

Université de Picardie Jules Verne

Faculté de Médecine d'Amiens

Année 2018

N° 2018 – 169

**THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN
MEDECINE**

Spécialité : Néphrologie

**Utilisation de l'évérolimus en transplantation rénale :
Impact sur la survenue de la maladie thrombo-embolique.**

REMI BRASME

Présentée et soutenue le 18/10/2018

JURY

Le Président et Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN

Les Membres du Jury :

- **Madame le Professeur Marie Antoinette SEVESTRE**
- **Monsieur le Professeur François GLOWACKI**
- **Monsieur le Docteur Youssef BENNIS**
- **Madame le Docteur Coralie POULAIN**

A Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier(Néphrologie)

Doyen, Directeur de l'Unité de Formation et de Recherche de Médecine d'AMIENS

Chef du service de Néphrologie, Médecine interne, Dialyse, Transplantation rénale

Vous me faites l'honneur d'être Président de ce jury et directeur de thèse.

Merci pour votre soutien, votre encadrement dans mes travaux de recherche et dans ma formation continue de néphrologie.

Merci de la confiance que vous accordez à tous vos internes.

A Madame le Professeur Marie-Antoinette SEVESTRE-PIETRI

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Médecine vasculaire

Chef du Service de Médecine vasculaire

Vous me faites l'honneur d'être dans ce jury de thèse.

Merci d'apporter, à ce travail de thèse, votre regard de médecin vasculaire.

A Monsieur le Professeur François GLOWACKI
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Néphrologie

Vous me faites l'honneur d'être dans ce jury de thèse.

Merci de votre encadrement lors de mon semestre d'inter-CHU à Lille et de votre enseignement tant sur la transplantation rénale que sur l'épidémiologie néphrologique.

Un semestre très enrichissant grâce à votre disponibilité et votre dynamisme.

A Monsieur le Docteur Youssef BENNIS

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Pharmacologie clinique

Vous me faites l'honneur d'être dans ce jury de thèse.

Merci Youssef pour ta disponibilité dans les projets de recherche, pour ton enseignement, notamment sur les notions de pharmacocinétique, si importante en néphrologie.

A Madame le Docteur Coralie POULAIN

Praticien Hospitalier

Néphrologie

Merci de me faire l'honneur d'être dans ce jury de thèse.

Merci Coralie pour ton encadrement tout au long de mon internat, pour ta joie et pour ta bonne humeur qui m'ont tenu compagnie durant ces quatre dernières années.

Je souligne ce côté à vouloir constamment trouver des solutions à tout problème qui se présente, c'était très agréable de travailler avec toi.

Bonne continuation.

Dédicaces :

Aux équipes médicales

Aux différents médecins du service de néphrologie, des soins intensifs de néphrologie et de dialyse du CHU d'Amiens qui m'ont supporté durant ces quatre années d'internat. Merci de leur patience, du temps consacré à mon enseignement.

Merci à l'équipe médicale du CHU de Lille qui m'a apporté une vision différente de la néphrologie, et enrichit mes connaissances en transplantation rénale.

Merci à l'équipe médicale du service de cardiologie du CH de Saint Quentin qui m'a montré que la cardiologie était une spécialité complexe. Je tenais à souligner leur permanente bonne humeur (et la fameuse bière IPA du docteur COLPART, toujours sur mon bureau).

Merci à l'équipe de réanimation polyvalente du CH de Compiègne, de leur enseignement et de leur encadrement dans la découverte de ce monde merveilleux qu'est la réanimation médicale.

Je reste disponible pour un bon château Caillac accompagné d'une pièce de gibier avec le docteur VAUCLIN ou d'une Palinka avec le docteur NICA. Merci au docteur BARJON pour sa bienveillance et ses bols qui m'accompagnent quotidiennement.

Merci à l'équipe de réanimation médicale du CHU d'Amiens qui m'a supporté pendant six mois. Je retiens cette qualité dans la formation pratique et théorique à la réanimation médicale. Une équipe pleine de dynamisme et d'initiative.

Merci au docteur Salah El din ZERKLY, qui m'a énormément aidé pour la partie statistique de ce travail. Je garde bon souvenir de ces longues heures à discuter de modèles statistiques. Sans toi, ce travail aurait été bien différent.

Aux équipes soignantes

Merci à toutes les équipes soignantes du service de néphrologie, des soins intensifs néphrologiques, de l'hémodialyse et de réanimation médicale du CHU d'Amiens ainsi que l'équipe soignante de réanimation médicale du CH de Compiègne et du service de cardiologie de Saint Quentin. Vos conseils pratiques et théoriques m'ont été salvateurs dans de nombreuses situations. Merci de votre bonne humeur, de vos remarques pertinentes qui m'ont permis de progresser dans ma pratique clinique. Merci de votre investissement quotidien dans le souci du bien-être du patient qui me rappelle que le médecin est avant tout un soignant au service du malade.

A mes co-internes de néphrologie

Un grand merci à tous mes co-internes de néphrologie qui m'ont accompagné au cours de ces quatre dernières années dont certains sont devenus mes chefs par la suite. Merci de votre soutien dans les moments difficiles, du partage de vos connaissances, de vos discussions, de vos rires et parfois de vos coups de gueules.

Mention particulière à :

Hélène DOBOSCIEWICZ, ma co-interne qui m'a surpris par sa spontanéité dès le premier jour d'accueil à Amiens. Merci pour ton soutien dans les moments difficiles, pour ton aide dans mes travaux universitaires et pour ta franchise pour critiquer mes goûts et le choix dans mes couleurs. Bonne continuation.

Pauline CAILLARD, qui a partagé mon premier semestre de néphrologie au CHU d'Amiens. Merci pour ton aide dans la découverte du monde hospitalo-universitaire lors de mon premier semestre.

Ophélie FOURDINIER, et de son accueil lorsque je suis venu découvrir le service de néphrologie d'Amiens avant de commencer l'internat. Merci de tes conseils qui mettent en confiance et de ta constante bonne humeur.

Mathilde LANDO, merci de m'avoir supporté durant mon internat, nous avons eu malheureusement peu d'occasion de travailler ensemble et de nous connaître davantage. Bonne continuation.

Maryam ASSEM, merci pour ta rigueur et pour ta spontanéité qui m'ont impressionnée.

Justine FAUCHER, merci du partage de tes connaissances.

Gauthier FLAHAUT, je tenais à te remercier pour ta disponibilité, ton calme permanent et tes connaissances en néphrologie, en particulier en transplantation rénale.

Alexis FRANCOIS, pour ce semestre de dialyse partagé ensemble et ton après mémoire mémorable.

Xiaoli XU, merci de ton encadrement tout au long de mon internat et de ces semestres partagés en dialyse et aux soins intensifs.

JIHANE, avec qui j'ai partagé pas loin de la moitié de mon internat. Merci de ta bonne humeur.

Ivona MILIC, merci de cette constante bonne humeur et de ta confiance.

Alexandre CANDELLIER, merci vieux pirate, pour ton aide durant cet internat. Merci pour ces bons moments de rigolade, pour ton avis toujours pertinent. Bref, un vrai gars du cru.

A mes co-internes de Lille

A Mehdi MAANAOU, car plus fort que toi, je n'en connais pas. Merci pour ta bonne humeur, pour le partage de tes connaissances et pour ta précieuse aide dans les travaux universitaires. Un futur grand.

A Thibault DEKEYSER, pour ton rire expressif, pour tes connaissances en néphrologie et en réanimation, pour ton regard sur l'HLA compatibilité qui nous a tant fait discuter pendant six mois, et pour ton « bof » légendaire.

A Nicolas WAYOLLE, le Bullock lillois qui arrive à engloutir, entre autre, une quantité astronomique de travail. Patron.

A Béatrice PORTIER, et son calme légendaire.

A Phillipine SYMPHAL, et sa bonne humeur.

Aux autres co-internes qui ont croisé ma route

Merci à vous tous, ANNE, YOUNES, YOANN, ALEXIS, AMAURY, CLEMENT, SARA, XAVIER, UGO, JEAN DENIS, CHLOE, MATHIEU, VALENTINE et THIBAULT. J'ai toujours apprécié votre compagnie et eu la chance de m'entendre avec chacun de vous. Merci pour tous ces moments partagés.

A ma famille

A mes grands-parents défunts, dont certains auraient été fiers de m'appeler officiellement « docteur Rémi ».

A mes parents qui m'ont toujours soutenu et qui ont toujours eu confiance en moi. Merci pour tout.

A mes frères et sœurs, qui ont supporté mes blagues graveleuses de carabin, qui m'ont aidé dans les années difficiles et qui s'intéressent toujours à mes projets. C'est tellement agréable de se sentir bien encadré. Merci.

A Charlotte, tu m'as toujours soutenu dans les moments difficiles et stressants. Tu m'as toujours fait confiance et motivé. Merci ma chérie.

A Jean Stéphane et Christine Pichon, pour votre aide durant cet été. Merci pour votre soutien lors de cette dernière ligne droite.

A Adèle, qui m'a donné une nouvelle vision de la vie.

A mes amis

Que ce soit mes amis de Lille, d'Amiens, du lycée ou d'ailleurs, merci pour tous ces moments passés au cours de ces quatre dernières années. Grace à votre soutien, j'ai pu finir mon internat de néphrologie. J'espère conserver chaque amitié aussi longtemps que possible.

TABLE DES MATIERES

Abréviations	2
I- INTRODUCTION	3
II- PATIENTS ET METHODES	6
1- Constitution des échantillons	6
2- Recueil des données	7
3- Analyse des patients « Imtor + »	7
4- Analyse des patients ayant fait une MTEV	8
5- Analyse statistique	8
6- Ethique et cadre légal.....	9
III- RESULTATS.....	9
1- Caractéristiques épidémiologiques	9
2- Etiologie de la maladie rénale chronique.....	11
3- Antécédents des patients au début du suivi	11
4- Caractéristiques des patients à la fin du suivi	12
5- Caractéristiques des patients sous Imtor	13
6- Analyse des déterminants de la MTEV	14
7- Analyse descriptive des patients ayant fait une MTEV	17
IV- DISCUSSION	20
V- CONCLUSION	27
VI- BIBLIOGRAPHIE.....	28

Abréviations

- AAG : Antiagrégant plaquettaire
- ACN : Anticalcineurine
- ATG : Antithymoglobuline
- AVK : Anti vitamine K
- CHU : Centre hospitalo – universitaire
- CMV : Cytomégalovirus
- DP : dialyse péritonéale
- EER : Epuration extra-rénale
- EP : Embolie pulmonaire
- HD : Hémodialyse
- HR : Hazard ratio
- IMC : Indice de masse corporelle
- Intor : Inhibiteur de la « mammalian target of rapamycin »
- IQR : Intervalle interquartile
- MAT : Microangiopathie thrombotique
- MRC : Maladie rénale chronique
- MTEV : Maladie thromboembolique veineuse
- Mtor : Mammalian target of rapamycin
- PKRAD : Polykystose rénale autosomique dominante
- TVP : Thrombose veineuse profonde
- TVS : Thrombose veineuse Superficielle
- Q1 : 1^{er} Quartile
- Q3 : 3^e Quartile

I - Introduction

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale, permettant d'obtenir une meilleure survie et améliorant la qualité de vie des patients¹. Il existe cependant des complications, liées à la transplantation et au traitement immunosuppresseur, parmi lesquelles l'augmentation du risque cardiovasculaire, néoplasique et infectieux².

