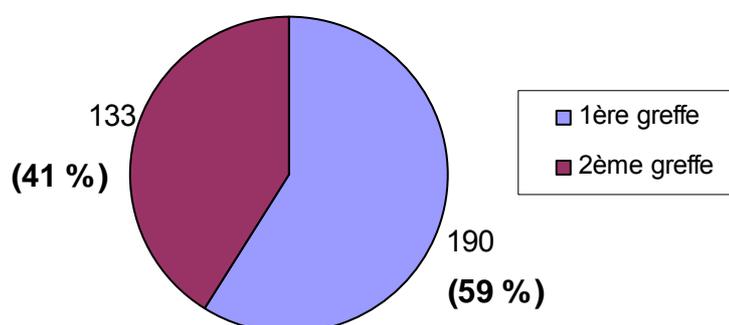
Le diabète a été compté dans les glomérulopathies. Les causes vasculaires sont incluses dans la catégorie Autres (avec les néphropathies interstitielles et indéterminées).

**Tableau 1 : Temps d'attente en dialyse :**

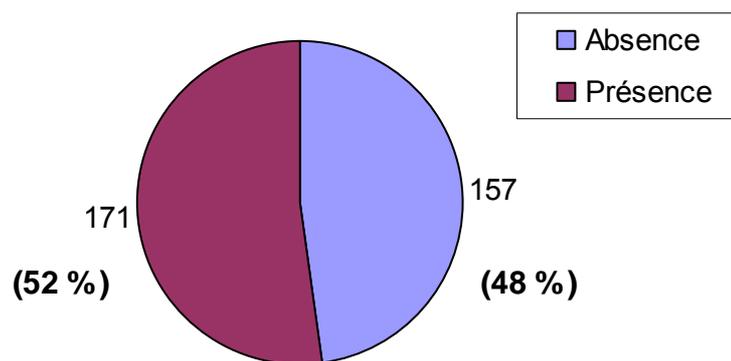
Temps d'attente $\leq$ 1 an	93 (29 %)
Temps d'attente $>$ 1 an	230 (71 %)
<b>Médiane</b>	<b>26,5 mois</b>
Moyenne	40 mois
Ecart type ; IC à 95 %	47 ; [35 – 45]

Parmi les 93 patients ayant attendu 1 an ou moins, 17 n'étaient pas encore dialysés.

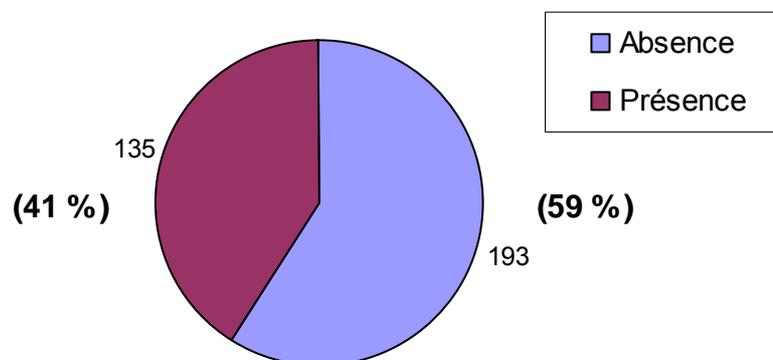
**Figure 9 : Rang de la greffe**



**Figure 10 : Immunisation anti-lymphocyte B**



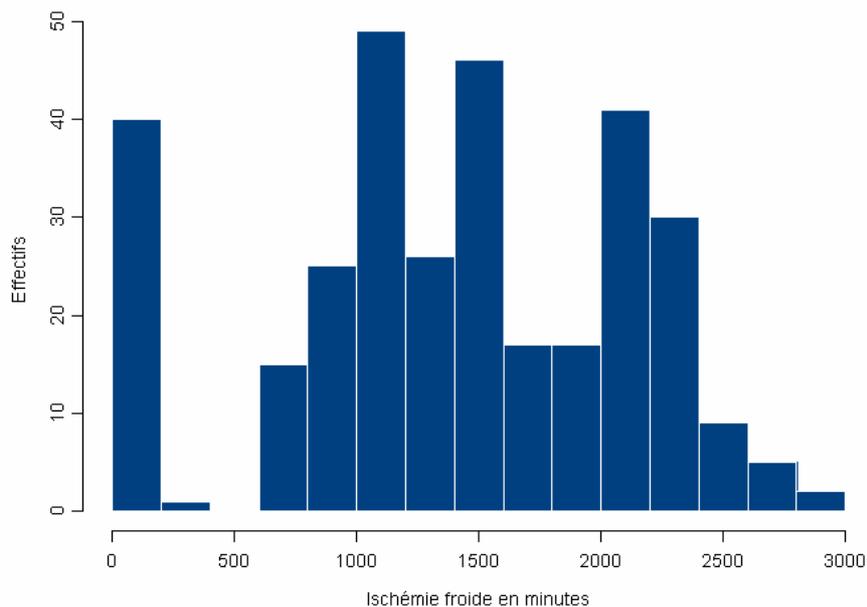
**Figure 11 :** Immunisation anti-lymphocyte T



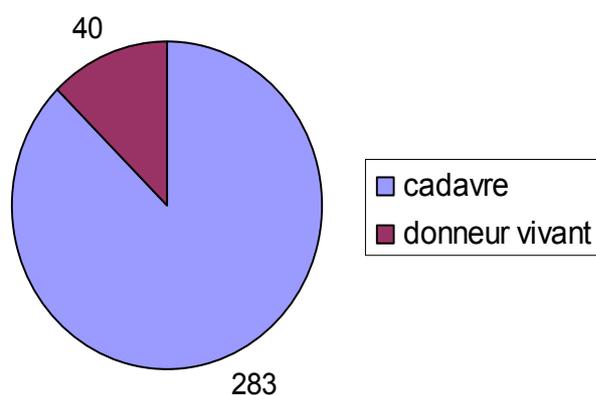
### III) PARAMÈTRES PRÉ-GREFFE CARACTÉRISANT LE DONNEUR

#### **Figure 12 : L'ischémie froide (IF)**

La médiane d'IF est de 1440 minutes (24 h) : 19 % des greffons ont une ischémie supérieure à 2160 minutes (36 h), dont 2 greffons dépassant 48 h.



#### **Figure 13 : Relation donneur/receveur**



Les donneurs vivants représentent 12 % des greffes (16 % des premières greffes et 7 % des deuxièmes greffes).

#### **Tableau 2 : Incompatibilités HLA**

HLA A, B, DR < 2	<b>n = 79, soit 24,5 %</b> 0 : n = 23 (7,1 %) 1 : n = 56 (17,3 %)
HLA A, B, DR > 2 et < 4	<b>n = 198, soit 61,3 %</b> 2 : n = 57 (17,6 %) 3 : n = 89 (27,6 %) 4 : n = 52 (16,1 %)
Inc. HLA A, B, DR > 4	<b>n = 46, soit 14,2 %</b> 5 : n = 34 (10,5 %) 6 : n = 12 (3,7 %)

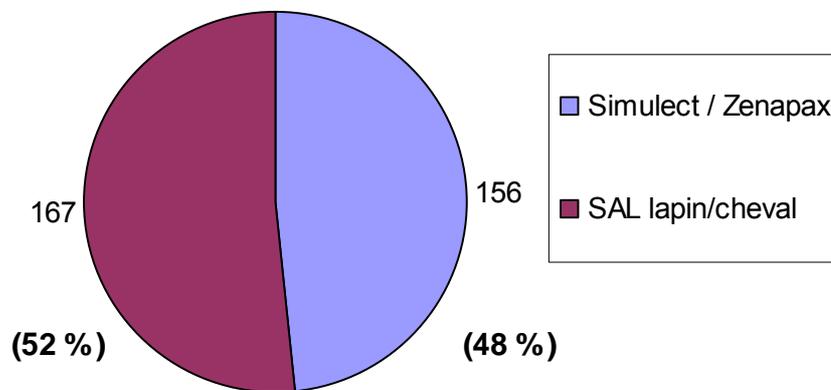
**La moyenne est de 2,75 incompatibilités HLA par patient.** 24,5 % des receveurs ont moins de 2 incompatibilités, 61,3 % entre 2 et 4, et 14,2 % plus de 4.

Pour les deuxièmes greffes, 58 receveurs ont moins de 2 incompatibilités (43,6 %), 64 (48,1 %) entre 2 et 4, et 7 receveurs (5,3 %) ont 5 incompatibilités (0 receveur à 6 incompatibilités bien sûr).

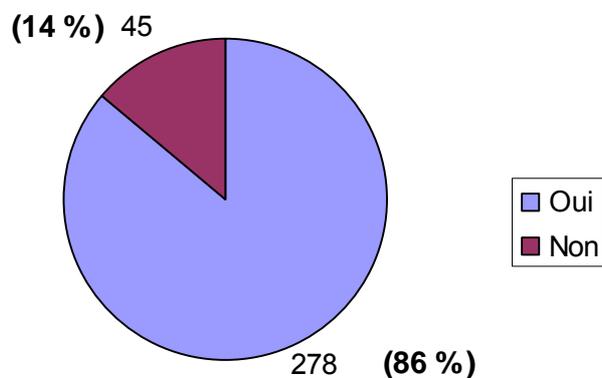
#### IV) PARAMÈTRES CARACTÉRISANT LE TRAITEMENT INITIAL

**Figure 14 : Traitement d'induction toutes greffes confondues**

Toutes greffes confondues, **48 %** des patients ont reçu une induction par un anticorps monoclonal anti-CD25, et **52 %** par du sérum antithymocytaire (ATG). 36 patients (19 %) ont été traités par ATG en première greffe. En deuxième greffe, tous les patients ont reçu de l'ATG, sauf 2 patients qui ont reçu un anti-CD25. Seulement 12 patients ont reçu du SAL de cheval (Lymphoglobuline®).



**Figure 14 : Traitement associé par glucocorticoïdes durant les 3 premiers mois**



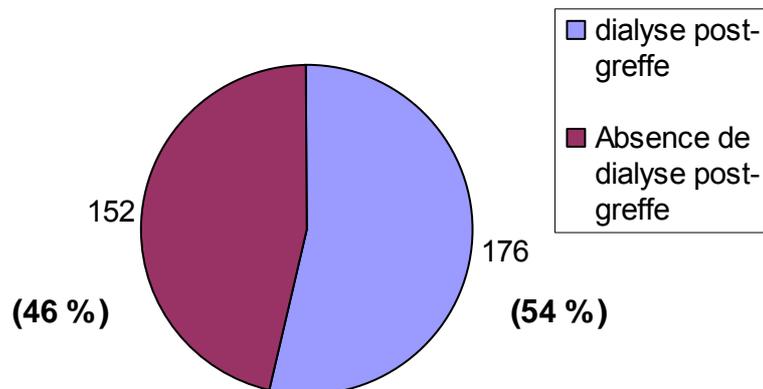
## RESULTATS

## I) RÉSULTATS GLOBAUX

### I.1) Evaluation de la fonction du greffon

#### I.1.1) Reprise de fonction du greffon

**Figure 15 :** Reprise de fonction du greffon



**54 % des patients ont eu au moins une dialyse après la greffe** (1 seule dialyse pour 47 patients). On peut également évaluer la reprise de fonction par le temps nécessaire pour que la clairance de la créatinine du receveur soit  $> 10$  ml/min selon la formule de Cockroft[158]. Avec ce critère, la reprise de fonction est évaluée à 5,97 jours, avec un écart-type de 6,7. La médiane est à 3 jours, avec un minimum à 1 jour, et un maximum à 41 jours. Avec ce critère, 126 patients (39 %) ont eu une reprise de fonction dès le premier jour.

#### I.1.2) Créatininémie

Le tableau 3 illustre la créatininémie durant les 5 premières années.

**Tableau 3 :** Créatininémie ( $\mu\text{mol/l}$ )

Créatininémie à <b>1 an</b> (nombre de patients <b>n =300</b> )	Moyenne = <b>131</b> Ecart-type = 70,4 IC à 95 % = [122,94 - 138,87] Médiane = 118,5
Créatininémie à <b>2 ans</b> ( <b>n = 254</b> )	Moyenne = <b>135</b> Ecart-type = 57,74 IC à 95 % = [127,85 - 142,05] Médiane = 125,5
Créatininémie à <b>3 ans</b> ( <b>n = 174</b> )	Moyenne = <b>130</b> Ecart-type = 47,45 IC à 95 % = [123,21 - 137,32] Médiane = 118
Créatininémie à <b>4 ans</b> ( <b>n = 108</b> )	Moyenne = <b>132</b> Ecart-type = 53,36 IC à 95 % = [122,36 - 142,48] Médiane = 124
Créatininémie à <b>5 ans</b> ( <b>n = 58</b> )	Moyenne = <b>136</b> Ecart-type = 53,96 IC à 95 % = [122,42 - 150,20] Médiane = 127

### I.1.3) Protéinurie

Comme la créatininémie, la protéinurie est stable de 1 à 5 ans. La moyenne à 5 ans est plus élevée, du fait d'une augmentation majeure chez 2 patients ayant ensuite perdu leur greffon. Ce fait est confirmé par la médiane, relativement stable (Tableau 4).

**Tableau 4 : Protéinurie en g/j**

Protéinurie à <b>1 an</b> (nombre de patients <b>n =281</b> )	Moyenne = <b>0,44</b> Ecart-type = 0,87
--	--

	IC à 95 % = [0,34 – 0,54] Médiane = 0,21
Protéinurie à <b>2 ans</b> (n = 236)	Moyenne = <b>0,43</b> Ecart-type = 0,84 IC à 95 % = [0,32 – 0,54] Médiane = 0,18
Protéinurie à <b>3 ans</b> (n = 161)	Moyenne = <b>0,46</b> Ecart-type = 0,64 IC à 95 % = [0,36 – 0,56] Médiane = 0,19
Protéinurie à <b>4 ans</b> (n = 98)	Moyenne = <b>0,45</b> Ecart-type = 0,77 IC à 95 % = [0,3 – 0,6] Médiane = 0,18
Protéinurie à <b>5 ans</b> (n = 55)	Moyenne = <b>0,74</b> Ecart-type = 1,49 IC à 95 % = [0,34 – 1,13] Médiane = 0,24

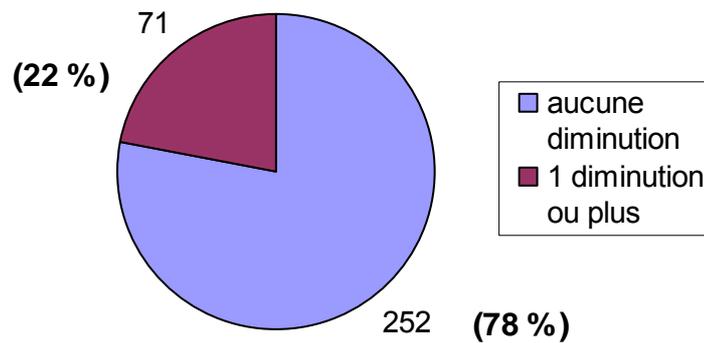
## *I.2) Traitement par mycophénolate mofétil (MMF)*

### I.2.1) Modifications de traitement de J0 à J15

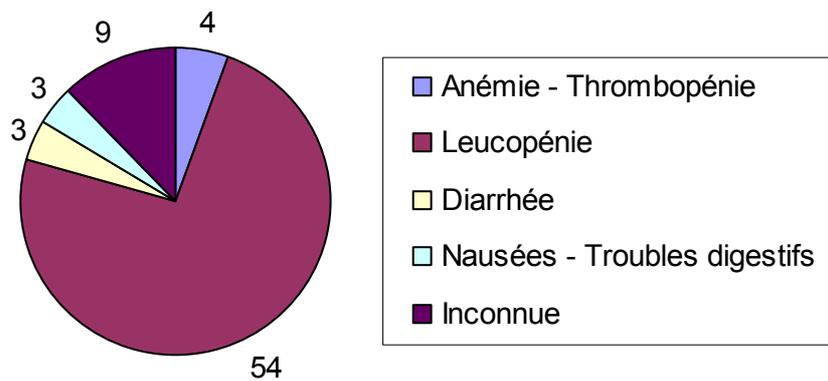
#### I.2.1.1) Diminution de MMF de J0 à J15

La figure 16 montre que 22 % des patients (n = 71) ont eu au moins une diminution de la dose de MMF dans les 15 premiers jours post-transplantation (1 diminution pour 69 patients, 2 diminutions pour 2 patients, 73 diminutions au total). 82 % de ces patients avaient reçu du SAL comme traitement d'induction.

#### **Figure 16 : diminution de MMF de J0 à J15 (en nombre de patients)**



**Figure 17 : Motif des diminutions de MMF (n =73).**

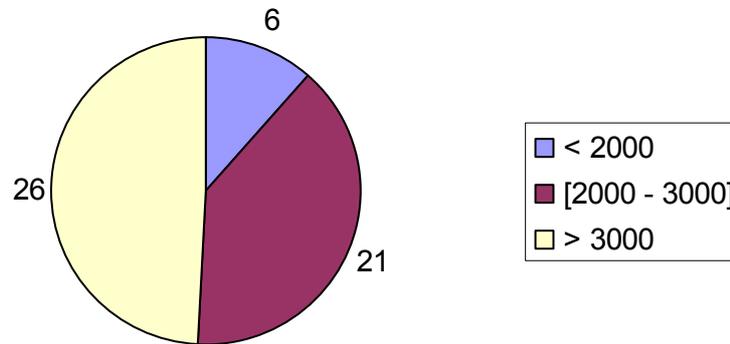


Dans 54 cas (74 %), la diminution du MMF est liée à une leucopénie.

Pour 12 % des patients, l'étiologie est restée inconnue, 5 % avaient une anémie ou une thrombopénie sans leucopénie, 4 % une diarrhée et 4 % des troubles digestifs autres.

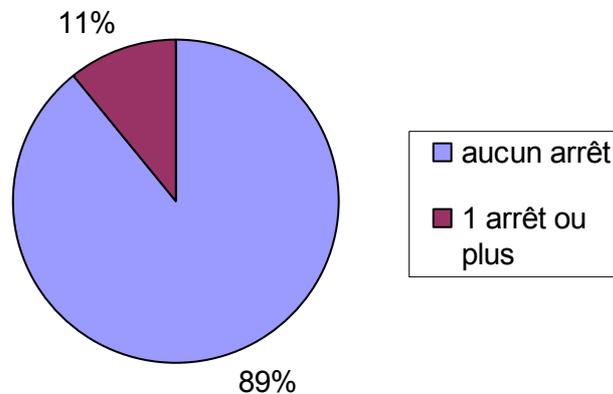
Lorsque le motif de la diminution était une leucopénie, nous avons cherché pour quel nombre de globules blancs (GB) elle intervenait. La moyenne est à 2890 GB/mm<sup>3</sup>, avec un écart-type à 745. (minimum = 1310, maximum = 4540, un seul patient au dessus de 4000). La figure 18 regroupe ces résultats en trois catégories. Le nombre total est de 53 (une donnée manquante).

**Figure 18 : Nombre de GB au moment de la diminution du MMF (n = 53)**



I.2.1.2) Arrêt du MMF de J0 à J15

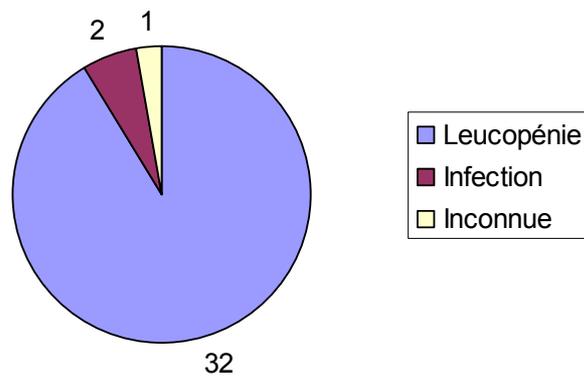
**Figure 19 : arrêt de MMF de J0 à J15 (en pourcentage)**



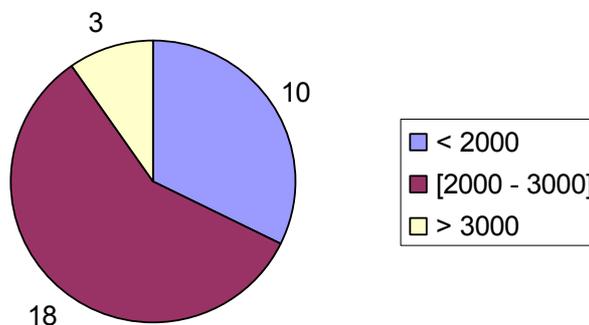
35 patients (11 %) ont **arrêté le MMF entre J0 et J15**. Tous sauf 2 recevaient un traitement d'induction par ATG. Les 2 patients sous Basiliximab ont arrêté le MMF l'un pour une péritonite sévère, l'autre pour une leucopénie, sachant qu'elle était déjà greffée d'un cœur-poumon. 288 patients n'ont pas eu d'arrêt. La figure 20 montre que la **leucopénie est le motif de l'arrêt dans 91 % des cas** (2 infections et une cause indéterminée par ailleurs). Les infections sont comptées à part lorsqu'elles sont le motif principal de la modification

thérapeutique. Une infection associée à une leucopénie est codée pour une leucopénie (cette remarque est valable pour tous les graphes suivants).