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) qui se traduit par l'apparition d'une embolie pulmonaire (EP) ou de thrombose veineuse profonde (TVP) est une complication moins fréquente mais redoutable de la transplantation rénale. Son taux d'incidence, dans la population générale varie de 8 à 13 cas pour 10 000 personne-année³ et est nettement supérieur dans la population des transplantés rénaux (estimé à 70 cas pour 10000 personne-année⁴). Sa mortalité précoce en milieu intra hospitalier est estimée entre 8 et 10% et sa mortalité tardive, sous forme de récurrence, est estimée à 15% à 6 mois et 25% à 1 an⁵. Le risque cumulé de récurrence après un premier épisode traité est de 5 à 10% à 1 an, de 15 à 25% à 5 ans et de 30% à 10 ans⁵. La MTEV est une urgence diagnostique et thérapeutique, car elle peut mettre en jeu le pronostic vital par élévation brutale de la post charge du ventricule droit pouvant aboutir à un collapsus cardio-circulatoire. Par ailleurs, elle peut occasionner des séquelles chroniques telles que l'hypertension artérielle pulmonaire post-embolique ou un syndrome post thrombotique. Elle est associée à une surmortalité et à un surcoût hospitalier. Sa prise en charge préventive est donc indispensable⁶.

Sur le plan anatomique, le réseau veineux profond des membres inférieurs comporte la veine cave, les veines iliaques, la veine fémorale commune qui se divise en veine fémorale profonde et superficielle puis la veine poplitée. Le réseau veineux profond du mollet comporte les veines tibiales postérieures et antérieures, les veines surales, gastrocnémiennes et les veines soléaires. Les veines petites et grandes saphènes constituent le réseau veineux superficiel. La thrombose veineuse superficielle (TVS) n'est habituellement pas incluse dans la définition de la MTEV, ayant un risque embolique plus faible. Cependant, elle est fréquemment associée à une TVP (23,5%) ou à une EP (15,7%) et est à haut risque de récurrence sous forme d'EP ou de TVP⁷. La formation d'un thrombus intra vasculaire résulte d'une situation pathologique entraînant un excès de facteur procoagulant ou un défaut de facteur anticoagulant. Ces situations sont retrouvées en cas de lésion endothéliale résultant d'une inflammation locale ou de stase vasculaire. En cas d'inflammation endothéliale locale,

l'agrégation plaquettaire va se réaliser par libération de facteurs von-Willebrand des corps de Weibel-Palade, fixant les plaquettes aux récepteur GP-IB et liant les érythrocytes et monocytes au sous endothélium (adhésion plaquettaire). Ces derniers vont par la suite sécréter du facteur tissulaire activant la voie extrinsèque. Par l'intermédiaire de p-selectine, les plaquettes vont changer alors de conformation, se dégranuler pour libérer des substances pro-agrégantes telles que de l'adénosine diphosphate, de la thrombine et du thromboxane-A2 (activation plaquettaire), activer le GPIIb - IIIa pour fixer le fibrinogène, formant ainsi le clou plaquettaire⁸. L'hémostase secondaire va ensuite avoir lieu pour former une chape fibrineuse par l'intermédiaire de la voie extrinsèque (activée par le facteur tissulaire) et la voie intrinsèque. En cas de stase veineuse, la thrombine normalement éliminée au niveau des capillaires pulmonaires va s'accumuler. L'hypoxie locale, secondaire à la désaturation rapide en hémoglobine, va libérer du facteur tissulaire, stimuler le relargage de facteur de von-Willebrand et favoriser l'expression de p-selectine. De nombreux facteurs de risque de MTEV ont ainsi été mis en évidence. Parmi ceux-ci, on retrouve l'alitement, l'inflammation, une chirurgie récente ou un traumatisme des membres inférieurs de moins de 3 mois, l'âge, une pathologie néoplasique en cours de traitement, un antécédent de MTEV ou d'insuffisance cardiaque congestive, une grossesse ou la prise d'une contraception oestroprogestative. Un antécédent de thrombophilie notamment un déficit en protéine C, S ou un déficit en antithrombine III, est un facteur de risque constitutionnel majeur⁵.

La sur-incidence de la MTEV dans la population de patients greffés rénaux est multifactorielle : en plus des facteurs de risques généraux, de nombreux facteurs entraînant un état d'hypercoagulabilité ont été mis en évidence. Certains sont liés à la maladie rénale chronique (MRC) notamment son stade⁴, la pathologie rénale sous-jacente, l'existence d'un syndrome néphrotique, l'utilisation d'agents stimulant l'érythropoïèse, le temps resté en dialyse et ses modalités⁹. D'autres facteurs sont propres à la greffe rénale comme la prise de certains immunosuppresseurs, l'érythrocytose post transplantation, ou les modifications biologiques qui en résultent^{9,10}.

L'évolution naturelle d'un greffon est la néphropathie d'allogreffe, médiée par le système immunitaire du receveur, un traitement immunosuppresseurs à vie est donc indispensable. Historiquement, l'association d'un anticalcineurine (ACN) et de corticoïdes est utilisée. Afin de diminuer leurs effets secondaires principaux (effets métaboliques des corticoïdes et néphrotoxicité des ACN), d'autres associations médicamenteuses ont été étudiées parmi lesquelles les inhibiteurs de mtor (mamalian target of rapamycine).

La voie des mtor est l'une des trois voies de signalisation de la prolifération lymphocytaire en aval de la fixation de l'interleukine 2. Elle est composée de deux complexes, mTorc1 et mTorc2. Leur activation stimule la synthèse et la croissance cellulaire, augmente l'expression de gènes antiapoptotiques et la synthèse protéique, et inhibe les phénomènes d'autophagie. Elle est impliquée dans la prolifération cellulaire et dans l'oncogenèse¹¹. Les inhibiteurs de la voie mtor (Imtor) ont été découverts en 1975 à partir d'une bactérie, *Streptomyces Hygroscopicus* endémique de l'île de Pâques. Apparenté aux macrolides sur le plan pharmacologique, le sirolimus, est le chef de file de de cette famille et fut initialement utilisé en tant qu'antifongique. Ses effets immunosuppresseurs et antitumoraux furent étudiés dans les années 1980. A la fin des années 1990, le sirolimus fut évalué en prévention du rejet d'allogreffe et obtint son autorisation de mise sur le marché dans cette indication dans les années 2000. La famille des Imtor est composée de deux molécules principales, le sirolimus et son principal métabolite actif l'évérolimus, développé en 2004. En se fixant sur le FKBP12, ils inhibent le complexe MTORc1. Ils sont classiquement indiqués dans la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes, présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale¹². Par leur action antiproliférative, ils ont montré des effets bénéfiques sur la récurrence de certains cancers (rénal, mammaire, pulmonaire et cutané)¹² et en diminuant l'incidence des cancers cutanés et non cutanés¹³. Les principaux effets indésirables sont des pneumopathies interstitielles, des toxicités hépatiques et médullaires, des atteintes cutanéomuqueuses, des diabètes induits et des dyslipidémies¹⁴. En transplantation rénale, on observe avec ces molécules des retards de cicatrisation, et une fréquence accrue de lymphocèles. De plus, l'utilisation des Imtor induit un état procoagulant qui favorise l'agrégation plaquettaire par l'augmentation des taux de facteur tissulaire et de facteur de Willebrand^{15,16}. Une incidence accrue de MTEV serait donc attendue dans la population de greffés rénaux sous Imtor. Or, les données de la littérature étudiant son implication en transplantation rénale sont très pauvres^{15,17}.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'impact de l'utilisation de l'évérolimus dans la survenue de MTEV chez une population de transplantés rénaux. Les objectifs secondaires sont de rechercher d'autres facteurs de risques de MTEV et d'étudier la prise en charge dans la population transplantée rénale Amiénoise.

II- Patients et Méthodes :

Constitution des échantillons

Il s'agit d'un travail épidémiologique rétrospectif monocentrique, étudiant la survenue d'évènements thromboemboliques chez des patients greffés rénaux traités par évérolimus suivis au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens. Une cohorte de patients « exposé » a été constituée à partir d'un registre de patients ayant bénéficié d'un dosage plasmatique d'évérolimus entre septembre 2012 et septembre 2017 au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens. A partir de ce premier échantillon, ont été exclus tous patients ayant bénéficié d'un traitement de moins d'un mois, les patients pour lesquels il n'y avait pas de données informatisées et tous patients qui n'étaient pas greffés rénaux. Les patients ayant reçu du sirolimus n'ont pas été inclus. L'indication et les posologies de l'évérolimus étaient laissées à l'appréciation du clinicien.

Une deuxième cohorte de patients « contrôle » a été générée de manière aléatoire à partir de l'ensemble des patients greffés rénaux d'Amiens de 1991 à 2017 avec un appariement 2/1. L'année 1991 correspondait à l'année de greffe la plus ancienne de la première cohorte. Par la suite, ont été exclus de cet échantillon, les patients non suivis au CHU d'Amiens et les patients ayant reçu des Imtor au cours de leur suivi post transplantation.

Le critère de jugement principal a été la survenue d'une MTEV, incluant les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs et les embolies pulmonaires. Les thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs ont été incluses du fait de leur haut risque de récurrence. Le diagnostic était affirmé par la réalisation d'une écho-doppler veineux des membres inférieurs ou par la réalisation d'un angio-scanner thoracique ou d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation / perfusion, détaillés dans les comptes rendus hospitaliers. Les thromboses superficielles incluaient les thromboses des veines petites et grandes saphènes ; les thromboses profondes incluaient le reste du réseau vasculaire veineux des membres inférieurs. N'ont pas été retenues les thromboses pour lesquelles l'imputabilité des Imtor semble incertaine comme les thromboses de fistules, les thromboses des membres supérieurs, les thromboses de veines rénales et les autres thromboses veineuses abdominales, les thromboses veineuses ophtalmologiques et cérébrales et les thromboses artérielles.

Recueil de données :

Après constitution des deux groupes, des données épidémiologiques ont été relevées (âge au moment de la greffe, genre, poids et IMC). Les antécédents avant la greffe ont été notifiés notamment la néphropathie sous-jacente, les antécédents de dyslipidémie, d'intoxication tabagique, les antécédents de MTEV, d'anomalies du bilan de thrombophilie pré-greffe. La dyslipidémie était définie par la prise d'un traitement hypolipémiant. L'ancienneté de dialyse et ses modalités ont également été notifiées. Le traitement immunosuppresseur d'induction a été précisé.

Les données recueillies lors de la fin du suivi étaient le temps d'exposition aux immunosuppresseurs depuis la transplantation, la survenue de MTEV et la notion de cancer au cours de la greffe. Les cancers cutanés (basocellulaires et épidermoïdes) n'ont pas été pris en considération compte tenu de l'absence d'association prouvée avec la MTEV.

Des données épidémiologiques ont été recueillies au début de la période de suivi pour les deux groupes (âge, IMC, prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires, antécédents de MTEV, tabagisme actif, antécédent de diabète, de dyslipidémie, de bilan de thrombophilie anormal). Pour le groupe « Imtor + », la période de suivi commençait au moment de l'introduction de l'évérolimus et se terminait au dernier contact médical ou à l'arrêt du traitement. Pour le groupe « contrôle », la période de suivi commençait au moment de la greffe et se terminait au dernier contact médical ou à l'arrêt de l'immunosuppression. Le dernier contact médical était établi sur la date de la dernière hospitalisation ou consultation au CHU d'Amiens. Il réunissait les patients décédés, les patients retournés en dialyse et les perdus de vue. Le temps d'exposition aux immunosuppresseurs correspondait à la période entre la greffe et le dernier contact médical.

Analyse des patients sous Imtor

Une analyse descriptive a été réalisée chez les patients ayant bénéficié d'un traitement par évérolimus. Les raisons d'introduction, la durée de traitement et les motifs de leur arrêt ont été notifiés. La notion de cancer actif était définie comme la mise en évidence de lésion néoplasique (lésion mammaire, pulmonaire, digestive, du tractus urinaire, du greffon, des reins natifs, des voies aéro-digestives supérieures et les hémopathies malignes) précédant l'année de prescription de la molécule.

Analyse des patients ayant eu une MTEV

Une analyse descriptive a été faite en cas de survenue de MTEV. Etait précisée la survenue d'un facteur déclenchant (immobilisation, intervention chirurgicale < 3 mois ; compression mécanique; utilisation d'agent stimulant l'érythropoïèse, polyglobulie, insuffisance cardiaque aiguë, bilan de thrombophilie modifié, notion de cancer actif, grossesse). La durée de traitement anticoagulant, ses complications hémorragiques et la récurrence de la maladie à l'arrêt du traitement ont été notifiées.

Analyse statistique

Les données ont été recueillies à partir des résultats biologiques extraits depuis le logiciel informatique du service de Néphrologie d'Amiens (DxCARE®) et des courriers de bilan annuel de transplantation du patient. En cas de survenue d'un événement, les données biologiques et anamnestiques ont été recueillies à partir du dossier personnel du patient.

La première partie de ce travail est descriptive. L'analyse de la cohorte a été menée au moyen des paramètres de dispersion et de distribution tels que la médiane et les interquartiles pour les variables quantitatives, et de pourcentages et effectifs pour les variables qualitatives.

La deuxième partie est analytique. Elle étudiait la relation entre la survenue de l'évènement thromboembolique et la variable explicative d'intérêt (exposition aux Imtor ou non) à travers une analyse de survie (Courbe de survie de type « Kaplan Meier », test du log-Rank et modèle multivarié à risques proportionnels de Cox). La construction du modèle multivarié s'est faite selon plusieurs étapes. Une étape préliminaire univariée de sélection de variables a été effectuée par des modèles de Cox univariés, recherchant une association brute entre chaque variable et la survenue d'évènements thromboemboliques. Ainsi, toute variable dont la « p - valeur » était inférieure à un seuil fixé de 0,20 était éligible à l'étape suivante. Les variables éligibles étaient ensuite insérées dans une procédure de sélection automatique descendante (backward elimination) simulée 1000 fois (bootstrap). Les variables qui étaient conservées plus d'une fois sur deux dans l'ensemble des modèles simulés étaient gardées définitivement. Certaines variables avec une très forte pertinence clinique ont été incluses sans analyse préliminaire.

Les conditions du modèle de Cox ont par ailleurs été systématiquement vérifiées, à savoir, disposer d'un nombre d'évènements thromboemboliques suffisants et le respect de

l'hypothèse des risques proportionnels à travers l'étude des résidus de Schoenfeld (tests inférentiels et visualisation graphique).

Le modèle de Cox a permis de calculer pour chaque variable explicative du modèle un Hazard Ratios (HR), son intervalle de confiance à 95%, ainsi que sa « p – value » associée, dont le seuil de significativité était fixé à 5%.

Les données manquantes de certaines variables préjudiciables à la qualité et à la puissance de l'analyse ont été gérées par la méthode d'imputations multiples (de type Missing At Random). La qualité de l'imputation a été vérifiée par méthode graphique. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à partir du logiciel R Studio (version 3.2.5) et à l'aide des packages *survival*, *rms*, *lattice*, *VIM*, *ggplot2* et *mice*.

Ethique et cadre légal

Dans le cadre de cette étude monocentrique rétrospective observationnelle, un enregistrement a été effectué auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (numéro DRCI T188). Les patients analysés ont été informés par courrier postal ; aucune opposition n'a été rapportée.

III - Résultats

Caractéristiques épidémiologiques

De septembre 2012 à septembre 2017, 165 patients ont bénéficié d'un dosage plasmatique d'évérolimus. Après exclusion des patients n'étant pas porteurs d'un greffon rénal, des patients sans suivi au CHU et des patients ayant été traités moins d'un mois, 117 patients transplantés rénaux ont reçu de l'évérolimus (groupe « Imtor + »). De 1991 à 2017, 1163 transplantations ont été réalisées au CHU d'Amiens. Un échantillon de 234 patients a été généré aléatoirement afin de réaliser un appariement 2/1. Aucun de ces patients n'a eu de traitement par Imtor (groupe « contrôle »). Les caractéristiques épidémiologiques de la population lors de la greffe sont détaillées dans le **Tableau I**.

Nous avons observé une différence significative sur l'âge au moment de la greffe (âge médian = 52 ans pour le groupe « Imtor + » contre 43,5 ans dans le groupe « contrôle » ; $p =$

0,001) et l'année médiane de greffe (année médiane pour le groupe « Imtor + » = 2010 (IQR : 2005 – 2013), année médiane pour le groupe « contrôle » = 2007 (IQR : 2001 – 2012); $p = 0,014$). Il n'y avait pas de différence significative entre les traitements immunosuppresseurs initiaux hormis sur la prise d'évérolimus (6% dans le groupe « Imtor + », 0% dans le deuxième groupe ; $p < 0,0001$).

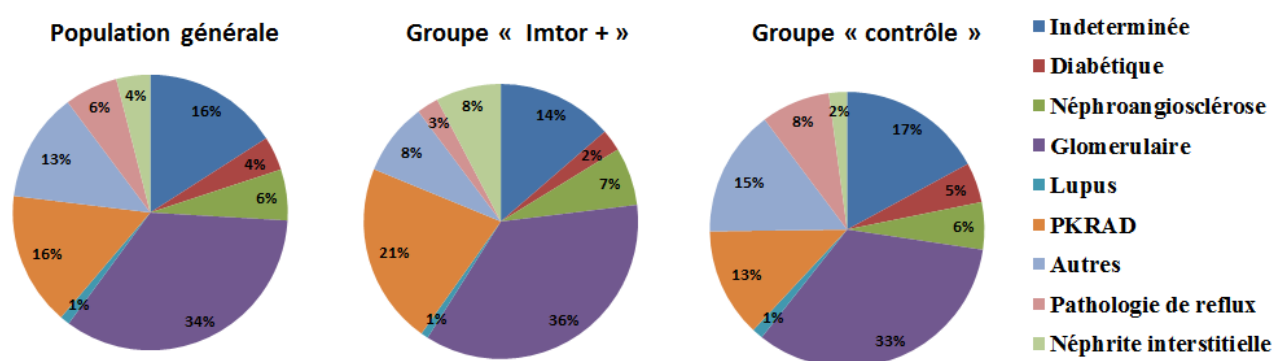
		Total (n = 351)	Imtor + (n = 117)	Contrôle (n = 234)	P
Age à la greffe		47	52	43,5	0,001
Q1 - Q3		37,5 - 58	42 - 58	36 - 58	
Genre (homme)		238 (67%)	80 (68%)	158 (67%)	0,87
Modalité d'EER :	Greffe préemptive	17 (4,8%)	9 (7,7%)	8 (3,4%)	0,08
	HD	312 (88,9%)	102 (87,1%)	210 (89,7%)	0,47
	DP	22 (6,2%)	6 (5%)	16 (6,8%)	0,53
Délai d'attente médian (an)		2	2	2	0,18
Q1 - Q3		1 - 4	1 - 3	1 - 4	
Année médiane de greffe		2008	2010	2007	0,014
Q1 - Q3		2002 - 2012	2005 - 2013	2001 - 2012	
IMC médian (kg/m²)		24,9	25,4	24,5	0,15
Q1 - Q3		22 - 28,1	22,4 - 29,3	21,8 - 27,7	
Traitement IS initial	Azathioprine	11 (3,1%)	3 (2,6%)	8 (3,4%)	0,65
	ATG	184 (53%)	57 (48,7%)	127 (54,7%)	0,28
	Anti - IL2	158 (45,3%)	57 (48,7%)	101 (43,5%)	0,35
	Corticoïdes	348 (99,8%)	117 (100%)	231 (99,6%)	1
	Tacrolimus	133 (38%)	41 (35%)	92 (39,6%)	0,4
	MMF	270 (77,4%)	92 (78,6%)	178 (76,7%)	0,68
	Ciclosporine	215 (61%)	75 (64%)	140 (60%)	0,49
	Everolimus	7 (2%)	7 (6%)	0 (0%)	< 0,001

Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; EER = Epuration extra rénale; HD = Hémodialyse; DP = Dialyse péritonéale; IS = Immunosuppresseurs ; ATG = Anti-thymoglobuline; IL2 = Interleukine 2; MMF = Mycophénolate Mophétil; n = effectifs

Tableau I : Caractéristiques épidémiologiques lors de la greffe

Maladie rénale chronique :

L'étiologie de la MRC des patients est détaillée (**Figure 1**). Il y avait une différence significative sur le nombre de patients ayant une PKRAD (21,4% dans le groupe « Imtor + », 12,8% dans le groupe « contrôle »; $p = 0,038$) et ayant une néphrite interstitielle chronique (7,7% dans le groupe « Imtor + », 2,1% dans le groupe « contrôle »; $p = 0,019$).



PKRAD = Polykystose rénale autosomique dominante

Figure 1 : Etiologie de la maladie rénale chronique

Antécédents des patients au début du suivi

Les antécédents médicaux au moment du début du suivi sont détaillés dans le **Tableau II**. Neuf pourcents de la population avaient des antécédents de MTEV et 12 % avaient un bilan de thrombophilie anormal. Un peu moins d'un tiers des patients recevait une anti-agrégation plaquettaire et 5% une anticoagulation curative. Nous avons observé une différence significative sur l'âge ($p = 0,0004$), les antécédents de diabète ($p = 0,002$), de dyslipidémie ($p < 0,0001$), de prise d'antiagrégants plaquettaires ($p = 0,013$) et sur l'IMC ($p = 0,005$).