**Figure 20 : Motif des arrêts de MMF entre J0 et J15 (n = 35)**



**Figure 21 : Nombre de GB au moment de l'arrêt du MMF (N = 31)**

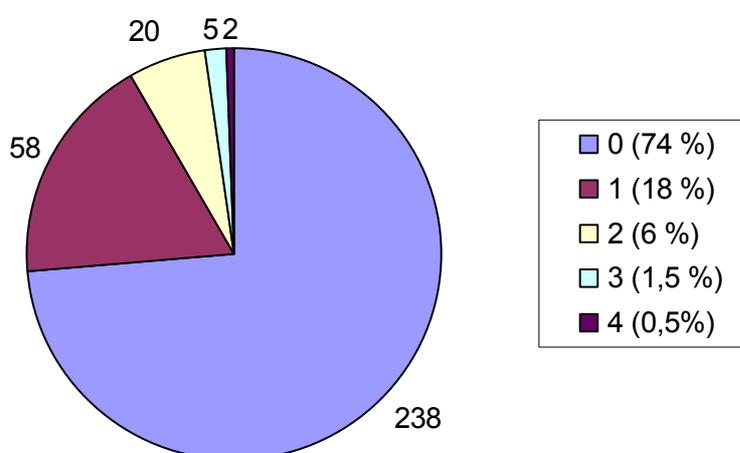


D'après la figure 21, 1 patient sur 3 (10/31) a moins de 2000 GB/mm<sup>3</sup> à l'arrêt du traitement. La moyenne est à 2730 GB/mm<sup>3</sup> (écart-type 712), avec une médiane à 2300 GB/mm<sup>3</sup> (minimum 530, maximum 3580).

## I.2.2) Modification de traitement de J16 à J365

### I.2.2.1) Diminution du MMF de J16 à J365

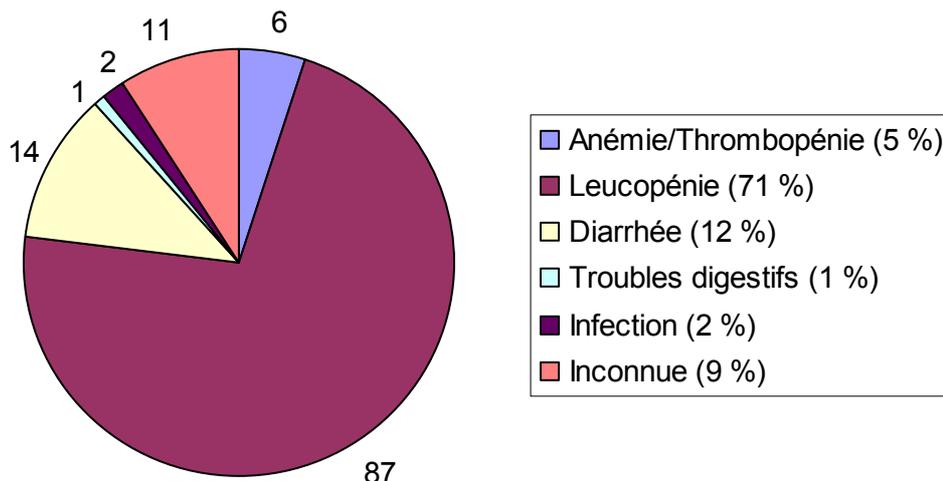
**Figure 22 : Nombre de diminution du MMF de J16 à J365**



85 patients ont eu **au moins une diminution du MMF** entre J16 et J365, soit **26 % de la population de l'étude**. La figure 22 donne la répartition de ces diminutions, le maximum étant de 4 diminutions sur la période (2 patients), pour un total de 121 diminutions. Les motifs de ces diminutions sont exposés dans la figure 23. La **leucopénie est le motif principal à 71 %**, suivi de la diarrhée (14 %), les autres causes représentant 15 % au total.

Sur cette période, il est important de préciser que nous avons comptabilisé comme diminution toute baisse de la posologie de MMF motivée par un effet secondaire, dont nous voulions connaître la fréquence. Le terme de diminution ne signifie donc pas forcément que le patient recevait moins de 1g, bien que cela soit le cas le plus souvent. Ainsi, sur 121 diminutions au total, 90 résultaient en une dose inférieure à 1g. Rappelons que cela n'a en rien modifié l'analyse statistique, pour laquelle bien sûr nous avons considéré que les seules diminutions étaient les doses inférieures à 2g/j avant J15, et 1g/j après.

**Figure 23 : Motifs des diminutions de MMF entre J16 et J365 (n = 121)**

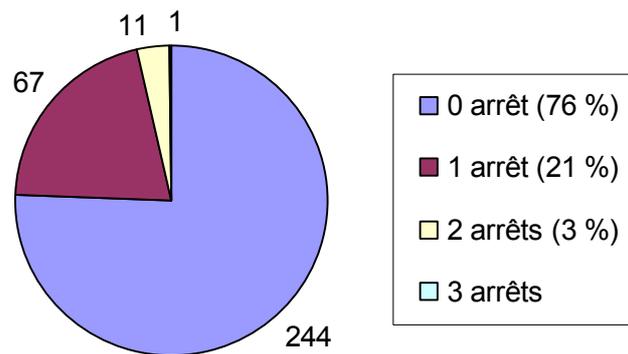


Lorsque la diminution était liée à une leucopénie, les GB étaient en moyenne à 3050/mm<sup>3</sup> (médiane 3100), avec un minimum à 1070 GB/mm<sup>3</sup> (maximum 4850). Enfin, **la diminution du MMF était associée à une augmentation ou réintroduction des corticoïdes dans 11 % des diminutions.**

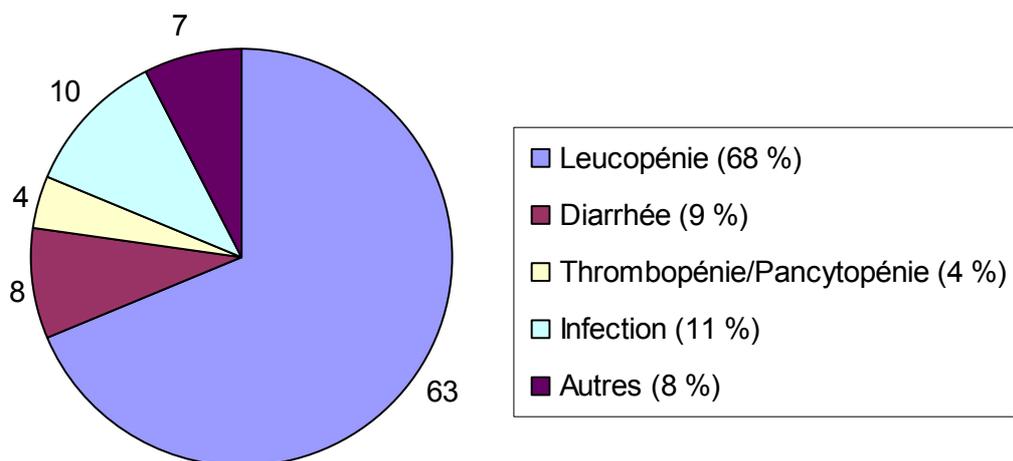
#### I.2.2.2) Arrêt du MMF de J16 à J365

92 arrêts du MMF sur cette période totalisés par 79 patients, soit **24,5 % des patients**. Un seul arrêt pour 67 patients, 2 arrêts pour 11 patients, 3 arrêts pour 1 patient (figure 24). **68 % des arrêts (63/92) sont liés à une leucopénie**, 11 % à une infection, 9 % à une diarrhée (figure 25). Le traitement était arrêté pour un nombre de GB moyen de 2495 (minimum 1300, maximum 3900). **52 % des arrêts s'accompagnaient d'une augmentation ou réintroduction des corticoïdes.**

**Figure 24 : Nombre d'arrêts du MMF de J16 à J365**



**Figure 25 : Motifs des arrêts entre J16 et J365 (n = 92)**



En résumé, si l'on s'intéresse seulement aux modifications de posologie du MMF consécutives à l'apparition des effets secondaires, on obtient :

De J0 à J15 :

- Une diminution pour 22 % des patients, liée dans 74 % des cas à une leucopénie, avec un nombre moyen de GB à 2890/mm<sup>3</sup>
- Un arrêt pour 11 % des patients, en conséquence d'une leucopénie dans 91 % des cas (moyenne des GB à 2730/mm<sup>3</sup>).

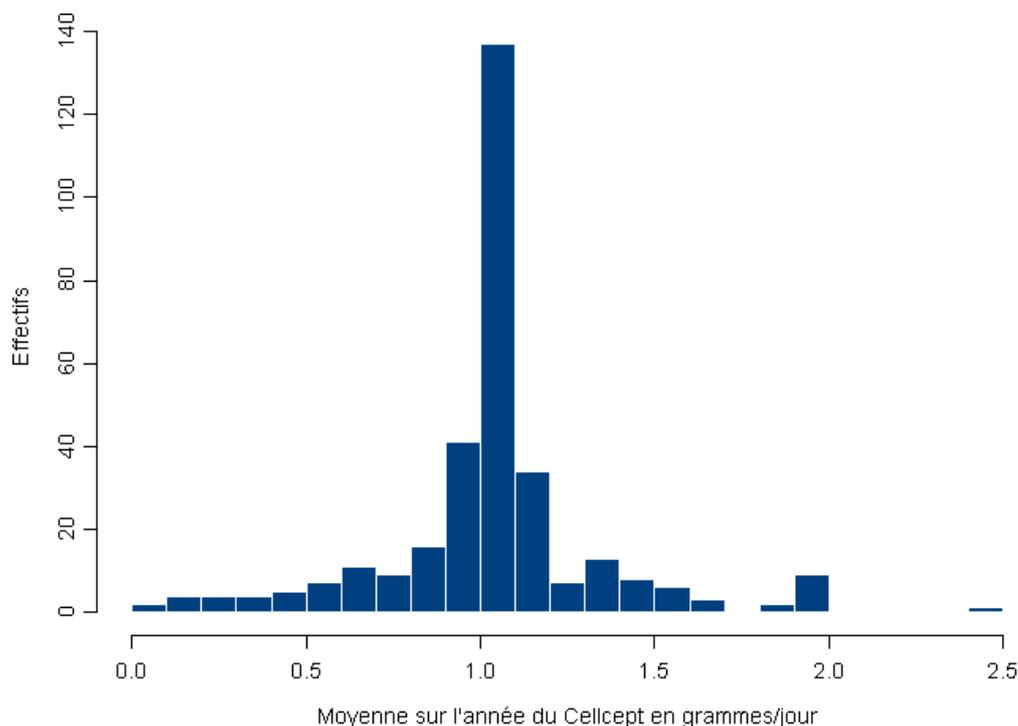
De J16 à J365 :

- Une diminution pour 26 % de la population de l'étude, la leucopénie étant le motif de diminution dans 71 % des cas (diarrhée pour 14 % des patients). La leucopénie moyenne était à 3050 GB/mm<sup>3</sup>.
- Un arrêt a eu lieu sur cette période pour 24,5 % de nos patients. La leucopénie est toujours la cause majeure, à 68 %, avec un nombre moyen de GB beaucoup plus bas (2495/mm<sup>3</sup>). 52 % des arrêts donnaient lieu à une augmentation ou réintroduction des corticoïdes.

I.2.3) Dose de MMF sur les 12 premiers mois

La dose moyenne de MMF reçue par nos patients sur les 12 mois suit la distribution exposée figure 26. La moyenne et la médiane sont de **1,04 g/jour** avec un écart-type de plus ou moins 0,3, et un IC à 95 % compris entre 1 et 1,07. A noter enfin que la médiane est à 17 jours pour le passage de 2 g à 1 g par jour de MMF ( moyenne = 28 jours).

**Figure 26 : Répartition des doses moyennes de MMF sur 12 mois (N = 323)**



### I.2.3.1) Dose de MMF de J0 à J15

Nous avons souhaité ensuite évaluer le temps passé avec une dose de MMF inférieure à la dose du protocole, en séparant toujours les 2 périodes de J0 à J15 et de J16 à J365.

Pour J0 à J15, nous avons compté le temps total passé avec une dose de MMF inférieure à 2g/j, en séparant durée d'arrêt, et durée à dose inférieure à 2g/j mais différente de 0. Les résultats sont regroupés dans le tableau 5. 92 patients ont reçu à un moment une dose inférieure à 2g/j mais différente de 0. Ce nombre est différent de celui de la figure 16 (71 patients avec une diminution du MMF), car nous avons compté ici en plus les patients ayant reçu une dose inférieure à 2g, à la suite d'un arrêt (par exemple, un patient avec un arrêt de 3 jours, reprenant le MMF à 1g/j). La figure 16 ne prenait en compte que les réelles diminutions de dose (par exemple, baisse de 1,5g/j à 1g/j).

**Tableau 5 : Durée moyenne des modifications de MMF de J0 à J15**

0 < MMF < 2 g/j	Moyenne = 7,6 j Médiane = 8 j (min = 1, max = 15) n = 92	Induction par Anti CD25 : 18/92, soit <b>20 %</b> Induction par SAL : 74/92, soit <b>80 %</b>
Arrêt MMF	Moyenne = 4 j Médiane = 3 j (min = 1, max = 11) n = 35	Induction par Anti CD25 : 2/35, soit <b>6 %</b> Induction par SAL : 33/35, soit <b>94 %</b>
Temps total avec MMF < 2g/j	Moyenne = 8,6 j Médiane = 10 j (min = 1, max = 15) n = 96	Induction par Anti CD25 : 19/96, soit <b>20 %</b> Induction par SAL : 77/96, soit <b>80 %</b>

96 patients sur 323, soit 30 % de l'effectif, ont reçu à un moment entre J0 et J15 une dose de MMF inférieure à 2g/j. La durée moyenne avec une dose inférieure au protocole (diminution ou arrêt) est de 8,6 jours, avec une médiane à 10 jours. Dans 80 % des cas, les patients avaient reçu une induction par SAL.

11 % des patients ont dû arrêter le MMF lors des 15 premiers jours. La durée moyenne de l'arrêt était de 4 jours, avec une médiane à 3 jours. Le SAL était le traitement d'induction chez 94 % des patients.

Le SAL est un facteur de risque de modification de dose du MMF par rapport à l'anti-CD-25 aussi bien pour les diminutions que les arrêts (test du Chi-deux hautement significatif avec  $p < 0,0001$  dans les deux cas).

#### I.2.3.2) Dose de MMF de J16 à J365

Le même raisonnement a été suivi pour évaluer le temps passé à une dose inférieure à celle du protocole sur la période J16 à J365, pour les patients ayant eu une modification. On a donc recensé les arrêts et les jours avec une dose inférieure à 1g/j, ceux-ci pouvant faire suite à un arrêt. Les résultats sont regroupés dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Durée moyenne des modifications de J16 à J365**

0 < MMF < 1 g/j	Moyenne = 120 j Médiane = 60 j (min = 2, max = 350) n = 81	Induction par Anti CD25 : 33/81, soit <b>41%</b> Induction par SAL : 48/81, soit <b>59%</b>
Arrêt MMF	Moyenne = 94 j Médiane = 36 j (min = 3, max = 350) n = 81	Induction par Anti CD25 : 32/81, soit <b>40%</b> Induction par SAL : 49/81, soit <b>60%</b>
Temps total avec MMF < 1g/j	Moyenne = 146 j Médiane = 100 j (min = 2, max = 350) n = 119	Induction par Anti CD25 : 50/119, soit <b>42 %</b> Induction par SAL : 69/119, soit <b>58 %</b>

On peut voir que 37 % des patients (119/323), soit plus d'un sur 3, ont eu pendant en moyenne 146j une dose inférieure à 1g/j, avec une médiane à 100j. 81 patients ont eu un arrêt sur la période (ce chiffre diffère de celui de la figure 24, car nous avons comptabilisé ici deux patients dont l'arrêt a commencé avant J15).

Le type de traitement d'induction n'apparaît pas après J15 comme un facteur de risque de diminution ou d'arrêt du MMF (résultat non significatif pour le test du chi-deux).

Les patients présentant des modifications des doses de MMF ne sont pas nécessairement les mêmes sur les deux périodes que nous avons séparées. Aussi, si l'on étudie de façon linéaire la période J0 à J365, on obtient un nombre total de 173 patients ayant reçu à un moment une dose inférieure à la dose du protocole. **53,5 % des patients ont donc eu une diminution ou un arrêt du MMF entre J0 et J365.**

### *1.3) Traitements immunosuppresseurs (hors MMF)*

#### *1.3.1) Glucocorticoïdes (GC)*

**M1**: 18 % des patients ne reçoivent plus de GC. 15 patients les ont arrêtés dès le premier mois (s'ajoutant aux patients greffés sans corticoïdes). La dose moyenne est de 15,9 mg/j pour les patients sous corticoïdes (médiane 15 mg).

**M3**: 59 % des patients ne reçoivent plus de GC. La dose moyenne est de 6,9 mg/j (médiane 5 mg/j) pour les autres.

**M6**: 70 % des patients n'ont plus de GC (dose moyenne = 6,4 mg/j, médiane 5 mg/j pour les 30% des patients encore sous corticoïdes).

**M12**: 77 % des patients, soit plus de 3 sur 4 ont un traitement sans corticoïdes à cette date. Pour ceux qui reçoivent encore des stéroïdes, les doses restent stables comparées à M6, avec une dose moyenne à 6,4 mg/j à nouveau, et une médiane également inchangée (5 mg/j).

### I.3.2) Tacrolimus

**Tableau 7 : Tacrolimus**

	<b>Dose quotidienne (mg/j)</b>	<b>Dosage sanguin (ng/ml)</b>
<b>M1</b>	n = 306 <b>Moyenne = 6,37</b> Ecart-type = 2,93 <b>Médiane = 6</b>	n = 300 <b>Moyenne = 10,15</b> Ecart-type = 3,52 <b>Médiane = 9,8</b>
<b>M3</b>	n = 297 <b>Moyenne = 4,86</b> Ecart-type = 2,75 <b>Médiane = 4</b>	n = 286 <b>Moyenne = 10,01</b> Ecart-type = 3,9 <b>Médiane = 9,6</b>
<b>M6</b>	n = 291 <b>Moyenne = 4,44</b> Ecart-type = 2,62 <b>Médiane = 4</b>	n = 275 <b>Moyenne = 8,52</b> Ecart-type = 3,14 <b>Médiane = 8</b>
<b>M12</b>	n = 288	n = 279

	<b>Moyenne= 4,52</b>	<b>Moyenne = 8,1</b>
	Ecart-type = 2,55	Ecart-type = 3,15
	<b>Médiane = 4</b>	<b>Médiane = 7,7</b>

Le tableau 8 regroupe les doses quotidiennes de tacrolimus et les dosages sanguins résiduels à M1, M3, M6 et M12.

Les doses moyennes de tacrolimus sont de 6,4 mg/j à M1. Elles diminuent à partir de M3, à 4,9 mg/j, puis sont stables ensuite jusqu'à M12.

Pour un dosage sanguin moyen comparable à M1 et à M3, les doses de tacrolimus administrées sont nettement inférieures à M3 par rapport à M1.

On objective deux périodes sur la première année de greffe en terme d'objectifs de taux résiduel. De M1 à M3, la moyenne est d'environ 10 ng/ml, puis au delà de M3, les objectifs diminuent, jusqu'à 8 ng/ml à M12.

A noter que 14 patients ont arrêté le tacrolimus durant la première année (6 pour la CsA, 8 pour la Rapamycine).

#### *1.4) Infections*

216 patients ont présenté une infection bactérienne, virale ou parasitaire durant la totalité du suivi de l'étude, soit **67 % des patients**, pour un total de 603 infections. Ceci représente une moyenne de 1,87 infections par patients. Précisons que les infections urinaires basses, les angines ou autres infections ORL sont incluses dans ce total.