Antécédents	Total (n = 351)	Imtor + (n = 117)	Contrôle (n = 234)	P
Age	49	56	43,5	0,0004
	39 - 59	48 - 61	36 - 58	
Diabète	50 (14,7%)	27 (23%)	23 (10,3%)	0,002
Dyslipidémie	164 (48,8%)	82 (70%)	82 (37,4%)	< 0,0001
Tabac	55 (16,7%)	16 (13,6%)	39 (18,3%)	0,28
Thrombophilie	28 (12,1%)	11 (11,7%)	17 (12,3%)	0,88
Prise d'AAG	84 (29,6%)	44 (37,6%)	40 (24%)	0,013
Prise d'AVK	15 (5,3%)	7 (6%)	8 (4,9%)	0,65
Antécédents de MTEV	33 (9,4%)	14 (11,9%)	19 (8,2%)	0,25
IMC (kg/m²)	25,1	26	24,5	0,005
Q1 - Q3	22,6 - 28,6	23,7 - 30	21,8 - 27,7	

n = effectifs ; AAG = antiagrégants plaquettaires ; AVK = Antivitamines K ;
MTEV = Maladie thrombo-embolique veineuse

Tableau II : Antécédents médicaux au début du suivi

Le début du suivi correspond à la période de la greffe rénale pour le groupe « contrôle » et à l'introduction des Imtor pour le groupe « Imtor + »

Caractéristiques à la fin du suivi

Les caractéristiques des patients à la fin du suivi sont détaillées dans le **Tableau III**. La durée médiane d'exposition au Imtor était de 96 mois (IQR : 48 - 153,5 mois). Il y avait une différence significative sur la notion de cancer actif au cours de la greffe (33,6% dans le groupe « Imtor + » contre 7,7 % dans le groupe « contrôle », $p < 0,0001$), sur la présence d'une dyslipidémie ($p = 0,003$) et sur la survenue d'une MTEV (12,8% dans le groupe « Imtor + », 5,9% dans le groupe « contrôle », $p = 0,028$).

Caractéristiques	Total (n = 351)	Imtor + (n = 117)	Contrôle (n = 234)	<i>p</i>
Temps médian exposé IS	96	84	96	0,87
Q1 - Q3	48 - 153,5	48 - 134	46,5 - 156	
Antécédents de cancer	57 (24,3%)	39 (33,6%)	18 (7,7%)	< 0,0001
MTEV au cours de la greffe	29 (8,2%)	15 (12,8%)	14 (5,9%)	0,028
Hypertension artérielle	319 (90,8%)	106 (90%)	213 (91%)	0,89
Diabète	95 (27%)	30 (25,6%)	65 (27,7%)	0,67
Dyslipidémie	259 (73,8%)	98 (83,7%)	161 (68,8%)	0,003
IMC	25,7	26	25,5	0,33
Q1 - Q3	23,2 - 29,8	23,3 - 30,1	22,9 - 29,2	
Prise d'AAG	134 (38,2%)	47 (40,5%)	87 (37,1%)	0,58
Prise d'AVK	49 (14%)	19 (16,4%)	30 (12,8%)	0,38
Tabagisme actif	32 (9%)	9 (7,7%)	23 (9,8%)	0,51

n = effectifs; AAG = antiagrégants plaquettaires; AVK = Anti-Vitamines K; MTEV = Maladie thromboembolique veineuse
Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3.

Tableau III : Caractéristiques des patients au dernier contact médical

Caractéristiques des patients sous Imtor :

Les indications et les causes d'arrêt des Imtor sont détaillées dans le **Tableau IV**. Le temps médian d'exposition était de 48 mois (IQR : 20 – 69 mois). Les principales indications de leur utilisation étaient la notion d'une pathologie néoplasique (32,7%) suivies des protocoles de recherche (26,4%). Un quart des patients ont eu leur traitement par Imtor arrêté (26,5%).

Caractéristiques des patients "Imtor +"		
Temps médian d'exposition (en mois)		48
Q1 - Q3		20 - 69
durée médiane d'introduction par rapport à la greffe (en mois)		24
Q1 - Q3		4 - 72
Indication des Imtor	Cancers (hors cancers cutanés)	35 (30,7%)
	Protocole de recherche	31 (26,4%)
	Cancer cutané (basocellulaire / épidermoïde)	8/12 (7,5% / 11%)
	Toxicité clinique des anticalcineurines	12 (10,2%)
	Lésions histologiques	11 (9%)
	Autres raisons	4 (3,4%)
	PKRAD	3 (2,5%)
Arrêt Imtor (oui %)		31 (26,5%)
Cause d'arrêt	Rejet aigu	8 (25,8%)
	Pneumopathie interstitielle	5 (16,1%)
	Intolérance clinique	4 (13%)
	Post opératoire	4 (13%)
	Cancers multiples	3 (9,6%)
	MTEV	3 (9,6%)
	Retour en EER	2 (6,4%)
	Infections	1 (3,2%)
	Protéïnurie	1 (3,2%)
Traitement associé	Corticoïdes seuls	28 (23,9%)
	Corticoïdes / MMF	76 (65%)
	MMF seul	2 (1,7%)
	Corticoïdes / Ciclosporine / MMF	2 (1,7%)
	Corticoïdes / Ciclosporine	9 (7,7%)

Q1 = Quartile 1 ; Q3 = Quartile 3 ; PKRAD = Polykystose rénale autosomique dominante ; MTEV = Maladie thrombo-embolique veineuse ; EER : épuration extra rénale

Tableau IV : Caractéristiques des patients « Imtor + »

Analyse des déterminants de la survenue de MTEV

Huit pourcents des patients ont développé une MTEV (n = 29) dont 15 dans le groupe « Imtor + ». L'analyse univariée retrouvait comme facteur associée à la survenue de MTEV : l'âge, l'IMC, les antécédents de MTEV, la notion de néoplasie au cours de la greffe et la prise d'Imtor (**Tableau V**). Après une procédure de sélection automatique descendante, les variables conservées étaient les antécédents de MTEV et l'IMC au début du suivi. Les

variables « âge à T0 », « prise d'Imtor » et « néoplasie au cours de la greffe » ont été forcées. Les données manquantes de la variable « IMC » ont été gérées par méthode d'imputation multiple. La médiane de survie sans survenue de MTEV n'a pas pu être estimée (**Figure 2**). La survie différait significativement entre les deux groupes. (Groupe « Imtor + » : survie = 74,2% [IC95% : 59,3 – 93,0]; groupe « contrôle » : survie = 87,6% [IC95% : 80,4 – 95,4]; test du log-Rank : $p < 0,0001$).

Variables		HR	IC à 95%	P
Genre	homme	-		
	femme	1,03	0,48 - 2,22	0,94
Prise d' Imtor	non	-		
	oui	4,57	2,01 - 10,4	< 0,0001
Age à T0		-		
		1,04	1,005 - 1,065	0,02
Néoplasie au décours de la greffe	non	-		
	oui	2,95	1,37 - 6,36	0,006
Thrombophilie pré-greffe	non	-		
	oui	1,04	0,22 - 4,8	0,95
Diabète à T0	non	-		
	oui	0,27	0,04 - 1,99	0,2
Dyslipidémie à T0	non	-		
	oui	1,27	0,59 - 2,73	0,54
Tabac à T0	non	-		
	oui	0,19	0,03 - 1,37	0,1
ATCD de MTEV à T0	non	-		
	oui	6,78	3,01 - 15,25	0,0001
IMC à T0		1,08	1,01 - 1,16	0,006
Prise d'AAG à T0	non	-		
	oui	1,19	0,52 - 2,7	0,94
Prise d'AVK à T0	non	-		
	oui	2,83	0,36 - 22,2	0,32
Syndrome néphrotique	non	-		
	oui	1,38	0,19 - 10,17	0,75
Délai d'attente		0,95	0,81 - 1,11	0,52
Modalités d'EER	Préemptive	-		
	HDI	1,11	0,15 - 8,22	0,78
	DP	0,55	0,034 - 8,8	0,6

MTEV = Maladie thrombo-embolique veineuse ; IMC = Indice de masse corporelle ; AAG = Antiagrégant plaquettaire ; AVK : Antivitamine K ; EER : Epuration extra rénale ; DP= Dialyse péritonéale ; HDI = Hémodialyse intermittente

Tableau V : Analyse univariée des déterminants de survenue de la MTEV

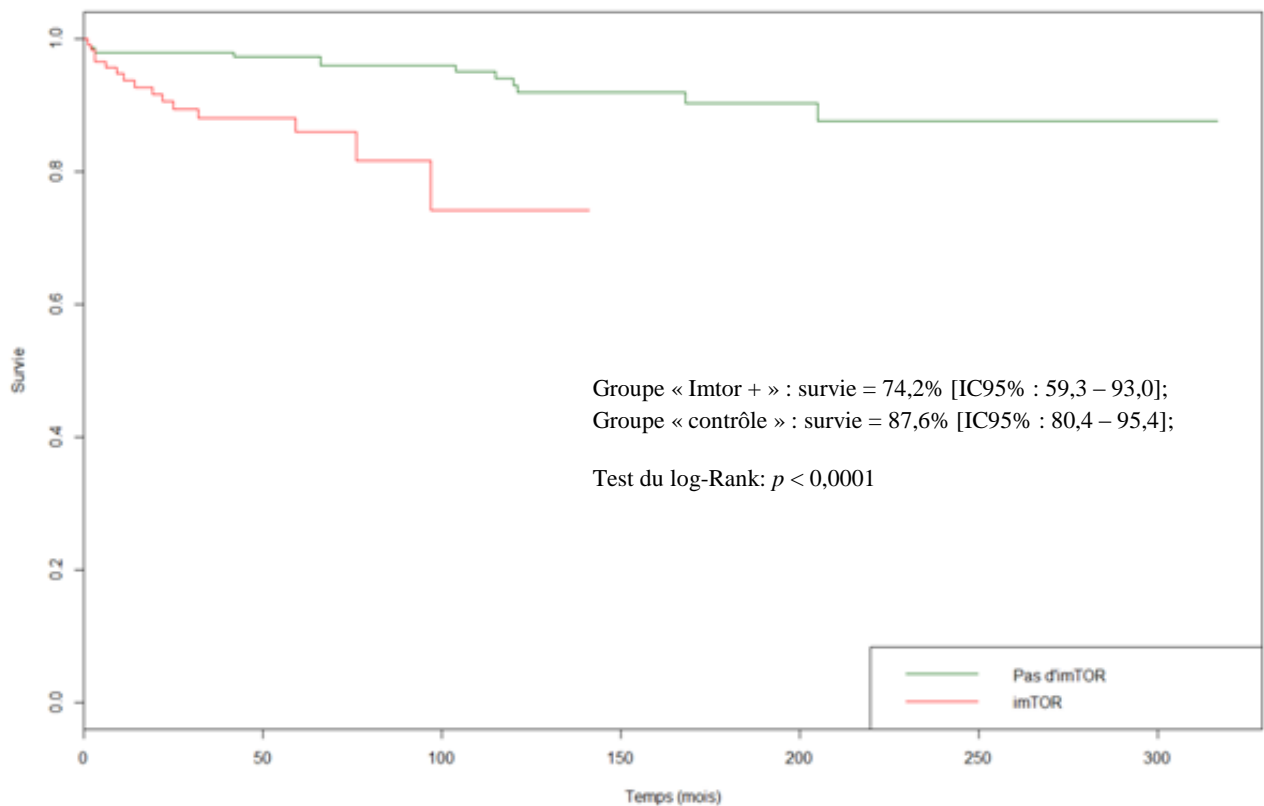


Figure 2 : Courbe de survie sans MTEV des patients de Kaplan-Meier

Les résultats de l'analyse multivariée sont reportés dans la **Figure 3**. Les variables indépendamment associées à la survenue de la MTEV étaient les antécédents de MTEV (HR = 7,14 ; IC95% [3,13 – 16,3] ; $p < 0,0001$), l'IMC au début du suivi (HR = 1,079 ; IC95% [1,011 – 1,152] ; $p = 0,023$) et la prise d'Imtor (HR = 2,694 ; IC95% [1,025 – 7,068] ; $p = 0,044$). Les variables « âge au début du suivi » et « néoplasie au cours de la greffe » n'étaient pas significatifs (respectivement HR = 1,014 ; IC95% [0,98 – 1,05] ; $p = 0,42$ et HR = 2,084 ; IC95% [0,883 – 4,92] ; $p = 0,094$).

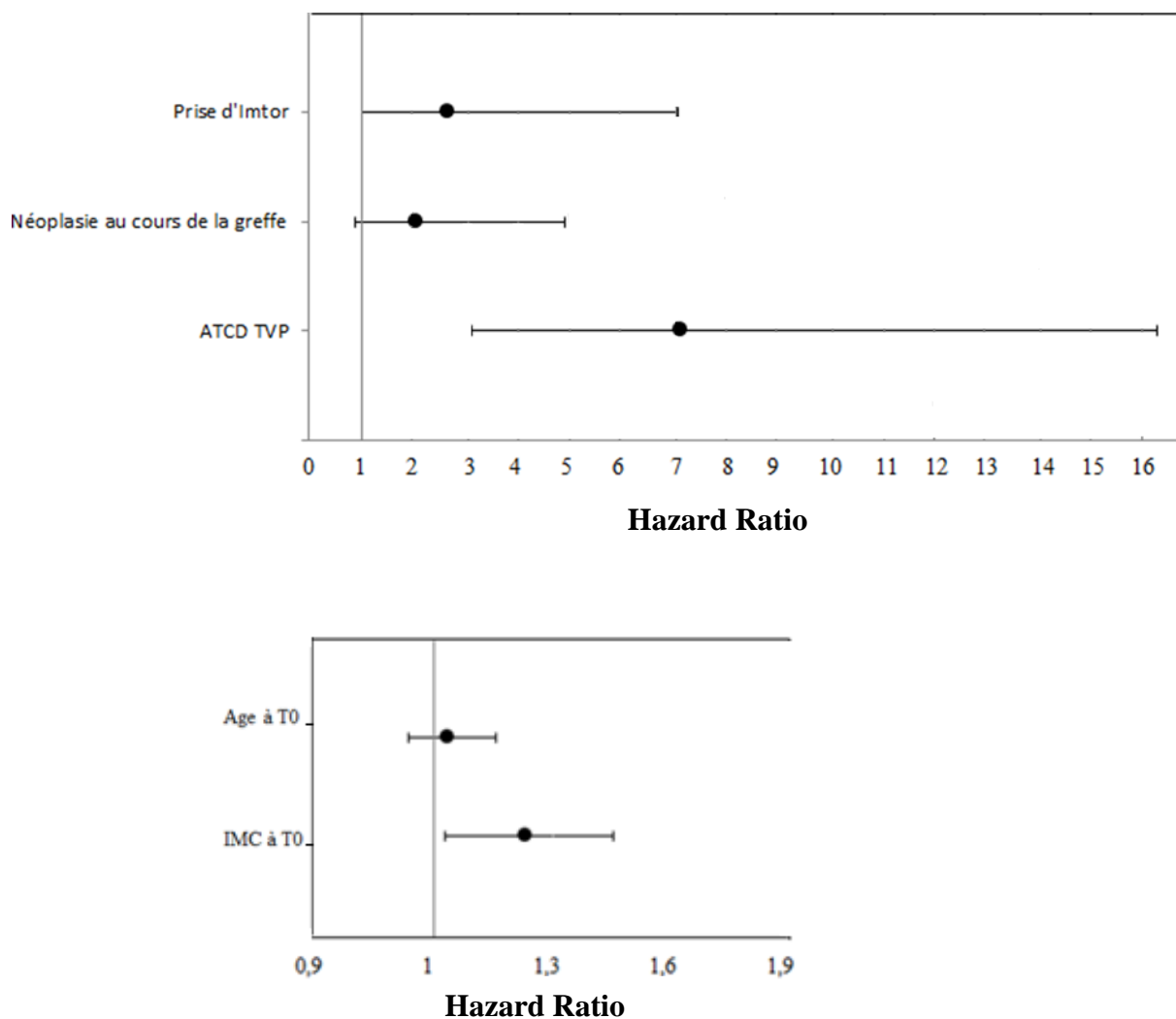


Figure 3 : analyse multivariée des déterminants de la survenue de la MTEV

Analyse descriptive des patients ayant fait une MTEV

Dans le groupe « Imtor + », un facteur déclenchant était retrouvé dans plus de la moitié des cas (8/15). Il y avait 4 récurrences de MTEV à l'arrêt du traitement anticoagulant et 3 accidents hémorragiques (**Tableau VII-a**). Dans le groupe « contrôle », près de 75% des événements avaient un facteur favorisant (11/14). Il y avait 4 récurrences et 3 accidents hémorragiques (**Tableau VII-b**).

Genre	Age	ATCD TVP	IMC (Kg/m ²)	Localisation	Facteur déclenchant	Délai de survenue (en mois)	Délai par rapport à la greffe (ng/ml)	T0 Certican (ng/ml)	Durée de traitement	Récidive	Accident hémorragique	Traitement Imtor	
Sujet 1	Femme	69	oui	28,6	TVP	Aucun	14	140	4	12 mois	non	non	Arrêt à la fin des AVK
Sujet 2	Homme	40	oui	27,7	EP	Lymphome B dans l'année	9	21	4,4	9 mois	A 2 mois de l'arrêt AVK à vie	non	Pas de changement
Sujet 3	Femme	61	oui	23,8	TVP	Mutation hétérozygote du facteur V	84	123	4,7	6 mois	A 3 mois de l'arrêt AVK à vie	non	Pas de changement
Sujet 4	Homme	66	non	27	EP + TVP	Aucun	25	157	4,8	à vie	non	non	Pas de changement
Sujet 5	Homme	65	non	27	EP + TVP	Aucun	76	274	8,3	à vie	non	non	Pas de changement
Sujet 6	Homme	58	non	32,9	EP	Cancer amygdalien actif	2	113	3,7	à vie	non	non	Pas de changement
Sujet 7	Homme	63	oui	23,7	EP	Aucun	1	63	5,2	à vie	non	Hématome à M1	Relai par Ciclosporine
Sujet 8	Femme	67	non	29,8	TVS	Aucun	3	154	2,5	1 mois	A 2 ans de l'arrêt AVK à vie	non	Pas de changement
Sujet 9	Homme	50	non	31	TVP	Aucun	22	26	4,8	6 mois	non	Hématome à M5	Arrêt à M5
Sujet 10	Femme	70	non	29,2	TVP	Fracture récente du col fémoral homolatéral	32	227	5,3	A vie (FA)	non	Hématome à M3	Arrêt à 1 mois (cicautisation)
Sujet 11	Homme	60	non	18	EP + TVP	Adénocarcinome à cellule claire	3	139	5,7	17 mois	A 3 ans de l'arrêt AVK 16 mois	non	Arrêt à la 2e récidive
Sujet 12	Homme	57	non	26,3	EP + TVP	Mutation MTHFR de novo Polyglobulie	19	131	3,4	8 mois	non	non	Pas de changement
Sujet 13	Homme	64	non	40,4	TVP	Thrombophilie pré greffe	59	151	3,7	à vie	non	non	Pas de changement
Sujet 14	Femme	52	oui	36	EP + TVP	Aucun	11	11	3,6	à vie	non	non	Arrêt
Sujet 15	Homme	32	non	29	TVP	Mutation facteur II de novo mélanome localisé	3	21	4,9	à vie	non	non	Pas de changement

Tableau VII-a : Description des patients ayant fait une MTEV dans le groupe « Imtor + »

Genre	Age	ATCD TVP	IMC (Kg/m ²)	Localisation	DFG estimé (ml/min)	MDRD	Facteur déclenchant	Délai de survenue (en mois)	Immunosuppression	Durée de traitement	Récidive	Accident hémorragique
Sujet 1	Femme	48	27	TVP	18	Aucun	Aucun	51	Prednisone - Tacrolimus	9 mois	EP à l'arrêt AVK à vie	non
Sujet 2	Femme	76	25,4	TVS	65	Aucun	Aucun	115	Prednisone - Ciclosporine	traitement local	non	non
Sujet 3	Homme	57	27,8	TVP	56	Bloc < 1mois Mutation facteur V		1	Prednisone - Ciclosporine Acide mycophénolique	4 mois	non	non
Sujet 4	Homme	56	23,3	TVP	36	Cancer pulmonaire Syndrome néphrotique		205	Prednisone - Tacrolimus Azathioprine	A vie (FA)	non	non
Sujet 5	Homme	58	25,5	TVP	74	Hémiplégie homolatérale		66	Prednisone - Ciclosporine	A vie	non	AVC hémorragique à 2 ans
Sujet 6	Homme	64	16,7	TVP	50	Mutation MTHFR Polyglobulie		66	Prednisone - Ciclosporine	6 mois	non	Hématome à J7
Sujet 7	Homme	60	22,8	TVS	45	Aucun		168	Prednisone - Ciclosporine	15 jours	non	non
Sujet 8	Homme	60	26,4	TVP	45	M2 de la greffe Voyage en avion		2	Prednisone - Ciclosporine	A vie	non	Hématome à 7 ans
Sujet 9	Homme	68	24,4	TVP	61	Voyage en avion		120	Prednisone - Tacrolimus Acide mycophénolique	A vie	non	non
Sujet 10	Homme	26	32	TVP	26	Déchirure musculaire homolatérale		104	Prednisone - Ciclosporine Acide mycophénolique	3 mois	non	non
Sujet 11	Femme	40	18,3	EP	60	M1 de la greffe		1	Prednisone - Tacrolimus Acide mycophénolique	6 mois	non	non
Sujet 12	Femme	51	32	TVP	65	M3 de la greffe Lymphocele		3	Prednisone - Tacrolimus Acide mycophénolique	9 mois	non	Hématome à J2
Sujet 13	Homme	49	25,6	TVS	40	M3 de la greffe Lymphocele		3	Prednisone - Ciclosporine	4 mois	non	non
Sujet 14	Femme	35	36	TVP	39	Fractures multiples homolatérales		121	Prednisone - Ciclosporine Acide mycophénolique	3 mois	non	non

Tableau VII-b : Description des patients ayant fait une MTEV dans le groupe « contrôle »

IV – Discussion

Il s'agit de la première étude dont l'objectif principal est d'évaluer l'impact de l'évérolimus sur la survenue d'une MTEV en transplantation rénale. Malgré des échantillons différents au début du suivi, (**Tableau II**) nous avons mis en évidence une association indépendante entre la prise d'Imtor et la survenue de la MTEV (HR = 2,69 ; IC95% [1,025 – 7,078] ; $p = 0,044$). La prévalence d'une MTEV dans notre population était de 8,2%. Elle était significativement plus fréquente dans le groupe « Imtor + » que dans le groupe « contrôle » (12,8% versus 5,9% ; $p = 0,028$). Les autres facteurs indépendamment associées à la survenue d'une MTEV étaient les antécédents de MTEV et l'IMC au début du suivi. L'âge et la notion de néoplasie au cours de la greffe étaient associés à la survenue d'une thrombose en analyse univariée mais pas en multivariée.