##### *1.4.1) Infections bactériennes*

Un total de 470 infections bactériennes ont été retrouvées, totalisées par 119 patients (**37 % de la population**) se répartissant en :

- 315 infections urinaires (infections urinaire basses, pyélonéphrites), pour 147 patients (minimum 1 infection, maximum 9 infections).
- 62 infections pulmonaires (bronchites nécessitant des antibiotiques, pneumopathies), pour 46 patients.
- 45 infections ORL, pour 36 patients
- 23 septicémies, totalisées par 21 patients, soit une septicémie pour 6,5 % des patients.
- 11 infections dermatologiques (11 patients).
- 11 infections bactériennes d'autre type, dont 2 tuberculoses (0,6 % des patients).

#### I.4.2) Infections virales

120 infections virales sont survenues pendant la durée d'observation, pour 94 patients, soit **29 % des patients** avec au moins une infection virale.

##### CMV :

- 39 maladies à CMV pour 37 patients, soit **11,5 % des patients présentant une maladie à CMV**.
- 100 patients (31 %) étaient donneur négatif/receveur négatif pour le CMV. Seulement 3 ont présenté une maladie à CMV.
- 55 patients étaient donneur positif/receveur négatif, soit 17 %. 29 % ont eu une maladie à CMV.
- 102 patients donneur négatif/receveur positif, soit 32 %. 8 % ont eu une maladie à CMV.
- 66 patients donneur positif/receveur positif, soit 20 %, dont 15 % ont eu un diagnostic de maladie à CMV.

- Sur les 223 patients justifiant d'une prophylaxie (tous sauf les sujets donneur négatif/receveur négatif), seuls 61 % l'ont reçu. Ces patients avaient une tendance à présenter moins de maladie à CMV, sans que la différence ne soit significative par rapport à ceux n'ayant pas de prophylaxie (population de faible taille pour chaque groupe).

Autres infections virales :

- 48 infections herpétiques, pour 40 patients. Aucune infection grave
- 25 infections à VZV (virus varicelle zona), pour 21 patients.
- 6 diagnostics de **néphropathie à BK virus**, soit 1,8 % de la population.
- 4 infections virales d'autre origine.

I.4.3) Infections parasitaires

9 infections parasitaires, pour 7 patients. Parmi celle-ci, 3 aspergilloses, 1 pneumocystose, et 2 candidoses systémiques, les 3 dernières étant des mycoses sans caractère de gravité.

## II) ANALYSE STATISTIQUE DES DÉTERMINANTS DU REJET AIGU

### II.1) Les rejets aigus : caractéristiques

Un total de 28 patients (8,7 %) ont eu un rejet aigu lors du suivi, pour un total de 30 rejets (9,3 %, 2 patients avec 2 rejets aigus). Le tableau 8 illustre les caractéristiques détaillées de ces rejets.

**Tableau 8 : les rejets aigus**

<b>Délai</b> du premier rejet par rapport à la greffe  <b>&lt; 1 mois</b> : n = 13 ( <b>46 %</b> ) <b>entre 1 et 3 mois</b> : n = 4 ( <b>14 %</b> ) <b>entre 3 et 12 mois</b> : n = 5 ( <b>18 %</b> ) <b>Après 12 mois</b> : n = 6 ( <b>22 %</b> )	Moyenne = 207 jours  <b>Médiane= 40 jours</b>
<b>Classification</b>  N = 23, 4 biopsies non exploitables pour une graduation en Banff, 1 patient non biopsié	Borderline : n = 1
	IA : n = 5
	IB : n = 2
	IIA : n = 4
	IIB : n = 1
	Vasculaire (sans précision sur le grade de Banff) : n = 8
Suraigu : n = 2	
C4d si disponible	Non disponible : n = 12 Positif : n = 5 Négatif : n = 11
Dose de MMF au moment du rejet	<b>Moyenne = 1,1g/j</b> (min = 0, max = 2)

Dosage sanguin du FK 506 au moment du rejet (n = 22)	<b>Moyenne = 6,5 ng/ml</b> (min = 0,2, max = 18,5)
Dose de corticoïdes au moment du rejet	<b>Moyenne = 20,2 mg/j</b> (min = 0, max = 70)
Traitement du rejet (total de 28 traitements)	Aucun : n = 1
	Bolus GC : n = 11
	SAL : n = 3
	OKT3 : n = 2
	OKT3 + échanges plasmatiques n = 11

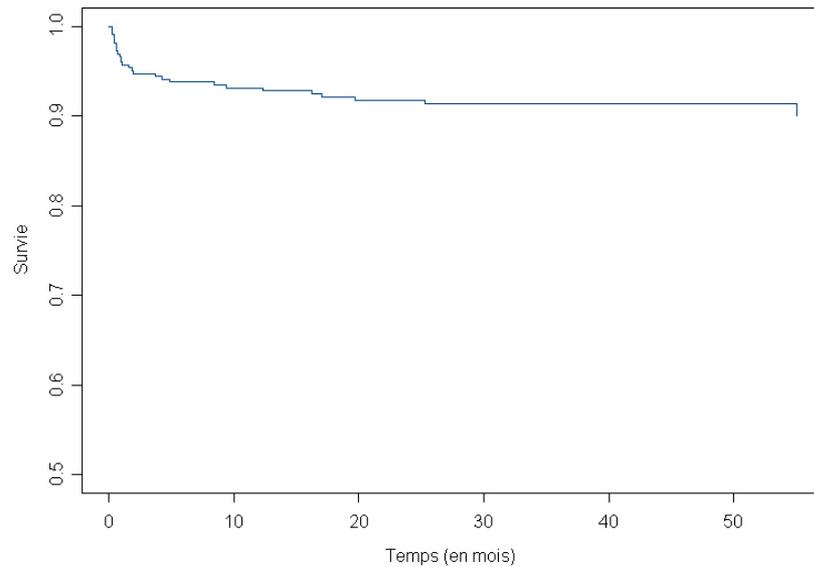
60 % des rejets ont donc lieu lors des 3 premiers mois de la greffe et 50 % même avant 40 jours. Tous ces rejets ont été diagnostiqués sur biopsie du greffon, sauf 1. Cinq biopsies n'étaient pas exploitables pour une graduation en Banff (critères non respectés). Sur les 22 rejets classés, 15 comportaient une atteinte vasculaire (2 rejets « suraigus », 8 rejets « vasculaires », 4 rejets grade IIa, et un rejet grade IIb).

Concernant le traitement immunosuppresseur, la dose moyenne de MMF était conforme à nos protocoles. A titre indicatif, nous l'avons comparé à la dose moyenne de MMF à M1 et à M3 des patients n'ayant pas de rejet. Ces deux dates ont été choisies car la médiane de survenue du rejet était à 40 jours. Les doses ne sont pas significativement différentes à M1 (moyenne de 1,17 g/j pour les patients n'ayant pas de rejet,  $p = 0,72$ ) ni à M3 (moyenne de 0,996 g/j toujours pour les patients n'ayant pas de rejet,  $p = 0,07$ ).

Le taux résiduel de Tacrolimus à M1 et à M3 pour ces mêmes patients est respectivement de 10,26 ng/ml et 10,05 ng/ml. Ce taux est significativement plus élevé ( $p < 0,0001$ ) que celui des patients ayant un rejet aigu (6,6 ng/ml).

## II.2) Analyse univariée

**Figure 27** : Estimation du pourcentage de patients sans épisode de rejet aigu



La méthode de Kaplan-Meier donne 93 % de patients libres de tout épisode de rejet aigu à un an, et une estimation de 90 % à 55 mois, dernière date de rejet aigu relevée dans notre étude (figure 27).

Les résultats du test du « log-rank » pour chacune des 18 covariables testées sont représentées dans le **tableau 9**. Les variables ayant une p value inférieure ou égale à 0,2 en analyse univariée, incluables dans le modèle de Cox, sont représentées en caractère gras.

**Tableau 9 : Résultats du test du log-rank**

Covariable	Modalité	Effectif	Nombre d'événements	Valeur du Chi-deux	P-value
<b>Age du receveur</b>	< 50 ans	142	17	<b>3,2</b>	<b>0,0754</b>
	>= 50 ans	181	11		
<b>Sexe du receveur</b>	Femme	116	14	<b>2,4</b>	<b>0,1210</b>
	Homme	207	14		
BMI du receveur	< 25	214	19	0	0,891
	>= 25	109	9		
Rang de la greffe	1ères greffes	190	14	0,8	0,37
	2ndes greffes	133	14		
<b>Maladie initiale</b>	Glomérulonéphrite	149	13	<b>3,5</b>	<b>0,173</b>
	Urologie	45	7		
	Autre	129	8		
<b>Temps entre la dialyse et la greffe</b>	<= 1 an	93	4	<b>3,1</b>	<b>0,0765</b>
	> 1 an	230	24		
<b>Dialyse post-greffe</b>	Oui	147	19	<b>6,5</b>	<b>0,0106</b>
	Non	176	9		
Traitement d'induction	Simulect ou Zenapax	156	12	0,3	0,573
	SAL cheval/lapin	167	16		
<b>Corticoïdes</b>	Non	45	1	<b>2,7</b>	<b>0,0982</b>
	Oui	278	27		
Incompatibilité ABDR	[0-1]	79	8	1,2	0,538
	[2 - 4]	198	18		
	[5 - 6]	46	2		
PRA-B	Sans	157	11	1	0,324
	Avec	166	17		
PRA-T	Sans	193	14	1	0,277
	Avec	30	14		
<b>Infection CMV</b>	Non	287	18	<b>18,1</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
	Oui	36	10		
Sexe du donneur	Femme	122	8	1,1	0,296
	Homme	201	20		
Relation donneur-receveur	Cadavre	283	24	0	0,836
	Autre	40	4		
<b>Age du donneur</b>	< 50 ans	159	19	<b>3,7</b>	<b>0,0539</b>
	>= 50 ans	164	9		

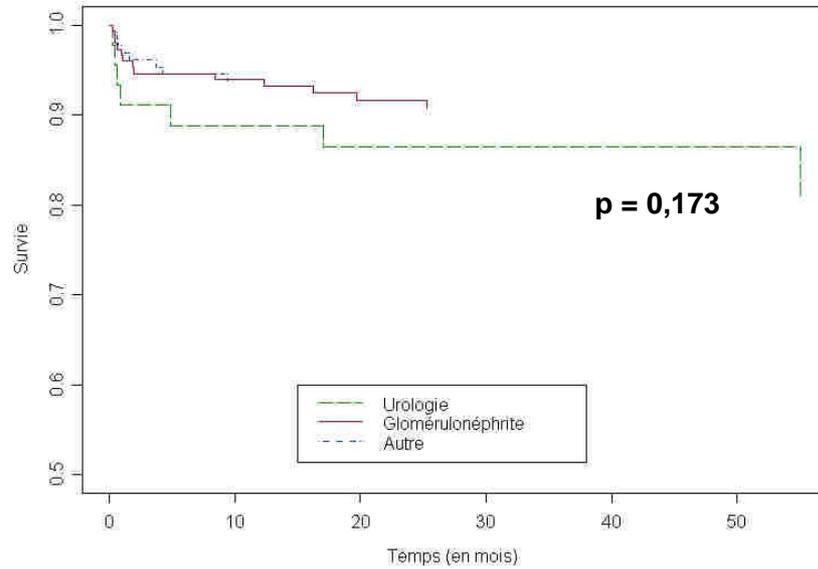
Covariable	Modalité	Effectif	Nombre d'événements	Valeur du Chi-deux	P-value
Variation Cellcept	Stable	156	13	0,8	0,655
	Diminution	71	8		
	Arrêt	96	7		
Ischémie froide	< 24 heures	160	12	0,6	0,43
	>= 24 heures	163	16		

Nous constatons que 8 facteurs sont retenus pour la stratégie multivariée. Tout d'abord, la variable « **Maladie initiale** » a été retenue ( $p = 0,1730$ ). Les patients ayant eu un **traitement par corticoïdes** semblent avoir un risque plus élevé de connaître un épisode de rejet aigu ( $p = 0,0982$ ), tout comme les **receveurs de sexe féminin** ( $p = 0,1210$ ). Un **temps écoulé entre la dialyse et la greffe** inférieur ou égal à 1 an constitue par contre un facteur protecteur ( $p = 0,0765$ ). **L'âge du receveur** et **l'âge du donneur** font partie des facteurs pronostiques : un âge inférieur à 50 ans semble être un facteur de risque de rejet aigu, aussi bien pour le receveur que pour le donneur (respectivement  $p = 0,0754$  et  $p = 0,0539$ ). Deux autres facteurs apparaissent fortement liés au rejet aigu : la **dialyse post-greffe (retard de reprise de fonction)**, et **l'infection CMV** (respectivement  $p = 0,0106$  et  $p < 0,0001$ ). L'ensemble de ces facteurs ont été inclus dans la stratégie multivariée.

Les variations des doses de Cellcept® (MMF) durant la première année post-greffe ne constituent pas un facteur pronostique du rejet aigu ( $p = 0,6550$ ), pas plus que les variables suivantes : BMI du receveur, rang de la greffe, type de traitement d'induction, incompatibilités HLA, anticorps anti T ou anti B, sexe du donneur, relation donneur-receveur, et l'ischémie froide.

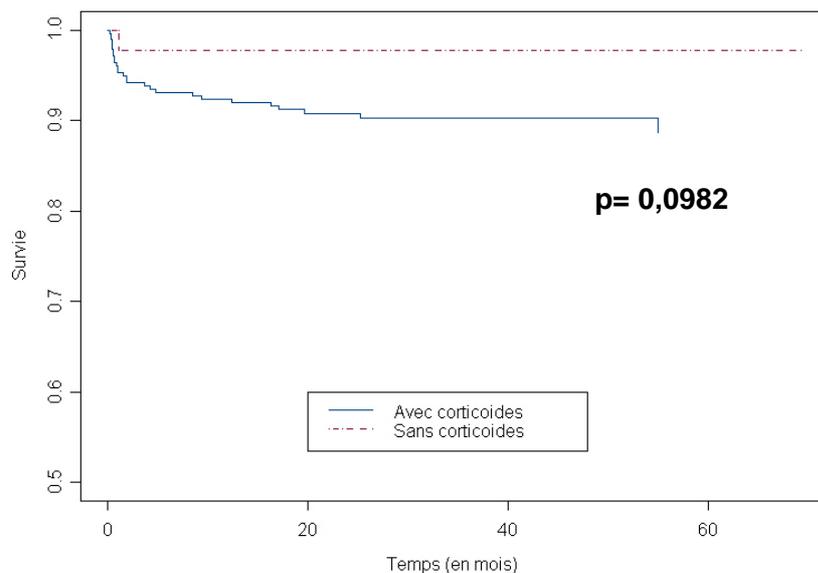
Pour illustrer ces résultats, nous avons tracé les courbes d'estimation de survenue du rejet aigu pour les huit facteurs retenus, et pour les variations du Cellcept.

**Figure 28** : Estimation du pourcentage de patients sans rejet aigu pour la variable « Maladie initiale » selon la méthode de Kaplan-Meier



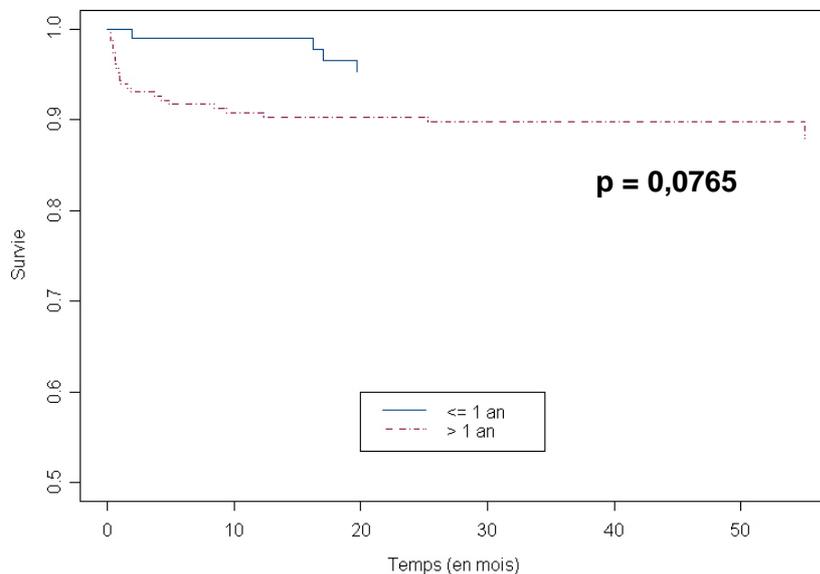
Les patients ayant pour antécédent une maladie urologique ont une tendance à présenter plus de rejet aigu que les deux autres groupes, ce dès le premier mois.

**Figure 29** : Estimation du pourcentage de patients sans rejet aigu pour la variable « corticoïdes »



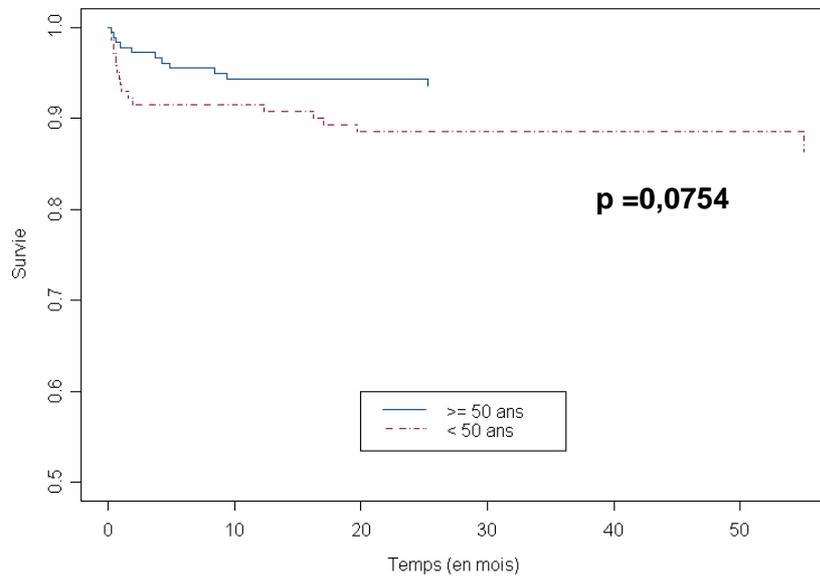
Les patients ne recevant pas de corticoïdes semblent moins exposés au rejet aigu (mais l'échantillon est petit, avec 45 patients dans le groupes sans corticoïdes, contre 278 dans le groupe avec corticoïdes) Comme un seul épisode de rejet aigu a été observé dans le groupe sans corticoïdes, l'hypothèse de proportionnalités des risques n'a pas pu être vérifiée. Ces limites sont donc à prendre en compte pour l'analyse de ce résultat.

**Figure 30 : Estimation du pourcentage de patients sans rejet aigu pour la variable « temps entre la dialyse et la greffe »**



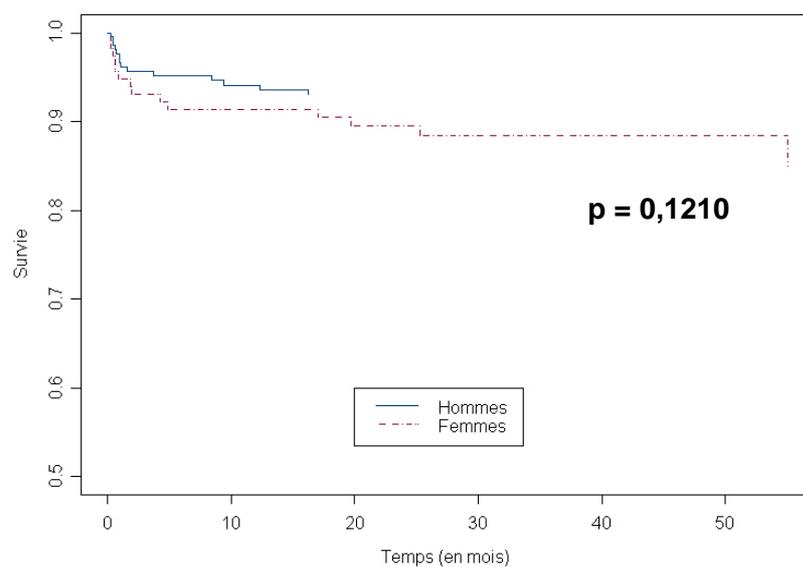
Les patients ayant attendu plus d'un an en dialyse avant la greffe (courbe en pointillés) ont un risque de rejet aigu supérieur à ceux dont l'attente était inférieure ou égale à un an (courbe pleine). Ainsi, 91 % des sujets dialysés pendant plus d'un an avant la greffe sont libres de tout épisode de rejet aigu à 12 mois, à comparer à 99 % pour l'autre groupe (dialysés un an ou moins, dont 17 patients non dialysés). Cette différence est très prononcée, dès le premier mois et jusqu'à 12 mois. Après un an, l'écart entre les deux courbes diminue.