De multiples essais thérapeutiques ont été réalisés avec l'évérolimus dans le but de réaliser une épargne en ACN ou en corticoïdes en maintenant une efficacité comparable chez des patients à faible risque immunologique¹⁸⁻²³. La survenue de la MTEV est très peu étudiée dans ces essais. Les critères de sécurité et de tolérance principaux étaient les infections, la mortalité, la survenue de cancer, ou la dysfonction chronique du greffon ainsi que les effets indésirables précédemment démontrés (lymphocèle, gingivite, retard de cicatrisation, protéinurie, troubles digestifs, acné, complications métaboliques). L'étude MECANO s'est intéressée à la survenue de MTEV¹⁹. Il s'agissait d'un essai thérapeutique randomisé, ouvert, multicentrique, ayant comme objectif de comparer, à 24 mois, la fibrose interstitielle rénale entre deux populations de greffés, recevant initialement une association de corticoïdes, de ciclosporine et de mycophénolate mophétil. A 6 mois, ils étaient randomisés en deux groupes : l'un recevant une association « corticoïdes / ciclosporine » ($n = 89$) et l'autre recevant une association « corticoïdes / évérolimus » ($n = 96$). A 24 mois de la greffe, la fibrose interstitielle était significativement moins importante dans le 2e groupe (différence moyenne de 6%, IC95% [3 - 10%], $p = 0,01$). Dans l'analyse de sécurité, il y avait 10 TVP et 2 EP dans le groupe « corticoïdes / évérolimus » contre 3 TVP et aucune EP dans le groupe « corticoïdes / ciclosporine ». Cette étude est le premier essai thérapeutique, à notre connaissance, à évaluer la survenue de MTEV chez des patients transplantés rénaux sous évérolimus. Pour compléter leur analyse, une sous-étude monocentrique a été réalisée à partir de cette étude, explorant les différents facteurs procoagulants, anticoagulants et fibrinolytiques entre un groupe « Imtor + »

(n = 16) et un groupe « non Imtor » (n =20)¹⁵. Des taux circulants plus élevés de facteur de Willebrand ou de prothrombine, ainsi que des taux plus élevés de facteurs inhibiteurs de la fibrinolyse tels que le TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor) ou le PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) étaient observés dans le groupe « Imtor + ». Les auteurs concluaient à un état procoagulant certain sous évérolimus pouvant expliquer la survenue de la MTEV dans l'étude MECANO.

Plus récemment, en 2018, *Pascual et al*²³ ont réalisé une étude prospective multicentrique de non infériorité évaluant une stratégie « ACN à faible dose / évérolimus / corticoïdes » (n = 1022) versus « ACN dose habituelle / MMF / corticoïdes » (n =1015) sur la survenue du rejet aigu et sur l'évolution de la fonction rénale. L'analyse des effets secondaires faisaient mention d'un risque accru de MTEV dans le groupe recevant de l'évérolimus (RR = 1,41 ; IC95% [1,08 – 1,84]).

L'effet pro agrégant des Imtor n'est pas nouveau. En 1998, *Babinska et al*¹⁶ mettait en évidence *in vitro* chez l'homme, une hyperagrégation plaquettaire induite par la rapamycine en augmentant la sensibilité des plaquettes aux substances proagrégantes (adénosine diphosphate, thrombine) et en stimulant leur dégranulation. De plus, les Imtor ont une forte action antiproliférative sur des cellules non immunologiques tels que les fibroblastes, les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales en réduisant des facteurs pro angiogéniques tel que le VEGF^{24,25}. Cette action antiproliférative peut aboutir à des tableaux de microangiopathie thrombotique (MAT)^{26,27}. Par ailleurs, l'association d'Imtor et de la ciclosporine a été décrite comme facteur de risque surajouté de MAT^{26,27}. Dans notre étude, seul 11 patients avaient de la ciclosporine en association avec de l'évérolimus (**Tableau IV**) et aucun n'a développé de MTEV. Rappelons que les Imtor sont prescrits dans la plupart des situations pour réaliser une épargne en ACN (toxicité clinique et histologique, complication néoplasique de l'immunosuppression).

L'évérolimus est commercialisé sous forme de CERTICAN® depuis 2004. Dans l'avis de la commission de transparence fourni par la Haute Autorité de Santé le 19 juillet 2016, il est rapporté une augmentation d'incidence de MTEV¹². Sa survenue est décrite comme « très fréquente » (correspondant à une incidence > 1/10 patients) contre « fréquente » sur le libellé de décembre 2009 (incidence ≥ 1/100 et < 1/10). D'après la commission de transparence, ces données observationnelles sont tirées des analyses à 12 mois de l'incidence des événements rapportés au cours d'études cliniques randomisées et contrôlées étudiant le CERTICAN® en association avec des ACN et des corticoïdes²⁸⁻³¹. Dans les résultats publiés de ces études, il

n'est pas détaillé l'incidence de la MTEV. Les données internes de pharmacovigilance du laboratoire étant confidentielles, nous n'avons pas pu définir son incidence exacte. Les données des différents réseaux de pharmacovigilance sont très pauvres. Selon la base MedDRA, qui rassemble les cas notifiés par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et des laboratoires pharmaceutiques depuis 1968, seuls 53 cas suspects de phénomènes thromboemboliques veineux ou artériels sont imputables à l'évérolimus et 15 au sirolimus. Le score d'imputabilité est probablement faible du fait du peu de données dans la littérature et de critères chronologiques non prédictifs. Dans notre étude, le délai de survenue d'évènement est très variable par rapport à l'introduction de l'évérolimus (délai médian = 14 mois ; IQR 4,5 – 28,5). Concernant les données disponibles sur l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), un signalement a été déclenché en France par le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) en mai 2017 contre l'évérolimus. Ce dernier concernait des cas de neuropathies optiques et d'œdème papillaire survenus en Allemagne et en Suède³². Aucun signalement n'a été fait concernant la survenue de phénomènes thromboemboliques. Bien que les critères chronologiques semblent non prédictifs et que la validité extrinsèque soit faible, il est nécessaire de déclarer tout phénomène thrombo-embolique sous Imtor afin d'organiser des investigations de plus grande ampleur.

Dans la littérature, peu d'études cliniques s'intéressent à la survenue de la MTEV chez les patients sous évérolimus, hormis l'étude MECANO et sa sous-analyse précédemment décrite. D'autres travaux se sont intéressés à l'impact du sirolimus dans cette maladie. Cette molécule, apparentée à l'évérolimus est moins utilisée à cause de sa tolérance clinique (dyslipidémie, protéinurie, diarrhée). En 2003, *langer et al.*¹⁷, dans une étude monocentrique rétrospective, a comparé deux cohortes de patients transplantés rénaux, l'une recevant une association de « ciclosporine / corticoïde / azathiopine » (n = 136), l'autre recevant une association de « ciclosporine / corticoïde / sirolimus » (n = 254). Le critère de jugement principal était la survenue d'un évènement thrombotique veineux. La durée médiane de suivi était de 34 mois par rapport à la greffe (contre 48 mois dans notre étude). Au total, il n'y avait pas de différence significative dans la survenue d'évènement (n = 7/136 vs 21/254 ; $p = 0,51$).

Concernant les études réalisées dans d'autres greffes d'organes solides, les résultats divergent. En transplantation cardiaque, l'association entre l'utilisation d'Imtor, sous forme de sirolimus et la survenue d'évènement thromboembolique a été démontrée^{33,34}. En 2013, *Thibodeau et al.*³³, dans une étude monocentrique rétrospective, retrouve une association entre

l'utilisation du sirolimus, le BMI et le taux de cholestérol total avec la survenue d'évènement thromboembolique (n= 8/67 dans le groupe « sirolimus » contre n = 9/134 dans le groupe « contrôle »; logrank statistic = 4,66; $p = 0,03$). Cette association était retrouvée en cas d'ajustement sur l'IMC (OR = 2,96 ; IC95% [1,13 – 7,75] ; $p = 0,03$) mais pas sur le cholestérol total ($p = 0,08$). Notre étude retrouve des résultats similaires. En 2015, *Alvarez et al.*, ont analysé la survenue de phénomènes thrombo-emboliques veineux (TVP et EP) dans une large cohorte de transplantés cardiaques (N = 635 patients)³⁴. Les facteurs indépendamment associés étaient l'âge, l'IMC > 30kg/m², une créatininémie > 2 mg/dl et l'utilisation d'évérolimus / sirolimus (OR = 1,87; IC95% [1,07 – 3,27] ; $p = 0,029$). En cardiologie, l'effet procoagulant des Imtor ne se retrouve pas en cas d'utilisation locale. Son action antiprolifératif est même utilisée pour prévenir la thrombose précoce de stent³⁵.

En transplantation pulmonaire, des résultats similaires ont été retrouvés avec le sirolimus : une étude rétrospective monocentrique américaine de 2010³⁶, retrouvait 59 phénomènes thrombo-emboliques veineux sur 278 greffes pulmonaires. En analyse multivariée, l'utilisation du sirolimus (OR = 3,7 ; IC95% [1,69 – 8,88] ; $p < 0,05$) ainsi qu'un score ARS (Acute Rejection Score) (OR = 1,37, IC95% [1,08 – 1,75] ; $p < 0,05$) en étaient indépendamment associés. En 2011, *Ahya et al.* a réalisé le premier essai randomisé multicentrique prospectif évaluant la survenue de MTEV dans une population de transplantés pulmonaires (n = 181)³⁷. Un groupe recevait une association de « tacrolimus / sirolimus / corticoïdes » (n = 87), l'autre, une association « tacrolimus / azathioprine / corticoïdes », (n = 94). Il y avait 17,2% de MTEV dans le premier groupe contre 3,2% dans le deuxième ($p = 0,01$) et une association indépendante avec la prise de sirolimus (OR = 5,2 ; IC95% [1,4 – 19.5] ; $p = 0,01$).

En transplantation hépatique, l'association entre la prise d'Imtor et la survenue de phénomènes thrombo-emboliques veineux n'a pas été rapportée ou observée³⁸⁻⁴⁰. Les populations de ces différentes études sont différentes d'une population de transplantés rénaux avec davantage de comorbidités. Par ailleurs, aucune n'a étudié l'impact de l'évérolimus, plus utilisé de nos jours.