**Figure 31 :** Estimation du pourcentage de patients sans rejet aigu pour la variable « Age du receveur »



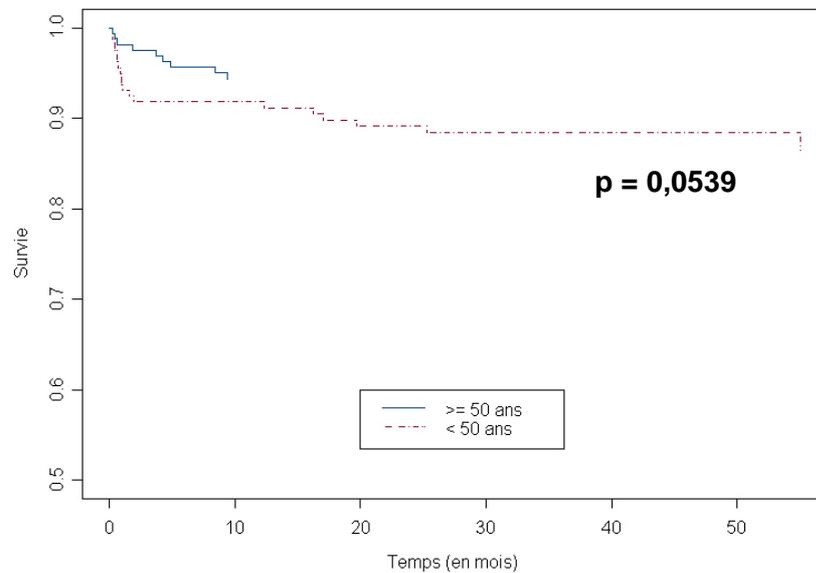
On observe plus de rejet aigu chez les receveurs de moins de 50 ans (92 % n'ont pas présenté de rejet à 12 mois et 89 % à 24 mois) que chez ceux âgés de 50 ans ou plus (94 % libres de rejet à 12 mois et à 24 mois).

**Figure 32 :** Estimation du pourcentage de patients sans rejet aigu pour la variable « sexe du receveur »



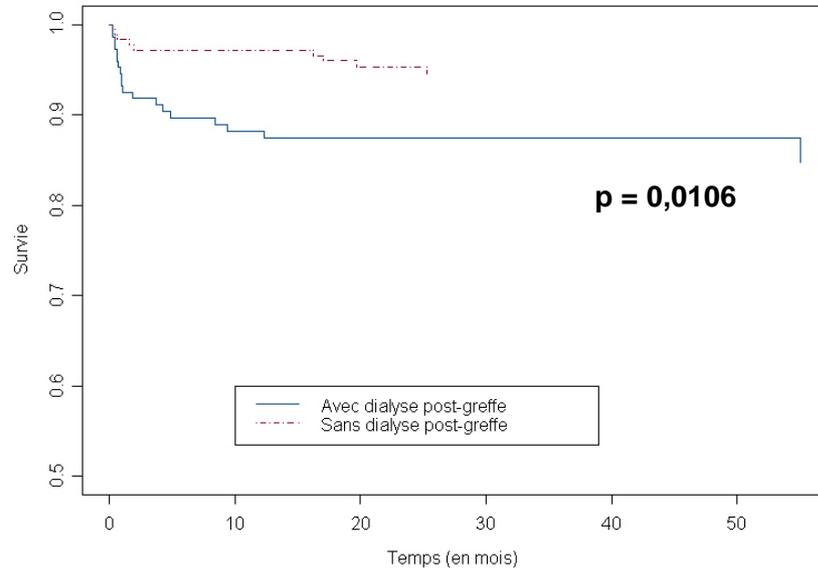
Les receveuses de sexe féminin présentent plus fréquemment des rejets aigus que les receveurs masculins (91 % de receveuses sans épisode de rejet à 12 mois, contre 94 % de receveurs). Cette différence semble cependant peu marquée. Rappelons que le sexe du donneur n'a pas d'influence dans le test du log-rank (cf tableau 7).

**Figure 33 :** Estimation du pourcentage de patients sans rejet aigu pour la variable « Age du donneur »



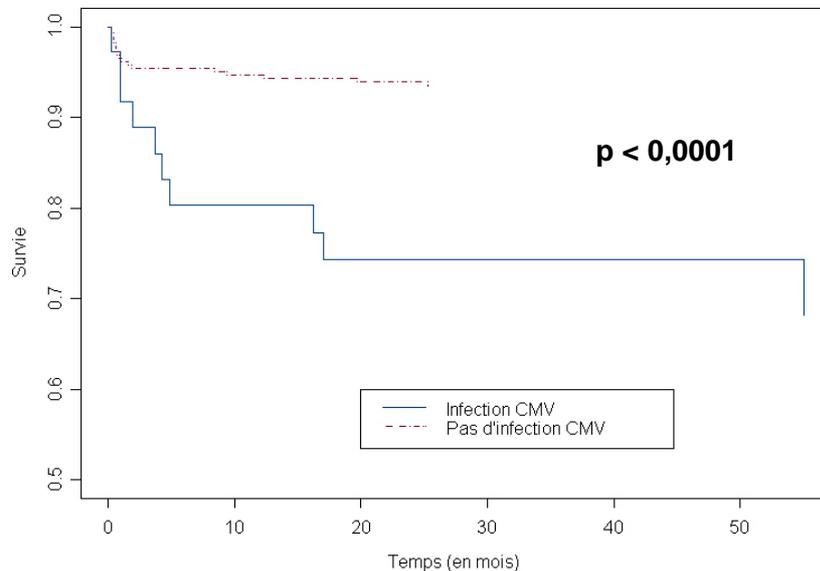
Un âge du donneur inférieur à 50 ans (courbe en pointillé) est associé à un plus fort taux de rejet aigu qu'un âge supérieur ou égal à 50 ans (courbe pleine). Cette différence existe dès le premier mois de la greffe. On retrouve donc la même influence de l'âge que pour le receveur, pour une limite identique (50 ans). Ce résultat est cependant difficile à visualiser, la courbe des donneurs de 50 ans et plus s'arrêtant à 9 mois, date du dernier rejet aigu observé dans ce groupe.

**Figure 34 : Estimation du pourcentage de patients sans rejet aigu pour la variable « Dialyse post-greffe »**



La nécessité de dialyse en post-greffe, définissant la non reprise de fonction rénale, est très fortement liée à la survenue du rejet aigu en analyse univariée. Il existe une différence très significative entre les patients n'ayant pas besoin de dialyse après la greffe, beaucoup moins susceptibles de présenter un rejet aigu (97 % sans épisodes de rejet à 12 mois), et ceux dialysés après la greffe (88 % sans épisodes de rejet aigu à 12 mois). Cette différence s'observe bien que notre critère de retard de reprise de fonction inclue probablement quelques patients dialysés pour un problème de surcharge ou d'hyperkaliémie, sans véritable retard au démarrage du greffon.

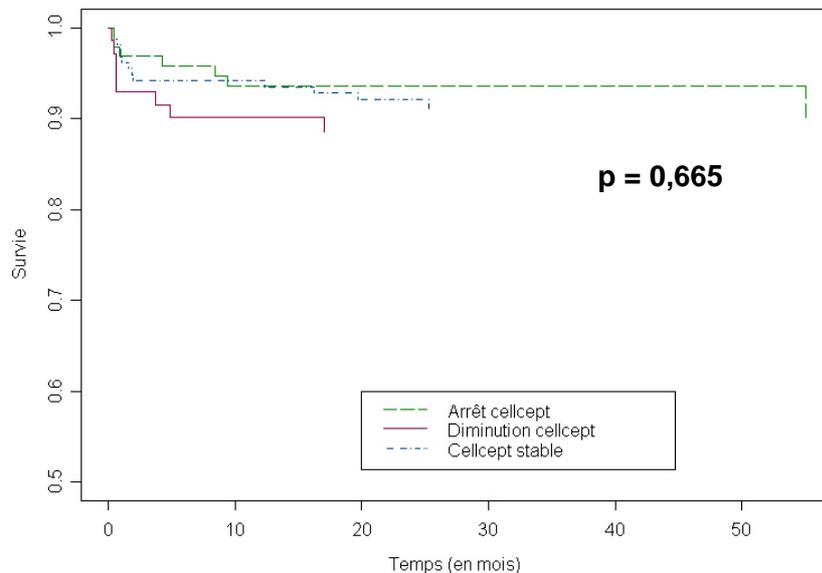
**Figure 35 : Estimation du pourcentage de patients sans rejet aigu pour la variable « Infection CMV »**



En analyse univariée, l'infection CMV est la variable la plus fortement liée au rejet aigu. Il est nécessaire cependant de préciser que sur les 10 patients ayant présenté à la fois une infection CMV et un rejet aigu, 4 ont fait l'infection CMV avant le rejet, 4 diagnostics de CMV ont été faits moins d'un mois après le rejet (moins d'une semaine pour 2 d'entre eux), et les 2 dernières infections ont eu lieu plus d'un mois après le rejet. Il n'était pas justifiable pour nous d'utiliser la même méthode que pour le MMF, c'est à dire de coder « pas d'infection CMV » les patients pour lesquels le diagnostic de rejet aigu précédait celui d'infection CMV de seulement quelques jours. On ne peut pas exclure en effet dans ces cas une infection CMV en cours avant le rejet et intervenant dans sa genèse, mais non détectable cliniquement, devenant accessible au diagnostic seulement après la majoration de l'immunosuppression pour traiter le rejet. Plutôt que de parler de facteurs de risque, nous ne pouvons donc conclure qu'à une forte association CMV-rejet aigu. Avoir une infection CMV est fortement corrélé au rejet aigu ( $p < 0,0001$ ). Le pourcentage de patients libres de tout épisode de rejet aigu est de 80 % à 12 mois et 74 % à 24 mois dans le groupe

« infection CMV », très inférieur à celui du groupe sans infection CMV (95 % à 12 mois et 94 % à 24 mois).

**Figure 36 : Estimation du pourcentage de patients sans rejet aigu pour la variable « Variation de Cellcept »**



Les 3 courbes correspondant aux 3 groupes du Cellcept® (MMF) sont superposables. Il n’y a pas de différence significative en termes de risque de survenue d’un rejet aigu selon que le Cellcept soit stable, diminué ou arrêté. A 12 mois, le pourcentage de sujets libres de tout épisode de rejet aigu est de :

94 % dans le groupe « Cellcept stable »

90 % dans le groupe « Diminution Cellcept »

94 % dans le groupe « Arrêt Cellcept »

Les modifications des doses de MMF lors de la première année après la transplantation ne sont donc pas des facteurs de risque de survenue du rejet aigu dans notre étude et ceci qu’il s’agisse d’une diminution ou d’un arrêt du MMF ( $p = 0,665$ ).

### II.3) Analyse multivariée : modèle de Cox

**Tableau 10 : Paramètres du modèle de Cox final**

	Coefficient	Risque Relatif	IC à 95 %	P-value
Age du donneur	-1,09	0,34	[0,15 ; 0,76]	0,0087
Dialyse post-greffe	1,21	3,37	[1,50 ; 7,56]	0,0033
Infection CMV	1,57	4,81	[2,21 ; 10,45]	< 0,0001

Le tableau ci-dessus présente les résultats du modèles de Cox. Ce modèle est constitué des trois seules variables influant significativement sur la survenue d'un rejet aigu avec une stratégie multivariée, c'est à dire indépendamment les unes des autres. On constate que le fait de recevoir un greffon provenant d'un donneur âgé de 50 ans ou plus constitue un facteur protecteur vis-à-vis du rejet aigu, en comparaison avec un donneur plus jeune : **RR = 0,34 et p = 0,0087.**

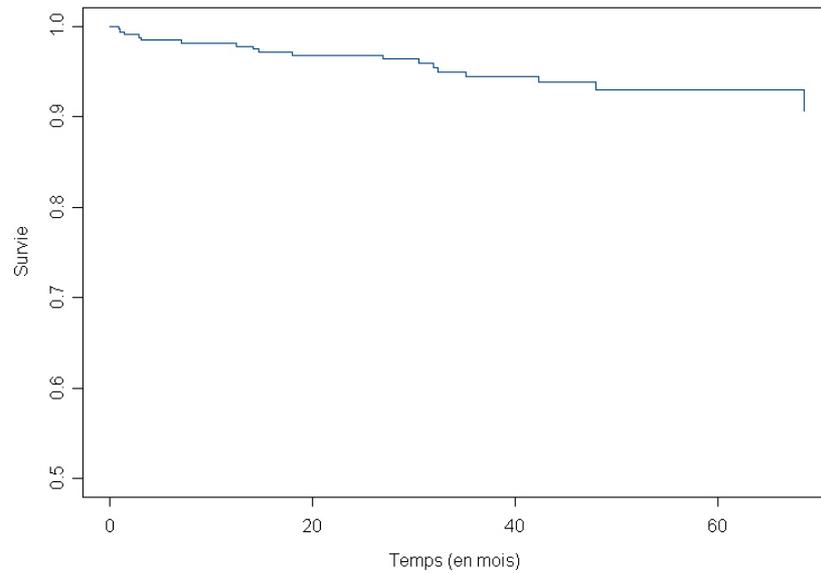
Le retard de reprise de fonction du greffon, défini par le recours à la dialyse après la greffe, est très fortement lié à la survenue du rejet aigu. Ainsi, les receveurs ayant été dialysés après la greffe ont un risque relatif de rejet aigu 3,37 fois supérieur (IC = [1,50 ; 7,56]) à celui des patients qui n'ont pas eu de dialyse (p = 0,0033).

Le dernier facteur fortement corrélé au rejet aigu est l'infection CMV. La présence de cette infection est associée à un risque relatif de rejet aigu de 4,81 par rapport aux individus n'ayant pas fait d'infection CMV (p < 0,0001). Nous ne parlerons pas de l'infection CMV comme d'un facteur de risque de rejet aigu « stricto sensu », du fait des limites que nous avons exposées précédemment. La puissance de l'association laisse cependant penser que même en ne comptant dans le groupe infection CMV que celles diagnostiquées avant le rejet ou dans la semaine suivant le rejet, l'infection CMV resterait liée à la survenue du rejet aigu.

### III) ANALYSE STATISTIQUE DES DÉTERMINANTS DE LA SURVIE

#### III.1) Survie des patients et des greffons de l'étude :

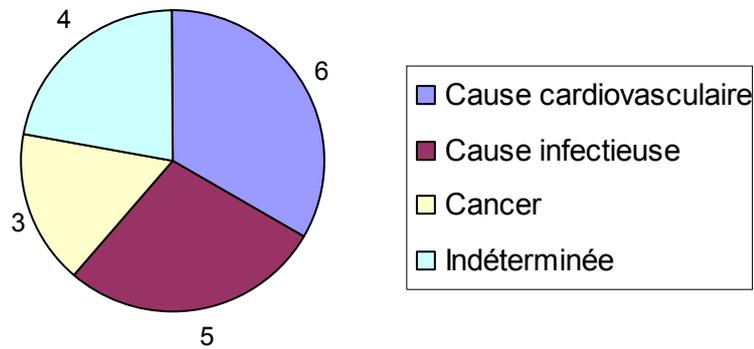
**Figure 37 :** Courbe de survie des patients selon la méthode de Kaplan-Meier



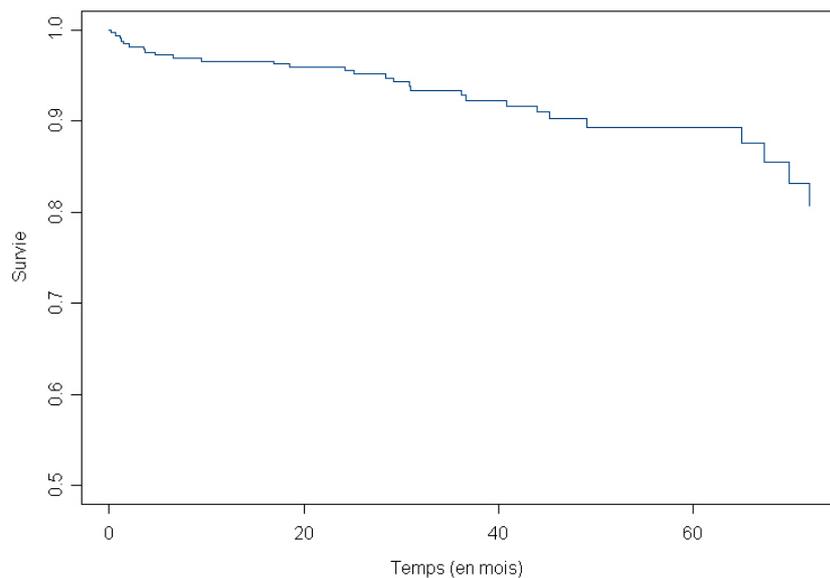
La survie globale des patients est de 98 % à 12 mois, et de 93 % à 5 ans.

Un total de 18 décès (5,6%) sont survenus dans la population de l'étude. Ils se répartissent comme indiqué dans la figure 38, avec 6 décès de causes cardio-vasculaires, 5 décès des suites d'une infection, 3 néoplasies, et 4 causes inconnues. Parmi les décès dus à une infection, l'un était la conséquence d'une infection pulmonaire chez une patiente greffée cœur-poumon.

**Figure 38 : Cause de décès**



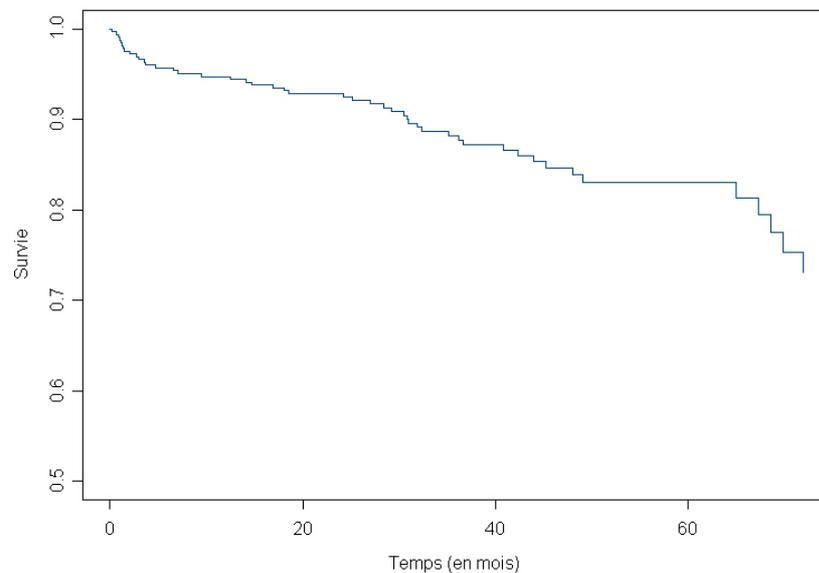
**Figure 39 : Courbe de survie des patients sans retour en dialyse**



Lorsque l'on considère l'événement retour en dialyse, en excluant donc les patients décédés avec un greffon fonctionnel, on trouve une estimation de 97 % de patients non repris en dialyse à 12 mois, et de 89 % à 5 ans. Les retours en dialyse sont au nombre de 29 dans notre étude (9 % de la population). La cause en était une dysfonction chronique dans 17 cas (58 %), 6 de ces patients ayant présenté au préalable un rejet aigu. Dans 4 cas, la dialyse était initiée comme conséquence immédiate du rejet aigu (moins d'un mois entre le rejet et le

retour en dialyse dans tous les cas). Les 8 autres patients repris en dialyse l'étaient pour des causes très diverses : 2 récurrences de la maladie initiale, 1 transplantectomie pour tumeur de greffon, 1 hémorragie après réfection de l'anastomose pyélo-urétérale, 1 pyélonéphrite chronique du greffon, et 3 motifs non clairement identifiés.

**Figure 40 : Courbe de survie des greffons**



La figure 40 nous montre que la survie des greffons est de 95 % à un an et 83 % à 5 ans (estimation de 73 % à 72 mois, date du dernier événement). L'événement ici correspond à l'échec de la greffe : soit le décès avec un greffon fonctionnel (n= 18), soit le retour en dialyse (n = 29).

Ce sont donc les déterminants de cet échec de greffe que nous avons analysés dans notre seconde étude, en suivant la même méthode uni puis multivariée.