Nos résultats confirment la relation indépendante entre la prise d'évérolimus et la survenue de la MTEV. La force de notre étude réside en son grand effectif par rapport à la population générale des transplantés rénaux d'Amiens depuis 1991 (351 patients analysés sur 1163 patients transplantés soit 30%). Notre travail comporte de nombreuses limites. Par son

design, de nombreux facteurs de confusion ont été décelés. Notre première difficulté fut la période de suivi des deux groupes : le temps d'exposition aux Imtor et donc le temps de suivi, est plus court que celle du groupe contrôle (temps médian d'exposition aux Imtor = 48 mois [20 – 69] ; temps d'exposition médian du groupe contrôle = 60 mois [46 – 156]). L'évérolimus était le plus souvent introduit à distance de la greffe (délai médian d'introduction = 24 mois [4 – 72]) qui constitue un facteur de risque de MTEV. L'utilisation d'un modèle de COX a permis de prendre en compte cette notion de temporalité en intégrant des données censurées. Par ailleurs, les deux cohortes n'étaient pas tout à fait similaires au début de la période de suivi (**Tableau II**), avec des différences significatives sur les variables « âge », « IMC », « diabète », « dyslipidémie » et « prise d'antiagrégant plaquettaire ». Les différences entre les deux groupes ont été prises en compte dans la réalisation du modèle statistique. Ayant un faible nombre d'évènements, nous nous sommes limités à 5 variables d'ajustement pour 29 évènements. Les variables ne constituant pas un facteur de risque démontré de MTEV n'ont pas été prises en considération dans le modèle (diabète, dyslipidémie). Le potentiel facteur protecteur (variable « prise d'AAG » significativement plus élevée dans le groupe « Imtor + ») n'a pas été pris en compte préférant sous évaluer une éventuelle association. Par de nombreuses données manquantes, la variable « bilan de thrombophilie anormal » n'a pas été incluse. La variable « syndrome néphrotique » n'a pas été prise en considération car sa définition ne reflète pas toujours une pathologie glomérulaire au moment de la greffe ou à la fin du suivi. De plus l'effectif était très réduit (n = 6 patients ayant un syndrome néphrotique). Par le faible nombre d'effectifs dans certaines sous-catégories, la variable « néphropathie sous-jacente » n'a pas été retenue (1% de néphropathie lupique dans la population). A l'inverse, des variables ont été forcées dans l'analyse multivariée notamment la prise d'Imtor (objectif de notre étude) et la notion d'une pathologie néoplasique au cours de la greffe, afin de proposer un modèle le plus proche de la réalité clinique.

La prévalence de patient traité par Imtor dans la cohorte amiénoise est d'environ 12% et l'incidence de la MTEV de 9%. Il aurait été difficile d'obtenir des populations suffisantes à partir d'une randomisation aléatoire pour avoir un nombre suffisant d'évènement. L'appariement initial sur la date de la greffe, le début et la fin de suivi auraient été également très difficile. L'appariement secondaire sur la durée d'exposition aux immunosuppresseurs a été envisagé mais cette méthodologie incluait une perte de 150 patients dans l'analyse.

Plusieurs variables peuvent sous-estimer l'incidence de MTEV au sein du groupe « Imtor + ». La période post greffe immédiate est peu prise en compte car seulement 4,3% des patients ont eu des Imtor dans les 3 mois suivant la transplantation. Le temps exposé à l'évérolimus est plus court que le temps exposé aux immunosuppresseurs du groupe contrôle du fait de la méthodologie de constitution de nos échantillons. Il y avait plus de patients sous AAG au début du suivi dans le groupe « Imtor + » (**Tableau II**).

En revanche, d'autres variables confondantes peuvent avoir surestimé la survenue de MTEV dans le groupe « Imtor + », notamment l'âge plus élevé dans ce groupe (56 ans [48 – 61] à l'introduction des Imtor, contre 43,5 ans [36 – 58] dans le groupe « contrôle ») ou la surcharge pondérale (IMC médian = 77 kg/m² pour le groupe « Imtor + » ; IMC médian groupe « contrôle » = 73,5 kg/m² ($p = 0,015$)). L'ajustement statistique a permis de prendre en considération ces différences. Par son aspect rétrospectif, de nombreux critères de confusion non spécifiques (facteur déclenchant de la MTEV) et spécifiques à la transplantation n'ont pas été inclus dans le modèle statistique (prise d'EPO, posologie d'évérolimus, présence d'un rejet aigu, d'une réplacation CMV⁴¹). Seule une analyse descriptive a pu être réalisée (**Tableau VII-a et VII-b**). En cas de survenue de MTEV dans la population « Imtor + », un facteur déclenchant est retrouvé dans un peu plus de 50% des cas (8 cas sur 15). Les stratégies thérapeutiques sont variables dans ce groupe. Dans un tiers des cas, il s'agissait d'une anticoagulation à vie (dont 2 cas sans facteurs déclenchants) et d'une poursuite du traitement par évérolimus, sans récurrence ou complications hémorragiques. Par ailleurs, en cas de poursuite de l'évérolimus et d'un traitement anticoagulant à durée limitée, on observait un taux de récurrence important (4 récurrences sur 5 dont 3 avec un facteur déclenchant). Il est très difficile de proposer une conduite à tenir en cas de survenue d'une MTEV chez des patients sous Imtor compte tenu de l'hétérogénéité de notre échantillon. En l'absence de facteur déclenchant ($n = 7$), les stratégies employées étaient variables (anticoagulation à durée limitée ou illimitée ; poursuite ou arrêt de l'évérolimus) sans aucune supériorité évidente d'une stratégie sur une autre. En revanche, le profil de survenue de la MTEV dans le groupe « contrôle » est différent, avec un facteur déclenchant retrouvé dans plus de 75% des cas et un taux très faible de récurrence malgré des traitements à durée limitée.

En pratique, l'un des facteurs de confusion est la présence d'une pathologie néoplasique en cas d'utilisation d'Imtor. L'impact d'un cancer sur la survenue de la MTEV est bien connu. On estime qu'environ 20 à 30% des premiers épisodes de TVP, sans facteur déclenchant retrouvé, sont associés à un cancer⁴². De même, la présence de pathologies néoplasiques

multiplie de 4 à 7 le risque de développer une MTEV⁴³⁻⁴⁵. Les cancers les plus thrombogènes sont les cancers du pancréas et de l'estomac suivi par les cancers pulmonaires, les lymphomes, les cancers gynécologiques et les néoplasies du tractus urinaire⁴⁶. Concernant les néoplasies cutanées, il y a très peu de données sur les carcinomes épidermoïdes ou basocellulaires. Les mélanomes métastatiques sont très inducteurs de thromboses⁴⁷. Du fait de l'immunosuppression et des infections virales, le profil des cancers est différent en transplantation de celle de la population générale avec davantage de cancers cutanés et du tractus urinaire.

Par leur action antiproliférative, les Imtor ont suscité beaucoup d'intérêt dans la stratégie thérapeutique des patients transplantés en cas de pathologie néoplasique. En prévention primaire, ils ont montré leur intérêt pour éviter la survenue de cancers cutanés et certains autres cancers^{13,48,49}. Ils ont aussi démontré leurs effets protecteurs en prévention secondaire en cas de néoplasie cutanées non mélanodermiques⁵⁰⁻⁵². Leurs intérêts en prévention secondaire dans les autres cancers sont discutables^{13,53}. Leur autorisation de mise sur le marché, en traitement curatif en cas de cancer du rein, du sein métastatique et de certaines tumeurs neuroendocrines⁵⁴ suggère une action bénéfique en prévention secondaire. Dans notre centre, ils sont aisément utilisés en prévention secondaire qu'elle qu'en soit la localisation et le stade du cancer (**Tableau IV**). Bien qu'elle ne ressortît pas significative dans la procédure de sélection automatique descendante, la variable « néoplasie au cours de la greffe » a été forcée pour sa pertinence clinique.

Notre étude ne s'intéresse qu'à la survenue de TVP, TVS et EP. Aucun cas n'est fait de thromboses précoces et tardives de veines du greffon qui conditionnent le pronostic rénal. De multiples travaux ont été conduits pour déterminer les facteurs de risques de thromboses^{27,55-57}. L'utilisation d'Imtor n'était pas retrouvée comme facteur associé.

Les thromboses artérielles n'ont pas été analysées compte tenu de la physiopathologie différente et de nombreux facteurs confondants. De plus les complications cardiovasculaires étant la première cause de mortalité en post greffe, l'impact de l'évérolimus sur le risque cardio vasculaire a été étudié dans ses études de développement.

V – Conclusion

Cette étude monocentrique, rétrospective, est la première étude à mettre en évidence une association indépendante entre la prise d'évérolimus et la survenue d'une MTEV dans une population de patients transplantés rénaux, alors même que ces patients ont de nombreux autres facteurs de confusion (IMC, néoplasie, âge, prise d'antiagrégant, antécédents de MTEV, anomalie du bilan de thrombophilie, présence d'un syndrome néphrotique, polyglobulie...). Des études de plus grandes ampleurs sont nécessaires pour confirmer ces résultats et nous permettre de mieux définir le risque de ce traitement.

VI – Bibliographie

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 2 déc 1999;341(23):1725-30.
2. Silkensen JR. Long-Term Complications in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 3 janv 2000;11(3):582-8.
3. Fowkes FJI, Price JF, Fowkes FGR. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* janv 2003;25(1):1-5.
4. Abbott KC, Cruess DF, Agodoa LYC, Sawyers ES, Tveit DP. Early renal insufficiency and late venous thromboembolism after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis.* janv 2004;43(1):120-30.
5. Référentiel National de Pneumologie – CEP [Internet]. [cité 28 juin 2018]. Disponible sur: <http://cep.splf.fr/enseignement-du-deuxieme-cycle-dcem/referentiel-national-de-pneumologie/>
6. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* août 2015;12(8):464-74.
7. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier M-T, Chanut M, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med.* 16 févr 2010;152(4):218-24.
8. López JA, Chen J. Pathophysiology of venous thrombosis. *Thromb Res.* 2009;123 Suppl 4:S30-34.
9. Parajuli S, Lockridge JB, Langewisch ED, Norman DJ, Kujovich JL. Hypercoagulability in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* avr 2016;100(4):719-26.
10. Kazory A, Ducloux D. Acquired hypercoagulable state in renal transplant recipients. *Thromb Haemost.* avr 2004;91(4):646-54.
11. Julien L-A, Roux PP. mTOR, la cible fonctionnelle de la rapamycine. *médecine/sciences.* déc 2010;26(12):1056-60.
12. CT-14360_CERTICAN_PIS_RI_Avis2_CT14360.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14360_CERTICAN_PIS_RI_Avis2_CT14360.pdf
13. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 24 nov 2014;349:g6679.
14. Résumé des caractéristiques du produit - CERTICAN 0,1 mg, comprimé dispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 sept 2018]. Disponible