III.2) Analyse univariée

**Tableau 11 : Résultats du test du log-rank**

Covariable	Modalité	Effectif	Nombre d'événements	Valeur du Chi-deux	P-value
<b>Rejet aigu</b>	Oui	28	13	<b>25</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
	Non	295	34		
Age du receveur	< 50 ans	142	19	1,4	0,2400
	>= 50 ans	181	28		
BMI du receveur	< 25	214	30	0,7	0,4170
	>= 25	109	17		
Rang de la greffe	1ères greffes	190	24	0	0,8350
	2ndes greffes	133	23		
Maladie initiale	Glomérulonéphrite	149	22	0,3	0,8410
	Urologie	45	7		
	Autre	129	18		
Temps entre la dialyse et la greffe	<= 1 an	93	14	0,1	0,7040
	> 1 an	230	33		
<b>Dialyse post-greffe</b>	Oui	147	30	<b>6,8</b>	<b>0,0089</b>
	Non	176	17		
Traitement d'induction	Simulect ou Zenapax	156	16	0,8	0,3660
	SAL cheval/lapin	167	31		
Corticoïdes	Non	45	7	0	0,9200
	Oui	278	40		
Incompatibilité ABDR	[0 - 1]	79	14	1,6	0,4600
	[2 - 4]	198	25		
	[5 - 6]	46	8		
PRA-B	Sans	157	16	1,1	0,2980
	Avec	166	31		
PRA-T	Sans	193	22	0,7	0,4100
	Avec	30	25		
<b>Infection CMV</b>	Non	287	37	<b>3,3</b>	<b>0,0701</b>
	Oui	36	10		
Sexe du donneur	Femme	122	18	0,1	0,7920
	Homme	201	29		

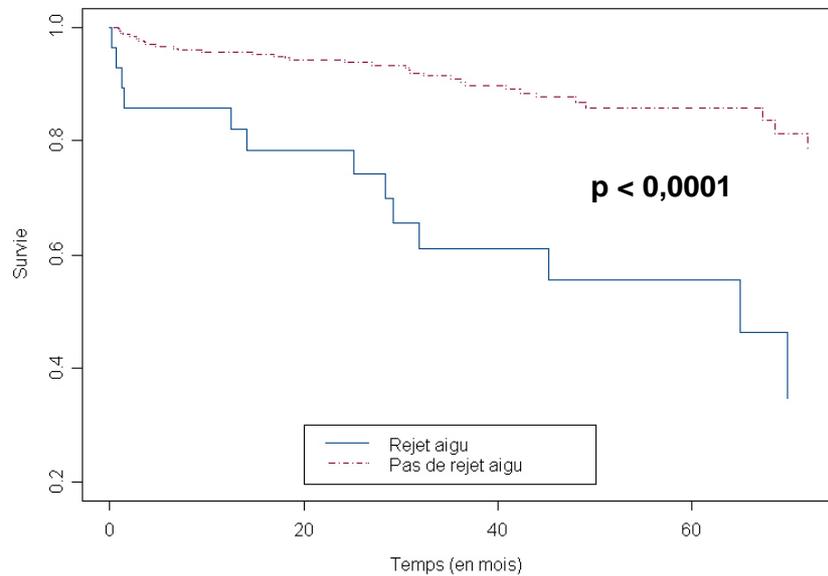
Covariable	Modalité	Effectif	Nombre d'évènements	Valeur du Chi-deux	P-value
Sexe du receveur	Femme	116	17	0	0,9360
	Homme	207	30		
Relation donneur-receveur	Cadavre	283	43	0,6	0,4580
	Autre	40	4		
<b>Age du donneur</b>	< 50 ans	159	21	<b>2,2</b>	<b>0,1350</b>
	>= 50 ans	164	26		
Variation Cellcept	Stable	150	16	1,2	0,5430
	Diminution	68	12		
	Arrêt	105	19		
Ischémie froide	< 24 heures	160	22	0	0,8280
	>= 24 heures	163	25		

19 variables ont été évaluées en stratégie univariée, le rejet aigu venant s'ajouter aux 18 variables de la précédente étude. 4 facteurs seulement sont retenues pour la stratégie multivariée. Premièrement, les patients ayant présenté un **rejet aigu** ont un risque très élevé d'échec de greffe (Chi-deux à 25, et  $p < 0,0001$ ). Le retard à la reprise de fonction du greffon, caractérisé par la variable **dialyse après la greffe**, est également un facteur de risque d'échec de greffe ( $p = 0,0089$ ). Le fait d'avoir une **infection CMV** dans les suites de la greffe est associé à une diminution de la survie ( $p = 0,0701$ ). Enfin, **l'âge du donneur** apparaît, toujours du point de vue univarié, comme un facteur de risque d'échec de la greffe, lorsqu'il est supérieur ou égal à 50 ans ( $p = 0,1350$ ). L'âge du donneur était également un facteur de risque de rejet aigu, mais au contraire, lorsqu'il était inférieur à 50 ans.

Cette fois encore, les variations du MMF durant la première année post-transplantation n'apparaissent pas comme facteur de risque d'échec de greffe ( $p = 0,5430$ ), qu'il s'agisse de diminution ou d'arrêt.

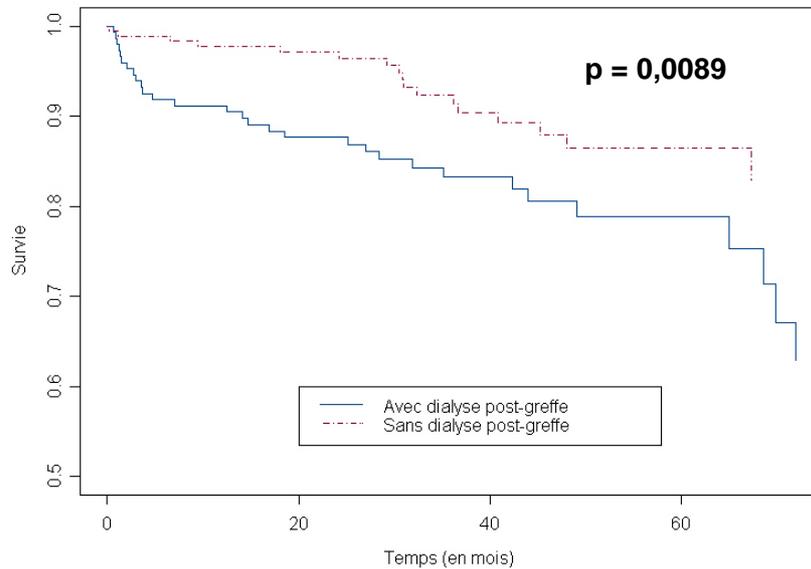
Pour illustrer ces résultats nous avons à nouveau tracé les courbes de survie pour les quatre facteurs retenus et pour les variations du MMF.

**Figure 41 :** Courbe de survie selon la survenue ou non d'un rejet aigu, par la méthode de Kaplan-Meier



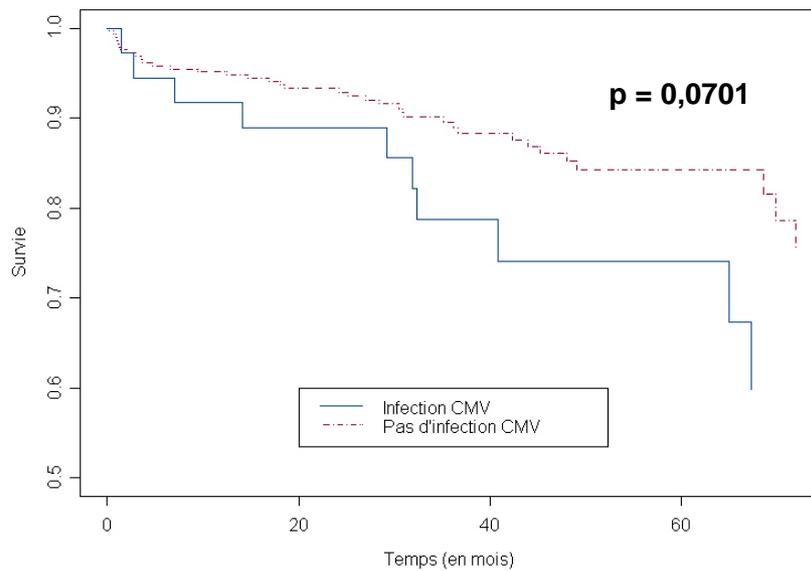
Les patients ayant un épisode au moins de rejet aigu dans leur suivi, ont un risque d'échec de greffe significativement supérieur. La survie du greffon à un an dans ce groupe est de 86 %, et de 56 % à 5 ans. En l'absence de rejet aigu, la survie est nettement meilleure, de 96 % à un an, et 86 % à 5 ans.

**Figure 42 : Courbe de survie des greffons selon la nécessité de dialyse post-greffe**



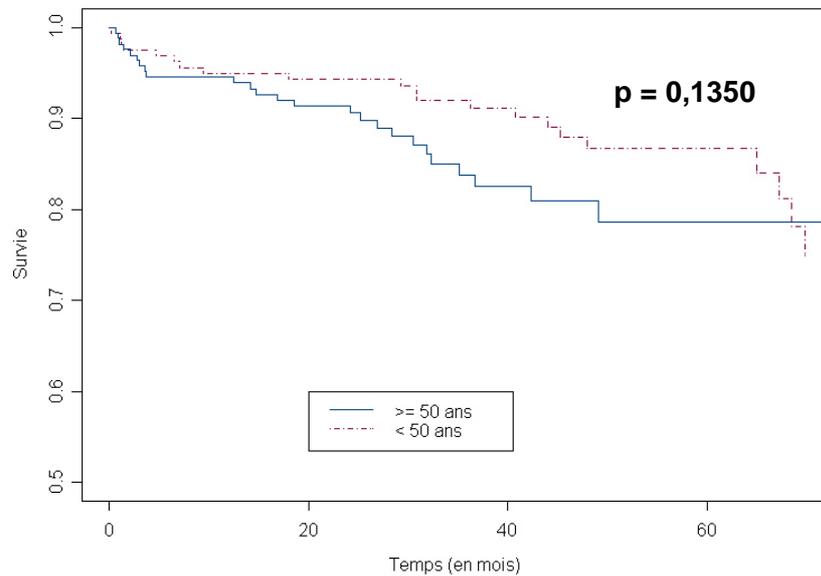
Le retard de reprise de fonction du greffon, défini dans cette étude par la nécessité de dialyse après transplantation, est en analyse univarié un facteur de risque d'échec de la greffe. Les patients ayant une reprise de fonction retardée ont une survie de 91 % à 12 mois, et 79 % à 5 ans, significativement inférieure à celle des patients sans dialyse post-greffe ( 98 % à un an, et 87 % à 5 ans).

**Figure 43 : Courbe de survie des greffons selon la présence d'une infection CMV**



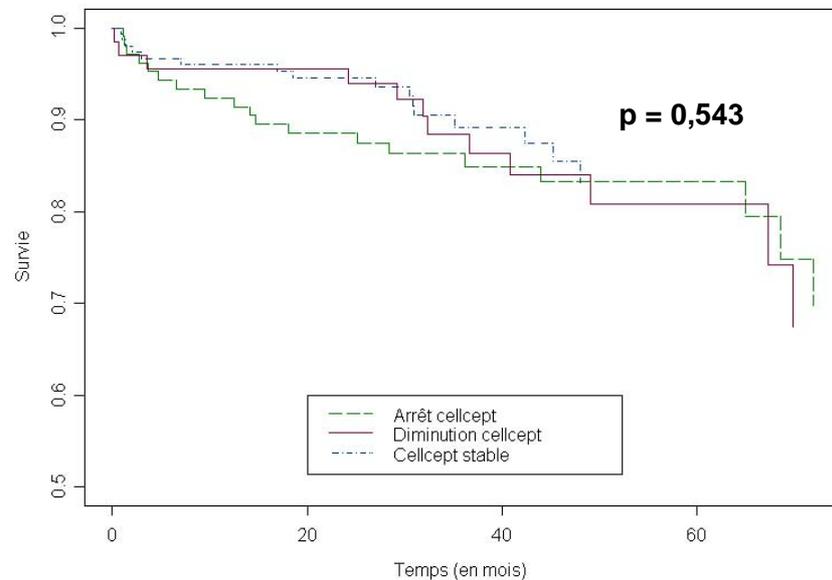
La survie des greffons est de 92 % à un an en cas d'infection CMV, et de 74 % à 5 ans. En l'absence d'infection, elle est nettement meilleure, à 95 % à un an, et 84 % à 5 ans. On peut ici réellement écrire que l'infection CMV, en analyse univariée, est un facteur de risque d'échec de la greffe, toutes les infections étant bien évidemment survenues avant l'échec de la greffe (retour en dialyse ou décès bien entendu).

**Figure 44 : Courbe de survie des greffons selon l'âge du donneur**



La survie des greffons est supérieure lorsque le donneur est jeune. Les patients ayant un donneur de moins de 50 ans ont une survie à 95% à un an, comme ceux ayant un donneur de 50 ans et plus, mais la différence s'observe ensuite, avec une survie des greffons à 5 ans de 87% lorsque le donneur est âgé de moins de 50 ans, alors qu'elle n'est plus que de 79% si le donneur avait 50 ans ou plus.

**Figure 45 :** Courbe de survie des greffons selon la présence ou non d'une variation de la dose de MMF



Comme pour l'étude concernant le rejet aigu, les 3 courbes correspondant aux 3 groupes du Cellcept (MMF) sont superposables. Il n'y a pas de différence en terme de survie du greffon, que le patient ait reçu une dose de MMF stable durant les 12 premiers mois après transplantation, ou qu'il ait subi une modification (diminution ou arrêt). Les survies observées sont :

96% à 12 mois, et 83% à 5 ans dans le groupe « Cellcept stable »

96% à 12 mois et 81% à 5 ans dans le groupe « Diminution Cellcept »

92% à 12 mois et 83% à 5 ans dans le groupe « Arrêt Cellcept »

Les modifications des doses de MMF lors de la première année après la transplantation ne modifient pas significativement la survie du greffon dans notre étude et ceci qu'il s'agisse d'une diminution ou d'un arrêt du MMF ( $p = 0,5430$ ).

### III.3) Analyse multivariée : modèle de Cox

**Tableau 12 : Paramètres du modèle de Cox final**

	Coefficient	Risque Relatif	IC à 95 %	P-value
Age du donneur	0,64	1,9	[1,04 ; 3,44]	0,0350
Rejet aigu	1,63	5,12	[2,66 ; 9,86]	< 0,0001

En analyse multivariée, seuls deux facteurs apparaissent prédictifs de la survie du greffon de façon indépendante des autres facteurs, et indépendamment l'un de l'autre également.

Tout d'abord, l'existence d'un rejet aigu est un puissant facteur prédictif de perte du greffon, avec un risque relatif à 5,12, et une p value < 0,0001.

L'âge du donneur supérieur ou égal à 50 ans est aussi un facteur de risque de perte du greffon. Avoir un donneur âgé de 50 ans ou plus est associé pour le receveur à un risque d'échec de la greffe 1,9 fois plus élevé que celui d'un receveur dont le donneur avait moins de 50 ans (p = 0,0350).

Le retard de reprise de fonction du greffon (variable dialyse post-greffe) et l'infection CMV n'apparaissent plus comme des facteurs de risque de perte de la greffe en analyse multivariée.

IV) ANALYSE DES PARAMÈTRES PRÉDICTIONNELS D'UNE CRÉATININÉMIE  
supérieure ou égale à 200 µmol/l à 12 mois

IV.1) Régressions logistiques univariées : **Tableau 13**

Covariable	Modalité	Effectif	Evènements (n)	Coeff	OR	IC 95%	P-value
Rejet aigu	Oui	23	5	1,27	3,57	[1,20 - 10,60]	0,0227
	Non	277	20				
Age du receveur	< 50 ans	131	3	1,85	6,36	[1,90 - 21,43]	0,0029
	>= 50 ans	169	22				
BMI du receveur	< 25	199	12	0,83	2,30	[1,02 - 5,21]	0,0468
	>= 25	101	13				
Rang de la greffe	1ères greffes	177	17	0,42	1,53	[0,64 - 3,63]	0,3391
	2ndes greffes	123	8				
Maladie initiale Glomérulonéphrite	Glomérulonéphrite	137	9	-0,70	0,50	[0,21 - 1,18]	0,1143
	Autres	121	15				
Maladie initiale Urologie	Urologie	42	1	-1,76	0,17	[0,02 - 1,31]	0,0903
	Autres	121	15				
Temps entre la dialyse et la greffe	<= 1 an	86	5	-0,51	0,60	[0,22 - 1,63]	0,3160
	> 1 an	214	20				
Dialyse post-greffe	Oui	131	18	1,30	3,69	[1,49 - 9,11]	0,0050
	Non	169	7				
Traitement d'induction	Simulect ou Zenapax	148	16	-0,65	0,52	[0,22 - 1,21]	0,1282
	SAL cheval/lapin	152	9				
Corticoïdes	Non	43	4	-0,14	0,87	[0,28 - 2,65]	0,8036
	Oui	257	21				
Incompatibilité [2 - 4]	[2 - 4]	188	14	0,04	1,05	[0,37 - 2,99]	0,9334
	[0 - 1]	70	5				
Incompatibilité [4 - 6]	[4 - 6]	42	6	0,77	2,17	[0,62 - 7,55]	0,2261
	[0 - 1]	70	5				
PRA-B	Sans	147	14	-0,31	0,74	[0,32 - 1,67]	0,4642
	Avec	153	11				
PRA-T	Sans	181	17	-0,36	0,70	[0,29 - 1,66]	0,4124
	Avec	119	8				
Infection CMV	Non	31	2	-0,30	0,74	[0,17 - 3,24]	0,687

	Oui	269	23				2
Covariable	Modalité	Effectif	Evènements (n)	Coeff	OR	IC 95%	P-value
Sexe du donneur	Femme	115	12	-0,43	0,65	[0,29 - 1,47]	0,3007
	Homme	185	13				
Sexe du receveur	Femme	111	5	0,92	2,51	[0,91 - 1,93]	0,0749
	Homme	189	20				
Relation donneur-receveur	Cadavre	260	24	1,38	3,96	[0,53 - 29,41]	0,1789
	Autre	40	1				
Age du donneur	< 50 ans	147	4	1,74	5,69	[1,92 - 16,85]	0,0019
	>= 50 ans	153	21				
Variation Cellcept Diminution	Diminution	67	6	0,29	1,34	[0,47 - 3,82]	0,5878
	Stable	146	10				
Variation Cellcept Arrêt	Arrêt	87	9	0,45	1,57	[0,61 - 4,00]	0,3472
	Stable	146	10				
Ischémie froide	< 24 heures	152	8	0,85	2,34	[0,98 - 5,59]	0,0577
	>= 24 heures	148	17				

Précisons que parmi les 300 greffes retenues pour cette analyse, 25 présentaient l'événement étudié, c'est à dire une créatininémie  $\geq 200 \mu\text{mol/l}$  à un an. connu un rejet chronique. Les résultats des tests univariés sont exposés dans le Tableau 13..

Nous constatons que onze facteurs sont retenus pour la stratégie multivariée. Tout d'abord, une créatinémie  $\geq 200 \mu\text{mol/L}$  à un an est plus fréquente si la **greffe a été réalisée à partir d'un rein de cadavre**. Un **traitement d'induction** par anticorps monoclonal anti-CD25 semble aussi être un facteur de risque. Les patients ayant une **maladie initiale** de type Glomérulonéphrite ou bien d'origine urologique semblent dans les deux cas avoir moins de risque d'avoir une créatinémie  $\geq 200 \mu\text{mol/L}$  à un an que ceux ayant un autre type de néphropathie initiale. Les **receveurs de sexe féminin** ont moins fréquemment une créatininémie supérieure ou égale à  $200 \mu\text{mol/L}$  que ceux de sexe masculin. Une **ischémie froide**  $< 24$  heures ou bien un receveur ayant un **BMI**  $< 25$  semblent également être des facteurs « protecteurs » vis à vis de la dégradation de la fonction rénale à un an . A l'inverse, avoir présenté un (ou plusieurs) épisodes de **rejet aigu** est un facteur de risque de

dysfonction du greffon à un an. La **dialyse post-greffe** est également un facteur pronostique : avoir un retard de reprise de fonction du greffon est un facteur de risque de mauvaise fonction rénale à un an. Enfin, un âge du donneur ou du receveur supérieur ou égal à 50 ans est associé à un risque plus élevé d'avoir une créatinémie  $\geq 200 \mu\text{mol/L}$  à un an. L'ensemble de ces facteurs ont été inclus dans la stratégie multivariée.

Les **variations du Cellcept®** durant la première année de greffe ne semblent en revanche pas constituer un facteur pronostique d'avoir une créatinémie  $\geq 200 \mu\text{mol/L}$  à un an. En effet, avoir durant la première année une diminution de Cellcept ou un arrêt n'est pas plus associé à une créatinémie  $\geq 200 \mu\text{mol/L}$  à un an qu'avoir une posologie stable de Cellcept dans la première année (respectivement  $p = 0,5878$  et  $p = 0,3472$ ).