sur:<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63177804&typedoc=R>

15. Baas MC, Gerdes VEA, Ten Berge IJM, Heutinck KM, Florquin S, Meijers JCM, et al. Treatment with everolimus is associated with a procoagulant state. *Thromb Res.* août 2013;132(2):307-11.
16. Babinska A, Markell MS, Salifu MO, Akoad M, Ehrlich YH, Kornecki E. Enhancement of human platelet aggregation and secretion induced by rapamycin. *Nephrol Dial Transplant.* déc 1998;13(12):3153-9.
17. Langer RM, Kahan BD. Sirolimus does not increase the risk for postoperative thromboembolic events among renal transplant recipients. *Transplantation.* 27 juill 2003;76(2):318-23.
18. Budde K, Lehner F, Sommerer C, Reinke P, Arns W, Eisenberger U, et al. Five-year outcomes in kidney transplant patients converted from cyclosporine to everolimus: the randomized ZEUS study. *Am J Transplant.* janv 2015;15(1):119-28.
19. Bemelman FJ, de Fijter JW, Kers J, Meyer C, Peters-Sengers H, de Maar EF, et al. Early Conversion to Prednisolone/Everolimus as an Alternative Weaning Regimen Associates With Beneficial Renal Transplant Histology and Function: The Randomized-Controlled MECANO Trial. *Am J Transplant.* 2017;17(4):1020-30.
20. Holdaas H, Rostaing L, Serón D, Cole E, Chapman J, Fellstrøm B, et al. Conversion of long-term kidney transplant recipients from calcineurin inhibitor therapy to everolimus: a randomized, multicenter, 24-month study. *Transplantation.* 27 août 2011;92(4):410-8.
21. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko Š, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med.* 20 déc 2007;357(25):2562-75.
22. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation.* 27 janv 2009;87(2):233-42.
23. Pascual J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y, et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN.* juill 2018;29(7):1979-91.
24. Keller K, Daniel C, Schöcklmann H, Endlich K-H, Kerjaschki D, Johnson RJ, et al. Everolimus inhibits glomerular endothelial cell proliferation and VEGF, but not long-term recovery in experimental thrombotic microangiopathy. *Nephrol Dial Transplant.* oct 2006;21(10):2724-35.
25. Sartelet H, Toupance O, Lorenzato M, Fadel F, Noel LH, Lagonotte E, et al. Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy is associated with decreased expression of vascular endothelial growth factor in kidneys. *Am J Transplant.* oct 2005;5(10):2441-7.

26. Robson M, Côte I, Abbs I, Koffman G, Goldsmith D. Thrombotic micro-angiopathy with sirolimus-based immunosuppression: potentiation of calcineurin-inhibitor-induced endothelial damage? *Am J Transplant.* mars 2003;3(3):324-7.
27. Nava F, Cappelli G, Mori G, Granito M, Magnoni G, Botta C, et al. Everolimus, cyclosporine, and thrombotic microangiopathy: clinical role and preventive tools in renal transplantation. *Transplant Proc.* sept 2014;46(7):2263-8.
28. Cibrik D, Silva HT, Vathsala A, Lackova E, Cornu-Artis C, Walker RG, et al. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation.* 15 avr 2013;95(7):933-42.
29. Shihab FS, Cibrik D, Chan L, Kim YS, Carmellini M, Walker R, et al. Association of clinical events with everolimus exposure in kidney transplant patients receiving reduced cyclosporine. *Clin Transplant.* avr 2013;27(2):217-26.
30. Paoletti E, Marsano L, Bellino D, Cassottana P, Cannella G. Effect of everolimus on left ventricular hypertrophy of de novo kidney transplant recipients: a 1 year, randomized, controlled trial. *Transplantation.* 15 mars 2012;93(5):503-8.
31. Fischer L, Saliba F, Kaiser GM, De Carlis L, Metselaar HJ, De Simone P, et al. Three-year Outcomes in De Novo Liver Transplant Patients Receiving Everolimus With Reduced Tacrolimus: Follow-Up Results From a Randomized, Multicenter Study. *Transplantation.* juill 2015;99(7):1455-62.
32. Zinbryta (daclizumab), docétaxel, inhibiteurs de mTOR, valproate, Mirena, Facteurs VIII : retour d'information sur le PRAC de juin 2017 - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 août 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Zinbryta-daclizumab-docetaxel-inhibiteurs-de-mTOR-valproate-Mirena-Facteurs-VIII-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-juin-2017-Point-d-information>
33. Thibodeau JT, Mishkin JD, Patel PC, Kaiser PA, Ayers CR, Mammen PPA, et al. Sirolimus use and incidence of venous thromboembolism in cardiac transplant recipients. *Clin Transplant.* déc 2012;26(6):953-9.
34. Alvarez-Alvarez RJ, Barge-Caballero E, Chavez-Leal SA, Paniagua-Martin MJ, Marzoa-Rivas R, Caamaño C-B, et al. Venous thromboembolism in heart transplant recipients: Incidence, recurrence and predisposing factors. *J Heart Lung Transplant.* 1 févr 2015;34(2):167-74.
35. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. *N Engl J Med.* 6 juin 2002;346(23):1773-80.
36. Lingaraju R, Blumenthal NP, Mendez J, Hadjiliadis O, Lee JC, Ahya VN, et al. Venous Thromboembolic Disease after Lung Transplantation: Special Focus on Sirolimus. *Open*

Transplant J [Internet]. 18 mars 2010 [cité 25 juin 2018];4(1). Disponible sur: <https://benthamopen.com/ABSTRACT/TOTRANSJ-4-1>

37. Ahya VN, McShane PJ, Baz MA, Valentine VG, Arcasoy SM, Love RB, et al. Increased risk of venous thromboembolism with a sirolimus-based immunosuppression regimen in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. févr 2011;30(2):175-81.
38. Montalbano M, Neff GW, Yamashiki N, Meyer D, Bettioli M, Slapak-Green G, et al. A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications. *Transplantation*. 27 juill 2004;78(2):264-8.
39. Molinari M, Berman K, Meeberg G, Shapiro JA, Bigam D, Trotter JF, et al. Multicentric outcome analysis of sirolimus-based immunosuppression in 252 liver transplant recipients. *Transpl Int*. févr 2010;23(2):155-68.
40. Toso C, Meeberg GA, Bigam DL, Oberholzer J, Shapiro AMJ, Gutfreund K, et al. De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term outcomes and side effects. *Transplantation*. 15 mai 2007;83(9):1162-8.
41. Kazory A, Ducloux D, Coaquette A, Manzoni P, Chalopin J-M. Cytomegalovirus-associated venous thromboembolism in renal transplant recipients: a report of 7 cases. *Transplantation*. 27 févr 2004;77(4):597-9.
42. Imberti D, Agnelli G, Ageno W, Moia M, Palareti G, Pistelli R, et al. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica*. févr 2008;93(2):273-8.
43. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 9 févr 2005;293(6):715-22.
44. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 10 juin 2002;162(11):1245-8.
45. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer*. 28 sept 2010;103(7):947-53.
46. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 5 sept 2013;122(10):1712-23.
47. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 27 févr 2006;166(4):458-64.

48. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN*. févr 2006;17(2):581-9.
49. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. août 2006;19(8):607-20.
50. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 26 juill 2012;367(4):329-39.
51. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 31 mars 2005;352(13):1317-23.
52. Salgo R, Gossmann J, Schöfer H, Kachel HG, Kuck J, Geiger H, et al. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: reduced rate of (pre-)malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant*. juin 2010;10(6):1385-93.
53. Alberú J, Pascoe MD, Campistol JM, Schena FP, Rial MDC, Polinsky M, et al. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 15 août 2011;92(3):303-10.
54. Fiche info - AFINITOR 10 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 août 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64201368#>
55. Ponticelli C, Moia M, Montagnino G. Renal allograft thrombosis. *Nephrol Dial Transplant*. 1 mai 2009;24(5):1388-93.
56. El Zorkany K, Bridson J-M, Sharma A, Halawa A. Transplant Renal Vein Thrombosis. *Exp Clin Transplant*. avr 2017;15(2):123-9.
57. Bakir N, Sluiter WJ, Ploeg RJ, van Son WJ, Tegzess AM. Primary renal graft thrombosis. *Nephrol Dial Transplant*

Résumé :

Introduction : L'évérolimus est un inhibiteur de la voie des mtor utilisé en transplantation rénale en prévention du rejet d'allogreffe. Son utilisation induit état biologique procoagulant. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact de l'utilisation d'évérolimus sur la survenue de maladie thrombo embolique veineuse (MTEV) dans la population de transplantés rénaux Amiénoises.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective évaluant la survenue d'une MTEV dans une cohorte « Imtor + » et une cohorte « contrôle » constituées à partir de la population de patients transplantés rénaux amiénois. Le diagnostic de la MTEV était retrouvé sur les courriers de bilan annuel. La période de suivi commençait à l'introduction de l'évérolimus pour le premier groupe, au moment de la greffe pour le deuxième et se terminait au dernier contact médical.

Résultats : 117 patients ont été inclus dans le groupe « Imtor + » et 234 patients dans le groupe « contrôle ». La MTEV était plus fréquente dans le groupe « Imtor + » (12,8% versus 5,9% ; $p = 0,028$). En analyse multivariée, la survenue de la MTEV était indépendamment associée à l'IMC (HR = 1,079 ; IC95% [1,01 – 1,15]; $p = 0,023$), aux antécédents de MTEV (HR = 7,14; IC95% [3,13 – 16,3]; $p < 0,0001$) et à la prise d'Imtor (HR = 2,694; IC95% [1,025 – 7,078]; $p = 0,044$).

Discussion : Nous avons réussi à mettre en évidence une association indépendante entre la survenue de la MTEV et la prise d'Imtor. Ces résultats confirment les études associant une hypercoagulabilité avec l'utilisation des Imtor.

Conclusion : La prise d'Imtor est indépendamment associée à la survenue de la MTEV. Il est nécessaire d'en tenir compte en pratique clinique.

Mots clés : thromboembolisme veineux, évérolimus, transplantation rénale, étude rétrospective, effets indésirables, immunosuppresseurs.

Abstract:

Objective: Everolimus is an immunosuppressive agent used in kidney transplantation. its use is associated with a biological procoagulant state. We studied the potential association of everolimus with the risk of veinous thromboembolic events (VTE).

Study design: We conducted a monocentric retrospective study in renal transplant recipients in Amiens, from 2012 to 2017. We evaluated two cohorts, one treated with everolimus (« Imtor + » cohort) and the other without (control group). The diagnosis of VTE was assessed by hospitalisation records. The monitoring period began at the introduction of everolimus for the first cohort, and at the date of kidney transplantation for the second and finished at the last medical contact for both.

Results: There were 117 patients in the « Imtor + » cohort and 234 patients in the control cohort. VTE was more fréquent in the first group (12,8% versus 5,9%; $p = 0,028$). In a multivariate model, VTE was independently associated with BMI (HR = 1,079; IC95% [1,011 – 1,15]; $p = 0,023$), VTE background (HR = 7,14; IC95% [3,13 – 16,3]; $p < 0,0001$), and with the use of everolimus (HR = 2,694; IC95% [1,025 – 7,078]; $p = 0,044$)

Conclusion: The use of everolimus is independently associated with VTE.

Keywords: venous thromboembolism, everolimus, kidney transplantation, retrospective study, adverse effects, immunosuppressive agents.