#### IV.2) Régression logistique multivariée

**Tableau 14 : Paramètres du modèle logistique final**

Covariable	Coeff	OR	IC 95%	P-value
Intercept	-5,09	0	[0,00 - 0,03]	< 0,0001
Sexe du receveur	1,11	3,04	[1,05 - 8,78]	0,0414
Rejet aigu	2,10	8,13	[2,23 - 29,60]	0,0016
Age du receveur	2,23	9,29	[2,54 - 33,99]	0,0009

On constate qu'être un receveur de sexe masculin constitue un facteur de risque de créatinémie  $\geq 200 \mu\text{mol/L}$  à un an. L'Odds ratio (OR) est de 3,04 (IC = [1,05 ; 8,78]) et  $p = 0,0414$ .

L'existence d'un ou plusieurs épisodes de rejet aigu augmente également le risque étudié de façon significative : OR = 8,13 (IC = [2,23 ; 29,60]) et  $p = 0,0016$ , comparé aux individus libres de rejet aigu. Mais rappelons que seules 23 greffes ont eu un ou plusieurs

rejets aigus : les résultats concernant cette variable sont à prendre avec le recul nécessaire sur le plan statistique, même si l'association est forte.

Un autre facteur pronostique est l'âge du receveur : un receveur ayant un âge supérieur ou égal à 50 ans a un risque très nettement supérieur d'avoir une créatinémie supérieure ou égale à 200  $\mu\text{mol/L}$  à un an : OR = 9,29 (IC = [2,54 ; 33,99]) et p = 0,0009. Il s'agit de la variable pour laquelle l'association est la plus puissante dans ce modèle multivarié. Elle ne constituait pas un facteur pronostique dans les deux premières études.

## DISCUSSION

Nous avons souhaité évaluer si le traitement par du mycophénolate mofétil tel qu'il est prescrit dans notre centre a une influence sur l'incidence du rejet aigu et la survie du greffon rénal. L'intérêt de cette étude rétrospective est basé sur l'analyse d'une population homogène de patients greffés dans le même centre et suivis par le même groupe médical, recevant tous un traitement immunosuppresseur semblable associant systématiquement un traitement d'induction et un traitement d'entretien par du Tacrolimus, et du mycophénolate mofétil (MMF). Concernant la corticothérapie associée, l'objectif était chez tous nos patients l'arrêt des corticoïdes sur un délai de 3 mois après la greffe ou l'absence de prescription dès le J0 de la greffe.

## I) ETUDE DES DÉTERMINANTS DU REJET AIGU

L'objectif principal de l'étude était d'analyser si les modifications des posologies du MMF étaient ou non un facteur de risque de survenue d'un rejet aigu. L'incidence de rejet aigu a été de 8,7 % dont 46 % survenant dans le premier mois, et 60 % dans les 3 premiers mois suivant la greffe. Lorsque l'incidence du rejet aigu est analysée en fonction de la posologie de MMF reçue, aucune différence n'est observée entre les patients ayant reçu une dose invariable, une dose plus faible ou ayant eu un ou des arrêts temporaires.

Knoll et al [159] avaient recherché en 2003 dans une étude également rétrospective, s'il existait une corrélation entre la réduction de la dose du MMF et le risque de rejet aigu. Le critère primaire était le délai jusqu'au premier épisode de rejet aigu. La variable d'intérêt était représentée par le nombre de jours cumulé avec une dose de MMF inférieure à une dose de 2 g/j. Les auteurs retrouvaient une association significative entre le nombre de jours pendant lesquels les patients recevaient une dose de MMF inférieure à la dose pleine et le risque de rejet aigu. Il existait ainsi une augmentation de 4 % du risque relatif de rejet aigu pour chaque semaine passée à une dose inférieure à 2g/j. Ce nombre de jours cumulé

restait un facteur de risque indépendant de rejet aigu dans un modèle multivarié après ajustement en particulier sur la présence ou non d'un traitement d'induction, d'un retard de reprise de fonction du greffon, et sur le type d'inhibiteur de calcineurine utilisé ( $p = 0.03$ ). L'étude de Knoll et al présente de nombreuses similarités avec notre étude, ce qui rend la comparaison intéressante. Nous ne retrouvons pas en revanche d'association significative entre nos modifications de dose de MMF et l'apparition du rejet aigu. Le nombre de patients est légèrement supérieur dans notre étude (323 contre 213 dans l'étude de Knoll). Le traitement immunosuppresseur associait systématiquement du tacrolimus avec le MMF, et jamais de la CsA qui était par contre majoritairement prescrite dans l'étude de Knoll. La période de suivi est globalement la même, Knoll et al ayant analysé des greffes réalisés entre le 01/01/1998 et le 30/06/2002.

Certaines différences sont à souligner : alors que tous nos patients ont reçu un traitement d'induction, seuls 48 % des patients de l'étude de Knoll ont eu une d'induction. Comme déjà dit, si tous nos patients étaient sous Tacrolimus, seulement 36 % des patients recevaient cet immunosuppresseur dans l'étude de Knoll. Notre pleine dose de MMF était de 1 g/j, hormis pour les 15 premiers jours de la greffe, contre 2 g/j quelque soit l'inhibiteur de la calcineurine utilisé dans l'étude de Knoll et al. Nous n'avons pas utilisé de variable temps dépendante pour nos variations de MMF, mais nous avons différencié un groupe de diminution de dose et un groupe d'arrêt du MMF. Cette distinction est importante car on peut supposer que pour un grand nombre de patients pour lesquels la dose a été diminuée dans notre étude il existait probablement un « surdosage » en MMF expliquant l'effet secondaire observé, généralement une leucopénie. Ceci a été suggéré par l'étude de Mourad et al [160] montrant que l'AUC du MPA et le pic précoce de MPA (30 minutes après la prise) étaient significativement plus élevés chez les patients présentant un effet secondaire du MMF. Diminuer la dose de MMF permet alors probablement dans la plupart des cas de retrouver une AUC comparable à celle des patients n'ayant pas d'effets secondaires. En terme d'AUC du MPA, il n'existe peut-être pas de réelle différence entre les patients à dose stable, et ceux pour lesquels la dose a été diminuée. Pour cette raison, et en l'absence de dosage du MPA

disponible dans notre étude (ce qui était également le cas de celle de Knoll), il nous paraissait important de distinguer un groupe arrêt, momentanément non exposé au MMF, pour étudier si ce groupe avait réellement un risque de rejet aigu supérieur aux autres. Le fait que cela ne soit pas le cas, alors que 96 patients (soit 30 % de l'effectif de l'étude) ont eu au moins un arrêt du MMF, est un élément fort en faveur de l'absence de relation entre modifications des doses de MMF et risque de rejet aigu dans notre étude. Ne pas avoir utilisé le nombre de jours avec une dose diminuée comme variable pour le MMF est probablement une faiblesse de notre étude. Nous avons cependant calculé que la dose moyenne de MMF reçue sur la première année de greffe était respectivement de 1,17 g/j pour le groupe stable, de 1,03 g/j pour le groupe diminution de MMF, et de 0,84 g/j pour le groupe arrêt (différence significative entre les groupes).

La principale différence entre les deux études est observée sur le taux de rejet aigu. Il est beaucoup plus élevé dans l'étude de Knoll (24,9 %) que dans notre étude (8,7 %). Bien que les caractéristiques détaillées des patients de l'étude de Knoll ne soient pas disponibles, les éléments exposés font penser que la population de son étude est comparable à la notre tant sur le plan épidémiologique (majoritairement des hommes de race blanche) qu'immunologique. On peut donc poser l'hypothèse que le nombre de rejets plus important dans l'étude de Knoll est du à une immunosuppression globalement inférieure à la notre. L'absence de traitement d'induction dans plus d'un cas sur deux et l'utilisation préférentielle de la CsA pourraient expliquer en partie cette différence.

Le taux de rejet aigu est plus élevé en l'absence d'induction ([125], [126], [127]) et la ciclosporine serait inférieure au tacrolimus pour la prévention du rejet aigu ([68], [67]). Dans ce contexte, le fait de diminuer le MMF ne serait pas contrebalancé par une immunosuppression suffisante par ailleurs, et exposerait à un plus grand risque de rejet aigu. Knoll et al précisent cependant que les diminutions du MMF restent associées au risque de rejet aigu même en ajustant en multivarié sur la présence ou non d'un traitement d'induction et sur le type d'inhibiteur de calcineurine. [159]. Seule l'analyse du sous-groupe associant

traitement d'induction et tacrolimus permettrait cependant une comparaison fiable avec les patients de notre étude et montrerait peut-être l'absence de corrélation entre diminution des doses de MMF et rejet aigu. Mais, ce sous-groupe ne comportait probablement pas assez de patients pour une étude statistique.

Une autre étude a rapporté une augmentation du risque de rejet aigu lorsque la dose de MMF devait être diminuée durant la première année de greffe [161]. Les patients pour lesquels le MMF était diminué avaient un taux de rejet aigu de 23,3 %, alors qu'il n'était que de 3,7 % dans le groupe ayant gardé une dose fixe ( $p < 0,001$ ). Cette étude est cependant difficilement comparable à la notre pour plusieurs raisons. La principale est que tous les patients recevaient de la CsA en association avec le MMF. De plus, même si les patients recevaient systématiquement un traitement d'induction, celui-ci comportait de l'OKT3 dans 60 % des cas. La toxicité de l'OKT3 explique probablement pourquoi 70 % des patients ont eu une diminution du MMF, ce qui est nettement supérieur à la plupart des études([162], [160]) et à la notre (53,5 % de nos patients ont eu une diminution du MMF durant la première année). La différence entre les deux groupes était cependant hautement significative, et comme dans l'étude de Knoll, la plupart des rejets aigus avaient lieu dans les 3 premiers mois après la transplantation, période où survenaient également la majorité des diminutions de dose de MMF.

Les deux études rétrospectives précédentes portaient sur des doses quotidiennes de MMF de 2 g/j et le plus souvent associées à de la CsA. En association avec le tacrolimus, plusieurs études cliniques et pharmacocinétiques étaient en faveur de la dose de MMF de 1 g/j que nous utilisons dans notre centre. L'étude de Squifflet et al [162] ne retrouvait pas ainsi de différence entre un groupe de patients recevant du Tacrolimus et du MMF à la dose de 1g/j par rapport au groupe sous tacrolimus et MMF 2 g/j en terme de survenue de rejet aigu et de survie du greffon et du patient à 12 mois. La dose de 2 g de MMF par jour était en revanche associée à un nombre d'effets secondaires significativement

plus important [162]. Sur le plan pharmacocinétique, les premières études avaient mis en évidence une augmentation des taux de MPA, lorsque le MMF était coadministré avec du tacrolimus, par rapport au taux de MPA observé avec la même dose de MMF en association avec de la CsA ([76], [163]). La dose de 1 g/j de MMF en association avec le tacrolimus semblait donc une dose permettant un bon compromis entre prévention efficace du rejet aigu et minimisation des effets secondaires. C'est en particulier sur ces études pharmacocinétiques que notre centre a mis en place un protocole associant le tacrolimus au MMF à la dose de 1g/j dès J15.

Quelques études portant sur un nombre limité de patients ont analysé spécifiquement l'association Tacrolimus/MMF. Kocak et al ont rapporté sur une population de 173 greffés rénaux, que l'incidence des rejets aigus n'était pas différente dans un groupe recevant du Tacrolimus associé à 1g/j de MMF par rapport à une association comportant 2g/j de MMF [164]. La survie du patient et du greffon était supérieure dans le groupe recevant 1g/j de MMF, mais cette étude avait une limite majeure, l'analyse étant réalisée uniquement en univariée. Kahu et al [165] rapportent l'analyse de 407 greffes rénales avec un traitement associant soit CsA et MMF 2g/j, soit tacrolimus et MMF 1g/j sans traitement d'induction. Le taux de rejet aigu était de 11,5 %, proche du taux observé dans notre étude. Les diminutions de dose du MMF étaient associées à une augmentation de l'incidence du rejet aigu uniquement dans le groupe recevant de la CsA. Il n'y avait pas d'association significative entre diminution des doses de MMF et incidence du rejet aigu dans le groupe recevant du tacrolimus. Cependant, il ne s'agissait pas encore une fois d'une analyse multivariée. De plus, parmi les 34 % de patients qui avaient une diminution du MMF, la cause de la diminution était dans 65 % des cas une augmentation des transaminases. Ce type d'effets secondaires n'a pas été rapporté dans d'autres études du moins dans une telle proportion, ce qui limite l'intérêt et la portée de ces résultats.

Un autre élément qui joue peut-être un rôle dans notre étude est l'arrêt précoce voire la non prescription des glucocorticoïdes. Peu d'éléments sont actuellement disponibles concernant l'interaction entre MMF et corticoïdes. L'administration de glucocorticoïdes (GC) augmenterait l'expression de la glucuronyltransferase hépatique, enzyme responsable du métabolisme du MPA. Une étude a ainsi montré que la diminution et le retrait progressif des corticoïdes dans une triple thérapie par CsA, MMF et GC avait pour conséquence une augmentation progressive de l'AUC du MPA par rapport à la période comportant une pleine dose de GC [166]. On peut donc penser que dans notre étude, la diminution rapide des GC augmente progressivement l'AUC du MPA chez nos patients lors des 3 premiers mois, avec pour conséquence une exposition au MPA supérieure à celle observée en général avec une dose de MMF de 1g/j. Cette augmentation relative associée à celle observée de façon naturelle au cours des premiers mois de la transplantation, de 30 à 40 % supérieure à partir du troisième mois après la transplantation par rapport à l'AUC en période de post transplantation immédiate [102] permettrait peut-être d'atteindre plus facilement pour nos patients une AUC du MPA compatible avec une bonne prévention du rejet aigu.

Notre protocole associant systématiquement traitement d'induction, tacrolimus faible dose, MMF « faible dose » et GC progressivement diminués et arrêtés à environ 3 mois, donne de bons résultats en terme de prévention du rejet aigu (< 10 %). L'AUC du MPA a été corrélée au risque de rejet aigu [104], et on peut donc supposer que notre faible taux de rejet aigu est lié à une AUC du MPA suffisante. En l'absence de dosage, il nous est cependant impossible de l'affirmer. Néanmoins, aucune relation dose/rejet n'a pu être mise en évidence dans nos analyses multivariées. L'importance d'une AUC suffisante dans les trois premiers mois après la transplantation a été confirmée encore récemment dans une étude de Le Meur et al [167]. Les 137 patients inclus recevaient tous un traitement immunosuppresseur comportant du Basiliximab, de la CsA, du MMF et des stéroïdes. Ils étaient répartis en deux groupes randomisés, l'un recevant une dose fixe de 2g de MMF par

jour (67 patients), l'autre recevant une dose quotidienne adaptée à l'AUC du MPA (70 patients), pour atteindre une AUC cible de 40 h.mg/l. Les patients de ce groupe ont ainsi reçu une dose quotidienne moyenne de 2,7g à J14, 2,9g à M1 et 2,3g à M3. Le taux de rejet aigu observé était de 7,1 % (5/70) dans le groupe dont la dose de MMF était adaptée à l'AUC, contre 23,9 % (16/67) dans le groupe à dose fixe (différence significative). L'incidence des effets secondaires n'était pas différente dans les deux groupes. L'AUC du MPA pourrait être un outil efficace pour diminuer le risque de rejet aigu. Concernant notre étude, l'absence de dosage du MPA nous empêche d'éliminer l'hypothèse qu'un certain nombre de rejets aigus dans le groupe recevant une dose stable de MMF ne soient liés à une AUC du MPA insuffisante, comme il est possible qu'un certain nombre de rejets aigus dans le groupe ayant eu une diminution de la dose de MMF surviennent malgré une AUC du MPA toujours supérieure à la cible que nous venons d'évoquer. Deux éléments doivent cependant être soulignés :

Premièrement, le groupe ayant eu un arrêt du MMF ne présente pas plus de rejets aigus que les deux autres groupes.

Deuxièmement, les patients ayant un rejet aigu n'ont pas au moment de ce rejet une dose de MMF significativement différente de celle des patients sans rejet aigu, alors que leur dosage résiduel de tacrolimus est lui significativement inférieur à celui des patients sans rejet aigu.

Ces deux points viennent souligner l'importance des autres composantes du traitement immunosuppresseur et en particulier l'importance du tacrolimus. Notre taux de rejet aigu sur toute la population de l'étude incluant donc les 30 % de patients avec un arrêt du MMF est similaire (8,7 %) à celui observé dans le groupe concentration contrôlée (AUC cible à 40 h.mg/l) de l'étude de Le Meur et al (7,1 %). Le traitement était surtout différent du fait de l'utilisation de la CsA dans cette dernière étude. On peut donc penser que l'usage du tacrolimus (et les faibles doses de GC ou leur absence) compense l'effet potentiel d'une AUC du MPA momentanément insuffisante, et même l'absence transitoire de MPA,

permettant d'atteindre des taux de rejets aigus comparables à un groupe de patients recevant une dose adéquate de MMF (prouvée par l'AUC du MPA), en association avec de la CsA.

En conclusion, un traitement immunosuppresseur associant une induction par anticorps monoclonal anti-CD25 ou du sérum antithymocytaire, du tacrolimus à faibles doses, et du MMF à 2g/j pendant 15 jours suivi d'1g/j ensuite, avec des corticoïdes arrêtés majoritairement à 3 mois, procure une excellente prévention du rejet aigu. Cette association permet des modifications de dose de MMF lors de la survenue d'effets secondaires liés au traitement sans augmentation significative du risque de rejet aigu.

Concernant les effets secondaires, leur fréquence dans notre étude est comparable à celle rapportée dans la plupart des études portant sur le MMF en association avec un inhibiteur de la calcineurine. Dans les essais cliniques qui ont amené à sa commercialisation, la leucopénie était observée chez 11 à 35 % des patients, et la diarrhée chez 13 à 27 % ([87], [16],[86]). Dans une étude de recherche de dose optimale de MMF en combinaison avec le tacrolimus, Squifflet et al [162] retrouvaient une fréquence globale des effets secondaires de 53 % qui était de 64,8 % dans le groupe MMF 2g/j et de 43 % dans le groupe MMF 1g/j, avec seulement 7,6 % de leucopénie. Roth et al rapportaient pour leur part [168] jusqu'à 29,2 % d'arrêts du MMF pour des effets secondaires de type leucopénie ou intolérance gastro-intestinale. L'étude de Knoll [159] fait part de 59 % des patients nécessitant une diminution de la dose du MMF, cette diminution étant due dans 55,1 % des cas à une leucopénie et dans 22,2 % des cas à une diarrhée. 16 arrêts définitifs étaient recensés. Pour notre part, 53,5 % des patients ont eu au moins une diminution ou un arrêt du MMF durant la première année post-greffe. La leucopénie était le motif de modifications dans 74 % de nos diminutions ou arrêts. Notre nombre de diminutions est donc légèrement supérieur à de nombreuses études, mais comparable à celui observé dans l'étude de Knoll qui est la plus proche de la notre. En effet, notre nombre de diminutions légèrement

supérieur s'explique par un plus grand nombre de modifications survenant dans les 15 premiers jours de la greffe, du fait de la leucopénie associée au traitement d'induction par SAL particulièrement, traitement d'induction utilisé pour 1 patient sur 2 dans l'étude de Knoll. La plupart des autres analyses rapportant les effets secondaires liés au MMF ne comportaient par contre pas de traitement d'induction, expliquant peut-être une moindre fréquence d'effets secondaires. La leucopénie semble cependant plus fréquente dans notre étude, mais aucune précision n'est donnée sur le seuil utilisé par les autres équipes. Pour notre part, la dose de MMF est diminuée entre 3000 et 3500 GB/mm<sup>3</sup>.

Le nombre d'infections bactériennes est en moyenne de 1,5 par patient, la plupart étant des infections urinaires. Seuls 7 % des patients ont présenté une septicémie. Par ailleurs, 1,8 % d'infections à BK virus ont été documentées dans cette population, et 1.4 % des patients ont eu une infection parasitaire grave (aspergillose, pneumocystose). La prévalence de la néphropathie à BK virus a été évaluée à 8 %, avec une prévalence de virémie à 13 % [169]. Hariharan rapporte pour le centre de Milwaukee une prévalence de 4,2 % de la néphropathie à BK virus, sur 1139 greffés rénaux [170]. En tenant compte d'un défaut de diagnostic possible pour un certain nombre de patients, on peut supposer que notre prévalence n'est pas différente de celle rapportée par Hariharan. Le nombre d'infections parasitaires engageant le pronostic vital est également faible, bien qu'il soit difficile de le comparer à celui d'autres équipes dans la littérature (les études portent souvent sur des populations très différentes en terme de zone d'endémie parasitaires).

Le nombre de maladies à cytomégalovirus (CMV) est également faible, de l'ordre de 11 %. Ce résultat pourrait probablement être plus bas encore, si l'on tient compte du fait que 38,6 % des patients qui auraient du recevoir une prophylaxie du CMV dans cette étude (donneur et/ou receveur positifs pour le CMV) ne l'ont pas eu. Le rôle joué par le CMV dans notre étude semble en accord avec l'ensemble des résultats publiés ([171], [172], [173]). En effet, nous concluons à une association très significative (RR = 4,81) entre CMV et

rejet aigu. De ce fait, notre prophylaxie actuelle comporte du valganciclovir durant 6 mois chez tous les patients, sauf les CMV négatifs à la fois pour le donneur et le receveur. Avec cette prophylaxie, le pourcentage de maladie à CMV est passé à 4 %.

Dans notre analyse multivariée, deux autres variables sont fortement corrélées au rejet aigu. Le retard de la reprise de la fonction du greffon est un facteur de risque significatif de survenue d'un rejet aigu (RR = 3,37). Ce résultat est en accord avec plusieurs données de la littérature. Dans une étude rétrospective sur 3365 greffes [174] la présence d'un retard de la reprise de la fonction du greffon était un facteur de risque significatif de rejet aigu ( $p < 0,001$ ). Ojo et al ont analysé 37216 greffes réalisées entre 1985 et 1992. Dans cette étude, les rejets aigus étaient significativement plus fréquents en présence d'un retard de la reprise de la fonction du greffon [175]. Cependant, de Fijter et al [154] n'identifiaient pas cette variable comme un facteur de risque de rejet aigu en analyse multivariée. Cette même étude retrouvait un risque plus important de rejet aigu lorsque les donneurs étaient des donneurs âgés ( $> 50$  ans). Dans notre étude, le fait de recevoir un greffon provenant d'un donneur âgé de 50 ans ou plus constitue un facteur « protecteur » vis-à-vis du rejet aigu (RR = 0,34). Cette discordance entre nos résultats et ceux de de Fijter est difficile à interpréter. Seule une étude randomisée à cet égard avec une population plus importante donnerait une réponse claire.

## II) ETUDE DES DÉTERMINANTS DE LA SURVIE DE LA GREFFE

Nous souhaitons également évaluer si les modifications de dose de MMF avaient une influence sur la survie de la greffe. Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les 3 groupes de notre étude en terme de survie. Que la posologie de MMF soit stable, qu'il y ait des diminutions ou des arrêts de ce traitement durant la première année de greffe, aucune différence n'apparaît sur le devenir de la greffe à long terme (figure 45,  $p = 0,5430$ ). Dans son étude, Knoll ne trouvait pas non plus d'association significative

entre les diminutions de posologie du MMF et le risque d'échec de la greffe [159]. Il concluait que cette absence de différence était probablement à rapporter à un nombre insuffisant de patients inclus, mais que la forte association entre le rejet aigu et l'échec de greffe laissait à penser qu'une étude comparable à plus large échelle pourrait mettre en évidence une différence significative. Rappelons ici que dans l'étude groupée des 3 essais cliniques pionniers sur le MMF, Halloran n'avait pas mis en évidence de différence significative sur la survie de la greffe à un an entre les groupes sous MMF 2g/j, MMF 3g/j et azathioprine [90]. Ces survies étaient respectivement de 90,4 %, 89,2 %, et 87,6 %. Cette absence de différence était rapportée par les auteurs à la fois à la taille insuffisante de la population et à l'absence d'homogénéité entre les groupes contrôle. L'analyse de 66 774 patients réalisée par Ojo et al [17] à partir du registre de l'USRDS (U.S Renal Data System) a mis en évidence une survie de la greffe (les pertes du greffon par décès étant exclues) à 4 ans de 86 % dans le groupe MMF et de 82 % dans le groupe azathioprine, avec une différence significative. Les auteurs retrouvaient une différence significative également sur la survie des patients à 4 ans. Dans un modèle multivarié, l'usage du MMF restait un facteur protecteur de l'échec de greffe indépendamment de ou des épisodes de rejet aigu. Cet effet protecteur du MMF était ainsi attribué à la fois à une diminution de l'incidence du rejet aigu et à un effet indépendant du rejet aigu.

Un effet protecteur du MMF sur l'atteinte vasculaire chronique peut en effet être attendu si l'on envisage ses mécanismes d'action. En premier lieu, il est dénué de toxicité rénale intrinsèque et de toxicité cardiovasculaire [176]. Or, on sait que l'évolution de la néphropathie chronique d'allogreffe (CAN) peut être accélérée par la toxicité des inhibiteurs de la calcineurine qui majorent la fibrose dans le greffon. L'utilisation du MMF permettrait la prescription de doses moins importantes d'inhibiteurs de la calcineurine et pourrait ainsi avoir un effet bénéfique indirect sur l'évolution de la CAN. Il a été montré que la réponse immune anticorps anti-donneur pouvait être diminuée par l'association du MMF et du tacrolimus [100]. Comme cette production d'anticorps participe à la réponse humorale

dont on commence à connaître l'implication dans la physiopathologie de la CAN, on peut attendre un effet bénéfique du MMF. De plus, le MMF inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses de l'aorte en culture chez l'homme, à des concentrations que l'on peut atteindre en clinique [177]. Lors d'une allogreffe aortique chez le singe cynomolgus, le traitement par MMF inhibe la maladie vasculaire du greffon [178]. L'athérosclérose participant à la progression de la CAN, cet effet bénéfique du MMF pourrait se traduire, sinon par une prévention, du moins par un ralentissement de son évolution.

On voit ici cependant que s'il est possible de montrer une supériorité du MMF sur un autre immunosuppresseur tel que l'azathioprine en terme de survie du greffon, ce point nécessite l'analyse d'un nombre très important de patients. Il n'est donc pas surprenant de ne pas pouvoir mettre en évidence de différence sur ce critère entre des patients recevant du MMF en continu, et d'autres en recevant également, mais avec des diminutions ou des arrêts momentanés. Loin de remettre en cause l'efficacité du MMF comme facteur protecteur de la survie de la greffe, on peut plutôt poser l'hypothèse que son association avec d'autres traitements immunosuppresseurs efficaces permet des modifications ponctuelles de sa posologie sans faire perdre le bénéfice à long terme qu'il procure.

Dans notre étude, la survenue d'un rejet aigu est un facteur de risque majeur d'échec de la greffe (RR = 5,12), comme cela est retrouvé dans toutes les études. Le second facteur associé à l'échec de la greffe est l'âge du donneur : un âge du donneur supérieur ou égal à 50 ans est un facteur de risque de perte du greffon dans notre étude (RR = 1,9). Ce résultat est assez conforme à la littérature, puisqu'un âge élevé du donneur est associé à une moins bonne fonction rénale à long terme [152], et apparaît même dans certaines études comme un facteur de risque indépendant de rejet chronique [153]. Les raisons généralement évoquées sont : le nombre inférieur de néphrons avec une réserve fonctionnelle moins importante, les moindres capacités de réparation des agressions au niveau cellulaire et tissulaire, et pour de Fijter, la plus grande immunogénicité du greffon

[154]. Il rapporte également un plus grand nombre de rejets aigus en cas de donneurs âgés. Il est surprenant que notre étude retrouve un résultat similaire à celui de de Fijter concernant la survie du greffon, alors que nous retrouvons un nombre inférieur de rejets aigus lorsque le donneur est un donneur âgé. La faible incidence du rejet aigu dans notre étude explique peut être que la différence entre donneur de moins de 50 ans et donneur de plus de 50 ans en terme de risque de rejet aigu soit inversée lorsqu'on étudie le risque de perte du greffon, mais cela reste une hypothèse très discutable. Une analyse plus approfondie de ces deux résultats est probablement nécessaire.

### III) ETUDE DES PARAMÈTRES PRÉDICTIFS D'UNE CRÉATININÉMIE **supérieure ou égale à 200 $\mu\text{mol/l}$ à 12 mois**

Nous avons conduit cette troisième étude dans le but de confirmer nos résultats sur l'absence d'influence des variations de doses du MMF sur la survie du greffon. Nous ne disposons pas de biopsies systématiques du greffon rénal qui auraient permis d'identifier les néphropathies chroniques d'allogreffe, et nous avons donc choisi comme critère de dysfonction chronique la créatininémie à un an. Une analyse portant sur 105 742 greffes rénales a prouvé que la fonction rénale à un an de la greffe, basée sur le taux de créatininémie était un facteur prédictif de la perte du greffon à 5 ans [179]. Au delà de 200  $\mu\text{mol/l}$ , la survie était significativement inférieure.

La fonction rénale à un an n'est pas modifiée par les variations des doses de MMF dans notre étude. Ce résultat, associé au fait que la fonction rénale à un an est corrélée à la survie du greffon à 5 ans dans une étude sur une population très large, corrobore notre analyse sur l'absence d'effet des modifications de MMF sur la survie de la greffe.

Le rejet aigu est un facteur prédictif d'une créatininémie supérieure à 200  $\mu\text{mol/l}$  à un an dans notre étude. Un âge élevé du receveur est également associé à une mauvaise fonction rénale à un an. Les résultats de la littérature sont beaucoup plus contrastés, la plupart des études ne retrouvant pas d'influence de l'âge du receveur sur la fonction rénale à un an, du moins en analyse multivariée. Une étude rétrospective réalisée dans notre centre par Giral et al identifiait cependant ce facteur comme associé à une mauvaise fonction rénale à 12 mois de la greffe [180].

La fonction rénale à un an est moins bonne chez les receveurs de sexe masculin que chez ceux de sexe féminin dans notre population. Cette association est cependant relativement faible (Odds ratio = 3,04). Ce résultat est probablement en partie expliqué par le fait que l'on utilise ici un paramètre de fonction rénale qui ne tient pas compte du poids, inférieur chez les receveuses. La clairance de la créatinine aurait été un paramètre plus adapté pour l'étude de cette variable, et aurait peut-être modifié les résultats.

Concernant cette troisième étude, soulignons que sa portée est cependant limitée par le faible nombre d'évènements recensés, puisque 25 patients seulement avaient une créatininémie supérieure à 200  $\mu\text{mol/l}$  à un an.

CONCLUSION

Nous avons étudié l'impact de la posologie du MMF sur le devenir de la greffe rénale dans une population de patients transplantés entre le 01/01/1998 et le 31/03/2005 au CHU de Nantes. Nous avons choisi cette période en raison de l'homogénéité du traitement immunosuppresseur : tous les patients ont reçu un traitement d'induction, du tacrolimus, du MMF et une corticothérapie dégressive jusqu'à l'arrêt programmé à 3 mois de la greffe.

Malgré un taux assez élevé de diminution de doses de MMF durant les mois suivant la greffe, le pourcentage de rejet aigu (8,7 % de la population globale) a été le même chez tous les patients. De même, la survie du greffon et du patient à long terme n'ont pas été différente en fonction des variations des doses de MMF.

Il semble que des doses moyennes de 1g/j de MMF en association avec du tacrolimus soient suffisantes pour l'obtention d'un équilibre entre la prévention du rejet et la surimmunosuppression.

L'intérêt d'un monitoring de cette drogue par des AUC dans le post-opératoire immédiat est à contrebalancer avec l'utilisation d'une induction efficace.

## BIBLIOGRAPHIE

1. **Bonal J, Cleries M, Vela E:** Transplantation versus haemodialysis in elderly patients. Renal Registry Committee. *Nephrol Dial Transplant* 12:261-264, 1997
2. **Johnson DW, Herzig K, Purdie D, et al.:** A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. *Transplantation* 69:794-799, 2000
3. **Vincenti F:** A decade of progress in kidney transplantation. *Transplantation* 77:S52-61, 2004
4. **Suthanthiran M, Strom TB:** Renal transplantation. *N Engl J Med* 331:365-376, 1994
5. **USRDS:** the United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 42:1-230, 2003
6. **Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, et al.:** Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol* 16:3736-3741, 2005
7. **d'Auzac CL:** [Quality of life after transplantation]. *Rev Prat* 44:470-474, 1994
8. **Meyer TW, Walther JL, Pagtalunan ME, et al.:** The clearance of protein-bound solutes by hemofiltration and hemodiafiltration. *Kidney Int* 68:867-877, 2005
9. **Clark WR, Leypoldt JK, Henderson LW, et al.:** Quantifying the effect of changes in the hemodialysis prescription on effective solute removal with a mathematical model. *J Am Soc Nephrol* 10:601-609, 1999
10. **Clark WR, Rocco MV, Collins AJ:** Quantification of hemodialysis: analysis of methods and the relevance to patient outcome. *Blood Purif* 15:92-111, 1997
11. **Agence de la biomédecine:** Rapport annuel. Bilan des activités. [www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr), 2005
12. **Palmes D, Wolters HH, Brockmann J, et al.:** Strategies for compensating for the declining numbers of cadaver donor kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant* 19:952-962, 2004
13. **Fabrizii V, Kovarik J, Bodingbauer M, et al.:** Long-term patient and graft survival in the eurotransplant senior program: a single-center experience. *Transplantation* 80:582-589, 2005
14. **Koffman G, Gambaro G:** Renal transplantation from non-heart-beating donors: a review of the European experience. *J Nephrol* 16:334-341, 2003
15. **Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al.:** Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 342:605-612, 2000
16. **A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group.** *Transplantation* 61:1029-1037, 1996
17. **Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al.:** Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 69:2405-2409, 2000
18. **Carrel A:** The transplantation of organs. *NY Med.J* 99:839-851, 1914
19. **Guthrie C:** Blood vessels surgery and its applications. *Longmans Green New York*, 1912
20. **Dausset J:** [The biological implications of the main histocompatibility system: the HL-A system]. *C R Seances Soc Biol Fil* 168:160-172, 1974
21. **Murray JE, Harrison JH:** Surgical management of fifty patients with kidney transplants including eighteen pairs of twins. *Am J Surg* 105:205-218, 1963
22. **Najarian JS, Foker JE:** Mechanisms of kidney allograft rejection. *Transplant Proc* 1:184-193, 1969
23. **Traeger J, Fries D, Perrin J, et al.:** The results of the use of antilymphocytic globulins in human kidney transplantation. *Eur Surg Res* 1:81-96, 1969
24. **Hume DM, Wolf JS:** Modification of renal homograft rejection by irradiation. *Transplantation* 5:Suppl:1174-1191, 1967

25. **Calne RY, Alexandre GP, Murray JE:** A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs. *Ann N Y Acad Sci* 99:743-761, 1962
26. **Traeger J, Perrin J, Fries D, et al.:** [Antilymphocyte serum: clinical results obtained in renal transplantation by the use of antilymphocyte globulins]. *Presse Med* 76:1517-1520, 1968
27. **Merion RM, White DJ, Thiru S, et al.:** Cyclosporine: five years' experience in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 310:148-154, 1984
28. **Hourmant M, Souillou JP, Guenel J:** Comparison of three immunosuppressive regimens in kidney transplantation: a single-centre randomised study. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc* 21:982-986, 1985
29. **Hourmant M, Souillou JP, Remi JP, et al.:** [Use of cyclosporin A after antilymphocyte serum in renal transplantation]. *Presse Med* 14:2093-2096, 1985
30. **Opelz G:** Effect of the maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney transplant outcome. *Transplantation* 58:443-446, 1994
31. **Calne RY, White DJ, Thiru S, et al.:** Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 2:1323-1327, 1978
32. **Jeyarajah DR, Thistlethwaite JR, Jr.:** General aspects of cytokine-release syndrome: timing and incidence of symptoms. *Transplant Proc* 25:16-20, 1993
33. **Ochiai T, Sakamoto K, Nagata M, et al.:** Studies on FK506 in experimental organ transplantation. *Transplant Proc* 20:209-214, 1988
34. **McDiarmid SV:** Mycophenolate mofetil in liver transplantation. *Clin Transplant* 10:140-145, 1996
35. **Souillou JP, Peyronnet P, Le Mauff B, et al.:** Prevention of rejection of kidney transplants by monoclonal antibody directed against interleukin 2. *Lancet* 1:1339-1342, 1987
36. **Flechner SM, Kurian SM, Solez K, et al.:** De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplant* 4:1776-1785, 2004
37. **Vincenti F:** Immunosuppression minimization: current and future trends in transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 14:1940-1948, 2003
38. **Auchincloss H, Jr., Sultan H:** Antigen processing and presentation in transplantation. *Curr Opin Immunol* 8:681-687, 1996
39. **Liu Z, Sun YK, Xi YP, et al.:** Contribution of direct and indirect recognition pathways to T cell alloreactivity. *J Exp Med* 177:1643-1650, 1993
40. **Sayegh MH:** Why do we reject a graft? Role of indirect allorecognition in graft rejection. *Kidney Int* 56:1967-1979, 1999
41. **Womer KL, Stone JR, Murphy B, et al.:** Indirect allorecognition of donor class I and II major histocompatibility complex peptides promotes the development of transplant vasculopathy. *J Am Soc Nephrol* 12:2500-2506, 2001
42. **Sebille F, Vanhove B, Souillou JP:** Mechanisms of tolerance induction: blockade of co-stimulation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356:649-657, 2001
43. **Haspot F, Seveno C, Dugast AS, et al.:** Anti-CD28 antibody-induced kidney allograft tolerance related to tryptophan degradation and TCR class II B7 regulatory cells. *Am J Transplant* 5:2339-2348, 2005
44. **Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al.:** Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 353:770-781, 2005
45. **Bram RJ, Hung DT, Martin PK, et al.:** Identification of the immunophilins capable of mediating inhibition of signal transduction by cyclosporin A and FK506: roles of calcineurin binding and cellular location. *Mol Cell Biol* 13:4760-4769, 1993
46. **Zhang YL, Dong C:** MAP kinases in immune responses. *Cell Mol Immunol* 2:20-27, 2005
47. **Wang D, Matsumoto R, You Y, et al.:** CD3/CD28 costimulation-induced NF-kappaB activation is mediated by recruitment of protein kinase C-theta, Bcl10, and I kappa B

- kinase beta to the immunological synapse through CARMA1. *Mol Cell Biol* 24:164-171, 2004
48. **Abraham RT**: Mammalian target of rapamycin: immunosuppressive drugs uncover a novel pathway of cytokine receptor signaling. *Curr Opin Immunol* 10:330-336, 1998
  49. **Halloran PF**: Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 351:2715-2729, 2004
  50. **Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB**: Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *Br Med J* 1:1157-1163, 1951
  51. **Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, et al.**: Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 79:807-814, 2005
  52. **Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al.**: Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 119:1198-1208, 1993
  53. **Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, et al.**: Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature* 318:635-641, 1985
  54. **Tai PK, Albers MW, Chang H, et al.**: Association of a 59-kilodalton immunophilin with the glucocorticoid receptor complex. *Science* 256:1315-1318, 1992
  55. **Luisi BF, Xu WX, Otwinowski Z, et al.**: Crystallographic analysis of the interaction of the glucocorticoid receptor with DNA. *Nature* 352:497-505, 1991
  56. **Barnes PJ**: How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol* 148:245-254, 2006
  57. **Tobler A, Meier R, Seitz M, et al.**: Glucocorticoids downregulate gene expression of GM-CSF, NAP-1/IL-8, and IL-6, but not of M-CSF in human fibroblasts. *Blood* 79:45-51, 1992
  58. **Almawi WY, Beyhum HN, Rahme AA, et al.**: Regulation of cytokine and cytokine receptor expression by glucocorticoids. *J Leukoc Biol* 60:563-572, 1996
  59. **Prasad GV, Nash MM, McFarlane PA, et al.**: Renal transplant recipient attitudes toward steroid use and steroid withdrawal. *Clin Transplant* 17:135-139, 2003
  60. **Veenstra DL, Best JH, Hornberger J, et al.**: Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 33:829-839, 1999
  61. **Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, et al.**: A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11:1910-1917, 2000
  62. **Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hene R, et al.**: Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 70:1352-1359, 2000
  63. **Vanrenterghem Y, van Hooff JP, Squifflet JP, et al.**: Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 5:87-95, 2005
  64. **Pascual J, van Hooff JP, Salmela K, et al.**: Three-year observational follow-up of a multicenter, randomized trial on tacrolimus-based therapy with withdrawal of steroids or mycophenolate mofetil after renal transplant. *Transplantation* 82:55-61, 2006
  65. **Pascual J, Quereda C, Zamora J, et al.**: Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation* 78:1548-1556, 2004
  66. **Cantarovich D**: Prevention of acute rejection with antithymocyte globulin (Thymoglobuline): its potential to reduce corticosteroids. *J Nephrol* 17 Suppl 8:S40-46, 2004
  67. **Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, et al.**: Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 64:436-443, 1997
  68. **Margreiter R**: Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 359:741-746, 2002

69. **Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, et al.:** A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 73:775-782, 2002
70. **Gonwa T, Johnson C, Ahsan N, et al.:** Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation* 75:2048-2053, 2003
71. **Kramer BK, Montagnino G, Del Castillo D, et al.:** Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant* 20:968-973, 2005
72. **Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al.:** FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)* 40:1256-1265, 1987
73. **Jorgensen K, Povlsen J, Madsen S, et al.:** C2 (2-h) levels are not superior to trough levels as estimates of the area under the curve in tacrolimus-treated renal-transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 17:1487-1490, 2002
74. **Anglicheau D, Flamant M, Schlageter MH, et al.:** Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 18:2409-2414, 2003
75. **Undre NA, Schafer A:** Factors affecting the pharmacokinetics of tacrolimus in the first year after renal transplantation. European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group. *Transplant Proc* 30:1261-1263, 1998
76. **Zucker K, Rosen A, Tsaroucha A, et al.:** Unexpected augmentation of mycophenolic acid pharmacokinetics in renal transplant patients receiving tacrolimus and mycophenolate mofetil in combination therapy, and analogous in vitro findings. *Transpl Immunol* 5:225-232, 1997
77. **Cantarovich D, Renou M, Megnigbeto A, et al.:** Switching from cyclosporine to tacrolimus in patients with chronic transplant dysfunction or cyclosporine-induced adverse events. *Transplantation* 79:72-78, 2005
78. **Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, et al.:** Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 3:590-598, 2003
79. **Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al.:** Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 3:178-185, 2003
80. **Heisel O, Heisel R, Balshaw R, et al.:** New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 4:583-595, 2004
81. **Sato T, Inagaki A, Uchida K, et al.:** Diabetes mellitus after transplant: relationship to pretransplant glucose metabolism and tacrolimus or cyclosporine A-based therapy. *Transplantation* 76:1320-1326, 2003
82. **Rodrigo E, de Cos MA, Fernandez-Fresnedo G, et al.:** Higher initial tacrolimus blood levels and concentration-dose ratios in kidney transplant recipients who develop diabetes mellitus. *Transplant Proc* 37:3819-3820, 2005
83. **Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, et al.:** Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol* 13:221-227, 2002
84. **Pascual J, Marcen R, Burgos FJ, et al.:** A low incidence of new-onset insulin-dependent diabetes mellitus using tacrolimus in kidney recipients in Europe. *Transplant Proc* 35:1760-1761, 2003
85. **Bouchta NB, Ghisdal L, Abramowicz D, et al.:** Conversion from tacrolimus to cyclosporin is associated with a significant improvement of glucose metabolism in patients with new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplant Proc* 37:1857-1860, 2005

86. **Sollinger HW:** Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 60:225-232, 1995
87. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *Lancet* 345:1321-1325, 1995
88. **Deierhoi MH, Kauffman RS, Hudson SL, et al.:** Experience with mycophenolate mofetil (RS61443) in renal transplantation at a single center. *Ann Surg* 217:476-482; discussion 482-474, 1993
89. **Sollinger HW, Belzer FO, Deierhoi MH, et al.:** RS-61443 (mycophenolate mofetil). A multicenter study for refractory kidney transplant rejection. *Ann Surg* 216:513-518; discussion 518-519, 1992
90. **Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, et al.:** Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. *Transplantation* 63:39-47, 1997
91. **Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, et al.:** A prospective, randomized trial of tacrolimus/prednisone versus tacrolimus/prednisone/mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Transplantation* 67:411-415, 1999
92. **Miller J, Mendez R, Pirsch JD, et al.:** Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil (MMF) in cadaveric renal transplant recipients. FK506/MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 69:875-880, 2000
93. **Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, et al.:** Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 69:834-841, 2000
94. **Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, et al.:** Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 74:1070-1076, 2002
95. **Grinyo JM, Gil-Vernet S, Cruzado JM, et al.:** Calcineurin inhibitor-free immunosuppression based on antithymocyte globulin and mycophenolate mofetil in cadaveric kidney transplantation: results after 5 years. *Transpl Int* 16:820-827, 2003
96. **Theodorakis J, Schneeberger H, Illner WD, et al.:** Nephrotoxicity-free, mycophenolate mofetil-based induction/maintenance immunosuppression in elderly recipients of renal allografts from elderly cadaveric donors. *Transplant Proc* 32:9S-11S, 2000
97. **Kuypers DR, Evenepoel P, Maes B, et al.:** The use of an anti-CD25 monoclonal antibody and mycophenolate mofetil enables the use of a low-dose tacrolimus and early withdrawal of steroids in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 17:234-241, 2003
98. **Eugui EM, Almquist SJ, Muller CD, et al.:** Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol* 33:161-173, 1991
99. **Quemeneur L, Flacher M, Gerland LM, et al.:** Mycophenolic acid inhibits IL-2-dependent T cell proliferation, but not IL-2-dependent survival and sensitization to apoptosis. *J Immunol* 169:2747-2755, 2002
100. **Theruvath TP, Saidman SL, Mauiyyedi S, et al.:** Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection. *Transplantation* 72:77-83, 2001
101. **Allison AC, Kowalski WJ, Muller CJ, et al.:** Mycophenolic acid and brequinar, inhibitors of purine and pyrimidine synthesis, block the glycosylation of adhesion molecules. *Transplant Proc* 25:67-70, 1993
102. **Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR:** Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet* 34:429-455, 1998

103. **Nicholls AJ:** Opportunities for therapeutic monitoring of mycophenolate mofetil dose in renal transplantation suggested by the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship for mycophenolic acid and suppression of rejection. *Clin Biochem* 31:329-333, 1998
104. **van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, et al.:** A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 68:261-266, 1999
105. **Premaud A, Debord J, Rousseau A, et al.:** A double absorption-phase model adequately describes mycophenolic acid plasma profiles in de novo renal transplant recipients given oral mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet* 44:837-847, 2005
106. **Woodruff MF, Forman B, Fraser KB:** The effect of antilymphocytic serum on circulating antibody levels. *J Immunol* 67:57-62, 1951
107. **Woodruff MF, Anderson NF:** The Effect of Lymphocyte Depletion by Thoracic Duct Fistula and Administration of Antilymphocytic Serum on the Survival of Skin Homografts in Rats. *Ann N Y Acad Sci* 120:119-128, 1964
108. **Monaco AP, Abbott WM, Othersen HB, et al.:** Antiserum to lymphocytes: prolonged survival of canine renal allografts. *Science* 153:1264-1267, 1966
109. **Gaber AO, First MR, Tesi RJ, et al.:** Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation* 66:29-37, 1998
110. **Rebellato LM, Gross U, Verbanac KM, et al.:** A comprehensive definition of the major antibody specificities in polyclonal rabbit antithymocyte globulin. *Transplantation* 57:685-694, 1994
111. **Soulillou JP, Cantarovich D, Le Mauff B, et al.:** Randomized controlled trial of a monoclonal antibody against the interleukin-2 receptor (33B3.1) as compared with rabbit antithymocyte globulin for prophylaxis against rejection of renal allografts. *N Engl J Med* 322:1175-1182, 1990
112. **Szczzech LA, Berlin JA, Aradhye S, et al.:** Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 8:1771-1777, 1997
113. **Cantarovich D, Giral-Classe M, Hourmant M, et al.:** Low incidence of kidney rejection after simultaneous kidney-pancreas transplantation after antithymocyte globulin induction and in the absence of corticosteroids: results of a prospective pilot study in 28 consecutive cases. *Transplantation* 69:1505-1508, 2000
114. **Cantarovich D, Giral-Classe M, Hourmant M, et al.:** Prevention of acute rejection with antithymocyte globulin, avoiding corticosteroids, and delaying cyclosporin after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 15:1673-1676, 2000
115. **Bock HA, Gallati H, Zurcher RM, et al.:** A randomized prospective trial of prophylactic immunosuppression with ATG-fresenius versus OKT3 after renal transplantation. *Transplantation* 59:830-840, 1995
116. **Genestier L, Fournel S, Flacher M, et al.:** Induction of Fas (Apo-1, CD95)-mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antithymocyte globulins. *Blood* 91:2360-2368, 1998
117. **Merion RM, Howell T, Bromberg JS:** Partial T-cell activation and anergy induction by polyclonal antithymocyte globulin. *Transplantation* 65:1481-1489, 1998
118. **Buchler M, Hurault de Ligny B, Madec C, et al.:** Induction therapy by anti-thymocyte globulin (rabbit) in renal transplantation: a 1-yr follow-up of safety and efficacy. *Clin Transplant* 17:539-545, 2003
119. **Opelz G, Henderson R:** Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 342:1514-1516, 1993
120. **Granstein RD, Goulston C, Gaulton GN:** Prolongation of murine skin allograft survival by immunologic manipulation with anti-interleukin 2 receptor antibody. *J Immunol* 136:898-902, 1986

121. **Reed MH, Shapiro ME, Strom TB, et al.:** Prolongation of primate renal allograft survival by anti-Tac, an anti-human IL-2 receptor monoclonal antibody. *Transplantation* 47:55-59, 1989
122. **Cantarovich D, Le Mauff B, Hourmant M, et al.:** Prophylactic use of a monoclonal antibody (33B3.1) directed against interleukin 2 receptor following human renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 11:101-106, 1988
123. **Cantarovich D, Le Mauff B, Hourmant M, et al.:** Anti-interleukin 2 receptor monoclonal antibody in the treatment of ongoing acute rejection episodes of human kidney graft--a pilot study. *Transplantation* 47:454-457, 1989
124. **Hourmant M, Le Mauff B, Cantarovich D, et al.:** Prevention of acute rejection episodes with an anti-interleukin 2 receptor monoclonal antibody. II. Results after a second kidney transplantation. *Transplantation* 57:204-207, 1994
125. **Vincenti F, Kirkman R, Light S, et al.:** Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med* 338:161-165, 1998
126. **Nashan B, Moore R, Amlot P, et al.:** Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet* 350:1193-1198, 1997
127. **Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M:** Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation* 67:276-284, 1999
128. **Nashan B, Light S, Hardie IR, et al.:** Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. Daclizumab Double Therapy Study Group. *Transplantation* 67:110-115, 1999
129. **Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, et al.:** Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation* 71:1282-1287, 2001
130. **Asberg A, Midtvedt K, Line PD, et al.:** Calcineurin inhibitor avoidance with daclizumab, mycophenolate mofetil, and prednisolone in DR-matched de novo kidney transplant recipients. *Transplantation* 82:62-68, 2006
131. **Lebranchu Y, Bridoux F, Buchler M, et al.:** Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant* 2:48-56, 2002
132. **Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, et al.:** Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 4:87-93, 2004
133. **Brennan DC:** A prospective, randomized, multicenter study of thymoglobulin compared with basiliximab for induction immunosuppression : preliminary results. *Am J Transplant* 2:238, 2002
134. **Rowshani AT, Uss A, Yong SL, et al.:** Effects of CD25 monoclonal antibody on proliferative and effector functions of alloactivated human T cells in vitro. *Eur J Immunol* 34:882-899, 2004
135. **Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al.:** The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 349:2326-2333, 2003
136. **Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, et al.:** Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 4:378-383, 2004
137. **Humar A, Payne WD, Sutherland DE, et al.:** Clinical determinants of multiple acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Transplantation* 69:2357-2360, 2000
138. **Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, et al.:** Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 49:518-524, 1996
139. **Sijkens YW, Doxiadis, II, Mallat MJ, et al.:** Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation. *Transplantation* 75:204-208, 2003
140. **Takemoto SK, Cho YW, Gjertson DW:** Transplant risks. *Clin Transpl*:325-334, 1999

141. **McKenna RM, Takemoto SK, Terasaki PI:** Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. *Transplantation* 69:319-326, 2000
142. **Lee PC, Terasaki PI, Takemoto SK, et al.:** All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies. *Transplantation* 74:1192-1194, 2002
143. **Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Leichtman AB, et al.:** Interaction of mycophenolate mofetil and HLA matching on renal allograft survival. *Transplantation* 71:398-401, 2001
144. **Opelz G:** New immunosuppressants and HLA matching. *Transplant Proc* 33:467-468, 2001
145. **Koo DD, Welsh KI, McLaren AJ, et al.:** Cadaver versus living donor kidneys: impact of donor factors on antigen induction before transplantation. *Kidney Int* 56:1551-1559, 1999
146. **Giral-Classe M, Hourmant M, Cantarovich D, et al.:** Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. *Kidney Int* 54:972-978, 1998
147. **Harada H, Salama AD, Sho M, et al.:** The role of the ICOS-B7h T cell costimulatory pathway in transplantation immunity. *J Clin Invest* 112:234-243, 2003
148. **Laskowski IA, Pratschke J, Wilhelm MJ, et al.:** Anti-CD28 monoclonal antibody therapy prevents chronic rejection of renal allografts in rats. *J Am Soc Nephrol* 13:519-527, 2002
149. **Regele H, Bohmig GA, Habicht A, et al.:** Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 13:2371-2380, 2002
150. **Bohmig GA, Exner M, Habicht A, et al.:** Capillary C4d deposition in kidney allografts: a specific marker of alloantibody-dependent graft injury. *J Am Soc Nephrol* 13:1091-1099, 2002
151. **Joosten SA, Sijpkens YW, van Ham V, et al.:** Antibody response against the glomerular basement membrane protein agrin in patients with transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 5:383-393, 2005
152. **Randhawa PS, Minervini MI, Lombardero M, et al.:** Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction. *Transplantation* 69:1352-1357, 2000
153. **Flechner SM, Modlin CS, Serrano DP, et al.:** Determinants of chronic renal allograft rejection in cyclosporine-treated recipients. *Transplantation* 62:1235-1241, 1996
154. **de Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis, II, et al.:** Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* 12:1538-1546, 2001
155. **Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, et al.:** High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 333:333-336, 1995
156. **Humar A, Hassoun A, Kandaswamy R, et al.:** Immunologic factors: the major risk for decreased long-term renal allograft survival. *Transplantation* 68:1842-1846, 1999
157. **Le Bas-Bernardet S, Hourmant M, Valentin N, et al.:** Identification of the antibodies involved in B-cell crossmatch positivity in renal transplantation. *Transplantation* 75:477-482, 2003
158. **Cockcroft DW, Gault MH:** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1976
159. **Knoll GA, MacDonald I, Khan A, et al.:** Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 14:2381-2386, 2003
160. **Mourad M, Malaise J, Chaib Eddour D, et al.:** Correlation of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters with side effects in kidney transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Clin Chem* 47:88-94, 2001

161. **Pelletier RP, Akin B, Henry ML, et al.:** The impact of mycophenolate mofetil dosing patterns on clinical outcome after renal transplantation. *Clin Transplant* 17:200-205, 2003
162. **Squifflet JP, Backman L, Claesson K, et al.:** Dose optimization of mycophenolate mofetil when administered with a low dose of tacrolimus in cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 72:63-69, 2001
163. **Undre NA, van Hooff J, Christiaans M, et al.:** Pharmacokinetics of FK 506 and mycophenolic acid after the administration of a FK 506-based regimen in combination with mycophenolate mofetil in kidney transplantation. *Transplant Proc* 30:1299-1302, 1998
164. **Kocak H, Yakupoglu U, Karatas GU, et al.:** Tacrolimus plus low-dose mycophenolate mofetil in renal transplant recipients: better 2-year graft and patient survival than with a higher mycophenolate mofetil dose. *Transplant Proc* 37:3009-3011, 2005
165. **Kahu J, Kyllonen L, Salmela K:** Impact of mycophenolate mofetil intolerance on early results of kidney transplantation. *Transplant Proc* 37:3276-3279, 2005
166. **Cattaneo D, Perico N, Gaspari F, et al.:** Glucocorticoids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation. *Kidney Int* 62:1060-1067, 2002
167. **Le Meur Y, Büchler M, Lavaud S, et al.:** Therapeutic drug monitoring of MMF : a randomized multicenter study comparing concentration controlled versus fixed dose in kidney transplants recipients. *World Transplant Congress 2006 Congress Abstracts*:343, 2006
168. **Roth D, Colona J, Burke GW, et al.:** Primary immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil for renal allograft recipients. *Transplantation* 65:248-252, 1998
169. **Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al.:** Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 347:488-496, 2002
170. **Hariharan S:** BK virus nephritis after renal transplantation. *Kidney Int* 69:655-662, 2006
171. **Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, et al.:** A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation* 70:1166-1174, 2000
172. **Sagedal S NK, Hartman A, et al:** The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episode in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2:850., 2002
173. **Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, et al.:** Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med* 340:1462-1470, 1999
174. **Pallardo Mateu LM, Sancho Calabuig A, Capdevila Plaza L, et al.:** Acute rejection and late renal transplant failure: risk factors and prognosis. *Nephrol Dial Transplant* 19 Suppl 3:iii38-42, 2004
175. **Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, et al.:** Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 63:968-974, 1997
176. **David KM, Morris JA, Steffen BJ, et al.:** Mycophenolate mofetil vs. azathioprine is associated with decreased acute rejection, late acute rejection, and risk for cardiovascular death in renal transplant recipients with pre-transplant diabetes. *Clin Transplant* 19:279-285, 2005
177. **Allison AC, Eugui EM:** Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 47:85-118, 2000
178. **Klupp J, Dambrin C, Hibi K, et al.:** Treatment by mycophenolate mofetil of advanced graft vascular disease in non-human primate recipients of orthotopic aortic allografts. *Am J Transplant* 3:817-829, 2003

179. **Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, et al.**: Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 62:311-318, 2002
180. **Giral M, Taddei C, Nguyen JM, et al.**: Single-center analysis of 468 first cadaveric kidney allografts with a uniform ATG-CsA sequential therapy. *Clin Transpl*:257-264, 1996

## LISTE DES ABREVIATIONS :

Ac : Anticorps  
ALG : antilymphocyte globulin  
ATG : antithymocyte globulin  
AUC : Area Under Curve  
BMI : Body Mass index ou Index de Masse Corporelle  
CAN : Chronic Allograft Nephropathy  
C1q : fraction C1q du complément  
CD : Cluster of différenciation  
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité  
CMV : Cytomégalovirus  
CPA : Cellule présentatrice d'antigène  
CsA : Ciclosporine  
dGTP : deoxyguanosine triphosphate  
DIVAT : Données Informatiques VALidées en Transplantation  
FK506 : Tacrolimus  
FK-BP : FK binding protein  
GC : Glucocorticoïdes  
GM-CSF : Granulocyte macrophage colony stimulating factor  
GRE : Glucocorticoid response element  
HLA : Human Leucocyte Antigen  
HSP 90 : Heat-shock protein 90  
ICAM-1 : intercellular cell adhesion molecule-1  
ICOS : Inducible costimulator  
Ig : Immunoglobuline  
I $\kappa$ B : Inhibitor Kappa B  
IL : Interleukine  
IFN $\gamma$  : Interferon gamma  
IMPDH : Inosine monophosphate déshydrogénase  
LFA-3 : Lymphocyte function associated molecule 3  
MAP kinase : Mitogen-activated protein kinase  
MMF : mycophénolate mofétil  
MPA : acide mycophénolique

NFAT : nuclear factor of activated T cell

NF $\kappa$ B : Nuclear Factor Kappa B

PRA : Panel reactive antibody

SAL : Sérum Anti Lymphocytaire

TNF $\alpha$  : Tumor necrosis factor alpha

TCR : T cell Receptor

**NOM : LAVAINNE**

**PRENOM : Frédéric**

**Titre de Thèse :**

**INFLUENCES DES MODIFICATIONS DE DOSES DU  
MYCOPHENOLATE MOFETIL LORS DE LA PREMIERE ANNEE DE  
GREFFE RENALE SUR LE DEVENIR DE LA TRANSPLANTATION  
Analyse rétrospective de 323 greffes.**

---

**RESUME**

**Nous avons étudié l'impact de la posologie de mycophénolate mofétil(MMF) sur le devenir de la greffe rénale dans une population de 323 patients transplantés entre le 01/01/1998 et le 31/03/2005. Tous les patients ont reçu un traitement homogène associant une induction, du tacrolimus, du MMF, et une corticothérapie dégressive jusqu'à l'arrêt programmé à 3 mois. L'incidence du rejet aigu est de 8,7 %, et la survie de la greffe à 5 ans est de 83 %, sans aucune différence significative selon que le MMF ait été stable, diminué ou arrêté momentanément durant la première année. Des doses moyennes de 1g/j de MMF avec du tacrolimus permettent une prévention efficace du rejet, sans risque de surimmunosuppression.**

---

**MOTS-CLES**

**MMF, MODIFICATIONS DE DOSES, TACROLIMUS, INDUCTION, REJET AIGU, SURVIE, GREFFE RENALE**